



Modelação da variabilidade da frequência cardíaca: Aplicação clínica em lesão cerebral aguda

Maria de Jesus Martins Pinto
Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto em
Engenharia Matemática

2017

MSc

2.^º
CICLO

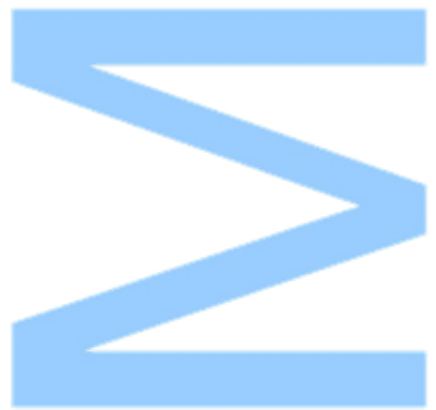
FCUP
2017

U. PORTO

Modelação da variabilidade da frequência cardíaca:
Aplicação clínica em lesão cerebral aguda

Maria de Jesus Martins Pinto

FC



Modelação da variabilidade da frequência cardíaca: Aplicação clínica em lesão cerebral aguda

Maria de Jesus Martins Pinto

Mestrado em Engenharia Matemática

Departamento de Matemática

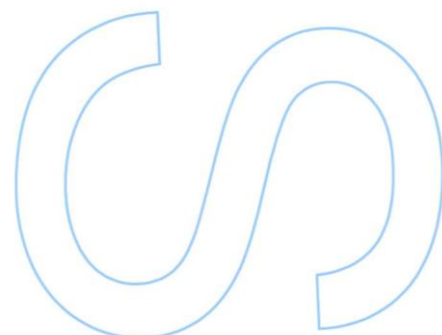
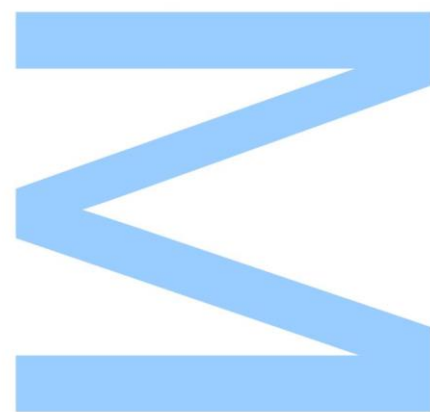
2017

Orientadora

Ana Paula de Frias Viegas Proença Rocha, Professora Auxiliar, FCUP

Coorientadora

Maria Celeste Pinheiro Dias Ferreira, Professora Auxiliar Convidada, FMUP

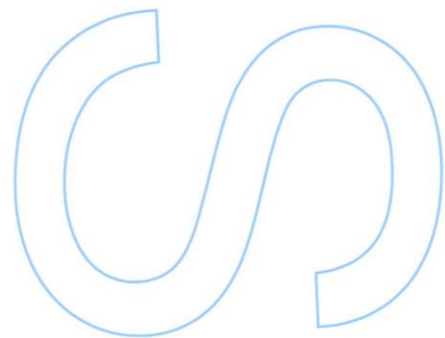
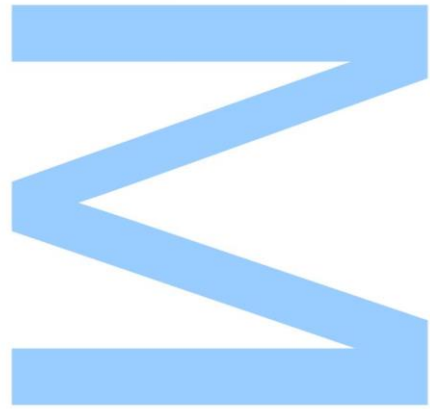




Todas as correções determinadas pelo júri, e só essas, foram efetuadas.

O Presidente do Júri,

Porto, ____ / ____ / ____



Em memória de:

Maria de Jesus Martins Fernandes Correia

Amélia de Jesus Martins

Agradecimentos

Neste ínfimo espaço desta secção de agradecimentos, cabe-me a mim, agradecer a todas as pessoas que, ao longo do meu percurso académico, me auxiliaram ininterruptamente a cumprir os meus objetivos e a atingir mais uma etapa da minha formação. Deste modo, deixo algumas palavras, ainda que diminutas, mas com um imenso sentimento de gratidão.

À Professora Doutora Ana Paula Rocha, expresso o meu profundo agradecimento, por me ter proporcionado as condições necessárias para a elaboração da minha dissertação, pela excelente orientação e apoio incondicional que demonstrou ao longo deste ano. Agradeço também a confiança que em mim depositou e pela total disponibilidade que sempre revelou para comigo.

À Doutora Celeste Dias, NeuroIntensivista da Unidade de Cuidados Neurocríticos do Hospital de S.João, com quem tive a honra de ter como co-orientadora e de trabalhar. Agradeço a amabilidade e a preocupação que sempre demonstrou mesmo quando o tempo era escasso. O seu apoio foi determinante na elaboração desta dissertação.

Aos meus amigos e colegas, João Camacho, Raquel Leiras e Ricardo Santos, um obrigada de coração por me terem proporcionado uma excelente integração no Porto, pela amizade, companheirismo, ajuda e todos os bons momentos.

Ao Bruno Ribeiro, um agradecimento especial pelo apoio e carinho demonstrados diariamente. Pelas palavras de incentivo e pela transmissão de confiança e de força nos momentos mais árduos.

Por último, tendo plena consciência que sozinha nada disto teria sido possível, dirijo um

agradecimento especial à minha família, em particular à minha Mãe, à minha irmã e a quem perdi durante esta caminhada. À minha Mãe por ser um modelo de coragem e superação, pelo apoio incondicional, amizade e paciência demonstrados e total ajuda quando os obstáculos que longo desta caminhada foram surgindo. À minha Enfermeira Aninhas pelas revisões e ajuda incansáveis ao longo da elaboração desta dissertação. És a nossa caçulinha de quem tenho muito orgulho.

Resumo

O sistema nervoso autónomo (SNA) desempenha um papel essencial no controlo e equilíbrio do nosso corpo. Pacientes com traumatismo crânio-encefálico (TCE) grave podem apresentar uma disfunção do SNA que pode comprometer não só o processo terapêutico como o prognóstico.

O estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método simples, não invasivo e de baixo custo que, ao refletir o equilíbrio da regulação do SNA na frequência cardíaca, permite identificar a presença de disfunção SNA. Medidas lineares e não lineares da VFC foram propostas como ferramenta auxiliar na avaliação e triagem do trauma. A avaliação da função autonómica através da VFC pode dar informações úteis sobre a fisiopatologia, estratificação de risco, previsão de prognóstico precoce e estratégias de tratamento. Apesar destes benefícios os índices da VFC não obtiveram ampla aceitação para a avaliação do TCE na terapia intensiva, em parte devido à dificuldade de aquisição de um sinal de qualidade e da sua interpretação.

Neste estudo pretende-se estudar a modelação da VFC em sinais de pacientes admitidos nos cuidados intensivos do Hospital de S.João com TCE. E, em particular analisar as relações entre a disfunção do SNA pós-TCE e suas interações com a autoregulação cerebral e renal. Ter-se-á em consideração diferentes componentes obtidas por Neuromonitorização para descrever e interpretar a disfunção do SNA e o tratamento do paciente com TCE. Dada a complexidade e a não estacionariedade dos sinais a analisar, serão consideradas não só medidas standardizadas correntes para avaliar a VFC, mas também análise tempo-frequência com versões filtradas da distribuição Wigner-Ville e modelação ARFIMA recentemente proposta.

PALAVRAS-CHAVE: Variabilidade da frequência cardíaca, Traumatismo Crânio-Encefálico Sistema nervoso autónomo, Autorregulação cerebral, Distribuição Wigner-Ville, Modelação ARFIMA.

Abstract

The autonomic nervous system (ANS) exerts rigorous control over essential functions of our body. Patients with severe traumatic brain injury (TBI) may have ANS dysfunction which may compromise not only the therapeutic process but also the prognosis.

The study of heart rate variability (HRV) is a simple, non-invasive, low-cost method that, by reflecting the balance of ANS regulation in heart rate, allows the identification of ANS dysfunction. Linear and non-linear measures of HRV were proposed as an auxiliary tool in the evaluation and screening of trauma. Assessment of autonomic function through HRV can provide useful information on pathophysiology, risk stratification, prediction of early prognosis and treatment strategies. Despite these benefits, HRV indices did not gain wide acceptance for the evaluation of acute brain injury in intensive care, in part because of difficulty in acquiring quality signal and the complexity of interpretation.

This study intends to study the modeling of HRV in signs of patients with TBI admitted to intensive care at Hospital de S.João. In particular, to analyze the relationships between the autonomic dysfunction after TBI and the interplay between cerebral and renal autoregulation. We will consider different components obtained by Neuromonitoring to describe and interpret the ANS dysfunction and the treatment of the patient with TBI. Given the complexity and non-stationarity of the signals to be analyzed, not only standardized measures to evaluate HRV, but also time-frequency analysis with filtered versions of the Wigner-Ville distribution and recently proposed ARFIMA modeling will be considered.

KEYWORDS: Heart rate variability, Traumatic Brain Injury, Autonomic nervous system, Cerebral autorregulation, Wigner-Ville distribution, ARFIMA modeling.

Conteúdo

Lista de abreviaturas	xvii
Glossário	xix
1 Introdução	1
1.0.1 Estrutura da Dissertação	2
1.1 Traumatismo Crânio-Encefálico - Conceitos básicos de epidemiologia e patologia	3
1.1.1 Epidemiologia/ Etiologia do traumatismo crânio-encefálico	3
1.1.2 Fisiologia e Patologia do traumatismo crânio-encefálico	4
1.2 Sistema Nervoso autónomo	12
1.2.1 Sistema Nervoso e suas inter-relações sistémicas	13
1.3 TFG, autorregulação renal e cerebral	23
2 Variabilidade da frequência cardíaca	25
2.1 Breve introdução ao eletrocardiograma	25
2.2 Processamento do sinal ECG	28
2.3 Extração das séries da VFC	29
2.4 Medidas da variabilidade da frequência cardíaca	31
2.4.1 Análise no domínio do tempo	31
2.4.2 Análise no domínio da frequência	34
2.4.3 Análise no domínio tempo-frequência	36
3 Metodologias	41
3.1 Detecção e delineamento automática das ondas do ECG	41
3.2 Correção de ectópicos	43

3.3	Análise espectral	44
3.3.1	Modelação Arfima	45
4	Resultados	49
4.1	Construção da base de dados	50
4.2	Caracterização da amostra	51
4.3	Leitura dos dados	53
4.4	Deteção e delineamento do ECG	54
4.5	Pré-processamento	55
4.6	Processamento	56
4.7	Pós-processamento	57
5	Discussão	61
6	Conclusões e trabalho em curso	63
	Anexos	65

Lista de Figuras

- 1.1 Incidência do TCE em 24 países europeus em 2012 por 100000 habitantes. Grande variabilidade na incidência do TCE na Europa salientando-se a Áustria com uma incidência de 644/100000 habitantes e Portugal com a incidência mais baixa de 81/100000. Adaptado [Majdan, 2016] 4
- 1.2 A doutrina Monro-Kellie. **Figura A** estado fisiológico com PIC normal (80% de tecido cerebral, 10% de LCR e 10% de sangue); **Figura B** massa intracraniana com compensação (PIC normal). O doente apresenta uma massa intracraniana de tamanho moderado. Como o volume intracraniano é constante, o aumento do volume causado pela massa é compensado por uma diminuição no conteúdo intracraniano. O volume venoso diminui através da saída do sangue venoso da cavidade intracraniana para as veias jugulares. O volume de LCR diminui devido à saída de LCR através do canal espinhal; **Figura C** massa intracraniana com descompensação e ICP elevado. Adaptado [<https://clinicalgate.com/intracranial-hypertension/>]. 6
- 1.3 Reserva compensatória cerebral e curva pressão-volume. **A** configuração normal da forma de onda da PIC; **B** valores ainda baixos de PIC mas apresentando um importante aumento no volume; **C** pequenos incrementos de volume desencadeiam uma elevação significativa na PIC; **D** resposta cerebrovascular perturbada com ICP muito alta, colapso vascular. Adaptado [Dias, 2015a]. 7
- 1.4 Relação entre fluxo sanguíneo cerebral (FSC), resistência vascular cerebral (RVC) e volume sanguíneo cerebral. Adaptado [Dias, 2015a] 8
- 1.5 Autorregulação e calibração dos vasos em função da PPC e do FSC. 9

1.6	Monitorização contínua da autorregulação cerebral (PIC, PPC, PRx). Adaptado [Dias, 2014]	11
1.7	Sistema Nervoso autónomo, distribuição das fibras autonómicas. (a) Sistema nervoso simpático e respetiva inervação simpática; (b) Sistema nervoso parassimpático e respetiva inervação parassimpática. Adaptado [Hall, 2015].	13
1.8	Ilustração esquematizada da anatomia do coração (as setas indicam as direções do fluxo sanguíneo para dentro e fora do coração). Adaptado [Hall, 2015]	14
1.9	Ciclo cardíaco. (a) Todas as células cardíacas estão em repouso (b) despolarização das aurículas (c) impulso elétrico passa através do nó auriculoventricular (d-g) despolarização ventricular e (i) células cardíacas voltam a estar em repouso e um novo ciclo cardíaco começa. Adaptado [Sornmo, 2005].	15
1.10	Nervos simpáticos e parassimpáticos cardíacos. Adaptado [Hall, 2015].	16
1.11	Aparelho Urinário. Adaptado [Seeley, 2016].	17
1.12	Processos básicos do rim que determinam a composição da urina. Adaptado [Hall, 2015].	18
1.13	Processos básicos de rim que determinam a composição da urina. Adaptado [Hall, 2015].	19
1.14	Circulação renal. (a) O sangue circula pelas grandes artérias e veias do rim. (b) O sangue circula por artérias, capilares, e veias que asseguram a irrigação dos nefrónios. Adaptado Adaptado [Seeley, 2016].	20
1.15	Efeito das mudanças da resistência nas arteríolas aferentes e eferentes na taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal. O aumento da resistência das arteríolas aferentes diminui a TFG. Adaptado [Hall, 2015]	22
1.16	Autorregulação renal. Fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular perante mudanças na pressão arterial renal. Adaptado [Hall, 2015].	23
2.1	Diagrama em bloco que descreve os vários passos na análise de sinais biomédicos, em particular do ECG. Adaptado[Sornmo, 2005].	26

