



SISTEMA DE ANÁLISE DE ELETROCARDIOGRAMA PARA AVALIAÇÃO DO CONTROLE AUTÔNOMICO DA FUNÇÃO CARDÍACA

Gabriel de Azevedo Limeira

Projeto de Graduação apresentado ao Curso de Engenharia de Controle e Automação, da Escola Politécnica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Engenheiro de Controle e Automação.

Orientador: Jurandir Nadal

Rio de Janeiro
Março de 2016

SISTEMA DE ANÁLISE DE ELETROCARDIOGRAMA PARA AVALIAÇÃO DO
CONTROLE AUTÔNOMICO DA FUNÇÃO CARDÍACA

Gabriel de Azevedo Limeira

PROJETO DE GRADUAÇÃO SUBMETIDO AO CORPO DOCENTE DO CURSO DE ENGENHARIA DE CONTROLE E AUTOMAÇÃO DA ESCOLA POLITÉCNICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE ENGENHEIRO DE CONTROLE E AUTOMAÇÃO.

Examinado por:

Prof. Jurandir Nadal, D.Sc.

Prof. Frederico Caetano Jandre Assis Tavares, D.Sc.

Prof. Alessandro Jacoud Peixoto, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

MARÇO DE 2016

Limeira, Gabriel de Azevedo

Sistema de análise de eletrocardiograma para avaliação do controle autonômico da função cardíaca/Gabriel de Azevedo Limeira. – Rio de Janeiro: UFRJ/Escola Politécnica, 2016.

XIII, 60 p.: il.; 29,7cm.

Orientador: Jurandir Nadal

Projeto de graduação – UFRJ/Escola Politécnica/Curso de Engenharia de Controle e Automação, 2016.

Referências Bibliográficas: p. 55 – 60.

1. Eletrocardiograma. 2. Controle Autonômico. 3. Função Cardíaca. 4. Heart Rate Turbulence. 5. Turbulência do Ritmo Cardíaco. 6. Doença de Chagas. I. Nadal, Jurandir. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola Politécnica, Curso de Engenharia de Controle e Automação. III. Título.

*A Jesus, que sempre manteve sua
fidelidade para comigo.
A Deus, que me deu força, saúde e
energia para realizar este trabalho.
À minha família, que sempre me
apoiou incondicionalmente para
qualquer caminho que escolhesse.
À minha mãe, que sempre esteve
pronta para ouvir e aconselhar.
Ao meu pai, pelo árduo trabalho e
pelo sustento da família.
Ao meu orientador Jurandir Nadal,
que continuou apostando em mim
mesmo nos meus momentos de
dúvida.
A Alex Chaves Alberto,
companheiro fiel nas horas fáceis e
difíceis*

Agradecimentos

Ao Professor Jurandir Nadal, pela orientação nos momentos de incerteza.

Ao Professor Alex Chaves Alberto, sem o qual este trabalho não existiria.

Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), pelo apoio financeiro.

Aos meus colegas do Programa de Engenharia Biomédica (PEB), cujas contribuições e correções só puderam tornar este trabalho melhor.

Aos professores do curso de Controle e Automação, que buscaram levar os alunos até ao limite mesmo quando isso demandava um esforço muito maior para ensinar, corrigir e avaliar.

Ao Governo Federal, por custear meus estudos durante todos esses anos e sustentar toda a estrutura da qual desfrutei.

À equipe de cardiologia do Hospital Federal Clementino Fraga Filho (HUCFF), que forneceu os dados para a pesquisa e cuja colaboração se tornou essencial

Aos desenvolvedores ao redor do mundo do \LaTeX , que foi usado para formatar este trabalho.

À equipe da Coppe \TeX , por gentilmente disponibilizar o arquivo de estilo usado. Este foi modificado para o contexto da graduação.

Ao doutorando do Programa de Engenharia Biomédica Aluizio D’Affonsêca Netto, que me auxiliou a fazer o experimento no osciloscópio da curva de resposta em frequência da placa de aquisição.

Resumo do Projeto de Graduação apresentado à POLI/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Engenheiro de Controle e Automação.

SISTEMA DE ANÁLISE DE ELETROCARDIOGRAMA PARA AVALIAÇÃO DO CONTROLE AUTONÔMICO DA FUNÇÃO CARDÍACA

Gabriel de Azevedo Limeira

Março/2016

Orientador: Jurandir Nadal

Curso: Engenharia de Controle e Automação

Este trabalho apresenta um software em Matlab para ler arquivos de Eletrocardiograma (ECG), exibi-los na tela e avaliar o controle do sistema nervoso autônomo por meio de uma técnica que analise a Turbulência do Ritmo Cardíaco (TRC). O programa é capaz de decodificar diferentes formatos binários de dados, de detectar cada pico do ECG e de classificar os batimentos. Para a classificação o usuário necessita escolher um batimento padrão único que é comparado com todos os outros por correlação estatística para diferenciar batimentos normais de artefatos. O programa gera uma arquivo texto que indica cada pico de onda R junto com sua respectiva classificação para que este seja analisado pelo programa TRC e gere os seus parâmetros Turbulence Onset e Turbulence Slope. Estes parâmetros foram então calculados para uma base de dados inéditos de pacientes com doença de Chagas acompanhados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

Abstract of Undergraduate Project presented to POLI/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Control and Automation Engineer.

ELECTROCARDIOGRAM ANALYSIS SYSTEM FOR THE EVALUATION OF THE CARDIAC FUNCTION'S AUTONOMIC CONTROL

Gabriel de Azevedo Limeira

March/2016

Advisor: Jurandir Nadal

Course: Control and Automation Engineering

This work presents a MATLAB software that reads Electrocardiogram (ECG) files, shows them on the screen and evaluates the autonomic nervous system through the analysis of a method that analyzes the Heart Rate Turbulence (HRT). The program is capable of decoding different binary data formats, of detecting each ECG peak and of classifying the beats. For the classification the user needs to choose a single unique beat that is compared to all the others by statistic correlation to differentiate normal beats from artefacts. The program generates a text file that indicates each R wave peak along with its classification so that it is analyzed by the HRT program and generates the Turbulence Onset and Turbulence Slope parameters. These parameters were calculated for an original Chagas disease database from followed up patients in the Clementino Fraga Filho University Hospital.

Sumário

Lista de Figuras	x
Lista de Símbolos	xii
Lista de Abreviaturas	xiii
1 Introdução	1
1.1 Apresentação geral do Problema	1
1.2 Objetivos do Projeto	4
1.2.1 Objetivos Gerais	4
1.2.2 Objetivos Específicos	4
2 Revisão Bibliográfica	5
2.1 Coração	5
2.2 Ondas eletrocardiográficas	7
2.2.1 O Eletrocardiograma	7
2.2.2 Complexo QRS	9
2.2.3 Classificação de batimentos	9
2.3 Fração de Ejeção	11
2.4 Turbulência do Ritmo Cardíaco	11
2.4.1 Definição	11
2.4.2 Mortalidade em pacientes pós infarto e TRC	13
2.5 Doença de Chagas	16
2.5.1 Introdução	16
2.5.2 Definição	17
2.5.3 Ciclo evolutivo	17
2.5.4 Breve epidemiologia	18
2.5.5 Formas clínicas	18
2.5.6 Forma Crônica Cardíaca	20
3 Materiais e Métodos	23
3.1 Obtenção do banco de dados	23

3.2	Detecção de Ondas R	27
3.3	Classificação de batimentos	32
3.4	Geração de arquivo para o TRC	33
3.5	Visão geral do Sistema	34
3.6	Coleta de dados de fração de ejeção	34
3.7	Outros aspectos relevantes da implementação	34
3.7.1	Interface gráfica	34
3.7.2	Falha na implementação de marcapasso	36
3.7.3	Processamento em batelada	37
3.7.4	Variabilidade da frequência cardíaca	37
3.7.5	Execução flexibilizada para diferentes bancos de dados	37
3.7.6	Programa proprietário de Schmidt	37
4	Resultados	39
4.1	Introdução	39
4.2	Parâmetros de inicialização	41
4.3	Tela inicial de visualização	42
4.4	Detecção de picos	42
4.5	Classificação	43
4.6	Exibição final	45
4.7	Arquivo de saída para TRC	46
4.8	Ferramentas de análise de Schmidt	46
4.9	Verificação do processamento	48
4.10	Correlação entre Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, Turbulence Onset e Turbulence Slope	48
5	Discussão	52
6	Conclusões	54
	Referências Bibliográficas	55

Lista de Figuras

1.1	Incidência de morte súbita	3
2.1	Diagrama esquemático do coração	6
2.2	Sistema de Condução Elétrica do Coração	8
2.3	Triângulo de Einthoven	9
2.4	Nomenclatura das ondas de um batimento	10
2.5	Tacograma	10
2.6	Ecocardiograma Doppler	12
2.7	Índices no ECG	13
2.8	Ilustração TO_TS	14
2.9	Associação de variáveis de risco com mortalidade total em uma análise de variável única.	14
2.10	Associação de variáveis de risco com mortalidade total em uma análise de variáveis múltiplas.	15
2.11	Curvas Kaplan-Meier de sobrevivência nas populações MPIP e EMIAT	15
2.12	Registro de ECG e pressão sanguínea	16
2.13	Tacogramas da CVP	17
2.14	Sinal de Romãna	19
2.15	Miocardite e fibrose	19
2.16	Morte súbita no Holter	22
3.1	CardioScan	24
3.2	Eletrocardiógrafo Holter	24
3.3	PC+Leitor	24
3.4	Informação técnica gravador	25
3.5	Caixas de papelão	26
3.6	Experimento placa de aquisição	26
3.7	Curva de resposta em frequência da Placa de aquisição.	27
3.8	Esquema de processamento digital	28
3.9	Exemplo de ECG filtrado	28
3.10	Comparação entre média móvel e sinal original	30

3.11	Decaimento de limiar	31
3.12	Ilustração de extrassístole	34
3.13	Diagrama de Blocos do sistema	35
4.1	Acesso à pasta base.	40
4.2	Parâmetros de inicialização.	41
4.3	Tela inicial de visualização	42
4.4	Após clicar em Process Data	43
4.5	Após processamento de picos ser concluído	44
4.6	Mensagem de ajuda após clicar em Process Correlation	44
4.7	Seleção de batimento modelo. A seta laranja aponta para a barra de seleção. O batimento escolhido é aquele localizado à esquerda desta barra, indicado pela seta verde.	44
4.8	Exibição após classificação	45
4.9	Exibição em tela cheia, com exemplo de uma extrassístole	45
4.10	Arquivo de saída para análise TRC	46
4.11	Tela inicial da ferramenta de análise	47
4.12	Interface inicial da ferramenta de análise	48
4.13	Interface padrão de seleção de arquivo	49
4.14	Exemplo de saída com TO e TS	49
4.15	Comparação de média coerente para TO e TS	50
4.16	Gráficos da correlação entre Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, Turbulence Onset e Turbulence Slope	51

Lista de Símbolos

μ	Valor Médio, p. 32
$E[X]$	Valor Esperado de X, p. 32
cov	covariância, p. 32
f	frequência, p. 25
var	variância, p. 32

Lista de Abreviaturas

AD	Analógico Digital, p. 23
CI	Circuito Integrado, p. 23
CVP	Contração Ventricular Prematura, p. 11
DAC	Doença Arterial Coronariana, p. 1
ECG	Eletrocardiograma, p. 2
EMIAT	European Myocardial Infarction Amiodarone Trial, p. 14
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, p. 34
HUCFF	Hospital Federal Clementino Fraga Filho, p. 4
MPIP	Multicenter Post-Infarction Program, p. 14
MSC	Morte Súbita Cardíaca, p. 1
SA	sinoatrial, p. 9
TRC	Turbulência do Ritmo Cardíaco, p. 2

Capítulo 1

Introdução

1.1 Apresentação geral do Problema

Morte súbita cardíaca (MSC) é um evento súbito e inesperado, de causa cardiovascular, que ocorre em menos de uma hora após o início dos sintomas, em indivíduo sem qualquer condição clínica prévia potencialmente fatal ou assintomático nas últimas 24 horas antes do óbito, em caso de morte não testemunhada [1].

A MSC mata anualmente de 250 mil a 300 mil pessoas [2]. No entanto as estatísticas variam porque diferentes definições são utilizadas [3], muitos casos não são reportados [4] ou não são estabelecidos estruturas/protocolos para fazer uma autópsia com o rigor necessário [5].

BRAGGION-SANTOS *et al.* [5] fizeram recentemente um excelente estudo de incidência de MSC através de análises de autópsias em Ribeirão Preto e compararam a realidade brasileira com a internacional. Este estudo tem real valor porque as estimativas nacionais de MSC são raras. A taxa encontrada em Ribeirão Preto foi de 30/100.000 habitantes. Em outros países, variou de 37 a 100/100.000 habitantes, mas a maioria dos estudos reportou incidência em torno de 50/100.000 [5].

BRAGGION-SANTOS *et al.* [5] também observaram que a MSC está muito associada à Doença Arterial Coronariana (DAC), sendo que até 80% dos acometidos possui DAC [3]. Hipertensão arterial sistêmica, diabetes e tabagismo também aumentam o risco de MSC [6]. A patofisiologia da MSC é variada. Grande parte dos casos se dá por DAC, especialmente em homens, mas cardiomiopatias (dilatada, hipertrófica e cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito) e defeitos de condução também estão associados a MSC [7]. Um possível protocolo para diagnóstico patológico pode ser encontrado na Tabela 1 de HARMON *et al.* [4].

DEO e ALBERT [7] fizeram uma revisão bibliográfica completa e abrangente sobre a incidência e a epidemiologia da MSC. A sobrevivência à manobra de ressuscitação cardíaca é muito baixa [8]. A estimativa de sobrevivência às paradas fora do hospital

tratadas por paramédicos é de 7,9% [9]. O risco de MSC aumenta com a idade e é maior para homens e para negros.

DEO e ALBERT [7] postulam que a MSC é uma combinação de uma vulnerabilidade estrutural com um evento ativador. A vulnerabilidade estrutural seria composta principalmente devido às cardiomiopatias citadas acima e à doença coronariana, além de fatores genéticos. O evento ativador seria aquele que ativa o sistema nervoso simpático, o que pode levar a arritmias e MSC. Como exemplo, poderíamos citar atividade física excruciante [10], estresse, depressão [11, 12] e variação diurna/sazonal. A maior parte dos casos se dá pela manhã [13], onde o sistema nervoso simpático está mais ativo. O maior risco de ocorrência de MSC é durante a segunda-feira, enquanto o menor é durante o final de semana [14].

ZIPES e WELLENS [3] apontam para um aspecto da MSC que motiva o presente trabalho: existe uma relação inversa entre o risco e o número absoluto de eventos. Determinados grupos que possuem fração de ejeção <30%, DAC avançada, evento coronariano anterior ou que sobreviveram de parada cardíaca fora do hospital possuem maior risco de MSC, mas o número de casos é pequeno em valor absoluto. A menor amostra dessas populações compensa o risco maior. Por outro lado, existe um grande número absoluto de pessoas que são acometidas de MSC que eram aparentemente normais, mas cujo risco relativo sobre toda a população é mais baixo. Essa relação perversa é demonstrada na Figura 1.1.

Sendo assim, simplesmente conseguir prever a MSC dentro do grupo de alto risco não repercutirá em uma diminuição drástica no número absoluto de casos. A MSC ataca em muitos casos sem aviso, impedindo qualquer ação preventiva. É necessário um método de *screening*, que possa prever na população em geral quem poderá ser acometido por morte súbita cardíaca, pois muitos não apresentam cardiopatia estrutural evidente [16]. Este problema é objeto de estudo e interesse da comunidade científica, no entanto ninguém até o presente momento obteve a solução definitiva.

Por outro lado, existem diversos tipos de terapias para intervir em pessoas com risco, como β -bloqueadores, inibidores de enzima, bloqueadores de aldosterona e dispositivos como o cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). Sendo assim, existem métodos terapêuticos para prevenir a MSC [17].

Através do eletrocardiograma (ECG), uma técnica que busca prever a MSC é a análise da Turbulência do Ritmo Cardíaco (TRC), proposta por SCHMIDT *et al.* [18]. Esta técnica, segundo os estudos desenvolvidos pelo autor da análise, apresenta maior capacidade de separar os pacientes com alto risco de desenvolver morte súbita cardíaca do que as técnicas já estabelecidas, como a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo. Essa técnica foi validada por vários pesquisadores em vários grupos de pacientes [19], de tal forma que atualmente ela pode ser considerada como o "padrão-ouro" para a estratificação de risco de Morte Súbita Cardíaca.

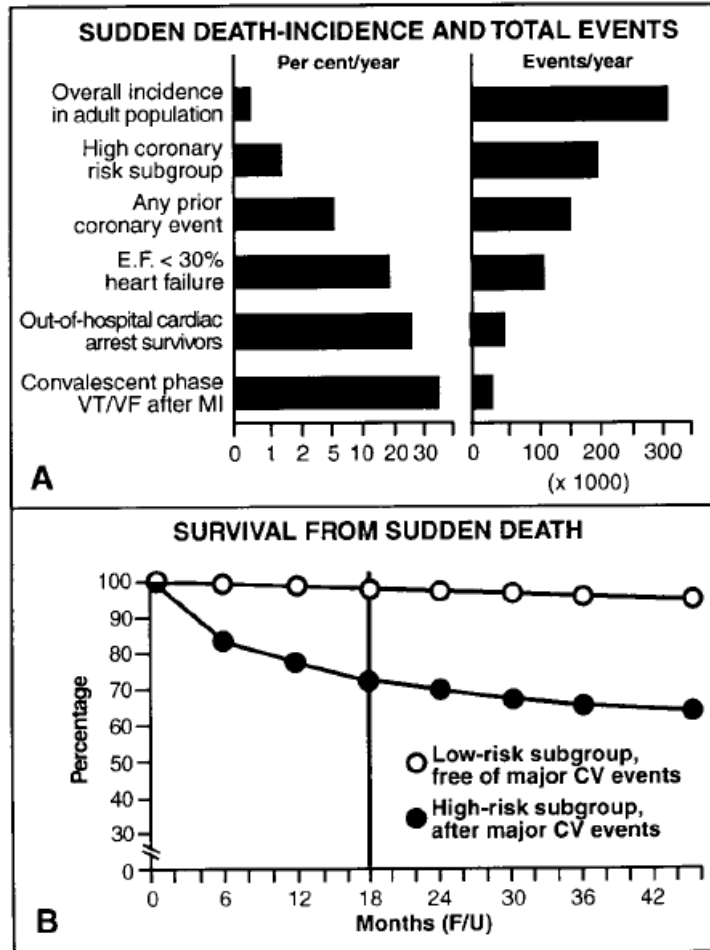


Figura 1.1: A, Incidência de morte súbita e número total de eventos para diferentes grupos populacionais, mostrando relação inversa entre risco e número total de eventos. B, Desgaste sobre um intervalo de 6 a 18 meses em um subgrupo de alto risco comparado com um grupo de baixo risco. Depois de queda brusca inicial, as curvas se tornam paralelas. Reproduzido com permissão de Elsevier, que detém o direito da figura original. Fonte original: BRAUNWALD [15]. Também foi obtida a permissão de Wolters Kluwer Health, que detém o direito do artigo do qual a figura foi extraída. Fonte secundária: ZIPES e WELLENS [3].

No setor de cardiologia Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), um banco de dados de sinais de ECG foi criado ao longo do curso de uma década com centenas de gravações. O médico cardiologista, Roberto Coury Pedrosa, desejava fazer estudos de análise da turbulência do ritmo cardíaco com este banco de dados, mas a investigação proposta não era possível de ser feita através do programa de que ele dispunha. A proposta deste trabalho foi criar uma interface gráfica que gerasse o tipo de pré-análise requisitado para a análise de turbulência do ritmo cardíaco.

