



## TÉCNICA DE BIOIMPEDÂNCIA APLICADA À AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ ARTERIAL

Andrei Lenine de Almeida Pires

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Márcio Nogueira de Souza

Alexandre Visintainer Pino

Rio de Janeiro  
Fevereiro de 2022

**TÉCNICA DE BIOIMPEDÂNCIA APLICADA À AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ  
ARTERIAL**

Andrei Lenine de Almeida Pires

**DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO  
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM  
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.**

Orientadores: Márcio Nogueira de Souza

Alexandre Visintainer Pino

Aprovada por: Prof. Márcio Nogueira de Souza

Prof. Jurandir Nadal

Prof. Pedro Paulo da Silva Soares

Prof. Arthur de Sá Ferreira

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

FEVEREIRO DE 2022

Pires, Andrei Lenine de Almeida

Técnica de Bioimpedância Aplicada à Avaliação da Rigidez Arterial / Andrei Lenine de Almeida Pires. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2022.

XV, 117 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Márcio Nogueira de Souza

Alexandre Visintainer Pino

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2022.

Referências Bibliográficas: p. 108-117.

1. Bioimpedância. 2. Rigidez Arterial. 3. Tempo de Trânsito de Pulso. I. Souza, Márcio Nogueira de *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

## **Agradecimentos**

Agradeço a FAPERJ, CAPES e CNPq pelo apoio financeiro a mim e ao meu programa, sem o qual este trabalho não poderia ter sido realizado.

Agradeço muito à minha família, em especial à minha mãe Adriana, ao meu irmão Ian, e à minha esposa Juliana, pelo apoio emocional e paciência, e agradeço especialmente ao meu pai Rogério, que além disso me orientou como pôde durante meu Mestrado. Agradeço aos meus orientadores pelo apoio, críticas e ideias, que muito me auxiliaram a produzir o meu melhor, mesmo em tempos limitantes e exaustivos como os da pandemia que vivemos. Por fim, agradeço aos integrantes do LAFEEA, especialmente ao Prof. Pedro Paulo, que abriu as portas de seu laboratório para a execução da minha pesquisa, e ao aluno Felipe e à aluna Michelle, que me ajudaram em todas as coletas em voluntários.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

## TÉCNICA DE BIOIMPEDÂNCIA APLICADA À AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ ARTERIAL

Andrei Lenine de Almeida Pires

Fevereiro/2022

Orientadores: Márcio Nogueira de Souza  
Alexandre Visintainer Pino

Programa: Engenharia Biomédica

Doenças cardiovasculares são fatores de mortalidade e morbidade nas populações mais industrializadas, com a doença das grandes artérias frequentemente originando estas doenças. A rigidez arterial, cujo aumento é relacionado a doenças como aterosclerose e hipertensão arterial, pode ser avaliada pelo Tempo de Trânsito de Pulso (*PTT*). Este trabalho desenvolveu um sistema que mede o *PTT* com a onda R do ECG e o pico da bioimpedância da região da artéria radial, sem influências na hemodinâmica da região, e o aplicou a 20 jovens saudáveis em repouso e durante imersão da mão em água com gelo, para verificar a variação do *PTT* e da pressão arterial média (*PAM*) nas duas fases. O sinal de bioimpedância foi validado com sucesso comparando sua frequência de picos e a do ECG, e pelos valores de bioimpedância abaixo, mas na mesma ordem de grandeza da literatura (próximo de 20 mΩ vs. 50-200 mΩ). Todos os voluntários tiveram queda no *PTT* e aumento na *PAM* estatisticamente significativos entre as fases, e houve diferença nas médias grupais (231,3 vs. 216,6 ms e 86,53 vs. 109,8 mmHg, respectivamente). Unindo *PTT* e *PAM* das fases, houve correlação moderada e significativa ( $r = -0,39$ ) entre as duas variáveis. Além disso, o *PTT* e a *PAM* foram as variáveis mais relacionadas em modelos lineares multivariados incluindo variáveis antropométricas, tanto com o *PTT* como variável-alvo, quanto como a *PAM* como variável-alvo.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

BIOIMPEDANCE TECHNIQUE APPLIED TO ARTERIAL STIFFNESS  
ASSESSMENT

Andrei Lenine de Almeida Pires

February/2022

Advisors: Márcio Nogueira de Souza

Alexandre Visintainer Pino

Department: Biomedical Engineering

Cardiovascular diseases are mortality and morbidity factors in the most industrialized populations, with large arteries pathologies usually on their onset. Arterial stiffness, whose increase is related to factors like age, sex, atherosclerosis, and arterial hypertension, may be assessed by the Pulse Transit Time (*PTT*). This work developed a system to measure *PTT* with ECG's R wave and the peak of bioimpedance from the radial artery, avoiding influences on the region's hemodynamics, and applied it to 20 healthy young adults at rest and during hand immersion in water with ice, to check *PTT* and mean arterial pressure (*MAP*) variation in both phases. The bioimpedance signal was successfully validated by comparing its peaks' and RR's intervals, and by its smaller, but in the same order of magnitude of the literature (close to 20 mΩ, against 50-200 mΩ). All volunteers had statistically significant decrease in *PTT* and increase in *MAP* between phases, and the group averages were also different, (231.3 vs. 216.6 ms and 86,53 vs. 109.8 mmHg, respectively). After grouping *PTT* and *MAP* of both phases, we found a moderate and significative correlation ( $r = -0.39$ ) between the variables. Besides, *PTT* and *MAP* were the most strongly related variables in multivariate linear models including anthropometric variables, both when *PTT* was the target and when *MAP* was the output.

# Sumário

<b>Capítulo 1 .....</b>	<b>1</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
1.1    Motivação .....	1
1.2    Objetivos .....	6
<b>Capítulo 2 .....</b>	<b>8</b>
<b>Fundamentos Teóricos .....</b>	<b>8</b>
2.1    Sistema Cardiovascular.....	8
2.2    Hipertensão Arterial.....	23
2.3    Velocidade de Onda de Pulso .....	24
2.4    Pulse Transit Time .....	26
2.5    Índice de Aumento de Pressão .....	27
2.6    Bioimpedância .....	29
<b>Capítulo 3 .....</b>	<b>33</b>
<b>Revisão Bibliográfica.....</b>	<b>33</b>
3.1    Artigos envolvendo Velocidade de Onda de Pulso .....	34
3.2    Artigos envolvendo Tempo de Trânsito de Pulso.....	43
3.3    Artigos envolvendo manobras simpático-excitatórias .....	47
<b>Capítulo 4 .....</b>	<b>52</b>
<b>Materiais e Métodos .....</b>	<b>52</b>
4.1    Melhorias de Hardware.....	52
4.2    Montagem do Protótipo .....	57
4.3    Posicionamento dos Eletrodos .....	59
4.4    Avaliação do Sistema.....	59
4.5    Voluntários.....	63
4.6    Critérios de Inclusão e Exclusão.....	64
4.7    Variáveis de Interesse .....	64
4.8    Local da Pesquisa e Procedimento Experimental .....	65
4.9    Aquisição de Sinais e Dados.....	66
4.10   Processamento de Sinais e Dados .....	68
<b>Capítulo 5 .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

<b>Resultados .....</b>	<b>78</b>
5.1    Avaliação dos Circuitos Modificados .....	78
5.2    Calibração .....	80
5.3    Voluntários.....	84
5.4    Validação da Bioimpedância .....	84
5.5    Escolha do Ponto Fiducial, do Desconto de <i>PEP</i> e do Tipo de Normalização	86
5.6    Avaliação do <i>PTT</i> .....	87
6.1    Circuitos Modificados.....	98
6.2    Validação da Bioimpedância .....	98
6.3    Avaliação do <i>PTT</i> .....	99
6.4    Limitações.....	104
<b>Capítulo 7 .....</b>	<b>106</b>
<b>Conclusão e Trabalhos Futuros .....</b>	<b>106</b>
7.1    Conclusão.....	106
7.2    Trabalhos Futuros .....	106
<b>Referências .....</b>	<b>108</b>

# **Lista de Figuras**

Figura 1.1 – Três métodos utilizados para a avaliação da rigidez arterial: A) espessura médio-intimal, B) hiperemia reativa, e C) velocidade de propagação da onda de pulso (VOP). Fonte: LEHMANN <i>et al.</i> (1997) (com permissão). ....	2
Figura 1.2 – Camadas (ou túnica) que constituem a parede arterial (íntima, média e externa, de dentro para fora). Adaptado de “Artery - Wikipedia”, [s.d.]. ....	2
Figura 1.3 - Hiperemia reativa no membro posterior após oclusão da artéria femoral durante 15, 30 e 60 segundos. Fonte: BERNE RM - observações não publicadas (com permissão). ....	3
Figura 2.1 – Sistema cardiovascular, incluindo o coração, as veias e as artérias sistêmicas e pulmonares. Fonte: KOEPHEN; STANTON (2018a) (com permissão).....	8
Figura 2.2 – O coração, com suas cavidades, válvulas e vasos adjacentes, e os fluxos do sangue por ele. Reimpresso de “Tratado de Fisiologia Médica”, 11 <sup>a</sup> edição, GUYTON; HALL (2006), Capítulo 9 – “O Músculo Cardíaco; O Coração como uma Bomba e a Função das Valvas Cardíacas”, página 104, ©2006 Elsevier Ltda (com permissão). ....	9
Figura 2.3 – À esquerda: força de contração normal do coração, período refratário durante a contração, e período refratário relativo logo após a contração. No meio, contração prematura precoce, na qual parte do estímulo não teve resposta e após isso tal resposta foi de menor força. À direita, contração prematura tardia, logo após período refratário (inclusive o relativo), durante a qual houve força normal. Reimpresso de “Tratado de Fisiologia Médica”, 11 <sup>a</sup> edição, GUYTON; HALL (2006), Capítulo 9 – “O Músculo Cardíaco; O Coração como uma Bomba e a Função das Valvas Cardíacas”, página 105, ©2006 Elsevier Ltda (com permissão).....	10
Figura 2.4 – Potenciais de repouso, despolarização e repolarização de células ventriculares (A) e do nodo sinoatrial (B). É notável que o potencial de repouso em B (4) é menos negativo que em A (4), e que tal potencial não é constante, havendo uma progressão lenta e natural em direção à despolarização (0). Adaptado de: KOEPHEN; STANTON (2018a) (com permissão). ....	11
Figura 2.5 – Vias normais de condução elétrica do coração. Geralmente, a despolarização espontânea das células do nodo sinoatrial inicia a sequência de despolarizações, pelos átrios, passando pelo nodo atrioventricular, até os ventrículos, por onde é propagada principalmente pelas fibras de Purkinje. As fibras de Purkinje permitem que a propagação seja rápida o suficiente para que não haja perda de sincronia na contração dos ventrículos. Fonte: KOEPHEN; STANTON (2018b).....	11
Figura 2.6 – Deflexões e intervalos característicos de eletrocardiograma típico. Adaptado de “Electrocardiography - Wikipedia”, [s.d.]. ....	12
Figura 2.7 – Pressões do ventrículo e átrio esquerdos da artéria aorta, volume ventricular esquerdo e sinais elétrico e mecânico (sonoro) no coração. Reimpresso de “Tratado de Fisiologia Médica”, 11 <sup>a</sup> edição, GUYTON; HALL (2006), Capítulo 9 – “O Músculo	

Cardíaco; O Coração como uma Bomba e a Função das Valvas Cardíacas”, página 107, ©2006 Elsevier Ltda (com permissão).....	14
Figura 2.8 – Sistema arterial. Fonte: FERREIRA (2002) (com permissão).....	16
Figura 2.9 – Armazenamento do sangue ejetado pelo coração e formação da onda de pulso. Fonte: FERREIRA (2002) (com permissão).....	16
Figura 2.10 – Fatores cardíacos (à esquerda) e de acoplamento coração-vasos (à direita) que regem o débito cardíaco. Fonte: KOEPPEN; STANTON (2018b) (com permissão). .....	20
Figura 2.11 – Relação entre pressão diastólica e <i>VOP</i> . Adaptado de BRAMWELL <i>et al.</i> (1923) <i>apud</i> ASMAR (1999) (com permissão).....	26
Figura 2.12 – Onda de pressão em artéria central e pontos da mesma (P1, P2 e P3) utilizados para o cálculo do <i>AIx</i> segundo a Equação 18. Modificado de: ICTERNOL (ICTERNOL, 2015) (ICTERNOL, 2015)– esse trabalho é licenciado sob a licença Creative Commons Atribuição-CompartilhaIgual 4.0 Internacional. Para ver uma cópia desta licença, visite <a href="http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/">http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/</a> ou envie uma carta para Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, EUA.....	28
Figura 2.13 – Onda de pressão em artéria periférica e pontos da mesma (P1 e P2) utilizados para o cálculo do <i>AIx</i> segundo a Equação 17 (figura gerada pelo próprio autor). .....	28
Figura 2.14 – Modificação da forma da onda de pressão em artérias periféricas com o aumento da rigidez arterial causado pelo envelhecimento. Tal aumento da rigidez leva a retorno precoce da onda refletida, o que eleva o segundo pico sistólico na artéria envolvida (figura gerada pelo próprio autor).....	28
Figura 2.15 – Equivalente elétrico do conjunto meio extracelular – membrana celular – meio intracelular. Fonte: IVORRA (2002) (com permissão).....	30
Figura 2.16 – Arranjos para medida de bioimpedância com a) dois eletrodos, b) três eletrodos, c) quatro eletrodos. Fonte: MARTINSEN (2018a) (com permissão). d) distribuição de linhas de densidade de corrente entre dois dos quatro eletrodos. Adaptado de MARTINSEN (2018b) (com permissão).....	32
Figura 4.1 – Esquema de posicionamento dos eletrodos e diagrama de blocos dos sistemas de aquisição de ECG e bioimpedância.....	53
Figura 4.2 – Esquemático do sistema de aquisição de ECG com gerador de DRL.....	54
Figura 4.3 – Esquemático do sistema de aquisição de ECG após troca de capacitor do gerador de DRL e ajuste dos valores dos componentes para montagem SMD.....	54
Figura 4.4 – Diagrama de blocos do sistema de medida do sinal de bioimpedância. ....	55
Figura 4.5 – Sistemas originais de conversão tensão-corrente e de multiplexação do sinal de alta frequência para demodulação.....	55
Figura 4.6 – Sistemas de conversão tensão-corrente, com impedância de saída elevada, e de retificação do sinal de bioimpedância para demodulação. Os componentes foram ajustados para uso da tecnologia SMD.....	57
Figura 4.7 – PCBs de ECG (à esquerda) e de bioimpedância (à direita) projetadas neste trabalho.....	58

Figura 4.8 – Caixa projetada e fabricada em laboratório para armazenamento das placas desenvolvidas e de aquisição NI USB-6009, à direita da fonte de tensão de 5 V utilizada no trabalho.....	58
Figura 4.9 – Posicionamento dos eletrodos de ECG, segundo a configuração CC5 (à esquerda), e dos eletrodos de bioimpedância, com a mesma posição de I- e V- do trabalho de PIRES (2018) e I <sub>+</sub> e V <sub>+</sub> modificados. Neste trabalho, D = 2 cm.....	58
Figura 4.10 – À esquerda: circuito para medida da impedância de saída da fonte de corrente $Z_o$ e da corrente nominal $I$ desta fonte (à esquerda). À direita: circuito para medida da impedância dos cabos (abstração para impedância paralela, pois funciona como divisor de corrente).....	60
Figura 4.11 – Circuito de teste: fonte de corrente aplicada a resistor de valor próximo à bioimpedância da região a ser estudada, amplificador de instrumentação com remoção de offset e retificador de precisão.....	61
Figura 4.12 – À esquerda, esquema para medida de ganho e atraso dos filtros ativos, com dois sinais medidos no osciloscópio ao mesmo tempo; à direita, esquema de medida de ganho dos AIs, com entrada e saída medidas em momentos diferentes, uma vez que a referência do osciloscópio deve ser única e que nenhuma das entradas do INA128 pode ser ligada à referência do circuito.....	61
Figura 4.13 – Etapas do protocolo desenvolvido e aplicado neste trabalho, para avaliação da rigidez arterial de repouso, com medição de $AIx$ , $AIx@75$ , PTT e PAs, e durante manobra de CPT, com medição de PTT e PAs. *: Posicionamento dos eletrodos para captação de ECG; **: Medição das PAs com o medidor automático <i>Omron</i> <sup>©</sup> HEM-7200, e posterior medida de $AIx$ e $AIx@75$ com o equipamento <i>SphygmoCor</i> <sup>®</sup> , na região da artéria radial; ***: Posicionamento dos eletrodos para captação do sinal proporcional à bioimpedância, na região da artéria radial.....	65
Figura 4.14 – Tela principal do DAS, antes de aquisições.....	67
Figura 4.15 – Tela principal do DAS, durante a leitura de sinais brutos adquiridos previamente.....	68
Figura 4.16 – Tela de <i>plugin</i> para o DAS que filtra o ECG e a bioimpedância, e estima a FC e o PTT.....	68
Figura 4.17 – Sinal de ECG (à esquerda) e de bioimpedância (à direita) do voluntário 8, antes (acima) e após (abaixo) filtragem passa-faixa digital. A presença de sinal de interferência de 60 Hz somada aos sinais de interesse antes da filtragem é notável, em especial no ECG.....	69
Figura 4.18 – De cima para baixo, trechos dos sinais de ECG e bioimpedância, ECG e 1 <sup>a</sup> derivada da bioimpedância, e ECG e 2 <sup>a</sup> derivada da biompedânci. Os trechos acima ocorreram durante o repouso do voluntário 9. Os círculos verdes destacam os picos dos sinais que foram validados e os “x”s destacam os picos invalidados – nesta figura, apenas 3 picos de bioimpedância foram invalidados, o primeiro (à esquerda) pela amplitude do pico acima dos picos das janelas adjacentes, o segundo (no meio), cuja forma levou a correlação abaixo de 0,5 com as janelas adjacentes, e o terceiro (à direita) pelo intervalo <i>outlier</i> em relação à sequência completa de PTTs do repouso.....	70

Figura 4.19 – Janelas “médias” de todas as janelas de bioimpedância identificadas entre cada par de ondas R do ECG. De cima para baixo, sinal original de bioimpedância, sinal da 1 <sup>a</sup> derivada da bioimpedância, e sinal da 2 <sup>a</sup> derivada da bioimpedância.....	72
Figura 4.20 – Janela de opções para seleção do nível mínimo para detecção da onda R, dos valores máximo e mínimo aceitáveis para RR e PTT, do coeficiente de correlação mínimo entre janelas de bioimpedância, e o tipo de detecção da onda R (Tipo 1 ou 2, descritos anteriormente). .....	73
Figura 5.1 – À esquerda: saídas da fonte de corrente sem cabos com resistor de 330 Ω e de 3,3 kΩ; à direita: saída com cabos de ligação e resistor de 3,3 kΩ. ....	79
Figura 5.2 – Sinais de entrada e saída do retificador de precisão, em azul. Picos positivos (em vermelho) e negativos (em amarelo) no sinal de entrada, e seus correspondentes na saída do circuito, todos em nível positivo, de acordo com o funcionamento esperado de um retificador de onda completa. ....	79
Figura 5.3 – Entrada e saída de tensão do AI do ECG para sinal de 625 mHz, com cursores marcando a $V_{pp}$ de cada sinal (como $\Delta V$ ). ....	80
Figura 5.4 – Entrada e saída de tensão do filtro passa-baixas ativo do ECG para sinal de 617 mHz, com cursores marcando os extremos de cada sinal e a $V_{pp}$ resultante (como $\Delta V$ ). ....	80
Figura 5.5 – Sinais de entrada (CH1) e saída (CH2) do AI utilizado no sistema de captação de bioimpedância, em frequência próxima a 50 kHz. ....	82
Figura 5.6 – Sinais de entrada (CH1) e saída (CH2) do filtro de demodulação do sistema de captação de bioimpedância, em frequência de ganho quase máximo. À esquerda: cursores marcando a $V_{pp}$ do sinal de saída; à direita: $V_{pp}$ do sinal de entrada de acordo com a posição dos cursores. ....	82
Figura 5.7 – Sinais no tempo (à esquerda) e na frequência (à direita) de entrada e saída do primeiro filtro de ganho do sistema de bioimpedância. A frequência aplicada foi de cerca de 0,6 Hz, na qual o ganho é quase máximo. ....	82
Figura 5.8 – Sinais de entrada e saída do primeiro filtro de ganho do sistema de bioimpedância. A frequência aplicada foi de cerca de 6 Hz, que é a maior frequência na banda passante do filtro digital usado posteriormente. ....	83
Figura 5.9 - Sinais no tempo (à esquerda) e na frequência (à direita) de entrada e saída do segundo filtro de ganho do sistema de bioimpedância. A frequência aplicada foi de cerca de 0,6 Hz, na qual o ganho é quase máximo. ....	83
Figura 5.10 - Sinais de entrada e saída do segundo filtro de ganho do sistema de bioimpedância. A frequência aplicada foi de cerca de 6 Hz, que é a maior frequência na banda passante do filtro digital usado posteriormente. ....	83
Figura 5.11 – FC média de todos os voluntários, englobando as duas fases do experimento, obtida a partir dos intervalos entre ondas R do ECG e dos intervalos entre picos da bioimpedância (N = 20). ....	86
Figura 5.12 – Progressão dos PTTs do grupo I, a) em valores absolutos e b) relativos à média de cada voluntário. A linha parcial durante o intervalo entre o repouso e o CPT marca 22 s de intervalo, instante no qual o CPT já havia iniciado em 7 dos 9 voluntários do grupo I. ....	89

Figura 5.13 – Progressão dos <i>PTTs</i> do grupo II, a) em valores absolutos e b) relativos à média de cada voluntário. A linha parcial durante o intervalo entre o repouso e o CPT marca 33 s de intervalo, instante no qual o CPT já havia iniciado em 6 dos 9 voluntários do grupo II .....	90
Figura 5.14 – Progressão dos <i>PTTs</i> do grupo III, a) em valores absolutos e b) relativos à média de cada voluntário.....	91
Figura 5.15 – Progressão dos <i>PTTs</i> de todos os grupos, a) em valores absolutos e b) relativos à média de cada voluntário. A linha parcial durante o intervalo entre o repouso e o CPT marca 33 s de intervalo, instante no qual o CPT já havia iniciado em 15 dos 20 voluntários .....	92
Figura 5.16 – Progressão da variação do <i>PTT</i> durante o <i>cold pressor test</i> . Os valores calculados foram a média das diferenças entre o <i>PTT</i> de CPT instantâneo e a média do <i>PTT</i> de repouso de cada voluntário, dentro de uma janela de 15 s, e a média desta diferença unindo todos os voluntários ( $N = 20$ ). Os valores individuais estiveram todos situados na área preenchida com azul claro, e o traçado em azul representa a média geral ao longo das janelas. A variação do <i>PTT</i> em todos os trechos do CPT foi estatisticamente menor que zero, em relação ao <i>PTT</i> basal médio.....	93
Figura 5.17 – <i>PTT</i> (à esquerda) e <i>PAM</i> (à direita) de cada voluntário na fase de repouso (base, em azul) e de CPT (em vermelho), com destaque para a variação de ambas as variáveis (em preto). Verificou-se queda no <i>PTT</i> e aumento na <i>PAM</i> para todos os 19 voluntários mantidos na pesquisa após as exclusões e que tiveram medidas das PAs durante ambas as fases.....	93
Figura 5.18 – <i>PTT</i> x <i>PAM</i> de repouso (em azul) e de CPT (em vermelho) de todos os voluntários, e reta de ajuste (em preto) que relaciona as duas variáveis. No topo à direita, o coeficiente de correlação em nível considerado baixo a moderado, porém estatisticamente menor que zero ( $N = 39$ ).....	95
Figura 5.19 – <i>PTT</i> de CPT x <i>AIx</i> (em azul, gráfico à esquerda) e <i>PTT</i> de CPT x <i>AIx@75</i> (em azul, gráfico à direita) de todos os voluntários, e reta de ajuste (em preto) que relaciona as duas variáveis. No topo à direita de cada gráfico, o coeficiente de correlação em nível considerado baixo a moderado, porém estatisticamente menor que zero ( $N = 20$ ). ....	95
Figura 5.20 – <i>PTT</i> de repouso x <i>IMC</i> (em azul, gráfico à esquerda) e <i>PTT</i> de CPT x <i>IMC</i> (em azul, gráfico à direita) de todos os voluntários, e reta de ajuste (em preto) que relaciona as duas variáveis. No topo à direita de cada gráfico, o coeficiente de correlação em nível considerado moderado ou alto, e estatisticamente maior que zero ( $N = 39$ )..	96

# Listas de Tabelas

Tabela 2.1 – Concentração de eletrólitos em fluidos corporais.....	30
Tabela 4.1 – Propriedades avaliadas para cada circuito pertinente. ....	60
Tabela 4.2 – Filtros passa-baixas ativos empregados no ECG e na bioimpedância, frequência em que o ganho de cada filtro foi medido ( $f_{min}$ ), frequência de ganho máximo teórico do conjunto ( $f_{max}$ ), e ganho teórico nestas frequências ( $ G_{teo} $ ). .....	63
Tabela 4.3 - Descrição da variável-alvo (de saída, voluntário-dependente) $y_i$ , dos coeficientes lineares $B$ ( $\beta_0, \beta_1$ ) e $\Gamma_i$ ( $\gamma_{0i}, \gamma_{1i}$ ), e das variáveis preditoras (de entrada) $X$ (PTT ou PAM) dos 2 modelos testados.....	76
Tabela 4.4 – Descrição da variável-alvo (de saída) $y$ , dos coeficientes lineares $B$ ( $\beta_0, \beta_1, \beta_2...$ ) e das variáveis preditoras (de entrada) $X$ (idade, sexo, IMC...) de cada um dos 8 modelos testados.....	77
Tabela 5.1 – Corrente de pico e impedância de saída do conversor tensão-corrente, e parâmetros para avaliação da forma de onda e distorção do sinal do retificador de precisão.....	78
Tabela 5.2 – Ganhos dos amplificadores e total, antes e depois do ajuste segundo 4.4.2 - Calibração, e offset e ruído do sistema completo do ECG. ....	80
Tabela 5.3 - Ganhos dos amplificadores e total, antes e depois do ajuste segundo 4.4.2 - Calibração, corrente de excitação na faixa de impedância esperada, e offset e ruído do sistema completo do ECG. ....	81
Tabela 5.4 – Características dos voluntários avaliados nesta pesquisa. A amostra está homogênea quanto à idade, altura, peso, IMC e sexo, porém o número de fumantes foi pequeno em relação aos não-fumantes. Na verdade, isto era esperado, uma vez que a amostra em sua maioria possui hábitos saudáveis.....	84
Tabela 5.5 – Variação média individual e geral da bioimpedância dentro dos ciclos cardíacos ( $\Delta Z_m$ ) de repouso, e desvio-padrão desta média ( $\Delta Z_d$ ). ....	85
Tabela 5.6 – Variação média individual e geral da bioimpedância dentro dos ciclos cardíacos ( $\Delta Z_m$ ) de CPT, e desvio-padrão desta média ( $\Delta Z_d$ ). ....	85
Tabela 5.7 – Frequência cardíaca média de cada voluntário, calculada com os intervalos entre ondas R do ECG e com os intervalos entre picos da bioimpedância, e coeficiente de correlação entre as FCs ao longo de todos os batimentos de cada voluntário. Correlação geral do grupo entre as FCs médias obtidas com ambos os métodos.....	85
Tabela 5.8 – Combinações do tipo de sinal utilizado para busca de picos, tipo de desconto de PEP e normalizações por altura e altura <sup>2</sup> do PTT, e o erro relativo intragrupo do PTT de repouso ( $e_{PTT}$ ).....	86
Tabela 5.9 – Divisão em grupos de acordo com a progressão do PTT ao longo das fases, com ordenamento por número de voluntários com comportamento parecido. ....	87
Tabela 5.10 – Valores médios do PTT de repouso e de CPT e <i>p</i> -valor do teste de médias entre as duas fases de cada indivíduo. Nas últimas duas linhas, PTT e PAM de repouso e de CPT como média ± d.p. da amostra de voluntários e <i>p</i> -valores dos testes do sinal da	

diferença entre as medianas das duas fases. Individualmente, o <i>PTT</i> caiu de forma consistente para todos os voluntários, porém com o agrupamento dos resultados individuais, a queda na média do <i>PTT</i> entre fases foi menos consistente, porém ainda assim significativa; já a <i>PAM</i> , que foi medida uma vez no repouso e uma vez no CPT, apresentou aumento drástico considerando o grupo.....	88
Tabela 5.11 - Correlação entre <i>PTT</i> e as PAs, ambos obtidos durante as fases de repouso e CPT.....	95
Tabela 5.12 – Modelos de regressão linear multivariada com efeitos mistos, com $\beta$ e $p$ para as variáveis de efeito não-aleatório, com o <i>PTT</i> como saída no Modelo 1 e a <i>PAM</i> como saída no Modelo 2.....	96
Tabela 5.13 – Modelos de regressão linear multivariada, com $\beta$ e $p$ , com o <i>PTT</i> como saída (Modelos 1 a 4) e a <i>PAM</i> como saída (Modelos 5 a 8), incluindo o <i>IMC</i> (Modelos 1, 2, 5 e 6) e <i>AIx</i> (Modelos ímpares) ou <i>AIx@75</i> (Modelos pares). A <i>PAM</i> está destacada nos modelos cuja saída foi o <i>PTT</i> , e vice-versa (N = 39).....	97

# Capítulo 1

## Introdução

### 1.1 Motivação

A doença cardiovascular (CV) é um fator que conduz à mortalidade nas populações mais industrializadas, sendo a doença das grandes artérias o principal contribuinte para a morbidade e mortalidade por doença CV (BRAUNWALD, 1992). Adicionalmente, uma característica funcional alterada em condições patológicas das artérias é a rigidez da parede arterial, cujo aumento pode estar relacionado a vários fatores tais como idade, gênero, anormalidades nas lipoproteínas e diabetes. O aumento da rigidez arterial é proposto como o início e/ou progressão de aterosclerose (MENDONÇA *et al.*, 2009; PEREIRA *et al.*, 2015; PIZZI *et al.*, 2006) e hipertensão arterial (KOIVISTOINEN *et al.*, 2018; MATTACE-RASO *et al.*, 2010; PIZZI *et al.*, 2006, 2011; WONG *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2011), sendo que a primeira pode causar infarto, enquanto a hipertensão arterial (HA) induz a hipertrofia de ventrículo esquerdo, que a princípio não é maléfica, porém esta pode levar a disfunções na condução elétrica do coração, induzindo p/ex. arritmia ventricular, e disfunção sistólica ou diastólica, que por sua vez tendem a reduzir a eficiência do coração (BRAUNWALD, 1992).

Dada a natureza insidiosa de tais doenças, o reconhecimento precoce das alterações da rigidez arterial pode identificar riscos individuais para complicações clínicas, permitindo o retardamento do processo patológico. Na Figura 1.1 estão ilustrados três métodos que podem ser utilizados para a avaliação da rigidez arterial: a medida da espessura médio-intimal (*Intima-Media Thickness - IMT*), a técnica de hiperemia reativa induzida, e a Velocidade de Onda de Pulso (*VOP*).

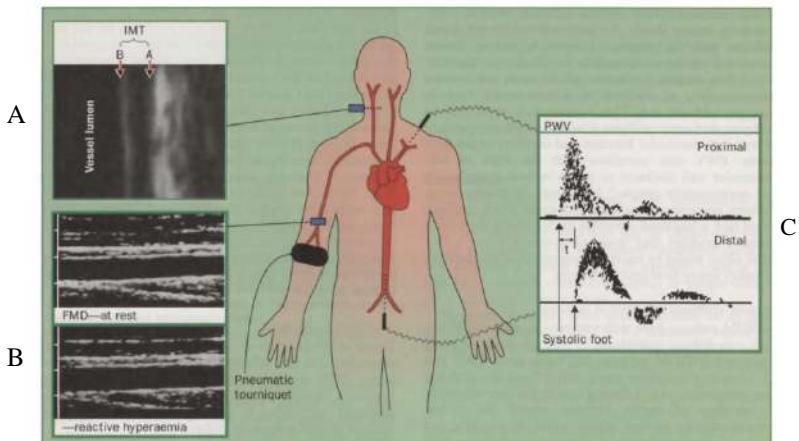


Figura 1.1 – Três métodos utilizados para a avaliação da rigidez arterial: A) espessura médio-intimal, B) hiperemia reativa, e C) velocidade de propagação da onda de pulso (VOP). Fonte: LEHMANN *et al.* (1997) (com permissão).

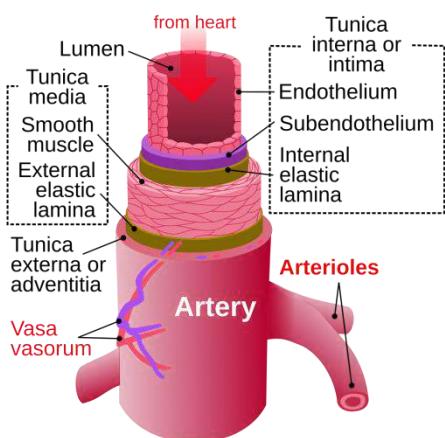


Figura 1.2 – Camadas (ou túnicas) que constituem a parede arterial (íntima, média e externa, de dentro para fora). Adaptado de “Artery - Wikipedia”, [s.d.].

A rigidez total de uma artéria pode ser influenciada pela espessura das camadas de sua parede. Uma das abordagens para relacionar rigidez arterial e espessura da parede ocorre por meio da medida da *IMT*, normalmente realizada com imagem longitudinal de ultrassom de modo-B, baseada num padrão de linha dupla nas paredes arteriais. A Figura 1.2 exibe as camadas constituintes (túnicas) da parede arterial, a luz da artéria (por onde o sangue flui) e arteríolas ligadas à artéria. Esse método é importante para verificação de presença de aterosclerose em estudos epidemiológicos e ensaios clínicos sobre risco CV. Um estudo sobre a influência do diabetes mostrou que tal presença levou a aumento de 0,08 mm na *IMT* média em relação à de indivíduos pareados sem diabetes, assim como hiperglicêmicos tiveram *IMT* 0,02 mm maior em média quando comparados a indivíduos não-diabéticos (FOLSOM *et al.*, 1994).

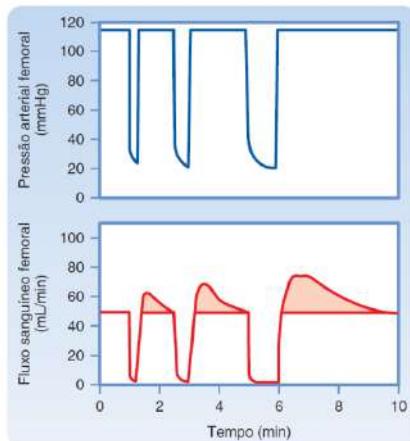


Figura 1.3 - Hiperemia reativa no membro posterior após oclusão da artéria femoral durante 15, 30 e 60 segundos. Fonte: BERNE RM - observações não publicadas (com permissão).

Já o método da hiperemia reativa é comumente aplicado para a avaliação da função endotelial das artérias (BONETTI *et al.*, 2004; CHEQUER *et al.*, 2006; KOMURA *et al.*, 2016), esta que é um dos fatores determinantes para a rigidez arterial como um todo. A hiperemia reativa é um mecanismo de regulação local do fluxo sanguíneo que é incitado por interrupção da circulação por uma artéria e posterior liberação da mesma. O efeito deste mecanismo é o aumento do fluxo (e do diâmetro, e em alguns casos com redução da pressão) após a liberação da artéria em relação à média anterior à oclusão, sendo tanto a proporção do aumento do fluxo quanto a duração do fluxo elevado proporcionais (até certo ponto) à duração da interrupção da circulação (Figura 1.3). O aumento no fluxo ocorre principalmente para compensar o período de hipóxia e desnutrição que as células sofrem com o bloqueio do sangue que iria até elas; a correta compensação ocorre por meio de vasodilatação, esta que vai ser induzida pelo relaxamento dos músculos locais, mediado por proteínas e íons que dependem do meio endotelial para fluir (BERNE; LEVY, 2009; GUYTON; HALL, 2006). É possível avaliar a hiperemia reativa com transdutores de pressão, uma maneira barata, porém que precisa de atenção do medidor para que a fixação do transdutor não influencie no mensurando. Outra forma de verificar o fenômeno da hiperemia reativa é com equipamentos de imagem, que permitem visualizar tanto a variação do diâmetro arterial quanto o fluxo sanguíneo; esta solução leva a medidas menos susceptíveis a influência externa, porém envolve maiores custos.

O terceiro caso exibido é o da *VOP*, definida como a velocidade de propagação da onda de pulso de pressão sanguínea dentro de um vaso. A *VOP* é considerada uma medida clínica não-invasiva, rápida e de baixo custo para a avaliação da rigidez arterial e também da hipertensão; sendo normalmente realizada com transdutores de pressão

colocados sobre artérias superficiais do corpo (p/ex. artérias braquial e radial). Atualmente, o aumento na *VOP* é visto nas diretrivas desenvolvidas pelas Sociedades Europeias de Hipertensão e Cardiologia como indicativo assintomático da degradação da saúde arterial (MANCIA *et al.*, 2013 *apud* KOIVISTOINEN *et al.*, 2018). Tal aumento, mesmo em casos sem hipertensão, pode induzir hipertrofia de ventrículo esquerdo, pois a reflexão mais breve das ondas de pressão torna o período sistólico do coração maior (maior pós-carga) para que o escoamento de sangue seja mantido (MENDONÇA *et al.*, 2009). A metodologia mais prolífera da literatura utiliza sinais de pressão nas artérias carótida e femoral para obter a *VOP* (MATTACE-RASO *et al.*, 2010; MENDONÇA *et al.*, 2009; PIZZI *et al.*, 2011), porém a medição sobre estas artérias pode ser prejudicada em casos de diabetes ou obesidade; além disso, pode ser não aceita em algumas culturas ou mesmo produzir estresse no paciente, o que adulteraria a medida (CAMPO *et al.*, 2017). Por outro lado, envolver grandes distâncias no cálculo da *VOP* pode levar a maiores distorções relacionadas à estimativa de tal distância e à morfologia dos vasos, que muda consideravelmente ao longo da árvore arterial (PEREIRA *et al.*, 2015). Limitações como essas têm motivado a busca por outros protocolos de aquisição das ondas empregadas no cálculo da *VOP* (CAMPO *et al.*, 2017; CHO *et al.*, 2009; KOIVISTOINEN *et al.*, 2018).

Para a medida da *VOP* é necessário conhecer a distância entre os locais de medição e o intervalo entre os pontos de interesse das ondas encontradas, sendo este intervalo de tanto interesse que a ele foi dado o nome Tempo de Trânsito de Pulso (*Pulse Transit Time – PTT*). Este nome é frequentemente referido quando um dos sensores é substituído pela obtenção do Eletrocardiograma (ECG) do paciente, o que é conveniente uma vez que com esta metodologia a distância entre os pontos de medida torna-se mais indefinida. WONG *et al.* (2009), utilizando a configuração mais comum na medida de *PTT* (ECG + fotopletismografia – PPG), verificaram correlação entre *PTT* e pressão arterial sistólica (*PAS*). Isso também foi encontrado por ZHANG *et al.* (2011), que numa configuração sem ECG e PPG, porém com um tonômetro de aplanação captando a curva de pressão arterial, verificaram que o *PTT* mostrou-se correlacionado a idade, *PAS* e frequência cardíaca (*FC*), como foi visto em outros trabalhos para o caso da *VOP*. A abordagem do *PTT* permite estudar mais facilmente artérias centrais, pois é comum utilizar a onda R ou outro pico característico do ECG prévio à ejeção do ventrículo esquerdo como ponto inicial para medição do *PTT*, então automaticamente o tempo de trânsito pelas artérias centrais é embutido no valor a ser obtido com o ponto marcado na

outra região monitorada. Por outro lado, a marcação do início do período sistólico do coração com sinal elétrico criou a necessidade de verificar, ou ao menos considerar a possível influência do período de pré-ejeção (*Pre-ejection Period*, ou *PEP*), que representa o atraso entre a excitação elétrica e a contração cardíaca.

Como supracitado, técnicas para captação da pressão arterial como a tonometria de aplanação são frequentes nas abordagens de *VOP* e *PTT*. Valendo-se de alguma pressão que o sensor aplica sobre os vasos de interesse para torná-los planos e assim detectar a pressão nas paredes dos mesmos, é natural que a presença do sensor influencie na hemodinâmica da região estudada. Outra técnica para obtenção de sinais relacionados à pressão arterial é a fotopletismografia (PPG), que emprega a reflexão de raios infravermelhos incidentes sobre o vaso desejado, cuja refletividade ótica muda com a passagem do pulso de sangue. O trabalho de TENG; ZHANG (2006) mostra que a pressão exercida pelos sensores aplicados na PPG sobre o dedo pode influenciar nos valores obtidos de *PTT*, tal influência variando com a intensidade da pressão aplicada, e ainda com o ponto fiducial escolhido nas curvas de pressão. Esse tipo de influência, se não mitigado, pode induzir a erros grosseiros na medida de *PTT* ou *VOP*. Sendo assim, outros métodos de obtenção do *PTT* que não empreguem sensores de pressão (ou que necessitem de alguma pressão mínima para operar) poderiam levar a medidas mais robustas de *PTT*.

Em busca de dispositivos diferentes para aplicação na área, BANG *et al.* (2009); CHO *et al.* (2009) utilizaram a variação da bioimpedância elétrica dos vasos que ocorre na passagem de sangue por eles como sinais para extração da *VOP* – por CHO *et al.* (2009), com dois pontos de bioimpedância na artéria radial – e do *PTT* – por BANG *et al.* (2009), com um ponto de bioimpedância na artéria radial e ECG -, porém a validação dos sistemas propostos envolveu pouquíssimos voluntários - dois em CHO *et al.* (2009) e um em BANG *et al.* (2009).

O trabalho aqui proposto segue esta abordagem de substituir sensores de pressão ou que sejam muito dependentes de posicionamento justo e preciso pela técnica de bioimpedância na região da artéria radial e o ECG, incluindo testes com diferentes pontos fiduciais no sinal de bioimpedância adquirido. Tal opção, além de suplantar as limitações acima descritas, possui baixo custo para realização, o que a torna interessante frente às técnicas que estudam a *IMT* e a hiperemia reativa, que normalmente precisam de equipamentos de imagens, normalmente muito caros.

A avaliação do sistema seria realizada por meio de aplicação do método em grupos normotenso e hipertenso, porém a grande difusão do SARS-CoV-2 e a consequente

pandemia da COVID-19 impossibilitaram a aplicação da metodologia proposta em meio hospitalar, que era a ideia original, e em especial a aplicação no grupo com comorbidades. Foi visto por alguns trabalhos da literatura que a presença de hipertensão aumentou o risco de agravamento (WANG *et al.*, 2020) e mortalidade (WU; MCGOOGAN, 2020; ZHOU *et al.*, 2020) por COVID-19, porém em outros não foi detectada diferença significativa (MARTINS-FILHO *et al.*, 2021; MEHRA *et al.*, 2020); para casos de diabetes, também houve pesquisas que detectaram maiores riscos (RASTAD *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; WU; MCGOOGAN, 2020; ZHOU *et al.*, 2020) e pesquisas que não os detectaram (MARTINS-FILHO *et al.*, 2021; MEHRA *et al.*, 2020); por último, foi mostrado por vários trabalhos que a presença de doenças cardiovasculares avançadas é significativamente impactante sobre a taxa de agravamento (WANG *et al.*, 2020) e mortalidade por COVID-19 (AGGARWAL *et al.*, 2020; MARTINS-FILHO *et al.*, 2021; MEHRA *et al.*, 2020; RASTAD *et al.*, 2020; WU; MCGOOGAN, 2020; ZHOU *et al.*, 2020). Uma vez que tais enfermidades são mais prevalentes num dos grupos que estariam envolvidos na avaliação do sistema, foi necessário desenvolver um novo protocolo a ser aplicado em indivíduos jovens saudáveis em laboratório. O novo protocolo incluiu medidas de repouso e durante manobra de excitação simpática chamada *cold pressor test* (CPT), que consiste na imersão de alguma parte do corpo do voluntário em mistura água-gelo (nesta pesquisa, a mão esquerda), o que induz enrijecimento temporário das artérias periféricas de todo o corpo (respostas simpáticas não ocorrem de maneira localizada à excitação) e aumento de pressão, de forma a gerar situações normotensivas (jovens saudáveis em repouso) e hipertensivas (jovens saudáveis com resposta simpática ativa, similares a hipertensos em repouso).

## 1.2 Objetivos

O objetivo geral é desenvolver e avaliar um sistema capaz de medir as variações de bioimpedância associadas à variação da pressão arterial e utilizar tais medições para estimar o PTT em indivíduos normotensos, em repouso e durante resposta simpática ao CPT. Tal sistema partirá da experiência já adquirida em trabalhos anteriores (PIRES; SOUZA, 2019; PIRES, 2018). Sendo assim, os objetivos específicos são: (1) construir um *hardware* monofrequencial (50 kHz) para captação de sinais de bioimpedância; (2) construir *hardware* de captação de eletrocardiograma; (3) realizar a medição de bioimpedância em um sítio do braço do indivíduo a ser avaliado, assim como de ECG em seu torso, de modo a avaliar o PTT por meio do intervalo entre dois pontos característicos,

um do sinal de bioimpedância e um do ECG; (4) definir e submeter a Comitê de Ética em Pesquisa o protocolo de avaliação experimental do sistema desenvolvido, com medição em indivíduos normotensos; (5) coletar e analisar os dados coletados segundo o protocolo aprovado; (6) discutir os resultados à luz do conhecimento científico.

# Capítulo 2

## Fundamentos Teóricos

### 2.1 Sistema Cardiovascular

O sistema cardiovascular pode ser compreendido como um sistema hidráulico composto de uma bomba (o coração), dutos (os vasos sanguíneos) e um fluido (o sangue), sendo o coração e algumas das grandes artérias sistêmicas expostos na Figura 2.1. A função desse sistema é transportar sangue, de forma a suprir constantemente nutrientes e oxigênio para as células, e remover subprodutos indesejados do metabolismo celular e gás carbônico delas. Além disso, a circulação participa também do equilíbrio de fluidos e térmico. As propriedades de cada entidade que constitui este circuito são definidas continuamente por fatores físicos e bioquímicos (BERNE; LEVY, 1996 *apud* FERREIRA, 2002).