2.2	Representação do ECG durante um ciclo cardíaco. (a) Todas as células cardíacas estão em repouso (b) despolarização das aurículas (onda P) (c) impulso elétrico passa através do nó auriculoventricular (d-g) despolarização ventricular (complexo QRS) (h) repolarização ventricular (onda T) e (i) células cardíacas voltam a estar em repouso e um novo ciclo cardíaco começa. Adaptado [Sornmo, 2005].	26
2.3	Representação das principais ondas de um ciclo cardíaco no ECG.	27
2.4	Processamento básico de um sinal ECG. Adaptado [Sornmo, 2005].	28
2.5	Representação de um tacograma correspondente a um registo de monitorização com duração de quatro horas.	29
2.6	Batimento ectópico no instante $t=t_e$ seguido de uma pausa compensatória. Adaptado [Sornmo, 2005].	30
2.7	Decomposição espectral típica de um tacograma por modelação paramétrica e não paramétrica. Adaptado [Task, 1996]	35
2.8	Estrutura das interferências entre duas componentes com diferentes localizações no tempo e frequência.	37
2.9	Onda Plateau de um doente com TCE grave, respetiva representação do tacograma correspondente	38
2.10	Onda Plateau de um doente com TCE grave, respetiva representação no tempo frequência e tacograma.	39
3.1	Diagrama em bloco da estrutura comum no detetor QRS. O <i>input</i> é o sinal ECG e o output $\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2 \dots$ é a serie dos tempos das ocorrências dos complexos QRS detetado. Adaptado [Sornmo, 2005]	42
4.1	Período de análise de dados. Dados de monitorização cerebral recolhidos 6 horas antes da recolha de sangue e urina.	50
4.2	Monitorização à cabeceira do doente usando o <i>software ICM + ®</i>	53
4.3	(a) Um sinal de ECG com tempos de ocorrência t_k , com $k=1:11$; o ritmo cardíaco correspondente a (a) é representado por (b) e (c) . Por fim, o tacograma típico é representado em (d)	55

4.4 (a) Sinal da VFC do primeiro dia de estudo do paciente P4; (b) Marcações a vermelho dos intervalos RR não normais-a-normais, intervalos de origem ectópica e complexos QRS em falta;(c) Serie VFC corrigida dos eventos anteriormente corrigidos. 56

4.5 (a) Sinal da VFC do primeiro dia de estudo do paciente P4; (b) intervalo disponível da 1h-7h a preto; (c) o intervalo disponível da 1h-7h segmentado em intervalos de 15 minutos. 56

4.6 Valores individuais de HF, LF, B, TP paramétricos, sendo que HF e LF são valores normalizados. Os dias estão identificados no eixo dos X e as linhas sólidas correspondem aos valores médios por dia das respetivas variáveis. 58

4.7 Boxplot da frequência cardíaca média, TP, HF, LF, e B paramétricos, PIC, CPP, PRx, RAP e por fim ClCr medida antes do oitavo dia e depois do oitavo dia. . . 59

6.1 Formas típicas de uma função Wavelet, $\psi(t)$. (a) $\psi_{a,b}(t)$ com $a < 1$ e $b > 0$; (a) $\psi_{a,b}(t)$ com $a > 1$ e $b < 0$. Adaptado [Daubechies, 1992] 70

6.2 Caixas tempo-frequência de uma wavelet no plano tempo-escala (eixos t e ω respetivamente). Adaptado [Mallat, 1999] 71

6.3 Implementação da transformada de Wavelet diádica através do *algorithme à trous*. Adaptado [Martinez, 2004] 72

Lista de Tabelas

2.1	Medidas comuns do domínio do tempo para a caracterização da VFC, utilizando as abreviaturas que se tornaram geralmente aceitas nos estudos clínicos. Adaptado [Task, 1996]	34
2.2	Medidas comuns do domínio da frequência para a caracterização da VFC, utilizando as abreviaturas que se tornaram geralmente aceitas nos estudos clínicos. Adaptado [Task, 1996]	36
4.1	Variáveis de estudo a analisar.	50
4.2	Características demográficas e clínicas dos doentes.	51
4.3	Características demográficas e clínicas de cada doente (variáveis cerebrais, sanguíneas e VFC).	52
4.4	Características dos dados de monitorização.	54
4.5	Valores das correlações cruzadas entre as várias variáveis cerebrais, sanguíneas e renais. Todos os valores são estatisticamente significativos (valor-p < 0.05)	60

Lista de Abreviaturas

ARC: Autorregulação cerebral

BTF: Brain trauma foundation

CaCo₂: Conteúdo arterial de oxigénio

Cr: Creatinina

CrCl: Clearance de creatinina

CrCl_{IM}: Clearance de creatinina Medida

CrCl Crockroft-Gault: Clearance de creatinina estimada pela formula Crockroft-Gault

CrCl MDRD: Clearance de creatinina estimada pela formula MDRD

GCS: Escala de coma de Glasgow

ECG: Eletrocardiograma

FSC: Fluxo sanguíneo cerebral

FSR: Fluxo sanguíneo renal

Hgb: Hemoglobina

LCR: Líquido cefalorraquidiano

PA: Pressão arterial

PAM: Pressão arterial média

PaCo₂: Pressão arterial de dióxido de carbono

PIC: Pressão intracraniana

PPC: Pressão de perfusão cerebral

PPC_{otm}: Pressão de perfusão cerebral ótima

PPR: Pressão de perfusão renal

PRx: Índice de reatividade à pressão

RVC: Reatividade vascular cerebral

RVR: Reatividade vascular renal

SaO₂: Saturação arterial de oxigénio

SNA: Sistema nervoso autónomo

SNC: Sistema nervoso central

SNP: Sistema nervoso parassimpático

SNS: Sistema nervoso simpático

TCE: Traumatismo crânio encefálico

UCI: Unidade de cuidados intensivos

VFC: Variabilidade da frequência cardíaca

Glossário

Amnésia é a perda de memória que pode ser total ou parcial, constante ou episódica, temporária ou permanente dependendo das causas.

Coma estado de inconsciência do qual o doente não pode ser despertado. Caracterizado pela ausência quer de movimentos oculares espontâneos quer de respostas a estímulos dolorosos.

Comatoso em estado de coma.

Concussão choque com impacto violento, perda temporária de consciência causada por uma queda ou pancada na cabeça. Pode registrar-se amnésia, respiração lenta e pulso fraco.

Contusão lesão superficial nos tecidos produzida por um impacto súbito, sem que a integridade da pele seja comprometida.

Hematoma tumefação contendo sangue coagulado.

Hemoglobina molécula proteica complexa contida dentro das células sanguíneas vermelhas, que lhes dá a sua cor e pela qual o oxigénio é transportado.

Hipercapnia aumento da quantidade de dióxido de carbono no sangue, causando uma estimulação excessiva do centro respiratório.

Hipertensão pressão sanguínea arterial anormalmente alta.

Hipocapnia deficiência de dióxido de carbono no sangue.

Hipotensão pressão sanguínea arterial anormalmente baixa.

Hipoxia quantidade reduzida de oxigénio nos tecidos.

Isquemia deficiência no fornecimento de sangue a uma parte do corpo.

Letargia estado de semi-consciência que ocorre no decurso de muitas variedades de doenças mentais, e em particular doentes com traumatismo crânio-encefálico, nas quais o doente não se movimenta, não fala e não responde a estímulos.

Edema quantidade excessiva de líquidos nos tecidos corporais. *cerebral* acumulação excessiva de líquido na substância cerebral.

Capítulo 1.

Introdução

O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é uma lesão no tecido cerebral desencadeado por uma energia cinética que acarreta alterações estruturais e/ou funcionais que podem ser tão graves como causar coma. Do ponto de vista clínico o TCE é classificado como grave quando o doente apresenta valores inferiores a 8 na escala de coma de Glasgow (GCS) ¹.

O TCE é a causa mais comum de morte e incapacidade em jovens [Goldstein, 1990]. Lesões cerebrais primárias e secundárias podem levar a hipoperfusão e a lesões isquémicas sistémicas [Wijayatilake, 2015] e são comuns a todos os doentes tratados numa unidade de cuidados intensivos (UCI) [Tisdall, 2007]. A monitorização clínica e instrumental é uma mais valia nestes doentes e tem como objetivo a minimização de lesões secundárias e melhorar o desfecho ² do doente [Zweifel, 2014]. Dado que, há uma boa evidência científica que diferentes cuidados afetam o *outcome* do doente [Ghajar, 2000], *guidelines* para o tratamento do TCE grave foram desenvolvidas para standardizar a variabilidade do seu tratamento.

Nas últimas décadas, houve um crescimento exponencial da literatura sobre o TCE. Estudos indicam que o TCE grave ocorre em aproximadamente 10% dos casos admitidos na UCI. A taxa de mortalidade de doentes com TCE é de 11% [Dias, 2014] e os sobreviventes sofrem de incapacidade severa [Carney, 2017]. É estimado que 89% dos doentes com TCE grave possam exibir uma disfunção de órgãos significativa, o que está associado independentemente a um pior *outcome* [Heegaard, 2007]. Concomitantemente, existe já evidência científica que, a perda da capacidade de manter a autorregulação cerebral no TCE grave também se relaciona com pior *outcome* [Aries, 2012]. A incidência de disfunção e falência dos órgãos em doentes

¹Escala de Coma de Glasgow tem a mesma abreviatura em Português que Eletrocardiograma, por esse motivo foi empregue a abreviatura inglesa.

²desfecho doravante é designado por *outcome*.

com TCE grave é variável, mas em particular 15% apresentam disfunção do sistema nervoso autónomo (SNA) [Zygun, 2005, Baguley, 2006], 52% do sistema cardiovascular, 81% do sistema respiratório e 7% do sistema renal [Heegaard, 2007]. Estudos prévios documentaram que doentes com TCE grave e preservação de autorregulação apresentam correlação fortemente positiva com a hiperfiltração renal [Udy, 2010, Dias, 2014, Guan, 2014].

O estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é método não invasivo que permite fornecer informações sobre a função/disfunção do sistema nervoso autónomo e cardiovascular [Task, 1996, Rajendra, 2006]. Contudo, não existe consenso de como mensurar exatamente a VFC. O estudo dos sinais da VFC é correntemente efetuado recorrendo a métodos de processamento de sinais, em particular, análise no domínio do tempo e frequência [Task, 1996].

O objetivo desta dissertação é avaliar através da VFC a disfunção autonómica associada a fenómenos vasculares cerebrais e sistémicos nos doentes com TCE grave destacando-se a eventual relação entre a autorregulação cerebral e renal.

Estrutura da Dissertação

O SNA desempenha um papel essencial no controlo e equilíbrio do nosso corpo. Pacientes com TCE grave podem apresentar uma disfunção do SNA que pode comprometer não só o processo terapêutico como o prognóstico. No capítulo um são sumariados os conceitos clínicos de suporte para melhor compreensão e análise dos resultados obtidos.

O estudo da VFC é um método não invasivo que reflete a modulação cardíaca pelo SNA, permitindo identificar a presença de disfunção. No capítulo dois é introduzida a VFC e os métodos de avaliação convencionais. No capítulo três são introduzidas as metodologias necessárias para o desenvolvimento do trabalho, incluindo os algoritmos utilizados no pré-processamento e processamento dos dados levando em linha de conta a não estacionariedade típica das séries da VFC e as suas características de um processo de memória longa.

No capítulo quatro apresentam-se os resultados da aplicação das metodologias adotadas em registos de doentes admitidos na Unidade de Cuidados Neurocríticos no Hospital de S. João no Porto. Posteriormente, no capítulo cinco é feita a discussão dos resultados obtidos.

O trabalho termina com as considerações finais e a referência aos trabalhos em curso.

1.1 Traumatismo Crânio-Encefálico - Conceitos básicos de epidemiologia e patologia

Segundo definição da *Brain Trauma Foundation* (BTF) o TCE grave é definido como lesão cerebral com perda de consciência superior a 6 horas e escala de coma de Glasgow (GCS) entre 3 e 8.

A GCS é uma escala de avaliação clínica numérica da consciência validada por Sir Teasdale [Teasdale, 1974]. Sucintamente a escala avalia 3 parâmetros, resposta ocular (1-4), verbal (1-5) e motora (1-6) em que o doente obtém uma pontuação para cada parâmetro, atingindo um pontuação total que varia entre 3 a 15.

Os TCE constituem um problema de saúde pública com elevado impacto socio-económico, sendo a principal causa da mortalidade, morbilidade e de incapacidade permanente [BTF, 2007].