1.2 Objetivos do Projeto

1.2.1 Objetivos Gerais

Este trabalho consistiu no desenvolvimento de um sistema computacional que pudesse gerar o arquivo de entrada especificado pelo programa de Turbulência do Ritmo Cardíaco criado por Schmidt e na sua execução para o banco de dados do HUCFF.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Detectar todos os picos do sinal de ECG, de modo a formar o sinal RR.
- Distinguir os batimentos entre as classificações "normal", "ventricular" (também denominado de extrassístole) ou "indefinido".
- Gerar um arquivo texto segundo o padrão requisitado pelo programa de SCHMIDT *et al.* [18].
- Executar o programa de SCHMIDT *et al.* [18] para que este gere os parâmetros Turbulence Onset (TO) e Turbulence Slope (TS).
- Verificar se existe correlação entre a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo e os parâmetros Turbulence Onset e Turbulence Slope.

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

2.1 Coração

O coração possui duas bombas, uma do lado esquerdo e outra do lado direito. Cada lado é dividido em duas câmaras, chamadas de átrio e ventrículo. O átrio é uma bomba de es-corva para o ventrículo, que tem a função de ajudar a enchê-lo. O ventrículo proporciona a força principal de bombeamento para o resto do corpo, através da circulação periférica (lado esquerdo) e da circulação pulmonar (lado direito). O coração possui um mecanismo de válvula que permite que o sangue siga em um fluxo unidirecional. O bombeamento é ocasionado pela diminuição forçada do volume de uma câmara repleta de sangue com um único ponto de saída [20]. Um diagrama esquemático do coração pode ser visto na Figura 2.1.

O coração possui três tipos principais de tecido, o músculo cardíaco e as fibras es-pecializadas de condução e excitação. Quando a célula se encontra em equilíbrio, uma diferença de potencial chamada de "potencial de repouso" é formada entre as partes in-terna e externa da célula devido às diferenças de concentração de íons. A contração e relaxamento dos músculos é regulada por mudanças nessa diferença de potencial. O pro-cesso chamado de despolarização ocorre quando a parte interna da membrana celular fica positiva com relação ao potencial intercelular. Quando uma parte da membrana de cé-lula se despolariza o suficiente para ultrapassar um limiar, a despolarização é capaz de se auto-propagar através do mecanismo conhecido como potencial de ação. Para enten-der o mecanismo do potencial de ação, o leitor deve consultar a referência GUYTON e HALL [20]. A despolarização também é capaz de se propagar para células musculares vizinhas através de junções comunicantes, que são estruturas especiais que permitem o rápido transporte de íons entre células adjacentes. O potencial de ação também causa a contração do músculo cardíaco. Como o potencial de ação se espalha rapidamente, o músculo cardíaco atua como um sincício, ou seja, é capaz de se contrair como alto sin-cronismo e unidade. Após a despolarização, o potencial da célula retorna ao de repouso

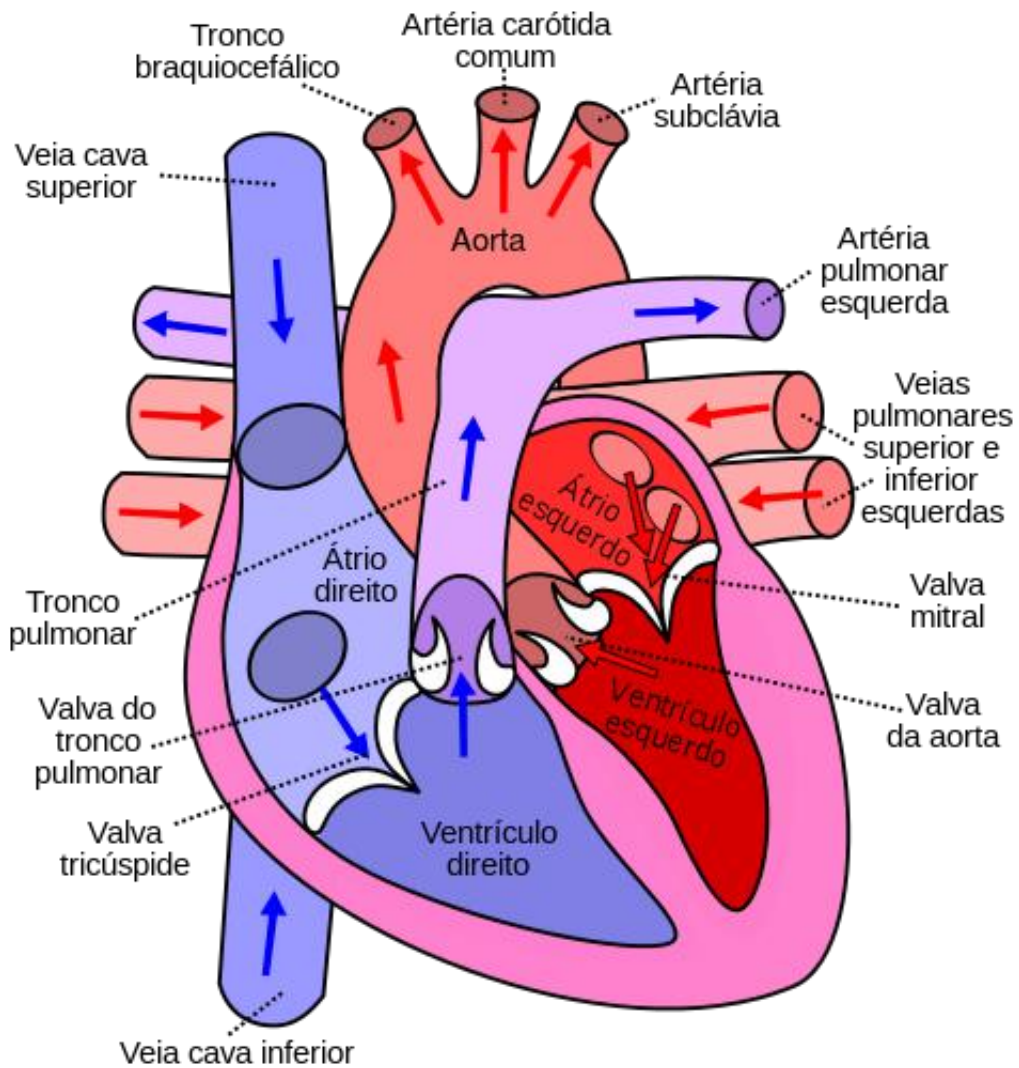


Figura 2.1: Diagrama esquemático do coração. Disponibilizado para domínio público em [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_of_the_human_heart_\(cropped\)_pt.svg?uselang=pt-br](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_of_the_human_heart_(cropped)_pt.svg?uselang=pt-br)

pelo processo de repolarização.

Como foi afirmado anteriormente, o coração possui fibras especializadas para condução e geração de impulsos elétricos. Em condições normais, esse sistema permite que as diferentes câmaras do coração se contraiam no tempo e na ordem requeridos para seu correto funcionamento. O nodo sinusal (nódulo sinoatrial ou nodo S-A) tem um estrutura especial que permite que ele se despolarize sem estímulos exteriores, levando a ciclos de despolarização e repolarização. As vias internodais conduzem o impulso até o nódulo atrioventricular (nodo A-V). Nesta última estrutura o impulso é retardado antes de seguir para os ventrículos. O feixe A-V conduz o impulso para os ventrículos e as fibras de Purkinje facilitam a condução do impulso para todas as áreas do ventrículo [20]. Um desenho que ilustra o sistema de condução do coração é exibido na Figura 2.2.

O nodo S-A tipicamente é o responsável pelo comando do impulso cardíaco por ter uma frequência maior de descarga intrínseca do que o nodo A-V ou as fibras de Purkinje. Ela induz a despolarização por potencial de ação nos outros pontos antes que possam se auto-excitar. No caso de um bloqueio das vias internodais, por exemplo, o nodo A-V pode passar a gerar impulsos no seu ritmo próprio [20].

O nodo S-A e o nodo A-V recebem inervações do nervo vago, do sistema parassimpático. A acetilcolina liberada nas terminações vagais atua nos nodos causando hiperpolarização da membrana, ou seja, tornando-a mais negativa do que o potencial de repouso típico. Isso causa uma redução na frequência cardíaca e um retardo na condução. Já a inervação do sistema simpático distribui-se por todo o coração, e a estimulação deste sistema causa aumento na frequência cardíaca, na velocidade de condução e na força de contração [20].

2.2 Ondas eletrocardiográficas

2.2.1 O Eletrocardiograma

O impulso cardíaco gera uma diferença de potencial entre as regiões do coração, o que gera um campo elétrico resultante. Este campo elétrico é capaz de induzir correntes na superfície do corpo que podem ser detectadas por eletrodos posicionados em lados opostos do coração. O eletrocardiograma é o registro dessa diferença de potencial ao longo do tempo. Existem alguns protocolos de conexão dos eletrodos, mas o mais simples e convencional é o do triângulo de Eithoven, como mostrado na Figura 2.3. Os eletrodos são posicionados nos vértices do triângulo. A derivação, que no triângulo de Eithoven é chamada de I, II ou III, é a diferença de potencial entre dois vértices [20].

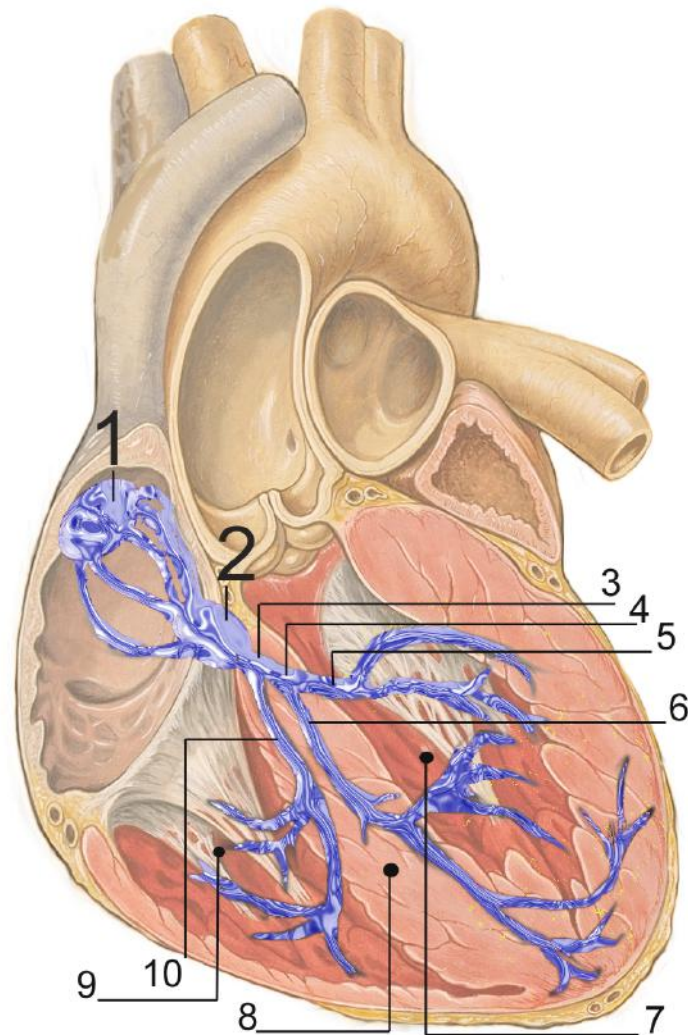


Figura 2.2: Sistema de Condução Elétrica do Coração. Legenda: 1-Nódulo Sinoatrial; 2- Nódulo atrioventricular 3- Feixe de His 4- Ramo esquerdo 5- Fascículo Posterior Esquerdo 6- Fascículo Anterior Esquerdo 7- Ventrículo Esquerdo 8- Septo Ventricular 9- Ventrículo Direito 10 - Ramo Direito. Figura originalmente criada por Patrick J. Lynch, ilustrador médico e C. Carl Jaffe, cardiologista. Modificações foram posteriormente introduzidas por J. Heuser. A figura está disponibilizada sob a licença Creative Commons Attribution 2.5 Generic (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.5/deed.en>) em (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:RLS_12blauLeg.png)

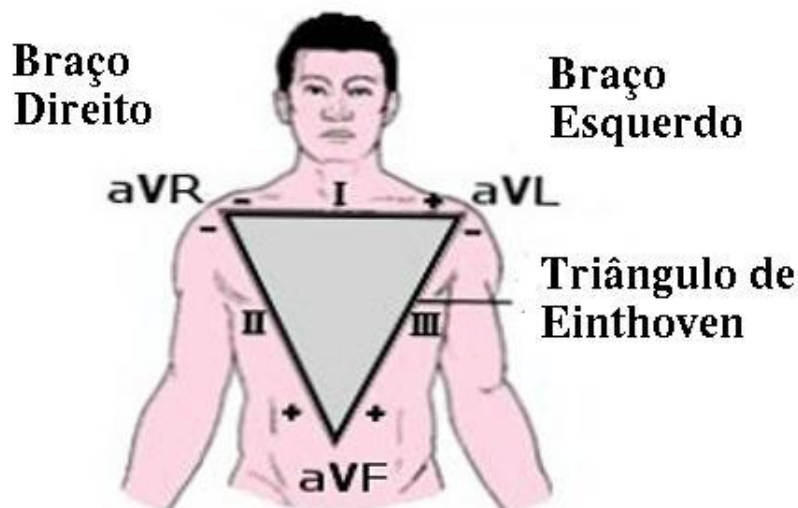


Figura 2.3: Triângulo de Einthoven. EM cada vértice do triângulo é colocado um eletrodo. A polaridade das conexões também está indicada. Figura traduzida da que foi disponibilizada em (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Triangolo_di_Einthoven.jpg). O autor Llorenzi a publicou sob a licença Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>)

2.2.2 Complexo QRS

Um batimento apresenta tipicamente um padrão de ondas: onda P, complexo QRS e onda T (Figura 2.4). Os softwares geralmente demarcam cada batimento pela onda R, pois este tem uma morfologia bem diferente caracterizada por seu pico e marca a condução do septo interventricular para o ventrículo. A onda P é produzida pela despolarização dos átrios. O complexo QRS é produzido durante a contração ventricular. A onda T é produzida durante a repolarização ventricular. A explicação do mecanismo de geração deste padrão de ondas é complexo e foge ao escopo deste trabalho. Além disso, não é um conhecimento indispensável para o entendimento do restante do projeto. O leitor interessado é convidado a ler o capítulo de GUYTON e HALL [21].

A partir do conhecimento das amostras onde as ondas R estão localizadas e da frequência cardíaca, é possível construir o tacograma. O tacograma é uma série temporal derivada do eletrocardiograma [23]. Este consiste simplesmente na diferença entre duas ondas R consecutivas, também denominada "intervalo RR" (ilustrado na figura 2.5).

2.2.3 Classificação de batimentos

A técnica de Schmidt que analisa o TRC necessita de que as extrassístoles sejam diferenciadas entre batimentos normais e indeterminados. Batimento normal é aquele gerado pelo nódulo sinoatrial (SA) e que se conduz normalmente pelos átrios e até os ventrículos, sem distúrbios de condução. Uma extrassístole ocorre quando outra região

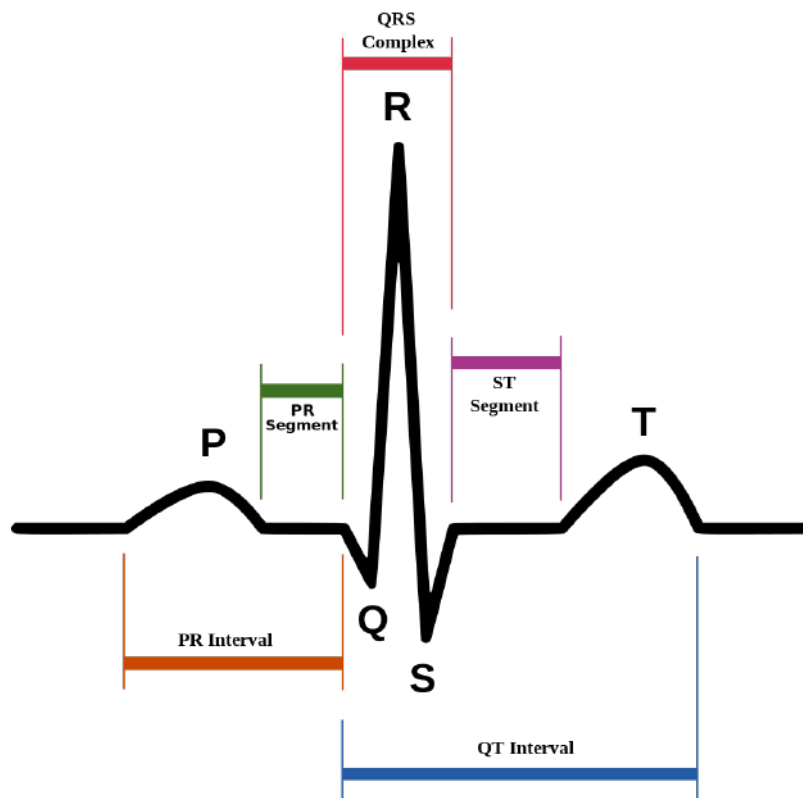


Figura 2.4: Nomenclatura das ondas de um batimento. Disponibilizado para domínio público em [22]

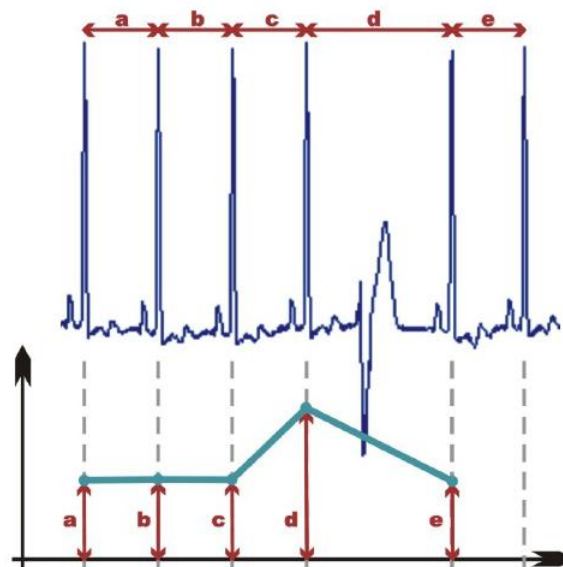


Figura 2.5: Exemplo de construção de tacograma. Reproduzido com permissão de ALBERTO [24]

do coração se excita sozinha e dispara um novo potencial de ação, que portanto não se inicia no nódulo SA. Um batimento indeterminado é tudo aquilo que não se encaixa nas descrições anteriores, podendo ser um pico de ruído de movimentação do paciente, um ruído elétrico ou um batimento com morfologia diferente. Essa morfologia diferente pode ser tanto por uma condição patológica como por uma atuação de marcapasso¹.

2.3 Fração de Ejeção

A denominação sístole é dada para o período de esvaziamento do coração enquanto o enchimento deste é chamado de diástole. Ao final da diástole, após a contração atrial, o ventrículo estará com um volume denominado diastólico final, cujo valor normal está na faixa entre 110 e 120 mililitros. Ao final da sístole, será esvaziado e terá um volume sistólico final, cujo valor normal está na faixa entre 40 a 50 mililitros. O débito sistólico é a diferença entre o volume sistólico final e o diastólico final. A fração do volume diastólico final que é efetivamente enviada para a circulação é chamada de fração de ejeção, cujo valor normal é de 60%. A fração de ejeção é considerada como o marcador convencional da função cardíaca [18].

A fração de ejeção é obtida por imagem através de um exame de Ecocardiograma com Doppler. Um software estima através de processamento de imagem o contorno da parede interna do ventrículo antes e após a sístole. Os modelos tradicionais 2D estimam a fração de ejeção com apenas um plano de corte e fazem hipóteses geométricas sobre a forma do ventrículo esquerdo. A partir da diferença entre os contornos, o software estima a fração de ejeção. Modelos mais recentes fazem a estimativa a partir de vários planos de corte simultâneos e são denominados como equipamentos 4D (3D ao longo da dimensão tempo) [25]. Na figura 2.6 foi feita uma captura de tela de um vídeo de ecocardiograma Doppler 4D com o objetivo de estimar a curva da fração de ejeção.