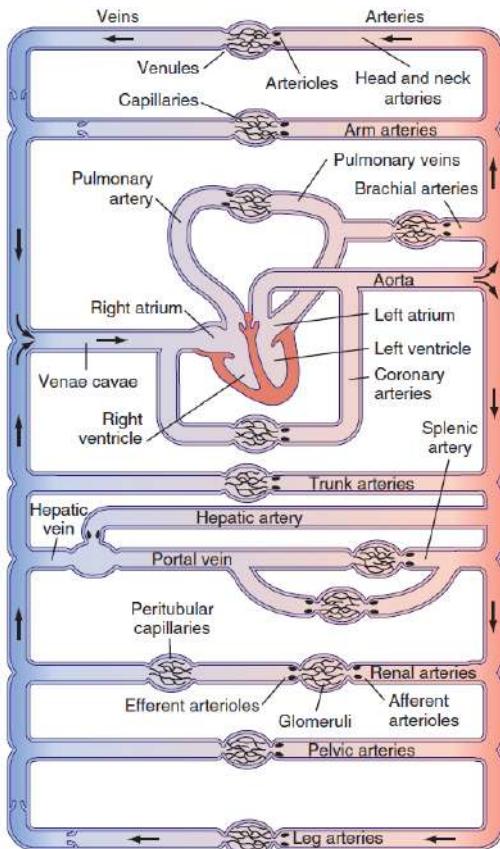


Figura 2.1 – Sistema cardiovascular, incluindo o coração, as veias e as artérias sistêmicas e pulmonares.  
Fonte: KOEPPEN; STANTON (2018a) (com permissão).

## 2.1.1 Coração

O coração, a bomba do sistema que impulsiona o sangue para as artérias, pode ser visto como quatro bombas, uma que move parte do sangue retido em cada átrio para o ventrículo ipsilateral, e uma para cada ventrículo, que impulsiona o sangue para a artéria pulmonar (ventrículo direito) e para a artéria aorta (ventrículo esquerdo). A Figura 2.2 exibe tais bombas, além dos dutos e válvulas (ou valvas) mais próximos, e os trajetos de entrada e saída do fluido às bombas.

### 2.1.1.A Ativação elétrica do coração

Uma vez que a função do coração é bombear, suas células funcionais são células musculares, que contraem em resposta a potenciais de ação que ocorrem seguindo o ritmo cardíaco e se propagam de acordo com a condutibilidade, tempo de resposta e tempo refratário das células adjacentes. Diferente dos músculos esqueléticos, o músculo cardíaco geralmente apresenta contração mais longa, devido à atuação de canais lentos de íons  $\text{Ca}^+$  durante o potencial de ação, aumentando o tempo de excitação do músculo (GUYTON; HALL, 2006). Outra diferença do músculo cardíaco é o maior tempo refratário relativo, durante o qual há resposta contratila, porém para que ela ocorra é necessário maior excitação, e quando ocorre normalmente possui menor intensidade (Figura 2.3).

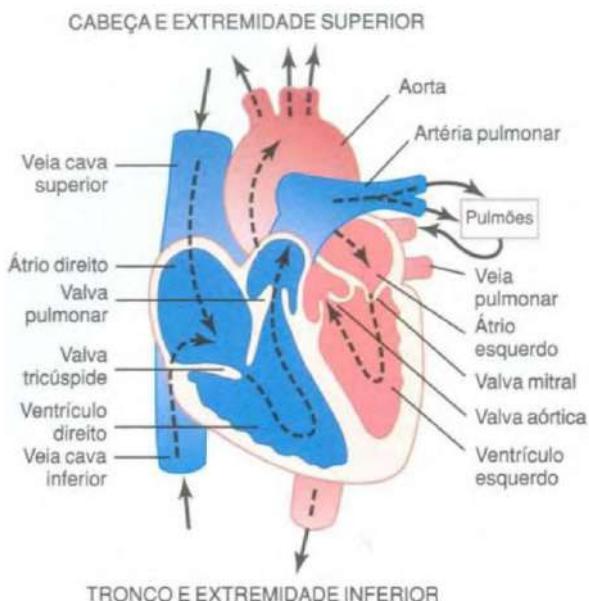


Figura 2.2 – O coração, com suas cavidades, válvulas e vasos adjacentes, e os fluxos do sangue por ele. Reimpresso de “Tratado de Fisiologia Médica”, 11<sup>a</sup> edição, GUYTON; HALL (2006), Capítulo 9 – “O Músculo Cardíaco; O Coração como uma Bomba e a Função das Valvas Cardíacas”, página 104, ©2006 Elsevier Ltda (com permissão).

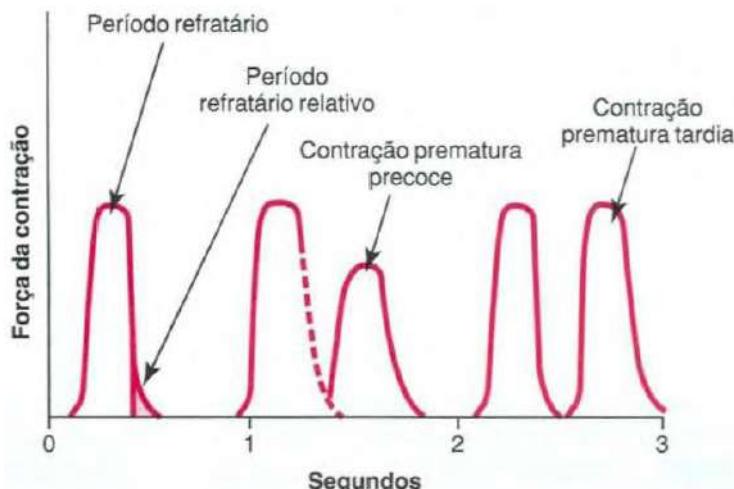


Figura 2.3 – À esquerda: força de contração normal do coração, período refratário durante a contração, e período refratário relativo logo após a contração. No meio, contração prematura precoce, na qual parte do estímulo não teve resposta e após isso tal resposta foi de menor força. À direita, contração prematura tardia, logo após período refratário (inclusive o relativo), durante a qual houve força normal. Reimpresso de “Tratado de Fisiologia Médica”, 11<sup>a</sup> edição, GUYTON; HALL (2006), Capítulo 9 – “O Músculo Cardíaco; O Coração como uma Bomba e a Função das Valvas Cardíacas”, página 105, ©2006 Elsevier Ltda (com permissão).

Algumas regiões do coração podem “ditar” o ritmo cardíaco, pois células especializadas nestas regiões são capazes de despolarizar-se espontaneamente (devido ao potencial de membrana mais elevado que de outras regiões, que torna mais fácil abrir os canais iônicos lentos de sódio-cálcio – Figura 2.4), sendo estas (em ordem de velocidade, e, portanto, “preferência”):

- I. Nodo sinoatrial (SA) no átrio direito;
- II. Nodo atrioventricular (AV) no mesmo átrio;
- III. Fibras de Purkinje nos ventrículos.

A Figura 2.5 exibe a sequência em que a condução elétrica no coração ocorre. Quando o marca-passo natural está funcionando normalmente, a despolarização se inicia no nodo SA, propagando-se pelos átrios e chegando no nodo atrioventricular. O nodo A-V tem efeito retardante na condução elétrica do átrio para o ventrículo, mecanismo necessário para garantir que os átrios terminem sua contração antes da excitação dos ventrículos, e que ocorre devido à menor mobilidade iônica na região. Após a passagem dos pulsos excitatórios pelo nodo A-V, o feixe de His propaga estes pulsos até a região ventricular mais próxima do ápice do coração (parte inferior), e de lá as fibras de Purkinje são responsáveis pela condução dos pulsos pelos ventrículos.

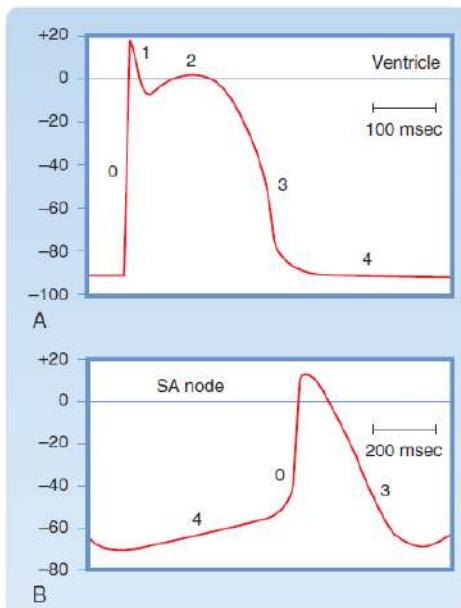


Figura 2.4 – Potenciais de repouso, despolarização e repolarização de células ventriculares (A) e do nodo sinoatrial (B). É notável que o potencial de repouso em B (4) é menos negativo que em A (4), e que tal potencial não é constante, havendo uma progressão lenta e natural em direção à despolarização (0).

Adaptado de: KOEPPE; STANTON (2018a) (com permissão).

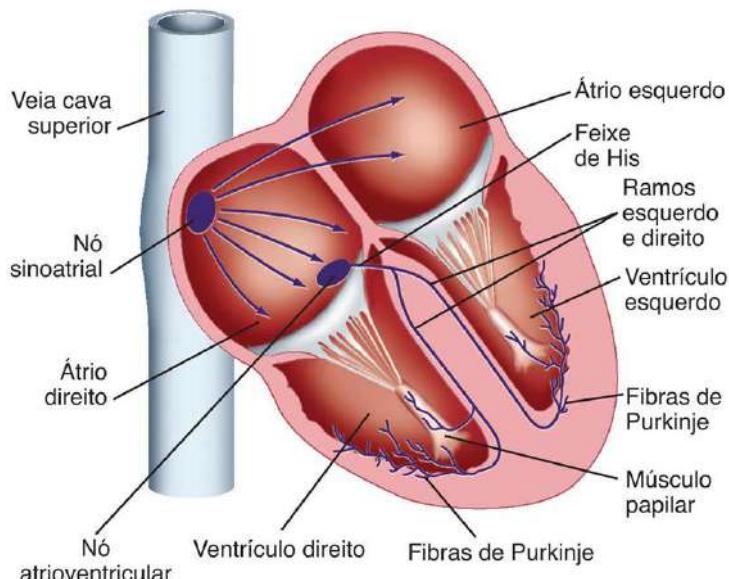


Figura 2.5 – Vias normais de condução elétrica do coração. Geralmente, a despolarização espontânea das células do nó sinoatrial inicia a sequência de despolarizações, pelos átrios, passando pelo nó atrioventricular, até os ventrículos, por onde é propagada principalmente pelas fibras de Purkinje. As fibras de Purkinje permitem que a propagação seja rápida o suficiente para que não haja perda de sincronia na contração dos ventrículos. Fonte: KOEPPE; STANTON (2018b).

### 2.1.1.B Eletrocardiograma

A propagação das despolarizações e repolarizações dos potenciais das células musculares do coração, ao ser medida sobre a pele, deriva o sinal mais corriqueiramente utilizado na área médica para avaliação da atividade cardíaca, o eletrocardiograma.

O eletrocardiograma expressa a progressão temporal de potenciais referentes à atividade elétrica do coração entre um par de pontos na superfície da pele. A origem dos

potenciais elétricos está nos impulsos cardíacos que ocorrem para manter seu funcionamento. Este sinal, obtido por um eletrocardiógrafo, permite avaliar: a orientação anatômica do coração; o tamanho relativo entre as câmaras (átrios e ventrículos esquerdo e direito); anomalias de ritmo e condução; extensão, localização e progressão de isquemias (lesões em que o fluxo sanguíneo é bloqueado por trombos) do miocárdio; efeitos de mudanças nos eletrólitos; e influência de certos medicamentos (BERNE; LEVY, 1996).

A forma exata do sinal obtido depende do indivíduo, assim como do posicionamento dos eletrodos de captação no corpo do mesmo. Entretanto, sua morfologia considerada padrão consiste nas ondas P, QRS e T (Figura 2.6).

Dentro desta forma padrão de ECG destacam-se algumas características:

- I. Intervalo P-R: este intervalo representa o tempo entre o início da ativação atrial e o início da ativação ventricular, durando normalmente entre 0,12 e 0,2 s;
- II. Complexo QRS: despolarização do ventrículo (geralmente entre 0,06 e 0,1 s);
- III. Segmento ST: todo o miocárdio ventricular encontra-se despolarizado. Como as células possuem aproximadamente o mesmo potencial, a este segmento é atribuído potencial “zero”;
- IV. Intervalo Q-T: por vezes designado período de “sístole elétrica” dos ventrículos, este intervalo reflete os potenciais de ação das células miocárdicas (possui duração em torno de 0,4 s, porém varia inversamente com a frequência cardíaca).

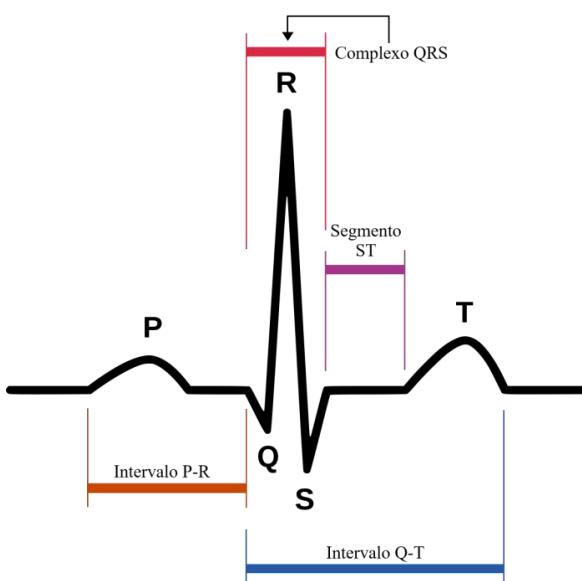


Figura 2.6 – Deflexões e intervalos característicos de eletrocardiograma típico. Adaptado de “Electrocardiography - Wikipedia”, [s.d.].

Uma vez que as sucessivas despolarizações elétricas descritas anteriormente, alternadas com repolarizações elétricas, resultam em contração e relaxamento do coração, respectivamente, elas estão também relacionadas com o ciclo de pressão no sistema arterial que escoa o sangue do coração. Sendo assim, o sinal de eletrocardiograma pode ser um dos pontos utilizados para estudar a propagação da onda de pressão sobre tais artérias.

Os eletrodos para captação de ECG neste trabalho foram dispostos na configuração CC5 (quintos espaços intercostais direito e esquerdo, com eletrodo de referência acima da cicatriz umbilical).

#### 2.1.1.C Ciclo cardíaco

O comportamento do coração e sua interação com as artérias e veias adjacentes no circuito cardiovascular é chamado de ciclo cardíaco, pois tal comportamento repete-se para cada sequência de contrações dos átrios e ventrículos. Cada ciclo é iniciado normalmente pela geração espontânea de potenciais de ação pelo nodo SA, seguindo a condução elétrica explicada anteriormente, e é dividido principalmente nas fases de diástole (relaxamento ventricular) e sístole (contração ventricular).

É possível verificar a relação entre as ativações elétricas dos músculos cardíacos, as pressões de átrios, ventrículos e artérias logo após as válvulas cardíacas, e o volume ventricular na Figura 2.7.

O enchimento ventricular inicia após a abertura da válvula atrioventricular, com maior velocidade no início do processo (afluxo rápido) e desacelerando até a fase de diástase (enchimento lento). Após isso, em resposta à excitação elétrica dos átrios (verificada como onda P no ECG), os átrios contraem (a onda de pressão comporta-se como em *a*) e aceleram por breve período o enchimento do coração, sendo responsáveis por cerca de 20 % do volume de sangue que chega aos ventrículos durante a diástole (um pouco acima de 100 mL, em média durante repouso). Durante toda a diástole, os átrios mantêm pressão ligeiramente superior à dos ventrículos, e a aorta tem sua pressão reduzida de forma exponencial até cerca de 80 mmHg durante repouso, partindo de nível um pouco abaixo do sistólico do ciclo cardíaco anterior – o mesmo é válido para a artéria pulmonar, porém a pressão costuma ser 6 vezes menor nesta artéria, e cada ventrículo opera sob pressão similar à da artéria vizinha durante a sístole.

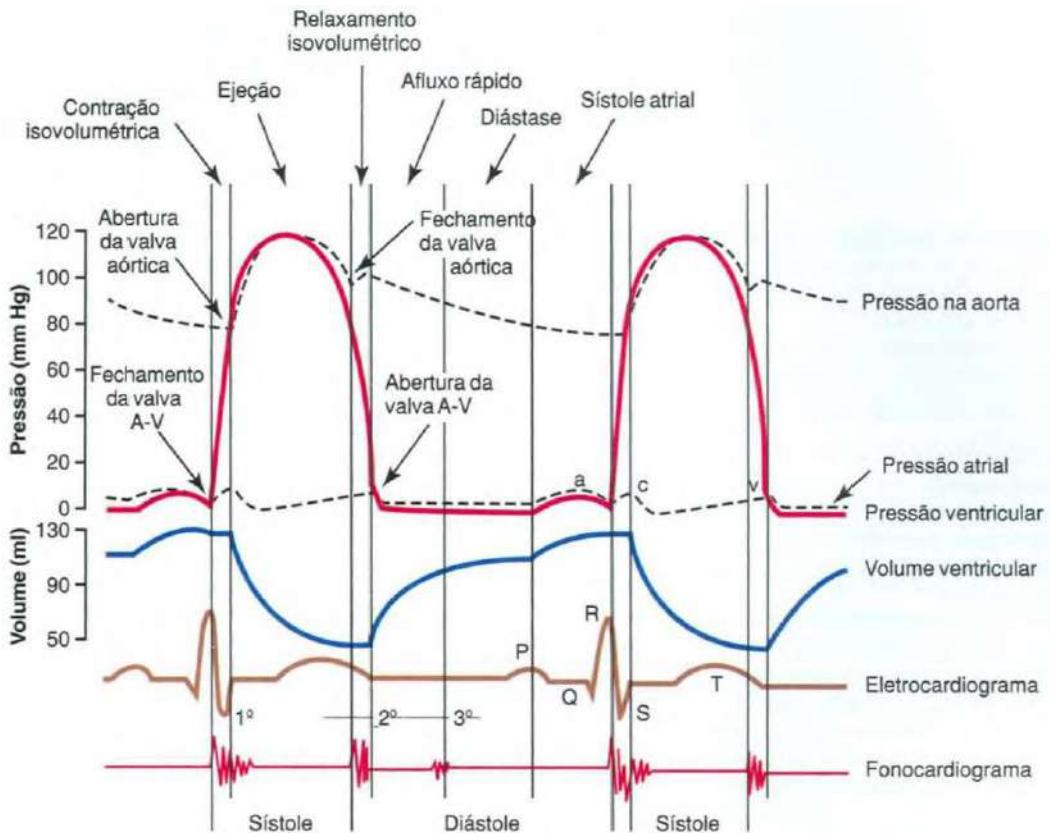


Figura 2.7 – Pressões do ventrículo e átrio esquerdos da artéria aorta, volume ventricular esquerdo e sinais elétrico e mecânico (sonoro) no coração. Reimpresso de “Tratado de Fisiologia Médica”, 11<sup>a</sup> edição, GUYTON; HALL (2006), Capítulo 9 – “O Músculo Cardíaco; O Coração como uma Bomba e a Função das Valvas Cardíacas”, página 107, ©2006 Elsevier Ltda (com permissão).

Com a propagação da excitação elétrica pelo nodo atrioventricular, tal excitação despolariza os ventrículos (vista como complexo QRS no ECG), que posteriormente começam a contrair. Assim que a pressão ventricular ultrapassa a atrial, a válvula atrioventricular fecha (às vezes ocorre ligeiro refluxo e abaulamento da válvula, formando a onda *c* na pressão atrial), e sua pressão aumenta muito mais rapidamente – pois há contração sem qualquer saída para o sangue – até que os ventrículos atinjam pressão maior que a da aorta e da artéria pulmonar, causando a abertura de suas válvulas e a ejeção ventricular. Durante o início do esvaziamento ventricular as fibras musculares continuam tensionadas, mantendo a elevação da pressão ventricular, com a pressão arterial vizinha acompanhando tal valor (até em média 120 mmHg, durante repouso). Quando as fibras começam a ser repolarizadas (processo visto no ECG como onda T) e o volume ventricular já está reduzido, sua pressão cai rapidamente, e há um breve tempo de ejeção com pressão abaixo da arterial – isto ocorre devido à inércia do sangue e à necessidade de pressão negativa para que as válvulas de saída dos ventrículos fechem. Após isso, a pressão ventricular continua em queda apenas pelo relaxamento muscular, uma vez que não há afluxo ou efluxo (o volume é estabilizado em cerca de 40 % do máximo, em

repouso), até que a pressão atrial (que começou a aumentar lentamente assim que a válvula atrioventricular fechou, acumulando novo sangue venoso) supere a ventricular novamente, marcando o começo de novo ciclo cardíaco.

### 2.1.2 Sistema Arterial

O circuito circulatório, que consiste nas artérias, veias e capilares, é o caminho por onde o sangue transporta nutrientes e oxigênio para os tecidos e retira subprodutos indesejados do metabolismo celular e gás carbônico. Em nível celular, é necessário que haja fluxo constante e baixa velocidade do sangue para as trocas nas membranas celulares ocorrerem continuamente e sem causar estresse mecânico excessivo às mesmas. Dentro do circuito circulatório, o sistema arterial é o responsável por conformar a onda pulsátil de fluxo de sangue proveniente do coração em um fluxo constante nos vasos capilares, onde os transportes em nível celular ocorrem (Figura 2.8).

Como visto anteriormente, a sístole ventricular esquerda ocorre quando a pressão do ventrículo esquerdo for maior que a pressão aórtica. Neste momento, parte do sangue ejetado flui pela aorta, diretamente para as artérias de menor calibre (cerca de 40%); o restante mantém-se ainda no ventrículo e nas artérias elásticas. A energia potencial associada ao sangue restante é liberada durante a diástole ventricular (Figura 2.9), devido à retração elástica das grandes artérias (e a inércia proveniente da sístole); durante esta fase o fluxo de sangue, assim como a dissipação da energia ao longo de todas as artérias é quase constante.

O fato de o coração não bombear o sangue no período diastólico torna as características dos vasos algo determinante para o fluxo correto do sangue durante esta etapa:

- I. Se as grandes artérias não forem elásticas (i.e., paredes arteriais rígidas), não haverá a fonte constante de fluxo sanguíneo para os vasos capilares.
- II. Se a resistência dos vasos periféricos for muito alta, o fluxo não se propagará totalmente até os capilares.

Sendo assim, um sistema com grandes artérias complacentes e vasos periféricos com resistência não-aumentada propicia suprimento mais uniforme de sangue para os vasos capilares, aliado a ejeção mais rápida e menos custosa em esforço do ventrículo esquerdo.

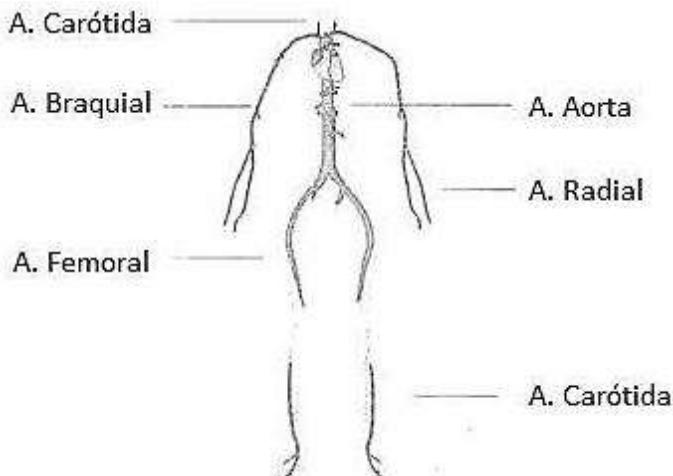


Figura 2.8 – Sistema arterial. Fonte: FERREIRA (2002) (com permissão).

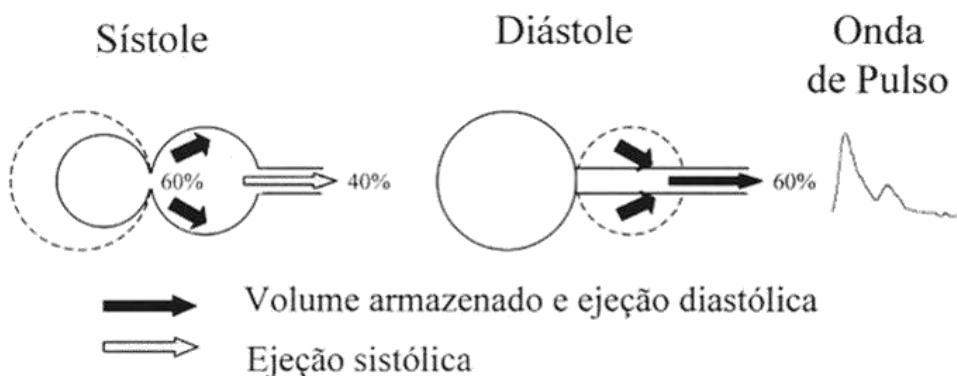


Figura 2.9 – Armazenamento do sangue ejetado pelo coração e formação da onda de pulso. Fonte: FERREIRA (2002) (com permissão).

### 2.1.3 Hemodinâmica

A circulação sanguínea ao longo dos vasos, assim como qualquer fluido, pode ser caracterizada por seu fluxo tal que:

$$Q = v \cdot A \quad (1)$$

em que  $Q$  é o fluxo,  $v$  é a velocidade do fluido tangencial ao vaso e  $A$  é a área da seção reta.

A pressão total no sistema corresponde à soma da pressão estática ( $P_a$ , medida no sentido da propagação do fluido) e da pressão dinâmica ( $P_d$ , sobre a superfície interna do vaso). Em grande parte das artérias, a parcela dinâmica é desprezível quando comparada à estática. No entanto, onde houver constrição (redução da seção reta na região do vaso) sem mudança no fluxo, o aumento na velocidade do fluido resulta em acréscimo, às vezes substancial, na pressão dinâmica. Isto é demonstrado pela relação entre a pressão dinâmica e a energia cinética do fluido no vaso (OKUNO *et al.*, 1986):

$$P_d = \frac{K}{v} = \frac{1}{2} \rho \cdot v^2 \quad (2)$$

em que  $K$  é a energia cinética do fluido,  $\rho$  é sua densidade, e  $V$  o volume do mesmo.

Poiseuille propôs uma lei que rege o fluxo de líquidos (com coeficiente de viscosidade constante para qualquer taxa de cisalhamento) em dutos cilíndricos (NICHOLS; O'ROURKE, 1997):

$$\Delta P = \frac{8\eta \cdot \Delta L \cdot Q}{\pi r_t^4} \quad (3)$$

em que  $\Delta P$  é a diferença de pressão,  $\eta$  é a viscosidade do fluido,  $\Delta L$  é o comprimento do tubo e  $r_t$  é o raio do mesmo. Esta equação leva a:

$$R = \frac{P_{\text{entrada}} - P_{\text{saída}}}{Q} = \frac{8\eta \cdot \Delta L}{\pi r_t^4} \quad (4)$$

que indica que o principal contribuinte para a resistência  $R$  ao fluxo sanguíneo em um dado vaso é o calibre deste.

Desta forma, as arteríolas são os componentes com maior “resistividade linear” no sistema circulatório e, portanto, o fluxo sanguíneo por estes vasos varia pouco, uma vez que eles são expostos a pulsos de pressão menores que nas grandes artérias. Além disso, lembrando que o objetivo do sistema arterial é manter fluxo constante de sangue aos tecidos, sendo o fluxo quase constante nas arteríolas, a queda de pressão antes dos capilares é significativa, ajudando a proteger tais vasos.

Já considerada a característica resistiva dos vasos, deve-se estimar as propriedades elásticas da parede arterial, sendo a relação pressão estática x volume uma das formas de avaliação da elasticidade. A inclinação da curva pressão-volume é denominada complacência, ou seja:

$$C_a = \frac{dV_a}{dP_a} = \frac{dD_a}{dP_a} \quad (5)$$

em que  $C_a$  é a complacência arterial e  $dV_a/dP_a$  e  $dD_a/dP_a$  são, respectivamente, a derivada do volume em relação à pressão, e a derivada do diâmetro arterial em relação à pressão.

Para determinar a variação do volume arterial deve-se considerar os fluxos de entrada (proveniente do ventrículo esquerdo) e de saída (que seguirá para o capilar):

$$\frac{dV_a}{dt} = Q_e - Q_s \quad (6)$$

em que  $dV_a/dt$  é a variação instantânea do volume arterial,  $Q_e$  é o fluxo de entrada e  $Q_s$  é o fluxo de saída ( $Q_e$  neste caso corresponde ao conhecido débito cardíaco).

A resistência dos vasos periféricos também tem influência sobre o funcionamento do sistema CV, pois contribui para a pressão arterial média ( $\bar{P}_a$  ou  $PAM$ ). Além de poder ser determinada dividindo-se a área sob a curva de pressão ao longo do tempo pelo intervalo considerado, costuma ser calculada da seguinte forma:

$$\bar{P}_a = P_{ad} + \frac{(P_{as} - P_{ad})}{3} \quad (7)$$

em que  $P_{ad}$  é a pressão diastólica e  $P_{as}$  é a pressão sistólica.

A entrada do sistema dos vasos periféricos corresponde à saída do sistema arterial. Portanto, o fluxo sanguíneo nestes vasos é quase constante e sua pressão de entrada é igual à de saída das artérias. Por outro lado, a pressão de saída do sistema periférico corresponde à do átrio direito, uma vez que a resistência das veias muitas vezes é desprezada, pois é comum que elas tenham paredes menos espessas que as artérias, assim como menor aparato contrátil muscular. Desta forma, obtemos:

$$R = \frac{(\bar{P}_a - \bar{P}_{atd})}{Q_s} \cong \frac{\bar{P}_a}{Q_s} \quad (8)$$

em que  $\bar{P}_{atd}$  é a pressão de átrio direito (que por vezes pode ser desprezada quando comparada a  $\bar{P}_a$ ).

Quando há variação no débito cardíaco, apenas o volume arterial terá mudança instantânea; que por sua vez vai alterar sua pressão média até que seja suficiente para que o fluxo constante para os vasos periféricos volte a ocorrer. A complacência arterial se relaciona à pressão arterial média como determinante da pressão arterial instantânea em resposta à variação no débito sistólico. Assim, quanto maior a complacência arterial, menor será a pressão instantânea e, por conseguinte, mais lenta será a variação da pressão média arterial.

A complacência arterial desempenha papel também na pressão de pulso arterial, sendo esta definida como a diferença entre pressões sistólica e diastólica. A variação de pressão diastólica para sistólica ocorre na fase de ejeção rápida do coração, quando parte do volume de sangue descarregado pelo ventrículo esquerdo é retida nas artérias elásticas e outra parte é escoada diretamente para as artérias periféricas no mesmo período (Equação 9). Sendo assim, dada uma  $\bar{P}_a$  constante (resistência periférica e débito cardíaco inalterados), uma redução na complacência arterial aumentaria a parcela de sangue escoada diretamente para as periferias. Porém, esta mudança na complacência ainda resultaria em decréscimo na pressão diastólica e acréscimo na pressão sistólica.

$$C_a = \frac{dV_a}{dP_a} \therefore dV_a = C_a \cdot dP_a \quad (9)$$

$$\frac{dV_a}{dt} = C_a \frac{dP_a}{dt} \therefore \frac{dP_a}{dt} = \frac{1}{C_a} (Q_e - Q_s) \quad (10)$$

A Equação 10 mostra que se o coração for considerado uma bomba de volume ( $Q_e - Q_s = \text{constante}$ ), a variação temporal de pressão é inversamente proporcional à complacência arterial.

Algumas condições não-patológicas podem alterar a resistência e a complacência arteriais. Quando arteríolas estão localizadas próximas a músculos motores, o sedentarismo resulta no aumento da resistência de tais vasos (como há menor demanda por oxigênio nestas regiões, o calibre dos vasos é reduzido). A complacência arterial se degenera com o avanço da idade, devido à mudança progressiva na proporção entre os componentes da parede arterial – colágeno e elastina (ASMAR, 1999).

#### 2.1.4 Controle do Sistema Cardiovascular

Como o ideal é que o suprimento e a reciclagem dos nutrientes para as células sejam constantes, o sistema cardiovascular possui sistemas de controle para garantir que a quantidade necessária de sangue seja movida pelos vasos. A quantidade de sangue bombeada pelo coração por minuto é um parâmetro utilizado para entender e avaliar o desempenho cardíaco, e é chamada de débito cardíaco:

$$DC = FC \cdot DS \quad (11)$$

em que  $DC$  é o débito cardíaco,  $FC$  é a frequência cardíaca (em batimentos por minuto) e  $DS$  é o débito sistólico, que representa o volume de sangue ejetado por um dos ventrículos durante cada batimento cardíaco.

Os controles do débito cardíaco podem atuar em ambas as variáveis à direita da equação, sendo que o controle pode ser intrínseco, simpático (que tende a aumentar o débito cardíaco), e parassimpático (que tende a diminuir o débito cardíaco). O controle sobre as variáveis pode ocorrer diretamente no coração, ou nos vasos, em especial nas artérias.

As variáveis estão interrelacionadas, de forma que raramente a mudança em uma não causa efeito na outra, porém é compreensível que a  $FC$  seja vista como um fator puramente ligado ao coração, enquanto o  $DS$  engloba o coração e os vasos sanguíneos. O  $DS$  pode ser visto como resultado da interação da contratilidade do miocárdio, da pré-

carga, relacionada ao retorno venoso, e da pós-carga, relacionada à pressão arterial dos vasos centrais e periféricos (Figura 2.10).

#### 2.1.4.A Regulação intrínseca do coração

Os meios de regulação intrínseca do coração valem-se basicamente das propriedades das fibras musculares que o compõem (mecanismo de Frank-Starling) e pela frequência cardíaca, e esse tipo de regulação modifica a contratilidade do coração.

O mecanismo de Frank-Starling é o fenômeno que regula a capacidade de contração do ventrículo de acordo com a distensão do mesmo, aumentando sua força de contração com o aumento do enchimento com sangue ao fim da diástole (chamado pré-carga). Além de responder a alterações na pré-carga, o coração acompanha também a pós-carga, que consiste na pressão da artéria aorta (as pequenas variações de pressão da artéria pulmonar não alteram substancialmente o desempenho do ventrículo direito). Na verdade, o mecanismo de Frank-Starling também interage com variações de frequência cardíaca pois, quando a frequência cardíaca diminui, a duração da diástole aumenta, o que tende a aumentar o enchimento ventricular e compensar a menor *FC* aumentando o *DS*.

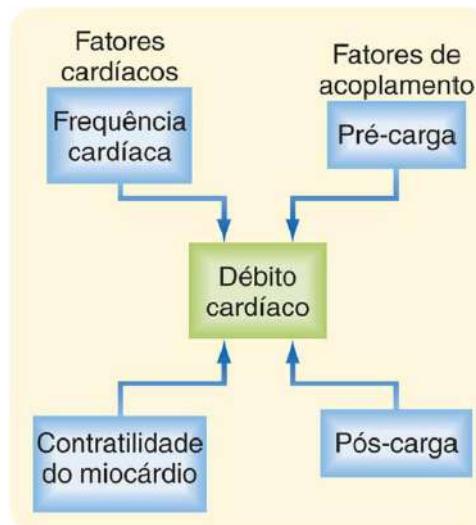


Figura 2.10 – Fatores cardíacos (à esquerda) e de acoplamento coração-vasos (à direita) que regem o débito cardíaco. Fonte: KOEPPEN; STANTON (2018b) (com permissão).

#### 2.1.4.B Regulação simpática e parassimpática do coração

Os agentes simpáticos e parassimpáticos estão presentes no coração e nos vasos periféricos. Sua atuação no coração pode modificar tanto a *FC* quanto o *DS*, enquanto sua atuação nos vasos periféricos influencia diretamente o *DS*, apenas.

A *FC* é controlada, normalmente, por vias simpáticas e parassimpáticas cujos destinos são os nodos SA, que é a primeira opção de marca-passo corporal, e AV, que é

a segunda opção, e que pode atuar junto do nodo SA por meio da variação do bloqueio AV. Alterações do estado emocional, como excitação, ansiedade e medo, geralmente induzem aumento na *FC*, e partes do hipotálamo causam resposta na *FC* de acordo com a variação de sua temperatura. Um dos controles mais importantes sobre a *FC* consiste no barorreflexo, que opera de maneira inversa à variação de pressão arterial no arco aórtico e nos seios carotídeos, elevando a *FC* com redução da PA, e vice-versa. Há outros sistemas que induzem controle sobre a *FC*, como o reflexo de Bainbridge (que aumenta a frequência quando há aumento do sangue venoso, normalmente em infusões, de forma a reequilibrar os volumes sanguíneos venoso e arterial), e a arritmia sinusal respiratória.

A contratilidade do miocárdio, que está diretamente ligada ao *DS*, é o parâmetro da contração ventricular afetado pelos sistemas simpático e parassimpático. O sistema simpático pode aumentar a contratilidade por meio de encurtamento da duração da contração, o que aumenta o tempo de enchimento ventricular para o próximo batimento, (compensando em parte o encurtamento da diástole provocado pelo aumento da *FC*). Em diversos momentos, o sistema simpático libera hormônios que vão aumentar a contratilidade, ao mesmo tempo que libera substâncias que inibem a ação parassimpática. O efeito parassimpático sobre a contratilidade do coração ocorre mais pronunciadamente nos átrios, que por sua vez sob efeito parassimpático enchem menos os ventrículos, porém há pequena ação direta do sistema parassimpático no ventrículo. Vice-versa o sistema simpático, o sistema parassimpático, além de atuar de forma depressiva sobre a membrana celular, bloqueia receptores de hormônios simpáticos. Normalmente, os reflexos citados no controle da *FC* também atuam no *DS* no mesmo sentido, em especial no sentido positivo, pois a presença de efeitos tampão, como o barorreflexo, impediria que o *DC* aumentasse em até cerca de 5 vezes quando necessário, em jovens saudáveis.

#### 2.1.4.C Regulação intrínseca dos vasos

A regulação intrínseca dos vasos basicamente opera com o objetivo de manter o fluxo necessário para o funcionamento dos tecidos de sua região, sempre por meio de dilatação (relaxamento dos músculos lisos da parede dos vasos) ou constrição (contração dos músculos lisos da parede dos vasos), que diminui ou aumenta a resistência dos vasos, respectivamente.

Em casos de variação rápida da pressão de perfusão, normalmente causado por maior *DS*, a resistência arterial varia no mesmo sentido da pressão, de forma a retornar o fluxo ao anterior dentro de até 1 min, já com a nova pressão de perfusão.

O aumento abrupto da necessidade de nutrientes leva a dilatação dos vasos de suprimento dos músculos empregados, devido à produção de substâncias vasodilatadoras locais, ao mesmo tempo que o consumo de alta prioridade pelos músculos esqueléticos consome o O<sub>2</sub> necessário para contração dos músculos lisos dos vasos. Com o relaxamento das arteríolas próximas, o fluxo local aumenta. Assim como o aumento da necessidade de nutrientes induz vasodilatação local, a interrupção momentânea de seu suprimento cessa a contração natural dos músculos lisos dos vasos, o que possibilita o fenômeno de hiperemia reativa, no qual o fluxo de região após oclusão aumenta drasticamente depois de sua liberação.

#### 2.1.4.D Regulação simpática dos vasos

As artérias de resistência têm seu diâmetro alterado para menos ou para mais pelo sistema simpático, geralmente reduzindo mais o diâmetro durante maior atividade deste sistema. O efeito do sistema simpático é o mesmo da regulação intrínseca, i.e., aumentar ou reduzir a resistência arterial; porém, as inervações simpáticas difundidas ao longo da árvore arterial permitem controle coordenado de várias regiões. Deve-se ressaltar que o sistema parassimpático não tem inervações nos vasos da pele e de músculos, apenas em vasos na cabeça e em órgãos internos. Sendo assim, esse sistema age fraca e indiretamente sobre o controle das arteríolas superficiais. Por outro lado, a ativação do sistema simpático leva ao relaxamento dos músculos das arteríolas de alimentação de áreas motoras e coronárias durante exercícios, uma vez que há necessidade de aumento do fluxo local para manter a atividade elevada em ambos os casos. Durante o exercício, a perfusão de órgãos internos e pele é reduzida com a contração das arteríolas de resistência, de forma a auxiliar no direcionamento do sangue para os músculos demandantes, e vênulas destas regiões são contraídas para que haja maior retorno venoso para o coração. A contração dos músculos lisos em torno dos vasos pode ser controlada pelo barorreflexo, com relaxamento em resposta a variações positivas de pressão, assim como por outros reflexos.

Outros fatores também podem influenciar na resistência arterial, como a dor na superfície do corpo e a mudança da temperatura externa. A presença de dor na superfície no corpo induz vasoconstrição, porém dor ou distensão de vísceras induz vasodilatação. Já a resposta à variação de temperatura é simpática (vasoconstritora) quando há queda de temperatura, e parassimpática (redução da ação simpática, sendo vasodilatadora) quando há aumento de temperatura. A causa para essa reação à variação de temperatura deve-se

à primeira função da pele, que é garantir que o meio interno do corpo esteja em homeostase, apesar de variações no meio externo; sendo a temperatura interna controlada determinante para melhor metabolismo, o sistema simpático contrai mais ou menos os vasos da pele para reduzir ou aumentar seu fluxo, o que permite menor ou maior troca de calor com o meio externo. Ambos os fatores que excitam o sistema simpático citados neste parágrafo ocorrem na manobra de imersão da mão em água gelada (BERNE; LEVY, 2009), conhecida na literatura como CPT, como mencionado na seção 1.1 Motivação, e mais aprofundado quanto à sua aplicação no Capítulo 3. A condição de elevação da resistência periférica total sem redução da necessidade de nutrientes, e, portanto, do DS, leva a aumento da pressão arterial, que é o principal marcador do aumento de atividade simpática na manobra de CPT. Esse aumento de pressão arterial pode ser mais ou menos substancial (considerado: normal até 20 mmHg, hiper-reactivo para aumento de PAS de pelo menos 25 mmHg ou de PAD de pelo menos 20 mmHg – LAMOTTE *et al.*, 2021) e tal reatividade à manobra está às vezes relacionada à parcela excitatória ligada à dor, pois este fator presente no CPT tem resposta mais intensa sobre o coração, em especial sobre a FC, e o frio, por sua vez, tem efeito mais intenso na vasoconstrição que no coração (PECKERMAN *et al.*, 1994).

## 2.2 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial é uma doença degenerativa crônica de caráter multifatorial, assintomática, cujos fatores podem ser genéticos, neuro-humorais, ambientais e hemodinâmicos (BARROSO *et al.*, 2021; FERREIRA, 2002). Ela consiste em aumento sistêmico da pressão sistólica e/ou diastólica, ou do chamado pulso de pressão arterial, sendo este a diferença entre as pressões sistólica e diastólica. O Consenso Brasileiro de Monitorização da Pressão Arterial considera normal a pressão sistólica/diastólica com valor de até 140/90 mmHg (BARROSO *et al.*, 2021). Para que seja constatada a presença de hipertensão arterial, é necessário que as PAs estejam acima dos valores normais em pelo menos dois momentos de medição diferentes, sendo medidas também fora de consultório, preferencialmente.

A HA frequentemente é vista como um fator de risco que leva a doenças CVs. Isto ocorre principalmente porque:

- I. O aumento da pressão diastólica, sistólica ou média reduz a distensibilidade dos vasos, i.e., sua complacência;

- II. O aumento de alguma destas pressões aumenta o esforço do coração para ejetar o sangue para dentro dos vasos (a contração deve ser mais forte e/ou duradoura para que a pressão arterial não supere a pressão ventricular durante a ejeção).

Uma das possíveis causas da condição de HA é a redução na complacência dos vasos. Sendo assim, detectar tal alteração do sistema vascular é muito importante, pois a redução na complacência leva a aumentos pressóricos, assim como as pressões elevadas na condição hipertensiva distendem excessivamente as artérias, reduzindo a sua capacidade de conformação se pulsos mais elevados ocorrerem. A possibilidade de ocorrer tal redução na complacência devido à distensão causada pela PA elevada torna mais difícil distinguir se a causa desta redução foi natural, p/ex. por envelhecimento, ou de fato pela hipertensão.

### 2.3 Velocidade de Onda de Pulso

A Velocidade de Onda de Pulso é uma medida relacionada ao pulso de sangue em artérias do corpo. Esta medida é realizada através da detecção da propagação de uma grandeza relacionada ao pulso por pelo menos dois locais de medida com distância determinada entre os mesmos. Após isso, o intervalo entre pontos similares nos sinais é contabilizado, considerando a distância, segundo a expressão proposta por Moens e Korteweg em 1878 (FERREIRA, 2002):

$$VOP = \frac{D}{T} = \sqrt{\frac{t \cdot E}{\rho \cdot d}} \quad (12)$$

em que  $D$  é a distância entre os pontos de aquisição,  $T$  é o intervalo para propagação da onda de um local para outro,  $t$  é a espessura da parede arterial,  $d$  é o diâmetro da artéria,  $\rho$  é a densidade do sangue e  $E$  é o módulo de Young para elasticidade da parede arterial.

Asmar, 1999 relatou que as três grandezas relacionadas ao pulso que podem ser medidas são pressão, fluxo e diâmetro no vaso estudado. Destas, a onda de pulso de pressão é a mais utilizada para estimativa de  $VOP$ .

Foi verificado que diversos fatores de risco como idade, hipertensão, sexo masculino, anormalidades nas lipoproteínas e diabetes levam a alterações na  $VOP$  (PIZZI *et al.*, 2006). Sob alguma destas condições, as alterações geralmente ocorrem na impedância característica e/ou na complacência dos vasos, sendo estas propriedades advindas principalmente de: espessura e elasticidade da parede arterial e diâmetro arterial.

É possível verificar tanto a relação entre impedância característica e *VOP* (ASMAR, 1999), quanto entre complacência arterial e o módulo de Young (que por sua vez relaciona-se diretamente à *VOP*) nas Equações 13 e 14.

$$VOP = Z_c \cdot \rho \quad (13)$$

$$E = \frac{D}{h} \frac{dP_a}{dD_a} = \frac{1}{c_a T_w} \frac{d}{d} \quad (14)$$

em que  $D$  é o diâmetro arterial durante a diástole e  $T_w$  é a espessura da parede arterial.

Sendo assim, a obtenção da *VOP* permite estimar alterações no sistema cardiovascular através das Equações 12 a 14. Outra interessante formulação para a *VOP* foi proposta em PIZZI *et al.* (2006), que interpreta conceitualmente o resultado em relação à sua aplicação principal, de estudo da rigidez dos vasos:

$$VOP = \frac{\text{Enrijecimento}}{\text{Complacência+elasticidade}} \quad (15)$$

Na Figura 2.11 vemos a evolução do valor de *VOP* de acordo com a pressão diastólica, após contabilização de resultados de diversos trabalhos. Alguns trabalhos selecionaram ponto da onda de pressão para a medida de *VOP* diferente do escolhido por outros – com correlação resultante diferente entre cada ponto fiducial e *VOP*. Verifica-se o crescimento da *VOP* seguindo o aumento na pressão diastólica a partir de pressão em torno de 50 mmHg.

O protocolo mais difundido academicamente e estudado em populações mais amplas emprega sensores de pressão nas artérias carótida e femoral. Entretanto, diferentes posicionamentos dos sensores são propostos para suplantar problemas como desconforto e limitação da aplicação da técnica em indivíduos obesos ou diabéticos, assim como o problema de estimação do caminho percorrido pelo pulso de sangue no protocolo entre as artérias carótida e femoral (substituição da *VOP* “regional” por *VOP* “local”) (PEREIRA *et al.*, 2015). Além de mudanças no posicionamento dos sensores, novas propostas de dispositivos para captação dos sinais têm surgido, como sistemas óticos (PEREIRA *et al.*, 2015) e de bioimpedância (CAMPO *et al.*, 2017; CHO *et al.*, 2009; KOIVISTOINEN *et al.*, 2018), visando evitar a influência exercida pelos próprios sensores de pressão sobre a hemodinâmica das regiões estudadas.