Epidemiologia/ Etiologia do traumatismo crânio-encefálico

Apesar do decréscimo nas últimas décadas quer no número quer na gravidade, o TCE nos países desenvolvidos, mantém-se como a principal causa de mortalidade e morbilidade entre jovens adultos [Oliveira, 2012]. Estudos recentes demonstram uma taxa de incidência de aproximadamente 103/100000 habitantes nos Estados Unidos da América (EUA) e 288/100000 habitantes na União Europeia (UE) [Majdan, 2016]. Nos países europeus observa-se uma grande variabilidade, com a Áustria a apresentar a maior taxa de incidência com 644/100000 habitantes e Portugal a menor com 81/100000 habitantes, figura 1.1.

Em Portugal, na última década, verificou-se um aumento de 33% no número de TCE moderado/grave e uma subida de 3.5% na taxa de mortalidade [Dias, 2014]. Conforme é reportado nos restantes países há um predomínio do género masculino (cerca de 60% dos casos) e um pico de incidência nas faixas etárias dos 18 – 48 anos e os 61 – 80 anos. Contudo, verificou-se uma diminuição do número de TCE no grupo etário mais jovem e um aumento no mais idoso, em parte, devido ao envelhecimento da população aumentando o risco de queda.

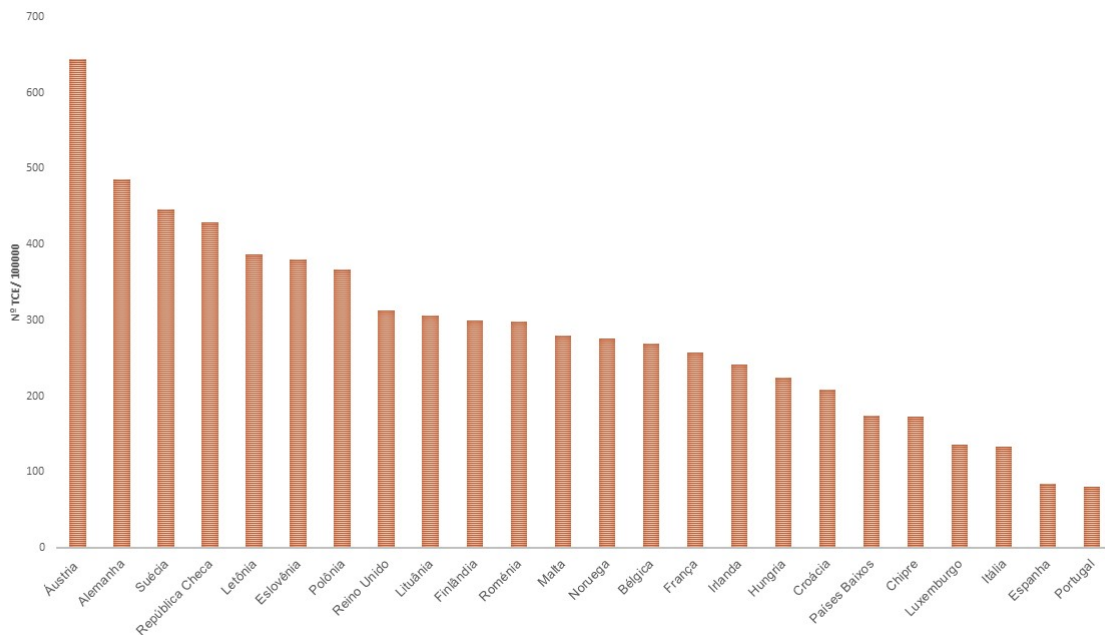


Figura 1.1: Incidência do TCE em 24 países europeus em 2012 por 100000 habitantes. Grande variabilidade na incidência do TCE na Europa salientando-se a Austria com uma incidência de 644/100000 habitantes e Portugal com a incidência mais baixa de 81/100000. Adaptado [Majdan, 2016]

O TCE ocorre sobretudo em acidentes de aviação, atividades desportivas e quedas. O uso de cintos de segurança, capacetes nos motociclos e nas atividades desportivas e a redução da velocidade são algumas das medidas preventivas a adotar para evitar o TCE.

Fisiologia e Patologia do traumatismo crânio-encefálico

Aspetos básicos de fisiologia cerebral e patologia do TCE devem ser devidamente compreendidos pois a capacidade de manter uma pressão intracraniana, pressão de perfusão cerebral e fluxo sanguíneo cerebral adequados são a chave para um correto manuseamento do TCE.

Fisiologia

Pressão intracraniana

O liquido cefalorraquidiano (LCR) ou liquor é um fluido de amortecimento que circula internamente nos ventrículos cerebrais, no espaço subaracnoideu e ao longo da medula espinal e tem como propósito proteger o cérebro de pressões mecânicas e lesões químicas.

A pressão intracraniana (PIC) define-se como a pressão do LCR medida através de um cateter

no interior da cavidade craniana, no parênquima ou dentro do sistema ventricular, onde por norma circula o LCR [Dias, 2014]. O intervalo normal do valor da PIC num adulto numa posição supina é de 0 – 15 mmHg e atinge valores críticos quando ultrapassa o limiar 20 – 25 mmHg [Le Roux, 2014]. A onda de PIC tem 3 componentes, pequenas ondas designadas por P1, P2, e P3, que podem ser estudadas através de análise espectral ou no domínio do tempo [Wagshul, 2011].

O crânio constitui um compartimento fechado com uma volumetria constante e em equilíbrio dinâmico. O conteúdo intracraniano é composto por 80% de tecido cerebral, 10% de LCR e 10% de sangue. Em situações patológicas e agudas, em particular traumáticas, surgem outras componentes que aumentam este volume, tais como edemas e hemorragias, e uma mudança compensatória no volume deverá ocorrer através de uma diminuição recíproca de sangue ou LCR para manter o volume intracraniano constante, figura 1.2. Esta é a doutrina de Monro-Kellie que se define matematicamente através da seguinte equação

$$V_{cerebro} + V_{LCR} + V_{sangue} = k \tag{1.1}$$

onde V representa o volume e k é uma constante.

A compliance cerebral é a alteração no volume observada para uma dada alteração na pressão (relação pressão/volume) [Langfitt, 1964a, Langfitt, 1964b]

$$C = \frac{P}{V} \tag{1.2}$$

onde P representa a pressão e V o volume.

Assim, se por qualquer motivo, houver um aumento no volume intracraniano, numa primeira fase a PIC não aumenta graças à diminuição dos restantes componentes intracranianos (LCR, sangue venoso e arterial, tecido cerebral). No entanto, se atinge um valor crítico e dado que os mecanismos de compensação foram totalmente esgotados, pequenos incrementos de volume geram grandes incrementos de pressão (PIC aumenta exponencialmente).

Informações sobre a compliance cerebral podem ser obtidas calculando o coeficiente de correlação R entre a média da PIC (P) e a amplitude de pulso da PIC (A), designado por índice RAP [Czosnyka, 1994]. Para valores próximos de 0, a PIC mantém-se baixa e consequente-

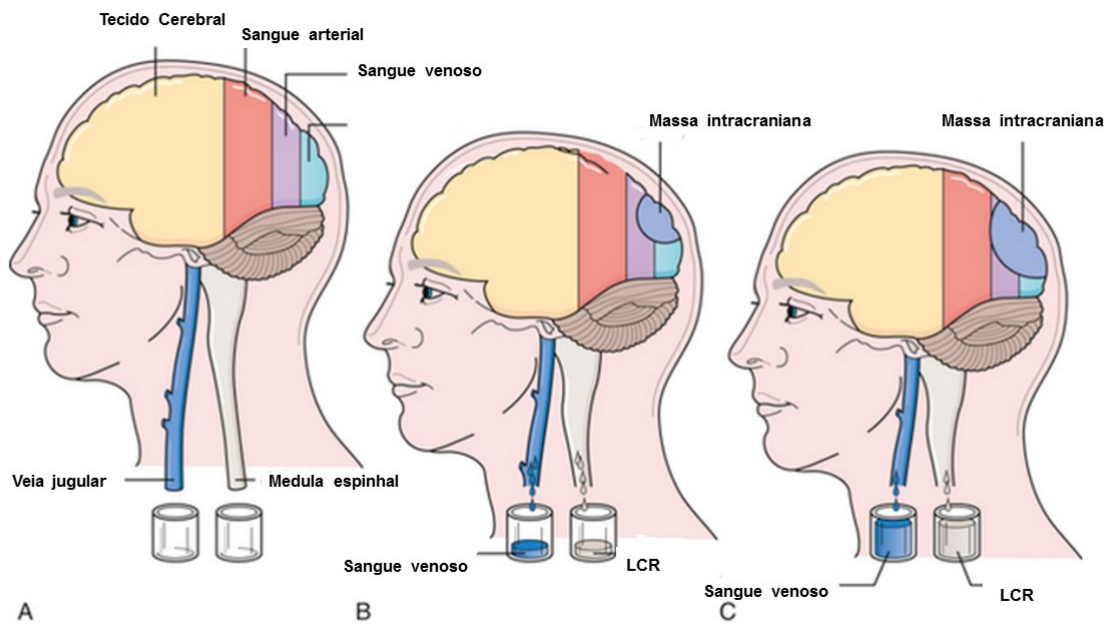


Figura 1.2: A doutrina Monro-Kellie. **Figura A** estado fisiológico com PIC normal (80% de tecido cerebral, 10% de LCR e 10% de sangue); **Figura B** massa intracraniana com compensação (PIC normal). O doente apresenta uma massa intracraniana de tamanho moderado. Como o volume intracraniano é constante, o aumento do volume causado pela massa é compensado por uma diminuição no conteúdo intracraniano. O volume venoso diminui através da saída de sangue venoso da cavidade intracraniana para as veias jugulares. O volume de LCR diminui devido à saída de LCR através do canal espinhal; **Figura C** massa intracraniana com descompensação e ICP elevado. Adaptado [<https://clinicalgate.com/intracranial-hypertension/>].

mente há uma boa reserva cerebrospinal (figura 1.3, painel A), quando o valor tende para 1 a amplitude de pulso da PIC varia de acordo com as mudanças de PIC e a reserva cerebrospinal diminui (figura 1.3, painel C), por fim quando a *RAP* se aproxima de -1, há um esgotamento total da reserva cerebrospinal e a PIC atinge valores elevados (figura 1.3, painel D) [Dias, 2014].

Pressão de perfusão cerebral

A pressão de perfusão cerebral (PPC) é definida como a diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a PIC

$$PPC = PAM - PIC \quad (1.3)$$

A PPC normal é de 80 mmHg, quando circunscrita abaixo dos 50 mmHg aparecem sinais notórios de isquemia. As *guidelines* para o tratamento de TCE graves recomendam que, num

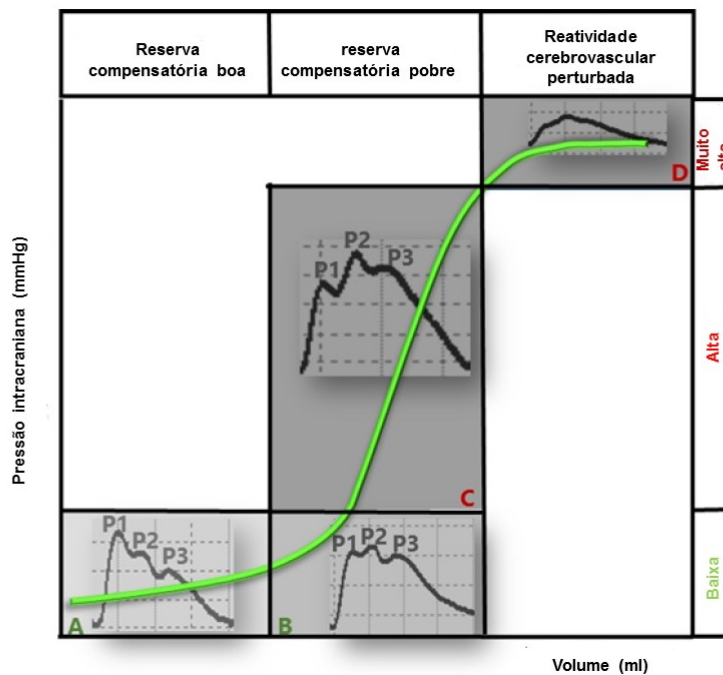


Figura 1.3: Reserva compensatória cerebral e curva pressão-volume. **A** configuração normal da forma de onda da PIC; **B** valores ainda baixos de PIC mas apresentando um importante aumento no volume; **C** pequenos incrementos de volume desencadeiam uma elevação significativa na PIC; **D** resposta cerebrovascular perturbada com ICP muito alta, colapso vascular. Adaptado [Dias, 2015a].

adulto, a CPP varie entre 50-70 mmHg [Carney, 2017] podendo em alguns casos haver sequelas neurológicas quando a CPP tem valores inferiores a 60 mmHg.

Fluxo sanguíneo cerebral

A preservação de um fluxo sanguíneo cerebral (FSC) adequado e estável é vital para um normal funcionamento cerebral. O cérebro representa cerca de 2% do peso corporal mas devido à sua elevada atividade metabólica é responsável por 20% do consumo basal de oxigénio e 25% do consumo basal de glicose e depende de um fluxo sanguíneo constante de quase 15% do débito cardíaco [Dias, 2015a]. Normalmente o FSC varia entre 10 e 200 ml/100g/min.

A reatividade cerebrovascular reflete as mudanças na resistência vascular cerebral (RVC) em resposta a estímulos vasodilatadores ou vasoconstritores, como pressão arterial (PA) e a pressão parcial de gases no sangue arterial [Dias, 2014].

Segundo a lei de Ohm, o fluxo é diretamente proporcional à PPC e inversamente proporcional

à RVC.

$$FSC = \frac{PPC}{RVC} = \frac{PAM - PIC}{RVC} \quad (1.4)$$

Segundo a lei de Poiseuille para além da PPC, a viscosidade do sangue, o raio do vaso e o seu comprimento são pontos chaves para a regulação do FSC. Quando a PAM diminui, os vasos sanguíneos dilatam até atingirem o ponto máximo de resistência, valores de PPC inferiores a 50 mmHg levam a um decréscimo proporcional de FSC e valores a cima de 150 mmHg levam a um aumento excessivo de FSC, figura 1.4.