2.4 Turbulência do Ritmo Cardíaco

2.4.1 Definição

A turbulência do ritmo cardíaco é uma reação bifásica do nodo sinusal [18] ativada por contrações ventriculares prematuras (CVP) descrito por uma rápida aceleração e uma posterior desaceleração cardíaca. (Figura 2.8) Pacientes com mais alto risco de morte pós-infarto apresentam resposta de TRC atenuada ou inexistente. O objetivo da técnica de Schmidt é identificar parâmetros que possam identificar precocemente pacientes que têm maior risco de óbito de uma forma que não dependa de fatores de risco clássicos de Holter, como a fração de ejeção.

¹Muitos pacientes chagásicos estavam em estado clínico grave e precisavam usar marcapasso

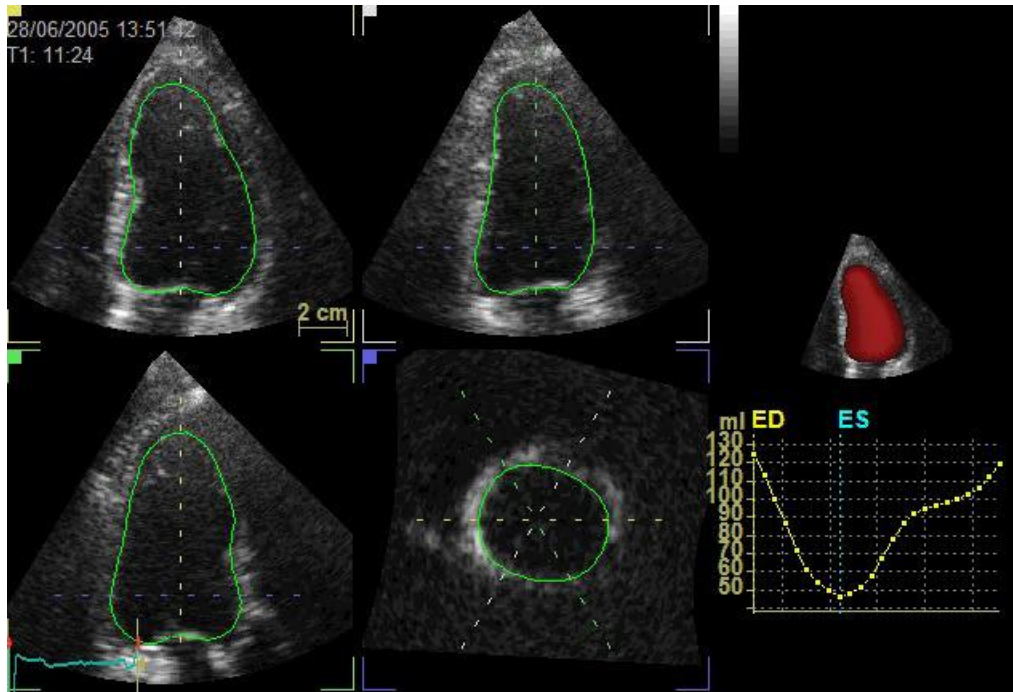


Figura 2.6: Captura de tela um vídeo de ecocardiograma Doppler para fazer a estimativa da fração de ejeção. A figura mostra quatro planos anatomicos alinhados através de uma gravação 4D (3D+tempo) de um ventrículo esquerdo normal, onde as superfícies ventriculares esquerdas (contornos verdes) foram detectadas para cada quadro do filme em todo o ciclo cardíaco. Pontos de referência manuais foram adicionados como círculos verdes. Na curva tempo-volume (canto inferior direito), estão computados os volumes a partir das superfícies detectadas em cada quadro do ciclo cardíaco, junto com os quadros diastólico final (ED) e sistólico final (ES) computados a partir dos valores máximo e mínimo respectivamente. O vídeo se encontra no site (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Semi-automated-quantification-of-left-ventricular-volumes-and-ejection-fraction-by-real-time-three-1476-7120-7-18-S1.ogv?uselang=pt-br>) sob a licença Creative Commons Atribuição 2.0 Genérica (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/deed.pt>). Os autores deste vídeo são Hansegård J, Urheim S, Lunde K, Malm S e Rabben S.

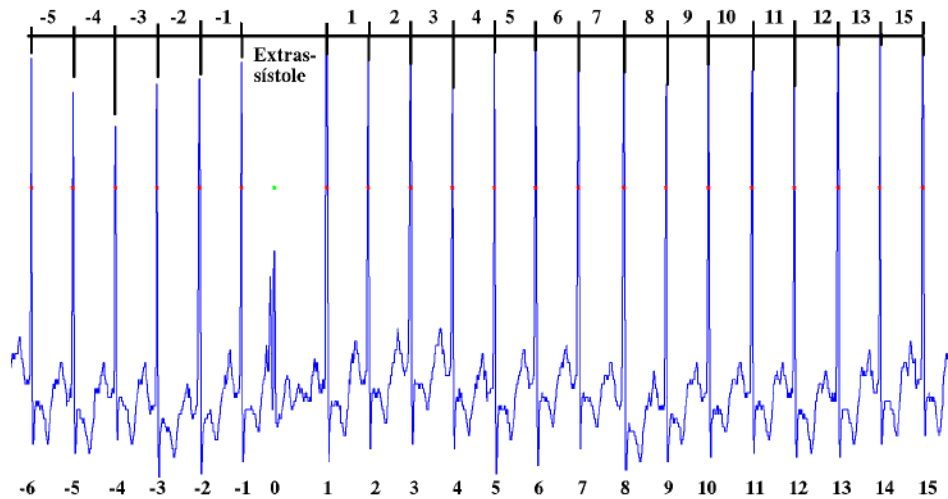


Figura 2.7: Índices no ECG. A fileira de números inferior denota o índice do batimento. A fileira de números superior denota os índices dos intervalos RR utilizados no cálculo dos parâmetros da Turbulência do Ritmo Cardíaco.

Os dois parâmetros da técnica citada são [26]:

1. TO (Turbulence Onset) é a diferença da média dos dois primeiros intervalos RR sinusais após o VPC e os dois batimentos sinusais que antecedem a contração ventricular prematura dividido por esses dois batimentos antecedentes

$$TO = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{(RR_{-2} + RR_{-1})} * 100 \quad (2.1)$$

onde RR_i é o intervalo entre batimentos que (para $i > 0$) se segue à pausa compensatória da contração ventricular prematura ou que (para $i < 0$) precede o intervalo de acoplamento da contração ventricular prematura. Esse cálculo é feito individualmente para cada contração ventricular prematura e depois é feita a média com as observações para gerar um único resultado (Figura 2.7).

2. TS (Turbulence Slope) é a inclinação máxima positiva de uma linha de regressão avaliada sobre qualquer sequência de 5 RRs de batimentos sinusais normais dentro dos 20 intervalos RRs após a contração ventricular prematura. Este valor é obtido em milissegundos por intervalo de RR. Diferentemente do caso anterior, inicialmente é calculado um "batimento médio" por média coerente e então é executado o procedimento descrito anteriormente (Figura 2.7).

2.4.2 Mortalidade em pacientes pós infarto e TRC

O TRC foi validado em duplo cego em SCHMIDT *et al.* [26] no 1º Departamento Médico da Technische Universität München em duas grandes populações independentes de sobreviventes de infarto de miocárdio, a população de Multicenter Post-Infarction

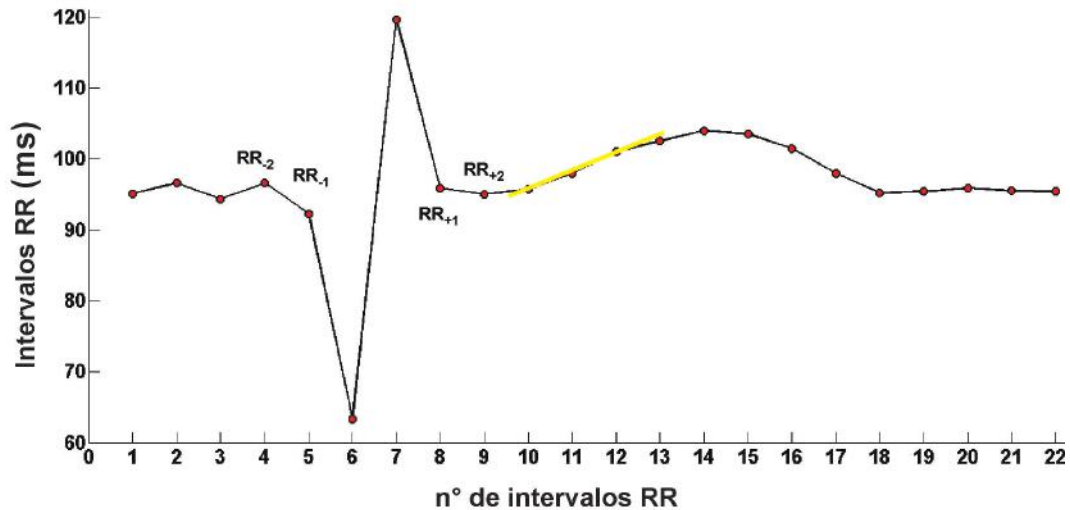


Figura 2.8: Tacograma de TRC correspondente a um padrão típico de um paciente de longa sobrevivida. A reta amarela é um exemplo da reta de regressão por mínimos quadrados que é calculada para cada conjunto de 5 RRs (observar explicação sobre Turbulence Slope no texto).

Program (MPIP) [27] e o grupo placebo do European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) [28]. Níveis considerados normais são $TO < 0$ e $TS > 2,5$ ms/RR. Níveis considerados anormais são $TO \geq 0$ e $TS \leq 2,5$ ms/RR. Na população EMIAT, TS foi a variável única mais forte, enquanto na MPIP foi a segunda mais forte (Figura 2.9). O uso combinado das duas variáveis produziu nas duas populações o maior discriminador de risco (Figura 2.10). A curva Kaplan-Meier de sobrevivência cumulativa tanto para quando apenas uma das variáveis está alterada quanto para quando as duas variáveis estão alteradas está na figura 2.11. Nas duas populações observa-se, portanto, que houve uma associação de TO e TS com a mortalidade.

A explicação sugerida por SCHMIDT *et al.* [26] para o mecanismo fisiológico é que a

Table 1. Association of risk variables with total mortality in a univariate analysis

Variable	MPIP population		EMIAT population	
	Relative hazard (95% CI)	p	Relative hazard (95% CI)	p
Age > 65 years	1.8 (1.1–3.0)	0.02	1.6 (1.1–2.5)	0.02
Previous MI	1.9 (1.2–3.0)	0.008	1.9 (1.2–2.8)	0.004
Mean RR < 800 ms	1.5 (0.9–2.3)	0.1	2.6 (1.7–4.1)	<0.0001
HRV index ≤ 20 units	2.4 (1.5–3.8)	0.0002	2.5 (1.7–3.9)	<0.0001
Arrhythmia on Holter	2.2 (1.4–3.5)	0.0008	2.2 (1.4–3.4)	0.0003
LVEF < 30%	4.0 (2.5–6.4)	<0.0001	2.2 (1.4–3.5)	0.0004
TO $\geq 0\%$	2.1 (1.3–3.4)	0.002	2.4 (1.5–3.6)	0.0001
TS ≤ 2.5 ms/RR	3.5 (2.2–5.5)	<0.0001	2.7 (1.8–4.2)	<0.0001
Combined TO and TS*	5.0 (2.8–8.8)	<0.0001	4.4 (2.6–7.5)	<0.0001

MI = myocardial infarction, RR = RR interval, HRV = heart rate variability, LVEF = left ventricular ejection fraction, TO = turbulence onset, TS = turbulence slope. *TO $\leq 0\%$ and TS ≤ 2.5 ms/RR interval versus TO $< 0\%$ and TS > 2.5 ms/RR interval

Figura 2.9: Associação de variáveis de risco com mortalidade total em uma análise de variável única. Reproduzido com permissão de Springer Science+Business Media. Fonte original: Springer e SCHMIDT *et al.* [26]

Table 2. Relative hazards of individual variables in a multivariate analysis

Variable	MPIP population		EMIAT population	
	Relative hazard (95% CI)	p	Relative hazard (95% CI)	p
Age >65 years	—	—	—	—
Previous MI	—	—	1.8 (1.2–2.7)	0.01
Mean RR <800 ms	—	—	1.8 (1.1–2.9)	0.01
HRV index ≤20 units	—	—	—	—
Arrhythmia on Holter	—	—	—	—
LVEF <30%	2.9 (1.8–4.9)	0.0001	1.7 (1.1–2.7)	0.03
Combined TO and TS ^a	3.2 (1.7–6.0)	0.0002	3.2 (1.8–5.6)	<0.0001

MI = myocardial infarction, RR = RR interval, HRV = heart rate variability, LVEF = left ventricular ejection fraction, TO = turbulence onset, TS = turbulence slope. ^aTO ≥0% and TS ≤2.5 ms/RR interval versus TO <0% and TS >2.5 ms/RR interval

Figura 2.10: Associação de variáveis de risco com mortalidade total em uma análise de variáveis múltiplas. Reproduzido com permissão de Springer Science+Business Media. Fonte original: Springer e SCHMIDT *et al.* [26]

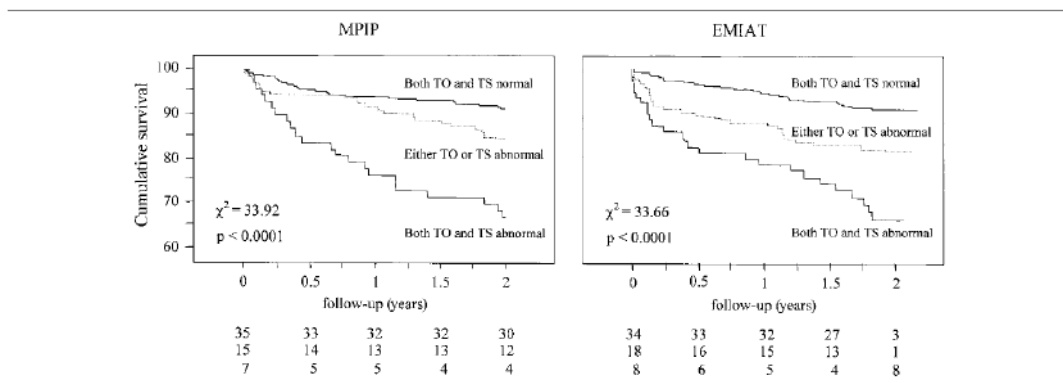


Figura 2.11: Curvas Kaplan-Meier de sobrevivência nas populações MPIP e EMIAT estratificado a três grupos. (TO < 0 e TS > 2,5 ms/RR (ambos fatores normais); ou TO ≥ 0 ou TS ≤ 2.5 ms/RR (um dos fatores anormal); TO ≥ 0 e TS ≤ 2.5 ms/RR (ambos fatores anormais). Reproduzido com permissão de Springer Science+Business Media. Fonte original: Springer e SCHMIDT *et al.* [26]

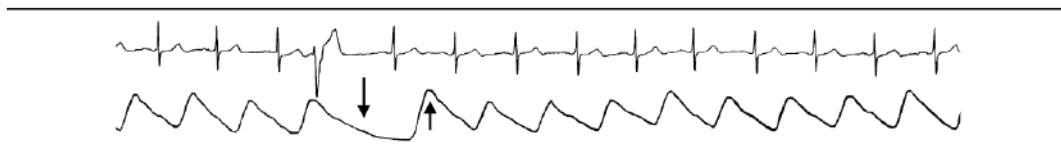


Figura 2.12: Registro de ECG e pressão sanguínea. A onda de pressão sanguínea induzida pela contração ventricular prematura é atenuada (↓). A onda pressão sanguínea induzida pelo primeiro batimento pós-sistólico é maior que o normal (↑). Essa variação na pressão sanguínea pode ser o ativador do TRC. Reproduzido com permissão de Springer Science+Business Media. Fonte original: Springer e SCHMIDT *et al.* [26]

resposta TRC é iniciada por um reflexo barorreceptor. Uma pequena perturbação na pressão arterial causada pela contração ventricular prematura pode ser o ativador do TRC. Essa perturbação é caracterizada por menor amplitude de pressão sanguínea para o batimento prematuro e maior amplitude de pressão sanguínea para o seguinte (Figura 2.12). Quando o sistema nervoso está intacto, o nódulo sinusal responde na forma de TRC. Quando o sistema nervoso autônomo está acometido, a reação é enfraquecida ou inexistente.

A figura 2.13 ilustra a resposta normal e anormal do sistema autônomo. Os tacogramas da referida figura estão sincronizados pelo evento da extrassístole, sendo possível visualizar os RRs anteriores e posteriores a ele. Cada tacograma capturado é representado por uma linha distinta. Na técnica da média coerente, é realizada a média dos tacogramas que estão sincronizadas pelo evento da extrassístole. Eles se referem a batimentos cardíacos que ocorreram em tempos distintos, mas estão descrevendo o mesmo evento. O tacograma em negrito é o resultado da média coerente. A partir deste resultado, observa-se que pacientes com bom prognóstico exibem uma curva característica de aceleração e desaceleração, enquanto em pacientes mais acometidos o sistema nervoso autônomo parece não reagir à perturbação da extrassístole, se mantendo em regime aproximadamente constante.

2.5 Doença de Chagas

2.5.1 Introdução

O detalhamento sobre doença de Chagas que se segue não tem o propósito de fornecer uma descrição completa, senão dar um substrato básico de entendimento do que consiste a doença que acomete os pacientes do banco de dados do estudo. Muito que se segue é baseado na revisão da literatura de PEREIRA e NAVARRO [30], uma excelente referência sobre o assunto.

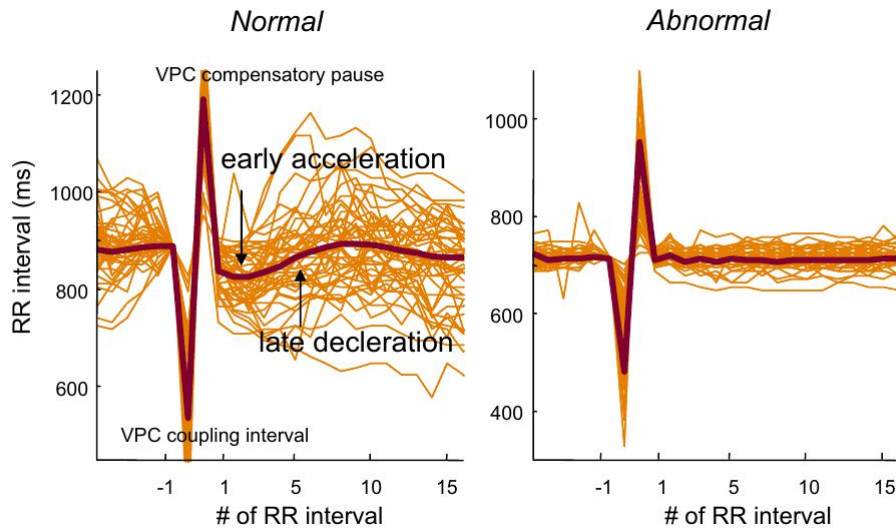


Figura 2.13: Tacogramas da contração ventricular prematura mostrando TRC normal (esquerda) e anormal (direita). TRC é composto de uma fase de aceleração transitente da frequência cardíaca (encurtamento do intervalo RR) imediatamente após uma pausa compensatória seguida por uma gradual e subsequente fase de desaceleração (prolongamento do intervalo RR). Curvas laranja representam tacogramas contração ventricular prematura simples. Curvas marrom-escuro(negrito) mostram a média do contração ventricular prematura sobre 24 horas. Reproduzido com permissão de Elsevier. Fonte original: Elsevier e BAUER *et al.* [29]

2.5.2 Definição

A doença de Chagas, também conhecida como tripanossomose americana, é uma infecção crônica causada por um protozoário flagelado da família Trypanosomatidae, gênero e espécie *Trypanosoma cruzi* transmitida vetorialmente aos seres humanos e outros vertebrados por insetos hematófagos do gênero *Triatoma* (triatomíneos) [30]. Embora o protozoário seja composto de espécie única, existem populações geneticamente distintas de acordo com a localidade, que possuem virulência diferenciada, morfologia e resposta diferente aos exames [31].