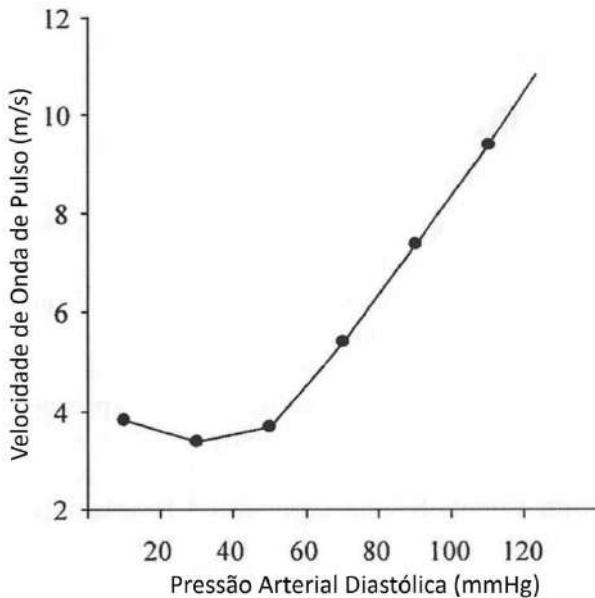


Figura 2.11 – Relação entre pressão diastólica e *VOP*. Adaptado de BRAMWELL *et al.* (1923) *apud* ASMAR (1999) (com permissão).

## 2.4 Pulse Transit Time

Este parâmetro aponta o tempo para uma onda de pressão passar por dois locais de medida em uma artéria. Portanto, esta medida pode ser relacionada com a *VOP*:

$$VOP = \frac{D}{PTT} = \sqrt{\frac{t_E}{\rho d}} \quad (16)$$

Todavia, este termo específico também é utilizado quando a maneira de obtenção de tal intervalo emprega o sinal de ECG no lugar de um dos transdutores de pressão, uma vez que a distância contabilizada na *VOP* se torna menos definida. Geralmente, para a medida marca-se o tempo em que ocorre o pico do complexo QRS no sinal de ECG e um momento característico de alguma grandeza no outro local de medida (normalmente o dedo indicador). Nos casos em que o local de medida é um dedo, frequentemente o segundo ponto é coletado com transdutores ópticos, por meio de PPG, análoga à curva de pressão; para a determinação do intervalo, diferentes trabalhos na literatura utilizaram diferentes pontos característicos da onda de pressão (e às vezes do ECG): em PITSON *et al.* (1994); PITSON; STRADLING (1998) o primeiro ponto com 25% da altura total do pico de PPG foi escolhido; WONG *et al.* (2009) empregaram os picos da derivada do ECG e da derivada do sinal de PPG para a medida de *PTT*. Outro trabalho encontrado na literatura, apesar de denominar a medida *PTT*, testou a possibilidade de utilizar apenas sinal de pressão obtido com tonômetro de aplanação (dispensando ECG), marcando os dois picos do sinal – o primeiro pico remete à ejeção (onda de pressão incidente) e o

segundo à reflexão do pulso de pressão – proveniente deste sensor sobre a artéria radial (ZHANG *et al.*, 2011), o que também permitiria estimar a “saúde” da artéria, uma vez que retorno mais rápido da onda de pressão também indica velocidade mais alta de propagação, portanto maior rigidez arterial. Assim como na VOP, já foi proposto o uso da bioimpedância para detecção da onda periférica, como em BANG *et al.* (2009).

## 2.5 Índice de Aumento de Pressão

O Índice de Aumento de Pressão (em inglês, *Augmentation Index – AIx*) é um parâmetro cardiovascular indiretamente relacionado à rigidez arterial. Tal relação deriva da velocidade de propagação do pulso de pressão refletido nas artérias periféricas, em direção às artérias centrais, que leva ao aumento do nível de pressão em todas as artérias alguns milissegundos após o pico da onda incidente. Geralmente, esse índice é representado de maneira percentual da relação entre o primeiro e o segundo pico detectado na onda de pressão, normalmente medida em artérias como braquial, radial e carótida, e convertido (ou não) por função de transferência para a forma de pulso de uma artéria central, normalmente a artéria aorta. Duas fórmulas costumam ser utilizadas para o cálculo do *AIx* (Equações 17 e 18):

$$AIx(\%) = \frac{P_2}{P_1} \quad (17)$$

$$AIx(\%) = \frac{AP}{PP} = \frac{P_2 - P_1}{PP} \quad (18)$$

nas quais  $P_1$ ,  $P_2$ , e  $AP$  são o primeiro e o segundo picos sistólicos da onda, e a diferença entre o segundo e primeiro, respectivamente. Considerando ambas as equações, quanto maior o *AIx*, maior é o pico de pressão refletido, que indica maior velocidade de propagação e, portanto, rigidez arterial. A Figura 2.12 mostra a marcação das pressões utilizadas nesta medida em artéria central, a Figura 2.13 exibe o mesmo para artéria periférica, e a Figura 2.14 exibe uma alteração na forma de onda condicionada pelo aumento da rigidez arterial, frequente com o avanço da idade (CHUNG *et al.*, 2010; MOTA-GOMES *et al.*, 2006; NÜRNBERGER *et al.*, 2002).

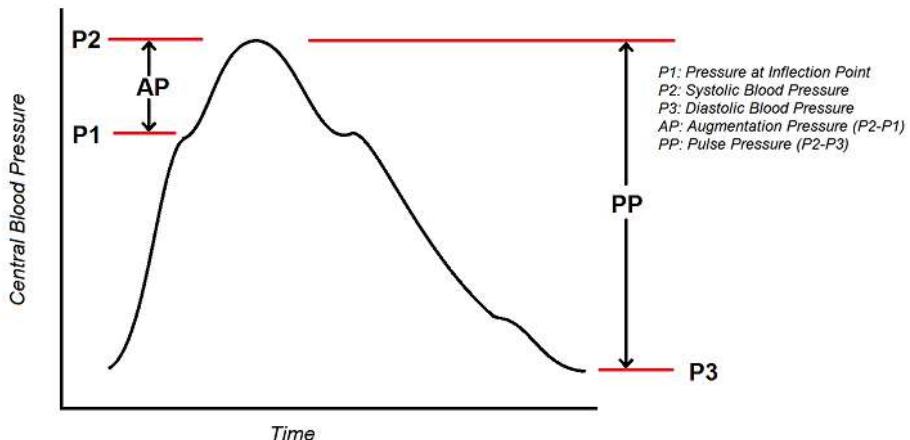


Figura 2.12 – Onda de pressão em artéria central e pontos da mesma ( $P_1$ ,  $P_2$  e  $P_3$ ) utilizados para o cálculo do  $AIx$  segundo a Equação 18. Modificado de: ICTERNOL (2015) (ICTERNOL, 2015)—esse trabalho é licenciado sob a licença Creative Commons Atribuição-Compartilhamento 4.0 Internacional. Para ver uma cópia desta licença, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/> ou envie uma carta para Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, EUA.

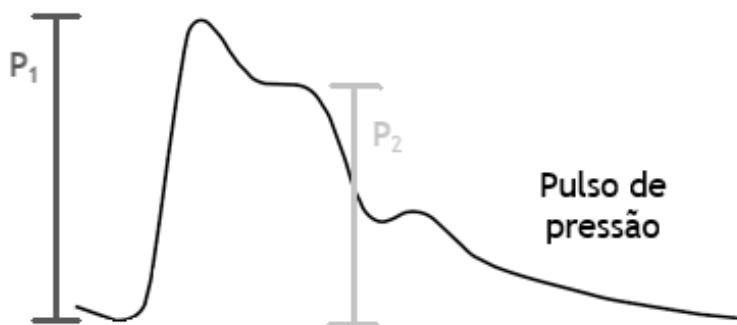


Figura 2.13 – Onda de pressão em artéria periférica e pontos da mesma ( $P_1$  e  $P_2$ ) utilizados para o cálculo do  $AIx$  segundo a Equação 17 (figura gerada pelo próprio autor).

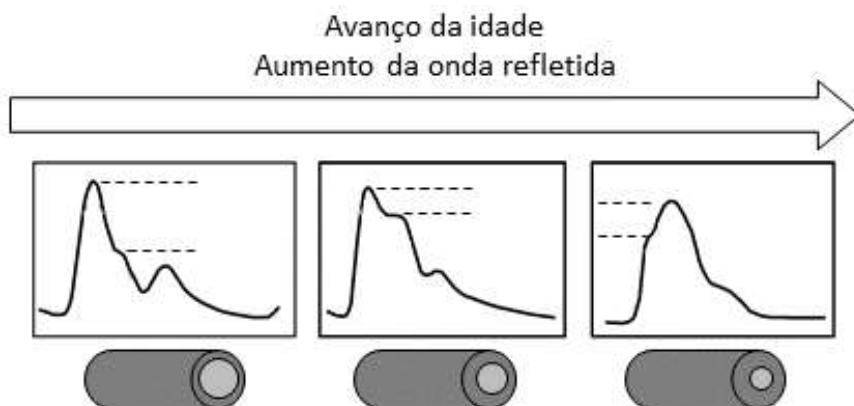


Figura 2.14 – Modificação da forma da onda de pressão em artérias periféricas com o aumento da rigidez arterial causado pelo envelhecimento. Tal aumento da rigidez leva a retorno precoce da onda refletida, o que eleva o segundo pico sistólico na artéria envolvida (figura gerada pelo próprio autor).

Além da idade, fatores como sexo feminino (CHUNG *et al.*, 2010; NÜRNBERGER *et al.*, 2002, 2003), PAs aumentadas (NÜRNBERGER *et al.*, 2002, 2003) e FC baixa (NÜRNBERGER *et al.*, 2002) estão associados com  $AIx$  mais alto.

Na verdade, a influência da FC sobre o  $AIx$  às vezes é mitigada por meio do  $AIx@75$ , variável que normaliza o  $AIx$  medido numa FC específica para o esperado em

FC de 75 bpm. Normalmente, trata-se de uma normalização com equação linear com coeficiente linear negativo.

## 2.6 Bioimpedância

Bioimpedância refere-se à generalização, para diversas frequências, da oposição à passagem de corrente elétrica que um tecido biológico oferece quando sobre ele é aplicada uma diferença de potencial (GRIMNES; MARTINSEN, 2014). O conhecimento desta grandeza torna-se interessante e útil em estudos fisiológicos quando o constituinte básico dos tecidos vivos é considerado: a célula. Sua estrutura básica consiste numa membrana fosfolipídica que separa o meio extracelular do meio intracelular, ambos os meios ricos em íons em suspensão (IVORRA, 2003). A Figura 2.15 exibe uma possível inferência para modelo elétrico do conjunto meio extracelular – membrana celular – meio intracelular.

### I. Meio Extracelular

O meio extracelular pode ser descrito como uma solução iônica, cujos íons predominantes são o  $\text{Na}^+$  (cerca de 140 mM) e o  $\text{Cl}^-$  (cerca de 100 mM). Fatores químicos (como: variação na concentração dos íons supracitados ou de outros; pH da solução) e físicos (como temperatura) influenciam a quantidade e a mobilidade dos íons presentes no meio, o que determina a condutividade do mesmo.

### II. Meio Intracelular

O meio intracelular possui concentração de íons parecida com a do meio extracelular (180 meq/L contra 153 meq/L), porém neste meio os portadores de carga mais importantes são  $\text{K}^+$ , radicais livres (-) de proteínas e  $\text{HPO}_4^{2-} + \text{SO}_4^{2-}$  + ácidos orgânicos. Por outro lado, o meio intracelular abriga organelas, que possuem membranas dielétricas em seu entorno; desta forma, estes componentes adicionam propriedades capacitivas ao meio intracelular. Entretanto, para uma larga faixa de frequências é geralmente aceito que o meio intracelular se comporta apenas como um condutor iônico. Na Tabela 2.1 são expostas as concentrações de alguns dos principais eletrólitos presentes nos fluidos corporais genéricos.

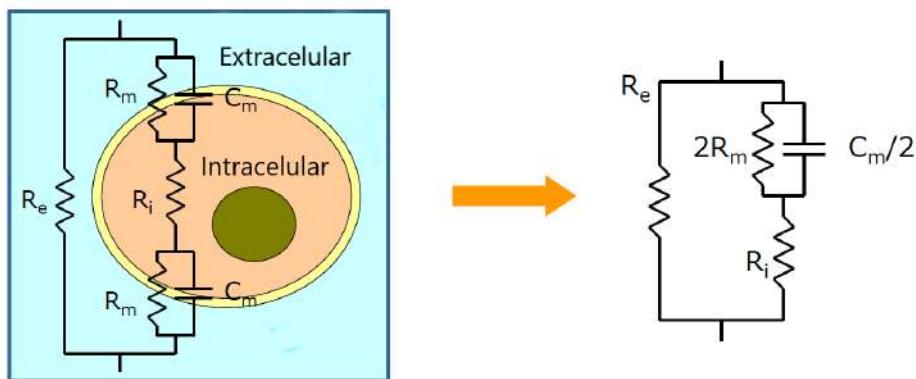


Figura 2.15 – Equivalente elétrico do conjunto meio extracelular – membrana celular – meio intracelular.  
Fonte: IVORRA (2002) (com permissão).

Tabela 2.1 – Concentração de eletrólitos em fluidos corporais.

Cátions (meq/L)	Meio		Ânions (meq/L)	Meio	
	Plasma	Intracelular		Plasma	Intracelular
Na <sup>+</sup>	142	10	Cl <sup>-</sup>	103	4
K <sup>+</sup>	4	140	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24	10
Ca <sup>+2</sup>	5	10-4	Proteínas-	16	36
Mg <sup>+2</sup>	2	30	HPO <sub>4</sub> <sup>-2</sup> + SO <sub>4</sub> <sup>-2</sup> +	10	130
H <sup>+</sup> (pH = 7,4)	4x10 <sup>-5</sup>	4x10 <sup>-5</sup>	ácidos orgânicos		
Total	153	180	Total	153	180

Modificado de: GRIMNES; MARTINSEN (2014) (com permissão).

### III. Membrana Celular

Além de dar forma à célula, a membrana celular empenha papéis primordiais para a sobrevivência e desenvolvimento das funções de tal célula; papéis que estão relacionados também ao comportamento elétrico desta bicamada fosfolipídica. Esta camada com cerca de 7 nm permite a passagem de lipídios e água, porém geralmente inibe o transporte de íons por ela (papel passivo). Sua composição permite que seja representada como um dielétrico, o que confere à tríade meio extracelular – membrana celular – meio intracelular, propriedades capacitivas (condutor – dielétrico – condutor) (em torno de 1  $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ).

Por outro lado, ao longo da membrana celular há outros componentes que auxiliam nos papéis ativos da mesma, sendo estes as proteínas, organelas de transporte e canais e bombas de íons. Desses estruturas, os canais de íons, que são estruturas porosas que oferecem ou não caminho para alguns íons através da membrana celular, têm impacto na bioimpedância da região, alterando sua condutividade. O controle de tais poros ocorre através de sinais biológicos elétricos ou químicos.

### 2.6.1 Comportamento Frequencial

Em baixas frequências ( $<1$  kHz), a excitação de corrente flui muito pouco através da membrana celular ( $R_m$  muito alto), percorrendo praticamente apenas o meio extracelular. Em altas frequências ( $>1$  MHz) a capacidade associada à membrana não oferece reatância à passagem de corrente, de forma que ambos os meios extra e intracelulares conduzem significativamente.

Neste trabalho a frequência utilizada será de 50 kHz; excitações em tal faixa de frequência geralmente permitem que os efeitos capacitivo e resistivo da membrana tenham influência ( $|X_{Cm}| < R_m$ , porém não é verdade que  $|X_{Cm}| \ll R_i$ ).

É comum que, para melhor representação de variações de condutividade em tecidos biológicos com a frequência, o capacitor no modelo seja substituído pelo chamado Elemento de Fase Constante. A parte real da impedância deste componente idealizado, além de sua reatância, depende da frequência. Entretanto, como este trabalho utiliza técnica monofrequencial, a descrição do comportamento multifrequencial dos tecidos biológicos não necessita ser profunda.

### 2.6.2 Aplicação da Bioimpedância

Uma das aplicações do estudo de bioimpedância é o monitoramento contínuo de regiões do corpo para verificação de fenômenos anômalos, como acidentes vasculares (GEDDES; BAKER, 1989 e SCHWARTZMAN *et al.*, 1999 *apud* IVORRA, 2002). Eventos deste tipo aumentam a quantidade de sangue na região estudada, o que geralmente leva ao aumento na admitância total.

Este trabalho utiliza o mesmo conceito para aplicação de bioimpedância, monitorando a propagação da onda de pressão de sangue na região da artéria radial: a cada pulso ocorre dilatação ou contração ao longo de tal artéria, o que provoca variação da admitância do local estudado em relação ao valor basal da mesma (após conformação do pulso de pressão).

### 2.6.3 Método de Medida de Bioimpedância

Para a medida de bioimpedância de um determinado volume, existem três tipos comuns de arranjo dos eletrodos: dois, três ou quatro eletrodos (Figura 2.16.a-c, respectivamente). A maneira de dispor os eletrodos de excitação e captação pelo paciente (ou qualquer volume medido, biológico ou não) determina a forma com que as linhas de densidade de corrente se propagam (Figura 2.16.d), o que influencia o resultado da

medida, pois a impeditividade de diferentes porções do volume é contabilizada, e com pesos diferentes. O método empregado neste trabalho será o de quatro eletrodos (dois para excitação de corrente e dois para captação de tensão).

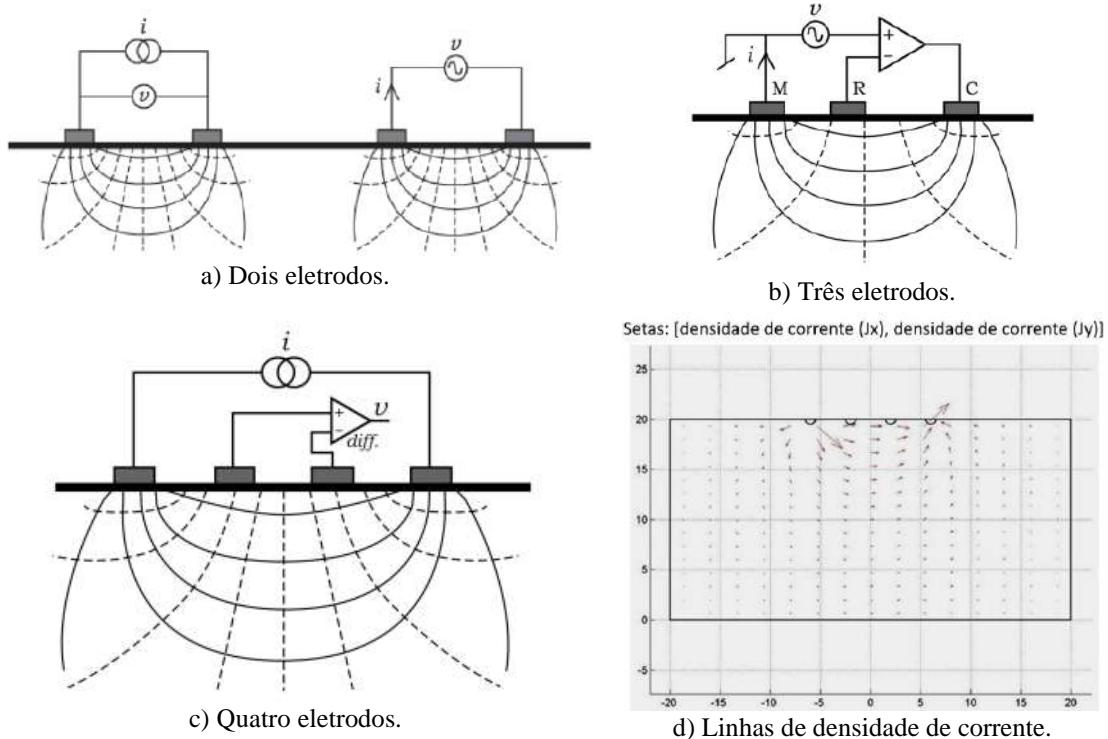


Figura 2.16 – Arranjos para medida de bioimpedância com a) dois eletrodos, b) três eletrodos, c) quatro eletrodos. Fonte: MARTINSEN (2018a) (com permissão). d) distribuição de linhas de densidade de corrente entre dois dos quatro eletrodos. Adaptado de MARTINSEN (2018b) (com permissão).

# Capítulo 3

## Revisão Bibliográfica

Os métodos do Tempo de Trânsito de Pulso e da Velocidade de Onda de Pulso, apesar de não serem muito utilizados na clínica, sabidamente são capazes de avaliar a saúde das artérias, em especial das de maior calibre, quanto à sua rigidez, diretamente proporcional à resistência arterial e inversamente à complacência, previamente explicada no Capítulo 2.

Devido a essa capacidade, e também para aprofundar o conhecimento sobre essa capacidade para diferentes ambientes e pacientes, diversas pesquisas acadêmicas empregam tais métodos. Foi realizada uma pesquisa na literatura com as palavras-chave “Tempo de Trânsito de Pulso”, “Velocidade de Onda de Pulso”, “Pulse Transit Time” e “Pulse Wave Velocity” no *Google Scholar* e no *PubMed* (apenas com as últimas duas palavras-chave) com intuito de encontrar trabalhos com estas palavras em seu título, envolvendo tais metodologias e, se possível, obter valores de referência para o Tempo de Trânsito de Pulso e a Velocidade de Onda de Pulso. A pesquisa foi realizada em outubro de 2019, buscando trabalhos entre 2009 e 2019, e atualizada em dezembro de 2021, buscando trabalhos no período posterior à primeira pesquisa. Em agosto de 2020 foram pesquisados trabalhos com os assuntos acima e que envolviam também manobras que causam estresse simpático e seus efeitos sobre o *PTT* e/ou a *VOP*, assim como variáveis como a *FC* e as *PAs*, e em novembro de 2021 tal pesquisa foi atualizada.

Ao pesquisar “Pulse Wave Velocity” e “Pulse Transit Time” sem especificação de ano da publicação no *PubMed*, foi verificado que o primeiro registro encontrado a partir da primeira frase-chave foi em 1924, e a partir da segunda, 1977, ilustrando que tais assuntos são de interesse acadêmico há tempo – sendo o conceito de *PTT* destacado em trabalho de *VOP* desde 1948. No *Google Scholar* foram encontrados 3910 resultados para “Pulse Wave Velocity”, 505 para “Pulse Transit Time”, 24 para “Velocidade de Onda de Pulso” e 2 para “Tempo de Trânsito de Pulso”. No *PubMed*, foram encontrados 1361 resultados para “Pulse Wave Velocity”, e 171 para “Pulse Transit Time”. Além disso, foram incluídos dois artigos de revisão da literatura, um de 2006 e outro de 2015.

No total, foram selecionados oito artigos sobre Velocidade de Onda de Pulso e três artigos sobre Tempo de Trânsito de Pulso para detalhamento, e outros artigos que utilizaram bioimpedância como um dos sinais de marcação para *VOP* ou *PTT* foram mencionados quanto às similaridades e diferenças na metodologia, na amostra de voluntários e nos resultados.

### **3.1 Artigos envolvendo Velocidade de Onda de Pulso**

MENDONÇA *et al.* (2009) investigaram se a *VOP* constitui um fator de risco independente para doença das artérias coronárias (DAC) e se tal informação permite estratificar o risco CV para indivíduos assintomáticos e para os doentes com DAC. Este trabalho baseou-se no fato de a rigidez aórtica ser marcador de eventos coronários, pois a elevação da *PAS* resultante aumenta a pós-carga do ventrículo esquerdo, aliada a possível redução na perfusão coronária devido à redução da pressão arterial diastólica (*PAD*). O trabalho utilizou *VOP* carotídeo-femoral (*cfVOP*) para avaliação da rigidez arterial (RA) de 811 indivíduos, 510 assintomáticos, idade média de  $46,1 \pm 11$  anos, e 301 doentes coronários, idade média de  $53,7 \pm 10$  anos, a partir de janeiro de 2001. Os indivíduos assintomáticos foram divididos em dois subgrupos: indivíduos sem HA, sem dislipidemia e sem diabetes (A1); e indivíduos com ao menos uma das patologias anteriores (A2). Os doentes coronários também foram divididos em dois subgrupos, à mesma maneira (B1 e B2, respectivamente). Houve questionários relacionados a fatores de risco clássicos, como idade, hábito de fumar, atividade física e histórico familiar de HA. Também foram realizados exames para determinar dislipidemia e diabetes. Após isso medidas antropométricas foram realizadas, assim como o registro da *PAS*, da *PAD*, da pressão arterial média (*PAM*) e da pressão de pulso (*PP*), da frequência cardíaca (*FC*) e da *VOP*. O intervalo utilizado para a obtenção da *VOP* foi definido pela subida do “sopé” das duas ondas de pulso de pressão, uma na carótida comum e outra na artéria femoral, e o cálculo realizado automaticamente pelo aparelho *Complior®* (ALAM MEDICAL, 2019). O grupo A1 (em relação ao grupo A2) tem significativamente menor: idade, casos de DAC na família, ingestão de álcool, *IMC*, glicemia, LDL, assim como menores pressões absolutas, *PP* e *VOP*. O grupo B1 (em relação ao grupo B2) apresenta média etária semelhante, e possui significativamente: mais fumantes, menores pressões absolutas e *FC*, assim como menor *VOP* e *PP*. A *VOP* correlacionou-se de forma positiva e significativa com: idade, *IMC*, ingestão de álcool, pressões absolutas, LDL, glicemia (grupo A1); idade, pressões absolutas e *PP*, glicemia (grupo A2); idade, pressões absolutas e *PP* (grupo B1); idade,

pressões absolutas e *PP* (grupo B2). Houve correlação inversa e significativa entre a *VOP* e: o colesterol HDL (grupo A1); a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (grupo B1). A regressão logística mostrou associação significativa e independente entre *VOP* e *DAC*. Os resultados mostraram aumento na *VOP* para os grupos com muitos fatores de risco (A2 e B2), correlacionando-se positivamente com vários destes, assim como associação significativa e independente entre *VOP* e *DAC*. Sendo assim, a *VOP* é apresentada como um índice clínico simples, não-invasivo e pouco dispendioso que permite distinguir indivíduos com risco elevado de eventos ateroscleróticos e de doença coronariana.

MATTACE-RASO *et al.* (2010), em treze centros de pesquisa em oito países da Europa, cooperaram para estabelecer valores “normais” e “referência” para a *cVOP* – considerada o padrão ouro devido à facilidade de determinação da mesma, e à sua associação com doenças CVs, independentemente de fatores de risco. Para obtenção dos valores “normais” foram considerados os indivíduos sem fatores de risco CV (exceto idade e sexo) e com PA normal ou ótima, enquanto os valores “referência” foram obtidos a partir de indivíduos com ao menos um fator de risco, após adequação por idade e por “categoria” da PA. Todas as informações foram obtidas no “Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration database”, que engloba indivíduos cuja RA já foi avaliada (por *VOP* ou medidas com ultrassom) e/ou já tiveram a PA central monitorada, com histórico médico completo incluso. Para este trabalho só foram considerados os indivíduos para os quais houve medida da *VOP* com documentação do protocolo utilizado; além disso, estes não poderiam estar em tratamento de dislipidemia ou HA, e não poderiam possuir diabetes, fator genético para HA primária ou secundária, ou doença CV evidente. Os sujeitos foram posteriormente agrupados por fator de risco CV (sexo, hábito do fumo e dislipidemia). A população foi categorizada pela década da idade (< 30, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, e ≥ 70 anos), e apenas o grupo “referência” pela PA (ótima - 120/80; normal - ≥120/80 e < 130/85; normal alta - ≥130/85 e < 140/90; HA Grau I - ≥140/90 e < 160/100; e HA Graus II/III - ≥160/100 mmHg). Após aplicação dos critérios de exclusão, 11092 indivíduos foram utilizados na pesquisa (idade  $50 \pm 17$  anos, *PAS*  $130 \pm 19$  mmHg, *PAD*  $79 \pm 12$  mmHg, *PAM*  $99 \pm 13$  mmHg, *PP*  $52 \pm 14$  mmHg, peso  $73 \pm 14,3$  kg), sendo 1455 destes utilizados também para obtenção dos valores “normais” de *VOP* (idade  $33 \pm 16$  anos, *PAS*  $114 \pm 9$  mmHg, *PAD*  $69 \pm 7$  mmHg, *PAM*  $87 \pm 7$  mmHg, *PP*  $45 \pm 8$  mmHg, peso  $66,8 \pm 11,9$  kg). Os valores de *VOP* coletados no banco de dados foram normalizados quanto à metodologia (algoritmo da tangente da interseção para encontrar o intervalo e medida direta da distância entre carótida e artéria

femoral) por meio de expressões. A *VOP* “normal” de acordo com a idade foi crescente em todas as faixas etárias, segundo a média e o intervalo de dois desvios-padrão: 6,2 (4,7–7,6) m/s para idade < 30 anos, 7,2 (4,6–9,8) m/s para  $40 \leq \text{idade} \leq 49$ , até 10,9 (5,5–16,3) m/s para  $70 \leq \text{idade}$ . Os valores “referência” para essas faixas foram, respectivamente: 6,1 (4,6–7,5) m/s para PA ótima, 6,8 (5,1–8,5) m/s para PA normal alta e 7,7 (4,4–11,0) m/s para HA Graus II/III; 7,0 (4,5–9,6) m/s para PA ótima, 7,9 (5,2–10,7) m/s para PA normal alta e 9,8 (3,8–15,7) m/s para HA Graus II/III; 10,4 (5,2–15,6) m/s para PA ótima, 11,8 (5,7–17,9) m/s para PA normal alta e 14,0 (7,4–20,6) m/s para HA Graus II/III. Encontrou-se relação linear entre a *VOP* e a PA média, e quadrática entre a *VOP* e a idade; ambas as correlações foram altamente significativas. O estudo, apesar de possuir limitações, desde compensações dos métodos de obtenção da *VOP* até disparidade entre dados de centros diferentes mesmo após as compensações, conseguiu encontrar valores de *VOP* “normais” e esperadas para diferentes faixas etárias, assim como para níveis diferentes de HA.

PIZZI *et al.* (2011) estudaram a RA utilizando *cfVOP*, buscando associá-la a fatores de risco CV (tabagismo, sedentarismo, PA, variáveis antropométricas e variáveis metabólicas) numa população de jovens (de 22 a 29 anos) estratificados 13 anos antes pelo percentil da PA medida à época. No total, sessenta indivíduos foram estudados, sendo 25 alocados no Grupo 1 – 11 do sexo masculino e 14 do sexo feminino com idade  $26,40 \pm 1,85$  anos, que se situavam, 13 anos antes, abaixo do 50º percentil da PA sistólica (*PAS*) e diastólica (*PAD*) – e 35 alocados no Grupo 2 - 19 do sexo masculino e 16 do sexo feminino com idade  $25,40 \pm 1,97$  anos, que se situavam, 13 anos antes, acima do 95º percentil da PA sistólica e/ou diastólica. A pesquisa ocorreu no estado do Rio de Janeiro. Durante o trabalho, informações de sexo, idade, peso, altura e circunferências do abdome e do quadril foram obtidas, assim como o índice de massa corpórea (*IMC*) e a relação cintura/quadril. Os dados laboratoriais incluíram a dosagem de colesterol total, triglicerídeos, HDL-colesterol, LDL-colesterol, glicose, creatinina e ácido úrico. Os parâmetros clínicos analisados 13 anos antes foram: peso, altura, *IMC*, *FC*, *PAS*, *PAD* e *PP*. A *VOP* foi registrada com o sistema automático *Complior®*, e o resultado obtido com a média de 10 registros por paciente. A PA foi medida em posição supina três vezes, com registro da última medida. A idade do Grupo 1 foi estatisticamente maior que a do Grupo 2, enquanto o peso deste grupo foi estatisticamente maior que o do primeiro; tais resultados motivaram ajuste das outras variáveis a partir destas duas. Após ajuste por idade, a *VOP* ( $7,89 \pm 1,05$  m/s para o Grupo 1 e  $8,51 \pm 1,04$  m/s para o Grupo 2), a *PAS*,

a *PAD* e a *PAM* tiveram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos; com o mesmo ajuste, a glicemia de jejum do Grupo 1 foi estatisticamente menor que a do Grupo 2 (mesmo assim, a glicemia de maior parte do Grupo 2 esteve dentro de níveis normais), enquanto o HDL-colesterol foi estatisticamente maior. Foi realizado o teste de correlação entre *VOP* e as variáveis obtidas 13 anos antes do trabalho, e durante o mesmo. Houve correlações positivas e significativas da *VOP* com a *PAS*, com a *PAM* e com a *FC* medidas 13 anos antes; considerando os dados obtidos no estudo, houve correlações positivas e significativas da *VOP* com: peso, altura, cintura, relação cintura/quadril, *PAS*, *PAD*, *PP*, *PAM* e creatinina. Por outro lado, após ajuste considerando idade, peso e uma das pressões arteriais, não houve diferença estatisticamente significativa na *VOP* dos dois grupos (maior diferença encontrada –  $p = 0,109$  – para ajuste com *PP*, onde o Grupo 1 apresentou *VOP* de  $7,80 \pm 1,03$  m/s e o Grupo 2, de  $8,44 \pm 1,02$  m/s). Ocorreu predomínio de algumas variáveis no Grupo 2, como maiores *IMC*, perímetros da cintura e do quadril e sobre peso/obesidade, porém, provavelmente pelo pequeno número da amostra, tais resultados não alcançaram relevância estatística. O trabalho, apesar de não ter envolvido uma grande amostra da população, pôde focar-se numa faixa etária que é menos visada em trabalhos acadêmicos com *VOP*, além de ter sido cuidadoso quanto a ajustes necessários para não enviesar demais os resultados.

Com o tempo, outras propostas de método e de local de medição das grandezas para cálculo da *VOP* surgiram, como por CAMPO *et al.* (2017), que publicaram artigo sobre uma balança desenvolvida na empresa *Withings*® (WITHINGS, 2019), onde trabalham. Esta balança capta sinais de balistocardiografia (BCG), registrada como pequenas variações de peso devido à ejeção do sangue pelo ventrículo esquerdo, e pleismografia por bioimpedância (IPG) em um dos pés, considerando que o fluxo sanguíneo muda a condutividade da região examinada; a excitação e a captação ocorrem na região dos dedos e do calcanhar. Sendo assim, o sistema estima o *alPTT* (tempo de trânsito de pulso aorta-perna) com o intervalo entre a ejeção sistólica e a chegada do fluxo ao pé. O sistema proposto foi comparado com o sistema para obtenção da *cfVOP SphygmoCor*® (ATCOR, 2019) quanto ao *PTT* e à *VOP*. O *cfPTT* (e a *cfVOP*) foi medido com os indivíduos em posição supina, com 5 minutos prévios de repouso, enquanto o *alPTT* (e a *alVOP*) foi medido com os indivíduos em pé sobre a balança, em períodos de 20 s com intervalo breve para descanso. A PA foi medida em posição supina, ortostática e em pé. Os pontos H, I e J da BCG e o pé e o pico da IPG foram utilizados para calcular o *alPTT*. Os indivíduos selecionados não podiam ter *IMC* >  $35 \text{ kg/m}^2$ , doenças CVs

(exceto HA tratada) ou crônicas, ou estar grávidas. Os voluntários foram divididos em grupos de: treinamento (do algoritmo *Random Forest* usado no processamento), com  $N = 90$ , idade média = 30 anos, 50% mulheres, sem casos de HA; calibração da *alVOP*, com  $N = 106$ , igualmente divididos nas faixas etárias  $\leq 30$ , 31-60 e  $61 \leq$ , 48% mulheres, 35 hipertensos; validação em relação ao estudo com *SphygmoCor®*, com  $N = 99$ , 50 mulheres, 13% com idade  $\leq 30$ , 49% com 31-60 anos e 38% com idade  $\leq 61$ , 45 hipertensos. A concordância entre os métodos foi medida com coeficiente de correlação e com diferença/(média) (Bland–Altman) da *alVOP* e da *cfVOP*; foram obtidas correlações 0,8 e 0,7, e parâmetros Bland–Altman: *bias* 0,07 m/s e d.p. 1,54 m/s e *bias* 0,25 m/s e d.p. 1,9 m/s, respectivamente para calibração e validação. Por outro lado, *alPTT* e *cfPTT* tiveram correlação 0,72. O *alPTT* foi significativamente dependente da idade, da altura e do *cfPTT*, enquanto este dependeu da idade, da altura, do *alPTT* e da *PAS* medida em pé. A *alVOP* foi significativamente dependente da idade e da *cfVOP*, enquanto a *cfVOP* dependeu apenas da idade. A *alVOP* mostrou-se mais correlacionada à idade que a *cfVOP*. O trabalho propôs um sistema que talvez permita acompanhamento em casa da RA por parte dos próprios pacientes; entretanto, o sistema mostrou-se menos preciso que o *SphygmoCor®*, o que indica a necessidade de mais estudos da utilização da ferramenta, com mais dados por voluntário e em diferentes tipos de amostra da população.

É comum o aumento da RA, e, por conseguinte da *VOP*, ser reconhecido como indicador de aumento das pressões arteriais (PAs), porém também há trabalhos que investigam o aumento da RA como uma das causas do fenômeno de HA, como de KOIVISTOINEN *et al.* (2018). Esse trabalho estudou a associação entre a *VOP* em 2007 e a PA em 2011, medidas em 1449 pessoas (idade média de  $38 \pm 5$  anos), sendo 1183 normotensas em 2007. Além disso, buscou-se associação entre a *VOP* e a incidência de HA na subpopulação anteriormente normotensa. As PAs foram medidas com esfigmomanômetro na artéria braquial direita após 5 minutos de repouso, e medidas antropométricas, exames laboratoriais e questionários foram realizados. O trecho utilizado para obtenção da *VOP* foi arco aórtico-artéria poplítea, e não foram medidos os sinais de pressão, mas a bioimpedância corporal – com excitação de corrente com eletrodos nos pulsos e tornozelos e captação de tensão com eletrodos próximos – e na região da “junta do joelho” até a panturrilha. Os pontos fiduciais utilizados para medida do tempo de trânsito foram os “pés” do sinal de bioimpedância. O sistema utilizado para medida de bioimpedância e *VOP* foi o *CircMon®* (JR MEDICAL LTD., 2019). Os indivíduos permaneceram em posição supina por 15 minutos antes do exame para reduzir

a atividade simpática – que tende a aumentar a resistência dos vasos pela contração muscular. A capacidade de previsão de HA pela *VOP* foi avaliada comparando um modelo apenas com fatores de risco com um modelo com os mesmos e a *VOP*. Entre 2007 e 2011, 88 indivíduos antes normotensos tornaram-se hipertensos, houve diferença estatística na *PAS* da população ( $120 \pm 14$  vs  $119 \pm 14$  mmHg;  $p = 0,01$ ) e na *PAD* da subpopulação anteriormente normotensa ( $72 \pm 9$  vs  $73 \pm 9$  mmHg;  $p = 0,03$ ). A *VOP* medida em 2007 foi direta e independentemente associada à *PAS* e à *PAD* para a população e a subpopulação normotensa em 2007 (*PAS*: 2,96 e 2,75 mmHg; *PAD*: 2,29 e 2,09 mmHg, respectivamente, por desvio-padrão da *VOP*), sendo mais associada que os fatores de risco considerados no estudo. A *VOP* medida em 2007 foi o segundo melhor preditor do desenvolvimento de HA em 2011, com razão de “chances” (ou probabilidade) 1,96, contra 2,38 com hábito de fumar. A medida de *VOP* passada aparenta ter capacidade de ser utilizada como indicador de possível desenvolvimento de HA no futuro. A principal limitação do trabalho foi a não coleta da *VOP* em 2011, que permitiria verificar a correlação entre esta e as PAs no mesmo momento, além de buscar possível relação entre PAs no passado e *VOP* atual.

Em 2006, PIZZI *et al.* apresentaram aplicabilidade da *VOP* como avaliação da RA para o estudo de riscos CVs, em especial quando há indício ou presença da HA, a partir de diversos trabalhos na literatura. O aumento da RA leva a aumento do *PP* nas artérias, principalmente na aorta e em outras artérias centrais, além de induzir retorno mais rápido da onda de pressão refletida, ainda na fase final da sístole cardíaca, prolongando o esforço exercido pelo coração – o que leva à hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE). Nesse trabalho foi mostrado que a *VOP* é um método robusto de avaliação de RA, citando o aparelho *Complior®* e boa correlação entre a *cfVOP* e a RA; é frequentemente verificada a forte correlação entre a *VOP* e a idade (5 a 8 m/s na aorta de um adulto jovem, e 12 a 15 m/s em indivíduo hipertenso de 60 anos de idade), e é influenciada também por HA, *PP* na aorta, geometria vascular e pelas propriedades visco-elásticas do material da parede arterial. Estes condicionantes da *VOP* e, portanto, da RA, podem estar ligados a diversos fatores genéticos, metabólicos, nutricionais, hormonais, inflamatórios e infecciosos. Foi visto que a *VOP* correlaciona-se independentemente com a HA, e está frequentemente ligada também à dislipidemia e ao diabetes em populações hipertensas ou não. A *cfVOP* está bem correlacionada com a HVE, aterosclerose carotídea e/ou sistêmica e, especialmente, DAC. Outro motivador para o estudo da *VOP* é sua melhor correlação com o risco CV que a PA e a massa do ventrículo esquerdo, além de estudos indicando

que grupos no maior percentil da *VOP* apresentam maior risco relativo de mortalidade por todas as causas e por causa CV que o menor percentil (3,3 e 3,4, respectivamente). Em casos de doença renal terminal, há indícios do potencial preditor de mortalidade da *VOP*. Atualmente, também é estudada a influência terapêutica sobre a *VOP*, como na administração de inibidores de atividade simpática ou muscular (para redução da impedância pela contração em vasos menores). Sendo assim, verifica-se a larga aplicabilidade da *VOP* na avaliação e acompanhamento da influência de fatores de risco CV, sendo sensível a mudanças hemodinâmicas, geométricas e de composição do sistema CV.

Mais recentemente, PEREIRA *et al.* (2015) revisaram diversos dispositivos, agrupados em comerciais ou não-comerciais, para obtenção da *VOP*; além disso, foram comparados os protocolos de medição para *VOP* local e regional. A *VOP* atualmente é vista como um biomarcador recomendado no diagnóstico e na avaliação de doenças CVs, aliado aos fatores de risco clássicos e à análise biológica (laboratorial). A *VOP* regional, que é uma média ao longo da seção arterial estudada, pode ser influenciada pelo peso maior de trechos arteriais mais longos e com *VOPs* diferentes – a *VOP* tende a ser maior nas artérias distais, e a *VOP* destas regiões evolui menos com a idade que a de artérias centrais. Além disso, esse método aumenta a chance de erros de dimensionamento do caminho da onda de pressão. A *VOP* local normalmente não sofre estas influências, e permite verificar efeitos da aterosclerose ainda em fase inicial – se a região estudada é afetada. A *VOP* regional já foi comparada p/ex. entre indivíduos saudáveis e: hipertensos ( $8,39 \pm 0,3$  m/s e  $11,8 \pm 0,5$  m/s, respectivamente), possuindo alta correlação com a *PAS*, porém baixa correlação com tratamentos para hipertensão; diabéticos ( $6,75-9,04$  m/s e  $8,35-12,76$  m/s, respectivamente); com alguma doença CV ( $10,01 \pm 2,01$  m/s e  $11,76 \pm 2,13$  m/s, respectivamente). Considerando sujeitos com HA, houve maior *VOP* regional na presença de aterosclerose ou de outras doenças CVs. Além disso, a *VOP* é fortemente correlacionada com o envelhecimento. Estudos com *VOP* local, menos frequentes, já mostraram o aumento da *VOP* da raiz aórtica para a aorta ascendente ( $4,4 \pm 0,4$  m/s em indivíduos com idade média  $42 \pm 5$  anos e  $6,68 \pm 0,32$  m/s em indivíduos com idade média  $34 \pm 2$  anos, respectivamente) e a diferença entre a *cfVOP* e a *VOP* aórtica ( $10,65 \pm 2,29$  m/s e  $8,78 \pm 2,24$  m/s, respectivamente), ambos de maneira invasiva. Usando ressonância magnética (RM) foi verificada diferença na *VOP* aórtica entre sujeitos saudáveis e com diabetes tipo 2 ( $5,65 \pm 0,75$  m/s e  $6,83 \pm 1,6$  m/s, respectivamente). Diversos dispositivos não-invasivos comerciais têm sido utilizados em

*VOP* regional, como: o *PulsePen®* (DIATECNE SRL., 2019), que encontra a *cfVOP* com dois sinais obtidos por tonometria de aplanação, sincronizados por ECG; o *Complior®*, largamente validado na literatura, que usa dois transdutores piezoelétricos para obter a *cfVOP* (ou carotídea-braquial, por exemplo); o *SphygmoCor®*, que emprega ECG para sincronizar os sinais de tonometria da carótida e de pressão da femoral obtido com o manguito, permitindo medida separada dos sinais. Para obter a *VOP* local, o equipamento *Arteriograph®* (TENSIOMED LTD., 2019) vale-se do pulso de pressão na artéria braquial sob influência do manguito similar ao de um esfigmomanômetro, encontrando o intervalo entre os picos primário e secundário da pressão. Técnicas como a PPG, que usa a refletividade de luz infravermelha da artéria variante com o pulso de pressão, a de ultrassom, que comumente verifica a variação do diâmetro das artérias de interesse, sejam locais ou distantes, e a RM, que permite visualizar o caminho mesmo de artérias tortuosas e monitorar o fluxo sanguíneo por elas, são técnicas que a princípio permitem estimar a hemodinâmica do sistema sem influenciá-lo. Entretanto, todos os métodos acima ainda são menos precisos que a inserção de cateter para medida de pressão na artéria de interesse. Diversos métodos óticos foram propostos recentemente, carentes de validação, valendo-se de interferômetros (aplicados em trabalhos nas artérias carótida e radial), detectores de Efeito *Doppler* para monitoramento da atividade cardíaca – ou combinados com excitação por *laser* para verificar vibrações na carótida, vibrocardiografia para medida da *cfVOP*, e fotodetectores para luz coerente e não-coerente. O artigo mostrou que os novos métodos óticos têm potencial para estimação de *VOP*, pois são baratos, permitiriam medidas em pessoas obesas e dispensam contato, porém neste artigo – os artigos mencionados no texto não foram acessados para estudo no momento – não há menção de limitações relacionadas à cor da pele do indivíduo examinado, que talvez influencie a detecção dos reflexos da luz emitida com atenuação ou mesmo distorção da mesma.