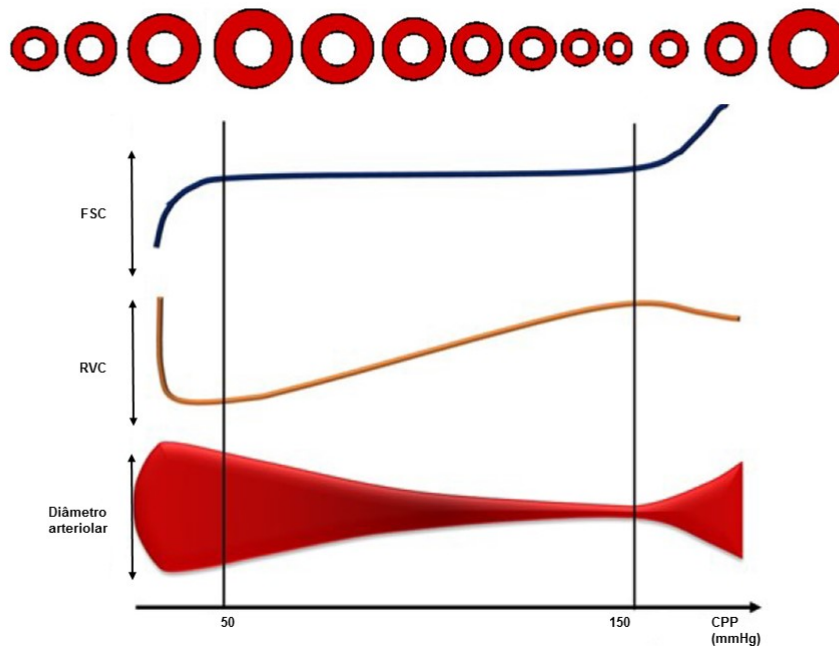


Figura 1.4: Relação entre fluxo sanguíneo cerebral (FSC), resistência vascular cerebral (RVC) e volume sanguíneo cerebral. Adaptado [Dias, 2015a]

Autorregulação

A capacidade de manter constante o valor de FSC, apesar do aumento ou redução da pressão arterial sistémica é denominado de autorregulação cerebral (ARC). A ARC permite que o cérebro se adapte mantendo um valor de FSC constante apesar das variações da PPC, evitando a isquemia ou hiperemia cerebral [Tseng, 2007]. As alterações da PPC são compensadas com

variações da RVC, nomeadamente vasodilatação se diminuição da PPC e com vasoconstrição se aumento da PPC. Em condições normais, a autorregulação mantém o FSC normal para valores de PAM entre os 60 e 140 mmHg.

Pacientes com TCE grave podem ter disfunção da ARC. Neste caso o FSC é totalmente dependente da PAM fazendo com que, quando a PAM se eleva o FSC aumenta podendo levar a um aumento do volume sanguíneo cerebral e consequentemente aumento da PIC, figura 1.5 .

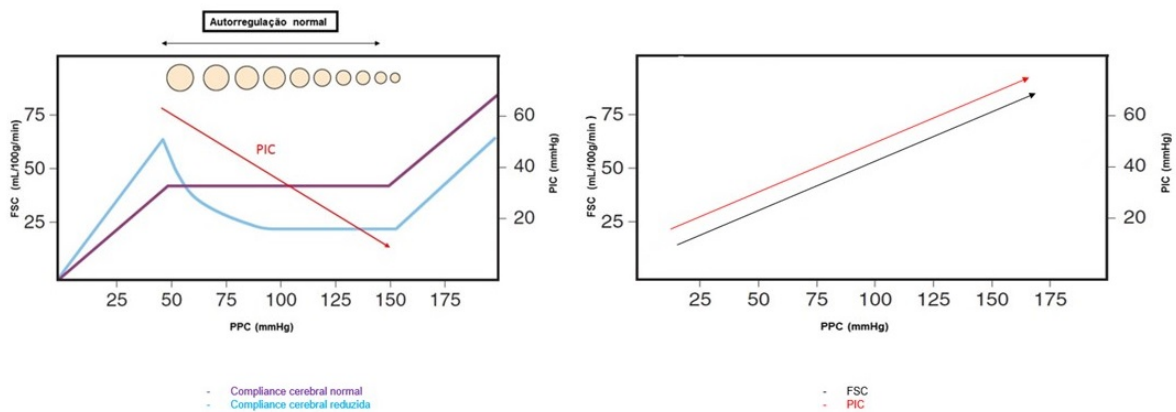


Figura 1.5: Autorregulação e calibração dos vasos em função da PPC e do FSC.

Vasoreatividade

O FSC é proporcional à pressão arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$). $PaCO_2$ varia entre 35-45 mmHg, sendo que, valores a cima de 45 mmHg (hipercapnia) provoca vasodilatação arterial cerebral e valores abaixo dos 35 mmHg (hipocapnia) provoca vasoconstrição arterial cerebral podendo desencadear isquemia tecidual. Em média uma variação de 1 mmHg da $PaCO_2$ provoca uma variação de 2 ml/100g/min no FSC e uma variação do volume sanguíneo cerebral de 0.04 ml/100g.

O conteúdo arterial de oxigénio (CaO_2) é o volume de oxigénio contido em 100 ml de sangue e depende do teor de hemoglobina (Hgb), da saturação arterial de oxigénio (SaO_2) e da pressão arterial de oxigénio (PaO_2) de acordo com a seguinte equação

$$CaO_2 = (1.33 \times SaO_2 \times Hgb) + (0.333 * PaO_2) \quad (1.5)$$

sendo que o FSC aumenta abruptamente para valores inferiores a 55 mmHg, e mantém-se constante para valores superiores.

Reatividade cerebrovascular à pressão

O sinal da PIC pode ser usado para estimar a ARC, por ser considerado um *surrogate* do FSC. Vários índices têm sido propostos [Dias, 2014], contudo o índice de reatividade cerebrovascular à pressão (PRx) é o mais estudado e utilizado.

O PRx é capaz de avaliar a resposta cerebrovascular por observação das variações da PIC às flutuações lentas espontâneas da PAM [Zweifel, 2014]. O índice PRx é calculado através de uma correlação móvel de Pearson entre as flutuações lentas e espontâneas da PA e a consequente resposta com a variação da PIC. Resumidamente, calcula-se a média da PA e da PIC numa janela de 10 segundos e aplica-se a correlação móvel de Pearson em janelas de 5 minutos atualizadas a cada 10 segundos.

Um PRx negativo reflete que os vasos cerebrais reagem ativamente, isto é, um aumento da PAM leva a vasoconstrição, reduz o volume sanguíneo cerebral e a PIC estabilizando o FSC, iniciando uma ARC normal. Um PRx positivo está associado a uma resposta vascular cerebral passiva que condiciona os valores de PIC paralelos à PPC [Zweifel, 2014].

O PRx é um forte preditor independente do *outcome*, onde valores médios de PRx acima de 0.25 estão associados a 69% dos casos de mortalidade e abaixo de 0.25 estão associados a 20% dos casos de mortalidade [Zweifel, 2014].

Pressão de Perfusão Cerebral ótima

O PRx pode ser usado para a avaliação da pressão de perfusão cerebral ótima (PPC_{opt}), que se define como o valor da PPC na qual a reatividade à pressão é mais robusta. Construindo a distribuição dos valores de PRx em relação aos valores de PPC, numa janela de 4 horas, atualizada a cada minuto, obtemos uma função quadrática cujo o valor mínimo corresponde ao valor de (PPC_{opt}) para aquele intervalo de tempo, como exemplificado na figura 1.6.

A discrepância entre o valor real da PPC e a PPC_{opt} está associado ao *outcome*: valores baixos de PPC aumentam a mortalidade, valores altos de PPC aumentam a incapacidade e

valores próximos de PPC e PPC_{opt} estão relacionados a um *outcome* favorável [Aries, 2012].

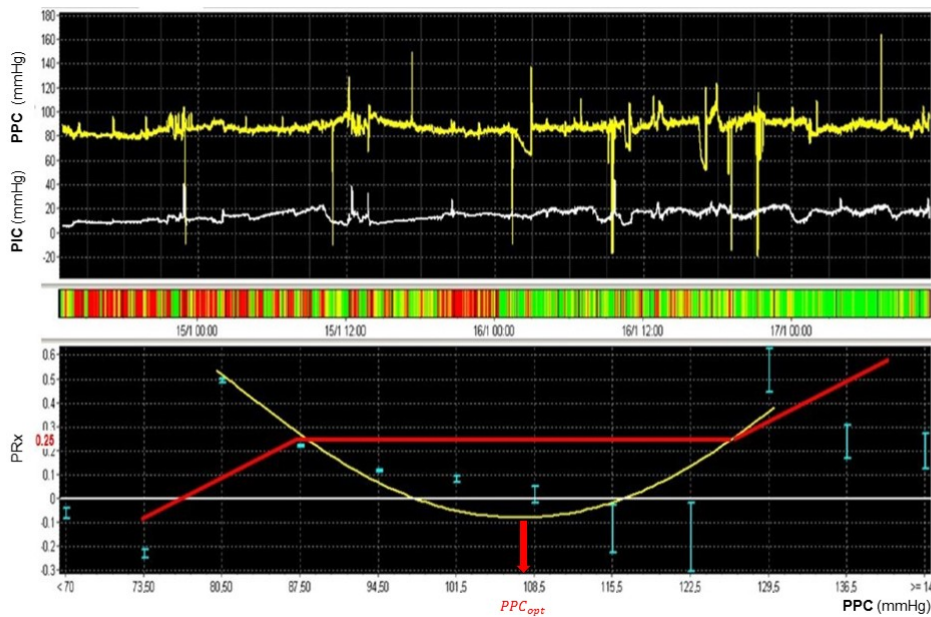


Figura 1.6: Monitorização contínua da autorregulação cerebral (PIC, PPC, PRx). Adaptado [Dias, 2014]

Patologia

As lesões provocadas por um TCE podem ser divididas em duas fases com mecanismos fisiopatológicos distintos: lesão primária e secundária. As lesões primárias são o resultado direto das forças mecânicas externas que atuam no momento do impacto.

A lesão cerebral secundária é evitável e ocorre como uma complicação da lesão cerebral primária. Inclui danos isquêmicos e hipóxicos, edema cerebral e consequentemente o aumento da pressão intracraniana [Oliveira, 2012]. Este tipo de lesões são comuns depois do TCE e é reportado que ocorre em aproximadamente 90% dos doentes exigindo tratamento na unidade de cuidados neurointensivos (UCI) [Jones, 1994].

A monitorização neurológica em tempo real da lesão cerebral progrediu nas ultimas décadas e tem como proposito antecipar, prevenir e tratar oportunamente as lesões secundárias antes que se tornem irreversíveis [Dias, 2014]. A avaliação em tempo real da ARC através do índice PRx e o tratamento orientado pela PPC_{opt} parecem contribuir para a diminuição do impacto das lesões cerebrais secundárias isquémicas, melhorando o *outcome* dos doentes.

1.2 Sistema Nervoso autónomo

No organismo, dois sistemas de controle coordenam as funções de milhões de células. O sistema endócrino e sistema nervoso juntos regulam a maior parte das funções internas e organizam e controlam as atividades que conhecemos coletivamente como comportamento humano [Hall, 2015]. O sistema nervoso reúne, comunica e processa informações de várias partes do corpo e garante que as mudanças internas e externas são tratadas com rapidez e precisão [Sornmo, 2005].

As várias estruturas do sistema nervoso estão divididas em duas partes: **(1)** o sistema nervoso central, composto pelo cérebro e medula espinhal; e **(2)** o sistema nervoso periférico, constituído pelo sistema nervoso somático (SNS) e o sistema nervoso autónomo (SNA) que permitem que o cérebro e a medula espinhal se interliguem com os órgãos efetores e sistemas sensoriais. O sistema nervoso central e periférico estão intimamente relacionados, uma vez que, a informação é processada pelo sistema nervoso central, mas a comunicação com as diversas partes do corpo é feita através do periférico. Os nervos que transmitem sinais ao SNC são chamados de nervos aferentes ou sensoriais. Os nervos que transmitem sinais do SNC são chamados de eferentes ou nervos motores.

O SNA regula todas as atividades corporais que estão para além do controlo consciente, em particular, a atividade cardíaca e atividade muscular dos órgãos internos. O SNA é constituído por dois subsistemas que operam de maneiras distintas: o sistema nervoso simpático (SNS) domina quando a atividade física é solicitada e o sistema nervoso parassimpático (SNP), domina no relaxamento. Os subsistemas intervêm em simultâneo e atuam de forma a manter a homeostasia dos órgãos. A figura 1.7, esquematiza a anatomia do SNA relativamente aos vários órgãos.