2.5.3 Ciclo evolutivo

As formas parasitárias se compõem basicamente das formas amastigotas, tripomastigotas e epimastigotas. O inseto ao picar o animal contaminado é infectado por formas tripomastigotas (morfologia flagelada e delgada) presentes no sangue durante a hematofagia. Estas se transformam nas formas epimastigotas no tubo digestivo do triatomíneo, e passam a se multiplicar por divisão binária. Estas multiplicações mantém o inseto infectado. As formas epimastigotas se transformam em tripomastigotas metacíclicos no intestino posterior e são eliminadas durante a excreção do inseto, que ocorre no mesmo momento em que este se alimenta de sangue. Os tripomastigotas metacíclicos são capa-

zes de penetrar a pele íntegra ou com escoriações causadas por coçadura. Estas formas entram em células locais, perdem os flagelos, se tornam amastigotas e se multiplicam por divisão binária. Após um período de 5 dias, evoluem para as formas epimastigota e então tripomastigota. Daí rompem a célula e circulam pela rede sanguínea e linfática para infectar novas células, reiniciando o ciclo. A forma amastigota mantém a infecção no animal ou ser humano [31].

A doença pode também ser transmitida alternativamente por transmissão vertical (mãe para filho), transfusão de sangue contaminado, transplante de órgãos e transmissão por ingestão oral mediante alimentos contaminados com resto do triatomíneo como cana-de-açúcar e açaí. Acidentes de laboratório envolvendo fezes do inseto, meios de cultura e sangue de animais também são outra forma de transmissão [32, 33].

2.5.4 Breve epidemiologia

A doença de Chagas se encontra principalmente no continente americano. As nações onde dois terços dos carreadores de doença de chagas estão concentrados (Argentina, Chile, Brasil, Paraguai, Uruguai, Bolívia e Peru) fizeram uma cooperação internacional chamada Iniciativa do Cone Sul, para evitar a transmissão vetorial e por transfusão. O sucesso foi tal que alguns países foram considerados "livres" (melhor dizendo, controle efetivo) da transmissão vetorial, como Uruguai(1997), Chile(1999) e Brasil (2006) pela Organização de Saúde Pan Americana [34–36]. No território brasileiro, 100 mil novos casos eram registrados por ano na década de 70. Com o controle, caiu para 10 mil por ano. Em 2013, estimava-se que 3 milhões de pessoas estivessem contaminadas, mas não é possível saber ao certo porque a forma indeterminada da doença é assintomática [37]. A doença de Chagas inicialmente acometia mamíferos e triatomíneos silvestres. A invasão desordenada do ambiente natural, as precárias condições de habitações dos colonizadores pobres, o desflorestamento e a criação de gado permitiram que o homem se expusesse ao triatomíneo e adquirisse a doença. Este encontra nas frestras e rachaduras das precárias habitações rurais um ambiente perfeito para proliferação [38].

2.5.5 Formas clínicas

O diagnóstico clínico da Doença de Chagas só pode ser confirmado por sinais característicos de inoculação como sinal de Romaña (Figura 2.14) e chagoma de inoculação. Essa fase tem alta parasitemia, o que permite um diagnóstico parasitológico [30]. A fase aguda dura de 4 a 8 semanas e é geralmente assintomática ou oligossintomática. No caso oligossintomático, é um estado febril auto-limitado. No caso sintomático, febre prolongada, mal-estar, hepato ou esplenomegalia, linfadenomegalia, edema subcutâneo localizado ou generalizado e sinais de inoculações [39, 40].



Figura 2.14: Seis pacientes com sinal de Romã. Reproduzido com permissão de Elsevier. Fonte original: Elsevier e PRATA [41]

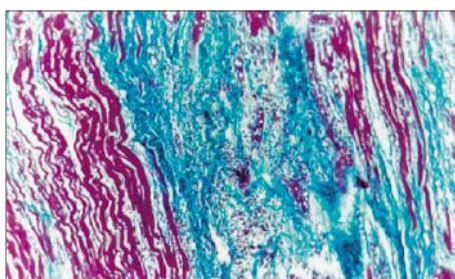


Figura 2.15: Miocardite chagásica crônica. Infiltrado inflamatório e fibrose intensa do miocárdio. Reproduzido com permissão de Elsevier. Fonte original: Elsevier e PRATA [41]

Existe ainda uma forma indeterminada, que possui a presença no parasita mas não possui acometimento cardíaco ou digestivo. Esta fase pode se perpetuar até a morte do paciente, ou evoluir para a forma cardíaca/digestiva. Mas não há nenhum marcador que possa indicar o progresso da doença, logo os pacientes ficam em uma posição de incerteza [30].

MAYA *et al.* [42] propõe que exista quatro mecanismos por trás da patogênese da forma cardíaca de doença de Chagas: dano induzido pelo parasita, dano mediado por auto-imunidade, disautonomia cardíaca e isquemia. COURA [43] demonstrou redução na cardiomiopatia com tratamento anti-tripanosossoma em animais, mostrando a importância da presença do parasita. Segundo MARIN-NETO *et al.* [44], a forma cardíaca é caracterizada por infiltrado inflamatório, morte celular e fibrose reparativa intersticial, que leva a distúrbios de condução, miocardite, contratibilidade reduzida e aneurisma de ponta. (Figura 2.15) [30].

Uma das teorias sobre a patogênese, denominada neurogênica, postula que exista destruição neuronal parassimpática durante a fase inicial da infecção. Os gânglios parassimpáticos seriam mais afetados por estarem mais próximos das paredes dos órgãos

acometidos, enquanto os simpáticos não seriam tão acometidos por estarem mais distantes dos tecidos musculares. Um componente auto-imune também estaria envolvido neste processo [45].

As duas principais formas clínicas de acometimento são a cardíaca e a digestiva. Não é do escopo deste trabalho detalhar a forma digestiva, mas é interessante destacar que a desnervação neuronal explica adequadamente a evolução da forma clínica, constituída por síndromes de megaesôfago (disfagia, dor no peito e regurgitação) e do cólon intestinal (constipação crônica, dor abdominal, obstrução, dilatação). Ocorre perda da peristalse do esôfago e falta de relaxamento do esfíncter esofágico, enquanto o acometimento visceral é caracterizado por destruição dos gânglios neuronais correspondentes e redução da peristalse [46].

2.5.6 Forma Crônica Cardíaca

Estima-se por estudo de eletrocardiogramas que 2% dos pacientes com a forma indeterminada da doença evolua para a forma cardíaca todo ano. Inicialmente as mudanças são leves e inespecíficas, como mudança de segmento ST-T, bloqueio de ramo direito, bloqueio A-V de primeiro grau e baixa voltagem do complexo QRS sem alterações significativas no eletrocardiograma [41].

É mais comum entre 30 e 60 anos, e se caracteriza por arritmia, insuficiência cardíaca associada ou não à forma digestiva. As manifestações clínicas são parecidas com a de outras miocardiopatias dilatadas. A arritmia pode estar associada à síndrome de Stokes-Adams (desmaio e retorno após inconsciência por 30 segundos, consequência do bloqueio do ramo A-V), pré-síncope, síncope (desmaio) ou palpitação. A insuficiência cardíaca é geralmente associada à disfunção sistólica e evolui em geral lentamente [31].

Inicialmente o paciente apresenta insuficiência esquerda, associada a dispnéia aos grandes e moderados esforços. Quando o coração está bem dilatado, é possível ouvir sopros sistólicos decorrentes de insuficiência funcional da válvula tricúspide ou mitral. Fenômenos tromboembólicos são relativamente comuns, podendo atingir diversas partes do corpo, incluindo cérebro, membros inferiores, pulmões, rins e baço [31]. É mais comum na aurícula direita ou no ápice do ventrículo esquerdo [41].

As alterações eletrocardiográficas mais graves, foco deste estudo, são múltiplas, podendo ser bloqueio atrioventricular (bloqueio do ramo direito ou bloqueio da divisão anterosuperior do ramo esquerdo), bradicardia sinusal (com contrações ventriculares prematuras ou alterações da repolarização ventricular), extrassístole ventricular monomórfica ou polimórfica, fibrilação atrial e taquicardia ventricular [31, 41]. Boa parte destes eventos aparece nas gravações do banco de dados estudado, no entanto o objetivo do estudo é apenas detectar extrassístoles isoladas.

O exame radiológico muitas vezes se encontra normal na fase inicial, mas posterior-

mente indica aumento das cavidades do coração com a cardiomiopatia. O ecocardiograma se constitui exame excelente na avaliação da doença, pois permite medir a dimensão das cavidades, espessura das paredes, funções sistólica e diastólica, fração de ejeção, aneurismas e trombos. Os achados mais característicos são aneurisma apical, hipocinesia ou acinesia da parede póstero-látero-basal do ventrículo esquerdo [31].

Uma característica peculiar da forma cardíaca é o aneurisma preferencialmente apical do ventrículo esquerdo com ou sem trombo. É diferente do aneurisma arterioesclerótico por não ser formado de tecido cicatricial. Está diretamente correlacionado com a severidade da cardiomiopatia e em 95% dos casos está relacionado com alterações eletrocardiográficas. Além disso, em 15% dos casos ocorre dor precordial, de característica variante e intermitente [41].

O teste ergométrico de esforço é usado para avaliar a capacidade funcional do paciente, gerar um estímulo para arritmias para que estas sejam avaliadas e avaliar resposta ao tratamento. O Holter, utilizado no presente estudo, permite identificar formas repetitivas e características do paciente e realizar avaliação da resposta a medicamentos e ao marcapasso [31].

RASSI *et al.* [47] desenvolveram um score para pacientes com cardiopatia chagásica crônica que considera exames clínicos e complementares não invasivos (eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma, teste ergométrico, Holter de 24h e variabilidade da frequência cardíaca). Em análise multivariada, seis fatores foram encontrados com maior relação para óbito e formaram um escore. São eles: classe funcional III/IV da New York Heart Association (NYHA) (5 pontos), cardiomegalia ao exame radiológico (5 pontos), déficit contrátil do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma (3 pontos), taquicardia ventricular não sustentada ao Holter (3 pontos), baixa voltagem do complexo QRS (2 pontos) e sexo masculino (2 pontos). Isso permitiu criar um escore de risco baseado na somatória de pontos: baixo (0 a 6 pontos), médio (7 a 11 pontos) e alto risco (12 a 20 pontos). As taxas de óbito em 10 anos da população acompanhada foram de 10%, 44% e 84% respectivamente. Está sendo feito o levantamento de dados clínicos e de exames dos prontuários dos pacientes para montar este escore para o banco de dados do HUCFF. Com estas informações, futuras comparações poderão ser feitas com o TRC e outros métodos que forem desenvolvidos.

Em muitos casos a doença de Chagas cardíaca evolui para morte súbita cardíaca, já descrita na introdução. A figura 2.16 mostra a evolução eletrocardiográfica desse tipo de evento.

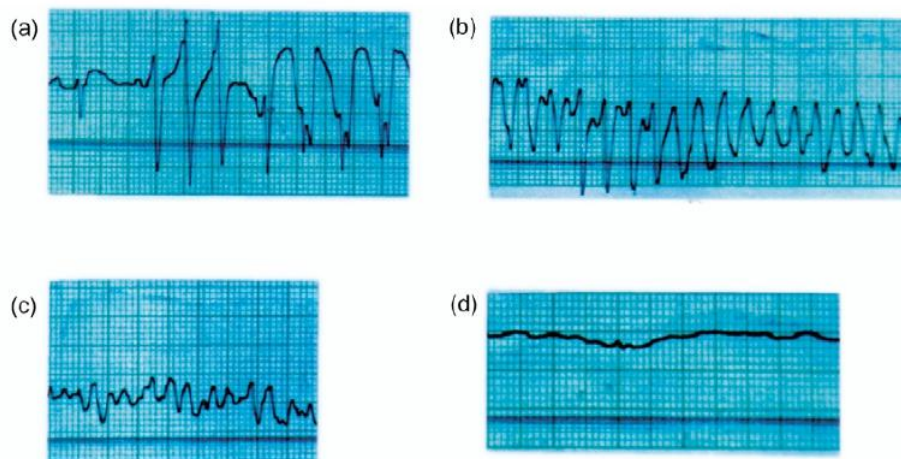


Figura 2.16: Eletrocardiograma dinâmico no caso de morte súbita. Começando com arritmia (a), torsade de pointes (depois de 9s)(b), fibrilação ventricular (depois de 4s) (c), assistolia elétrica após 16 s (d). Reproduzido com permissão de Elsevier. Fonte original: Elsevier e PRATA [41]

Capítulo 3

Materiais e Métodos

3.1 Obtenção do banco de dados

O banco de dados utilizado neste estudo é de pacientes chagásicos acompanhados no ambulatório de cardiopatia do HUCFF (comunicação pessoal). O banco de dados utilizado foi criado a partir dos pacientes acompanhados por um único cardiologista, que dispõe também de uma série de registros clínicos ainda não catalogados e digitalizados.

A coleta e análise dos sinais foi feita pelo software Cardioscan (Figura 3.1), um componente de um sistema de análise cardiográfica para Holter de 24 h. As gravações foram feitas a partir de fitas cassetes (Figura 3.2) e estas foram convertidas a partir de um leitor de fita ligado à placa de aquisição (Figura 3.3). Este sistema prevê análise da variabilidade cardíaca, análises de frequência, arritmias supra-ventriculares e avaliação de segmentos QT e ST. A partir da definição de um batimento padrão, o sistema permite a exclusão de trechos quando estes apresentam alguma diferença na morfologia (extrassístoles, flutters, etc).

O sistema Cardioscan não foi concebido para aplicar a técnica de Schmidt. Sendo assim, foi necessário digitalizar as fitas para que estas pudessem ser processadas pelo programa desenvolvido neste estudo. A digitalização foi realizada por Alex Chaves Alberto, processo que foi realizado no período de outubro de 2011 a outubro de 2012.

Para obter informações sobre a amostragem e frequência de corte, a documentação do gravador foi buscada. A única informação técnica é a disponibilizada na figura 3.4. A documentação da placa de aquisição não foi encontrada (Figura 3.5), portanto um experimento (Figura 3.6) no osciloscópio teve que ser realizado para levantar a curva de resposta em frequência. Ao consultar a documentação na internet dos circuitos integrados (CIs) presentes na placa, foi descoberto que ele possui um conversor analógico digital (AD) de 8 bits. A frequência de amostragem foi obtida considerando o tamanho do arquivo do sinal bruto de ECG, o número de bits de cada amostra (8 bits) e o tempo total de exame (24h). A curva de resposta em frequência obtida pelo experimento está na figura 3.7.



Figura 3.1: Programa proprietário CardioScan disponível no hospital. Reproduzido com permissão de Alex Chaves Alberto.



Figura 3.2: Eletrocardiógrafo Holter em fita cassete utilizado pelos pacientes. Reproduzido com permissão de Alex Chaves Alberto.



Figura 3.3: Leitor de fita digital acoplado a um computador de onde as fitas foram digitalizadas

-Velocidade de gravação	1 mm/segundo
-Fita cassete	C-60 Normal bias
-Rejeição em modo comum	Mínimo 60 dB a 1 Volt pico a pico, 60 Hz
-Resposta de frequência	0,05 a 100 Hz (-3dB)
-Marcador de eventos	Ativado por botão
-Temperatura de operação	De 5 a 45 graus Celsius
-Umidade	10% a 90% não condensada
-Relógio digital	Interno e independente
-Calibração automática	1mV, 60 BPM nos três canais. Ativado por 8 minutos após ligar o gravador.

Figura 3.4: Informação técnica disponível do manual do gravador. Reproduzido com permissão de Alex Chaves Alberto.

Pode-se observar pelo gráfico que a frequência de corte está grosseiramente em torno de 20Hz.

Um arquivo médio tinha 22 MB, mas o arquivo possuía dois canais. Sendo assim, cada canal tinha 11MB. Considerando que a gravação era de 24 horas, que uma hora tem 3600 segundos, que o arquivo tem dois canais e que cada amostra tem um byte, tem-se que:

Considere f como frequência (Hz - $\frac{\text{amostra}}{\text{segundo}}$).

$$f * \left(1 \frac{\text{byte}}{\text{amostra}}\right) * (24\text{horas}) * \left(3600 \frac{\text{segundos}}{\text{hora}}\right) = 11 * (1024) * (1024)\text{byte} \quad (3.1)$$

$$f = 133,5 \quad (3.2)$$

Considerando ainda que o arquivo tem um cabeçalho, que a medição não é exatamente de 24 horas e que as frequências de amostragem geralmente trabalham com múltiplos de 2, concluiu-se que a taxa e amostragem era de 128 Hz.

Das 509 fitas disponíveis, 410 digitalizações foram bem sucedidas. A população total de pacientes do banco de dados é 247, e de aproximadamente 80 pacientes foram registradas duas ou mais gravações. Do total, 174 gravações são de pacientes de sexo masculino

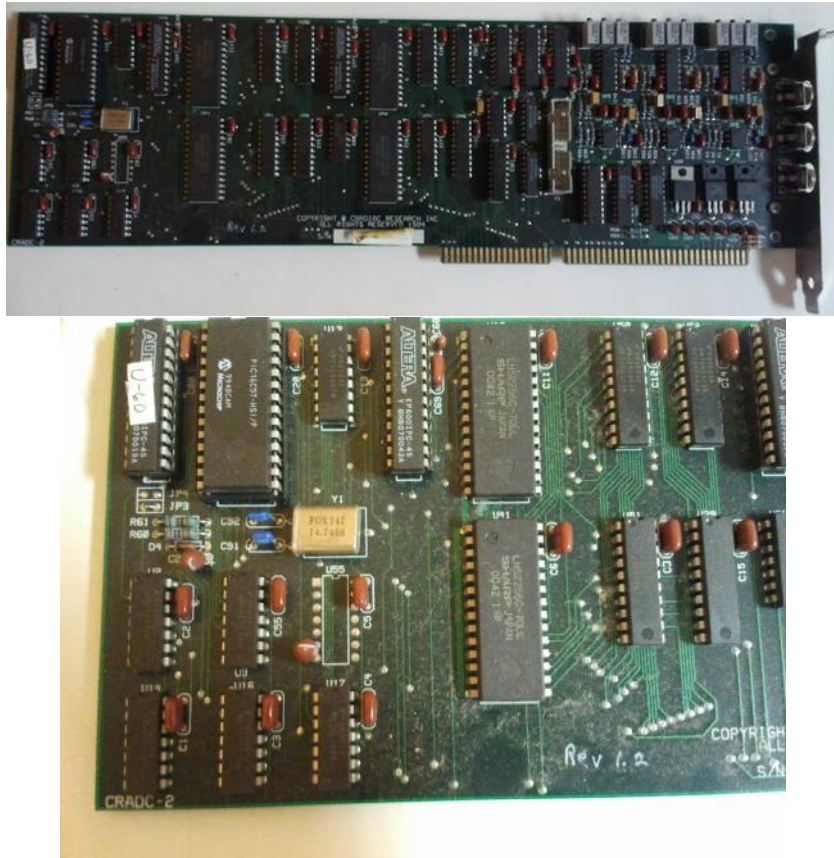


Figura 3.5: Placa de aquisição



Figura 3.6: Experimento para obtenção da curva de resposta em frequência da placa de aquisição.

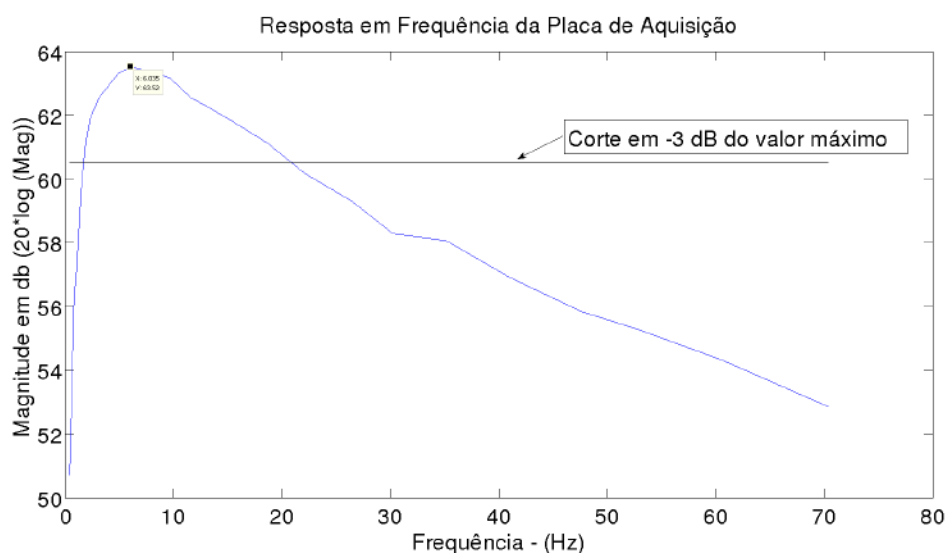


Figura 3.7: Curva de resposta em frequência da Placa de aquisição.

e 236 são de gravações de pacientes do sexo feminino. O período de acompanhamento médico se estendeu de 1992 a 2012. O trabalho de digitalização se deu entre outubro de 2012 a maio de 2013.