Os trabalhos encontrados revisados acima, em maioria, ou empregaram equipamentos comerciais com protocolo de utilização estabelecido pelo próprio fabricante, ou modificaram ligeiramente a aplicação de equipamentos com intuito de medir a *VOP*. O trabalho de CHO *et al.* (2009), por outro lado, propôs um novo sistema que se vale da variação de bioimpedância de acordo com a progressão do pulso de pressão para obtenção de *VOP* e *FC*. Até o momento, a bioimpedância do tórax já era utilizada para medição do período pré-ejeção e do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo o primeiro importante de ser medido em avaliação de *PTT* em amostras heterogêneas. A

bioimpedância foi medida em dois pontos da artéria radial com dois eletrodos de captação de tensão para cada ponto – 1 cm entre eletrodos de mesmo canal, e 2 cm entre canais – e dois eletrodos de excitação de corrente de 1 mA a 100 kHz externamente. Os eletrodos utilizados eram de 1,5 cm x 0,5 cm, de alumínio. O sistema usou amplificadores de instrumentação acompanhados de filtros passa-faixa, extraiu por demodulação a variação de impedância de baixa frequência (porém não-nula) associada aos pulsos de pressão, e amplificou-as, que eram da ordem de  $m\Omega$  (portanto a tensão correspondente era da ordem de  $\mu V$ ). Os sinais foram adquiridos durante 10 s, então digitalizados e armazenados para determinação da *FC* a partir do intervalo entre picos de um sinal e para determinação da *VOP* com o intervalo entre picos dos dois sinais. Após comparação da *FC* medida 15 vezes – em condições variadas, para induzir diferentes valores de *FC* – em dois voluntários com a obtida pelo equipamento *ATEM642®* (*OMRON*, Japão), coeficiente  $R^2$  de 0,982 ( $p < 0,001$ ) foi encontrado; já a *VOP*, também medida 15 vezes nos voluntários, foi  $6,21 \pm 2,53$  m/s e  $6,77 \pm 2,44$  m/s, ambas dentro da faixa fisiológica deste parâmetro – 3,5-12 m/s. Este trabalho, apesar de não ter sido miniaturizado, demonstra que tal evolução é possível, dadas as características dos sinais medidos, e especialmente pela arquitetura do mesmo, dispensando sensores tradicionais que geralmente são limitados pela necessidade de fixação correta para funcionamento.

Desde então, outros trabalhos empregando bioimpedância para detecção do fluxo sanguíneo para *VOP* foram desenvolvidos. BÆK *et al.* (2011) montaram um esquema de medida de bioimpedância em ponte e o aplicaram no bíceps e no antebraço (sobre a artéria radial), e em um voluntário obtiveram *VOP* de 7,1 m/s no bíceps e de 8,0 m/s no antebraço; assim como IBRAHIM *et al.* (2017) encontraram *VOP* em faixa fisiológica aceitável, em torno de 6 m/s; o trabalho de HUYNH *et al.* (2018) obteve  $r = 0,81$  entre *VOP* e *PAS*, e  $r = 0,84$  entre *VOP* e *PAD*, inclusive com miniaturização dos sensores, e com modelo relacionando PA e *VOP* que apresentou erro médio abaixo de 0,1 mmHg na saída. Antes disso, no entanto, parte do grupo envolvido na pesquisa de 2009 trabalhou no desenvolvimento de circuitos integrados para ECG, e bioimpedância para detecção do pulso de pressão e da respiração, com comunicação sem fio entre os módulos e a aquisição de dados (LEE; CHO, 2015). Em 2019, Aria *et al.* publicaram um trabalho que verificou maior *VOP* em indivíduos idosos que em jovens, e que não houve aumento expressivo da *VOP* nestes últimos quando expostos a exercício aeróbico, enquanto nos idosos houve correlação positiva entre *FC* e *VOP*, que faz sentido devido a eles possuírem artérias mais distendidas em repouso, não havendo espaço para compensação do pulso de pressão

quando há aumento da demanda por sangue. Tais artigos mostraram o potencial da bioimpedância para avaliação da rigidez arterial até mesmo como dispositivo portátil e de estimar a PA instantânea, que é especialmente importante em pacientes com histórico de acidente cardiovascular ou com hipertensão não-tratada, porém entre os citados acima, o sistema que foi aplicado em mais voluntários foi o desenvolvido por ARIA *et al.* (2019), em 20 voluntários, o que indica que há necessidade de ensaios em maiores amostras da população para validar os resultados e, portanto, os sistemas estudados, para determinar se são capazes de detectar alteração ou não na rigidez arterial do indivíduo examinado.

### **3.2 Artigos envolvendo Tempo de Trânsito de Pulso**

O PTT foi medido por WONG *et al.* (2009) em busca de correlação entre o mesmo e a PA. Nesse trabalho ele cita também o estudo deste parâmetro na avaliação da RA, em medidas de esforço respiratório, da ação simpática sobre os vasos, e até na avaliação de *stress* e de outros processos psicológicos. O primeiro teste foi realizado em 41 indivíduos normotensos (e sem diagnóstico de doença CV) com idade média  $25 \pm 4$  anos (20-36 anos), sendo 22 homens. Após meio ano, 14 indivíduos com idade média  $26 \pm 4$  anos (21-34 anos), sendo 8 mulheres, participaram do teste de reproduzibilidade. Nos dois testes, os mesmos dispositivos foram utilizados para aquisição do sinal de PPG e da derivada do sinal de ECG (dECG), e a PA braquial foi medida no braço direito com um aparelho automático de modelo *HEM-907®* (OMRON HEALTHCARE CORPORATION ASIA, 2019); havia exercícios no procedimento, aplicados com uma esteira ergométrica *C956®* (PRECOR INCORPORATED, 2003). O protocolo foi dividido em: *Pré-exercício*, *Pós-exercício 1*, *Pós-exercício 2* e *Recuperação*. No *Pré-exercício*, o indivíduo ficou sentado por 3 minutos, depois a PA foi medida quatro vezes, enquanto a dECG e a PPG foram medidas três vezes, por 45 s, nos dedos indicadores e médios das duas mãos. Antes do *Pós-exercício 1* o indivíduo correu por 3 min a 10 km/h na esteira ergométrica, e após isso o procedimento de medição anterior foi repetido. O *Pós-exercício 2* ocorreu depois do indivíduo correr por 3 min a 8 km/h, com o procedimento padrão de medição. Finalmente, na sessão *Recuperação*, os dados foram adquiridos 15, 20, 25 e 40 min após o fim da sessão *Pós-exercício 2*. De forma *offline*, o PTT a cada batimento foi calculado, e sua média obtida para cada bloco de medidas, junto da PA média (dois a dois); além disso, a FC foi encontrada. A PAS, a PAD, a FC e o PTT encontrados no *Pré-exercício* não foram significativamente diferentes entre o primeiro teste e o de repetibilidade:  $103,9 \pm 9,6$  mmHg,  $59,8 \pm 8,9$  mmHg,  $71,1 \pm 6,8$  bpm e

$217,1 \pm 17,3$  ms, respectivamente, contra  $103,0 \pm 11,3$  mmHg,  $59,3 \pm 8,1$  mmHg,  $68,7 \pm 6,2$  bpm e  $216,8 \pm 27,3$  ms, respectivamente. Houve decréscimo significativo do *PTT* em nas medidas 4-8 após exercícios em relação ao *Pré-exercício*, para o primeiro teste e o de reprodutibilidade, e também na medida 9, no primeiro teste. A *PAS* aumentou significativamente nas medidas 4-9 em relação ao *Pré-exercício* para ambos os testes, porém a *PAD* teve diferença significativa apenas no primeiro teste, nas medidas 4, 7 e 8. A *PAS* mostrou-se fortemente correlacionada negativamente ao *PTT* ( $r = -0,92$  e  $r = -0,87$  nos testes) e a *PAD* fracamente correlacionada ( $r = -0,38$  e  $r = -0,30$  nos testes). O trabalho também utilizou os coeficientes da regressão obtidos no primeiro teste para prever a *PAS* e a *PAD* no teste de reprodutibilidade a partir dos últimos valores de *PTT*, porém a estimativa levou a erros entre o primeiro teste e o de reprodutibilidade de  $0,0 \pm 5,3$  mmHg e  $0,0 \pm 2,9$  mmHg para  $1,4 \pm 10,2$  mmHg e  $2,1 \pm 7,3$  mmHg, respectivamente. Como esperado, entre os dois testes não houve grande acréscimo ou decréscimo nos valores de *PTT* e *PA*, uma vez que o intervalo entre as medidas foi de meio ano, geralmente curto para o desenvolvimento de doenças CVs; este pequeno intervalo permitiu considerar o segundo teste como de repetibilidade, uma vez que as condições de medição foram quase idênticas.

O artigo de ZHANG *et al.* (2011) propôs uma configuração diferente de locais de medição de *PTT*: um aparelho de tonometria por aplanação (*IIM-2010A*, China) apenas sobre a artéria radial; neste trabalho o *PTT* foi estimado como o intervalo entre os dois picos do sinal de pressão, um atribuído ao pulso incidente e o seguinte ao pulso refletido, de forma que quanto antes houver o pulso secundário, maior a *RA*. O objetivo do estudo foi relacionar o *PTT* radial com a idade, e verificar a influência da *FC* sobre o *PTT*. Amostra de 266 adultos saudáveis (113 homens) com 18-78 anos ( $37,9 \pm 18,9$  anos) tiveram variáveis antropométricas, *PA* e *PTT* radial medidos; e um subgrupo de 11 indivíduos (7 homens) foram acompanhados durante 3 meses, com medidas de *PA* e *PTT* duas vezes por dia. A medição da onda de pressão ocorreu durante 12 s, com obtenção da média do *PTT* automaticamente. Os resultados foram agrupados por sexo. Altura, massa, *PTT*, *PAS* e *PAD* foram menores no grupo feminino, e a *FC* maior neste grupo. O *PTT* radial foi inversamente correlacionado à idade ( $r = -0,838$  para homens, na faixa de 140-80 ms com aumento da idade, e  $r = -0,804$  para mulheres, na faixa de 130-50 ms com aumento da idade), e regressão multivariada mostrou associação significativa do *PTT* com a idade, o sexo, a *PAS* e a *FC*. As *FCs* próximas de 60, 65, 70, 75 e 80 bpm foram agrupadas na faixa conveniente, e o *PTT* medido em tal condição de *FC* foi comparado

com os das outras condições; obteve-se diferença estatística entre os *PTTs* de 60 a 70 bpm e o *PTT* de 80 bpm, podendo ser relacionado ao reportado na literatura em relação à *VOP*:  $FC < 80$  bpm não impactou significativamente na *VOP* no trabalho citado. O trabalho de Zhang *et al.*, 2011 mostrou a possibilidade de calcular *PTT* com apenas um sensor, o que aumenta a simplicidade da medição, com boa correlação entre *PTT* e idade, o que era esperado; entretanto, não houve teste com indivíduos com PA alterada, o que tornaria a validação do método mais robusta (foi verificada correlação entre a *PAS* e o *PTT*, porém o estudo englobou apenas níveis de PA não característicos de HA).

À mesma época que CHO *et al.* (2009) propuseram topologia com bioimpedância para obtenção da *VOP*, Cho também participava do trabalho de BANG *et al.* (2009), onde foi proposta forma parecida para medida do *PTT* – também com medida de bioimpedância, porém desta vez apenas com um canal para tal fim e inclusão do sinal de ECG do indivíduo, de maneira similar à proposta neste projeto. O ECG foi obtido com dois eletrodos na configuração *lead I* – um eletrodo em cada pulso – ligados a um amplificador de instrumentação (AI), e então a um amplificador de ganho, um filtro passa-faixa com  $f_L = 0,05$  Hz e  $f_H = 50$  Hz e um filtro *notch* em 60 Hz. O ganho total dos amplificadores e filtros foi 8000, resultando em sinal de saída da ordem de 1 V. O sistema de bioimpedância utilizou excitação de corrente de 1 mA a 10 kHz gerada por oscilador acoplado a um conversor tensão-corrente, enviada por dois eletrodos; para captação de tensão, dois eletrodos foram posicionados internamente aos de excitação, e então conectados a um AI, cuja saída foi demodulada para extração da variação de bioimpedância relacionada ao pulso de pressão e filtrada por um filtro passa-faixa com  $f_L = 0,7$  Hz e  $f_H = 4,4$  Hz. Ao fim, o sinal foi aplicado num amplificador de ganho variável para obter ganho total de cerca de 70 dB. O *PTT* foi encontrado com o intervalo entre os picos do ECG (onda R) e da bioimpedância, medida na região do cotovelo e do pulso, ambas sobre a artéria radial. O *PTT* foi comparado com o obtido utilizando sinal de PPG coletado simultaneamente no dedo polegar. Para os testes, um voluntário de 22 anos e saudável foi avaliado nas condições: de repouso, após uma refeição, após exercício físico e após fumar e ingerir cafeína; todos os sinais foram coletados durante 10 s, em dez repetições. Houve alta correlação entre o *PTT* medido com ECG + bioimpedância e o medido com ECG + PPG ( $r = 0,930$  para eletrodos no pulso e  $r = 0,817$  para eletrodos no cotovelo). O trabalho mostrou outra forma de utilizar apenas características elétricas para estimar o *PTT*, reduzindo a chance de vieses causados por pressão excessiva na fixação dos sensores tradicionais, além de permitir maior portabilidade devido à

capacidade de miniaturização dos circuitos empregados. Entretanto, a validação do sistema foi mínima, uma vez que apenas um voluntário foi estudado com o método proposto. Além disso, esse trabalho não estimou nem compensou o *PEP*, o que pode ser uma limitação para comparação com outros resultados na literatura.

Em IBRAHIM; JAFARI, (2019) foi desenvolvido modelo preditivo de PA a partir do *PTT* entre 4 pontos de medida e características morfológicas dos sinais de bioimpedância das artérias radial e ulnar. O modelo, após ajuste para 10 voluntários que alternaram repouso e ciclismo em 5 repetições, levou a correlação média de 0,77 para *PAD* e 0,86 para *PAS*. A bioimpedância também foi empregada parcialmente em um sistema de medida de *PTT*, com o outro ponto fiducial encontrado no atraso de radar projetado para detectar o movimento arterial (BUXI *et al.*, 2017). Nesse caso, a bioimpedância foi medida na região do pescoço, e o *PTT* foi correlacionado às PAs e também utilizado como entrada de regressão para *PAS*; as medidas foram realizadas com 6 voluntários em repouso, com atividade aeróbica moderada, e alta. Em 2 dos 3 pares de correlações comparados, a dupla ECG-bioimpedância apresentou relação mais forte com a pressão (sem desconto de *PEP*, também chamado de *PAT*; *PAT-PAS*:  $r = -0,66$ , *PAT-PAM*:  $r = -0,39$ , e *PAT-PAD*:  $r = -0,40$ ) que a dupla bioimpedância-radar (*PTT-PAS*:  $r = -0,48$ , *PTT-PAM*:  $r = -0,49$ , e *PTT-PAD*:  $r = -0,33$ ). Também foi encontrado um artigo de 2019 (SOUKUP *et al.*) que empregou canais de bioimpedância para medida de *PTT*, porém neste trabalho o intuito já foi o teste de diversos pontos de captação de bioimpedância no tórax e no pescoço para seleção de campo proximal que apresentasse resultados mais próximos dos obtidos com ultrassom *Doppler* – considerando a baixa variabilidade interindivíduo e a menor diferença entre bioimpedância e o sinal do *Doppler*, a captação de bioimpedância na carótida esquerda poderia substituir a visualização do fluxo arterial no arco aórtico em medidas de *PTT* e *VOP*. Novamente, esses trabalhos encontrados avaliaram amostra pequena (a maior amostra foi de 35 voluntários, em SOUKUP *et al.*, 2019), o que reforça que estudos abrangentes de *PTT* serão necessários para que a barreira academia/clínica seja superada.

Ao fim desta parte da revisão bibliográfica, nota-se a larga aplicabilidade da *VOP* e do *PTT* na avaliação da rigidez arterial, com estudos em grandes amostras populacionais, e com indivíduos sob diversas condições fisiológicas, em especial na presença de fatores de risco CV, que se mostraram quase sempre correlacionados à *VOP* e ao *PTT*. Além disso, com a grande quantidade de estudos acadêmicos na área, a *cfVOP* emergiu como padrão-ouro entre os diversos protocolos existentes. Por outro lado, novas

técnicas de obtenção dos sinais usados para medida das grandezas de interesse têm sido sugeridas, seja por suscetibilidade a influências externas no mensurando, como nos casos de sensores que precisam ser pressionados contra a pele; por falta de portabilidade e comodidade, p/ex. no posicionamento de eletrodos em regiões sensíveis ou possivelmente “constrangedoras”, como na *cfVOP*; ou por preço elevado, desde alguns sensores complexos e caros, até o uso de equipamentos de imagem para encontrar *VOP/PTT*, p/ex. RM, que não envolvem menos de centenas de milhares de reais englobando compra, operação e manutenção.

A última parte da revisão bibliográfica vem a seguir, e valeu-se de alguns artigos encontrados nas buscas realizadas na revisão anterior, além de artigos que continham a “cold pressor test” em seu título (pesquisados nas mesmas bases, *Google Scholar* e *PubMed*). Foram selecionados 5 artigos que tiveram foco no efeito de manobras simpático-excitatórias, em especial do CPT, sobre as variáveis fisiológicas de interesse, como as PAs, a *FC* e a *VOP* (2 artigos) ou o *PTT* (3 artigos).

### **3.3 Artigos envolvendo manobras simpático-excitatórias**

OBRIST *et al.* (1979) mediram *PAS*, *PAD*, *FC*, derivada instantânea da pressão ( $dp/dt$ ) e *PTT* antes, durante e após excitações simpáticas buscando correlação entre as pressões medidas e o *PTT*. O primeiro marcador utilizado foi a onda R do ECG, e quatro ondas de pulso foram captadas: na têmpora, na região da artéria carótida, e na artéria radial (de maneira invasiva e não-invasiva). As pressões foram medidas com strain gauges em dois manguitos – um para *PAS* em um braço, e outro para *PAD*, no outro braço. As ondas de pulso da têmpora e da artéria carótida foram captadas com um microfone, as ondas de pulso da artéria radial foram captadas com um tonômetro (no caso não-invasivo – neste caso, ora a *PAS* era captada, ora a *PAD*, pois não era possível ocluir a artéria monitorada com o tonômetro) ou com um cateter. As medidas de pulso não-invasivas foram realizadas em 106 jovens adultos saudáveis do sexo masculino, com 81 indivíduos com sinais captados com qualidade para serem utilizados (68 em condições normais, 13 com bloqueio beta-adrenérgico); já para as medidas invasivas foram recrutados 12 voluntários (7 em condições normais, 5 com bloqueio beta-adrenérgico). Os estressores foram, nessa ordem, CPT por 90 s (1), um filme pornográfico heterossexual de 8 min (2), e um teste de choque (3) com cerca de 34 ciclos intervalados aleatoriamente de 15 s a 30 s, levando a cerca de 14 min (no caso da medida com cateter, o tempo total foi reduzido para cerca de 9 min). Houve intervalo de 5 min entre sessões de estressores diferentes. A

correlação entre *PTT* e *PAS* foi significativa em 59 dos 60 casos estudados sem bloqueio de inervação ( $p < 0,05$ ), e destes, em 44 foi “alta” ( $r < -0,7$ ), com faixas de valores obtidos consistentes entre medição invasiva e não-invasiva, e apresentou tendência de aumento nas artérias distais. Não houve correlação consistente entre *PTT* e *PAD*. O bloqueio beta-adrenérgico reduziu a correlação entre *PTT* e *PAS*, de forma que apenas 9 dos 18 casos testados foram significativos. Para os testes aplicados à amostra sem bloqueio de inervação, o estressor 3 levou a reduções significativamente maiores no *PTT* que os outros dois testes ( $p < 0,001$  para medidas indiretas e  $p < 0,05$  para medida direta na artéria radial). O *PTT* correlacionou-se consistentemente com a *FC* e a *dp/dt*: de 68 correlações da *FC* calculadas, 61 foram significativas, com 27 casos de  $r < -0,7$ ; de 43 correlações da *dp/dt* calculadas, 35 foram significativas, com 19 casos de  $r < -0,7$ . Ainda assim, ambas correlações foram menos acentuadas que no caso entre *PTT* e *PAS*.

Mais recentemente, MOL *et al.* (2020) avaliaram a capacidade de detecção de vasoconstrição por meio do *PTT*. Nesse trabalho, 55 voluntários abaixo de 65 anos e 31 acima de 70 anos foram recrutados, e então divididos para participar de CPT (21 indivíduos jovens, subgrupo 1) e de teste ortostático (34 indivíduos jovens, subgrupo 2, e todos os idosos). O teste ortostático consistiu em 2 ciclos de 5 min de repouso seguidos de 3 min do voluntário em pé, e o CPT foi realizado em 3 ciclos de 5 min de repouso, 3 min de imersão de uma das mãos em mistura água-gelo e 2 min de imersão desta mão em água a 32 °C. Antes do procedimento experimental iniciar, foram coletados idade, altura, peso e se o voluntário era fumante via questionário. Para a medida de *PTT*, foram utilizados 2 pontos de medida de PPG, um sobre a artéria radial e outro sobre o indicador (ambos no membro contralateral ao do CPT), e ECG com 5 derivações. Além do *PTT*, a PA a cada batimento o intervalo entre batimentos foi monitorada por um equipamento comercial, no mesmo braço do *PTT*. Esse mesmo equipamento utiliza a onda de pressão para a resistência periférica total (*RPT*) e o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (*TEVE*). Com o sinal de pressão, a contratilidade cardíaca foi estimada como a inclinação da curva durante a sístole. Após a coleta, o *PTT* do pulso foi validado em 20/21 jovens do subgrupo 1, 31/34 jovens do subgrupo 2, e 24/31 idosos; já o *PTT* do indicador foi validado em 20/21 jovens do subgrupo 1, 32/34 jovens do subgrupo 2, e 18/31 idosos. Ambos os *PTTs* tiveram queda significativa ao longo de todo o CPT em relação à mediana de repouso, o que valeu também para a redução do *TEVE* e o aumento da *PAM*, enquanto a *PP*, a *RPT* e a contratilidade não tiveram aumento significativo antes de 30 s passados da manobra, e o intervalo entre batimentos, que teve queda significativa logo no início do

CPT, porém retornou a valores basais (abaixo, porém não significativamente) após cerca de 90 s. No teste ortostático, o *PTT* do pulso aumentou significativamente nos jovens e diminuiu significativamente nos idosos, porém apenas no início do experimento; a diferença entre os *PTTs* medidos em ambos os locais foi significativa nos jovens. A *RPT*, a *PAM*, a *PP* e a contratilidade diminuíram no início da manobra, porém retornaram a valores próximos do basal, enquanto o intervalo entre batimentos e o *TEVE* tiveram redução significativa ao longo de todo o teste ortostático. Com os 3 valores de *PTT* para cada experimento como alvo de 3 regressões lineares cada, apenas o *PTT* do indicador foi explicado pelas variáveis medidas no CPT, no caso *PAM*, *PP* e contratilidade, enquanto apenas a *RPT* dos idosos explicou o *PTT* do pulso no teste ortostático, o intervalo entre batimentos e a contratilidade acompanharam o *PTT* do indicador nos jovens do subgrupo 2, e *PP*, intervalo entre batimentos e contratilidade explicaram o *PTT* entre pulso e indicador nos jovens do subgrupo 2. Os autores consideraram que os *PTTs* obtidos no trabalho não foram validados apropriadamente, uma vez que não houve correlação consistente entre os mesmos e a *RPT*.

A evolução da *VOP* em 5 anos foi avaliada por BELLINAZZI *et al.* (2014), com foco na capacidade de algumas variáveis de predição de tal evolução e, em especial, da capacidade de predição da evolução da *VOP* a partir da resposta ao CPT. As variáveis coletadas de cada voluntário foram: PAs (média de 3 leituras com intervalos  $\geq 5$  min no repouso, maior leitura das realizadas no CPT) voluntário hipertenso se sua *PAS*  $\geq 140$  mmHg ou *PAD*  $\geq 90$  mmHg, ou se tomava remédios anti-hipertensivos), glicose (voluntário com diabetes se sua glicose  $\geq 126$  mg/dl ou se tomava remédios hipoglicêmicos), creatinina, frações lipoproteicas e triglicerídeos, altura e peso (e *IMC*), e a *cfVOP* (apenas em repouso). As coletas relatadas acima foram realizadas em 2 etapas: a primeira, em 1999, e a seguinte, 5 anos após a primeira. O CPT foi realizado durante 3 min, com imersão da mão não-dominante em água-gelo, após 10 min de repouso, com medidas de PA após 30, 90 e 150 s de duração da manobra; a reatividade de *PAS* e *PAD* de cada indivíduo foi calculada como as máximas *PAS* e *PAD* de CPT menos as médias correspondentes de repouso. O CPT foi realizado apenas na primeira etapa da pesquisa (em 1999). Com os dados coletados nas duas etapas, foi verificado que a mudança da *VOP* após 5 anos correlacionou-se diretamente com o sexo masculino, idade, reatividade da *PAS*, glicemia e mudança de *PAS* e *PAD* após 5 anos; e correlacionou-se inversamente com a *VOP* inicial e com o colesterol HDL. Dividindo a amostra por sexo, os homens apresentaram correlação direta entre mudança da *VOP* após 5 anos e as reatividades da

*PAS* e da *PAD*, as mudanças de *PAS* e *PAD* após 5 anos, e correlação inversa com a *VOP* inicial; na subamostra feminina, houve correlação inversa entre mudança na *VOP* após 5 anos e a *VOP* inicial, e direta entre a primeira e idade, nível glicêmico, e as mudanças de *PAS* e *PAD* após 5 anos. Considerando regressões lineares multivariadas, na amostra completa foi encontrada associação entre a mudança de *VOP* após 5 anos e o sexo masculino, a *VOP* inicial, idade, glicemia e a mudança da *PAS* em 5 anos, descartando os níveis de colesterol HDL e a reatividade da *PAS* ao CPT; entre os homens, a mudança da *VOP* foi associada à *VOP* inicial, à mudança da *PAS* em 5 anos e à reatividade da *PAS* ao CPT; e nas mulheres, a mudança da *VOP* foi associada à *VOP* inicial, à idade, à glicemia e à mudança da *PAS* após 5 anos.

KALFON *et al.* (2015) estudaram o efeito do exercício *isometric-handgrip* (IHG – contração dos músculos das mãos responsáveis pelo fechamento da mesma, em torno de objeto seguro pela mão; neste exercício os músculos não variam de comprimento) aliado à *postexercise muscle ischemia* (PEMI), realizada por meio de oclusão da circulação do braço utilizado no exercício, com e sem CPT, sobre o desempenho cardiovascular e a rigidez arterial. Dezesseis voluntários (sexo masculino, 18-35 anos de idade) obesos ou com sobrepeso ( $25 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$ ) foram recrutados para participar do estudo. Todos os voluntários, saudáveis, não-fumantes e sedentários, não tiveram que mudar sua rotina de exercícios ou dieta para a pesquisa, mas tiveram que abster-se de álcool e cafeína por 12 h e de exercícios fortes por 24 h precedentes ao estudo, além de no mínimo 8 h de jejum. Inicialmente, foram medidos: altura, peso e circunferência do quadril, e pressão na artéria braquial após 5 min de descanso na posição supina. Após 15 min na posição supina, as medidas de repouso iniciais foram realizadas por 5 min, sucedidas pelo IHG a 30 % da máxima contração voluntária durante 2 min, e pelo PEMI, provocado nos 10 s finais do IHG por um manguito inflado até pressões supras-sistólicas, durando 3 min. Com mais 20 min de descanso, o ciclo IHG + PEMI repetiu-se, porém desta vez com CPT (imersão do pé esquerdo até pouco acima do tornozelo na mistura água-gelo a 4 °C) concorrente ao PEMI. Os parâmetros cardiológicos foram coletados durante todo o procedimento, exceto pela *VOP*, que foi coletada apenas durante o repouso e após o IHG (i.e., durante PEMI e PEMI + CPT). As ondas de pressão foram captadas sobre a artéria braquial e sobre o tornozelo, e a *FC* foi calculada a partir de ECG. Houve diferenciação entre a *VOP* média durante os descansos e durante a PEMI, assim como durante PEMI + CPT ( $p < 0,05$ ). Além disso, foi notada diferença entre a *VOP* média encontrada durante PEMI e durante PEMI + CPT ( $p <$

0,05). Apesar de algumas outras variáveis terem experimentado diferença mais significativa para descanso-PEMI ( $p < 0,01$  para *PAS* e *PAM*) e para PEMI-(PEMI + CPT) ( $p < 0,01$  para *PAS*, *PAD* e *PAM*), como as pressões braquiais, a *VOP* foi melhor diferenciada entre PEMI-(PEMI + CPT) que a *augmentation pressure* (AP, pressão de amplificação) e o *AIx*, que são outras medidas indiretas de rigidez arterial.

BORNER *et al.* (2017) encontraram correlação ( $r^2 = 0,221$ ,  $p = 0,027$ ) entre *VOP* aórtica e acréscimo do pulso de pressão (*PP*) central durante CPT, entre *VOP* aórtica e acréscimo de pulso de pressão periférica durante CPT ( $r^2 = 0,423$ ,  $p = 0,001$ ) e entre idade e acréscimo do *PP* periférico durante CPT ( $r^2 = 0,274$ ,  $p = 0,012$ ). Após criação de 2 grupos definidos por *VOP* “base” abaixo ou acima da mediana (6,05 m/s), a única correlação encontrada entre variável independente e acréscimo de *PP* foi entre *VOP* aórtica e acréscimo do *PP* periférico ( $r^2 = 0,415$ ,  $p = 0,032$ ). A amostra estudada foi de 22 indivíduos saudáveis (oito mulheres; idade  $41 \pm 19$  anos; altura  $175 \pm 9$  cm; peso  $76,7 \pm 18,1$  kg) e não-fumantes.

Ao fim desta parte da revisão, torna-se visível a busca ao longo dos anos por informações sobre o comportamento dos sistemas simpático e parassimpático em resposta a estímulos como exercício físico, seja aeróbico ou anaeróbico, fontes de perturbação psicológica e variação da temperatura de parte do corpo. Em todos os casos citados acima, assim como em vários outros na literatura, tais estímulos tiveram efeito sobre um ou mais parâmetros cardiovasculares que são controlados em parte pelos sistemas simpático e parassimpático, sendo o *PTT* e a *VOP* alguns dos parâmetros afetados diretamente pela vasoconstrição ou vasodilatação induzida pelos impulsos provocados pelas manobras. A variação desses parâmetros quando sob estresses como o de tipo térmico, neste caso o CPT, indica que a aplicação deste tipo de manobra em indivíduos jovens e saudáveis poderá replicar rigidez arterial aumentada, encontrada em indivíduos idosos ou com doenças vasculares de forma passiva, por meio do controle ativo exercido pelo sistema simpático durante o CPT.

# Capítulo 4

## Materiais e Métodos

### 4.1 Melhorias de Hardware

O presente trabalho foi uma continuidade do trabalho de PIRES (2018), e da mesma forma do trabalho anterior, utilizará pontos característicos do sinal de ECG (onda R, a princípio) e do sinal proporcional à bioimpedância da região da artéria radial. Sendo assim, as melhorias de *hardware* e *software* implementadas durante esta fase visaram maior robustez do sistema para realizar a captação, aquisição e tratamento destes sinais, propiciando coleta de dados com qualidade adequada. A Figura 4.1 mostra o diagrama de blocos dos sistemas de bioimpedância e de eletrocardiografia e o posicionamento dos eletrodos no voluntário.

#### 4.1.2 Sistema de Eletrocardiografia

A Figura 4.2 exibe o esquemático referente ao sistema de eletrocardiografia do trabalho anterior (PIRES, 2018). A tensão é medida de maneira diferencial pelo AI INA128 (TEXAS INSTRUMENTS INCORPORATED, 2019) com ganho  $G = 139,9$ , e há compensação do sinal de modo comum no paciente por meio de realimentação para o *drive* de perna direita (*Driven Right Leg*, ou DRL). Essa realimentação é realizada com filtro ativo passa-baixas de 1<sup>a</sup> ordem com  $|A_{máx}| = 3,929$  e  $f_c = 2,192$  Hz. O sinal captado pelo AI tem seu *offset* removido por filtro passivo passa-altas de 1<sup>a</sup> ordem com  $f_c = 0,7205$  Hz, e então é amplificado por filtro passa-baixas ativo de 1<sup>a</sup> ordem com  $|A_{máx}| = 20,74$  e  $f_c = 50,75$  Hz. Os amplificadores operacionais utilizados nos filtros ativos são do modelo TL074 (TEXAS INSTRUMENTS INCORPORATED, 2017).

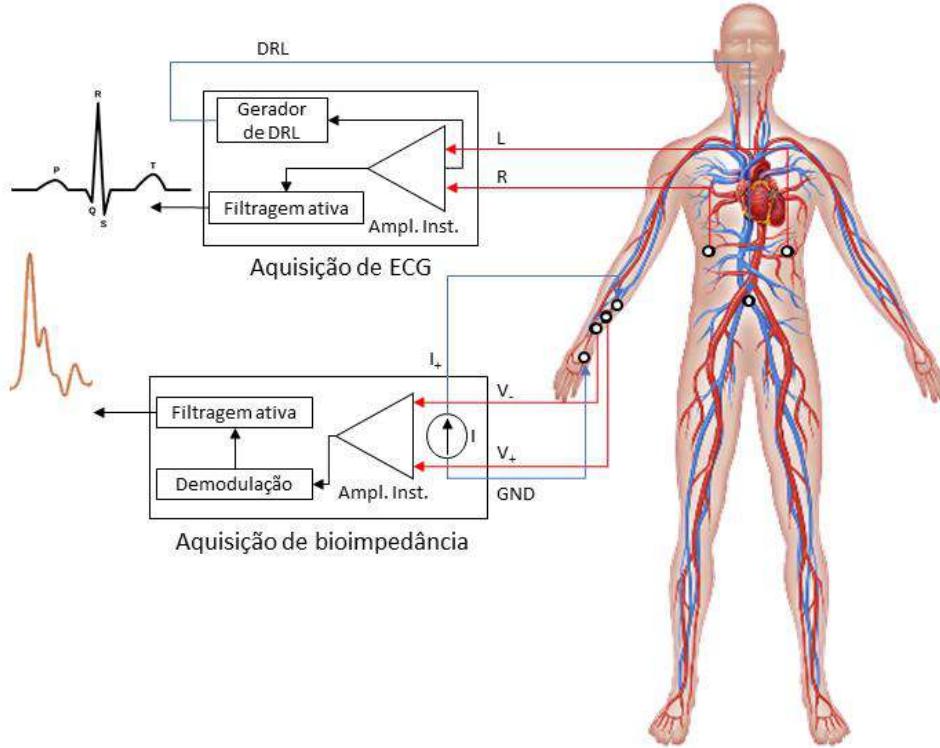


Figura 4.1 – Esquema de posicionamento dos eletrodos e diagrama de blocos dos sistemas de aquisição de ECG e bioimpedância.

No trabalho anterior, o sistema de captação de eletrocardiografia mostrou-se pouco susceptível a interferências de 60 Hz e artefatos de movimento, então a única alteração na composição do circuito eletrônico do ECG foi a troca do valor do capacitor do circuito de DRL (de 330 nF para 3,9 nF, o que deslocou a frequência de corte para  $f_c = 2,19$  Hz). Após isso, os valores dos componentes foram ajustados para aproveitar o estoque de componentes SMD, reduzindo o custo de produção sem modificar o desempenho dos circuitos. Desta forma, a Figura 4.3 expõe o esquemático do sistema após as modificações feitas no presente trabalho. Capacitores de 68  $\mu$ F foram usados para desacoplamento das alimentações positiva e negativa na entrada da placa, e capacitores de 680 nF atuaram no desacoplamento em cada circuito integrado (portanto, 2 para o INA128 e 2 para o TL074).

Considerando os valores teóricos de ganho do AI e dos filtros passa-altas passivo e passa-baixas ativo e suas respectivas frequências de corte, a banda de passagem do sistema de ECG é de 0,7205 Hz a 49,77 Hz, com ganho máximo de 1545 em  $f = 5,987$  Hz.

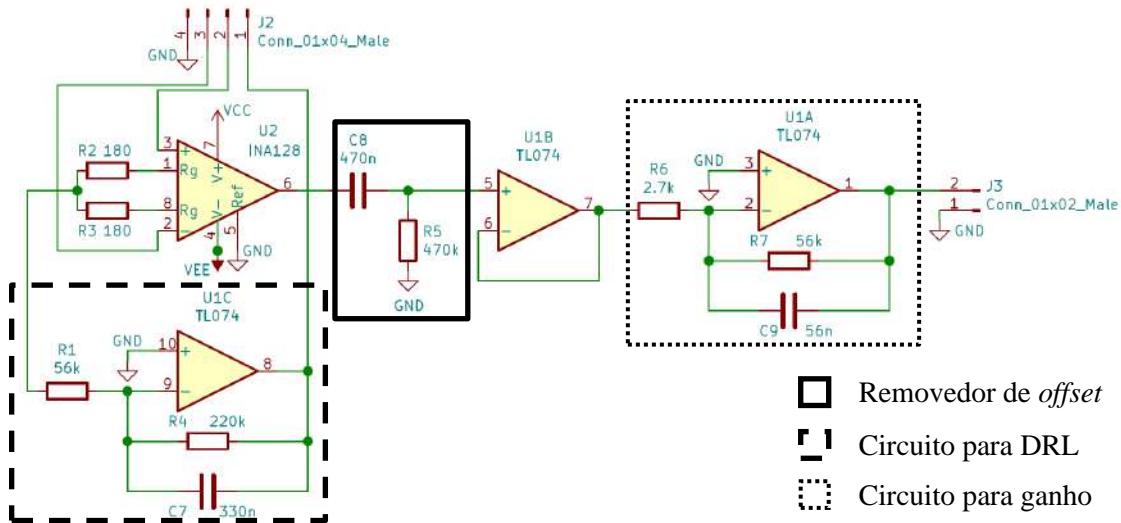


Figura 4.2 – Esquemático do sistema de aquisição de ECG com gerador de DRL.

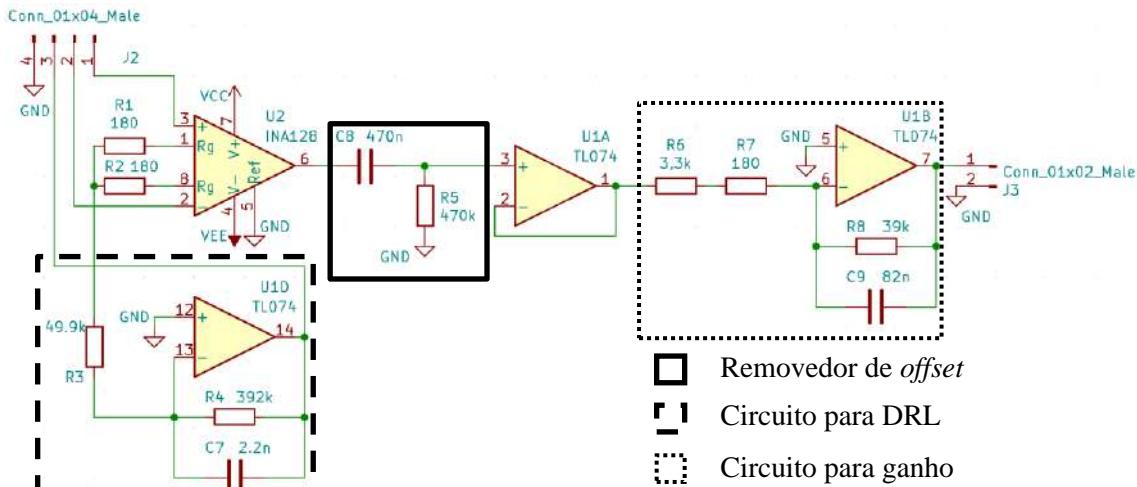


Figura 4.3 – Esquemático do sistema de aquisição de ECG após troca de capacitor do gerador de DRL e ajuste dos valores dos componentes para montagem SMD.

#### 4.1.3 Sistema de Medida de Bioimpedância

A Figura 4.4 explicita o diagrama de blocos do sistema de captação de tensão proporcional à bioimpedância. Esse sistema foi mais modificado que o de eletrocardiografia, pois foram verificadas imperfeições nos blocos de conversão tensão-corrente e de demodulação (Figura 4.5).

A tensão de excitação é gerada por um oscilador em Ponte de Wien com  $f_{osc} = 48,23\text{ kHz}$ , e então é convertida em corrente – necessário para medida tetrapolar tradicional de bioimpedância – por um amplificador de transcondutância (Operational Transconductance Amplifier - OTA) de modelo CA3080 (INTERSIL CORPORATION, 1998), com prévia atenuação do sinal de entrada com divisor de tensão (para garantir funcionamento na região linear), e eliminação automática de *offset* realizada por realimentação com filtro ativo passa-baixas com  $|A_{máx}| = 56$  e  $f_c = 0,51\text{ Hz}$ .

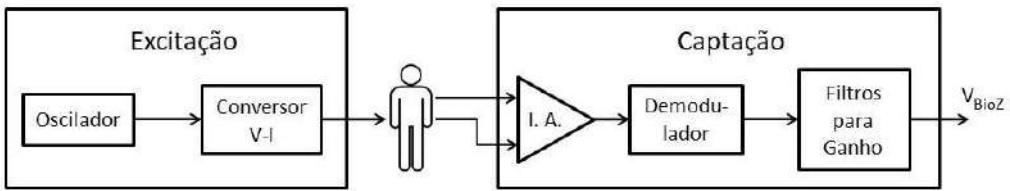


Figura 4.4 – Diagrama de blocos do sistema de medida do sinal de bioimpedância.

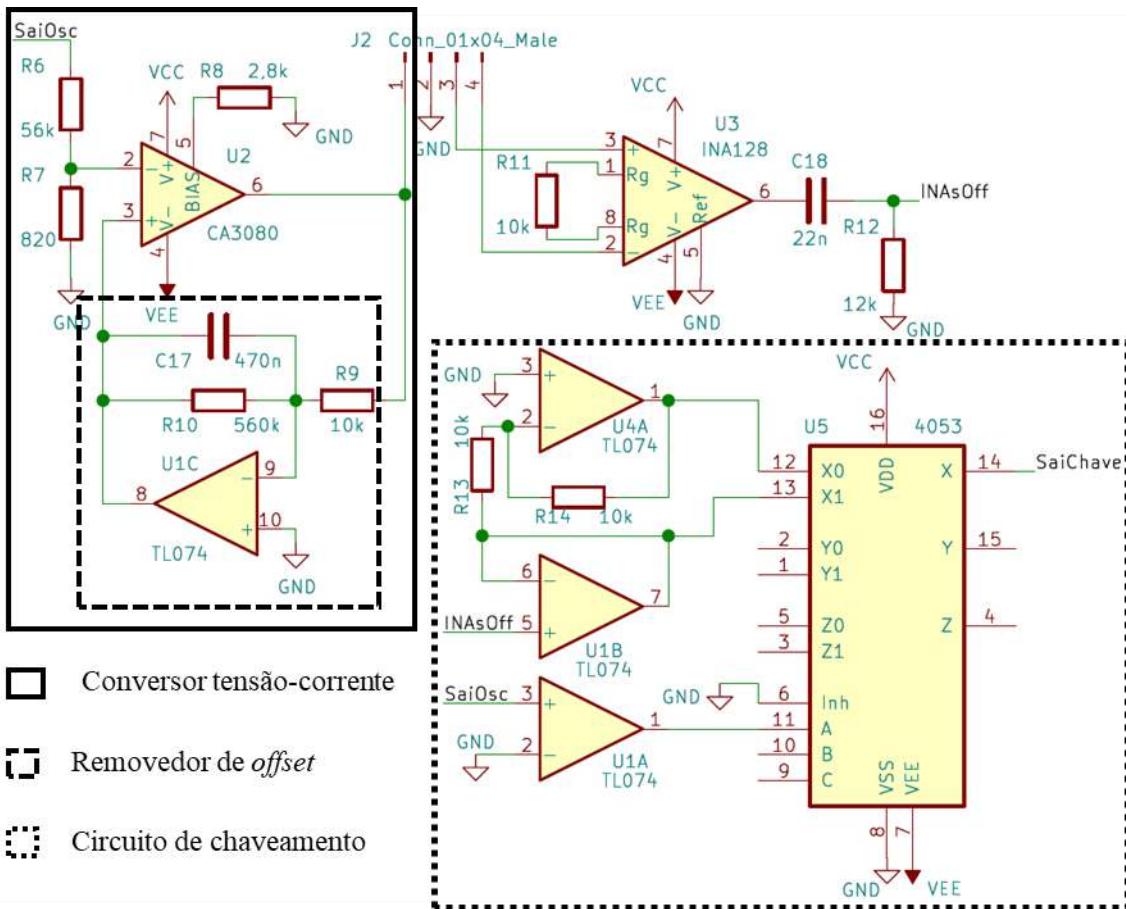


Figura 4.5 – Sistemas originais de conversão tensão-corrente e de multiplexação do sinal de alta frequência para demodulação.

A corrente é enviada ao paciente, e a tensão diferencial entre dois pontos é captada por um AI com  $G = 6$ , filtrada por um filtro passivo passa-altas de 1<sup>a</sup> ordem com  $f_c = 602,9$  Hz. Após isso, no trabalho anterior, o sinal era demodulado sincronamente utilizando a cópia do sinal (após um *buffer*) e o sinal invertido (após um amplificador inversor), selecionados de maneira alternada por uma chave analógica controlada com uma onda quadrada sincronizada ao oscilador (Figura 4.5). Esta onda foi produzida por um comparador cuja entrada era a senoide de saída do oscilador. O fim da demodulação ocorria pela extração da envoltória em baixas frequências, realizada por filtro ativo passa-baixas de 1<sup>a</sup> ordem com  $f_c = 32,15$  Hz.

Após a demodulação, o sinal foi amplificado por um filtro ativo passa-baixas de 1<sup>a</sup> ordem implementado com amplificador não-inversor com  $|A_{máx}| = 151$  e  $f_c = 14,61$  Hz, e por um filtro ativo passa-baixas inversor de 1<sup>a</sup> ordem, com  $|A_{máx}| = 150$  e  $f_c = 14,61$  Hz.

Foi visto que o conversor tensão-corrente não foi bem dimensionado quanto à sua impedância de saída, que deveria ser altíssima (ao menos da ordem de 100 kΩ). A Figura 4.5 mostra que isto ocorreu devido ao resistor de 10 kΩ utilizado para amostrar a saída do OTA no filtro de remoção de *offset*. Primeiramente, foi testado isolar a saída da amostragem de corrente com um *buffer*, solução que causou instabilidade, saturando a saída da fonte de corrente. A solução encontrada foi substituir o resistor de amostragem por um de maior valor, neste caso para  $R_9 = 330$  kΩ. Além disso, o CA3080 foi substituído pelo OTA de modelo LM13700 (TEXAS INSTRUMENTS INCORPORATED, 2015), que possui as mesmas características que o primeiro, já obsoleto, porém também é mais linear. A resistência de ajuste de transcondutância foi aumentada de 2,8 kΩ para 3,3 kΩ, o que reduz a transcondutância, porém aumenta a impedância de saída do amplificador. A redução na transcondutância foi compensada com substituição dos resistores na entrada negativa do OTA por um potenciômetro, o que permitiu aumentar a amplitude do sinal antes da amplificação. Novamente, os valores dos componentes foram ajustados para melhor uso de componentes SMD disponíveis no laboratório. O desacoplamento das alimentações foi feito da mesma forma do sistema de ECG, resultando em 2 capacitores de 68 µF e 10 capacitores de 680 nF (Figura 4.6).