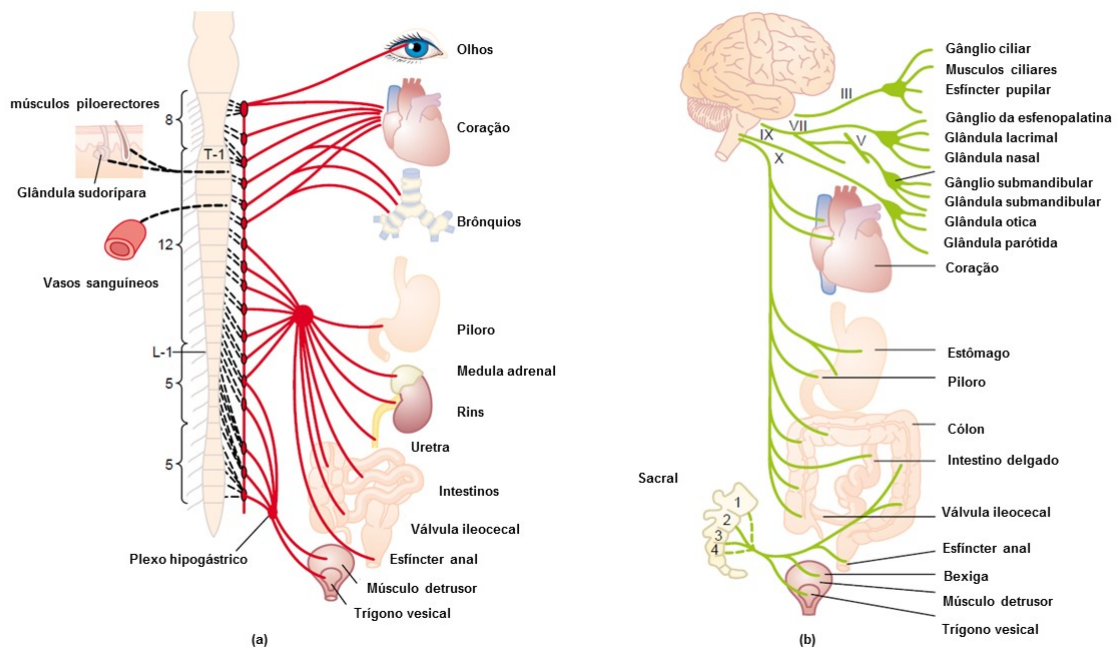


Figura 1.7: Sistema Nervoso autônomo, distribuição das fibras autonómicas. (a) Sistema nervoso simpático e respetiva inervação simpática; (b) Sistema nervoso parassimpático e respetiva inervação parassimpática. Adaptado [Hall, 2015].

Sistema Nervoso e suas inter-relações sistémicas

Controlo cardiovascular e hemodinâmica

Frequência cardíaca e modelação autonómica

O coração é um órgão muscular cuja principal função é bombear o sangue rico em oxigénio com uma pressão e fluxo adequados de forma a perfundir todo o organismo. É constituído por 4 câmaras, 2 aurículas e 2 ventrículos, e a direção do fluxo sanguíneo é controlada por 4 válvulas localizadas entre as aurículas e ventrículos (válvula tricúspide e mitral) e entre os ventrículos e artérias principais (válvulas pulmonares e aórticas), figura 1.8.

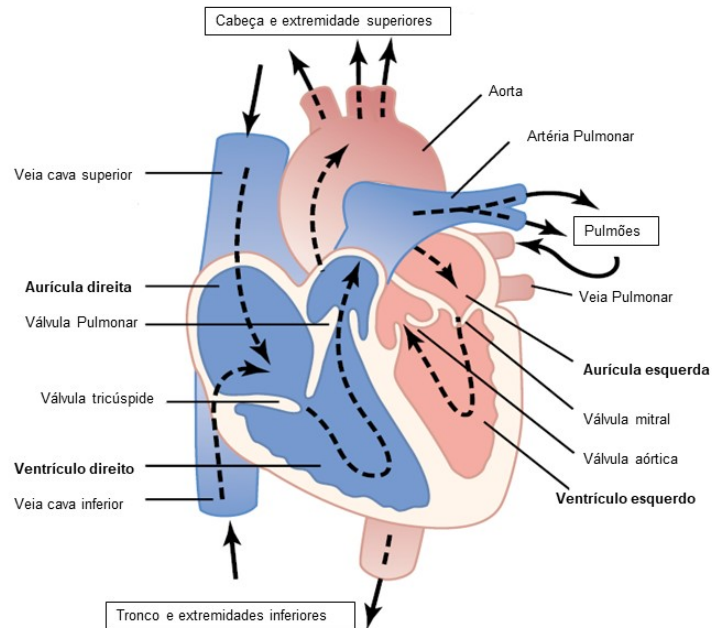


Figura 1.8: Ilustração esquematizada da anatomia do coração (as setas indicam as direções do fluxo sanguíneo para dentro e fora do coração). Adaptado [Hall, 2015]

A contração do músculo cardíaco para efetuar a propulsão sanguínea é desencadeada por um impulso nervoso elétrico gerado automaticamente no nó sinusal e conduzido ao longo do miocárdio, figura 1.9.

Cada ciclo cardíaco é composto por duas fases, ativação e recuperação, referidos em termos elétricos como despolarização e repolarização e em termos mecânicos como contração (sístole) e relaxamento (diástole). Durante a sístole há ejeção do sangue dos ventrículos para a artéria pulmonar e aorta. Na diástole há o preenchimento cardíaco através das veias pulmonares e cavas.

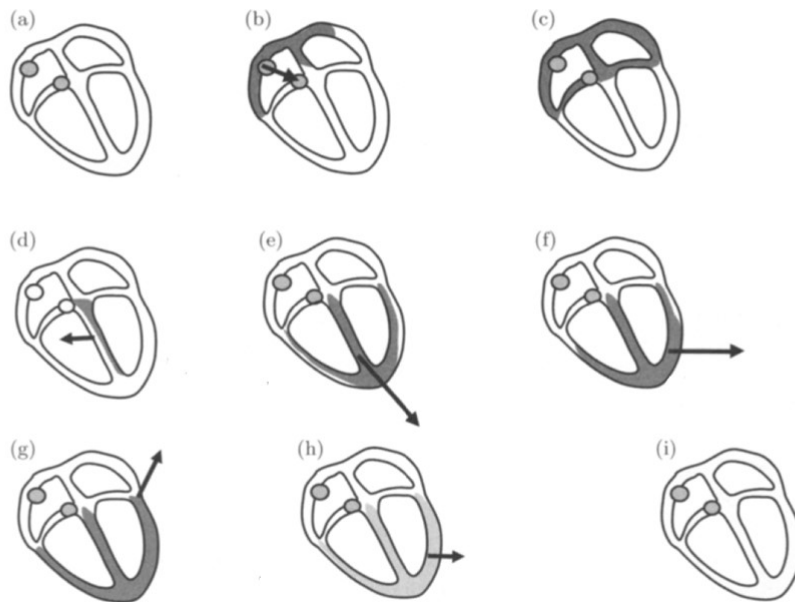


Figura 1.9: Ciclo cardíaco. (a) Todas as células cardíacas estão em repouso (b) despolarização das aurículas (c) impulso elétrico passa através do nó auriculoventricular (d-g) despolarização ventricular e (i) células cardíacas voltam a estar em repouso e um novo ciclo cardíaco começa. Adaptado [Sornmo, 2005].

A atividade elétrica do coração é assegurada por células autorríticas, em particular, pelo nó sinusal. Este é o principal estimulador cardíaco e determina a frequência cardíaca, e consequentemente a contração e relaxamento do miocárdio. Contudo, a frequência cardíaca não é só controlada pelo nó sinusal (regulação intrínseca) mas é sobretudo modelada pelo SNA (regulação extrínseca).

O SNS e SNP distribuem-se no coração de maneiras distintas, como exemplifica a figura 1.10. O SNS é conotrópico positivo (aumenta a frequência cardíaca) e inotrópico positivo (aumenta a força de ejeção do sangue). Por outro lado, o SNP atua através do nervo vago, é conotrópico e inotrópico negativo.

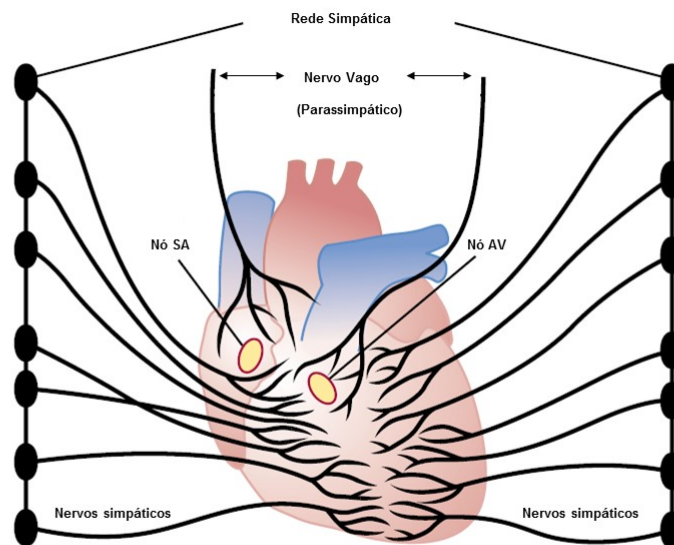


Figura 1.10: Nervos simpáticos e parassimpáticos cardíacos. Adaptado [Hall, 2015].

Todavia, este sistema de modelação cardíaca tem frequências de resposta distintas: o SNS aumenta a frequência cardíaca e é de resposta lenta, enquanto que o SNP diminui a frequência cardíaca e é de resposta rápida.

Pressão arterial e Barorreflexo

O sistema simpático tem ainda um papel relevante no controlo vascular modificando a resistência vascular sistémica, atuando em recetores de pressão.

Os recetores são uma coleção de terminações nervosas sensoriais que detetam o estado do corpo na periferia e transmitem a informação autonómica correspondente. Os baroreceptores são recetores especializados em monitorizar as mudanças na pressão sanguínea e situam-se periféricamente no seio carotídeo e no arco aórtico, nas paredes de grandes artérias e veias, e nas paredes do coração.

O barorreflexo é um mecanismo de controlo a curto prazo da PA: mudanças na PA são captadas pelos baroreceptores periféricos que transmitem essa informação às estruturas do tronco cerebral, levando à ativação ou inibição do SNS e SNP que ajustam as várias estruturas que controlam a PA (frequência cardíaca, débito cardíaco e retorno venoso). Um súbito aumento

na PA é detetado pelos baroreceptores que ativam o SNP, que aumenta a inibição cardíaca e consequentemente baixa o ritmo cardíaco. De maneira análoga, uma diminuição na PA leva a um aumento da estimulação cardíaca pelos nervos simpáticos que provoca o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial.

Complicações cardiovasculares são comuns após TCE (52% [Heegaard, 2007]) e estão associados a um aumento na mortalidade e morbidade [Gregory, 2011].

Controlo Renal e depuração

Sistema Renal

Os rins constituem o principal sistema purificador do organismo. O aparelho urinário compreende dois rins, bexiga, dois uréteres e uretra que direciona a urina produzida para o exterior do corpo, figura 1.11.

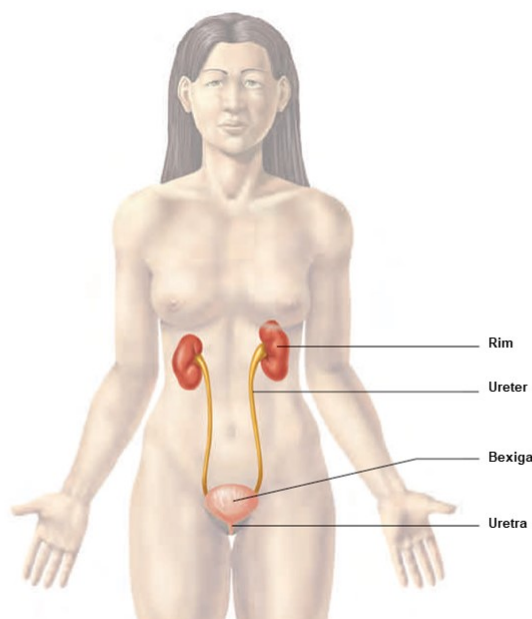


Figura 1.11: Aparelho Urinário. Adaptado [Seeley, 2016].

Os rins desempenham várias funções, entre as quais, **(1)** a eliminação de produtos de degradação do metabolismo, como a ureia, creatinina e ácido úrico; **(2)** a regulação da concentração de solutos do sangue, tais como iões monovalentes, o sódio (Na^+), cloro (Cl^-), potássio (K^+) e os iões bivalentes, magnésio (Mg), cálcio (Ca) e fósforo (P) e **(3)** a regulação de pressão e volume sanguíneos.

O rim é constituído por milhares de unidades funcionais, capazes de produzir urina, designados por nefrónios. Os rins não são capazes de regenerar nefrónios e o número decresce com o surgimento de lesões/doenças renais e idade.

Cada nefrónio é constituído por um tubo de capilares glomerulares chamados de glomérulos, através dos quais, grandes quantidades de fluídos são filtrados do sangue, e um longo túbulo em que o fluido filtrado sofre transformações de concentração e diluição até ser convertido em urina, figura 1.12.

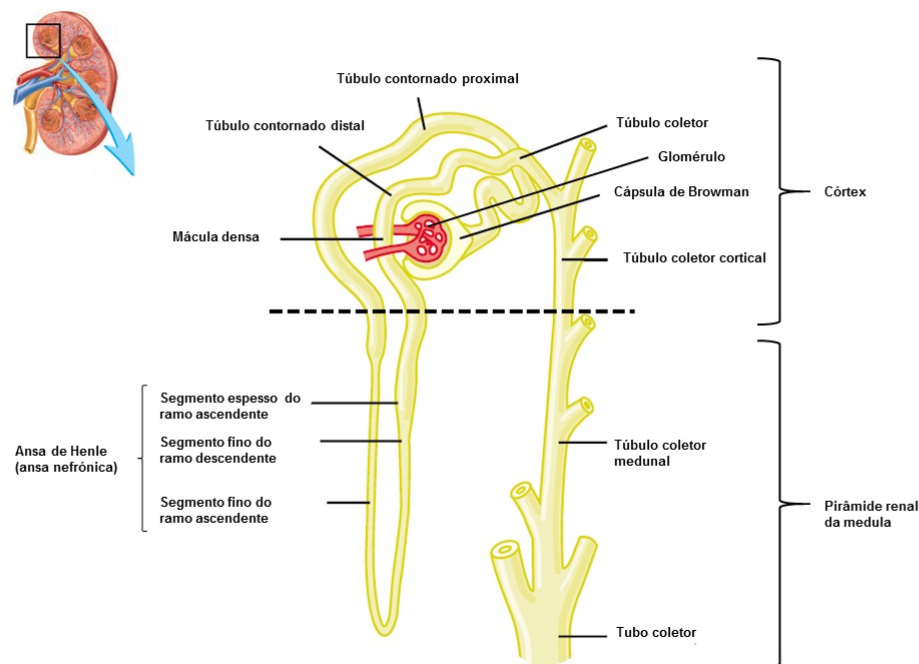


Figura 1.12: Processos básicos do rim que determinam a composição da urina. Adaptado [Hall, 2015].