Como o banco de dados estava em formato proprietário desconhecido, despendeu-se uma boa dose de tempo e esforço para descobrir qual era o formato binário que foi utilizado para gravar os dados. Na base da tentativa e erro, foi descoberto que o sinal está organizado em primeiro lugar por amostra, sendo subsequentemente organizado por canal. Exemplo: 1^a amostra do 1^o canal → 1^a amostra do 2^o canal → 2^a amostra do 1^o canal → 2^a amostra do 2^o canal → 3^a amostra do 1^o canal → 3^a amostra do 2^o canal... As amostras estão no formato de "unsigned integer" de 8 bits (uint8).

3.2 Detecção de Ondas R

A primeira fase do processamento do sinal de ECG geralmente passa pela detecção da onda R, já descrita na seção de Revisão bibliográfica. Para esta tarefa de detecção, um programa escrito em MATLAB® (The MathWorks, USA) foi disponibilizado no início do projeto por Alex Chaves Alberto (comunicação pessoal). O detector foi desenvolvido por CHAGAS [48] como parte de seu projeto de graduação. Este projeto de graduação contém uma descrição antiga do programa, mas a versão finalmente disponibilizada possui novas funcionalidades, como limiar adaptativo e busca retroativa. Este detector se baseia nos artigos de PAN e TOMPKINS [49] e ENGELSE e ZEELLENBERG [50]. Dos dois artigos, apenas o de PAN e TOMPKINS [49] estava disponível online para ser estudado. O autor não entrou nos detalhes da implementação do detector, ou seja, usou e adaptou este componente que já funcionava para prosseguir com o resto do trabalho. Segundo a documentação original, as fases de processamento são, em sequência (Figura 3.8 e 3.9):

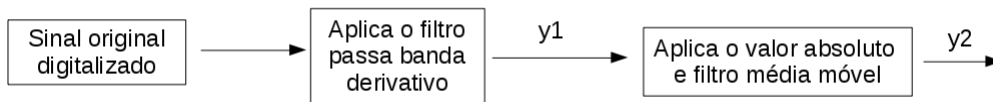


Figura 3.8: Esquema adaptado do original com os passos do processamento digital de sinais. Fonte original: CHAGAS [48]. A permissão para uso foi obtida do autor do referido trabalho.

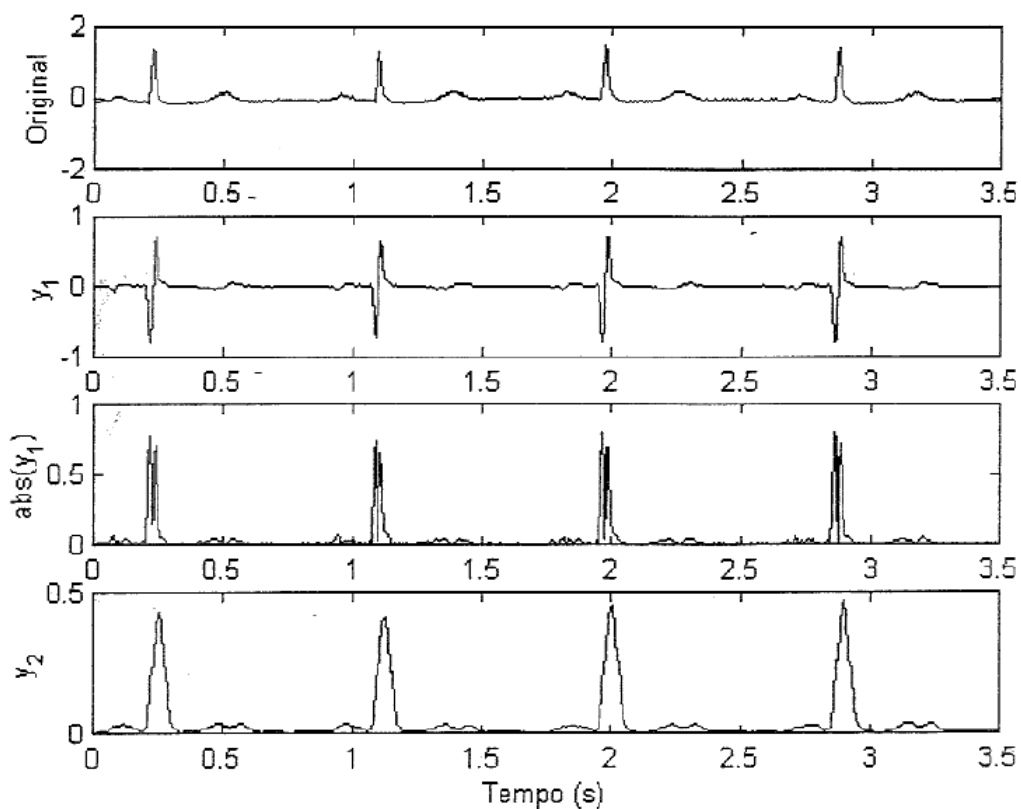


Figura 3.9: Exemplo de um trecho de sinal filtrado pelo esquema da figura 3.8. Fonte original: CHAGAS [48] A permissão para uso foi obtida do autor do referido trabalho.

1. Remoção do nível DC
2. Uso de filtro passa-banda derivativo
3. Obtenção de valor absoluto
4. Uso de filtro de média móvel

O algoritmo possui três fases: fase de aprendizado 1, fase de aprendizado 2 e detecção. A fase 1 precisa de dois segundos para inicializar o limiar de detecção. A fase de aprendizado 2 precisa de dois batimentos para iniciar os intervalos RR médios e seus respectivos valores limites. Os parâmetros se adaptam ao sinal, possibilitando o acompanhamento de diferentes pacientes e de diferentes morfologias dentro de um mesmo paciente.

A abordagem de projeto de filtro escolhido por CHAGAS [48] foi usar o comando `firls` do Signal Processing Toolbox do MATLAB, que projeta um filtro de fase linear FIR que minimiza o erro quadrado ponderado e integrado entre uma função ideal ponto-a-ponto e a resposta em magnitude sobre um conjunto de bandas de frequência desejadas [51]. A escolha da diretiva Hilbert do `firls` garante que para a frequência 0 e para a frequência 1 a resposta de amplitude é igual a zero, e que o filtro possui simetria ímpar. Os filtros são de ordem 10 (atraso de grupo igual a 5) e as frequências de corte são 9 Hz e 40 Hz. O objetivo desse filtro é reduzir a interferência de 60 Hz, a influência do ruído muscular, detecções equivocadas de ondas T de alta amplitude e deslocamentos de linhas de base.

PAN e TOMPKINS [49] usam elevação ao quadrado para acentuar picos e obter tanto máximos quanto mínimos, mas CHAGAS [48] escolheu usar valor absoluto. Esta abordagem não acentua os picos, mas permite comparar máximos e mínimos de maneira equivalente. Posteriormente é aplicado a fórmula de integração com janela de média móvel, cuja fórmula é simples:

$$y(nT) = \frac{1}{N} [x(nT - (N-1)T) + x(nT - (N-2)T) + \dots + x(nT - T) + x(nT)] \quad (3.3)$$

A figura 3.10 mostra a relação entre filtro de média móvel e o sinal original. Nela é possível notar que o pico de QRS se encontra na metade do caminho entre a base e o pico da média móvel. O número de amostras N deve ser igual à maior duração possível para o QRS. Se for maior, poderá confundir o QRS com a onda T. Se for menor, um único QRS poderá gerar múltiplos picos. O tamanho da janela é ajustado de acordo com a frequência para que comporte 50 ms (determinado experimentalmente). O número N deve ser ímpar, pois o atraso neste caso é $\frac{N-1}{2}$.

Durante, o processamento, duas médias de RR são utilizadas. Uma é a média dos oito batimentos mais recentes:

$$RR_{media1} = 0,125 * (RR_{N-7} + RR_{N-6} + \dots + RR_{N-1} + RR_N) \quad (3.4)$$

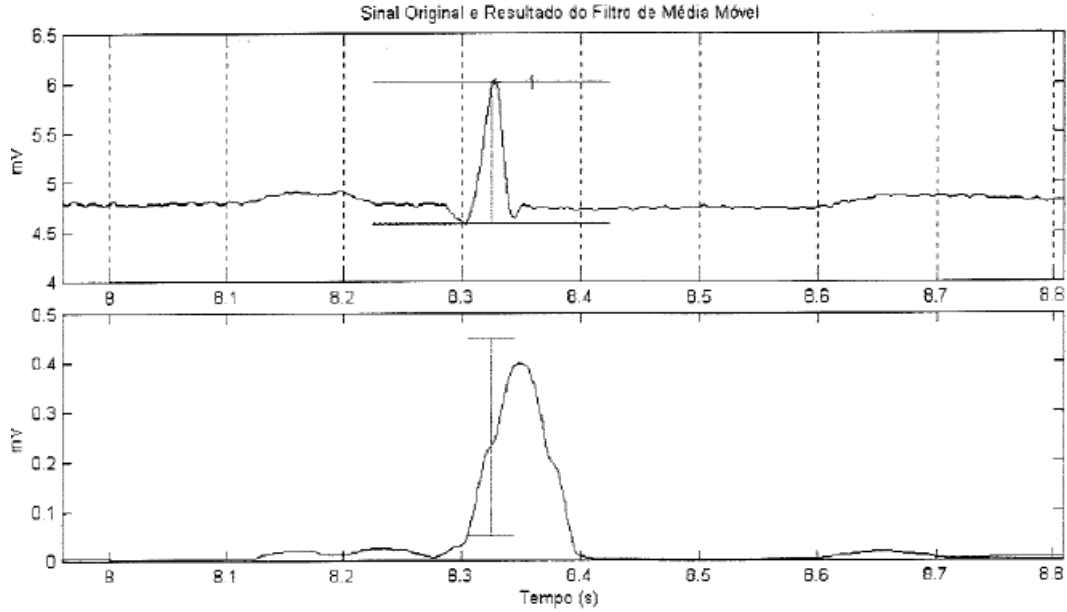


Figura 3.10: Comparação das formas de onda do ECG original e o resultado do filtro de média móvel. Fonte original: CHAGAS [48]. A permissão para uso foi obtida do autor do referido trabalho.

Outra é a média de batimentos que passam por um critério de seleção:

$$RR_{media2} = 0,125 * (RR'_{N-7} + RR'_{N-6} + \dots + RR'_{N-1} + RR'_N) \quad (3.5)$$

onde RR' é o intervalo RR mais recente que ocorreu entre dois limites que são atualizados a cada novo valor de $RR_{Média2}$.

$$RR_{limite inferior} = 0,92 * RR_{Média2} \quad (3.6)$$

$$RR_{limite superior} = 1,16 * RR_{Média2} \quad (3.7)$$

Como mecanismo de segurança, $RR_{Média1}$ é substituído pelo valor de $RR_{Média2}$ sempre que este é menor do que aquele. Isso impede que variações bruscas em função da perda de um batimento venha a prejudicar a média de RRs.

A decisão sobre onde se localizam as ondas R se baseia na comparação entre um limiar e a saída do filtro de média móvel. O limiar é adaptativo com decaimento exponencial de tal forma que após $RR_{Média2}$ ele esteja a 25% do original. A fórmula é repetida a cada iteração:

$$limiar_{novo} = limiar_{anterior} * \exp\left(\frac{\ln(0,75)}{RR_{Média2}}\right) \quad (3.8)$$

Na fase de aprendizado 1, o limiar é inicializado com a metade do valor máximo absoluto dos dois primeiros segundos de sinal. Na fase de aprendizado 2, enquanto $RR_{Média2}$ não está disponível, o decaimento é de 25% em um segundo. Logo que dois batimen-

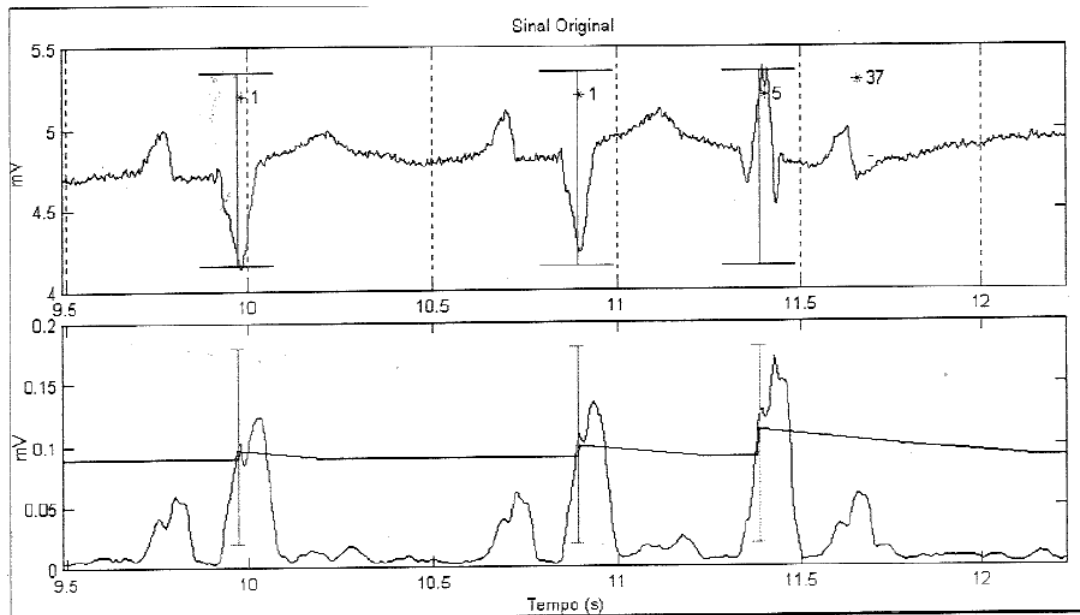


Figura 3.11: Exemplo de decaimento de limiar, atingindo e mantendo um valor mínimo. Fonte original: CHAGAS [48]. A permissão para uso foi obtida do autor do referido trabalho.

tos são localizados, $RR_{Média1}$ e $RR_{Média2}$ são inicializados com o RR inicial. O limiar possui um valor mínimo, determinado empiricamente como 0,09 mV. Uma ilustração do comportamento de decaimento pode ser vista na figura 3.11.

O sinal do filtro de média móvel deve mudar de um valor inferior ao limiar para um superior para que uma região em torno desse cruzamento seja considerada como passível de possuir um complexo QRS. Uma busca de máximo/mínimo local no sinal original é feita numa janela simétrica de 40 ms em relação ao cruzamento de limiar. O máximo local poderia ser representado por $\max(\text{módulo}(y))$. No entanto, y está contaminado por ruído alheio ao processo de condução do coração. Como se dispõe de y_1 , que é uma aproximação da derivada com cancelamento de ruídos e interferências, o cálculo de $\max(\text{módulo}(\int y_1 dy))$ se aproxima de $\max(\text{módulo}(\int y dy))$, que é uma forma alternativa de expressar a busca de máximo/mínimo local. Encontrado o pico, o limiar é atualizado segundo:

$$limiar_{novo} = limiar_{antigo} + lr * (y_2(\text{posicao_pico}) - limiar_{antigo}) \quad (3.9)$$

onde:

1. lr - taxa de aprendizado (utilizou-se 0,6)
2. $y_2(\text{posicao_pico})$ - valor de média móvel para a amostra onde se encontrava o pico do sinal do cálculo descrito acima.

Para evitar falsos positivos, candidatos cujo intervalo do antecessor é menor do que 240 ms são descartados, assim como aqueles abaixo de 40% de $RR_{Média1}$. Isso ajuda a

excluir casos de onda T. Quando não se detecta uma amostra por $2,5 RR_{limite inferior}$, o limiar recebe a metade do valor máximo de y_1 detectado até aquele momento, caso este seja maior do que o limiar mínimo (0,09). Senão, recebe o valor mínimo. O decaimento continua normalmente a partir desse momento. O processo objetiva reestabelecer novo limiar que tenha alguma coerência em caso de perda de detecção de batimento. Caso novamente não seja encontrado um batimento por $2,5 RR_{limite inferior}$ desde que se aumentou o limiar, este é reinicializado segundo as mesmas regras já descritas.

3.3 Classificação de batimentos

O método escolhido para tentar diferenciar o batimento normal do indeterminado é o da correlação em relação a um limiar. Na teoria de probabilidade, a variância é o valor esperado do quadrado do desvio da média. É, portanto, uma medida da dispersão de dados [52]. Em termos de valor esperado, a variância é dada por:

$$var(X) = E((X - \mu)^2) \quad (3.10)$$

μ representa a média da observação. A variância (denominada por s^2), também pode ser definida por:

$$s^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 \quad (3.11)$$

x_i representa cada uma das amostras da observação e \bar{x} representa a média das amostras da observação.

Por sua vez, a covariância é uma medida do grau de interdependência numérica entre duas variáveis aleatórias. É uma medida de como duas observações variam conjuntamente. A fórmula clássica de covariância entre duas medidas é [54]:

$$cov(X, Y) = \frac{1}{n} \left[\sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n x_i \right) \left(\sum_{i=1}^n y_i \right) \right] \quad (3.12)$$

Em termos de valor esperado:

$$cov(X, Y) = E(XY) - E(X)E(Y) \quad (3.13)$$

O cálculo da covariância se reduz ao da variância quando se compara uma observação com ela mesma.

O programa desenvolvido separa uma "janela" em torno de cada um dos picos ¹ e as armazena em uma matriz. Dessa forma tem-se uma "matriz de batimentos". Então esta é

¹Foram usadas em torno de 50 amostras antes e depois, no entanto isso é ajustável e depende obviamente da frequência do sinal. Este valor foi determinado através de inspeção visual por tentativa e erro.

iterada sobre cada uma de suas observações com o objetivo de se obter os coeficientes de correlação.

O coeficiente de correlação é uma medida normalizada de quanto duas observações são dependentes entre si. A normalização permite um modo mais equitativo de comparar conjuntos de batimentos (cada sinal contém um agrupamento distinto) diferentes. O cálculo do coeficiente de correlação é explicado na ajuda do MATLAB da função `corrcoef` [55], utilizado no programa. Para o propósito do que se quer demonstrar, basta dizer que dadas duas observações i e j , o coeficiente de correlação é dado por:

$$R(i, j) = \frac{\text{Covariância}(i, j)}{\sqrt{\text{Covariância}(i, i) * \text{Covariância}(j, j)}} \quad (3.14)$$

O usuário, através da interface gráfica (exibida na parte de resultados), escolhe um batimento modelo considerado normal. Este batimento é comparado com cada um dos outros presentes na "matriz de batimentos" citada acima. Este coeficiente de correlação é comparado com um limiar fixo, no presente estudo estipulado em 0,8.² Acima do limiar, é considerado "positivamente correlacionado". Abaixo do limiar, é considerado "indeterminado".

Por sua vez, os batimentos "positivamente correlacionados" podem ser separados em "normais" e "ventriculares". A classificação "ventricular" se refere à extrassístole ventricular, objeto de estudo do programa do SCHMIDT *et al.* [18]. Como determinado pela técnica do TRC, a extrassístole é definida como um batimento cujo RR em relação ao antecessor é 20% abaixo da média e cujo RR em relação ao sucessor é 20% acima da média. Ou seja, o RR em relação ao antecessor é menor que 80% da média e o RR em relação ao sucessor é maior que 120% da média. Por "média" neste caso entende-se como média móvel simples dos RRs dos 5 últimos batimentos. A figura 3.12, extraída do programa, ilustra esta definição.