Além das limitações do conversor tensão-corrente, percebeu-se que o método de demodulação original pode causar efeitos de distorção não-linear devido ao comparador e ao multiplexador analógico, além de haver possibilidade de desbalanço no *duty-cycle* quando há *offset* na entrada do comparador, o que leva a desequilíbrio entre a porção do sinal captado pelo AI copiado e a porção invertida. O trabalho atual corrigiu a deficiência detectada no bloco de demodulação de amplitude (*Amplitude Modulation – AM*) substituindo o conjunto comparador-multiplexador analógico por dois “superdiodos”, cada um composto por um amplificador operacional LM6172 (TEXAS INSTRUMENTS INCORPORATED, 2013), dois diodos 1N4148 (NEXPERIA, 2017) e resistores de 10 kΩ (Figura 4.6). Os dois “superdiodos” foram organizados para funcionar como um retificador de onda completa sem zona morta (ausência de resposta para entrada menor que a tensão de condução direta do diodo).

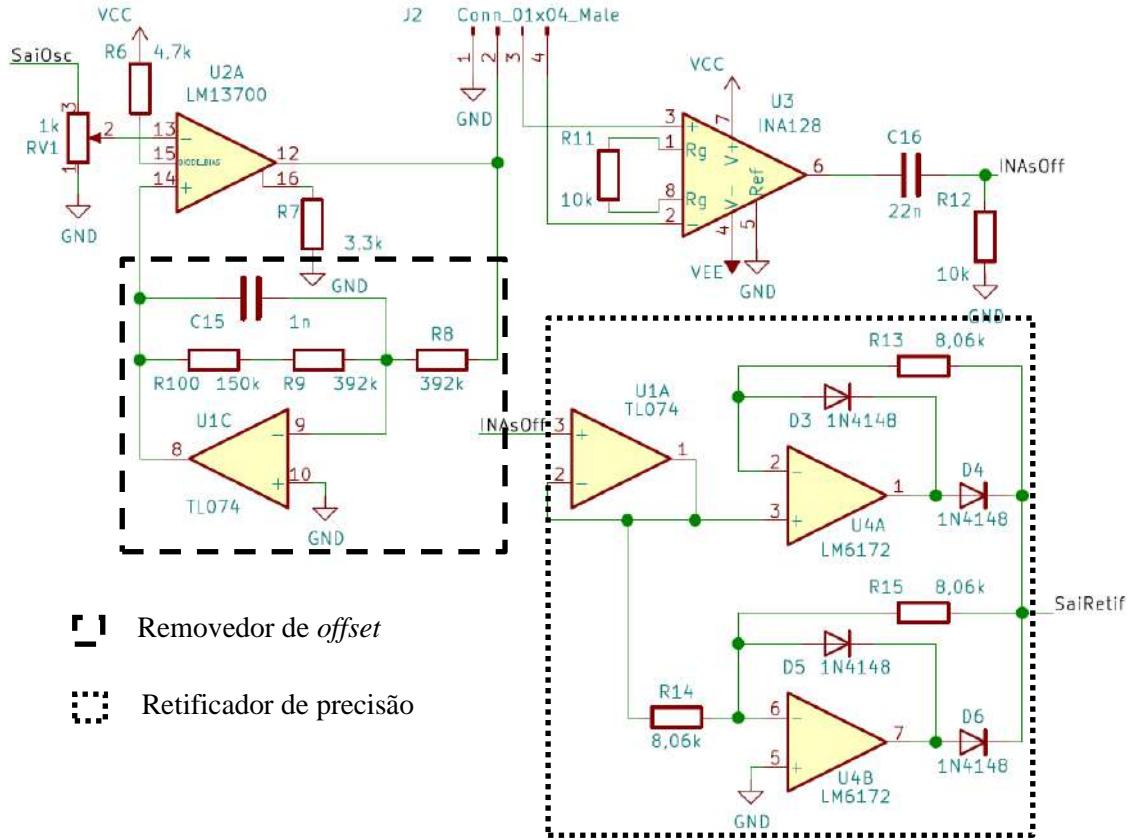


Figura 4.6 – Sistemas de conversão tensão-corrente, com impedância de saída elevada, e de retificação do sinal de bioimpedância para demodulação. Os componentes foram ajustados para uso da tecnologia SMD.

Considerando os valores teóricos de corrente de pico, ganho do AI e dos filtros passa-altas passivos e passa-baixas ativos e suas respectivas frequências de corte, a banda de passagem do sistema de bioimpedância é de 0,9644 Hz a 10,10 Hz, com ganho máximo de 124,7 A em  $f = 3,147$  Hz.

## 4.2 Montagem do Protótipo

Como dito anteriormente, componentes SMD foram utilizados para a fabricação do protótipo, o que permitiu reduzir o tamanho dos *layouts* das placas, desenhados no *software* KiCad (KICAD DEVELOPMENT TEAM, 1992). Uma placa de circuito impresso foi projetada para o ECG e outra para a bioimpedância, e ambas foram fabricadas por uma empresa externa. A caixa foi projetada no *software* FreeCAD<sup>®</sup> (THE FREECAD TEAM, 2001) para armazenar tanto as placas quanto uma placa de aquisição modelo NI USB-6009 da marca *National Instruments*<sup>®</sup> (NATIONAL INSTRUMENTS CORPORATION, 2017), proporcionando saída única USB direta para um computador, com painel para dois cabos de ligação dos circuitos para o paciente. A impressão 3D foi realizada no Laboratório de Prototipagem do Programa de Engenharia Biomédica (PEB-

UFRJ). As Figuras 4.7 e 4.8 exibem, respectivamente, as PCBs dos sistemas de ECG e de bioimpedância, e a caixa impressa para armazenar as placas projetadas e a placa de aquisição.

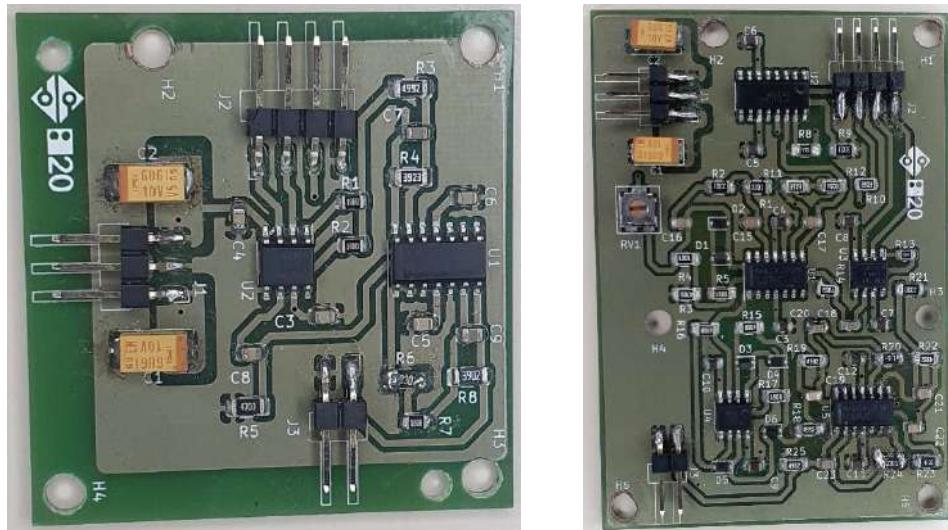


Figura 4.7 – PCBs de ECG (à esquerda) e de bioimpedância (à direita) projetadas neste trabalho.



Figura 4.8 – Caixa projetada e fabricada em laboratório para armazenamento das placas desenvolvidas e de aquisição NI USB-6009, à direita da fonte de tensão de 5 V utilizada no trabalho.

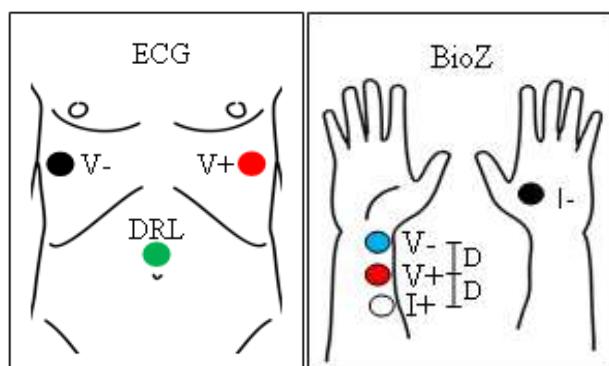


Figura 4.9 – Posicionamento dos eletrodos de ECG, segundo a configuração CC5 (à esquerda), e dos eletrodos de bioimpedância, com a mesma posição de I- e V- do trabalho de PIRES (2018) e I<sub>+</sub> e V<sub>+</sub> modificados. Neste trabalho, D = 2 cm.

### **4.3 Posicionamento dos Eletrodos**

Os eletrodos do ECG foram posicionados da mesma forma que em Pires (2018), porém os eletrodos de excitação de corrente e medida de tensão positivos da bioimpedância foram aproximados, pois foi visto por HUYNH *et al.* (2018) que eletrodos mais próximos levam a melhor relação sinal-ruído. Entretanto, o arranjo utilizado nesse trabalho envolveu tanto a artéria radial quanto a ulnar, sendo diferente de alguns outros da literatura, como BANG *et al.*, (2009); CHO *et al.*, (2009); IBRAHIM *et al.*, (2017). Em trabalho mais recente, IBRAHIM *et al.* (2018b) desenvolveram uma matriz de eletrodos secos com espaçamento de 3,2 mm em uma pulseira, envolvendo as duas artérias do antebraço, para testar a possibilidade de medidores de *PTT* vestíveis no futuro, com intuito de estimar a PA continuamente. Em vista da melhor qualidade dos sinais e futuras aplicabilidades do uso de menor distância entre eletrodos, esta pesquisa optou por posicionar os eletrodos negativos como no trabalho anterior, mas empregou espaçamento de 2 cm entre V<sub>-</sub> e V<sub>+</sub> e entre V<sub>+</sub> e I<sub>+</sub> (Figura 4.9). Foi verificado por HUYNH *et al.* (2018) que as distâncias de 1 cm e 2 cm permitiram destaque do ponto fiducial na onda de bioimpedância, porém em 2 cm a *VOP* encontrada teve valor com maior sentido fisiológico; e 2 cm foi a distância utilizada por CHO *et al.* (2009). Nas regiões dos eletrodos foi realizada remoção do estrato córneo com abrasão feita por gaze embebida em álcool – com dez passadas da gaze em cada ponto de aplicação. Os eletrodos utilizados para a captação de ECG e de bioimpedância são da marca *Covidien/Kendall – Meditrace®*, modelo 200 – Adulto (COVIDIEN/KENDALL, 2010).

### **4.4 Avaliação do Sistema**

Com intuito de verificar respectivamente o cumprimento dos objetivos específicos e do objetivo geral, os seguintes procedimentos foram executados:

- I. Checagem em bancada do funcionamento dos circuitos modificados e calibração do sistema completo;
- II. Coleta de dados de *PTT* em voluntários jovens normotensos, antes e durante a manobra simpático-excitante de CPT;
- III. Comparações dos resultados obtidos nas duas fases entre si e correlacionar os *PTTs* com a pressão arterial média, o *AIx* e as variáveis antropométricas.

#### 4.4.1 Circuitos Modificados

Os circuitos modificados tiveram seu funcionamento testado em bancada para que pudesse ser verificado o seu correto funcionamento. Em tais estudos, os osciloscópios *Tektronix TDS1001B®* (TEKTRONIX INCORPORATED, 2009) e *Tektronix TDS2022C®* (TEKTRONIX INCORPORATED, 2011) foram utilizados para avaliar o comportamento do sistema de bioimpedância e do sistema de ECG.

A Tabela 4.1 mostra os circuitos a serem testados em bancada, e suas respectivas propriedades que serão avaliadas.

Tabela 4.1 – Propriedades avaliadas para cada circuito pertinente.

Circuito	Propriedades Avaliadas
Conversor tensão-corrente	Corrente de pico Impedância de Saída
Cabos	Impedância
Retificador de precisão	Forma de onda

##### 4.4.1.A Conversor Tensão-Corrente e Cabos

Para avaliar o conversor tensão-corrente, foram utilizados resistores de  $R_{L_1} = 328,7 \Omega$  e  $R_{L_2} = 3240 \Omega$  ( $330 \Omega$  e  $3,3 \text{ k}\Omega$  nominais, respectivamente) na saída da placa desenvolvida. Com dois valores de resistência na saída do circuito, foi possível estimar a corrente de saída nominal e a impedância de saída do conversor. Após isso, foi realizada outra medida com o resistor de  $3240 \Omega$ , porém desta vez com os cabos utilizados no voluntário entre a saída do painel e o resistor de teste, o que permitiu estimar a impedância (paralela) dos cabos. A Figura 4.10 exibe os circuitos da placa envolvidos e a abstração da corrente nominal, da impedância de saída e dos cabos, assim como o resistor de carga para teste. As Equações 19, 20 e 21 expressam a impedância de saída, a corrente nominal da fonte de corrente e a impedância dos cabos, respectivamente.

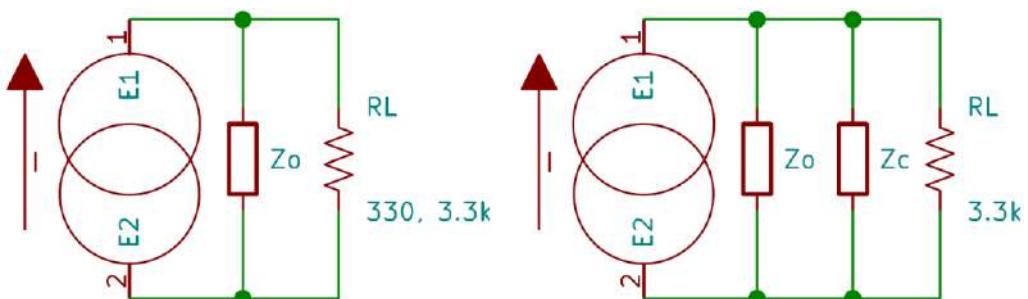


Figura 4.10 – À esquerda: circuito para medida da impedância de saída da fonte de corrente  $Z_o$  e da corrente nominal  $I$  desta fonte (à esquerda). À direita: circuito para medida da impedância dos cabos (abstração para impedância paralela, pois funciona como divisor de corrente).

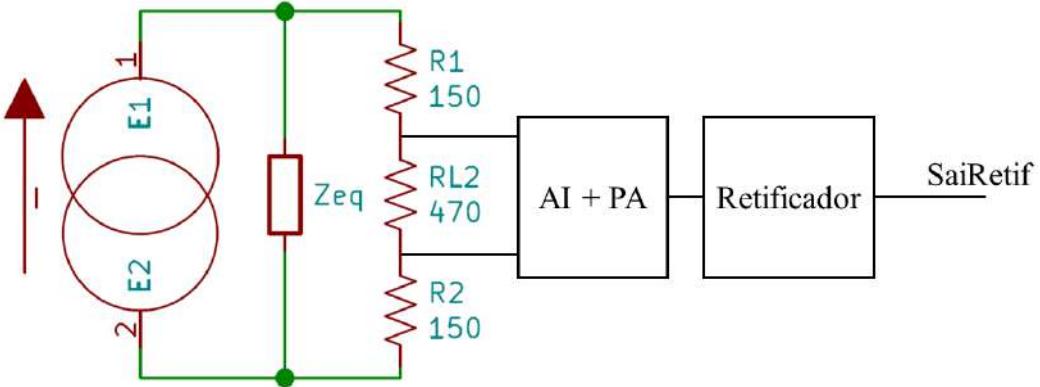


Figura 4.11 – Circuito de teste: fonte de corrente aplicada a resistor de valor próximo à bioimpedância da região a ser estudada, amplificador de instrumentação com remoção de *offset* e retificador de precisão.

$$Z_o = R_{L_1} * R_{L_2} * \frac{V_{o_2} - V_{o_1}}{R_{L_2} * V_{o_1} - R_{L_1} * V_{o_2}} \quad (19)$$

$$I = \frac{V_{o_1}}{R_{L_1} // Z_o} \quad (20)$$

$$Z_c = \frac{(R_{L_2} // Z_o) * V_{o_3}}{(R_{L_2} // Z_o) * I - V_{o_3}} \quad (21)$$

#### 4.4.1.B Retificador de Precisão

O retificador de precisão foi testado aproveitando a fonte de corrente e o amplificador de instrumentação que também compõem o sistema, empregando resistor de cerca de  $470\ \Omega$ , por estar próximo à bioimpedância da porção do antebraço a ser estudada (Figura 4.11 - os resistores de  $150\ \Omega$  são necessários para o funcionamento do AI, porém quaisquer valores não-nulos e suficientemente pequenos para não haver saturação da saída da fonte de corrente serviriam). A forma de onda foi avaliada visualmente e pelo erro na razão dos ganhos referentes aos semiciclos positivos e negativos, definido como  $e_G$  (Equação 22).

$$e_G = \left| 1 - \frac{G_{pos}}{G_{neg}} \right| * 100\% \quad (22)$$

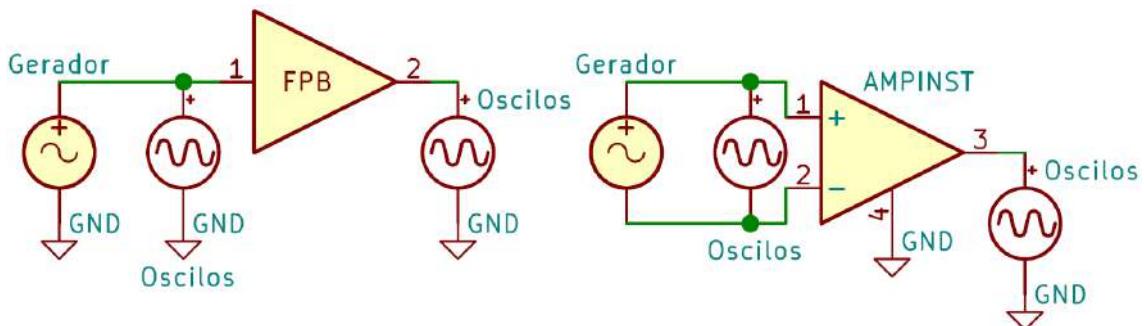


Figura 4.12 – À esquerda, esquema para medida de ganho e atraso dos filtros ativos, com dois sinais medidos no osciloscópio ao mesmo tempo; à direita, esquema de medida de ganho dos AIs, com entrada e saída medidas em momentos diferentes, uma vez que a referência do osciloscópio deve ser única e que nenhuma das entradas do INA128 pode ser ligada à referência do circuito.

#### 4.4.2 Calibração

Os circuitos de ECG e bioimpedância foram calibrados por meio da multiplicação dos ganhos práticos dos amplificadores empregados, pois estão em cascata, e os *offsets* e ruídos foram medidos simplesmente com entrada nula. Na Figura 4.12 são expostos os esquemas de medida de ganho dos filtros ativos e dos AIs. O ganho do AI da bioimpedância foi medido com sinal de frequência próxima de 50 kHz. Nos casos em que o amplificador consistiu num filtro ativo passa-baixas, foi medido o ganho na menor frequência que o gerador de sinal podia gerar, e o mesmo valeu para a medida de ganho do AI do circuito de ECG. O ganho de cada filtro na frequência de resposta máxima da cascata foi calculado pelo produto da razão entre ganho teórico da frequência do ganho máximo teórico da cascata ( $f_{max}$ ) e o ganho da frequência utilizada na medida ( $f_{min}$ ), com o ganho medido, como na Equação 23.

$$|G_{exp}(f_{max})| = \left[ \frac{|G_{teo}(f_{max})|}{|G_{teo}(f_{min})|} \right] * |G_{exp}(f_{min})| \quad (23)$$

Para estimar o ganho correto para o sistema de bioimpedância foi necessário considerar também a corrente de excitação aplicada à impedância avaliada.

Na Tabela 4.2 são exibidos os filtros ativos do ECG e da bioimpedância, a frequência utilizada na medida do ganho máximo de cada filtro e a frequência em que o ganho da cascata foi máximo, e seus ganhos teóricos correspondentes. Além disso, foi medido o atraso máximo de cada filtro passa-baixas (medido na frequência máxima dos filtros digitais aplicados *offline* -  $f_H = 30$  Hz no ECG e  $f_H = 6$  Hz na bioimpedância) para que o atraso de grupo máximo entre ECG e bioimpedância fosse estimado e então descontado do PTT medido.

Os osciloscópios utilizados para a calibração foram os mesmos citados na seção anterior, e para a calibração foi empregado também o gerador de bancada *BK Precision 4003A®* (B&K PRECISION CORPORATION, 2019). Parte das medidas foi realizada com aquisição dos dados com o osciloscópio e posterior análise em MATLAB e a outra parte foi realizada apenas com posicionamento visual dos cursores disponíveis no osciloscópio e/ou medidas automáticas do mesmo.

Tabela 4.2 – Filtros passa-baixas ativos empregados no ECG e na bioimpedância, frequência em que o ganho de cada filtro foi medido ( $f_{min}$ ), frequência de ganho máximo teórico do conjunto ( $f_{max}$ ), e ganho teórico nestas frequências ( $|G_{teo}|$ ).

	<i>ECG</i>	<i>Bioimpedância</i>		
	Filtro PB	Filtro PB 1	Filtro PB 2	Filtro PB 3
$f_{min}$	0,6173 Hz	0,6250 Hz	0,6173 Hz	0,6173 Hz
$f_{max}$	5,987 Hz		3,147 Hz	
$ G_{teo}(f_{min}) $	11,206	0,99981	152,07	151,08
$ G_{teo}(f_{max}) $	11,127	0,99517	148,75	147,77

#### 4.4.3 Sistema Completo

O sistema completo foi avaliado por meio de aplicação de medidas do ECG e da bioimpedância em voluntários, seguindo um protocolo estudado e desenvolvido para aumentar a faixa de valores de pressão arterial. Como visto anteriormente, a pressão arterial é inversamente correlacionada ao *PTT*, sendo assim, a expansão da faixa de valores de pressão arterial deve permitir avaliar melhor a capacidade do sistema proposto de detectar diferentes *PTTs*. As seções a seguir elucidam os voluntários selecionados, as outras variáveis de interesse para o teste do sistema, além da especificação do protocolo aplicado aos voluntários e o processamento dos sinais e dados durante e após as coletas.

### 4.5 Voluntários

Devido à pandemia de COVID-19, a aplicação da proposta inicial deste trabalho, de avaliar o sistema de ECG e bioimpedância para medição de *PTT* por meio de medidas em voluntários saudáveis de diversas idades, além de pacientes com diabetes, doença renal ou outros fatores de risco CV, tornou-se inviável.

Portanto, a solução encontrada foi: retirar indivíduos com comorbidade, que teriam tendência a maior rigidez arterial e, portanto, menor *PTT*; manter indivíduos jovens e saudáveis; realizar a medida de *PTT* com ECG e bioimpedância nestes jovens em estado de repouso, ou seja, com rigidez arterial normal, e durante uma manobra que induz o aumento da rigidez arterial. A manobra escolhida foi o CPT, pois entre as manobras comuns na literatura, é a com melhor resposta de pressão e *VOP*.

O tamanho amostral mínimo aceito, devido às condições dificultadas pela pandemia, foi de  $N = 20$ , e, na prática, 24 voluntários foram recrutados.

## **4.6 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Este trabalho buscou uma amostra de conveniência, sendo menos restritivo nos critérios de inclusão e exclusão que a descrição presente no projeto do qual o trabalho faz parte – “Respostas Fisiológicas ao Exercício em Hipóxia e no Estresse Térmico: Características Individuais e Diferenças Sexuais” (CAAE: 28151519.0.0000.5243), submetido pelo Prof. Dr. Pedro Paulo da Silva Soares e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (FMUFF). No projeto, apenas indivíduos de 18 a 45 anos, não residentes de locais com altitude > 1500 m, não fumantes e com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> foram incluídos, e voluntários com doença diagnosticada ou com uso regular de medicamentos, exceto contraceptivos, foram excluídos. Por outro lado, neste trabalho os critérios de inclusão acima não foram utilizados, enquanto o critério de exclusão do projeto foi utilizado, porém a pesquisa contemplou indivíduos com hipertensão. Outro critério de exclusão ocorreu quando a idade de um indivíduo foi *outlier* (pelo critério do *MAD* – Desvio Absoluto da Mediana, mesmo critério nas análises posteriores – rejeitando casos a mais de 3 *MAD* da mediana) em relação às dos outros indivíduos do grupo, levando à remoção deste indivíduo da amostra antes da análise.

## **4.7 Variáveis de Interesse**

Primeiramente, foi necessário caracterizar a amostra de conveniência. Para isso, a idade, a altura e o peso foram informados pelos voluntários. A idade foi utilizada para uniformizar a amostra, por meio da exclusão de 3 voluntários cuja idade foi detectada como *outlier* em relação às outras. A altura foi combinada com o peso para cálculo do *IMC*, e também foi empregada na normalização do *PTT* medido. Tal normalização foi necessária pois pessoas maiores geralmente têm caminhos arteriais mais longos, desde a aorta até as artérias periféricas, o que tende a gerar maiores *PTTs* que poderiam mascarar uma maior rigidez arterial. Os fatores de normalização testados foram proporcionais à altura e à altura ao quadrado. Além destas variáveis, foi registrado se o indivíduo era fumante e/ou hipertenso. Um voluntário hipertenso foi excluído, porém isto ocorreu devido à sua idade *outlier*.

Já no procedimento experimental em si, foram medidas as pressões arteriais sistólica e diastólica de repouso e durante o CPT, e o Índice de Aumento (*AIx*) e o Índice de Aumento Normalizado (*AIx@75 bpm*) de repouso. As pressões arteriais são

relacionadas à rigidez arterial, e são o principal marcador do efeito da manobra de CPT, com elevações de 10 a 40 mmHg, enquanto o  $AIx$  e o  $AIx@75$  são fatores de avaliação da rigidez arterial indiretos, que se valem da velocidade de propagação e reflexão das ondas de pressão pelas artérias induzindo maiores picos de pressão refletida.

## 4.8 Local da Pesquisa e Procedimento Experimental

A Figura 4.13 expõe a linha do tempo do procedimento experimental a partir da chegada do voluntário ao local da pesquisa até o fim da manobra de CPT, enquanto a lista após a figura especifica as etapas do procedimento experimental executado para que funções arteriais basal e alterada fossem induzidas para avaliação da capacidade de detecção destas alterações por parte do sistema desenvolvido no trabalho.

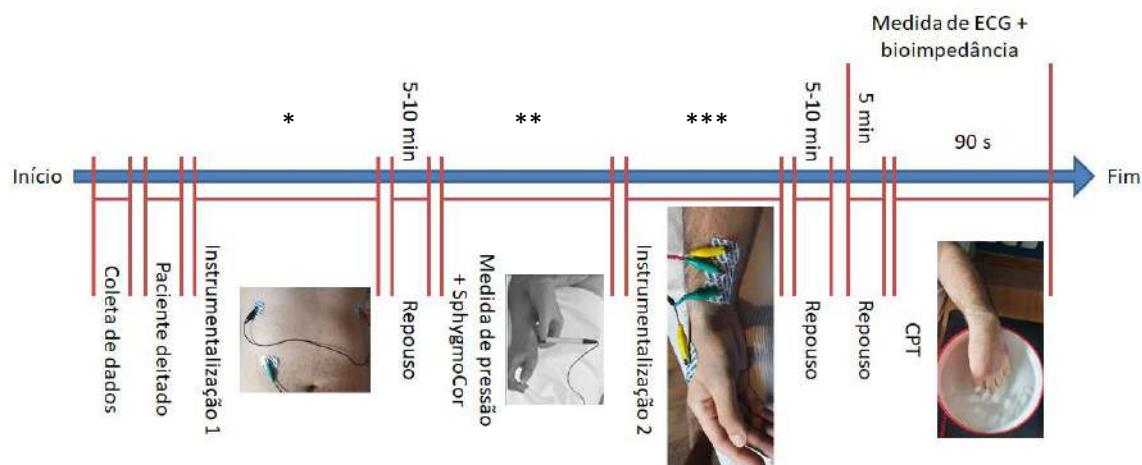


Figura 4.13 – Etapas do protocolo desenvolvido e aplicado neste trabalho, para avaliação da rigidez arterial de repouso, com medição de  $AIx$ ,  $AIx@75$ , PTT e PA, e durante manobra de CPT, com medição de PTT e PA. \*: Posicionamento dos eletrodos para captação de ECG; \*\*: Medição das PA com o medidor automático Omron® HEM-7200, e posterior medida de  $AIx$  e  $AIx@75$  com o equipamento SphygmoCor®, na região da artéria radial; \*\*\*: Posicionamento dos eletrodos para captação do sinal proporcional à bioimpedância, na região da artéria radial.

- I. O voluntário absteve-se de exercício físico intenso, álcool e cafeína nas últimas 12 h antes da coleta, e jejum de alimentos por 2 h;
- II. O experimento foi explicado para o voluntário, e então ele leu e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- III. As informações de nome, idade, peso, altura, se o voluntário é fumante ou se é hipertenso foram coletadas;
- IV. O voluntário foi colocado na posição supina, que foi mantida durante todas as etapas seguintes;

- V. Os eletrodos para captação de ECG foram posicionados na configuração CC5 – quintos espaços intercostais esquerdo e direito, e eletrodo de referência acima da cicatriz umbilical;
- VI. Após repouso de cerca de 10 min, a pressão arterial foi medida com medidor automático (com manguito) *Omron*<sup>®</sup> HEM-7200 (OMRON HEALTHCARE BRASIL REPRESENTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTOS MÉDICO- HOSPITALARES LTDA, 2011);
- VII. O equipamento *SphygmoCor*<sup>®</sup> foi utilizado para medida de ciclos de onda de pressão na artéria radial direita – o próprio equipamento estimou as formas de onda na artéria aorta e retornou parâmetros como tempo de ejeção, *AIx* e *AIx@75*;
- VIII. Os dados antropométricos, as pressões diastólica e sistólica, o *AIx* e o *AIx@75* do voluntário foram inseridos no programa *Data Acquisition System* (DAS, PEB-UFRJ);
- IX. Posicionamento dos eletrodos para captação do sinal de bioimpedância na região da artéria radial do membro direito;
- X. Início do monitoramento dos sinais de ECG e bioimpedância, até estabilização dos mesmos;
- XI. 5 min de aquisição de sinais basais;
- XII. Cerca de 1:30 min de aquisição de sinais durante CPT na mão esquerda;
- XIII. Próximo à metade do período de CPT (em torno de 40 s, na maioria dos casos), foi medida novamente a pressão arterial com o medidor *Omron*<sup>®</sup>.

O *AIx* e o *AIx@75* foram coletados apenas com o voluntário em repouso, uma vez que uma mão seria imersa na mistura água-gelo, de forma que não haveria campos de medida para o sistema de bioimpedância e o *SphygmoCor*<sup>®</sup> ao mesmo tempo.

A aplicação do equipamento desenvolvido nesta pesquisa foi descrita no projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUUFF citado na seção 4.6 Critérios de Inclusão e Exclusão. O protocolo foi realizado no Laboratório de Fisiologia do Exercício Experimental e Aplicada (LAFEEA – UFF).

## 4.9 Aquisição de Sinais e Dados

O gerenciamento da placa de aquisição foi feito pelo programa DAS, como citado na seção 4.8 Local da Pesquisa e Procedimento Experimental, desenvolvido no *software*

LabVIEW<sup>®</sup> 2013 (NATIONAL INSTRUMENTS CORPORATION, 2013). O programa possui registro de voluntário e salvamento dos sinais de ECG e bioimpedância, marcação das fases do experimento e visualização em tempo real dos sinais antes e após filtragem digital (passa-faixa Butterworth de ordem 4, com  $f_L = 0,5$  Hz para ambos os sinais, e  $f_H = 30$  Hz para ECG e  $f_H = 4$  Hz para bioimpedância). A seguir é exibida a tela principal do DAS em espera (Figura 4.14) e durante a leitura de um arquivo adquirido anteriormente (Figura 4.15). A Figura 4.16 mostra o *plugin* que mostra os sinais filtrados periodicamente (sem inversão dos sinais, o que ocorreu apenas no processamento *offline*, descrito na seção 4.10 Processamento de Sinais e Dados) e estima a *FC* e o *PTT* (sistematicamente maior que o real, pois o atraso de grupo do filtro da bioimpedância é maior que o do ECG nas principais componentes freqüenciais dos sinais).

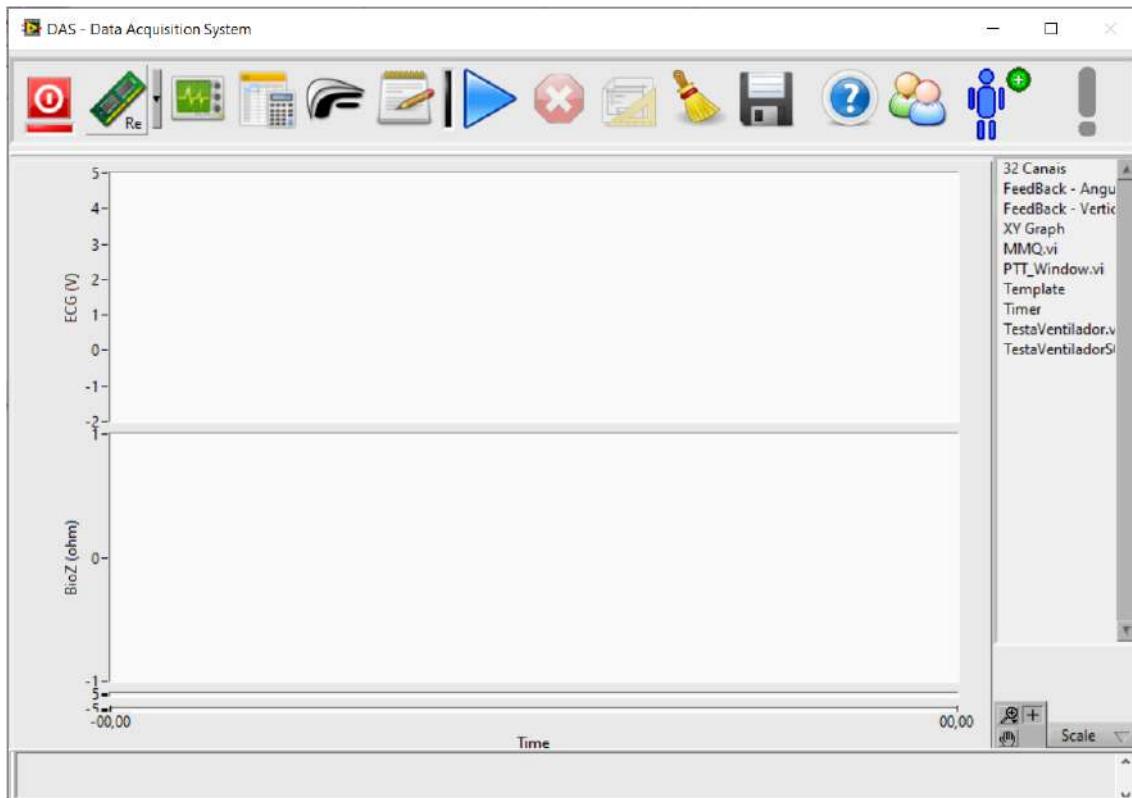


Figura 4.14 – Tela principal do DAS, antes de aquisições.

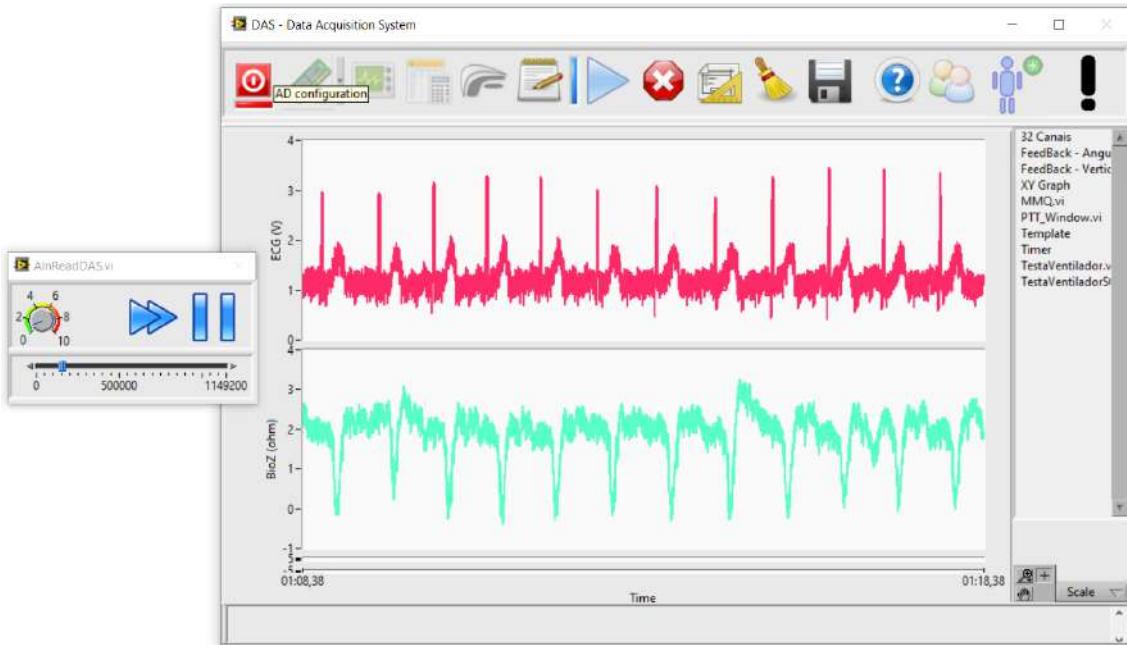


Figura 4.15 – Tela principal do DAS, durante a leitura de sinais brutos adquiridos previamente.

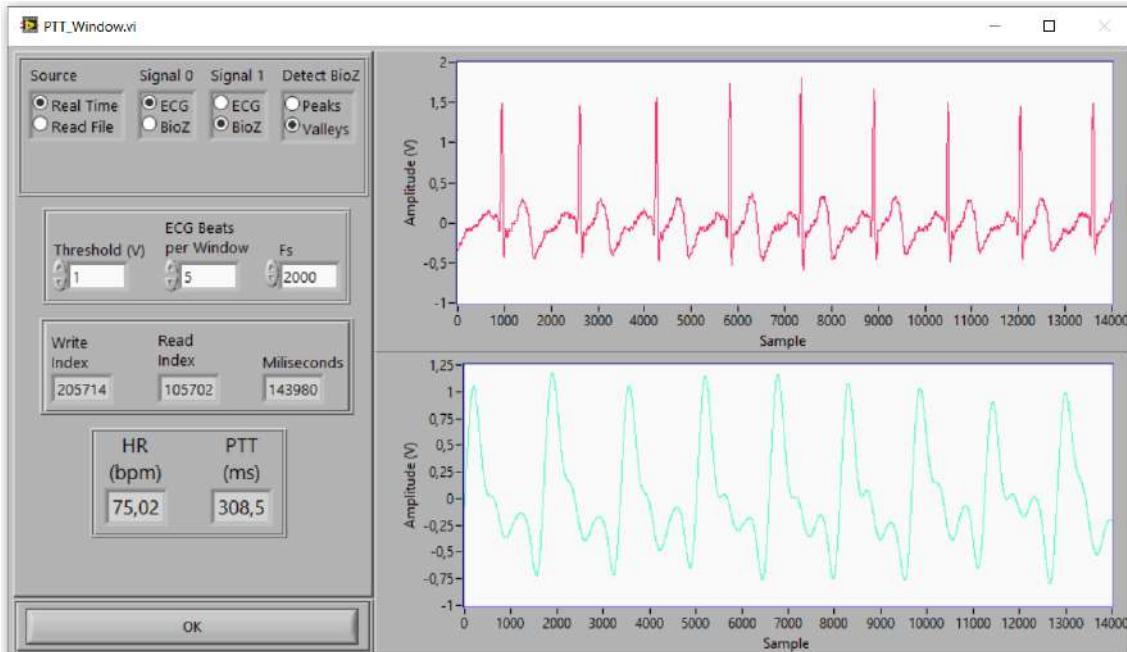


Figura 4.16 – Tela de *plugin* para o DAS que filtra o ECG e a bioimpedância, e estima a *FC* e o *PTT*.

## 4.10 Processamento de Sinais e Dados

O processamento final dos sinais foi realizado *offline* em MATLAB<sup>®</sup> (THE MATHWORKS INCORPORATED, 2019). Primeiramente, os sinais foram divididos por fases segundo as marcações realizadas durante a aquisição. Após isso, o sinal de bioimpedância foi invertido – para facilitar a visualização dos pontos fiduciais como picos, e não vales. Os sinais foram então filtrados para que os picos sejam detectados com maior facilidade, e os intervalos entre onda R do ECG e pico da bioimpedância subsequente fossem calculados como *PTT*. Os resultados de todos os voluntários foram

então agrupados, para distinção das fases, correlação entre as variáveis e comparação com a literatura.

#### 4.10.1 Filtragem dos Sinais

O sinal de ECG foi filtrado por um filtro digital igual ao utilizado no teste em tempo real (4.3 - Posicionamento dos Eletrodos,  $f_L = 0,5$  Hz e  $f_H = 30$  Hz), e sobre a bioimpedância foi aplicado um filtro de mesma ordem e  $f_L$  que o anterior, porém com  $f_H = 6$  Hz. Cada filtro foi utilizado junto da função *filtfilt* – esta função aplica o filtro especificado duas vezes, uma no sentido causal e outra no sentido anti-causal, o que atenua em dobro os sinais nas frequências desejadas, porém anula o atraso de fase que filtros causais geram nos sinais, ainda mais perceptível quando filtros diferentes são aplicados aos sinais. A Figura 4.17 exibe sinais de ECG e bioimpedância de um dos voluntários, antes e após filtragem.

A frequência de corte inferior dos filtros foi escolhida com intuito de remover artefatos de respiração, e já esperando frequências cardíacas maiores que 30 bpm. A frequência de corte superior do filtro de ECG foi escolhida apenas por inspeção visual, estando abaixo de 60 Hz. Já a frequência de corte superior do filtro de bioimpedância partiu de artigos como BANG *et al.* (2009); CHO *et al.* (2009); HUYNH *et al.* (2018); IBRAHIM *et al.* (2017), casos em que foi usada  $f_H = 4,4$  Hz, e HUYNH *et al.* (2018), que usaram  $f_H = 3$  Hz. Frequências superiores de até 10 Hz foram testadas visualmente quanto à facilidade de detecção de picos fisiológicos em meio a ruído e interferência, porém levando em consideração que filtros mais restritivos tendem a mascarar picos próximos, transformando 2 picos em apenas 1 entre os originais.

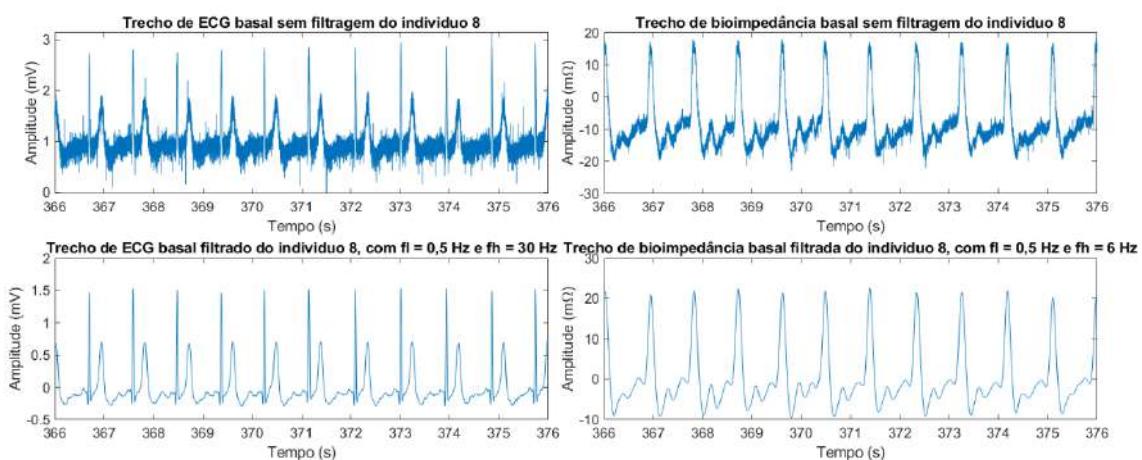


Figura 4.17 – Sinal de ECG (à esquerda) e de bioimpedância (à direita) do voluntário 8, antes (acima) e após (abaixo) filtragem passa-faixa digital. A presença de sinal de interferência de 60 Hz somada aos sinais de interesse antes da filtragem é notável, em especial no ECG.

#### 4.10.2 Detecção de Picos

Como visto anteriormente, alguns trabalhos na literatura que mediram *PTT* e/ou *VOP* o fizeram marcando pontos diferentes dos sinais obtidos, seja da onda de pressão (pico, p/ex. ZHANG *et al.*, 2011), o “pé” da onda, normalmente próximo ao pico da 2<sup>a</sup> derivada, como em RAMALHO, 2018)), do PPG (pico, p/ex. WONG *et al.*, 2009, 25 % do pico, como feito por PITSON; STRADLING, 1998, além de pico da 1<sup>a</sup> derivada de FUNG *et al.*, 2004), do ECG (onda R na maior parte dos casos, como BANG *et al.*, 2009, porém WONG *et al.*, 2009, utilizaram o pico da derivada do ECG), ou da bioimpedância (CHO *et al.*, 2009; KOIVISTOINEN *et al.*, 2018). Sendo assim, para o cálculo do *PTT* dispensando transdutores mecânicos foram testados 3 pontos fiduciais a partir do sinal de bioimpedância: os picos do próprio sinal, e de sua 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> derivadas. A Figura 4.18 exibe trechos de repouso dos sinais de ECG (em azul) e bioimpedância (em vermelho) de um dos voluntários, além dos picos detectados por rotinas escritas em MATLAB. Os círculos verdes apontam os picos válidos, e os “x”s destacam os picos inválidos, cuja detecção e validação deu-se com os critérios descritos a seguir.