A filtração, reabsorção e a secreção são os 3 principais processos intervenientes na formação de urina e as respetivas taxas podem ser relacionadas através da seguinte equação,

$$\text{Excreção} = \text{Filtração} - \text{Reabsorção} + \text{Secreção}.$$

A formação de urina começa quando uma grande quantidade de fluido, praticamente isento de proteínas, é filtrado dos capilares glomerulares para a cápsula de Bowman. A maioria das substâncias no plasma, com a exceção das proteínas, são filtradas livremente de tal modo que a concentração do filtrado glomerular é quase igual a do plasma. À medida que o fluido filtrado deixa a cápsula de Bowman e passa através dos túbulos é modificado pela reabsorção de água e solutos específicos que são necessários para o nosso organismo. Por fim, ocorre a secreção de algumas substâncias desnecessárias presentes no sangue, tais como, ácido úrico, ureia e creatinina. Consequentemente, a urina é produzida e composta de substâncias que são filtradas e posteriormente secretadas, figura 1.13.

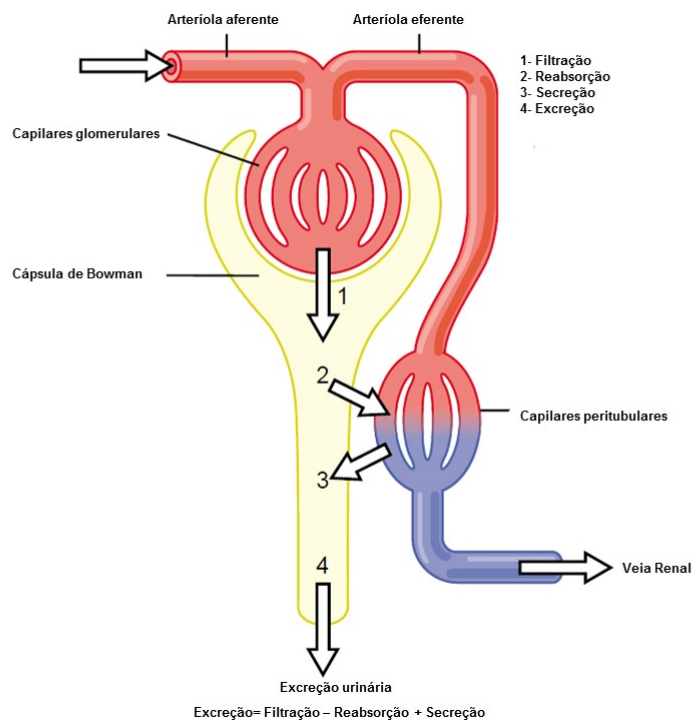


Figura 1.13: Processos básicos de rim que determinam a composição da urina. Adaptado [Hall, 2015].

Fluxo sanguíneo renal

Em indivíduos saudáveis o fluxo sanguíneo renal (FSR) cerca de 20% do débito cardíaco, embora varie de entre 12% a 30% [Hall, 2015]. Atendendo a que os dois rins constituem apenas

0.4% do peso corporal total é perceptível que o fluxo sanguíneo necessário é extremamente elevado comparativamente aos demais órgãos.

O FSR define-se como a quantidade de sangue que passa pelos rins por unidade de tempo. O FSR é determinado pelo quociente entre a pressão de perfusão renal (PPR) e a resistência vascular renal (RVR)

$$FSR = \frac{PPR}{RVR} \quad (1.6)$$

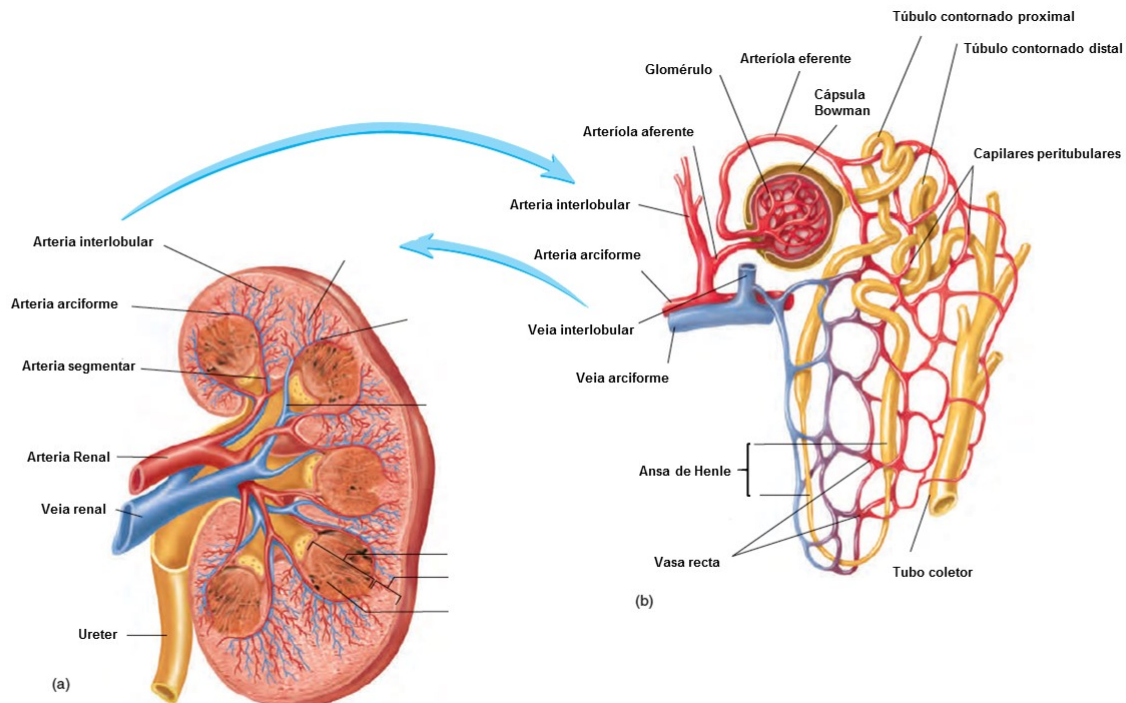


Figura 1.14: Circulação renal. (a) O sangue circula pelas grandes artérias e veias do rim. (b) O sangue circula por artérias, capilares, e veias que asseguram a irrigação dos nefrônios. Adaptado Adaptado [Seeley, 2016].

Taxa de filtração glomerular

A taxa de filtração glomerular (TFG) define-se como o volume de fluido filtrado pelos capilares glomerulares na cápsula de Bowman por unidade de tempo [Seeley, 2016]. A TFG varia de acordo com idade, sexo, área corporal e um número variado de doenças.

A TFG pode ser avaliada por medição direta ou por estimativa do clearance de creatinina (CrCl). Um dos métodos existentes para avaliar a TFG, através de medição direta, é o quociente

entre a massa de creatinina excretada por unidade de tempo (M) e a concentração plasmática de creatinina (P)

$$TFG = \frac{M}{P} \quad (1.7)$$

Por estimativa, pode ser calculada através da

- formula de Crockroft-Gault (estimativa por defeito)

$$D = \frac{(140 - I) \times M}{72 \times PCr} \times 0.85 \text{ (se mulher)} \quad (1.8)$$

onde D corresponde a depuração de creatinina, I a idade do doente, M o peso e PCr a creatinina plasmática.

- formula MDRD (estimativa por excesso)

$$TFG = 186 \times CrS^{-1.154} \times I^{-0.203} \times \text{multiplicador} \quad (1.9)$$

onde (CrS) corresponde à creatinina sérica, (I) à idade e o *multiplicador* pode ser

- 1.21 para doentes de raça negra;
- 0.742 para mulheres de raça não negra;
- 1.00 caso contrário.

Uma diminuição da TFG precede o início da insuficiência renal. Em doentes críticos, em particular doentes com TCE grave, é exequível efetuar, de forma repetida, a depuração de creatinina.

Controlo fisiológico do fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular

A tensão arterial média pode variar de 90 a 180 mmHg sem que isso afete drasticamente a TFG. Dois dos principais mecanismos que regulam o FSR e a TFG são a estimulação simpática e a autorregulação renal.

• Estimulação simpática

Essencialmente, todos os vasos sanguíneos dos rins, incluindo as arteríolas aferentes e eferentes, são inervados por fibras nervosas simpáticas. A forte ativação dos nervos simpáticos renais pode contrair as arteríolas renais e diminuir o fluxo sanguíneo renal, figura 1.15. Os nervos simpáticos renais são importantes na redução da TFG durante distúrbios agudos (que podem levar minutos ou horas) provocados defensivamente em caso de isquemia cerebral ou hemorragias graves.

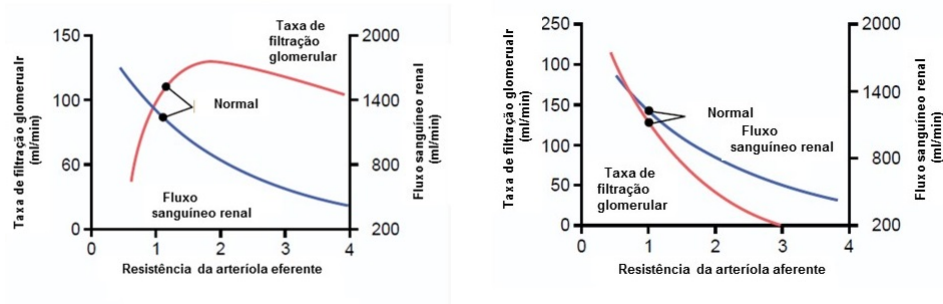


Figura 1.15: Efeito das mudanças da resistência nas arteríolas aferentes e eferentes na taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal. O aumento da resistência das arteríolas aferentes diminui a TFG. Adaptado [Hall, 2015].

• Autorregulação

A capacidade dos rins em manterem um FSR e uma TFG relativamente constantes, apesar das mudanças da pressão arterial define-se como autorregulação renal. A autorregulação renal consiste em alterações na constrição e dilatação das arteríolas aferentes forma a manter a filtração estável. Este mecanismo de autorregulação renal é equivalente ao mecanismo de autorregulação cerebral, assegurando que as principais funções de cada órgão não são afetadas pelas variações de PA.

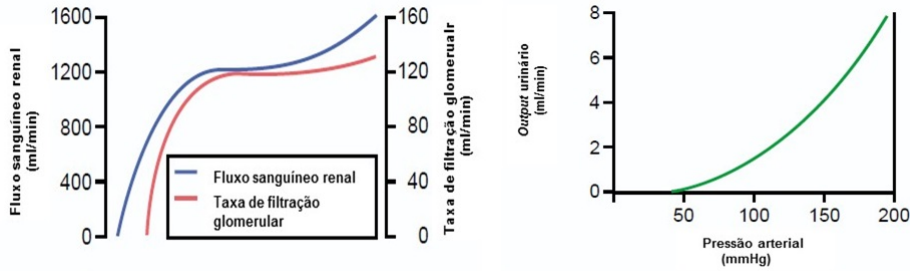
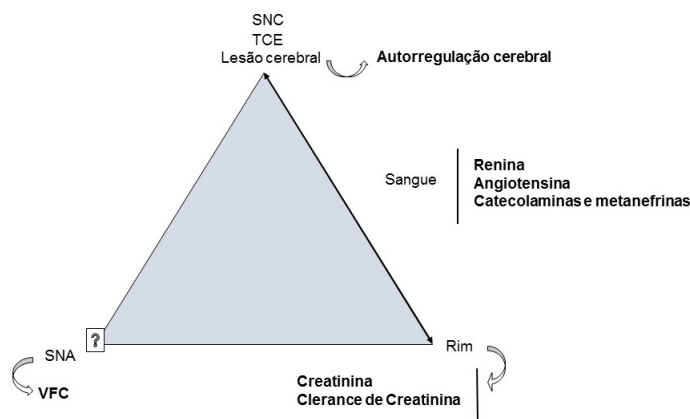


Figura 1.16: Autorregulação renal. Fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular perante mudanças na pressão arterial renal. Adaptado [Hall, 2015].

1.3 TFG, autorregulação renal e cerebral

A variação da TFG é um marcador da função renal e, a sua diminuição pode preceder o início de insuficiência renal, bem como o seu aumento indicia hiperfiltração. Os doentes críticos apresentam com frequência alterações da TFG e da função renal. Em particular, está documentado que os doentes com trauma, especialmente cerebral, apresentam aumento da TFG e, consequentemente hiperfiltração renal [Minville, 2011, Udy, 2010, Udy, 2014]. Um estudo recente aponta uma correlação fortemente positiva entre a existência de autorregulação cerebral preservada e aumento da TFG em doentes com TCE [Dias, 2015b]. Os mecanismos de autorregulação cerebral e renal têm semelhanças fisiológicas e ambos são influenciadas pelo SNA.