3.4 Geração de arquivo para o TRC

O objetivo dos passos anteriores é possibilitar a geração de um arquivo texto no formato requisitado pelo programa de SCHMIDT *et al.* [18]. Este arquivo consiste de uma linha inicial que indica o número total de batimentos e em seguida duas colunas. Na primeira coluna deve ficar uma lista em ordem ascendente da posição das amostras em que picos foram detectados. Na segunda coluna deve estar a respectiva classificação daquele batimento. As possíveis classificações são "N"(normal), "V"(ventricular), "X"(indeterminado) e "P"(marcapasso).

²Esse e outros parâmetros foram estimados por inspeção visual e podem variar dependendo para banco de dados e do quão rigoroso o usuário deseja ser na classificação de batimentos normais.

Diagrama de blocos do Sistema

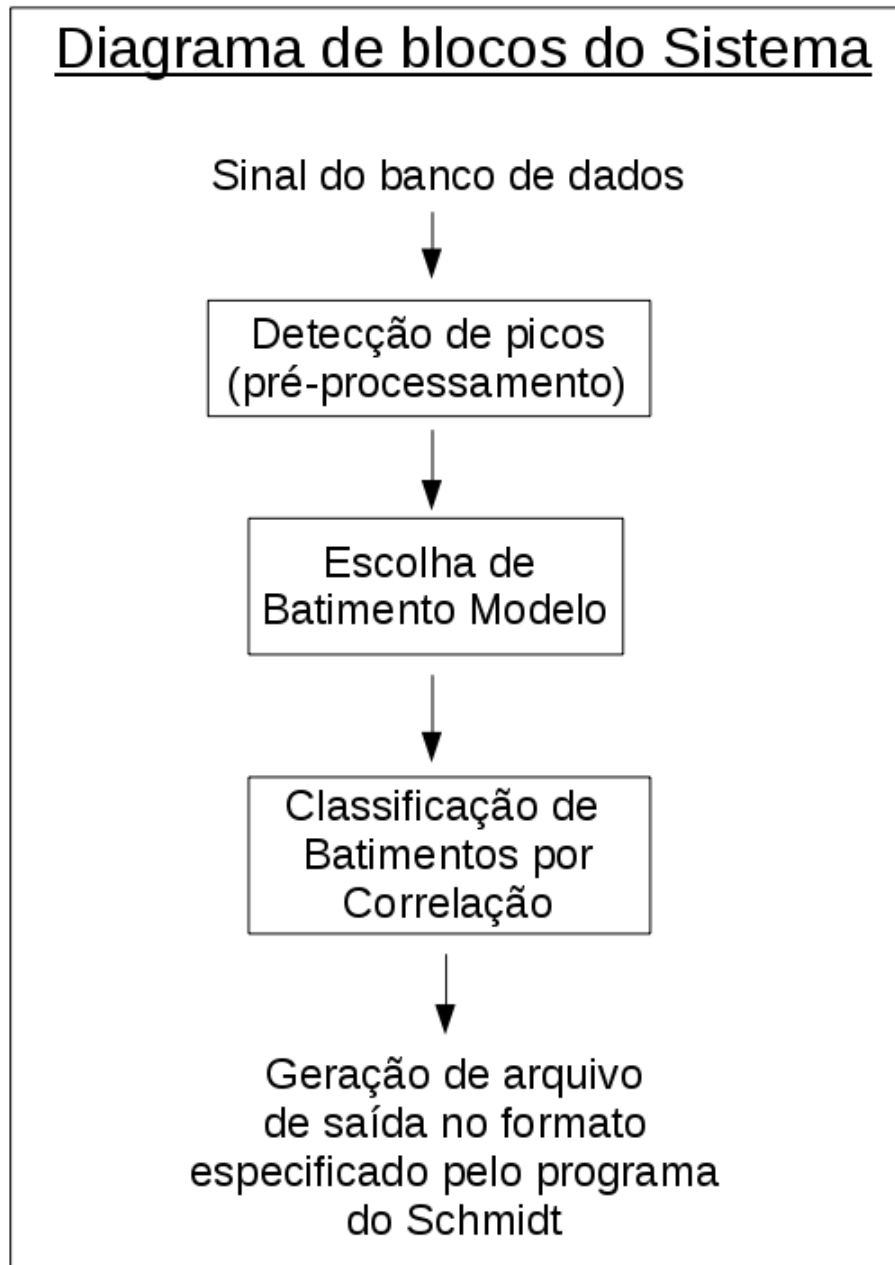


Figura 3.13: Diagrama de blocos do sistema de processamento.

são fornecidos pela própria linguagem. Os comandos tradicionais de plot com seus parâmetros tradicionais não eram úteis para os propósitos do estudo. Portanto, foi necessário utilizar com profundidade a estrutura e os parâmetros por trás da tecnologia de plotagem do MATLAB, que é organizada de forma hierárquica e orientada a objetos.

O MATLAB não consegue carregar para o seu workspace todo o sinal de uma vez só, que é muito extenso (24h). Para gerenciar o avançar e retroceder sobre a visualização, foi necessário manter controle do chamado "position identifier" das funções tipicamente usadas na linguagem C (presente no MATLAB), como fread, ftell, fseek e feof. Dessa maneira apenas a fração necessária no momento era carregada. O processamento para detecção de picos também opera segundo o mesmo princípio.

As especificações para a interface gráfica são:

- Desenvolver interface gráfica intuitiva, de fácil uso e voltada ao público médico. A funcionalidade principal do programa não deve exigir do usuário qualquer conhecimento de programação.
- Permitir trocar facilmente de um canal para outro
- O médico deve poder visualizar o sinal e percorrê-lo com facilidade. Ele deve também poder visualizar as classificações geradas pelo programa, de modo que o processamento seja validado. Cada passo de processamento deve estar individualmente acessível e organizado pelo número do paciente.
- O médico deve também poder ver um plot com detalhes e com a marcação temporal por linhas que ele está acostumado a ver no ECG impresso.
- O software deve ser capaz de trabalhar de maneira flexível com diversos tipos de formatos binários de dados. Cada banco de dados possui sua própria frequência de amostragem e formatação.

3.7.2 Falha na implementação de marcapasso

Tentou-se implementar a detecção de marcapasso, mas isso representou um desafio muito grande. Existem morfologias muito distintas geradas pelas diversas gerações de aparelhos. Em particular a espícula gerada pelo marcapasso é deformada pelo filtro passa-baixas intrínseco do Holter. Até mesmo os médicos que consultamos disseram que realmente era difícil fazer esse tipo de detecção. No entanto, o programa de TRC gera bons resultados mesmo desconsiderando os marcapassos, os quais são incluídos no grupo de "indeterminado".

3.7.3 Processamento em batelada

Como o sinal era extenso e os cálculos fazem uso bem intensivo de computação, o processamento demorava muito³. Diante do banco de dados de mais de 400 gravações, foi percebida a necessidade de automatizar o processo de escolha. Sendo assim, uma interface alternativa permite que o usuário escolha em separado todos os batimentos "modelo", que são armazenados em uma pasta específica. Antes dessa escolha, o usuário precisa indicar quais sinais ele deseja para que os amostras com picos sejam calculadas e armazenadas através de um script de "pré-processamento". Posteriormente à escolha o usuário deve executar um script de "pós-processamento" sobre o mesmo conjunto para que sejam geradas a classificação e o arquivo de saída em arquivo texto. Essa abordagem possibilita que o usuário execute outras tarefas quaisquer enquanto o processamento estiver sendo realizado.

3.7.4 Variabilidade da frequência cardíaca

Uma posterior adição ao programa foi a capacidade de executar algoritmos que avaliem a variabilidade da frequência cardíaca [56]. Esta funcionalidade não será tratada em detalhes por esse estudo. O código foi totalmente revisado, corrigido, reestruturado e adaptado para uso da interface gráfica a partir do código utilizado para a tese de mestrado de ALBERTO [24]. O leitor interessado deve consultar essa referência para mais informações.

3.7.5 Execução flexibilizada para diferentes bancos de dados

Surgiu posteriormente a necessidade de que a leitura binária se estendesse para outro banco de dados, o SEARCH [57], disponibilizado no PEB. Para não criar um programa diferente para cada tipo de banco de dados, foi decidido que o programa deveria ser capaz de ler qualquer banco genérico dadas suas especificações. Para isso é necessário fornecer o número de canais, o tipo de formato de leitura e o número de bytes por amostra. Para entender o que significam esses parâmetros, o leitor interessado deve ler a ajuda do MATLAB referente à função `fread` [58]. O programa assume, como parece ser usual pela experiência do autor, que a organização dos dados segue a hierarquia exemplificada no último parágrafo da seção 3.1.

3.7.6 Programa proprietário de Schmidt

O programa proprietário escrito em C foi disponibilizado no próprio site do autor. A licença de uso do programa permite que ele seja usado apenas para propósitos acadêmicos.

³20 minutos para um sinal de 24 horas em um netbook comum com processador i7

A saída deste programa é um arquivo texto com os valores de TO e TS. Ele permite processamento em batelada, ou seja, é possível que ele calcule os valores de TO e TS para todo um diretório com arquivos RR. Ele exige que seja fornecido a frequência usada para gravar o ECG caso esta seja diferente de 128 Hz. Este programa é patenteado pela GE e a equipe de pesquisa obteve permissão formal por escrito para usar para fins acadêmicos.

Capítulo 4

Resultados

4.1 Introdução

A detecção de picos, a escolha do batimento padrão, a classificação de batimentos e a geração do arquivo de saída serão ilustradas com capturas de tela. A série de capturas de tela se refere a um sinal do SEARCH [57], no entanto as observações são exatamente as mesmas para o banco de dados do HUCFF.

Inicialmente, com o programa MATLAB aberto, o diretório corrente deve estar na pasta do programa, o "ECG_complete_Package". (Figura 4.1). Lá serão encontradas as pastas "correlation_analysis", "data", "peak_samples", "private", "sample_classification", "user_input" e "ventricular_detection". Existem também outras pastas, relacionadas ao processamento de VFC, que não serão discutidas. Além disso, o usuário encontrará as funções "all_in_one_ecg", "clear_analysis", "post_processing", "pre_processing" e "step_ecg_processing". A funcionalidade de cada um deles será explicada a seguir:

- Descrição das pastas

data Pasta que guarda os sinais a serem analisados. Devem estar no formato "nome do arquivo" + ".dat".

peak_samples Pasta que guarda quais amostras foram encontradas pelo detector de picos. Para achar o respectivo valor no tempo, precisa ser dividido pela frequência. É gravado no formato "nome do arquivo" + "-" + "número do canal" + ".mat".

sample_classification Pasta que guarda o arquivo de saída em formato texto para o programa TRC, como indicado na seção 3.4.

private Pasta que guarda as funções de processamento do sinal. É uma pasta especial para a linguagem MATLAB no sentido de que suas funcionalidades só podem ser acessadas por funções imediatamente acima da subpasta "private". Não precisa ser manipulada pelo usuário.

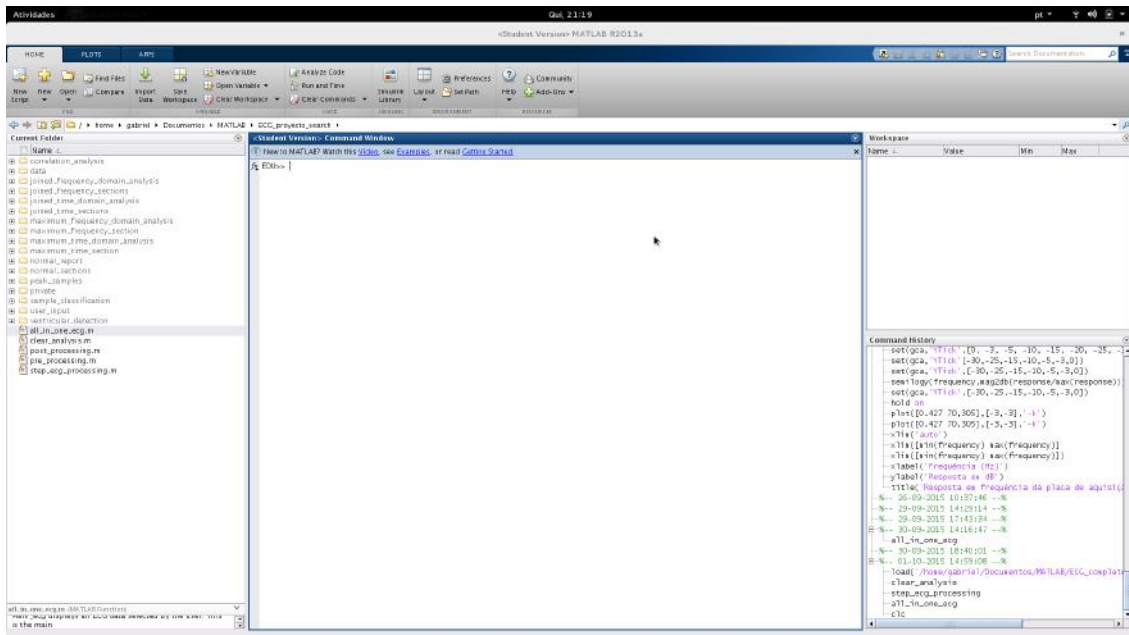


Figura 4.1: Acesso à pasta base.

user_input Pasta que armazena as escolhas pelo usuário de batimento modelo segundo a lógica descrita na seção 3.7.3.

ventricular_detection Pasta que armazena a detecção dos eventos ventriculares. 0 representa batimento ventricular e 1 representa batimento não-ventricular (normal ou indeterminado).

- Descrição dos programas

all_in_one_ecg Programa principal que contém todas as funcionalidades. Deve ser executado pelo usuário (atalho F9 ao selecionar) para fazer a análise do sinal.

clear_analysis Possibilita apagar de modo automático todos os processamentos referentes a um dado paciente. Aciona uma interface que pede para o usuário selecionar o arquivo de sinal correspondente (o sinal em si não é apagado, apenas os processamentos).

pre_processing Esta função executa o pré-processamento descrito na seção 3.7.3. As amostras com pico são calculadas do conjunto de sinais selecionado.

step_ecg_processing Esta função aciona uma interface diferenciada que armazena a escolha do batimento modelo na pasta "user_input".

post_processing Esta função executa o pós-processamento descrito na seção 3.7.3. A classificação e geração do arquivo de saída são geradas para o conjunto de sinais selecionado.

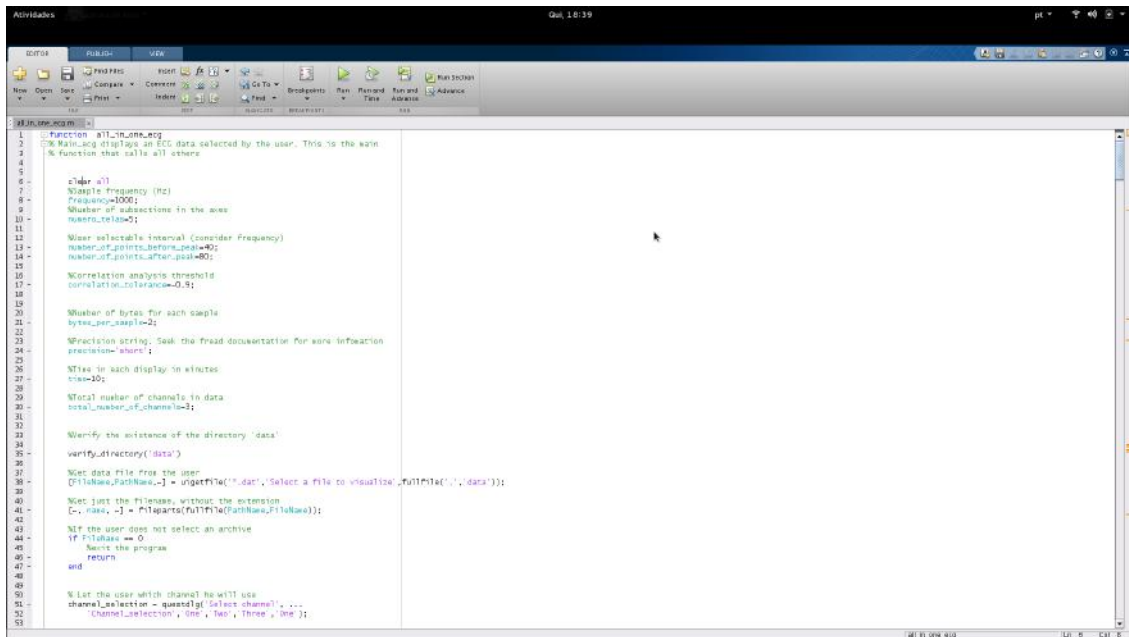


Figura 4.2: Parâmetros de inicialização.

4.2 Parâmetros de inicialização

O programa principal, "all_in_one_ecg", possui parâmetros de inicialização que são ajustáveis de acordo com o banco de dados e com o objetivo do pesquisador (Figura 4.2). Os parâmetros são:

frequency Valor de frequência de leitura de programa.

numero_telas Número de gráficos que o usuário deseja ver na tela de exibição.

time Quantidade de minutos exibida em cada tela.

number_of_points_before_peak Número de amostras (considerar frequência do banco de dados) anteriores à amostra de pico que são usadas para compor a janela.

number_of_points_after_peak Número de amostras (considerar frequência do banco de dados) posteriores à amostra de pico que são usadas para compor a janela.

correlation_tolerance Limiar para classificação por correlação.

bytes_per_sample Número de bytes que cada amostra contém (informação fornecida pela documentação do banco de dados).

precision String que indica qual foi o formato binário usado para fazer a gravação. Consulte a documentação de fread [58] para mais informações.

total_number_of_channels Número total de canais presentes no banco de dados.



Figura 4.3: Tela inicial de visualização

4.3 Tela inicial de visualização

A tela inicial de visualização, após rodar a função "all_in_one_ecg", fica como na Figura 4.3 e apresenta os seguintes botões:

HRV_analysis Executa análise de VFC (Heart Rate Variability em inglês), quer pelo método tradicional (Maximum_Section), quer pelo método de concatenação sugerido por ALBERTO [24].

< Retrocede na visualização do banco de dados.

> Avança na visualização do banco de dados.

Process_Data Executa detecção de picos descrita na seção 3.2.

Peacemaker_beats on/off Botão tipo "liga/desliga" que ativaria a análise de pacientes com marcapasso. (Tentativa de implementação abortada pelo motivo descrito na seção na implementação do marcapasso).

Change_file Botão que permite que o usuário saia da visualização atual e mude para visualização de outro.

4.4 Detecção de picos

Após clicar no botão Process Data, a tela (exibida na figura 4.4) indica a progressão do cálculo para o usuário através da barra de progresso "Processing taking Place".

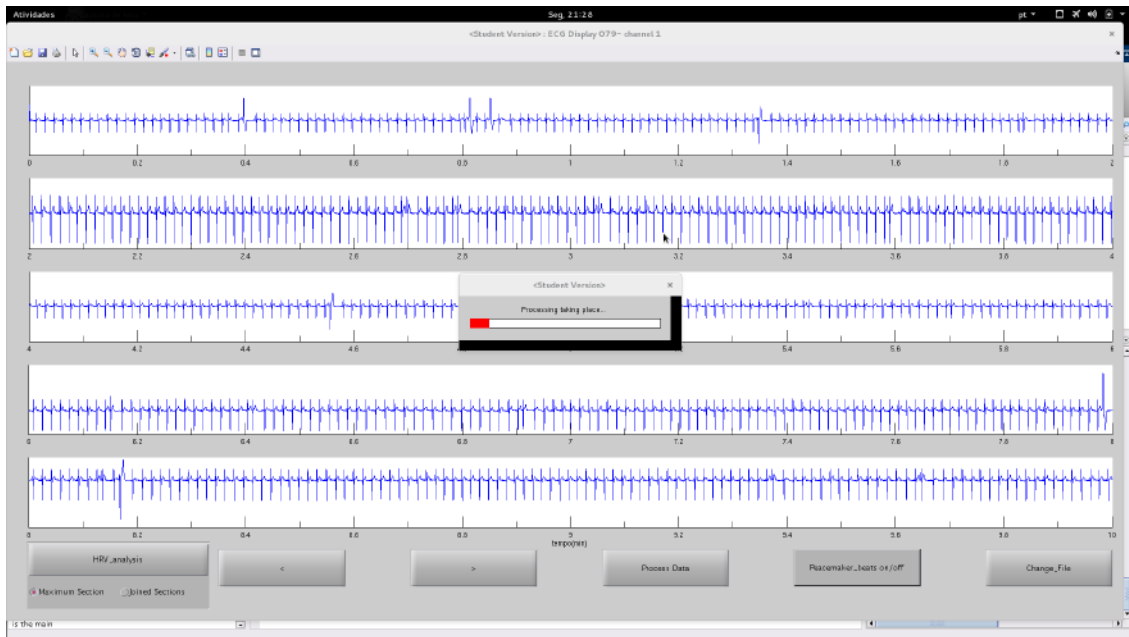


Figura 4.4: Após clicar em Process Data

4.5 Classificação

O botão, que antes era chamado de "Process Data", passa a ser chamado de "Process Correlation"(Figura 4.5), que ao ser clicado executa o processo descrito na seção 3.3. O resultado da classificação é posteriormente exibido diretamente na tela para o usuário.