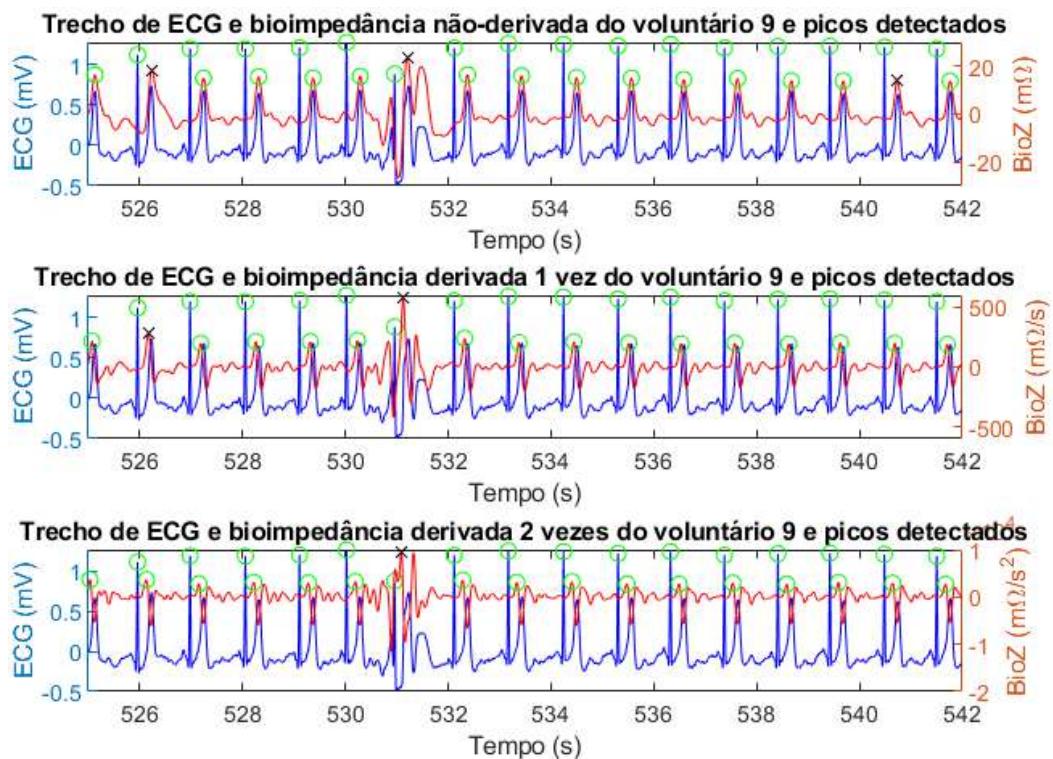


Figura 4.18 – De cima para baixo, trechos dos sinais de ECG e bioimpedância, ECG e 1<sup>a</sup> derivada da bioimpedância, e ECG e 2<sup>a</sup> derivada da biompedânciá. Os trechos acima ocorreram durante o repouso do voluntário 9. Os círculos verdes destacam os picos dos sinais que foram validados e os “x”s destacam os picos invalidados – nesta figura, apenas 3 picos de bioimpedânciá foram invalidados, o primeiro (à esquerda) pela amplitude do pico acima dos picos das janelas adjacentes, o segundo (no meio), cuja forma levou a correlação abaixo de 0,5 com as janelas adjacentes, e o terceiro (à direita) pelo intervalo *outlier* em relação à sequência completa de *PTTs* do repouso.

#### 4.10.2.A ECG

Em quase todos os casos, as ondas R foram detectadas por nível dentro de janelas de 0,3 s (Tipo 1), exceto nos voluntários 20 e 22, que possuíam as ondas R e T com amplitudes muito próximas (Tipo 2). Nesses casos, a detecção ocorreu por maior amplitude acima de nível limiar (determinado após visualização dos- sinais) dentro de janelas de 0,1 s, que incluíam ambas as ondas, e era selecionado sempre o primeiro ou segundo pico detectado – se o primeiro pico encontrado na fase estudada foi a onda R, sempre os picos ímpares foram selecionados, se o primeiro encontrado foi a onda T, sempre os picos pares foram selecionados. Após a detecção, as ondas R foram validadas de acordo com o intervalo RR, que deveria ser de no mínimo 0,3 s (200 bpm) e no máximo 2 s (30 bpm), e não poderia ser *outlier* em relação a todos os RRs da fase estudada. Quando o intervalo era inválido, o segundo pico do intervalo era invalidado, sendo marcado como tal, porém ele seria utilizado como primeiro pico do intervalo seguinte como *a priori* válido.

#### 4.10.2.B Bioimpedância

O sinal de bioimpedância, como esperado, foi mais sensível a artefatos de movimento, tornando a detecção de seus picos mais difícil que a da onda R do ECG. Portanto, o pico da bioimpedância dentro de cada ciclo cardíaco foi detectado a partir de janelas entre ondas R. A Figura 4.19 exibe a janela “média” de todas as janelas de bioimpedância entre ondas R de um dos voluntários da pesquisa. As janelas foram validadas antes da tentativa de marcação do pico, por meio de detecção de nível médio *outlier* ao longo de 10 janelas e correlação média entre janelas adjacentes e entre cada janela e a janela “média”, sendo 0,5 o coeficiente de correlação mínimo aceito.

Para o sinal original de bioimpedância, os picos de cada janela foram encontrados e o que estivesse mais próximo da posição temporal do pico da janela “média” foi selecionado. Quando o sinal de bioimpedância derivado uma vez foi analisado, apenas os picos à esquerda da posição do pico selecionado no sinal não-derivado foram considerados, e o mesmo racional valeu para a bioimpedância derivada duas vezes, porém utilizando o pico do sinal derivado uma vez como pivô. Com os picos já selecionados, eles foram validados com detecção de amplitude *outlier* dentro de 10 picos sequenciais e, assim como no caso do ECG, validados de acordo com o intervalo calculado entre picos – como estamos interessados no PTT, foi utilizado o intervalo entre a onda R que marca o início do ciclo e o pico da bioimpedância. Os intervalos mínimo e máximo aceitos para

o PTT foram de 0,1 a 0,4 s para bioimpedância sem derivação, 0,085 a 0,385 s para primeira derivada e 0,070 a 0,370 s para segunda derivada. Além disso, intervalos *outlier* na fase como todo foram descartados.

A Figura 4.20 exibe a janela de opções necessárias para a detecção dos picos de ECG e bioimpedância neste trabalho, considerando o sinal original de bioimpedância na determinação dos intervalos válidos para o PTT.

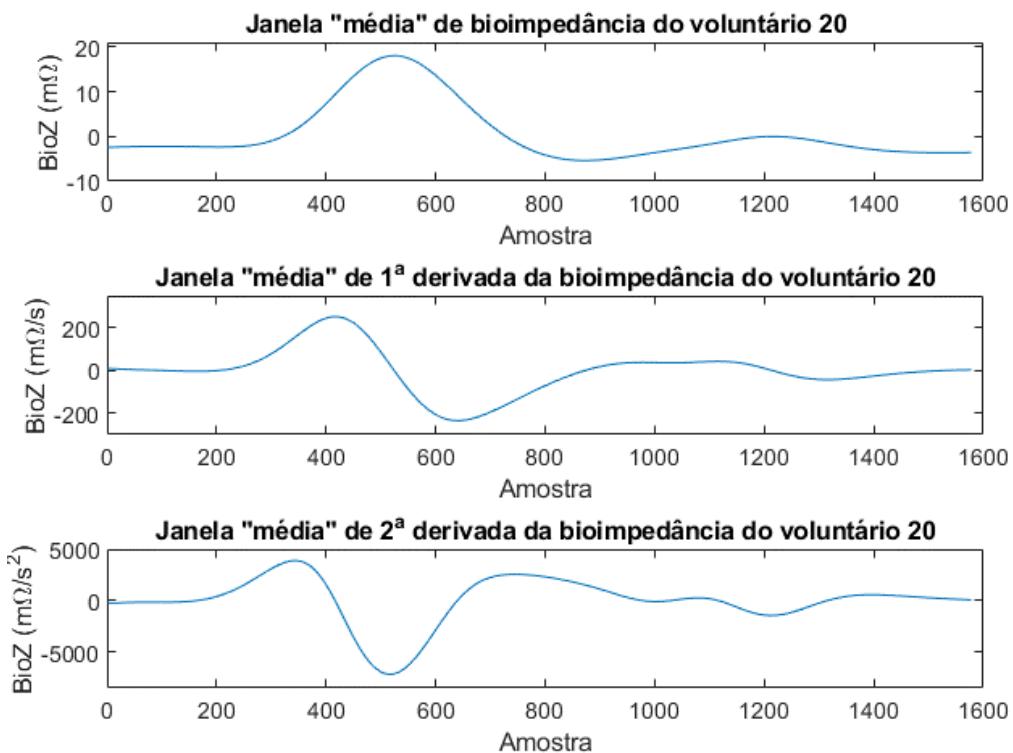


Figura 4.19 – Janelas “médias” de todas as janelas de bioimpedância identificadas entre cada par de ondas R do ECG. De cima para baixo, sinal original de bioimpedância, sinal da 1<sup>a</sup> derivada da bioimpedância, e sinal da 2<sup>a</sup> derivada da bioimpedância.

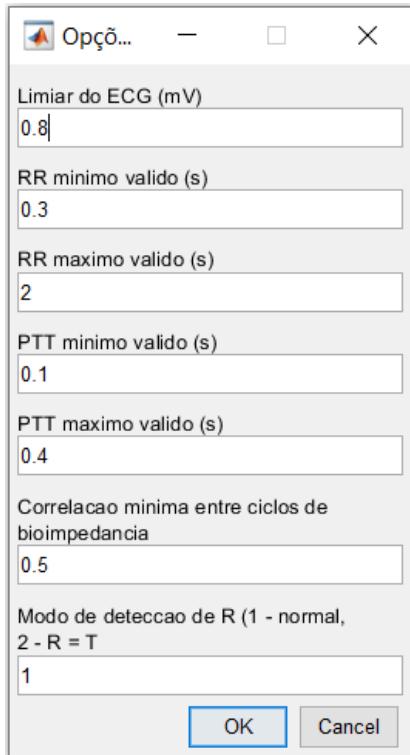


Figura 4.20 – Janela de opções para seleção do nível mínimo para detecção da onda R, dos valores máximo e mínimo aceitáveis para RR e PTT, do coeficiente de correlação mínimo entre janelas de bioimpedância, e o tipo de detecção da onda R (Tipo 1 ou 2, descritos anteriormente).

#### 4.10.3 Validação da Bioimpedância

Com os picos validados segundo os critérios citados acima, foi calculado o intervalo “BB”, referente à distância temporal entre picos adjacentes da bioimpedância. Esse intervalo foi calculado para todos os voluntários, e correlacionado batimento a batimento com o RR, e suas médias foram correlacionadas pelo grupo de voluntários (correlação de Pearson – função *corr* do MATLAB, método Pearson). Além disso, a ordem de grandeza das amplitudes de variação de bioimpedância detectadas nos voluntários foi comparada às de alguns trabalhos na literatura para verificar se tais valores faziam sentido levando em consideração a região estudada.

#### 4.10.4 Desconto do *PEP*

O *PEP*, citado em 1.1 - Motivação, está embutido na medição de *PTT* quando um dos marcadores é a onda R do ECG. Tal intervalo representa o atraso entre a ativação elétrica do ventrículo esquerdo e a abertura da válvula aórtica, que ocorre apenas quando a pressão interna da câmara do coração excede a da aorta. Portanto, para atingir valores de *PTT* que refletem apenas o tempo de movimento da onda pelo caminho arterial, o que permite avaliar melhor a condição deste caminho, é interessante descontar o *PEP* do *PTT*. É importante também verificar se há alteração deste parâmetro durante intervenções sobre

o sistema cardiovascular, em especial a manobra de CPT, pois ele pode mascarar ou exacerbar o efeito sobre a rigidez arterial.

A influência do *PEP* sobre o *PTT* diminui com o aumento da distância entre o coração e o outro ponto de medição, pois ele será relativamente menor (SHARMA *et al.*, 2017). Além disso, alguns trabalhos chegaram a conclusões opostas quanto à influência do *PEP* sobre o *PTT*, p/ex.: PAYNE *et al.* (2006) mostraram com a aplicação de diferentes fármacos (nitroglicerina, angiotensina II, noradrenalina e salbutamol) que o *PTT* sem desconto de *PEP* possui boa correlação com a *PAS*, porém é fracamente relacionado à *PAD* e à *PAM*, que estão mais ligadas à rigidez arterial isolada (a contração ventricular influencia menos estas pressões), e os voluntários de KUPPER *et al.* (2013) tiveram queda significativa, de 6 ms, no *PEP* durante CPT; por outro lado, KORTEKAAS *et al.* (2018) verificaram que a pequena variação intraindividual do *PEP* permite a utilização do *PTT* de repouso sem desconta-lo para avaliação da rigidez arterial; COKKINOS *et al.* (1976) obtiveram redução muito pequena no *PEP* durante administração de atropina, ARTHUR *et al.* (2004) encontraram efeito inconsistente do CPT sobre o *PEP* dos voluntários, com redução de cerca de 2 ms em americanos brancos e aumento de cerca de 1 ms e 2 ms, em afro-americanos e americanos caribenhos, respectivamente, e MARIE *et al.* (1984) mediram *PTT* entre a onda R e o PPG das artérias radial, braquial e dorsal do pé, e entre artérias braquial e radial, e radial e dorsal, encontrando correlação mais consistente entre as pressões e as medidas empregando a onda R, sem qualquer desconto de *PEP*.

Sendo assim, quatro opções foram testadas para ajuste do *PTT*: nenhum desconto de *PEP*; desconto uniforme de 47,55 ms (*PEP* médio obtido por PAIVA *et al.*, 2009, a partir dos sons do coração); desconto uniforme de 58,5 ms (*PEP* médio obtido por KORTEKAAS *et al.*, 2018, com ecocardiografia); e desconto variável de 7 % do intervalo RR correspondente, de acordo com FUNG *et al.* (2004).

#### 4.10.5 Normalização do *PTT*

Como dito em 4.7 - Variáveis de Interesse, a altura foi utilizada em parte para normalizar os *PTTs* medidos. As expressões abaixo descrevem o ajuste do *PTT* segundo altura ou altura ao quadrado.

$$PTT_{norm} = PTT * \frac{1,7}{H} \quad (24)$$

$$PTT_{norm} = PTT * \frac{1,7}{H^2} \quad (25)$$

em que  $PTT$  foi calculado inicialmente,  $PTT_{norm}$  já está normalizado, e  $H$  é altura do indivíduo. O coeficiente comum às equações, 1,7, representa um valor próximo à média de altura da população brasileira. As equações mostram que indivíduos mais altos que 1,7 m têm seu  $PTT$  reduzido com a normalização, e indivíduos mais baixos vice-versa.

#### 4.10.6 Escolha do Ponto Fiducial, do $PEP$ e da Normalização

O  $PTT$  dos voluntários foi calculado utilizando todas as opções descritas nos itens anteriores, e a combinação que levou a menor erro relativo intragrupo durante o repouso foi escolhida para as análises posteriores. A ideia de minimizar o erro intragrupo é válida, pois foi assumido *a priori* que o grupo de voluntários seria homogêneo, composto majoritariamente por jovens saudáveis. O erro relativo foi definido como:

$$e_{PTT} = \frac{s_{PTT}}{m_{PTT}} \quad (26)$$

sendo  $s_{PTT}$  o desvio-padrão entre os  $PTTs$  de todos os voluntários, e  $m_{PTT}$  o  $PTT$  médio de todos os voluntários.

#### 4.10.7 Avaliação do $PTT$

Os  $PTTs$  dos voluntários foram avaliados das formas a seguir:

- I. Se os valores obtidos durante repouso e/ou CPT estão próximos dos valores encontrados na literatura;
- II. Se houve redução estatisticamente significativa do  $PTT$  de cada voluntário durante o CPT, por meio de teste t com amostras pareadas;
- III. Se esta redução ocorreu também considerando o grupo de voluntários, e se houve aumento da  $PAM$  do grupo;
- IV. Se, ao expandirmos a faixa de valores de  $PTT$  e pressão por meio do CPT, houve correlação entre estas duas variáveis, considerando o grupo de voluntários;
- V. Se houve correlação entre o  $PTT$  e o  $AIx/AIx@75$ ;
- VI. Se houve correlação entre o  $PTT$  e as variáveis antropométricas do grupo.

A comparação dos  $PTTs$  individuais entre fases, descrita em II, foi feita com teste t de média para amostras pareadas (função *ttest* do MATLAB; foi possível utilizar teste t porque o indivíduo com menos medidas válidas de  $PTT$  durante o CPT teve  $N_{II} = 59$ , maior que o tamanho amostral mínimo recomendado para assumir normalidade em testes de médias). Para a comparação do  $PTT$  e da  $PAM$  do grupo entre fases, descrita em III, a

mediana da diferença foi testada com o teste não-paramétrico do sinal (função *signtest* do MATLAB; foi necessário utilizar um teste não-paramétrico pois a amostra teve  $N_{III} = 19$ , que é menor que o indicado para emprego de testes paramétricos).

As correlações de IV foram calculadas com o método das posições (ranks) de Spearman (função *corr*, método Spearman do MATLAB, com  $N_{IV} = 39$ ), porém o tamanho amostral utilizado para o teste estatístico do coeficiente  $r_s$  foi  $N_{IV-teste} = 20$ , uma vez que as amostras não são independentes, dado que dois pontos correspondem aos pares (PA, PTT) do mesmo voluntário, um em repouso e outro durante o CPT (exceto para o voluntário 5, que teve apenas as PAs de repouso válidas) – este ajuste reduz o erro induzido por assumir que as amostras são independentes, pois os graus de liberdade do teste só são considerados na prática no teste estatístico que determina se as variáveis são correlacionadas. Correlações de Kendall ( $r_k$  função *corr*, método Kendall do MATLAB) foram utilizadas para avaliar as relações em V e VI, pois  $N_V = N_{VI} = 20$  são tamanhos amostrais muito pequenos, e a correlação de Kendall é mais indicada para medidas de correlação em grupos menores. As correlações e regressões utilizaram a mediana do PTT de cada voluntário.

Por fim, regressões lineares com dois tipos de abordagens foram conduzidas nos dados. A primeira abordagem utilizou um modelo linear com efeitos mistos que permite avaliar ao mesmo tempo ambos os efeitos embutidos na união das fases. O efeito explicável consiste no aumento da rigidez arterial e PAs no CPT, e o efeito mais aleatório engloba as diferenças de rigidez e PAs basais e das reatividades ao CPT entre indivíduos de um grupo teoricamente homogêneo. Nessa abordagem, 2 modelos de forma  $y_i = (B + \Gamma_i).X$  (cada índice  $i$  corresponde a um voluntário) foram testados, como exibido na Tabela 4.3. A segunda abordagem, apesar de mais simples, por não controlar efeitos aleatórios intragrupo, considerou mais variáveis. As variáveis foram os dados agrupados de repouso e CPT do PTT e da PAM, e a cópia dos dados antropométricos de cada voluntário e de  $AIx/AIx@75$  para equiparar o número de observações. Com esta abordagem, 8 modelos de forma  $y = B.X$  foram testados, como mostra a Tabela 4.4.

Tabela 4.3 - Descrição da variável-alvo (de saída, voluntário-dependente)  $y_i$ , dos coeficientes lineares  $B$  ( $\beta_0, \beta_1$ ) e  $\Gamma_i$  ( $\gamma_{0i}, \gamma_{1i}$ ), e das variáveis preditoras (de entrada)  $X$  (PTT ou PAM) dos 2 modelos testados.

Modelo 1				Modelo 2			
$y$	$B$	$\Gamma_i$	$X$	$y$	$B$	$\Gamma_i$	$X$
PTT	$\beta_0$	$\gamma_{0i}$	1	PAM	$\beta_0$	$\gamma_{0i}$	1
	$\beta_1$	$\gamma_{1i}$	PAM		$\beta_1$	$\gamma_{1i}$	PTT

Tabela 4.4 – Descrição da variável-alvo (de saída)  $y$ , dos coeficientes lineares  $B$  ( $\beta_0, \beta_1, \beta_2\dots$ ) e das variáveis preditoras (de entrada)  $X$  (idade, sexo, *IMC*...) de cada um dos 8 modelos testados.

Modelo 1			Modelo 2		
$y$	$B$	$X$	$y$	$B$	$X$
	$\beta_0$	1		$\beta_0$	1
	$\beta_1$	Idade		$\beta_1$	Idade
	$\beta_2$	Sexo		$\beta_2$	Sexo
<i>PTT</i>	$\beta_3$	<i>IMC</i>	<i>PTT</i>	$\beta_3$	<i>IMC</i>
	$\beta_4$	<i>PAM</i>		$\beta_4$	<i>PAM</i>
	$\beta_5$	<i>AIx</i>		$\beta_5$	<i>AIx@75</i>
	$\beta_6 \dots \beta_{15}$	Interações		$\beta_6 \dots \beta_{15}$	Interações
Modelo 3			Modelo 4		
$y$	$B$	$X$	$y$	$B$	$X$
	$\beta_0$	1		$\beta_0$	1
	$\beta_1$	Idade		$\beta_1$	Idade
	$\beta_2$	Sexo	<i>PTT</i>	$\beta_2$	Sexo
<i>PTT</i>	$\beta_3$	<i>PAM</i>		$\beta_3$	<i>PAM</i>
	$\beta_4$	<i>AIx</i>		$\beta_4$	<i>AIx@75</i>
	$\beta_5 \dots \beta_{10}$	Interações		$\beta_5 \dots \beta_{10}$	Interações
Modelo 5			Modelo 6		
$y$	$B$	$X$	$y$	$B$	$X$
	$\beta_0$	1		$\beta_0$	1
	$\beta_1$	Idade		$\beta_1$	Idade
	$\beta_2$	Sexo		$\beta_2$	Sexo
<i>PAM</i>	$\beta_3$	<i>IMC</i>	<i>PAM</i>	$\beta_3$	<i>IMC</i>
	$\beta_4$	<i>PTT</i>		$\beta_4$	<i>PTT</i>
	$\beta_5$	<i>AIx</i>		$\beta_5$	<i>AIx@75</i>
	$\beta_6 \dots \beta_{15}$	Interações		$\beta_6 \dots \beta_{15}$	Interações
Modelo 7			Modelo 8		
$y$	$B$	$X$	$y$	$B$	$X$
	$\beta_0$	1		$\beta_0$	1
	$\beta_1$	Idade		$\beta_1$	Idade
	$\beta_2$	Sexo	<i>PAM</i>	$\beta_2$	Sexo
<i>PAM</i>	$\beta_3$	<i>PTT</i>		$\beta_3$	<i>PTT</i>
	$\beta_4$	<i>AIx</i>		$\beta_4$	<i>AIx@75</i>
	$\beta_5 \dots \beta_{10}$	Interações		$\beta_5 \dots \beta_{10}$	Interações

# Capítulo 5

## Resultados

### 5.1 Avaliação dos Circuitos Modificados

A Tabela 5.1 exibe os resultados das medidas da corrente máxima e da impedância de saída do conversor tensão-corrente, e o erro no ganho do retificador de precisão.

Tabela 5.1 – Corrente de pico e impedância de saída do conversor tensão-corrente, e parâmetros para avaliação da forma de onda e distorção do sinal do retificador de precisão.

Conversor Tensão-Corrente	<i>Corrente de pico</i>	1,1 mA
	<i>Impedância de saída</i>	41,9 kΩ
Cabos	<i>Impedância</i>	120,5 kΩ
Retificador de Precisão	<i>Erro no ganho</i>	4,46 %

#### 5.1.1 Conversor Tensão-Corrente e Cabos

A Figura 5.1 expõe os sinais de saída (de tensão) da fonte de corrente para os resistores de  $330\ \Omega$  sem os cabos de ligação e de  $3,3\ k\Omega$ , sem e com os cabos de ligação. É notável que o sinal de saída para o resistor de  $330\ \Omega$  está mais próximo de 0,4 V que a saída para o resistor de  $3,3\ k\Omega$  está de 4 V, assim como há pequena redução na saída da fonte de corrente quando os cabos são adicionados. Ambos os comportamentos já eram esperados.

A corrente de pico medida com valores diferentes de resistor de carga esteve próxima do que foi ajustado visualmente com resistor de  $470\ \Omega$ . Por outro lado, a impedância de saída não foi tão alta quanto o desejado com a substituição do resistor de amostragem de tensão; ainda assim, tal impedância de saída permitiu a medida da bioimpedância nos pacientes sem problemas, e permitiria avaliar volumes maiores do corpo humano. Já a impedância dos cabos foi satisfatória, não comprometendo o funcionamento do sistema como todo, e por serem longos (cerca de 1,80 m de comprimento), possibilitaram arranjo confortável para o voluntário durante as aquisições.

### 5.1.2 Retificador de Precisão

A Figura 5.2 expõe os sinais antes e após o retificador de precisão, com os picos positivo e negativo de cada ciclo marcados. É possível verificar maior presença de ruído de altas frequências no sinal retificado, mas isto não é problema grave, uma vez que o sinal seria posteriormente filtrado, mantendo apenas baixas frequências. Da mesma forma é notado que os picos positivos na saída do retificador de precisão foram maiores que os negativos, o que poderia refletir em pequena distorção no sinal pós-filtragem, porém o erro dos ganhos foi menor que 5 %, o que não comprometeu a forma dos sinais quando a aquisição em voluntários foi realizada.

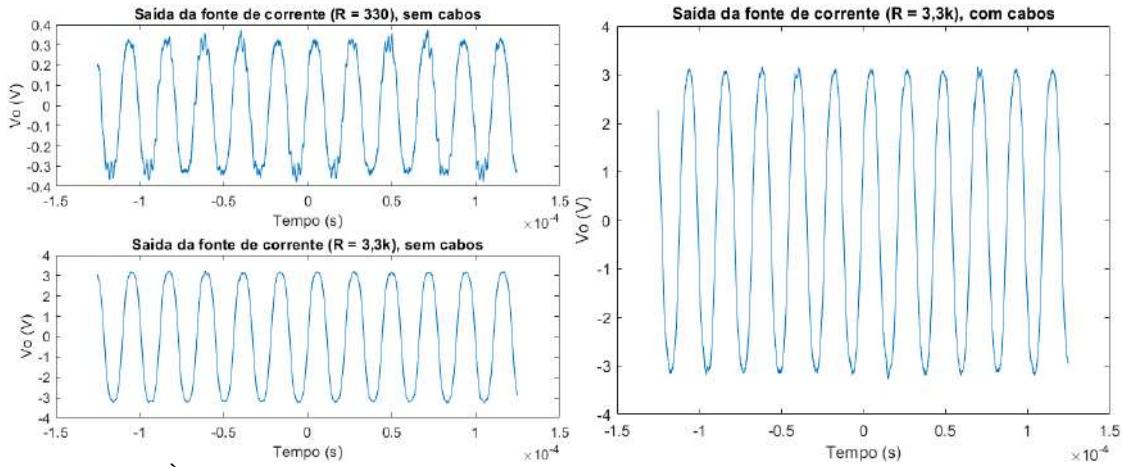


Figura 5.1 – À esquerda: saídas da fonte de corrente sem cabos com resistor de  $330 \Omega$  e de  $3,3 \text{ k}\Omega$ ; à direita: saída com cabos de ligação e resistor de  $3,3 \text{ k}\Omega$ .

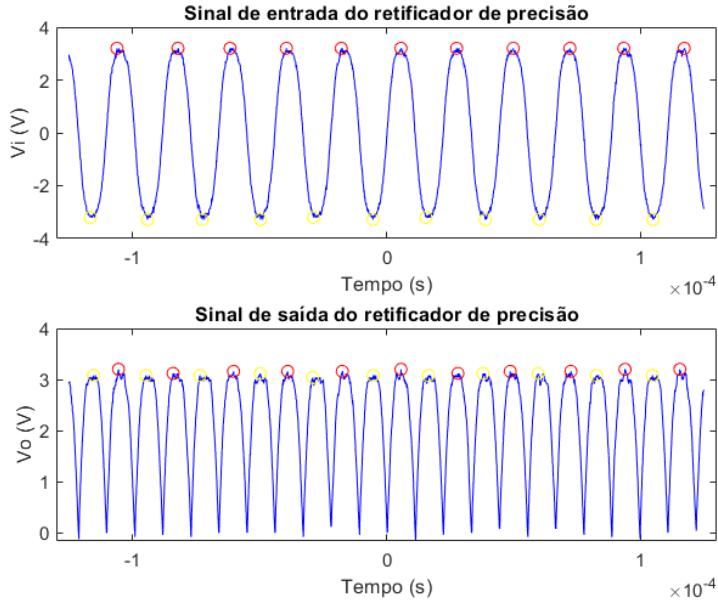


Figura 5.2 – Sinais de entrada e saída do retificador de precisão, em azul. Picos positivos (em vermelho) e negativos (em amarelo) no sinal de entrada, e seus correspondentes na saída do circuito, todos em nível positivo, de acordo com o funcionamento esperado de um retificador de onda completa.

## 5.2 Calibração

### 5.2.1 ECG

A Tabela 5.2 mostra o ganho do AI e do filtro passa-baixas de captação de ECG, antes e depois o ajuste para a frequência de ganho máximo da cascata. Além disso, o atraso do filtro, o *offset* e o ruído do sistema quando há entrada nula estão expostos. Considerando o ganho teórico máximo, houve um erro de 16,5 %, originado no ganho do AI empregado. O atraso encontrado para o filtro condiz com o esperado, que seria de 2,9 ms para 30 Hz. As Figuras 5.3 e 5.4 exibem os sinais de baixa frequência na entrada e na saída do AI e do filtro utilizados no teste, respectivamente.

Tabela 5.2 – Ganhos dos amplificadores e total, antes e depois do ajuste segundo 4.4.2 - Calibração, e *offset* e ruído do sistema completo do ECG.

	Ganho pré-ajuste	Ganho pós-ajuste	Offset	Ruído	Atraso (30 Hz)
AI	116	116	-	-	-
Filtro PB	11,2	11,12	-	-	3 ms
Sistema Completo	1299	1290	-56,6 mV	4,4 mV	3 ms

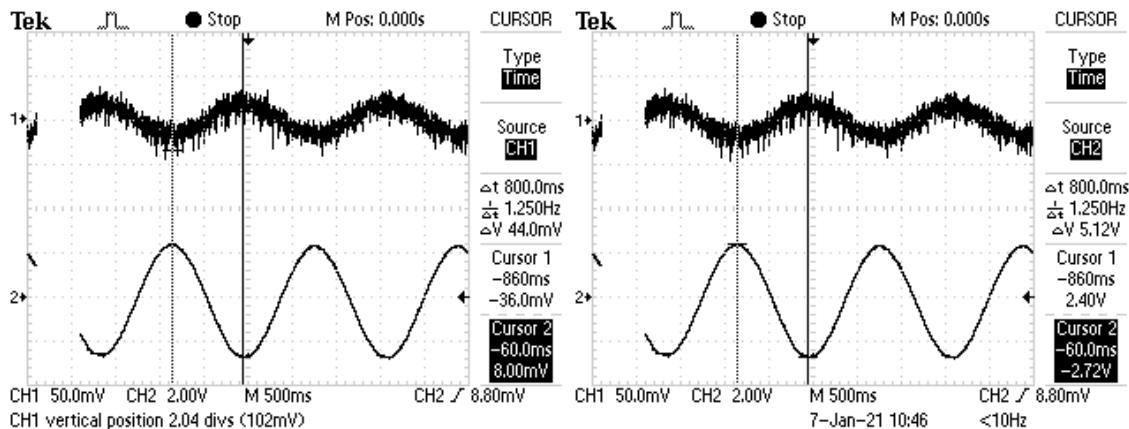


Figura 5.3 – Entrada e saída de tensão do AI do ECG para sinal de 625 mHz, com cursores marcando a  $V_{pp}$  de cada sinal (como  $\Delta V$ ).

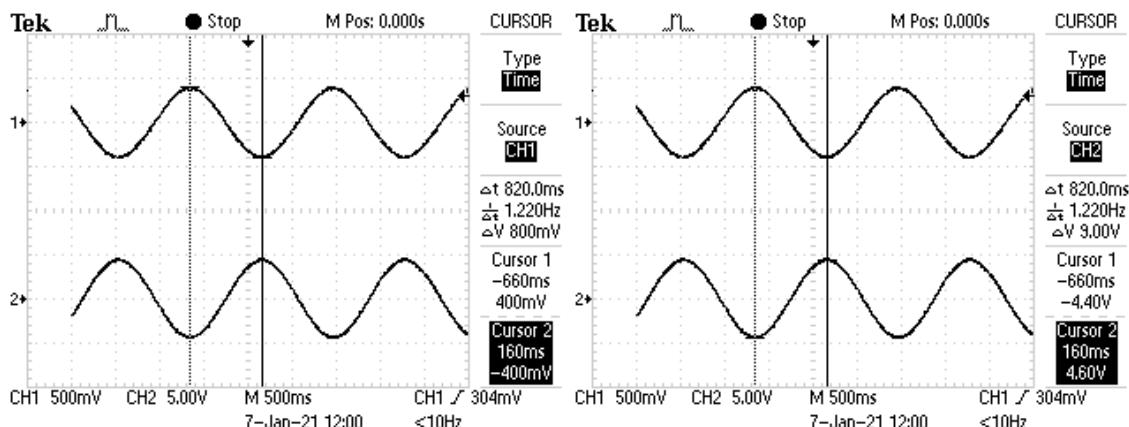


Figura 5.4 – Entrada e saída de tensão do filtro passa-baixas ativo do ECG para sinal de 617 mHz, com cursores marcando os extremos de cada sinal e a  $V_{pp}$  resultante (como  $\Delta V$ ).

### 5.2.2 Bioimpedância

A Tabela 5.3 mostra o ganho do AI e dos filtros passa-baixas de captação de bioimpedância, antes e depois o ajuste para a frequência de ganho máximo da cascata. Nela também estão apresentados a corrente de excitação, os atrasos dos filtros, o *offset* e o ruído do sistema quando há entrada nula. O erro no ganho da cascata foi de 22,85 %, e ocorreu principalmente pelo desvio no ganho do AI em relação à teoria, que seria de 6. Levando em conta a corrente, o ganho do AI e a tensão de alimentação do circuito (5 V), é possível medir volumes do corpo cuja bioimpedância média seja de até cerca de  $600\ \Omega$ . Ao considerarmos o ruído encontrado e o ganho total do sistema, é possível detectar variações de bioimpedância maiores que  $79,0\ \mu\Omega$ . Os atrasos práticos encontrados nos filtros PB 1, 2 e 3 estiveram muito próximos dos esperados segundo a teoria, de 4,9 ms, 10 ms e 10 ms, respectivamente.

A Figura 5.5 exibe a entrada e a saída do teste do AI em frequência próxima da de operação, enquanto a Figura 5.6 expõe os sinais de entrada e saída do filtro demodulador com  $f = 625\text{ mHz}$ . A Figura 5.7 exibe os sinais utilizados para medição do ganho máximo do 1º filtro PB de ganho e a Figura 5.8 mostra os sinais em  $f = 6\text{ Hz}$  utilizados para cálculo do atraso máximo do circuito; o mesmo vale para as Figuras 5.9 e 5.10, porém para o 2º filtro PB de ganho.

Tabela 5.3 - Ganhos dos amplificadores e total, antes e depois do ajuste segundo 4.4.2 - Calibração, corrente de excitação na faixa de impedância esperada, e *offset* e ruído do sistema completo do ECG.

	Ganho pré-ajuste	Ganho pós-ajuste	Offset	Ruído	Atraso (6 Hz)
Fonte de Corrente	1,1 mA	1,1 mA	-	-	-
AI	6,59	6,59	-	-	-
Filtro PB 1	-1	-0,9954	-	-	5 ms
Filtro PB 2	149,0	145,8	-	-	9 ms
Filtro PB 3	-148,9	-145,6	-	-	10 ms
Sistema Completo	160,8 A	153,2 A	593 mV	12,1 mV	24 ms

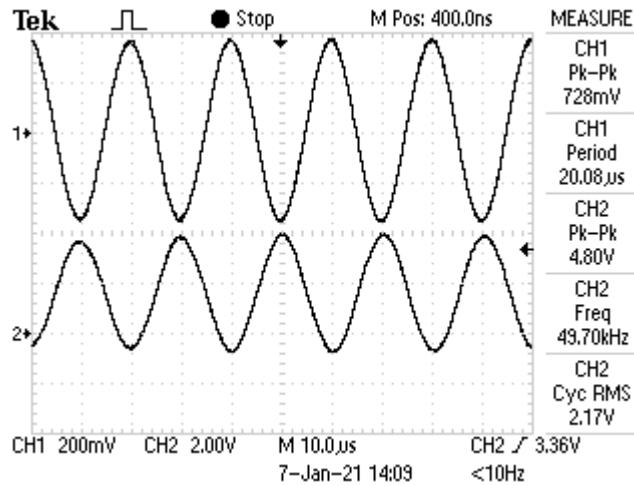


Figura 5.5 – Sinais de entrada (CH1) e saída (CH2) do AI utilizado no sistema de captação de bioimpedância, em frequência próxima a 50 kHz.

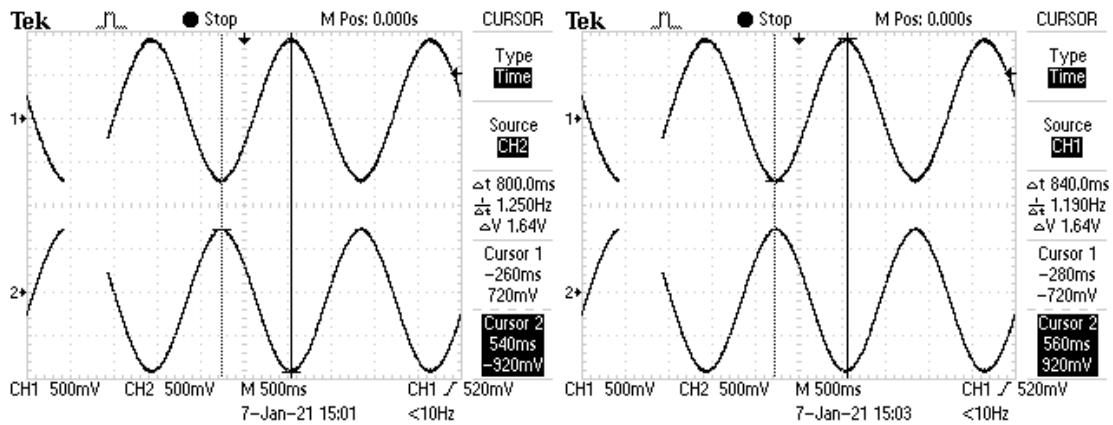


Figura 5.6 – Sinais de entrada (CH1) e saída (CH2) do filtro de demodulação do sistema de captação de bioimpedância, em frequência de ganho quase máximo. À esquerda: cursores marcando a  $V_{pp}$  do sinal de saída; à direita:  $V_{pp}$  do sinal de entrada de acordo com a posição dos cursores.

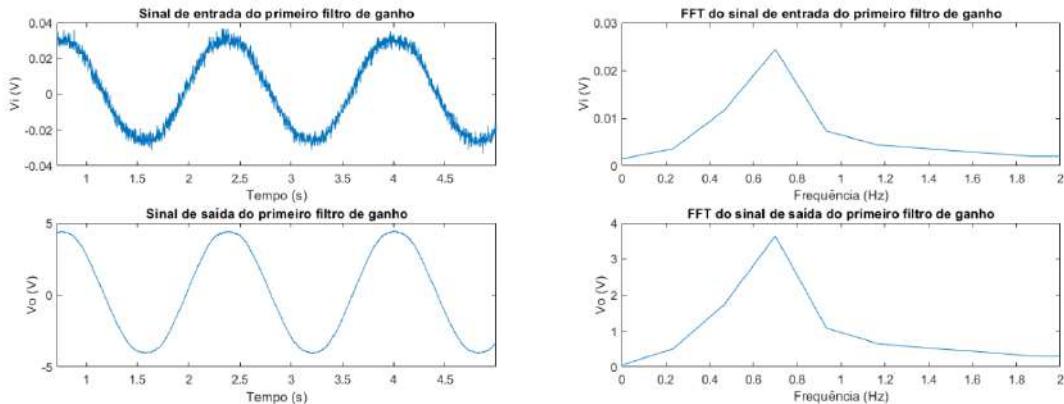


Figura 5.7 – Sinais no tempo (à esquerda) e na frequência (à direita) de entrada e saída do primeiro filtro de ganho do sistema de bioimpedância. A frequência aplicada foi de cerca de 0,6 Hz, na qual o ganho é quase máximo.

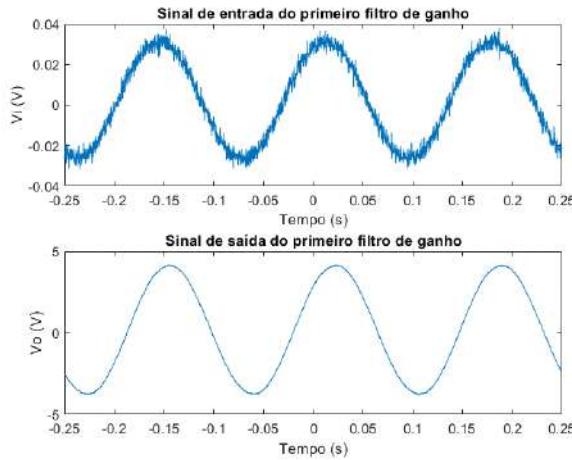


Figura 5.8 – Sinais de entrada e saída do primeiro filtro de ganho do sistema de bioimpedância. A frequência aplicada foi de cerca de 6 Hz, que é a maior frequência na banda passante do filtro digital usado posteriormente.

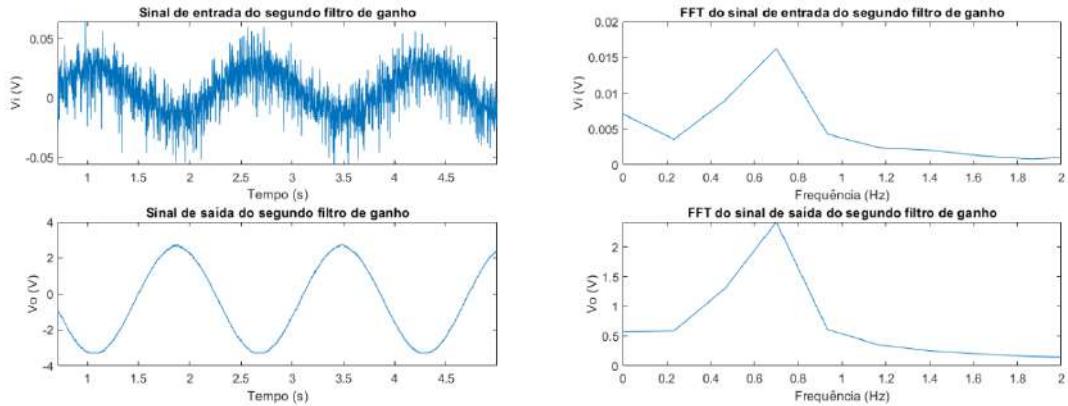


Figura 5.9 - Sinais no tempo (à esquerda) e na frequência (à direita) de entrada e saída do segundo filtro de ganho do sistema de bioimpedância. A frequência aplicada foi de cerca de 0,6 Hz, na qual o ganho é quase máximo.

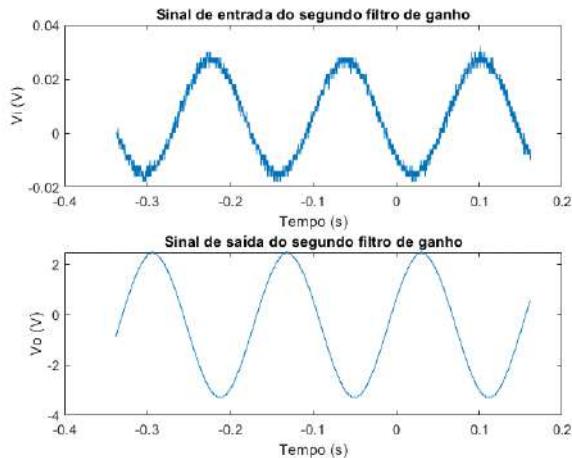


Figura 5.10 - Sinais de entrada e saída do segundo filtro de ganho do sistema de bioimpedância. A frequência aplicada foi de cerca de 6 Hz, que é a maior frequência na banda passante do filtro digital usado posteriormente.

### 5.3 Voluntários

Ao todo, 24 voluntários foram avaliados nesta pesquisa, porém os resultados de 3 foram descartados por idade avançada pelo critério do *MAD*, e em 1 caso houve descarte pois durante o procedimento de CPT o voluntário se moveu muito com o desconforto do teste. A Tabela 5.4 exibe as médias e os desvios-padrão das variáveis contínuas e a proporção das variáveis categóricas. Como o único voluntário hipertenso do grupo foi descartado por idade, a prevalência de hipertensão não foi mostrada na tabela. Houve um problema na medição das PAs do voluntário 5 durante o CPT, então este dado não foi obtido. Os outros dados coletados do voluntário 5, incluindo suas PAs de repouso, foram mantidos nas estatísticas possíveis.

Tabela 5.4 – Características dos voluntários avaliados nesta pesquisa. A amostra está homogênea quanto à idade, altura, peso, *IMC* e sexo, porém o número de fumantes foi pequeno em relação aos não-fumantes.

Na verdade, isto era esperado, uma vez que a amostra em sua maioria possui hábitos saudáveis.

<i>N</i> = 20	<i>Idade</i> (anos)	<i>Altura</i> (m)	<i>Peso</i> (kg)	<i>IMC</i> ( $kg/m^2$ )	<i>Sexo</i>	<i>Fumante</i>
	$25,2 \pm 3,0$	$1,72 \pm 0,08$	$72,6 \pm 13,4$	$24,4 \pm 3,5$	11M/9F	17N/3S

### 5.4 Validação da Bioimpedância

As Tabelas 5.5 e 5.6 mostram a variação máxima média de cada indivíduo e de todo o grupo de voluntários participantes, durante o repouso e o CPT, respectivamente. Seguindo a ordem das fases, as variações de bioimpedância atingiram  $18,4 \pm 6,4 \text{ m}\Omega$  e  $17,0 \pm 4,9 \text{ m}\Omega$ . Os desvios relativos da média geral foram de 34,7 %, no repouso, e de 28,6 %, no CPT, porém os maiores desvios relativos individuais foram de 23,2 % e 16,8 %, respectivamente, revelando que individualmente tal variação mostrou-se mais comportada em ambas as fases.

A validação dos sinais de bioimpedância por meio da comparação da *FC* encontrada a partir do intervalo RR com a *FC* encontrada com o intervalo BB do sinal de bioimpedância está exposta na Tabela 5.7. É notável que houve concordância tanto entre os valores médios encontrados, quanto no coeficiente de correlação entre os dois tipos de *FC* encontrados ao longo dos batimentos de cada voluntário, estando sempre acima de 0,99. Houve total correlação entre as medidas ( $r = 1$ ) também considerando o agrupamento dos intervalos médios de cada voluntário, facilmente visualizada na Figura 5.11.

Tabela 5.5 – Variação média individual e geral da bioimpedância dentro dos ciclos cardíacos ( $\Delta Z_m$ ) de repouso, e desvio-padrão desta média ( $\Delta Z_d$ ).