Com este estudo o que se pretende é confirmar a relação entre a autorregulação cerebral e a hiperfiltração renal e procurar marcadores fisiopatológicos que expliquem essa relação.



Capítulo 2.

Variabilidade da frequência cardíaca

O coração, como referido previamente, é um órgão com uma vasta inervação simpática e parassimpática autonómica. Comumente, o modo mais simples de demonstrar os efeitos da modelação autonómica cardíaca é monitorizar a função do nó sinusal, isto é, mudanças na frequência cardíaca.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tornou-se um termo convencionalmente aceite para descrever a variação da frequência cardíaca e tem sido, nos últimos anos, alvo de investigação visto que, o estado do SNA pode ser investigado de maneira não invasiva usando técnicas de processamento de sinal [Sornmo, 2005].

2.1 Breve introdução ao eletrocardiograma

A atividade elétrica cardíaca pode ser medida/avaliada de forma simples e não invasiva utilizando o eletrocardiograma (ECG). O ECG é um sinal obtido quando os potenciais de um campo elétrico com origem no coração são registados à superfície do corpo. Os sinais são detetados por eléctrodos metálicos ligados aos membros e parede torácica e posteriormente amplificados e gravados através do eletrocardiógrafo, figura 2.1.

O ECG convencional é constituído por 12 derivações divididas em dois sub-grupos: 6 derivações nos membros e 6 derivações pré-cordiais. O conjunto das derivações permite obter uma representação tridimensional da atividade elétrica cardíaca.

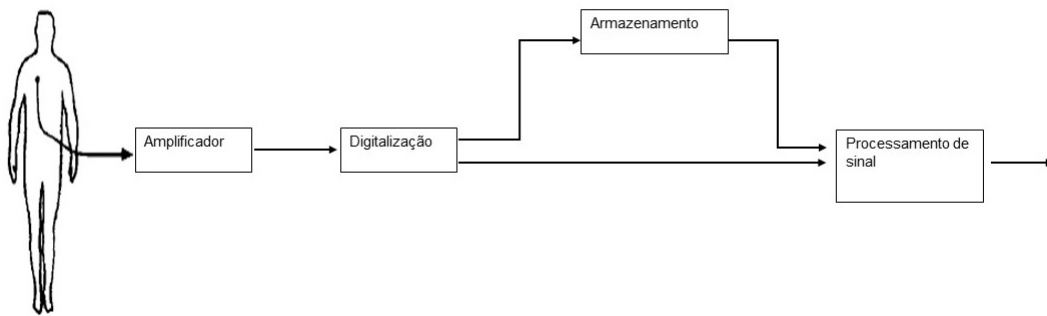


Figura 2.1: Diagrama em bloco que descreve os vários passos na análise de sinais biomédicos, em particular do ECG. Adaptado[Sornmo, 2005].

O ECG apresenta 5 ondas características durante um ciclo cardíaco, figura 2.2, conhecidas como ondas P, Q, R, S e T, figura 2.3.

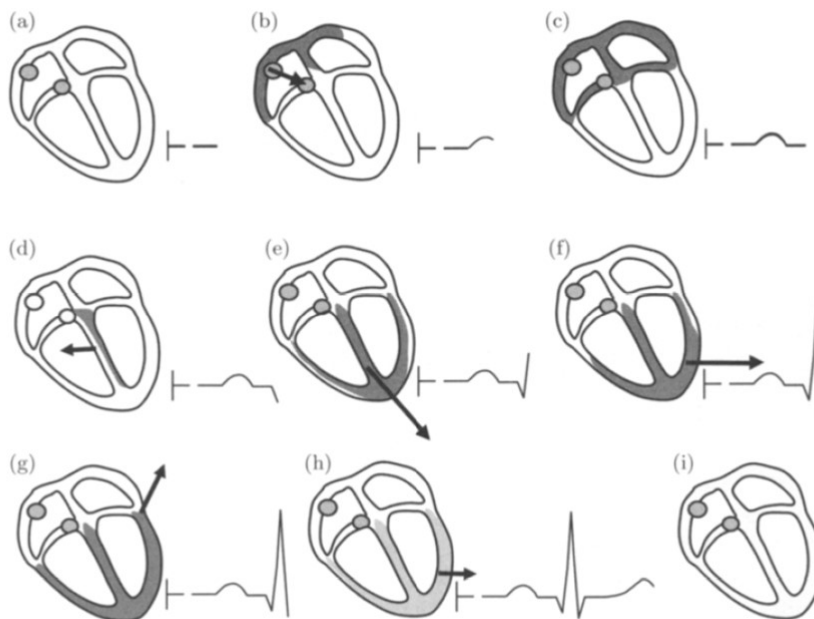


Figura 2.2: Representação do ECG durante um ciclo cardíaco. (a) Todas as células cardíacas estão em repouso (b) despolarização das aurículas (onda P) (c) impulso elétrico passa através do nó auriculoventricular (d-g) despolarização ventricular (complexo QRS) (h) repolarização ventricular (onda T) e (i) células cardíacas voltam a estar em repouso e um novo ciclo cardíaco começa. Adaptado [Sornmo, 2005].

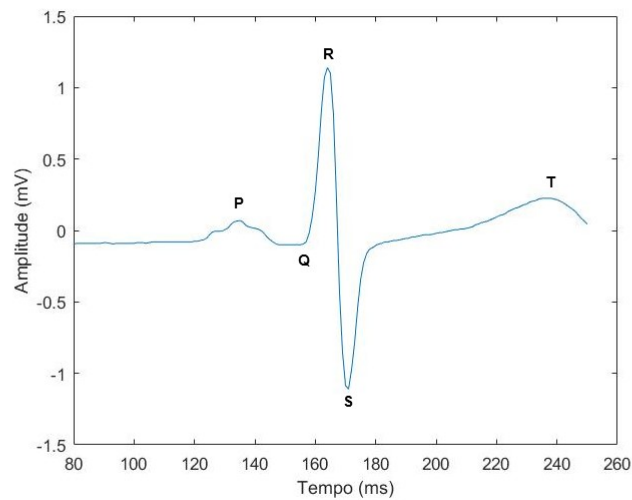


Figura 2.3: Representação das principais ondas de um ciclo cardíaco no ECG.

- despolarização auricular produz uma onda suave de baixa amplitude denotada como **onda P**. Esta marca o início de um novo batimento, figura 2.2 (b), e tem uma duração inferior a 120 ms. Apresenta habitualmente uma polaridade positiva (figura 2.3) no entanto pode apresentar outro tipo de morfologias, em particular, negativa (invertida) e bifásica.
- despolarização ventricular produz um grupo de 3 ondas conhecidas como **complexo QRS**, figura 2.2 (d)-(g), que por norma tem uma duração de 70-110 ms. A primeira deflexão negativa do complexo QRS é denotado por **onda Q**, a deflexão positiva é denotada pela **onda R** e por fim, a deflexão negativa imediatamente após à onda R é denotada por **onda S**, figura 2.3 .
- repolarização ventricular produz uma onda suave com morfologia variada denotada como **onda T**, figura 2.2 (h), com uma duração de 160 ms, figura 2.3.

2.2 Processamento do sinal ECG

A análise do ECG foi das primeiras áreas da medicina onde o processamento computacional foi introduzido [Taback, 1959, Sornmo, 2005]. Não existe um sistema que ofereça uma análise universal do sinal ECG, sendo que, os que existem são projetados para processar sinais registados em condições específicas, tais como repouso, stress, monitorização em UCI. O que é comum a todos os sistemas é o conjunto de algoritmos que permitem a extração da informação clinicamente relevante, tais como, amplitudes e durações das ondas. O diagrama em bloco apresentado na figura 2.4, apresenta o processamento básico do sinal ECG.

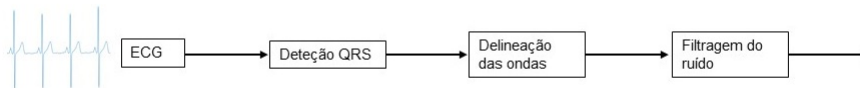


Figura 2.4: Processamento básico de um sinal ECG. Adaptado [Sornmo, 2005].

Antes de descrever detalhadamente os algoritmos de processamento de sinal básicos da onda de ECG, uma breve introdução é referida de seguida.

- **Detecção das ondas do ECG:** A presença dos complexos QRS e o tempo em que ocorrem é uma informação imprescindível em qualquer tipo de processamento de sinal. O detetor QRS é descrito na secção 3.1 e o seu bom desempenho é de extrema importância, uma vez que, a sua má performance propaga-se nas etapas subsequentes e limita a futura análise.
- **Delineamento das ondas do ECG:** Dado que a informação clinicamente relevante está contida nas amplitudes e durações das ondas, o seu delineamento representa um passo importante no processamento do sinal ECG. O delineamento precede a detecção das ondas e é totalmente descrita na secção 3.1.
- **Filtragem ECG:** As técnicas de filtragem ECG descritas na secção 3.2 são usadas maioritariamente no pré-processamento do sinal. Deve ser enfatizando que, as técnicas de filtragem de qualquer sinal biomédico, em particular do sinal ECG, deve ser realizado somente quando a informação permanece sem distorção, mantendo a amplitude e duração das ondas.

- **Técnicas de análise:** Os aspetos acima referidos são geralmente acompanhados por uma análise mais aprofundada sobre a morfologia e ritmo das ondas, secção 3.3.

2.3 Extração das séries da VFC

A representação mais simples para a caracterização da variabilidade da frequência cardíaca é o tacograma, figura 4.5(d). O tacograma, x_{RR} , é obtido após a deteção dos batimentos do sinal ECG, como a série das durações temporais entre sucessivos complexos QRS, isto é,

$$x_{RR} = t_k - t_{k-1} \quad (2.1)$$

onde, t_k , denota o tempo de ocorrência do k -ésimo complexo QRS no sinal ECG.

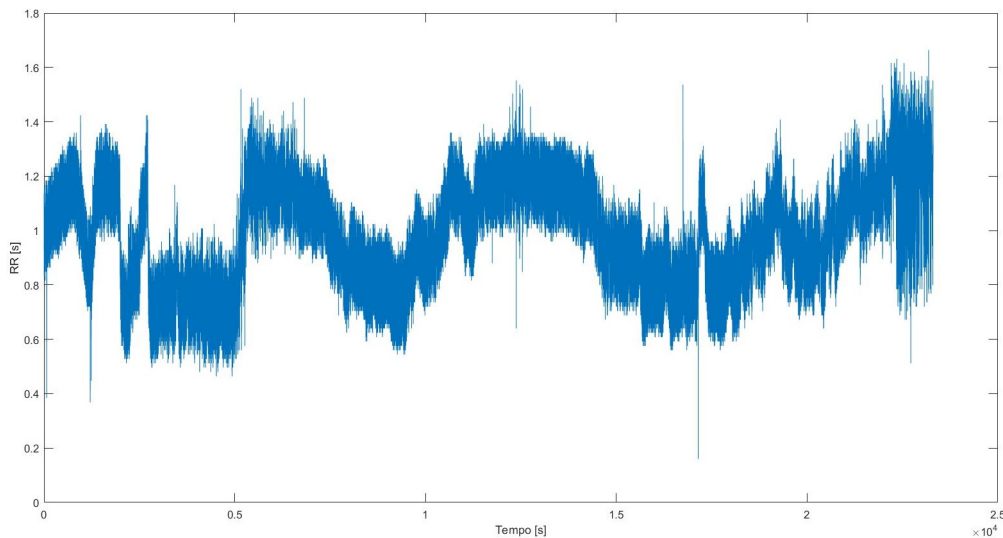


Figura 2.5: Representação de um tacograma correspondente a um registo de monitorização com duração de quatro horas.

Os intervalos denominados na literatura como normais-a-normais, são todos os intervalos entre complexos QRS adjacentes resultantes de despolarizações do nó sinusal.

Uma vez que, o propósito da análise da VFC é investigar a influência da atividade autonómica no nó-sinusal é essencial que, para a sua correta interpretação, a serie seja localmente estacionária. Deste modo a série deve ser corrigida de batimentos atípicos, tais como: batimentos ditos não normais, batimentos ectópicos, complexos QRS em falta conforme se detalha em seguida [Sornmo, 2005].

1. Exclusão de intervalos RR não normais

A exclusão automática de intervalos não normais representa um passo importante no condicionamento da série da VFC.

Uma abordagem simples consiste em aplicar um critério de exclusão. Um intervalo RR é considerado não normal se, por exemplo, se desviar mais de 20% do comprimento médio dos intervalos anteriores. Esta abordagem baseia-se no pressuposto de que os mecanismos fisiológicos que controlam o coração durante o ritmo sinusal não alteram abruptamente a frequência cardíaca

2. Batimentos ectópicos

Por vezes, a modulação autonómica no nó sinusal é temporariamente perdida e um foco ectópico inicia prematuramente o próximo batimento, figura 2.6.

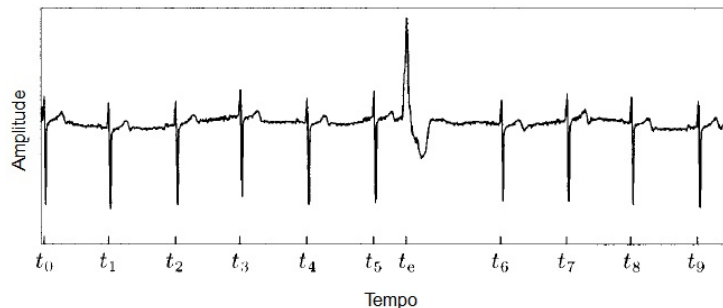


Figura 2.6: Batimento ectópico no instante $t=t_e$ seguido de uma pausa compensatória. Adaptado [Sornmo, 2005].