Após clicar em "Process Correlation", uma caixa de diálogo instrui sobre como proceder (Figura 4.6). Após clicar em "OK", o usuário procede para a escolha do batimento modelo clicando e arrastando um quadrado sobre uma área desejada. (Não é possível visualizar este procedimento pela captura de tela)

Após o arraste do mouse sobre a região que contenha o batimento modelo, o software abre uma nova tela em formato de tela cheia com a posição do mouse indicada por uma cruz, como mostrado na figura 4.7. É muito difícil que o usuário consiga escolher a amostra exata do pico, portanto decidiu-se arbitrariamente que o batimento selecionado seria aquele à esquerda da posição selecionada.

Após a seleção do batimento modelo, a classificação segundo a seção 3.3 é realizada. A exibição na tela é feita com marcadores em asterisco no instante exato do pico (ilustrado na figura 4.8), seguido de uma cor que identifica sua classificação, segundo a legenda:

X Indeterminado - preto

N Normal - vermelho

V Ventricular - verde

P Marcapasso - azul



Figura 4.5: Após processamento de picos ser concluído

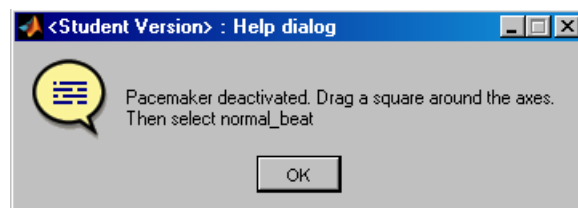


Figura 4.6: Mensagem de ajuda após clicar em Process Correlation



Figura 4.7: Seleção de batimento modelo. A seta laranja aponta para a barra de seleção. O batimento escolhido é aquele localizado à esquerda desta barra, indicado pela seta verde.

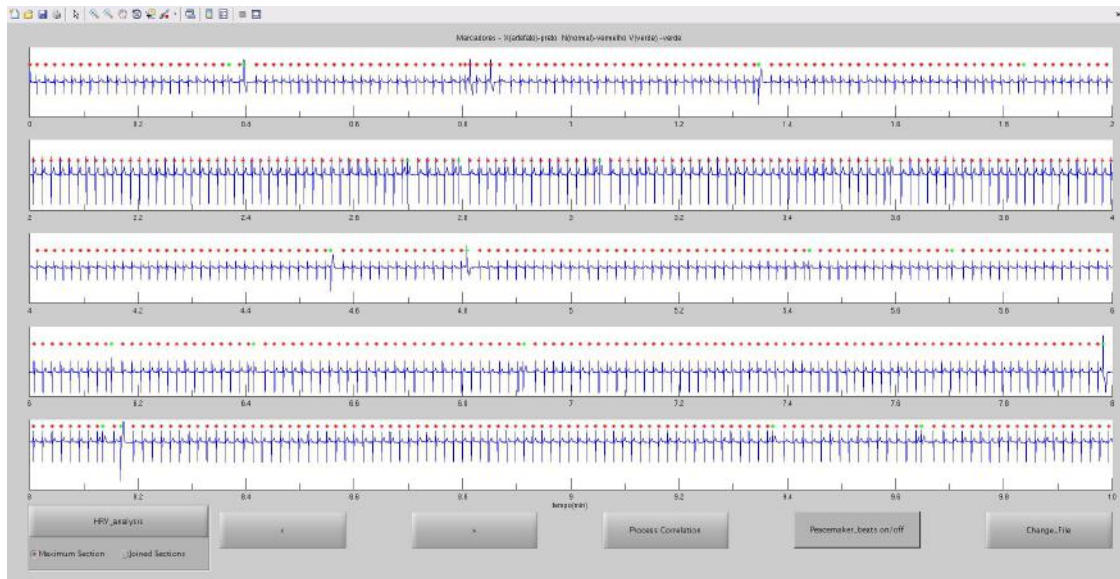


Figura 4.8: Exibição após classificação



Figura 4.9: Exibição em tela cheia, com exemplo de uma extrassístole

4.6 Exibição final

O recurso de arrastar sobre uma determinada área da visão geral para obter uma visão em tela cheia é liberado em qualquer momento da tela. Além disso, ele é recursivo. Dentro de uma visualização de tela cheia, arrastar com o quadrado sobre uma área abre outra tela cheia apenas com o detalhamento selecionado. Houve a preocupação de se deixar as marcações temporais no eixo vertical assim como no papel milimetrado convencional do eletrocardiograma. A convenção é de que entre duas linhas fracas se tenha passado $0,04 \text{ s}^1$ e de que entre duas linhas fortes seja de $0,20 \text{ s}^2$. Um exemplo de extrassístole é exibido em tela cheia na Figura 4.9.

¹distância horizontal no papel de 1mm

²distância horizontal no papel de 5mm

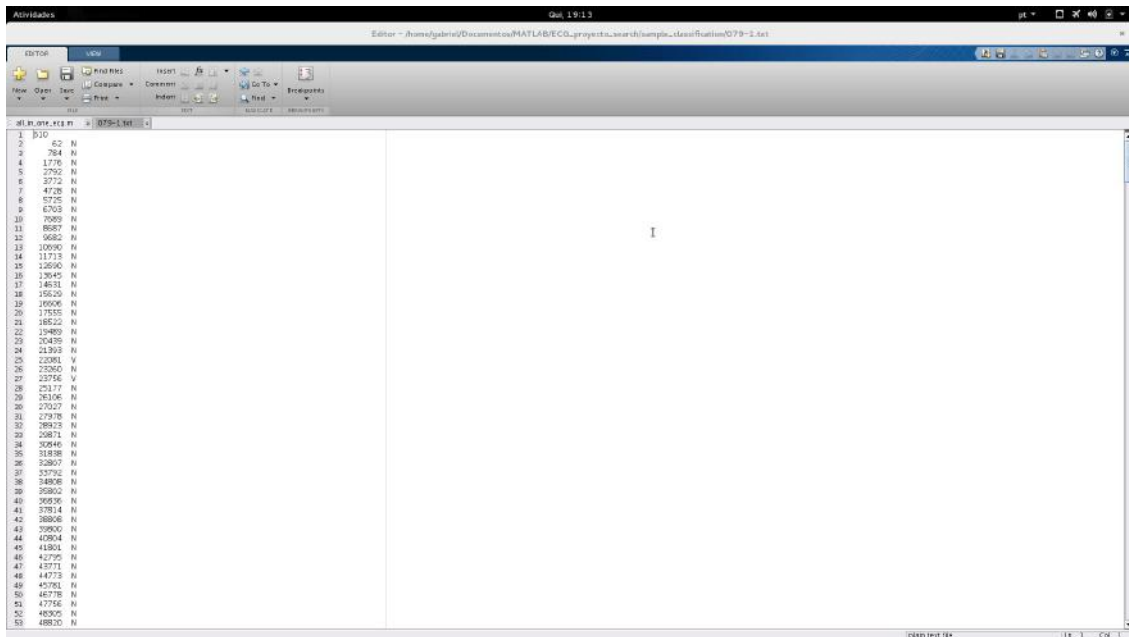


Figura 4.10: Arquivo de saída para análise TRC

4.7 Arquivo de saída para TRC

O arquivo de saída é gerado automaticamente após a execução do procedimento de classificação, segundo o formato descrito na seção 3.4. Um exemplo é exibido na figura 4.10.

4.8 Ferramentas de análise de Schmidt

O programa escrito em C do Schmidt exige linha de comando para ser executado. Havia a necessidade de se automatizar o processo de geração de TO e TS devido à grande quantidade de pacientes. Além disso, era necessário extrair os trechos de RR utilizados para verificar se a detecção de picos e classificação realmente estava alinhada com as observações originais feitas nos artigos da literatura sobre o assunto já citados, como SCHMIDT *et al.* [18], SCHMIDT *et al.* [26] e BAUER *et al.* [29]. Por isso foi desenvolvida uma série de ferramentas de análise e apoio que é capaz de: gerar resultados de TO/TS para um banco de dados; organizar os resultados em pastas; armazenar os intervalos utilizados para avaliação; e plotá-los juntamente com sua média coerente (mostrada originalmente na figura 2.13). Tudo isso é possível porque o MATLAB possui uma função que permite executar comandos do DOS [59]. A tela inicial do MATLAB, ao entrar na pasta "Schmidt_analysis_tools" é mostrada na figura 4.11. Esta pasta deve estar no mesmo nível hierárquico que a "ECG_complete_package". A pasta contém os seguintes comandos:

batch_processing Função que chama uma interface gráfica que permite gerar os valores

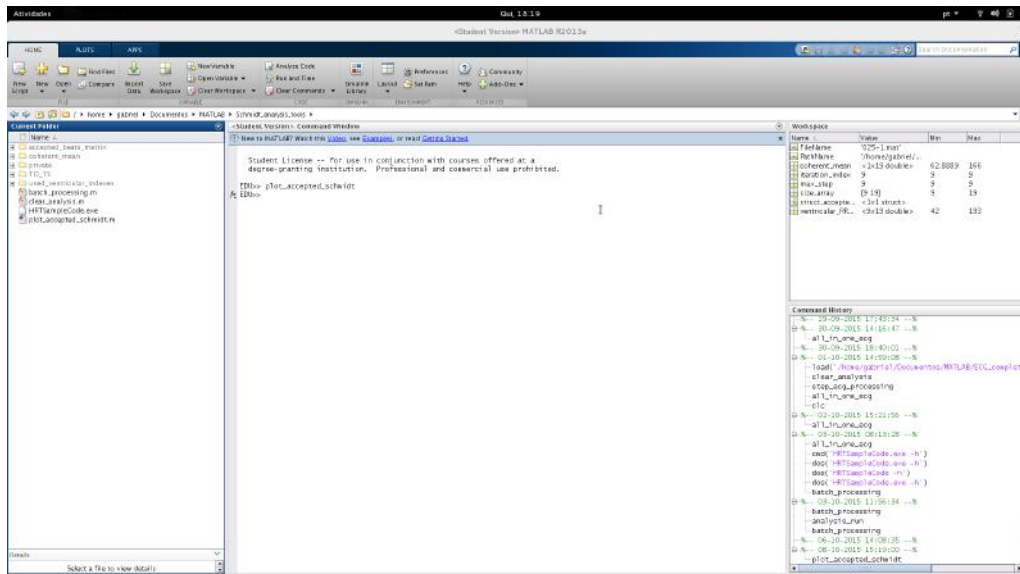


Figura 4.11: Tela inicial da ferramenta de análise

de TO e TS para múltiplos arquivos, para um diretório ou para um único arquivo.

clear_analysis Função chama interface gráfica que permite apagar os dados gerados pelas outras funções do programa, também com possibilidade para múltiplos arquivos, um diretório ou para um único arquivo.

HRTSampleCode.exe Executável do programa de análise TRC.

plot_accepted_schmidt Programa que plota as séries de intervalos efetivamente utilizados para o cálculo de TO e TS. Serve para a verificação descrita na seção 4.9.

As pastas da ferramenta são:

accepted_beats_matrix Pasta que guarda uma matriz do MATLAB cujas linhas armazenam a série de intervalos RR (total de 19 por evento) dos eventos selecionados pelo programa. É organizado da mesma forma que os dados do ECG_complete_package, ou seja, é gravado no formato "nome do arquivo" + "-" + "número do canal" + ".mat".

coherent_mean Pasta que guarda uma única linha contendo a média coerente dos batimentos aceitos da pasta citada acima para cada paciente.

private Pasta com funções de processamento que não precisam nem podem ser acessadas pelo usuário, que trabalha apenas com a interface gráfica.

TO_TS Pasta que armazena os dados de TO e TS para cada paciente no formato já descrito.



Figura 4.12: Interface inicial da ferramenta de análise

used_ventricular_indexes Pasta que armazena em formato especial (código binário ASCII com dados delimitados por vírgula; nome de arquivo com extensão ".dat") quais índices foram escolhidos batimentos ventriculares válidos. Esse índice tem relação com a ordenação dos batimentos em si, não com número de amostras. É usado internamente pela ferramenta.

Um módulo de diálogo pergunta inicialmente se o usuário quer fazer processamento de diretório ou selecionar arquivos (Figura 4.12). A tela de seleção de arquivos, por exemplo, é igual àquela normalmente utilizada pelo sistema operacional (Figura 4.13). Importante destacar que a seleção vai automaticamente para a pasta "sample_classification" dentro de "ECG_complete_package", onde se encontram os arquivos de saída para análise TRC. O resultado gerado pelo programa de TRC é um arquivo texto com o TO e TS para cada paciente, como ilustrado na figura 4.14.

4.9 Verificação do processamento

Após todos os cálculos, seguiu-se a verificação se de fato a análise executada estava coerente com o fenômeno TRC. Para esse fim foram extraídos os batimentos que foram selecionados válidos pela análise TRC. Dois gráficos foram comparados: um sinal com TO/TS normal ($TO < 0$ e $TS > 2,5$) e outro com TO/TS anormal ($TO > 0$ e $TS < 2,5$). A linha mais forte representa a média coerente de todos os sinais menores. A média coerente é simplesmente a média de cada uma das amostras sincronizadas. O resultado se encontra na Figura 4.15. Visualmente se confirma o padrão clássico descrito por SCHMIDT *et al.* [18].

4.10 Correlação entre Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, Turbulence Onset e Turbulence Slope

A função `ttest` do MATLAB sobre as amostras coletadas revelou que as amostras tinham distribuição normal. O resultado para a correlação de Pearson é dado na tabela 4.1.

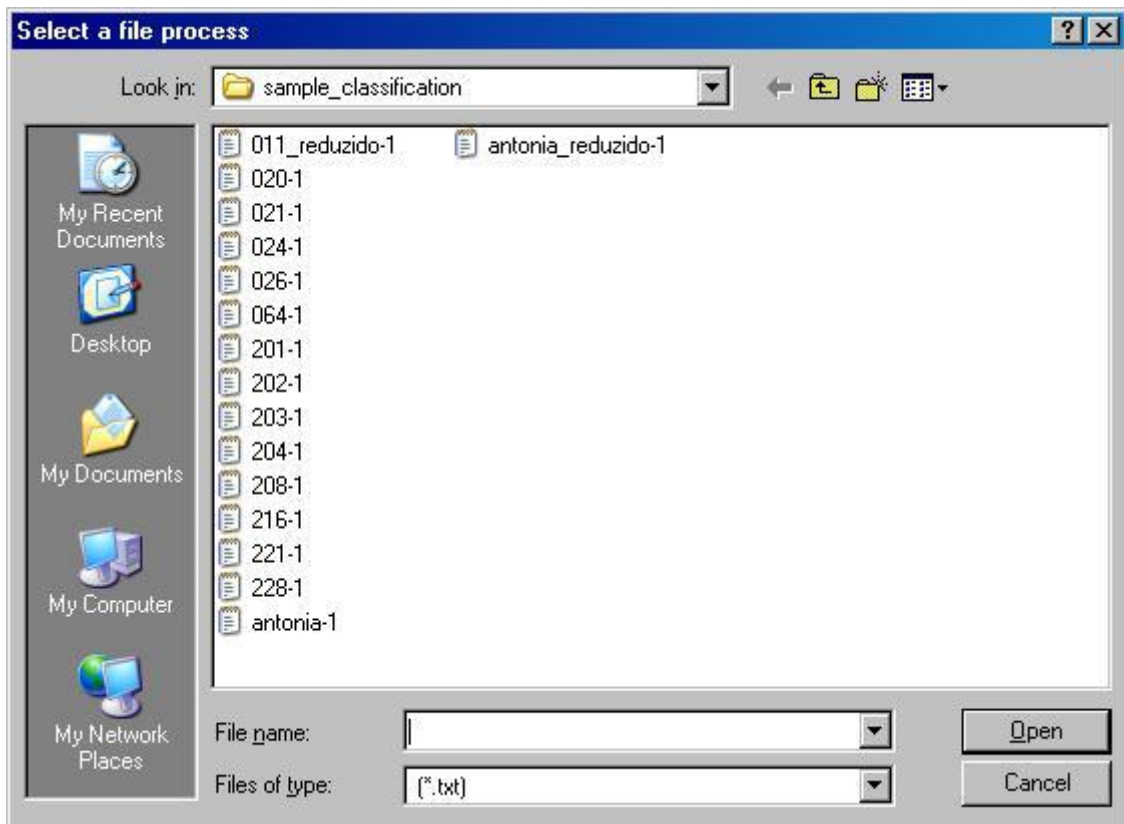


Figura 4.13: Interface padrão de seleção de arquivo

```

083-1.txt x
1 file TO TS
2 083-1.txt -0.016600 9.893333
3

```

Figura 4.14: Exemplo de saída com TO e TS

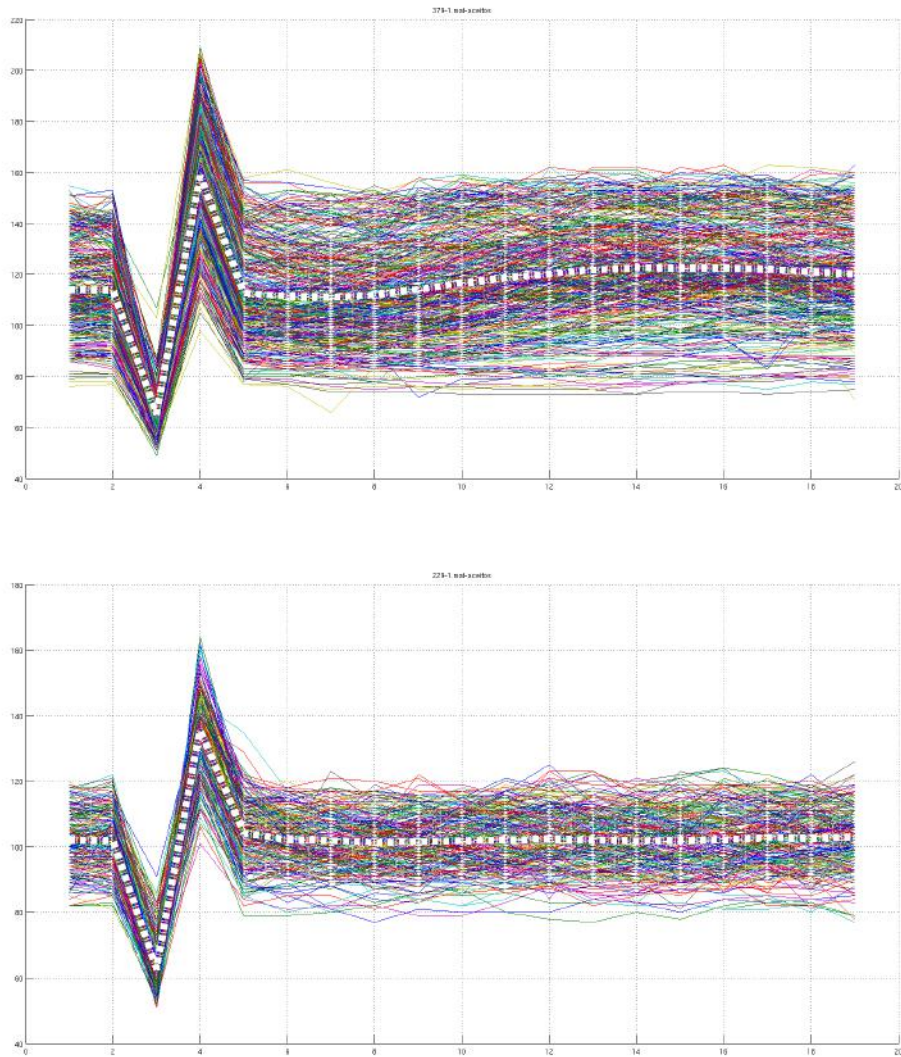


Figura 4.15: Comparação de média coerente para TO e TS. A linha mais forte e destacada é a média das outras. A figura superior é de um sinal com TO/TS normal (TO=-0.015989 e TS=16,365166). A figura inferior é de um sinal com TO/TS anormal (TO=0,012625 e TO= 2,320524)