<i>Voluntário</i>	3	5	6	7	8	9	10	11	12	14
$\Delta Z_m$ (mΩ)	12,1	19,9	16,5	9,2	28,5	17,9	16,8	9,9	16,1	13,8
$\Delta Z_d$ (mΩ)	2,8	2,1	1,0	1,7	2,0	2,7	3,6	1,5	1,1	1,6
<i>Voluntário</i>	15	16	17	19	20	22	23	24	25	26
$\Delta Z_m$ (mΩ)	20,5	13,4	21,4	12,9	23,6	29,7	12,9	10,0	12,1	18,2
$\Delta Z_d$ (mΩ)	4,1	1,5	3,5	1,8	1,4	0,7	1,4	1,5	1,5	1,2
<i>Geral</i>										
$\Delta Z_m \pm \Delta Z_d$ (mΩ)	$16,8 \pm 5,8$									

<i>Voluntário</i>	3	5	6	7	8	9	10	11	12	14
$\Delta Z_m$ (mΩ)	12,7	19,1	15,0	7,8	21,1	14,2	19,6	9,7	15,2	13,3
$\Delta Z_d$ (mΩ)	1,9	2,5	2,2	1,3	1,7	0,9	2,4	1,2	0,9	1,6
<i>Voluntário</i>	15	16	17	19	20	22	23	24	25	26
$\Delta Z_m$ (mΩ)	16,6	13,3	16,3	15,6	18,7	27,5	14,2	10,0	12,7	17,1
$\Delta Z_d$ (mΩ)	2,4	2,2	1,9	1,5	1,0	0,8	1,9	1,5	1,4	1,3
<i>Geral</i>										
$\Delta Z_m \pm \Delta Z_d$ (mΩ)	$15,5 \pm 4,4$									

Tabela 5.7 – Frequência cardíaca média de cada voluntário, calculada com os intervalos entre ondas R do ECG e com os intervalos entre picos da bioimpedância, e coeficiente de correlação entre as FCs ao longo de todos os batimentos de cada voluntário. Correlação geral do grupo entre as FCs médias obtidas com ambos os métodos.

<i>Voluntário</i>	3	5	6	7	8	9	10	11	12	14
$FC_{ECG}$ (bpm)	56,9	53,0	63,2	69,8	71,6	65,3	57,4	83,7	59,1	73,3
$FC_Z$ (bpm)	56,9	53,0	63,2	69,7	71,6	65,3	57,4	83,7	59,1	73,3
$r$	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
<i>Voluntário</i>	15	16	17	19	20	22	23	24	25	26
$FC_{ECG}$ (bpm)	67,4	62,6	55,9	58,1	65,0	56,4	77,9	68,2	71,6	62,3
$FC_Z$ (bpm)	67,4	62,6	55,9	58,1	65,0	56,4	77,9	68,1	71,6	62,3
$r$	1,00	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,99	1,00	1,00
<i>Geral</i>										
$r$	1,00									

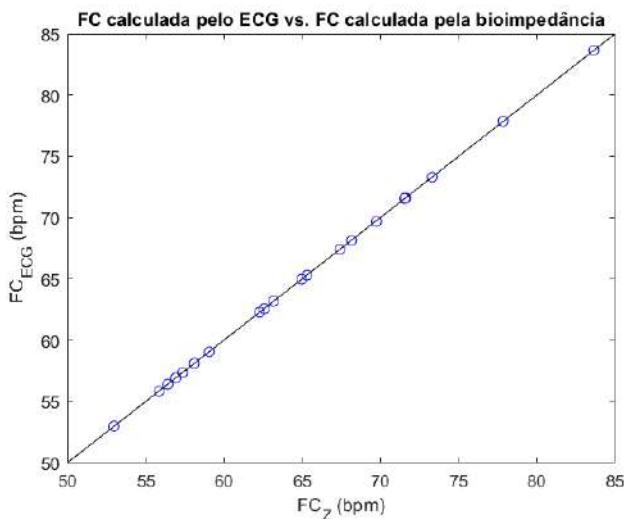


Figura 5.11 –  $FC$  média de todos os voluntários, englobando as duas fases do experimento, obtida a partir dos intervalos entre ondas R do ECG e dos intervalos entre picos da bioimpedância ( $N = 20$ ).

## 5.5 Escolha do Ponto Fiducial, do Desconto de $PEP$ e do Tipo de Normalização

As combinações de ponto fiducial, tipo de desconto de  $PEP$  e de tipo de normalização da distância foram testadas, resultando na Tabela 5.8. Estão em destaque a combinação de picos do sinal original de bioimpedância, com  $PEP$  e com normalização por altura, e a combinação de picos do sinal original de bioimpedância, com desconto de  $PEP$  de 7 % do intervalo RR (FUNG *et al.*, 2005) e normalização por altura<sup>2</sup>. A primeira combinação mencionada levou à menor dispersão entre os  $PTTs$  médios do grupo, e, portanto, foi selecionada para os testes estatísticos posteriores.

Tabela 5.8 – Combinações do tipo de sinal utilizado para busca de picos, tipo de desconto de  $PEP$  e normalizações por altura e altura<sup>2</sup> do  $PTT$ , e o erro relativo intragrupo do  $PTT$  de repouso ( $e_{PTT}$ ).

Normalização por Altura				
Tipo de Sinal	Tipo de Desconto de $PEP$			
	Com $PEP$	Kortekaas	Paiva	Fung
Bioimpedância	7,95 %	10,9 %	10,3 %	8,22 %
1 <sup>a</sup> Deriv. da Bioimpedância	9,16 %	14,1 %	13,0 %	10,8 %
2 <sup>a</sup> Deriv. da Bioimpedância	11,3 %	20,0 %	17,9 %	16,2 %
Normalização por Altura <sup>2</sup>				
Tipo de Sinal	Tipo de Desconto de $PEP$			
	Com $PEP$	Kortekaas	Paiva	Fung
Bioimpedância	8,38 %	10,4 %	9,93 %	8,14 %
1 <sup>a</sup> Deriv. da Bioimpedância	8,92 %	12,8 %	11,9 %	9,68 %
2 <sup>a</sup> Deriv. da Bioimpedância	10,3 %	18,0 %	16,0 %	14,1 %

## 5.6 Avaliação do PTT

Os voluntários apresentaram tendência de queda do *PTT* entre o repouso e o período do CPT. Entretanto, a reatividade de cada indivíduo ao experimento foi diferente, de maneira a ser possível agrupar 3 tipos de comportamento da variável ao longo do repouso, do intervalo entre repouso e CPT, e do CPT, segundo a Tabela 5.9. Tal agrupamento deu-se de forma heurística, por similaridade entre as progressões do *PTT* de cada voluntário durante as fases.

Tabela 5.9 – Divisão em grupos de acordo com a progressão do *PTT* ao longo das fases, com ordenamento por número de voluntários com comportamento parecido.

Grupo	N	Voluntários
I	9	3, 5, 6, 7, 9, 14, 16, 23, 26
II	9	8, 10, 11, 15, 17, 19, 20, 22, 25
III	2	12, 24

As Figuras 5.12, 5.13, e 5.14 exibem o comportamento do *PTT* ao longo do experimento dos grupos I, II e III, respectivamente. Cada círculo azul representa a média dos *PTTs* de todos os voluntários do grupo em janelas de 2 s, sem e com normalização, e a linha vermelha mostra a curva de tendência (ajustada por polinômio de grau 6) ao longo do experimento a partir dos dados correspondentes aos círculos. Nota-se que ao final dos 5 min de repouso e durante o intervalo entre as duas fases principais ocorreu queda do *PTT* em todos os grupos, sendo mais visível nos gráficos normalizados (b). Durante o CPT, os níveis mantiveram-se abaixo do repouso, diminuindo de forma acentuada para o grupo I. Foram verificados alguns valores dispersos de *PTT* no intervalo entre o repouso e o CPT nesse grupo, que ocorreram porque em 7 dos voluntários este intervalo durou de 6 s a 22 s, enquanto nos voluntários 3 e 14 ele durou 83 s e 73 s, respectivamente, de forma que as medidas de cada indivíduo tiveram maior peso. Já no grupo II, os intervalos entre o repouso e o CPT foram maiores, com 6 experimentos com este intervalo entre 5 s e 33 s, enquanto nos voluntários 8, 15 e 20, tal intervalo foi de 56 s, 138 s, e 84 s, respectivamente. Foi visto que para esse grupo a “recuperação” do *PTT* de CPT a valores próximos dos basais começou antes do apresentado no grupo I. Considerando os 2 indivíduos no grupo III, por tratar-se de menor amostra, a dispersão entre os valores de *PTT* era esperada. O comportamento foi de redução do *PTT* médio durante o CPT, porém a variabilidade dentro de cada fase indica que a queda não foi tão expressiva nesses casos. Ao analisar os gráficos normalizados de cada grupo, a discrepância dos valores durante o intervalo entre repouso e CPT é menor, pois casos em que o *PTT* de poucos voluntários

seria computado, potencializando valores muito diferentes, tais valores foram previamente aproximados da média pela normalização. Apesar de haver diferença no comportamento entre os grupos, considerando os 3 grupos juntos, como na Figura 5.15, é verificado que o *PTT* durante o CPT foi consistentemente mais baixo que nas outras fases do experimento, tanto para os valores brutos quanto para *PTTs* normalizados.

Outra maneira de visualizar o efeito do CPT sobre o *PTT* ao longo do tempo está exposta na Figura 5.16. Essa figura mostra, em azul claro, a faixa (do mínimo ao máximo) de variação do *PTT* de janelas de 15 s do CPT dos voluntários, em relação ao *PTT* médio de repouso. O traçado em azul expressa a média da variação ao longo dos voluntários nas mesmas janelas. A elaboração desse gráfico seguiu a ideia utilizada por MOL *et al.* (2020), e ilustrou que a queda foi estatisticamente significativa ao longo de todo o período de CPT, sendo  $p < 10^{-5}$  em todos os trechos.

A tendência de queda do *PTT* ao longo dos voluntários foi, de fato, estatisticamente significativa do repouso para a etapa de CPT, como visto na Figura 5.17 e na Tabela 5.10. Na Figura 5.17 e na Tabela 5.10 também é verificado que houve aumento da pressão média dos voluntários durante a manobra, sendo o aumento de pressão geralmente o principal marcador do efeito do CPT. É possível notar também que a sensibilidade dos voluntários não foi homogênea para o *PTT* e a pressão, de maneira que em alguns a queda do *PTT* foi maior para aumentos menores de pressão, e vice-versa.

Tabela 5.10 – Valores médios do *PTT* de repouso e de CPT e *p*-valor do teste de médias entre as duas fases de cada indivíduo. Nas últimas duas linhas, *PTT* e *PAM* de repouso e de CPT como média  $\pm$  d.p. da amostra de voluntários e *p*-valores dos testes do sinal da diferença entre as medianas das duas fases.

Individualmente, o *PTT* caiu de forma consistente para todos os voluntários, porém com o agrupamento dos resultados individuais, a queda na média do *PTT* entre fases foi menos consistente, porém ainda assim significativa; já a *PAM*, que foi medida uma vez no repouso e uma vez no CPT, apresentou aumento drástico considerando o grupo.

Voluntário	3	5	6	7	8	9	10	11	12	14
<i>PTT</i> <sub>base</sub> (ms)	256,1	261,5	225,5	226,0	226,2	232,3	241,4	206,9	237,9	210,2
<i>PTT</i> <sub>CPT</sub> (ms)	238,7	221,3	208,3	205,9	207,1	210,0	227,2	193,5	234,7	197,0
<i>p</i>	‡	††	†	‡	‡	‡	†	‡	*	‡
Voluntário	15	16	17	19	20	22	23	24	25	26
<i>PTT</i> <sub>base</sub> (ms)	263,6	245,4	249,5	242,8	218,9	236,4	203,5	207,7	214,3	219,9
<i>PTT</i> <sub>CPT</sub> (ms)	242,5	235,1	233,6	231,5	211,0	229,9	196,1	202,3	190,4	215,1
<i>p</i>	‡	†	‡	†	†	††	††	*	‡	†
Geral	<i>PTT</i> <sub>base</sub> (ms)	<i>PTT</i> <sub>CPT</sub> (ms)	<i>p</i>	<i>PAM</i> <sub>base</sub> (mmHg)	<i>PAM</i> <sub>CPT</sub> (mmHg)	<i>p</i>				
	$231,3 \pm 18,4$	$216,6 \pm 16,6$	**	$86,53 \pm 5,98$	$109,8 \pm 10,3$	**				

\*  $p < 10^{-4}$ , \*\*  $p < 10^{-5}$  †  $p < 10^{-10}$ , ††  $p < 10^{-20}$ , ‡  $p < 10^{-30}$

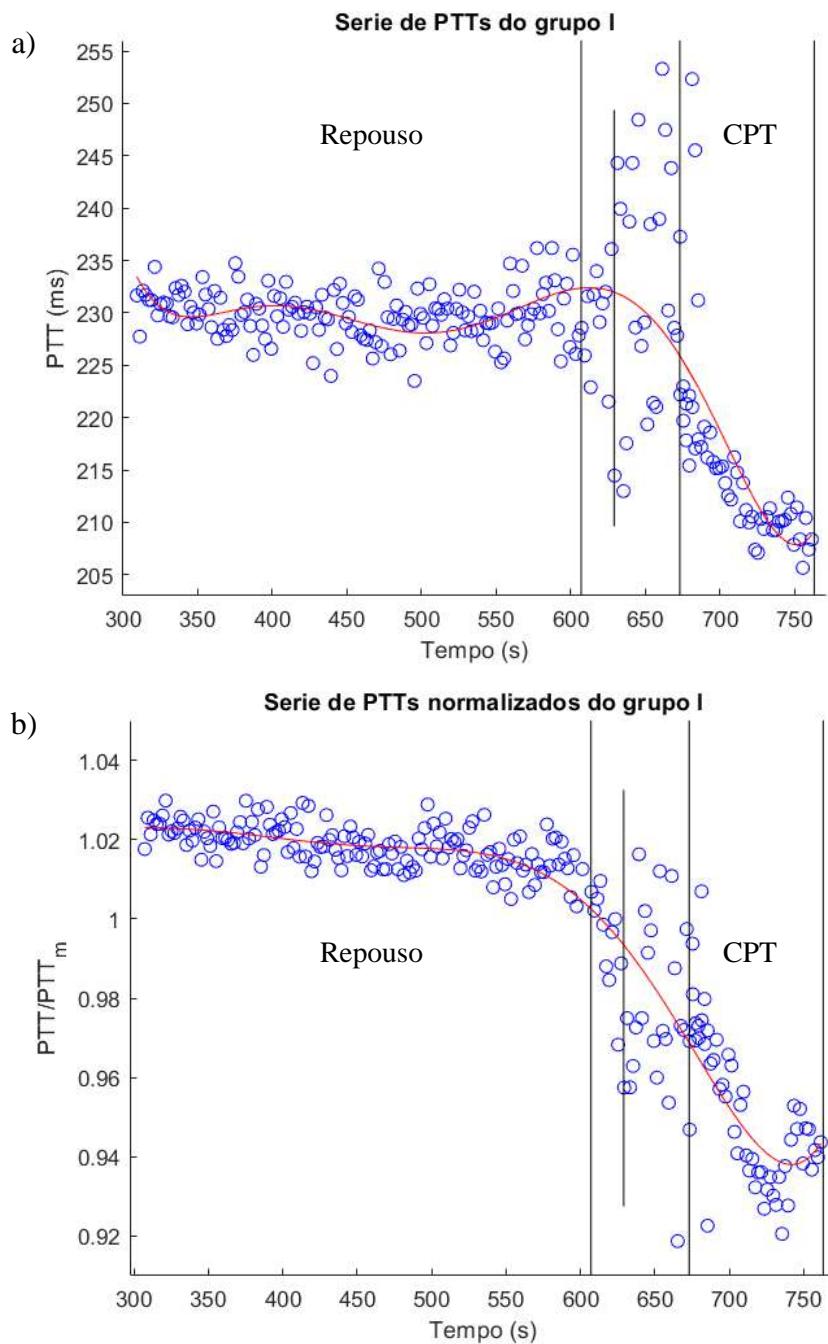


Figura 5.12 – Progressão dos *PTTs* do grupo I, a) em valores absolutos e b) relativos à média de cada voluntário. A linha parcial durante o intervalo entre o repouso e o CPT marca 22 s de intervalo, instante no qual o CPT já havia iniciado em 7 dos 9 voluntários do grupo I.

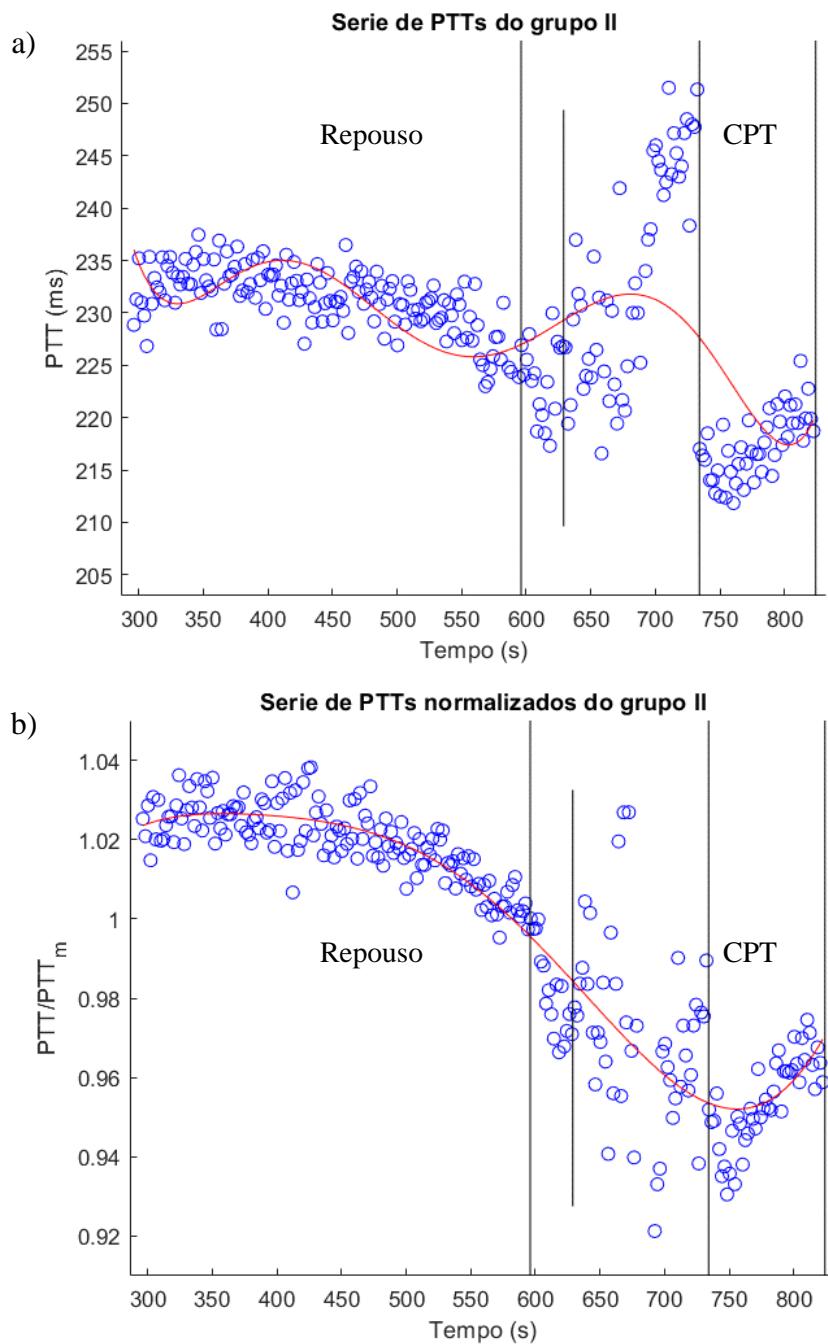


Figura 5.13 – Progressão dos PTTs do grupo II, a) em valores absolutos e b) relativos à média de cada voluntário. A linha parcial durante o intervalo entre o repouso e o CPT marca 33 s de intervalo, instante no qual o CPT já havia iniciado em 6 dos 9 voluntários do grupo II.

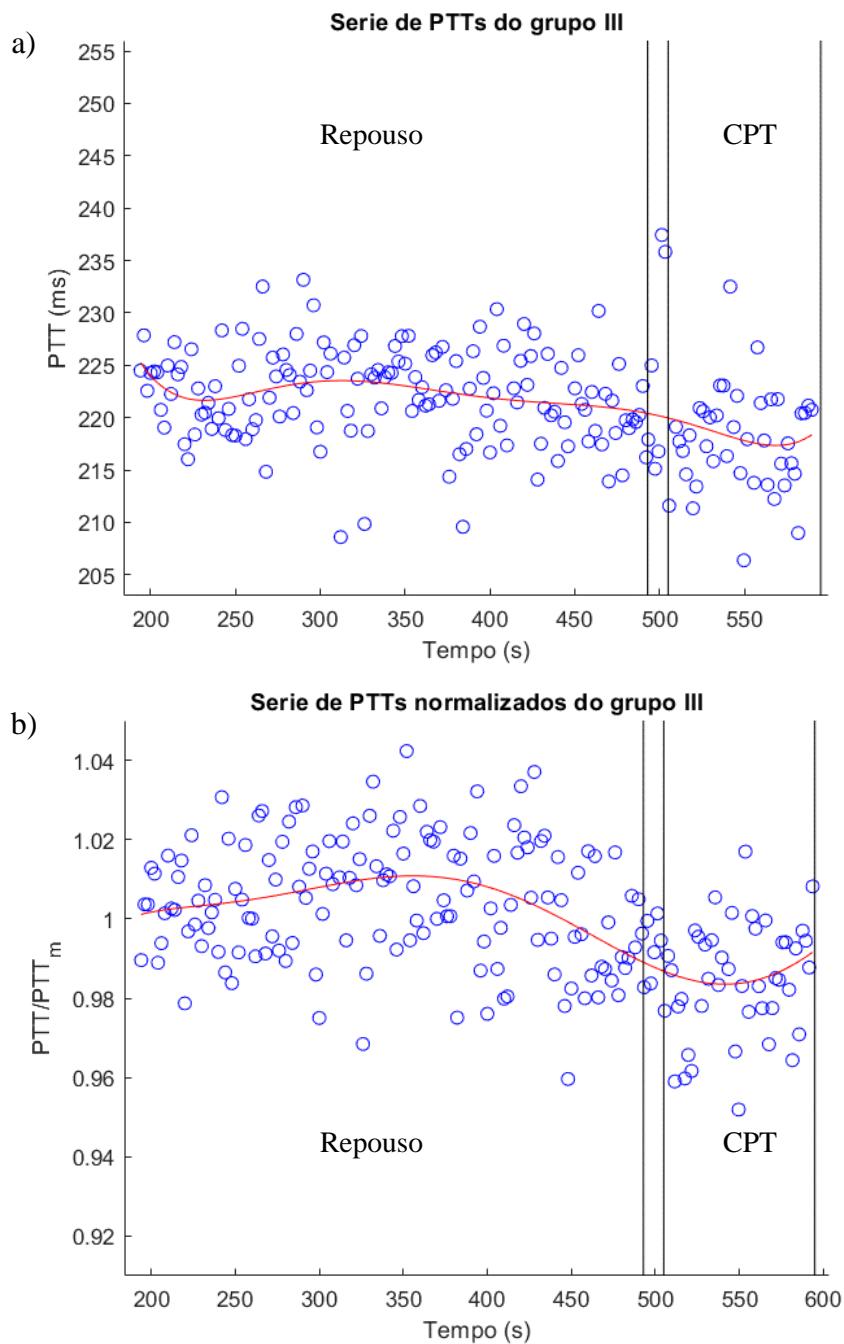


Figura 5.14 – Progressão dos PTTs do grupo III, a) em valores absolutos e b) relativos à média de cada voluntário.

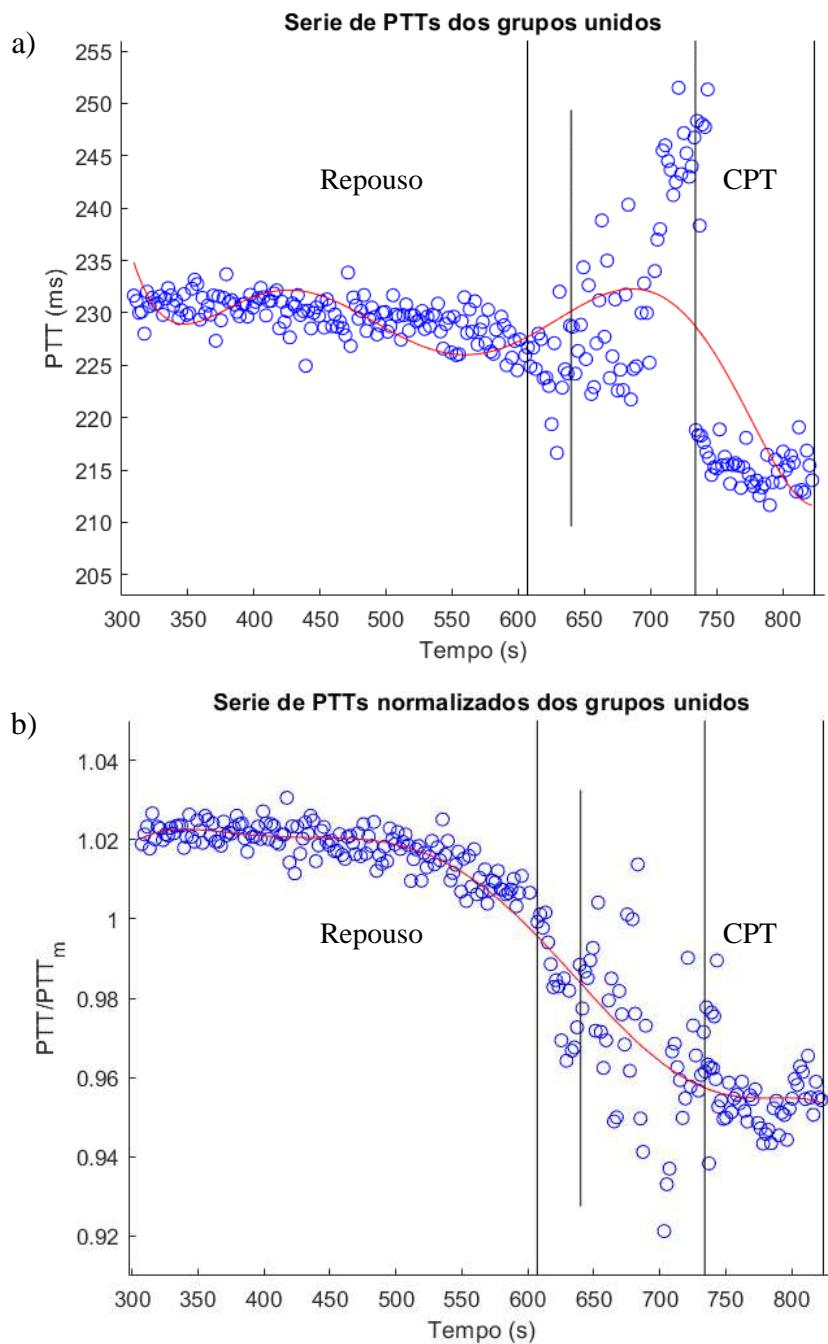


Figura 5.15 – Progressão dos PTTs de todos os grupos, a) em valores absolutos e b) relativos à média de cada voluntário. A linha parcial durante o intervalo entre o repouso e o CPT marca 33 s de intervalo, instante no qual o CPT já havia iniciado em 15 dos 20 voluntários.

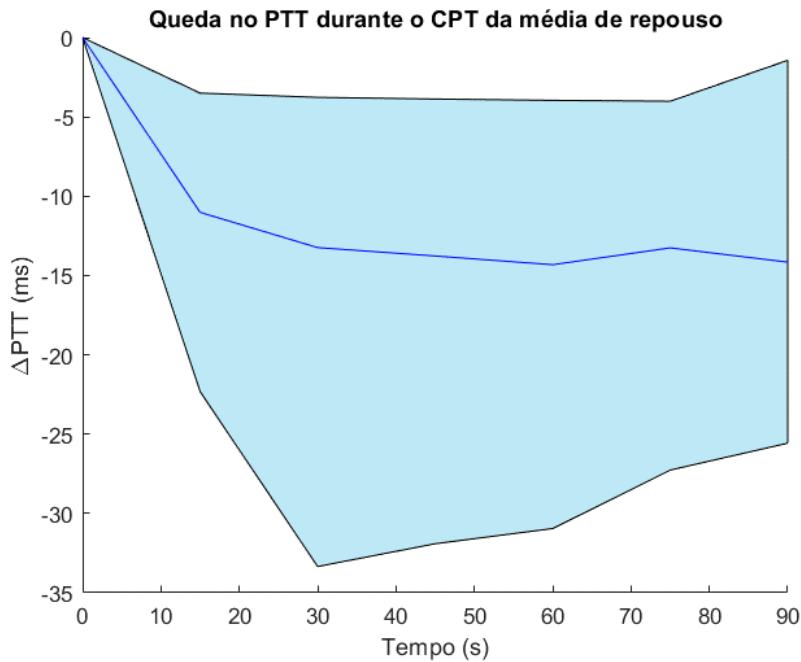


Figura 5.16 – Progressão da variação do *PTT* durante o *cold pressor test*. Os valores calculados foram a média das diferenças entre o *PTT* de CPT instantâneo e a média do *PTT* de repouso de cada voluntário, dentro de uma janela de 15 s, e a média desta diferença unindo todos os voluntários ( $N = 20$ ). Os valores individuais estiveram todos situados na área preenchida com azul claro, e o traçado em azul representa a média geral ao longo das janelas. A variação do *PTT* em todos os trechos do CPT foi estatisticamente menor que zero, em relação ao *PTT* basal médio.

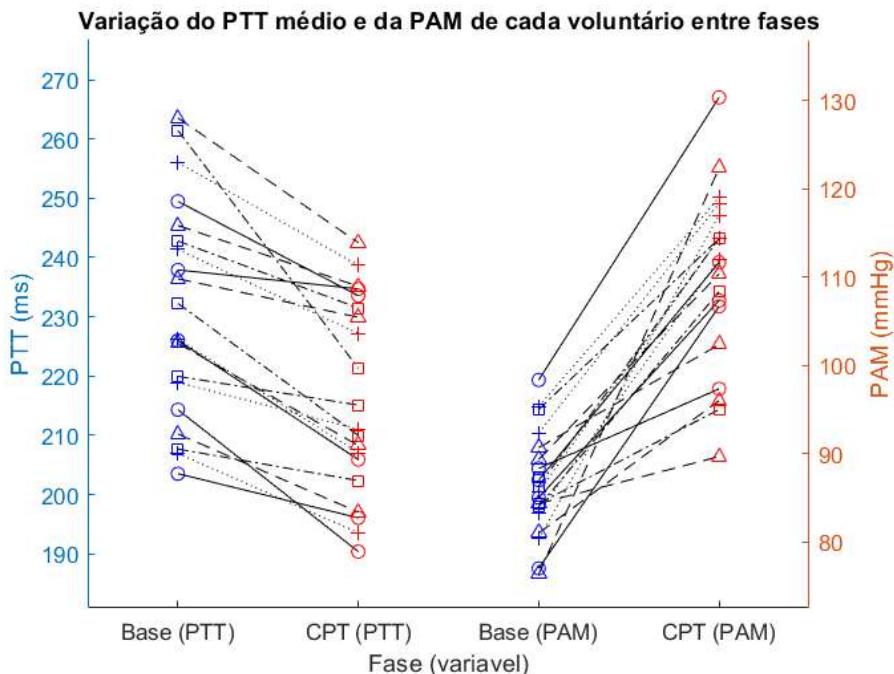


Figura 5.17 – *PTT* (à esquerda) e *PAM* (à direita) de cada voluntário na fase de repouso (base, em azul) e de CPT (em vermelho), com destaque para a variação de ambas as variáveis (em preto). Verificou-se queda no *PTT* e aumento na *PAM* para todos os 19 voluntários mantidos na pesquisa após as exclusões e que tiveram medidas das PAs durante ambas as fases.

A variação de sensibilidade destacada anteriormente teve peso sobre a medida do coeficiente de correlação entre as duas variáveis, levando a  $r_s = -0,39$ , um valor considerado baixo a mediano para o coeficiente de correlação (Figura 5.18). Ainda assim,

estatisticamente houve correlação entre as variáveis. A Tabela 5.11 exibe os coeficientes de correlação entre o *PTT* obtido nas fases unidas e a *PAS* e a *PAD*, além de representar tal coeficiente considerando a *PAM* com mais casas decimais. Por outro lado, o *PTT* não se correlacionou a outras variáveis cardiovasculares quando separado em fases, exceto o *PTT* de CPT, que teve correlação significativa com o *AIx* e o *AIx@75*, e cujos módulos dos coeficientes foram próximos do encontrado entre *PTT* e *PAM* utilizando ambas as fases:  $r_k = -0,3661$  e  $r_k = -0,4419$ , respectivamente (Figura 5.19). A Figura 5.20 expõe outro resultado inesperado, a correlação moderada/alta entre o *PTT* de repouso e CPT e o *IMC* dos voluntários – o mais surpreendente a princípio foi a correlação positiva entre as variáveis,  $r_k = 0,5053$  e  $r_k = 0,5474$ , respectivamente.

O  $\Delta PTT$ , ou seja, a variação do *PTT* entre o repouso e o CPT, não teve correlação linear com qualquer variável cardiovascular ou antropométrica coletada neste trabalho.

Os modelos de regressão linear multivariada com efeitos mistos estão contidos na Tabela 5.12, demonstrando que o *PTT* e a *PAM* do grupo estudado estão estatisticamente relacionadas após ajuste dos dados de acordo com as diferenças intragrupo. Já os modelos de regressão linear multivariada testados envolvendo as variáveis coletadas estão expostos na Tabela 5.13. Nota-se que os modelos que incluíram o *IMC* foram mais bem diferenciados de um modelo sem qualquer relação linear, e que em todos os modelos em que ele foi testado, houve relação estatisticamente significativa. A idade só teve influência independente no *PTT* no Modelo 1 (e com *p*-valor pouco abaixo de 0,05), porém nos Modelos 1 a 6 a interação da idade com o sexo relacionou-se diretamente com a variável-alvo, enquanto nos Modelos 1, 2, 5 e 6 o sexo também foi preditor independente da variável-alvo. A interação entre idade e *IMC* também teve impacto significativo no *PTT* nos Modelos 1 e 2. A relação entre o *PTT* e a *PAM* foi notada em todos os modelos, e sempre foi a variável que teve “maior significância estatística” (menor *p*-valor) sem considerar o termo constante dos modelos. Acima disso, nos Modelos 7 e 8 (com exclusão do *IMC*), o *PTT* foi a única variável capaz de explicar a variação da *PAM*.

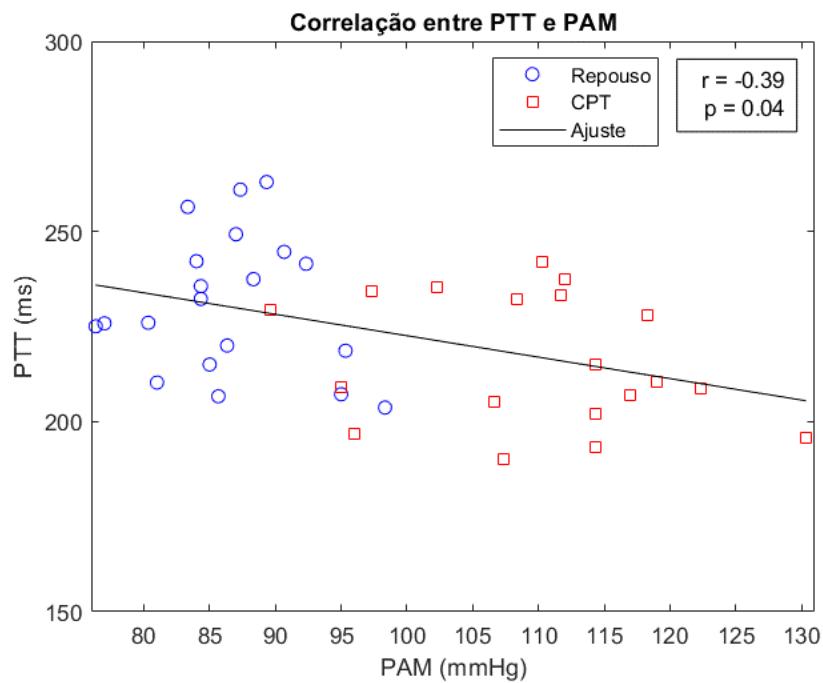


Figura 5.18 –  $PTT \times PAM$  de repouso (em azul) e de CPT (em vermelho) de todos os voluntários, e reta de ajuste (em preto) que relaciona as duas variáveis. No topo à direita, o coeficiente de correlação em nível considerado baixo a moderado, porém estatisticamente menor que zero ( $N = 39$ ).

Tabela 5.11 - Correlação entre  $PTT$  e as PAs, ambos obtidos durante as fases de repouso e CPT.

$PTT$	$PAS$		$PAD$		$PAM$	
	$r$	$p$	$r$	$p$	$r$	$p$
	-0,2573	0,1368	-0,4456	0,0245	-0,3896	0,0447

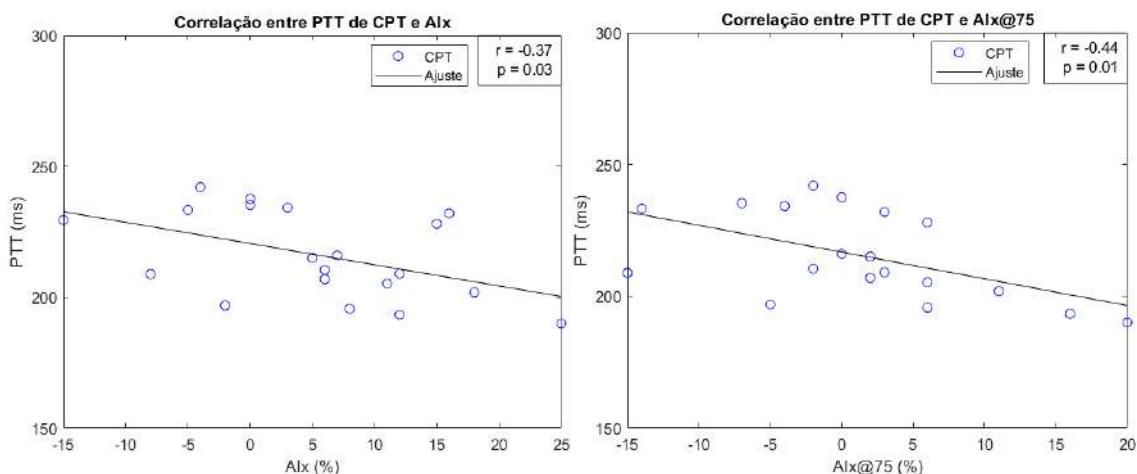


Figura 5.19 –  $PTT$  de CPT x  $Alx$  (em azul, gráfico à esquerda) e  $PTT$  de CPT x  $Alx@75$  (em azul, gráfico à direita) de todos os voluntários, e reta de ajuste (em preto) que relaciona as duas variáveis. No topo à direita de cada gráfico, o coeficiente de correlação em nível considerado baixo a moderado, porém estatisticamente menor que zero ( $N = 20$ ).

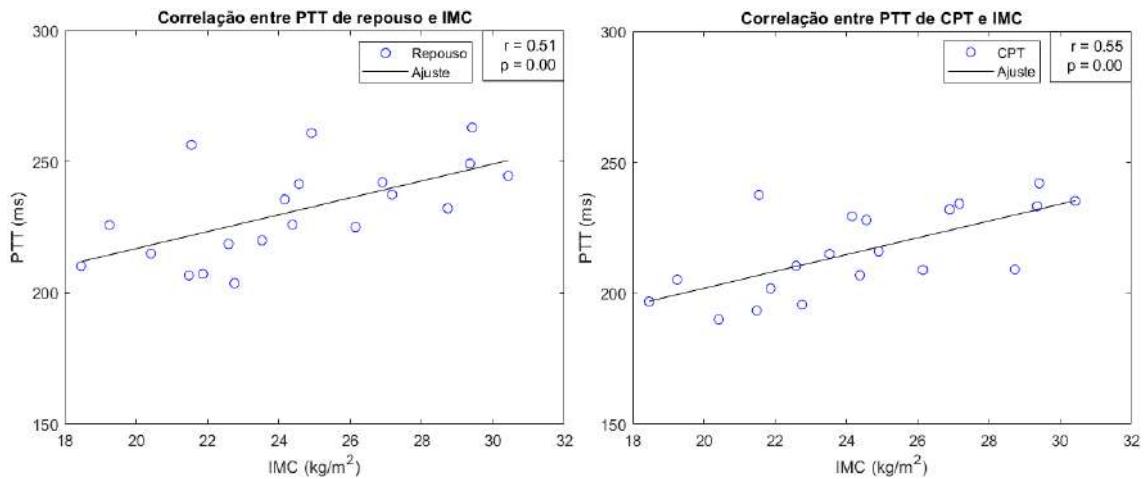


Figura 5.20 – PTT de repouso x IMC (em azul, gráfico à esquerda) e PTT de CPT x IMC (em azul, gráfico à direita) de todos os voluntários, e reta de ajuste (em preto) que relaciona as duas variáveis. No topo à direita de cada gráfico, o coeficiente de correlação em nível considerado moderado ou alto, e estatisticamente maior que zero ( $N = 39$ ).

Tabela 5.12 – Modelos de regressão linear multivariada com efeitos mistos, com  $\beta$  e  $p$  para as variáveis de efeito não-aleatório, com o PTT como saída no Modelo 1 e a PAM como saída no Modelo 2.

Modelo 1			Modelo 2		
Variável	$\beta$	$p$	Variável	$\beta$	$p$
Constante	276,7	$1,519 \cdot 10^{-29}$	Constante	169,5	$3,725 \cdot 10^{-8}$
PTT		Alvo	PTT	-0,3202	$5,769 \cdot 10^{-3}$
PAM	-0,5336	$7,120 \cdot 10^{-10}$	PAM		Alvo

Tabela 5.13 – Modelos de regressão linear multivariada, com  $\beta$  e  $p$ , com o PTT como saída (Modelos 1 a 4) e a PAM como saída (Modelos 5 a 8), incluindo o IMC (Modelos 1, 2, 5 e 6) e AIx (Modelos ímpares) ou AIx@75 (Modelos pares). A PAM está destacada nos modelos cuja saída foi o PTT, e vice-versa ( $N = 39$ ).

Modelo 1			Modelo 2		
Variável	$\beta$	$p$	Variável	$\beta$	$p$
Constante	-74,6	0,5659	Constante	-70,92	0,6005
PTT	Alvo		PTT	Alvo	
PAM	-0,6110	$5,577.10^{-7}$	PAM	-0,6131	$1,454.10^{-6}$
Idade	10,66	0,04005	Idade	10,54	0,05041
Sexo	-207,1	$6,499.10^{-5}$	Sexo	-205,8	$1,306.10^{-4}$
IMC	16,59	$8,674.10^{-3}$	IMC	16,22	0,01342
Idade*Sexo	8,400	$2,681.10^{-5}$	Idade*Sexo	8,360	$5,481.10^{-5}$
Idade*IMC	-0,5217	0,02964	Idade*IMC	-0,5161	0,03816
Geral	-	$4,72.10^{-11}$	Geral	-	$2,89.10^{-10}$
Modelo 3			Modelo 4		
Variável	$\beta$	$p$	Variável	$\beta$	$p$
Constante	276,2	$2,259.10^{-12}$	Constante	278,4	$6,363.10^{-12}$
PTT	Alvo		PTT	Alvo	
PAM	-0,5458	$5,240.10^{-4}$	PAM	-0,5691	$5,022.10^{-4}$
Idade	-0,4656	0,6078	Idade	-0,4623	0,6160
Sexo	-57,75	0,1238	Sexo	-58,01	0,1284
Idade*Sexo	3,146	0,03569	Idade*Sexo	3,188	0,03661
Geral	-	$9,45.10^{-7}$	Geral	-	$1,81.10^{-6}$
Modelo 5			Modelo 6		
Variável	$\beta$	$P$	Variável	$\beta$	$p$
Constante	222,3	$1,521.10^{-7}$	Constante	223,4	$2,669.10^{-7}$
PTT	-0,8376	$2,018.10^{-6}$	PTT	-0,8293	$4,121.10^{-6}$
PAM	Alvo		PAM	Alvo	
Idade	-0,4354	0,5802	Idade	-0,4251	0,5958
Sexo	-123,0	$2,491.10^{-3}$	Sexo	-119,43	$3,998.10^{-3}$
IMC	2,864	$8,383.10^{-4}$	IMC	2,728	$1,961.10^{-3}$
Idade*Sexo	5,051	$1,601.10^{-3}$	Idade*Sexo	4,955	$2,429.10^{-3}$
Geral	-	$1,44.10^{-4}$	Geral	-	$3.10^{-4}$
Modelo 7			Modelo 8		
Variável	$\beta$	$P$	Variável	$\beta$	$p$
Constante	169,5	$6,477.10^{-8}$	Constante	167,3	$1,671.10^{-7}$
PTT	-0,3202	$7,025.10^{-3}$	PTT	-0,3084	0,01096
PAM	Alvo		PAM	Alvo	
Geral	-	$7,030.10^{-3}$	Geral	-	0,011

# Capítulo 6

## Discussão

### 6.1 Circuitos Modificados

A fonte de corrente teve impedância de saída abaixo do esperado, o que pode ter ocorrido devido à corrente de polarização ( $I_{ABC}$ ) do OTA. No manual do CI, para  $I_{ABC} = 1 \text{ mA}$  a resistência de saída está entre 1 e 2 M $\Omega$  e a capacitância de saída é de aproximadamente 5 pF, resultando em impedância de saída de 446,93 k $\Omega$  em 50 kHz. Entretanto, a corrente de polarização utilizada no circuito esteve próxima de  $I_{ABC} = 1,1 \text{ mA}$ , além da faixa cuja resistência e capacitância de saída foram especificadas, com tendência de queda na impedância de saída para esta corrente de polarização.

### 6.2 Validação da Bioimpedância

As variações de bioimpedância no repouso e no CPT, de  $18,4 \pm 6,4 \text{ m}\Omega$  e  $17,0 \pm 4,9 \text{ m}\Omega$ , respectivamente, estiveram abaixo de trabalhos na literatura como CHO *et al.* (2009), um pouco acima de 100 m $\Omega$ , e HUYNH *et al.* (2018), de quase 300 m $\Omega$ . Porém, mais próximos de outros trabalhos (IBRAHIM *et al.*, 2017, 2018a, 2019; IBRAHIM; JAFARI, 2018, 2019), que apresentaram valores de cerca de 50 m $\Omega$ . Uma causa imaginável para esta diferença é a posição um pouco mais distante do eletrodo de referência para a excitação de corrente, na região dorsal do punho. O trabalho de IBRAHIM *et al.* (2019) mostrou que a posição dos eletrodos de excitação de corrente e captação de tensão empregados na detecção da impedância radial tem influência na amplitude e na forma do sinal obtido. Nesse trabalho, ele utilizou ultrassom *Doppler* para detectar o caminho da artéria radial por meio do fluxo, e após isso comparou o parâmetro acima e outros relacionados à medida do *PTT* com eletrodos sobre a artéria e fora dela, mais para o centro do antebraço. Possivelmente, além da maior distância de um dos eletrodos de excitação, as posições do outro eletrodo de excitação e dos dois eletrodos de captação não estiveram alinhadas à artéria radial em todos os voluntários, o que teria levado às diferenças entre eles.

Foi verificado em CHO *et al.* (2009) que a *FC* obtida apenas por um dos sinais de bioimpedância captados (não especificado qual) teve correlação muito forte com a obtida com um medidor comercial ( $R^2 = 0,982$ ). Neste trabalho, a comparação foi com a *FC* encontrada com o ECG projetado e montado no próprio trabalho, que a princípio não levaria à validação ideal, porém o sinal de ECG já foi largamente estudado, assim como as técnicas simples de aquisição do mesmo, sendo possível assumir que o sistema aqui desenvolvido é confiável e capaz de ser utilizado para o estudo do sinal de bioimpedância e do *PTT* calculado a partir de ambos os sinais.

### **6.3 Avaliação do *PTT***

As variáveis vasculares estudadas, o *PTT*, a *PAM* e o *AIx/AIx@75*, apresentaram em parte comportamento dentro do esperado e já encontrado na literatura. A progressão temporal do *PTT* consistiu em estabilidade do início até um pouco antes do fim do repouso e queda leve ao fim do repouso, de comportamento não-uniforme durante o intervalo entre repouso e CPT (desde casos de queda intensa a elevação do *PTT* acima do basal), e de queda consistente até o meio da duração do CPT, com alguns casos em que o *PTT* retornou a aumentar a valores próximos dos encontrados no repouso.

A estabilidade durante quase todo o repouso era esperada, enquanto a queda ao fim do mesmo pode ter sido causada pela proximidade do início do CPT induzindo tensão emocional no indivíduo, que por sua vez pode ter aumentado a atividade simpática, como verificado em HEY *et al.* (2009). Esse último comportamento foi visto no intervalo entre o repouso e o CPT nos grupos I e II provavelmente pela mesma causa – os valores muito dispersos em parte deste intervalo, apresentados nas Figuras 5.12 e 5.13, foram explicados pela menor parcela de voluntários que tiveram tal intervalo mais longo, além de o *PTT* de alguns destes voluntários ter sido notadamente mais alto que a média geral, como o voluntário 3, ou notadamente mais baixo que a média geral, como o voluntário 14 (Tabela 5.10). Apesar das diferenças individuais, todos os voluntários continuaram com seu *PTT* em queda durante o CPT. Durante esta fase foram encontradas diferentes reatividades na queda e respostas de compensação no retorno, sendo notado que houve tendência de queda durante quase todo o CPT para o grupo I, enquanto no grupo II o *PTT* iniciou baixo no CPT e depois mostrou tendência de aumento, porém mantendo-se abaixo do basal. Após a vasoconstrição para que menos sangue fluísse pela região resfriada, reduzindo a perda de calor para o ambiente, dois efeitos contrários podem ter atuado na compensação: leve vasodilatação após algum tempo para elevação da temperatura interna da região

exposta ao frio, preservando os tecidos locais e reduzindo a dor normalmente associada à exposição ao frio intenso do CPT (KOEPPEN; STANTON, 2018a); o outro mecanismo consiste simplesmente no barorreflexo, que naturalmente atua de maneira contrária ao aumento da *PAM* que ocorreu no CPT, e com leve variação desta pressão na direção da condição basal, as artérias e arteríolas distendem-se menos, elevando o *PTT*. A monitoração das PAs batimento-a-batimento durante todo o experimento poderia ser um marcador mais sensível dos controles secundários. O real efeito do período de antecipação não foi avaliado, de forma que é possível, no máximo, inferir causas para o comportamento encontrado – novamente, a monitoração contínua das PAs poderia acompanhar a resposta de cada voluntário de forma conjunta ao *PTT*, tornando a avaliação mais robusta. Além da monitoração, seria necessário replicar intervalos entre o repouso e o CPT mais próximos em todos os voluntários, porém cada intervalo foi regido simplesmente pelo tempo para acomodação do recipiente com água e gelo e do acompanhamento do voluntário para a imersão da mão esquerda no recipiente.

A variação da média geral do *PTT* do repouso para cada intervalo de 15 s do CPT teve forma similar à verificada por MOL *et al.* (2020) na diferença entre o *PTT* do dedo indicador e do pulso. A associação com essa variável foi inesperada, porque a diferença medida no trabalho da literatura busca eliminar a influência do *PEP*, que está presente no *PTT* medido no trabalho aqui desenvolvido. Por outro lado, os valores em si da queda estiveram mais próximos dos encontrados considerando apenas o *PTT* do indicador, cuja mediana esteve entre -10 ms e -20 ms, porém com maior variabilidade na queda do *PTT* em relação à média de repouso.

Como esperado, houve queda estatisticamente significativa no *PTT* médio durante o CPT para todos os voluntários, aliado ao aumento nas pressões sistólica e diastólica, resultando também, claramente, em aumento da *PAM*. Ao lado deste fato, o *PTT* médio geral do grupo também foi estatisticamente menor no CPT que no repouso, assim como a *PAM* média geral do grupo foi estatisticamente maior, apesar da variabilidade intragrupo à qual a pesquisa esteve exposta, devida ao tamanho amostral reduzido. Soma-se a isso também a queda de *PTT* encontrada, de cerca de 14,7 ms, ter mesmo valor da detectada por OBRIST *et al.* (1979), também medida de maneira não-invasiva na artéria radial, mas que por sua vez com sinal pressórico obtido com tonômetro. Tal queda também esteve próxima da detectada pelo trabalho de HUGGINS; RAKOBOWCHUK (2019).

O *PTT* médio de repouso do grupo encontrado neste trabalho foi de 231 ms. Tal valor esteve acima do encontrado por ZHANG *et al.* (2011), de cerca de 130 ms e 115 ms para homens e mulheres jovens. Esse trabalho mencionado utilizou apenas um sinal de pressão e marcou o intervalo entre o pico sistólico da onda incidente e o da onda refletida; isto justifica que seus valores tenham sido menores, dado que a artéria radial está próxima da periferia que refletirá a onda incidente. O *PTT* de 231 ms também esteve acima da faixa encontrada por POLLAK; OBRIST (1983) (médias individuais de homens jovens de 158 ms a 219 ms), o que é explicável pelo fato de, apesar do uso da onda Q do ECG como marcador do início do ciclo cardíaco, que aumentaria o *PTT* em relação à medida com a onda R, o outro ponto fiducial foi o “pé” da onda de pressão, que ocorre aproximadamente no pico da 2<sup>a</sup> derivada do sinal original, de forma precoce quando comparada à ocorrência do pico do sinal original. É possível citar outras pesquisas que encontraram *PTT* médio menor que o presente trabalho, como HEY *et al.* (2009), que utilizaram a onda R do ECG e o ponto da tangente de máxima inclinação do sinal de PPG no dedo indicador de 12 voluntários de 16 anos a 19 anos, e obtiveram *PTT* basal de 201,2 ms; como também CHAN *et al.* (2007) e o *PTT* médio de 190 ms, obtido com a onda R e o “pé” da 1<sup>a</sup> derivada do sinal de PPG em 11 indivíduos saudáveis entre 18 e 44 anos; assim como em WONG *et al.* (2009), cuja média encontrada foi de 217,1 ms, também abaixo da vista neste trabalho, obtida em 41 voluntários de 21 a 34 anos por meio do pico da derivada do ECG e do pico da derivada do PPG; além de YANG *et al.* (2019), que uniram um *smartphone* que monitora sinal de sismocardiografia (SCG) e girocardiografia (GCG) por meio de seus acelerômetros e giroscópios, respectivamente, à detecção do pico do sinal de PPG no dedo indicador, obtendo *PTT* de 137,1 ms a 208,8 com SCG-PPG e de 142,5 ms a 206,3 ms com GCG-PPG em 20 adultos com idade média de 24,6 anos. O fato de o *PTT* encontrado nesta pesquisa ser maior que os achados dos trabalhos mencionados neste parágrafo, mesmo considerando o uso do pico do sinal como ponto fiducial e em ponto mais distal, pode ser explicado pelo uso de sinais diferentes.

Podemos considerar, por exemplo, os resultados encontrados em IBRAHIM *et al.*, (2017, 2018a); IBRAHIM; JAFARI, (2018, 2019), que utilizaram ECG e algumas variações de arranjos de eletrodos na artéria radial e ulnar para estimar o *PTT* com sinal de bioimpedância, obtendo *PTT* variando de menos de 200 ms (normalmente, valores menores ocorreram durante intervenção no voluntário, como uso de bicicleta ergométrica em IBRAHIM; JAFARI, 2018, 2019, ou flexões em IBRAHIM *et al.*, 2018a, ou até elevação do braço em IBRAHIM *et al.*, 2017) a mais de 300 ms em diferentes voluntários,

inclusive encontrando *PTT* medido da forma expressa acima ocasionalmente maior que o obtido com PPG em dedo da mão, em pelo menos 2 trabalhos (IBRAHIM *et al.*, 2018a; IBRAHIM; JAFARI, 2018). Por outro lado, o atraso de grupo entre ECG e bioimpedância deduzido neste trabalho pode ter sido menor que o correto, além de ter sido aplicada também normalização por altura no *PTT*, que de fato é necessária para reduzir distorções entre diferentes distâncias arteriais (assumindo que os vasos aumentam com a altura).

As correlações entre *PTT* e *PAS*, *PAD* e *PAM* encontradas neste trabalho permitiram alguns questionamentos e suposições. Primeiramente, a princípio era esperado que a maior correlação encontrada entre as 3 apresentadas seria entre o *PTT* e a *PAS*, uma vez que o método de coleta do *PTT* deste trabalho, utilizando a onda R do ECG como marcador do início do ciclo cardíaco, produz o parâmetro chamado de *PAT* em diversos trabalhos, incluindo o *PEP*. Por englobar também o *PEP*, que é um parâmetro cardíaco, e a *PAS* sofrer mais influência de fatores como contratilidade cardíaca que a *PAD* e a *PAM*, seria esperado que o *PTT* (ou *PAT*) e a *PAS* obtidos neste trabalho apresentassem correlação mais expressiva que as outras duas combinações. Porém, como a manobra aplicada induz resposta simpática com maior efeito sobre os vasos que sobre o coração, induzindo vasoconstrição, faz sentido que a resistência aumentada durante o CPT eleve o patamar inicial da PA, que é a *PAD*, e, como a resistência é muito mais alteradaativamente que a complacência arterial, esta mais relacionada à variação entre pressões mínima e máxima, também é compreensível o efeito ser melhor detectado na *PAM* que na *PAS*. Deve-se lembrar que a variação entre *PAS* de repouso para CPT foi maior que ambas as outras pressões nos voluntários, porém a concordância entre os valores da *PAS* e do *PTT* foi a menor das três testadas.

A pressão mais interessante a ser estudada neste trabalho, que valeu-se de medições do *PTT* em jovens saudáveis em repouso e durante manobra simpático-excitatória, foi a *PAM*, por esta ser mais diretamente ligada à resistência arterial, que é modulada pelo controle simpático. A *PAS* e a *PAD* foram utilizadas primeiro para a estimativa da *PAM* da maneira clássica, e também para ampliar a capacidade de comparação deste trabalho com publicações na literatura, pois a quantidade de produções acadêmicas que buscam correlacionar *PTT* a *PAS* e *PAD*, assim como desenvolver estimadores destas pressões com o *PTT* é muito maior que a quantidade de produções com foco na *PAM*. Ainda assim, a coleta das PAs durante apenas um momento do repouso e do CPT impossibilitou a comparação com diversos trabalhos que tiveram monitoração em tempo real do sinal de pressão ou de sinal de morfologia próxima, como a PPG (após

calibração com sensor de pressão), porque estes trabalhos frequentemente buscaram correlações e/ou ajustes (regressões) entre *PTT* e PA de maneira individual, e com muitos pontos para melhor estimativação dos parâmetros. Entretanto, é possível considerar os valores de correlação encontrados neste trabalho e verificar os achados de trabalhos como: OBRIST *et al.* (1979), que obtiveram  $r$  mediano de -0,85 entre *PTT* e *PAS*, e de -0,3 entre *PTT* e *PAD*, para 14 voluntários cuja artéria radial foi monitorada de forma não-invasiva por tonômetro; em BUXI *et al.* (2017) o *PAT* e o *PTT* de 6 voluntários (homens) saudáveis entre o arco aórtico, monitorado com radar, e as artérias carótidas/subclávias, cuja bioimpedância foi medida durante o experimento, resultaram em  $r$  médio acima de -0,33 em todas as combinações de *PAT/PTT* e PAs, com destaque para *PAT* vs *PAS*, cuja correlação foi de -0,66 – as correlações do artigo da literatura comportaram-se basicamente de maneira oposta ao verificado neste trabalho, em parte justificável pela manobra empregada no protocolo, de uso de bicicleta ergométrica, que influencia mais o desempenho cardíaco na contração que a rigidez arterial, este fator, por sua vez, tem peso maior no *PAT* e na *PAS* que no *PTT* e na *PAD/PAM*. Os resultados dos trabalhos mencionados foram originados de combinações de estímulos diferentes do CPT, como em OBRIST *et al.* (1979), no qual além do CPT, foi apresentado um filme pornográfico heterossexual e realizado um teste de choque (em momentos distintos), e no trabalho de BUXI *et al.* (2017), em que houve exercício em bicicleta ergométrica; além disso a busca por correlação entre *PTT* e uma das PAs por voluntário remove o efeito da variabilidade intragrupo, produzindo normalmente resultados mais altos que a correlação grupal, uma vez que tanto a rigidez arterial basal quanto a reatividade de cada voluntário são individuais.

Outras correlações que se mostraram significativas neste trabalho foram entre *PTT* durante o CPT e *AIx*, entre *PTT* durante o CPT e *AIx@75*, e entre *PTT* durante cada fase e o *IMC*. A falta de medida do *AIx* e do *AIx@75* durante o CPT impediu que fosse testada correlação entre o *PTT* e o Índice de Aumento de pressão para uma faixa mais larga de valores de ambas as variáveis. Porém, ao menos foi possível teorizar que os voluntários que apresentaram propagação mais rápida da onda de pressão refletida tiveram menor tempo de trânsito durante excitação simpática, o que faz sentido uma vez que a rigidez “de partida” encontrada no repouso já está elevada, de maneira que a distensão das artérias durante o aumento pressórico torna-se mais notada por meio do *PTT*. Já a correlação entre *PTT* e *IMC*, apesar de contrária ao que tem sido reportado na literatura, faria sentido considerando que todos os voluntários eram saudáveis, e o *IMC* elevado de alguns

indivíduos entre pessoas saudáveis pode representar um desenvolvimento muscular maior, atrelado à prática frequente de exercícios físicos. Entretanto, como não houve avaliação quanto à frequência e à intensidade de exercícios físicos praticados por cada componente da amostra, não é possível afirmar se a faixa de valores de *IMC* seguia tal prática de exercícios.

Como esperado, a *PAM* teve presença significativa em todos os modelos de regressão linear com o *PTT* como variável-alvo, e vice-versa. Tal comportamento ocorreu tanto nos modelos que consideraram o impacto das individualidades dentro do grupo sobre o *PTT* e a *PAM*, quanto nos modelos que não controlaram este efeito, mas que englobaram parâmetros antropométricos e *AIx/AIx@75*. A primeira explicação para os resultados é a relação conhecida pela academia entre *PTT* e as PAs. Já a segunda explicação passa pelo procedimento de união dos resultados das fases de repouso e CPT, que expandiu com sucesso a faixa de valores do *PTT* até menores valores e da *PAM* até maiores valores. Uma vez que as variáveis antropométricas não variam com o CPT e o *AIx* e o *AIx@75* foram medidos apenas durante o repouso, tais valores foram repetidos e então relacionados aos valores de *PTT* e *PAM*, de maneira que apenas *PTT* e *PAM* tiveram pares de pontos distintos para ambas as fases, o que facilita a detecção de uma relação entre tais variáveis. A expansão dos valores dos pares (*PAM*, *PTT*) mencionada acima demonstra que a manobra de CPT foi bem-sucedida na elevação da rigidez arterial. Além disso, a força da influência da manobra é verificada na maior significância estatística destas variáveis em todos os modelos em relação às outras utilizadas, exceto pela constante do ajuste. Foi verificado que, empregando modelo linear entre *PTT* (no caso *PAT*) e *PAM*, ŠPULÁK *et al.* (2011) *apud* SHARMA *et al.* (2017) encontraram correlação marcando pico do sinal de PPG, marcando o ponto médio do trecho de subida do PPG, e marcando o “pé” da onda. O estudo realizado aqui neste trabalho conseguiu boa aderência do modelo aos parâmetros dos voluntários estudados.

## 6.4 Limitações

Como mencionado anteriormente, algumas escolhas para execução da pesquisa no cenário pandêmico resultaram em limitações no trabalho como todo.

Primeiramente, o objetivo original, de aplicar o sistema eletrônico e o processamento digital desenvolvidos em grupos de adultos jovens a idosos, e em grupos de saudáveis e pessoas com doenças vasculares e/ou comorbidades, teve de ser substituído pela indução de vasoconstrição por meio da manobra de CPT. Essa restrição limitou o

tamanho e a variedade de indivíduos da amostra, o que não garante reprodutibilidade nas parcelas não avaliadas, além de provavelmente ter limitado as análises de correlação entre *PTT* e variáveis antropométricas.

Em segundo lugar, com intuito de simplificar o protocolo, apenas o ECG e a bioimpedância foram coletados batimento a batimento, com as PAs sendo medidas em apenas um momento de repouso e outro durante o CPT, o que impediu que a reatividade das pressões de cada indivíduo ao CPT fosse avaliada, além de ter impedido um cálculo de correlação entre *PTT* e *PAM* individuais.

Outra limitação da avaliação do sistema foi a falta de medida de *PTT* ou *VOP* com equipamento comercial, o que foi impossível pela especificação do equipamento *SphygmoCor®* disponível para a pesquisa (o modelo utilizado apenas realizava análise de onda, com só uma onda de pressão).

E, por último, foi decidido realizar a manobra de CPT da maneira mais documentada na literatura, com a imersão de uma das mãos; outra opção seria a imersão de um ou dois pés, esta opção já reproduzida na literatura, porém em menos trabalhos – esta decisão impediu que o sistema de bioimpedância fosse posicionado ao mesmo tempo em que a curva pressórica fosse captada com o *SphygmoCor®*, o que permitiria verificar a reatividade do *AIx* e do *AIx@75* de cada indivíduo à manobra de CPT.

# **Capítulo 7**

## **Conclusão e Trabalhos Futuros**

### **7.1 Conclusão**

O objetivo geral foi atingido, uma vez que os sistemas analógicos foram desenvolvidos, testados em bancada e, unidos do sistema de aquisição e do processamento digital também desenvolvido neste trabalho, foram aplicados em voluntários jovens e saudáveis em condição de repouso e de estresse simpático, neste trabalho na forma do CPT, e a variável que buscou-se estudar, o *PTT*, pôde ser medida com sucesso. Tal sucesso foi verificado devido à proximidade dos valores de *PTT* obtidos neste trabalho dos encontrados em alguns trabalhos da literatura; à reatividade desta variável à manobra excitatória de forma condizente com o esperado; e à correlação entre *PTT* e *PAM* considerando os valores obtidos em repouso e durante CPT.

### **7.2 Trabalhos Futuros**

Em trabalhos futuros, o sistema desenvolvido certamente poderá ser aplicado em todos os grupos de interesse para a avaliação de rigidez arterial. O sistema poderá incluir dois pontos de medida de bioimpedância, o que permitirá medir a *VOP* local se também for medido o caminho arterial, a princípio da artéria radial. Apesar de a medição superficial dos caminhos arteriais do tórax ser mais susceptível a erros, e ocasionalmente alguns trechos medidos devem ser ajustados, incluir esta medida possibilitará também uma estimativa da *VOP* dos vasos centrais complacentes, que normalmente são mais acometidos pelo envelhecimento natural e aterosclerose. Além disso, para que a aplicabilidade deste método possa ser ampliada, é de grande importância que o projeto de versões miniaturizadas seja foco no futuro, como visto em alguns outros trabalhos na literatura. Tal miniaturização pode ocorrer por meio da redução do espaço físico dos circuitos, seja por novos *layouts* ou até por desenvolvimento dos circuitos em *wafer* próprio, ou por meio da mudança dos eletrodos e dos cabos empregados. Em último lugar, é interessante buscar a extração de outros parâmetros dos sinais de bioimpedância,

procedimento que foi adotado por alguns trabalhos relatados e que serviram para tornar a medida de *PTT* mais robusta, e foram utilizados também em modelos de redes neurais artificiais para predição das PAs, outra aplicabilidade que já é explorada pelo *PTT* na academia.

Com a correção das limitações citadas anteriormente e a evolução de pesquisas nos caminhos mencionados acima, o método de avaliação da rigidez arterial com o *PTT* provavelmente será capaz de ser inserido e difundido na avaliação clínica do dia-a-dia, até mesmo em aplicações portáteis individualizadas.

# Referências

- AGGARWAL, G.; CHERUIYOT, I.; AGGARWAL, S.; *et al.* “Association of Cardiovascular Disease With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity: A Meta-Analysis”. **Current Problems in Cardiology**, v. 45, n. 8, pp. 1- 14 (100617), 2020.
- ALAM MEDICAL. **Alam Medical | Complior | Home**. Disponível em: <<http://www.complior.com/>>. Acesso em: 4 dez. 2019.
- ARIA, S.; ELFARRI, Y.; ELVEGÅRD, M.; *et al.* “Measuring blood pulse wave velocity with bioimpedance in different age groups”. **Sensors (Switzerland)**, v. 19, n. 4, pp. 1- 10 (850), 2019.
- Artery - Wikipedia**. Disponível em: <<https://en.wikipedia.org/wiki/Artery>>. Acesso em: 23 nov. 2019.
- ARTHUR, C. M.; KATKIN, E. S.; MEZZACAPPA, E. S. “Cardiovascular Reactivity to Mental Arithmetic and Cold Pressor in African Americans, Caribbean Americans, and White Americans”. **Annals of Behavioral Medicine**, v. 27, n. 1, pp. 31–37, 2004.
- ASMAR, R. **Arterial stiffness and pulse wave velocity clinical applications**. 1 ed. Paris, Elsevier, 1999.
- ATCOR. **AtCor – AtCor Medical**. Disponível em: <<https://atcormedical.com/about/atcor/>>. Acesso em: 4 dez. 2019.
- B&K PRECISION CORPORATION. **Model 4001A, 4003A Sweep Function Generator**. Yorba Linda, B&K Precision Corporation, 2019. Disponível em: <[https://bkpmmedia.s3.amazonaws.com/downloads/manuals/en-us/400xA\\_manual.pdf](https://bkpmmedia.s3.amazonaws.com/downloads/manuals/en-us/400xA_manual.pdf)>. Acesso em: 2 dez. 2019.
- BÆK, D. B.; LADING, L.; MEMBER, S. “Quantitative Determination of Arterial Pulse Wave Velocity by Non - interfering Bioimpedance Sensing”. In: **Proceedings of the 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS - 2011**, v. 1, pp. 6442–6445, Boston, USA, IEEE, dez. 2011.
- BANG, S.; LEE, C.; PARK, J.; *et al.* “A pulse transit time measurement method based on electrocardiography and bioimpedance”. In: **Proceedings of the 2009 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference, BioCAS 2009**, v. 1, pp. 153–156, Beijing, China, IEEE, dez. 2009.
- BARROSO, W. K. S.; RODRIGUES, C. I. S.; BORTOLOTTO, L. A.; *et al.* “Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020”. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, pp. 516–658, 2021.
- BELLINAZZI, V. R.; SPOSITO, A. C.; SCHREIBER, R.; *et al.* “Response to cold

pressor test predicts long-term changes in pulse wave velocity in men". **American Journal of Hypertension**, v. 27, n. 2, pp. 157–161, 2014.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Berne R., Levy M.: Fisiologia**. 3 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Berne R., Levy M.: Fisiologia**. 6 ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2009.

BONETTI, P. O.; PUMPER, G. M.; HIGANO, S. T.; *et al.* "Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia". **Journal of the American College of Cardiology**, v. 44, n. 11, pp. 2137–2141, 2004.

BORNER, A.; MURRAY, K.; TROTTER, C.; *et al.* "Baseline aortic pulse wave velocity is associated with central and peripheral pressor responses during the cold pressor test in healthy subjects". **Physiological Reports**, v. 5, n. 14, pp. 1- 10 (e13357), 2017.

BRAMWELL, J. C.; DOWNING, A. C.; HILL, A. V. "The effect of blood pressure on the extensibility of the human artery". **Heart**, v. 10, pp. 289–300, 1923.

BRAUNWALD, E. **Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**. 4 ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1992.

BUXI, D.; REDOUT, J. M.; YUCE, M. R. "Blood Pressure Estimation Using Pulse Transit Time from Bioimpedance and Continuous Wave Radar". **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 64, n. 4, pp. 917–927, 2017.

CAMPO, D.; KHETTAB, H.; YU, R.; *et al.* "Measurement of Aortic Pulse Wave Velocity With a Connected Bathroom Scale". **American journal of hypertension**, v. 30, n. 9, pp. 876–883, 2017.

CHAN, G. S. H.; MIDDLETON, P. M.; CELLER, B. G.; *et al.* "Change in pulse transit time and pre-ejection period during head-up tilt-induced progressive central hypovolaemia". **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 21, n. 5, pp. 283–293, 2007.

CHEQUER, G.; NASCIMENTO, B. R.; NAVARRO, T. P.; *et al.* "Espessamento médio-intimal da carótida e função endotelial na doença arterial coronariana". **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 2, pp. 84–90, 2006.

CHO, M. C.; KIM, J. Y.; CHO, S. H. "A bio-impedance measurement system for portable monitoring of heart rate and pulse wave velocity using small body area". In: **Proceedings of the 2009 IEEE International Symposium on Circuits and Systems**, v. 1, pp. 3106–3109, Taipei, Taiwan, IEEE, jun. 2009.

CHUNG, J. W.; LEE, Y. S.; KIM, J. H.; *et al.* "Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy Korean subjects". **Korean Circulation**

**Journal**, v. 40, n. 4, pp. 165–171, 2010.

COKKINOS, D. V; HEIMONAS, E. T.; DEMOPOULOS, J. N.; *et al.* “Influence of heart rate increase on uncorrected pre-ejection period / left ventricular ejection time (PEP / LVET ) ratio in normal individuals”. **Heart**, v. 38, n. 7, pp. 683–688, 1976.

**COVIDIEN/KENDALL. Eletrodos Kendall.** São Paulo, Covidien/Kendall - Medtronic, 2010. Disponível em:

<[https://cdn.awsli.com.br/463/463473/arquivos/Portfolio Novo - Meditrace.pdf](https://cdn.awsli.com.br/463/463473/arquivos/Portfolio%20Novo%20-%20Meditrace.pdf)>. Acesso em: 25 nov. 2019.

**DIATECNE SRL. PulsePen - The Arterial Tonometer.** Disponível em:

<<https://www.pulsepen.com/pulsepen.html>>. Acesso em: 4 dez. 2019.

**Electrocardiography - Wikipedia.** Disponível em:

<<https://en.wikipedia.org/wiki/Electrocardiography>>. Acesso em: 27 out. 2019.

**FERREIRA, A. S. Comportamento da Velocidade de Onda de Pulso e da Complacência Estimada em Modelo Experimental e Indivíduos Normais e Hipertensos.** Dissertação de M.Sc., Rio de Janeiro, Brasil, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2002.

FOLSOM, A. R.; ECKFELDT, J. H.; WEITZMAN, S.; *et al.* “Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators.” **Stroke**, v. 25, n. 1, pp. 66–73, 1994.

FUNG, P.; DUMONT, G.; RIES, C.; *et al.* “Continuous noninvasive blood pressure measurement by pulse transit time”. In: **Proceedings of the 2004 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology**, v. 1, pp. 738–741, San Francisco, USA, set. 2005.

GEDDES, L. A.; BAKER, L. E. Detection of Physiological Events by Impedance. In: **Principles of Applied Biomedical Instrumentation**. 3 ed. New York, John Wiley & Sons, 1989.

GRIMNES, S.; MARTINSEN, Ø. G. **Bioimpedance and Bioelectricity Basics: Third Edition**. 3 ed. London, Academic Press, 2014.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11 ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2006.

HEY, S.; GHARBI, A.; VON HAAREN, B.; *et al.* “Continuous noninvasive pulse transit time measurement for psychophysiological stress monitoring”. In: **Proceedings of the 2009 International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine, eTELEMED**, v. 1, pp. 113–116, Cancun, Mexico, fev. 2009.

HUGGINS, J.; RAKOBOWCHUK, M. “Utility of lacrimal caruncle infrared thermography when monitoring alterations in autonomic activity in healthy humans”.

**European Journal of Applied Physiology**, v. 119, n. 2, pp. 531–538, 2019.

HUYNH, T. H.; JAFARI, R.; CHUNG, W. Y. “A robust bioimpedance structure for smartwatch-based blood pressure monitoring”. **Sensors (Switzerland)**, v. 18, n. 7, pp. 1- 12 (2095), 2018.

IBRAHIM, B.; AKBARI, A.; JAFARI, R. “A novel method for pulse transit time estimation using wrist bio-impedance sensing based on a regression model”. In: **Proceedings of the 2017 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference, BioCAS**, v. 1, pp. 1–4, Turin, Italy, IEEE, mar. 2018a.

IBRAHIM, B.; JAFARI, R. “Continuous Blood Pressure Monitoring using Wrist-worn Bio-impedance Sensors with Wet Electrodes”. In: **Proceedings of the 2018 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference, BioCAS**, v. 1, pp. 1–4, Cleveland, USA, IEEE, dez. 2018.

IBRAHIM, B.; JAFARI, R. “Cuffless Blood Pressure Monitoring from an Array of Wrist Bio-impedance Sensors using Subject-Specific Regression Models: Proof of Concept”. **IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems**, v. 13, n. 6, pp. 1723–1735, 2019.

IBRAHIM, B.; MCMURRAY, J.; JAFARI, A. R. “A Wrist-Worn Strap with an Array of Electrodes for Robust Physiological Sensing”. In: **Proceedings of the 2018 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS**, v. 1, pp. 4313–4317, Honolulu, USA, IEEE, out. 2018b.

IBRAHIM, B.; MRUGALA, D.; JAFARI, R. “Effects of Bio-Impedance Sensor Placement Relative to the Arterial Sites for Capturing Hemodynamic Parameters”. In: **Proceedings of the 2019 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS**, v. 1, pp. 6569–6573, Berlin, Germany, IEEE, out. 2019.

IBRAHIM, B.; NATHAN, V.; JAFARI, R. “Exploration and validation of alternate sensing methods for wearable continuous pulse transit time measurement using optical and bioimpedance modalities”. In: **Proceedings of the 2017 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS**, v. 1, pp. 2051–2055, Jeju, South Korea, IEEE, set. 2017.

ICTERNOL. **File:Augmentation-index.PNG - Wikimedia Commons**. Disponível em: <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Augmentation-index.PNG>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

INTERSIL CORPORATION. **CA3080, CA3080A**. [s.l.] Intersil Corporation - Renesas Electronics Corporation, 1998. Disponível em: <<https://pdf1.alldatasheet.com/datasheet-pdf/view/66315/INTERSIL/CA3080.html>>. Acesso em: 25 nov. 2019.

IVORRA, A. **Bioimpedance monitoring for physicians: an overview**. Barcelona, Centre Nacional de Microelectrònica Biomedical Applications Group, 2003.

JR MEDICAL LTD. **Noninvasive Cardiovascular Monitoring / Whole-Body Impedance Cardiography**. Disponível em: <<https://www.online.ee/~medical/>>. Acesso em: 4 dez. 2019.

KALFON, R.; CAMPBELL, J.; ALVAREZ-ALVARADO, S.; *et al.* “Aortic hemodynamics and arterial stiffness responses to muscle metaboreflex activation with concurrent cold pressor test”. **American Journal of Hypertension**, v. 28, n. 11, pp. 1332–1338, 2015.

KICAD DEVELOPMENT TEAM. **KiCad EDA - Schematic Capture & PCB Design Software**. Disponível em: <<https://www.kicad.org/>>. Acesso em: 12 nov. 2021.

KOEPHEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne & Levy physiology**. 7 ed. Philadelphia, Elsevier, Inc., 2018a.

KOEPHEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne e Levy: Fisiologia**. 7 ed. Rio de Janeiro, Elsevier Editora Ltda., 2018b.

KOIVISTOINEN, T.; LYYTIKÄINEN, L. P.; AATOLA, H.; *et al.* “Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults”. **Hypertension**, v. 71, n. 3, pp. 451–456, 2018.

KOMURA, N.; TSUJITA, K.; YAMANAGA, K.; *et al.* “Impaired peripheral endothelial function assessed by digital reactive hyperemia peripheral arterial tonometry and risk of in-stent restenosis”. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 6, pp. 1- 11 (e003202), 2016.

KORTEKAAS, M. C.; VAN VELZEN, M. H. N.; GRUNE, F.; *et al.* “Small intra-individual variability of the preejection period justifies the use of pulse transit time as approximation of the vascular transit”. **PLoS ONE**, v. 13, n. 10, pp. 1- 13 (e0204105), 2018.

KUPPER, N.; PELLE, A.; DENOLLET, J. “Association of Type D personality with the autonomic and hemodynamic response to the cold pressor test”. **Psychophysiology**, v. 50, n. 12, pp. 1194–1201, 2013.

LAMOTTE, G.; BOES, C. J.; LOW, P. A.; *et al.* “The expanding role of the cold pressor test: a brief history”. **Clinical Autonomic Research**, v. 31, n. 2, pp. 153–155, 2021.

LEE, W.; CHO, S. “Integrated all electrical pulse wave velocity and respiration sensors using bio-impedance”. **IEEE Journal of Solid-State Circuits**, v. 50, n. 3, pp. 776–785, 2015.

LEHMANN, E. D.; RILEY, W. A.; CLARKSON, P.; *et al.* “Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus”. **Lancet**, v. 350, n. Supplement 1, pp. S14–S19, 1997.

MANCIA, G.; FAGARD, R.; NARKIEWICZ, K.; *et al.* “2013 ESH/ESC guidelines for

the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)". **European Heart Journal**, v. 22, n. 4, pp. 193–278, 2013.

MARIE, G. V; LO, C. R.; JONES, J. VAN; *et al.* "The Relationship between Arterial Blood Pressure and Pulse Transit Time During Dynamic and Static Exercise". **Psychophysiology**, v. 21, n. 5, pp. 521–527, 1984.

MARTINS-FILHO, P. R.; DE SOUZA ARAÚJO, A. A.; PEREIRA, L. X.; *et al.* "Factors associated with mortality among hospitalized patients with covid-19: A retrospective cohort study". **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 1, pp. 103–105, 2021.

MARTINSEN, Ø. G. "Electrode and Electrodes Systems", 2018a.

MARTINSEN, Ø. G. "Sensitivity Calculations", 2018b.

MATTACE-RASO, F. U. S.; HOFMAN, A.; VERWOERT, G. C.; *et al.* "Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values'". **European Heart Journal**, v. 31, n. 19, pp. 2338–2350, 2010.

MEHRA, M. R.; DESAI, S. S.; KUY, S.; *et al.* "Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19". **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 25, pp. 1- 7 (e102), 2020.

MENDONÇA, M. I.; REIS, R. P.; SOUSA, A. C.; *et al.* "Velocidade da onda de pulso e estratificação do risco cardiovascular". **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 28, n. 2, pp. 155–171, 2009.

MOL, A.; MESKERS, C. G. M.; NIEHOF, S. P.; *et al.* "Pulse transit time as a proxy for vasoconstriction in younger and older adults". **Experimental Gerontology**, v. 135, n. 1, pp. 1- 7 (110938), 2020.

MOTA-GOMES, M. A; FEITOSA, A. M.; BRANDÃO, M. C. B.; *et al.* "Augmentation Index – novo preditor de risco cardiovascular". **Rev Bras Hipertens**, v. 13, n. 1, pp. 63–64, 2006.

NATIONAL INSTRUMENTS CORPORATION. **What is LabVIEW - NI**. Disponível em: <<https://www.ni.com/pt-br/shop/labview.html>>. Acesso em: 12 nov. 2021.

NATIONAL INSTRUMENTS CORPORATION. **Specifications Usb-6009**. [s.l.] National Instruments Corporation, 2017. Disponível em: <<http://www.ni.com/pdf/manuals/375296c.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2019.

NEXPERIA. **1N4148; 1N4448 High-speed diodes**. [s.l.] Nexperia, 2017. Disponível em: <[https://assets.nexperia.com/documents/data-sheet/1N4148\\_1N4448.pdf](https://assets.nexperia.com/documents/data-sheet/1N4148_1N4448.pdf)>. Acesso em: 27 nov. 2019.

- NICHOLS, W. W.; O'ROURKE, M. F. **McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles**. 4 ed. London, Edward Arnold - CRC Press, 1997.
- NÜRNBERGER, J.; DAMMER, S.; OPAZO SAEZ, A.; *et al.* "Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males". **Journal of Human Hypertension**, v. 17, n. 3, pp. 153–158, 2003.
- NÜRNBERGER, J.; KEFLIOGLU-SCHEIBER, A.; OPAZO SAEZ, A. M.; *et al.* "Augmentation index is associated with cardiovascular risk". **Journal of Hypertension**, v. 20, n. 12, pp. 2407–2414, 2002.
- OBRIST, P. A.; LIGHT, K. C.; MCCUBBIN, J. A.; *et al.* "Pulse Transit Time: Relationship to Blood Pressure and Myocardial Performance". **Psychophysiology**, v. 16, n. 3, pp. 292–301, 1979.
- OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. **Física para ciências biológicas e biomédicas**. 2 ed. São Paulo, Harbra, 1986.
- OMRON HEALTHCARE BRASIL REPRESENTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTOS MÉDICO- HOSPITALARES LTDA. **MANUAL DE INSTRUÇÕES Monitor de Pressão Arterial Automático HEM-7200**. São Paulo, Omron Healthcare Brasil Representação e Distribuição de Produtos Médico- Hospitalares Ltda, 2011. Disponível em:  
[https://www.cpapmed.com.br/system/other\\_files/other\\_files/000/000/052/original/Manual-HEM-7200.pdf?1351178163](https://www.cpapmed.com.br/system/other_files/other_files/000/000/052/original/Manual-HEM-7200.pdf?1351178163).
- OMRON HEALTHCARE CORPORATION ASIA. **HEM-907 - Blood Pressure Monitor**. Disponível em: <https://www.omronhealthcare-ap.com/ap/product/93-hem-907/1>. Acesso em: 4 dez. 2019.
- PAIVA, R. P.; CARVALHO, P.; AUBERT, X.; *et al.* "Assessing PEP and LVET from heart sounds: Algorithms and evaluation". In: **Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: Engineering the Future of Biomedicine, EMBC 2009**, v. 1, pp. 3129–3133, Minneapolis, USA, IEEE, nov. 2009.
- PAYNE, R. A.; SYMEONIDES, C. N.; WEBB, D. J.; *et al.* "Pulse transit time measured from the ECG: An unreliable marker of beat-to-beat blood pressure". **Journal of Applied Physiology**, v. 100, n. 1, pp. 136–141, 2006.
- PECKERMAN, A.; HURWITZ, B. E.; SAAB, P. G.; *et al.* "Stimulus dimensions of the cold pressor test and the associated patterns of cardiovascular response". **Psychophysiology**, v. 31, n. 3, pp. 282–290, 1994.
- PEREIRA, T.; CORREIA, C.; CARDOSO, J. "Novel methods for pulse wave velocity measurement". **Journal of Medical and Biological Engineering**, v. 35, n. 5, pp. 555–565, 2015.

PIRES, A. L. A.; SOUZA, M. N. "Pulse transit time measurement using bioimpedance". In: **XXVI Brazilian Congress on Biomedical Engineering - 2018. IFMBE Proceedings**, v. 70/1, pp. 531–535, Singapore, Springer, jun. 2019.

PIRES, A. L. DE A. **Técnica de bioimpedância aplicada à avaliação da rigidez arterial**. Projeto de Graduação, Rio de Janeiro, Brasil, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2018.

PITSON, D.; CHHINA, N.; KNIJN, S.; *et al.* "Changes in pulse transit time and pulse rate as markers of arousal from sleep in normal subjects". **Clinical Science**, v. 87, n. 2, pp. 269–273, 1994.

PITSON, D. J.; STRADLING, J. R. "Value of beat-to-beat blood pressure changes, detected by pulse transit time, in the management of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome". **European Respiratory Journal**, v. 12, n. 3, pp. 685–692, 1998.

PIZZI, O.; BRANDÃO, A. A.; MAGALHÃES, M. E. C.; *et al.* "Velocidade de onda de pulso – o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial". **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n. 1, pp. 59–62, 2006.

PIZZI, O. L.; BRANDÃO, A. A.; POZZAN, R.; *et al.* "A velocidade da onda de pulso em jovens. Estudo do Rio de Janeiro". **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, n. 1, pp. 53–58, 2011.

POLLAK, M. H.; OBRIST, P. A. "Aortic-Radial Pulse Transit Time and ECG Q-Wave to Radial Pulse Wave Interval as Indices of Beat-By-Beat Blood Pressure Change". **Psychophysiology**, v. 20, n. 1, pp. 21–28, 1983.

PRECOR INCORPORATED. **Commercial Treadmill Owner's Manual - C954/C956**. Woodinville, Precor Incorporated, 2003. Disponível em: <[https://www.precor.com/sites/default/files/manuals/44291-106\\_C956C954\\_Lit\\_Kit\\_1003\\_EN.pdf](https://www.precor.com/sites/default/files/manuals/44291-106_C956C954_Lit_Kit_1003_EN.pdf)>. Acesso em: 4 dez. 2019.

RAMALHO, B. J. DE V. **Estudo da Rigidez Arterial pelo Método da Velocidade de Onda de Pulso no Envelhecimento e na Espondiloartrite Axial**. Dissertação de M.Sc., Lisboa, Portugal, Universidade Nova de Lisboa, 2018.

RASTAD, H.; KARIM, H.; EJTAHED, H. S.; *et al.* "Risk and predictors of in-hospital mortality from COVID-19 in patients with diabetes and cardiovascular disease". **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 1, pp. 1- 11 (57), 2020.

SCHWARTZMAN, D.; CHANG, I.; MICHELE, J. J.; *et al.* "Electrical Impedance Properties of Normal and Chronically Infarcted Left Ventricular Myocardium". **Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology**, v. 3, n. 3, pp. 213–224, 1999.

SHARMA, M.; BARBOSA, K.; HO, V.; *et al.* "Cuff-Less and Continuous Blood Pressure Monitoring: A Methodological Review". **Technologies**, v. 5, n. 2, pp. 1- 22

(21), 2017.

SOUKUP, L.; HRUSKOVA, J.; JURAK, P.; *et al.* “Comparison of noninvasive pulse transit time determined from Doppler aortic flow and multichannel bioimpedance plethysmography”. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 57, n. 5, pp. 1151–1158, 2019.

ŠPULÁK, D.; ČMEJLA, R.; FABIÁN, V. “Parameters for mean blood pressure estimation based on electrocardiography and photoplethysmography.” In: **Proceedings of the 2011 International Conference on Applied Electronics (AE)**, v. 1, pp. 1–4, Pilsen, Czech Republic, IEEE, out. 2011.

TEKTRONIX INCORPORATED. **TDS1000B and TDS2000B Series Digital Storage Oscilloscopes User Manual**. [s.l: s.n.]. Disponível em:  
<https://download.tek.com/manual/071181702web.pdf>. Acesso em: 2 dez. 2019.

TEKTRONIX INCORPORATED. **TDS2000C and TDS1000C-EDU Series Digital Storage Oscilloscopes User Manual**. [s.l.] Tektronix Incorporated, 2011. Disponível em: [https://download.tek.com/manual/071272203Web\\_RevA.pdf](https://download.tek.com/manual/071272203Web_RevA.pdf).

TENG, X. F.; ZHANG, Y. T. “The effect of applied sensor contact force on pulse transit time”. **Physiological Measurement**, v. 27, n. 8, pp. 675–684, 2006.

TENSIOMED LTD. **Arteriograph**. Disponível em:  
<https://www.tensiomed.com/products/arteriograph>. Acesso em: 4 dez. 2019.

TEXAS INSTRUMENTS INCORPORATED. **LM6172 Dual High Speed , Low Power , Low Distortion , Voltage Feedback Amplifiers Dual High Speed , Low Power , Low Distortion , Voltage**. Dallas, Texas Instruments Incorporated, 2013.

TEXAS INSTRUMENTS INCORPORATED. **LM13700 Dual Operational Transconductance Amplifiers with Linearizing Diodes and Buffers Dual Operational Transconductance Amplifiers with Linearizing Diodes and Buffers**. Dallas, Texas Instruments Incorporated, 2015. Disponível em:  
<http://www.ti.com/lit/ds/symlink/lm13700.pdf>.

TEXAS INSTRUMENTS INCORPORATED. **TL07xx Low-Noise JFET-Input Operational Amplifiers**. Dallas, Texas Instruments Incorporated, 2017. Disponível em:  
<http://www.ti.com/lit/ds/symlink/tl074a.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2019.

TEXAS INSTRUMENTS INCORPORATED. **INA12x Precision, Low-Power Instrumentation Amplifiers**. Dallas, Texas Instruments Incorporated, 2019. Disponível em: <http://www.ti.com/lit/ds/symlink/ina128.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2019.

THE FREECAD TEAM. **FreeCAD: Your Own 3D parametric modeler**. Disponível em: <https://www.freecadweb.org/>. Acesso em: 12 nov. 2021.

THE MATHWORKS INCORPORATED. **MATLAB - MathWorks - MATLAB &**

**Simulink.** Disponível em: <<https://www.mathworks.com/products/matlab.html>>.

Acesso em: 12 dez. 2019.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; *et al.* “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China”. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 11, pp. 1061–1069, 2020.

WITHINGS. **Connected Scales by Withings.** Disponível em: <<https://www.withings.com/br/en/scales>>. Acesso em: 4 dez. 2019.

WONG, M. Y. M.; POON, C. C. Y.; ZHANG, Y. T. “An evaluation of the cuffless blood pressure estimation based on pulse transit time technique: A half year study on normotensive subjects”. **Cardiovascular Engineering**, v. 9, n. 1, pp. 32–38, 2009.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. “Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention”. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 13, pp. 1239–1242, 2020.

YANG, C.; DONG, Y.; CHEN, Y.; *et al.* “A Smartphone-only Pulse Transit Time Monitor Based on Cardio-mechanical and Photoplethysmography Modalities”. **IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems**, v. 13, n. 6, pp. 1462–1470, 2019.

ZHANG, Y. L.; ZHENG, Y. Y.; MA, Z. C.; *et al.* “Radial pulse transit time is an index of arterial stiffness”. **Hypertension Research**, v. 34, n. 7, pp. 884–887, 2011.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; *et al.* “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study”. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, pp. 1054–1062, 2020.