Tabela 4.1: Tabela de Correlação

	TO	TS
FEVE	0.1485 (p = 0.3137)	0.1632 (p = 0.2676)

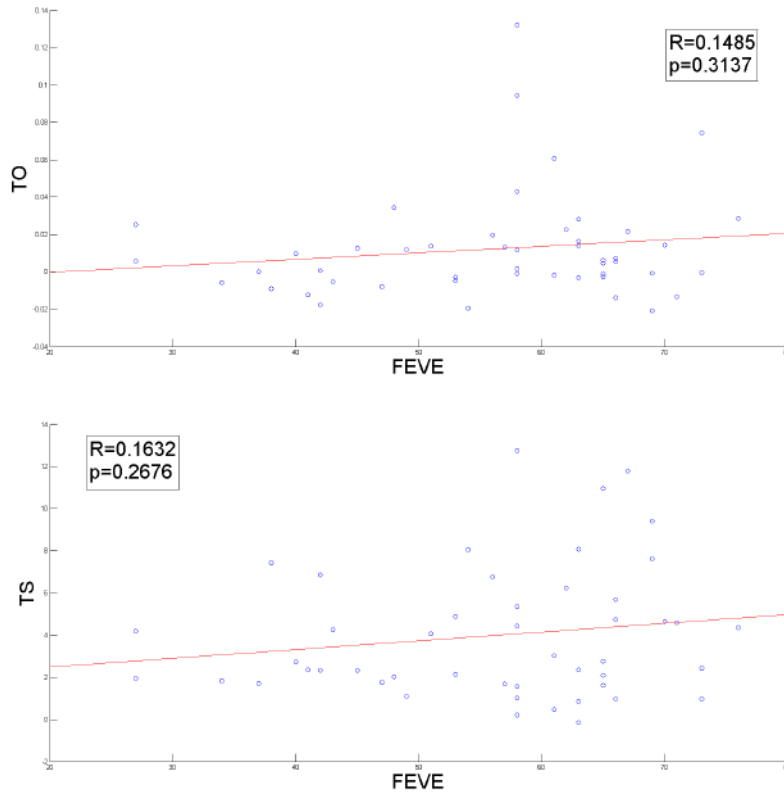


Figura 4.16: Gráficos da correlação entre Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, Turbulence Onset e Turbulence Slope

A figura 4.16 exibe os gráficos em modo "scatter" associado a uma exibição de aproximação do tipo linear.

Capítulo 5

Discussão

Os testes comparativos realizados por CHAGAS [48] mostram que o detector utilizado possui uma taxa de sensibilidade de 99,4% e especificidade de 99,6% para 47 dos 48 pacientes do "MIT-BIH Arrhythmia Database", e respectivamente, 97,5% e 99,8% para os pacientes do "Long Term Database"[60, 61]. Estes bancos de dados são usados como referência para medir batimentos de detectores e os resultados encontrados estão próximos aos melhores obtidos por outros autores [48].

O banco de dados do "MIT-BIH Arrhythmia Database" é padrão ouro para avaliar a performance de técnicas de análise de detecção de picos, pois neste banco cada batimento é marcado individualmente por dois cardiologistas de forma independente. Em caso de discordância, um terceiro médico arbitrava por uma das classificações. Supõe-se que um detector que trabalhe com um bom desempenho no "MIT-BIH Arrhythmia Database", que é um banco de dados que apresenta muitas anomalias eletrocardiográficas, terá um bom desempenho na análise de outros bancos de dados.

Cada batimento do banco "MIT-BIH database" também foi classificado morfologicamente pela equipe médica. Infelizmente, esta classificação é muito mais complexa que as simples três classificações utilizadas pelo programa apresentado neste trabalho, que são "normal", "ventricular" e "indeterminado". Esta classificação simples foi escolhida porque é a especificada pela técnica de Schmidt.

Para realizar uma verificação de desempenho objetiva, é necessário encontrar um banco de dados que utilize a mesma classificação e que tenha cada batimento classificado por médicos ou por um método que já tenha sido testado. Uma sugestão de trabalho é adquirir o software da GE que faz a detecção de extrassístoles para realizar a comparação de resultados. A GE é a atual detentora dos direitos autorais da técnica que faz a análise de turbulência do ritmo cardíaco.

O programa deste trabalho foi entregue ao setor de cardiologia do HUCFF e está sendo utilizado para investigações do banco de dados produzido. A avaliação inicial do cardiologista Pedrosa ao receber o programa foi muito boa. A avaliação da aceitação do "mercado consumidor" sobre o produto também é tão importante quanto o desempenho

de detecção. Esta análise é de caráter subjetivo e técnicas de avaliação de resposta de mercado poderiam ser estudadas e empregadas.

O programa cumpriu seu objetivo principal de gerar um arquivo de saída compatível com a especificação de entrada da técnica de Schmidt. Todos os arquivos de saída que foram gerados pelo programa foram aceitos e lidos pelo programa executável da técnica de Schmidt. Em alguns casos no entanto, é possível que nenhum parâmetro de Turbulence Onset ou Turbulence Slope possa ser encontrado, quando nenhuma extrassístole isolada válida de acordo com os critérios internos do programa é encontrada.

A busca de correlação entre Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo com os parâmetros Turbulence Onset e Turbulence Slope já havia sido proposta por TUNDO *et al.* [62] e RIBEIRO *et al.* [63]. No estudo de TUNDO *et al.* [62], os autores encontraram altos valores de correlação entre Turbulence Onset ($r=-0.6;p=0.01$)/Turbulence Slope ($r=0.73;p=0.000$) e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo. Segundo os autores do estudo citado, o valor de TO/TS captura o comportamento pós-extrassístole, o que o torna um bom marcador para a resposta autonômica do paciente.

Os 30 pacientes utilizados pelo estudo mencionado apresentavam cardiomiopatia dilatada com FEVE < 55% ou diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo > 55 mm. No entanto, o estudo deste trabalho apresenta maior número de pacientes (48), não impôs restrições à FEVE e não encontrou correlação significativa entre Turbulence Onset/Turbulence Slope e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo. Nenhum dos resultados foi estatisticamente significativo ($p>0,05$). Os gráficos de "scatter"(Figura 4.16) parecem indicar visualmente que a inclinação da curva não seria significativamente alterada se a restrição mencionada fosse adicionada. No estudo conduzido por Schmidt [18], a combinação dos parâmetros Turbulence Onset e Turbulence Slope apresentou desempenho preditivo superior ao da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo. Os parâmetros propostos, segundo a análise estatística do artigo, são fatores preditivos independentes. A baixa correlação encontrada entre os parâmetros de Turbulência do Ritmo Cardíaco e Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo, adicionada ao fato de que estes parâmetros são os melhores preditores independentes de morte súbita cardíaca [18], sugerem que mesmo os sujeitos com insuficiência cardíaca podem apresentar alto risco. Justifica-se assim o investimento no estudo do fenômeno de Turbulência do Ritmo Cardíaco.

Capítulo 6

Conclusões

Foi criado um programa que é capaz de gerar um arquivo de saída e é compatível com as especificações da técnica de turbulência de ritmo cardíaco, proposta por Schmidt. Valores de Turbulence Onset e Turbulence Slope puderam ser calculados, possibilitando que futuras investigações sobre esse comportamento do sistema nervoso autônomo possam ser conduzidas. O componente de detecção de picos foi extensivamente testado com sucesso no banco "MIT Database". Devido à especificação de classificação particular da técnica de Schmidt, é difícil obter uma métrica de desempenho da classificação de batimentos. Não foi encontrada correlação significativa entre Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo e os parâmetros Turbulence Slope e Turbulence Onset, o que sugere que são métricas independentes.

Referências Bibliográficas

- [1] *Sudden Cardiac Death*. Relatório Técnico 726, World Health Organization, 1986.
- [2] LLOYD-JONES, D., ADAMS, R. J., BROWN, T. M., et al. “Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update”, *Circulation*, v. 121, n. 7, pp. e46–e215, fev. 2010.
- [3] ZIPES, D. P., WELLENS, H. J. “Sudden Cardiac Death”, *Circulation*, v. 98, n. 21, pp. 2234–2351, nov. 1998.
- [4] HARMON, K. G., ASIF, I. M., MALESZEWSKI, J. J., et al. “Incidence, Cause, and Comparative Frequency of Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes”, *Circulation*, v. 132, pp. 10–19, maio 2015.
- [5] BRAGGION-SANTOS, M. F., VOLPE, G. J., PAZIN-FILHO, A., et al. “Morte Súbita Cardíaca no Brasil: Análise dos Casos de Ribeirão Preto (2006-2010)”, *Arquivo Brasileiro Cardiologia*, v. 104, n. 2, pp. 120–127, jun. 2015.
- [6] KANEL, W., SCHATZKIN, A. “Sudden death: lessons from subsets in population studies”, *J Am Coll Cardiol*, v. 5(6 Suppl), pp. 141B–9B, 1985.
- [7] DEO, R., ALBERT, C. M. “Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death”, *Circulation*, v. 125, pp. 620–637, 2012.
- [8] HALLSTROM, A., ORNATO, J., WEISFELDT, M., et al. “Public access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest”, *N Engl J Med*, v. 351, pp. 637–646, 2004.
- [9] NICHOL, G., THOMAS, E., CALLAWAY, C., et al. “Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome”, *JAMA*, v. 300, pp. 1423–1431, 2008.
- [10] KOHL, H. I., POWELL, K., GORDON, N., et al. “Physical activity, physical fitness, and sudden cardiac death”, *Epidemiol Rev*, v. 14, pp. 37–58, 1992.
- [11] MENSAH, G., MOKDAD, A., FORD, E., et al. “State of disparities in cardiovascular health in the United States”, *Circulation*, v. 111, pp. 1233–1241, 2005.

- [12] ROZANSKI, A., BLUMENTHAL, J., KAPLAN, J. “Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy”, *Circulation*, v. 99, pp. 2192–2217, 1999.
- [13] COHEN, M., ROHTLA, K., LAVERY, C., et al. “Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death”, *Am Heart J*, v. 79, pp. 1512–1516, 1997.
- [14] PECKOVA, M., FAHRENBRUCH, C., COBB, L., et al. “Weekly and seasonal variation in the incidence of cardiac arrests.” *Am Heart J*, v. 137, pp. 512–515, 1999.
- [15] Braunwald, E. (Ed.). “Cardiac arrest and sudden death”. In: Braunwald, E. (Ed.), *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, pp. 742–779, Philadelphia, Pa, WB Saunders, 1997.
- [16] PIMENTA, J. “Morte Súbita: Causas, Identificação de Pessoas sob Risco e Prevenção”, *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 4, n. 1-2, pp. 6–12, 2012.
- [17] GOLDBERGER, J. J., BUXTON, A. E., CAIN, M., et al. “Risk Stratification for Arrhythmic Sudden Cardiac Death: Identifying the Roadblocks”, *Circulation*, v. 123, n. 21, pp. 2423–2430, maio 2011.
- [18] SCHMIDT, G., MALIK, M., BARTHEL, P., et al. “Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction”, *The Lancet*, v. 353, pp. 1390–1396, abr. 1999.
- [19] CYGANKIEWICZ, I. “Heart Rate Turbulence”, *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 56, pp. 160–171, 2013.
- [20] GUYTON, A. C., HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11 ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2006.
- [21] Guyton, A. C., Hall, J. E. (Eds.). “Tratado de Fisiologia Médica”. In: Guyton, A. C., Hall, J. E. (Eds.), *Interpretação Eletrocardiográfica das Anormalidades e do Fluxo Sanguíneo Coronariano: Análise Vetorial*, 11 ed., pp. 131–138, Rio de Janeiro, Elsevier, 2006.
- [22] ATKIELSKI, A. “Schematic diagram of normal sinus rhythm for a human heart as seen on ECG (with English labels).” <https://en.wikipedia.org/wiki/File:SinusRhythmLabels.png> (acessado em 29/09/2015), fev. 2006.

- [23] Kitney, R. I., Rompelman, O. (Eds.). “The assessment of fluctuations in heart rate”. In: Kitney, R. I., Rompelman, O. (Eds.), *The Study of heart-rate variability*, pp. 59–77, Oxford, England, Clarendon Press, 1980.
- [24] ALBERTO, A. C. *Métodos para Análise de Tacogramas Segmentados: Variabilidade do Ritmo Cardíaco em Miocardite Chagásica Crônica*. Tese de M.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2004.
- [25] HANSEGÅRD, J., URHEIM, S., LUNDE, K., et al. “Semi-automated quantification of left ventricular volumes and ejection fraction by real-time three-dimensional echocardiography”, *Cardiovascular Ultrasound*, v. 7, 2009.
- [26] SCHMIDT, G., SCHNEIDER, R., BARTHEL, P. “Heart Rate Turbulence”, *Cardiac Electrophysiology Review*, v. 3, pp. 297–301, 1999.
- [27] MULTICENTER POSTINFARCTION RESEARCH GROUP. “Risk stratification and survival after myocardial infarction”, *N Engl J Med*, v. 309, n. 6, pp. 331–336, 1983.
- [28] JULIAN, D., AJ, C., FRANGIN, G., et al. “Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators”, *Lancet*, v. 349, n. 9053, pp. 667–674, 1997.
- [29] BAUER, A., MALIK, M., SCHMIDT, G., et al. “Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus”, *Journal of the American College of Cardiology*, v. 52, n. 17, pp. 1353–1365, out. 2008.
- [30] PEREIRA, P. C., NAVARRO, E. C. “Challenges and perspectives of Chagas disease: a review”, *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, v. 19, pp. 1–17, dez. 2013.
- [31] Lopes, A. C. (Ed.). “Doença de Chagas”. In: Lopes, A. C. (Ed.), *Tratado de clínica médica*, pp. 4123–4134, São Paulo, SP, Editora Roca, 2009.
- [32] DIAS, J., NETO, V., LUNA, E. “Mecanismos alternativos de transmissão do Trypanosoma Cruzi no Brasil e sugestões para sua prevenção”, *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 44, n. 3, pp. 375–379, 2011.
- [33] NÓBREGA, A., GARCIA, M., TATTO, E., et al. “Oral transmission of Chagas disease by consumption of açai palm fruit”, *Emerging Infectious Diseases*, v. 15, n. 4, pp. 653–655, 2009.

- [34] FITARELLI, D., HORN, J. “Descarte de bolsas de sangue devido à reatividade para doença de Chagas em um laboratório de triagem sorológica de doadores em Porto Alegre- RS”, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, n. 5, pp. 310–314, 2009.
- [35] MORAES-SOUZA, H., FERREIRA SILVA, M. “O controle da transmissão transfusional”, *Revista Brasileira de Medicina Tropical*, v. 44, n. (Suppl.2), pp. 64–67, 2011.
- [36] ABAD-FRANCH, F., DIOTAIUTI, L., GURGEL-GONÇALVES, R., et al. “Certifying the interruption of Chagas disease by native vectors: cui bono?” *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 108, n. 2, pp. 251–254, 2013.
- [37] PETHERICK, A. “Contry by Country”, *Nature*, v. 465, pp. S10–S11, 2010.
- [38] COURA, J. “Origem, determinantes e morbidade da doença de Chagas”, *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud*, v. 11, n. 1, pp. 62–66, 2007.
- [39] RASSI, A., MARIN-NETO, J. “Chagas disease”, *Lancet*, v. 375, n. 9723, pp. 1388–1402, 2010.
- [40] MURCIA, L., CARRILERO, B., SAUDA, D., et al. “Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas”, *Enfermedades microbianas y microbiología clínica*, v. 31, n. (Suppl.1), pp. 26–34, 2013.
- [41] PRATA, A. “Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease”, *THE LANCET*, v. 1, pp. 92–100, 2001.
- [42] MAYA, J., ORELLANA, M., FERREIRA, J., et al. “Chagas disease: present status of pathogenic mechanisms and chemotherapy”, *Biological Research*, v. 43, n. 3, pp. 323–331, 2010.
- [43] COURA, J. “Present situation and new strategies for Chagas disease chemotherapy: a proposal”, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 104, n. 4, pp. 549–554, 2009.
- [44] MARIN-NETO, J., CUNHA-NETO, E., MACIEL, B., et al. “Pathogenesis of chronic Chagas heart disease”, *Circulation*, v. 115, n. 9, pp. 1109–1123, 2007.
- [45] KÖBERLE, F. “Patogenia da moléstia de Chagas. Estudo dos órgãos musculares ocos”, *Revista Goiana de Medicina*, v. 3, pp. 155–180, 1957.
- [46] REY, L. *Parasitologia*. 4 ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2008.

- [47] RASSI, J., RASSI, A., LITTEL, W. C., et al. “Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas Heart Disease”, *N. Eng. J. Med.*, v. 355, pp. 799–808, 2006.
- [48] CHAGAS, A. V. *Software para análise de Sinais Eletrocardiográficos de Longa Duração*. Projeto de graduação, DEE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 1998.
- [49] PAN, J., TOMPKINS, W. J. “A Real-Time QRS Detection Algorithm”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 32, pp. 230–236, mar. 1985.
- [50] ENGELSE, W. A. H., ZEELENBERG, C. “A single scan algorithm for QRS detection and feature extraction”, *Computers in cardiology*, v. 6, pp. 37–42, 1979.
- [51] “firls Help”. <http://www.mathworks.com/help/signal/ref/firls.html> (acessado em 2/11/2015).
- [52] LANE, D. M. *Introduction to Statistics*. 2 ed. Rice University , University of Houston Clear Lake, and Tufts University.
- [53] MILONE, G. In: *Estatística geral e aplicada*, cap. 4, São Paulo, Centage Learning, 2009.
- [54] MILONE, G. “Capítulo 4”. In: *Estatística geral e aplicada*, São Paulo, Centage Learning, 2009.
- [55] “corrcoef help”. <http://www.mathworks.com/help/matlab/ref/corrcoef.html> (acessado em 01/10/2015).
- [56] TASKFORCE. “Heart rate variability - Standarts of measurement, physiological interpretation, and clinical use”, *Circulation*, v. 93, pp. 1043–1065, 1996.
- [57] SEARCH, P. “Base de Datos de Registros de Alta Resolución, Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada”. Universidad Simón Bolívar, CDRom, abr. 1996.
- [58] “fread Help”. <http://www.mathworks.com/help/matlab/ref/fread.html> (acessado em 1/10/2015).
- [59] “DOS help”. <http://www.mathworks.com/help/matlab/ref/dos.html>.
- [60] MOODY, G., MARK, R. “The impact of the MIT-BIH Arrhythmia Database”, *IEEE Eng in Med and Biol*, v. 20, n. 3, pp. 45–50, jun. 2001.
- [61] GOLDBERGER, A., AMARAL, L., GLASS, L., et al. “PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals.” *Circulation*, v. 101, n. 23, pp. e215–e220, jun. 2000.

- [62] TUNDO, F., LOMBARDI, F., ROCHA, M. C., et al. “Heart rate turbulence and left ventricular ejection fraction in Chagas disease”, *Europace*, v. 7, pp. 197–203, 2005.
- [63] RIBEIRO, A. L. P., SCHMIDT, G., SOUSA, M. R., et al. “Heart Rate Turbulence in Chagas Disease”, *Pace*, v. 26, pp. 406–410, 2003.