Batimentos ectópicos embora geralmente são inofensivos. Contudo, podem ser um indício do desenvolvimento de uma condição cardíaca mais grave quando associados a outros sintomas. Tipicamente estes batimentos produzem um intervalo muito curto seguidos de um intervalo RR prolongado.

Uma vez que, este tipo de batimentos são comuns a doentes com/sem condições patológicas, a sua presença representa uma fonte de erro a corrigir antes de qualquer análise da VFC, em particular, a análise espectral. Caso a ocorrência não seja devidamente tratada, a serie RR que contenha o batimento ectópico resulta numa potência espectral

com componentes na frequência fictícias. Do ponto de vista de processamento de sinal é necessário saber se o batimento tem origem ectópica antes de aplicar uma técnica de correção.

3. Complexos QRS em falta

Perturbações no ritmo cardíaco podem ser consequência de batimentos em falta ou falsamente detetados. Geralmente este tipo de erros são o resultado de decisões incorretas feitas pelo detetor QRS [Sornmo, 2005]. Este tipo de perturbações resultam em intervalos RR inveridicamente prolongados e produzem erros nas medidas estatísticas no domínio do tempo da análise da VFC [Malik, 1998].

2.4 Medidas da variabilidade da frequência cardíaca

A VFC pode ser acedida através de vários métodos. Uma lista abrangente das várias métricas utilizadas e investigadas desde 1960 estão detalhadas na *Task Force* [Task, 1996].

Métodos lineares, quer no tempo quer na frequência, e métodos não-lineares são utilizados incessantemente para caracterizar e estudar as variações de batimento a batimento. Os métodos lineares repartem-se em dois grupos de análise: **(1)** análise no domínio do tempo, realizada através de índices estatísticos e geométricos e **(2)** a análise no domínio da frequência.

A duração da série é determinada tendo em conta a natureza do método usado na análise da VFC e o objetivo do estudo. Para métodos no domínio do tempo é recomendado que sejam de curta duração, pelo menos 5 minutos, e métodos no domínio da frequência exigem maior duração. Correntemente, estes métodos são aplicados em gravações de longo prazo, 24 horas ou mais (registos de Holter), e usadas para a estratificação de risco para mortalidade e prognóstico adverso em pacientes com, por exemplo, doenças cardíacas [Task, 1996].

Análise no domínio do tempo

A análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo mede-se em cada intervalo RR durante um período de tempo e, tendo em conta métodos estatísticos ou geométricos,

calculam-se os vários índices que permitem interpretar as variações na frequência cardíaca [Task, 1996].

As medidas estatísticas mais simples e utilizadas incluem o intervalo RR médio, a frequência cardíaca média e a diferença entre o intervalo RR mais curto e mais longo. As métricas neste domínio podem ser divididas em duas classes:

- métricas obtidas de medições diretas dos intervalos RR :

Uma forma simples de quantificar a variabilidade da frequência cardíaca é calcular o desvio padrão dos intervalos RR , isto é, a raiz quadrada da variância (SDNN),

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^N (RR_k - \overline{RR})^2}. \quad (2.2)$$

onde, RR_k denota o k -ésimo intervalo RR , \overline{RR} o comprimento médio dos N intervalos RR . Esta medida representa a VFC global e compreende todas as componentes de frequência responsáveis pela VFC no período de gravação. Nas gravações de curta duração, as variações de baixa frequência contribuem com maior proporção, nas de longa duração, SDNN apenas fornece uma caracterização grosseira da VFC [Malik, 1998, Sornmo, 2005]. Uma vez que há uma forte dependência da duração de gravação é inadequado comparar medidas SDNN que provém de durações de gravação distintas.

O desvio padrão das médias dos intervalos RR calculados em períodos curtos (SDANN) é definido como

$$SDANN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N \left(x_i - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^M x_i \right)^2}. \quad (2.3)$$

onde $x_i = \mu_1, \dots, \mu_M$ e μ_M denota a média do M -ésimo intervalo no período considerado. Devido as suas médias esta medida reflete principalmente variações muito lentas na frequência cardíaca.

A ultima variável estatística que deriva de medições diretas dos intervalos RR é a média do desvio padrão dos intervalos RR calculada em segmentos curtos ($SDNN_i$) definida como

$$SDNN_i = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N SDNN \quad (2.4)$$

- métricas obtidas das diferenças entre os intervalos RR :

As medidas que se obtém das diferenças entre intervalos RR incluem a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes (RMSSD) que se define como

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i} \quad (2.5)$$

onde $x_i = (R_{k-1} - R_k)^2$.

O número de pares de intervalos RR adjacentes que diferem mais de 50 ms (NN50) e a sua percentagem (pNN50) define-se respetivamente por

$$NN50 = NN50 + 1 \quad se \quad (R_{k+1} - R_k)^2 > 50ms \quad (2.6)$$

e

$$pNN50 = \frac{NN50}{N} \quad (2.7)$$

RMSSD fornece uma descrição mais detalhada da variabilidade a curto prazo que pNN50, enquanto que pNN50 é menos vulnerável a artefactos.

1-Análise no domínio do tempo		
1.1-Medidas estatísticas		
Variável	Unidade	Definição
Média dos RR	ms	média dos intervalos <i>RR</i> .
SDNN	ms	desvio padrão dos intervalos <i>RR</i> .
SDANN	ms	desvio padrão das médias dos intervalos <i>RR</i> calculados em segmentos curtos.
RMSSD	ms	raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos <i>RR</i> consecutivos ao quadrado
SDNN _i	ms	média dos desvios padrão dos intervalos <i>RR</i> calculados em segmentos curtos.
SDSD	ms	desvio padrão das diferenças entre intervalos <i>RR</i> consecutivos.
NN50	ms	número de intervalos <i>RR</i> que diferem mais de 50ms do intervalo <i>RR</i> consecutivo.
pNN50	%	percentagem de intervalos <i>RR</i> que diferem mais de 50ms do intervalo <i>RR</i> consecutivo.

Tabela 2.1: Medidas comuns do domínio do tempo para a caracterização da VFC, utilizando as abreviaturas que se tornaram geralmente aceites nos estudos clínicos. Adaptado [Task, 1996]

Análise no domínio da frequência

Mudanças cíclicas na frequência cardíaca e inúmeros parâmetros hemodinâmicos, tais como, pressão sanguínea, são conhecidos desde 1744, ano onde Hales documentou um relatório bem fundamentado sobre a frequência respiratória, pressão arterial e intervalos RR. Além da variabilidade cardíaca, a VFC é composta por inúmeros ritmos bem definidos que contém informações sobre a contribuição dos diferentes mecanismos regulatórios do controle cardiovascular [Malik, 1998]. Para avaliar a sua dinâmica e perceber como a VFC se distribui em diferentes ritmos, a variação da frequência cardíaca deverá ser dividida em componentes na frequência.

Embora algumas medidas no domínio do tempo contenham informações sobre as oscilações da frequência, estas devem ser consideradas como marcadores da VFC geral em vez de marcadores das componentes de frequência da VFC. Com o intuito de proporcionar uma visão mais extensa das componentes da frequência e da sua dinâmica, estatísticas de 2^a ordem avançadas, como a análise espectral de potência, devem ser aplicadas.

A análise da densidade espectral de potência da serie RR, inicialmente introduzida por [Akselrod, 1981], tem sido utilizada como ferramenta não invasiva para avaliar a modulação do SNA na frequência cardíaca. Esta fornece informação básica sobre como a potência, isto é, a variância, se distribui em função da frequência ¹.

¹Considera-se como é corrente a função de densidade espectral de potência como a Transformada de Fourier da função de autocorrelação. Independentemente do método utilizado apenas uma estimativa da densidade espectral de potência real pode ser obtida por algoritmos matemáticos apropriados [Task, 1996].

Os métodos para a estimação da densidade espectral de potência podem ser classificados como paramétricos ou não paramétricos e a metodologia utilizada é descrita na secção 3.3.

Independentemente do método utilizado podem ser distinguidas 3 componentes (HF, LF, VLF), como se ilustra tipicamente na figura 2.7 :

- HF- altas frequências ($0.15 \leq HF \leq 0.4Hz$)
- LF- baixas frequências ($0.04 \leq LF \leq 0.15Hz$)
- VLF- muito baixas frequências ($0.003 \leq VLF \leq 0.04Hz$)

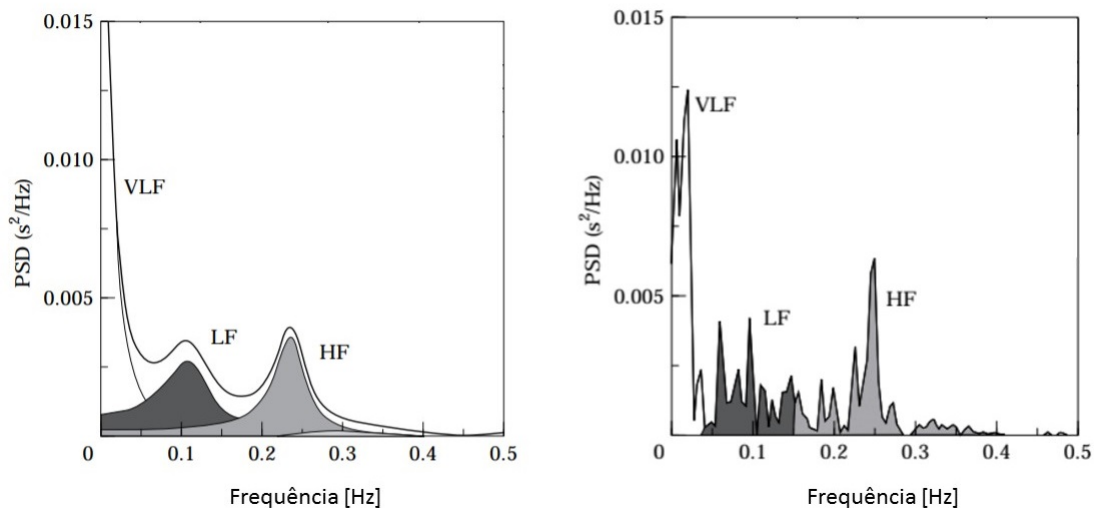


Figura 2.7: Decomposição espectral típica de um tacograma por modelação paramétrica e não paramétrica. Adaptado [Task, 1996]

A componente HF está associado à atividade vagal eferente da componente parassimpática do SNA e reflete a atividade respiratória. A componente das LF tem um contexto fisiológico ainda controverso. Embora não seja claro como o SNA contribui para esta componente sabe-se que é influenciado pelo SNS e é fortemente marcado pelo SNP. A explicação fisiológica da componente VLF é pouco definida e a existência de um processo fisiológico específico que possa ser atribuído a estas mudanças do período cardíaco pode até ser questionável [Task, 1996]. A VLF avaliada a partir de gravações de curta duração é uma medida duvidosa e deve ser evitada.

A medição das componentes de potência VLF, LF, HF é feita geralmente em valores absolutos de potência (ms^2), contudo podem ser medidos em unidades normalizadas. As componentes

1-Análise no domínio da frequência			
1.1-Medidas na frequência			
Variável	Unidade	Definição	Banda de frequências
VLF	ms^2	potência na banda das muito baixas frequências	$0 - 0.04Hz$
LF	ms^2	potência na banda das baixas frequências	$0.4 - 0.15Hz$
LF_n	n.u	potência na banda das baixas frequências normalizada	
HF	ms^2	potência na banda das altas frequências	$0.15 - 0.4Hz$
HF_n	n.u	potência na banda das altas frequências normalizada	
ULF	ms^2	potência na banda das ultra baixas frequências	$0 - 0.003Hz$
LF/HF		razão entre as baixas e altas frequências	
TP	ms^2	variância de todos os intervalos RR	$\leq 0.04Hz$

Tabela 2.2: Medidas comuns do domínio da frequência para a caracterização da VFC, utilizando as abreviaturas que se tornaram geralmente aceites nos estudos clínicos. Adaptado [Task, 1996]

normalizadas da LF_n e HF_n são marcadores gerais do simpático e parassimpático e a razão entre HF_n e LF_n (HF_n/LF_n) marcador do balanço simpático-vagal (B), com

$$LF_n = \frac{LF}{TP - VLF} \times 100 \quad HF_n = \frac{HF}{TP - VLF} \times 100 \quad (2.8)$$

onde TP corresponde à potência total que se define como a área abaixo da curva da densidade de potência espectral.

Análise no domínio tempo-frequência

A representação no domínio da frequência da VFC, permite averiguar a existência das diferentes componentes de frequência, em particular no sinal em estudo, e medir as influências simpáticas e parassimpáticas do SNA na frequência cardíaca. No entanto, poderá ter interesse investigar como é que o equilíbrio simpático e parassimpático varia ao longo do tempo. Este tipo de análise exige representações no domínio tempo-frequência.

Existem inúmeros métodos para adquirir representações em tempo-frequência. Regra geral, podem ser divididas em representações atómicas (transformada de Fourier por janelas e a análise de Wavelets) e representações de energia (sendo um dos exemplos a distribuição de Wigner-Ville) que se descreve sucintamente em seguida.

Distribuição de Wigner-Ville

A distribuição de Wigner-Ville é uma das distribuições mais utilizadas de tempo-frequência e com melhor resolução. Esta distribuição que se descreve no anexo 6 [Auger, 1996] goza de um leque de propriedades matemáticas favoráveis, incluindo a conservação de energia.

A distribuição de Wigner-Ville é uma decomposição de uma serie temporal (tempo, frequência e energia), e define-se a partir da transformada de Fourier da função de autocorrelação instantânea. Contudo por ser uma função bilinear quadrática, a sua computação introduz interferências como se ilustra na figura 2.8.

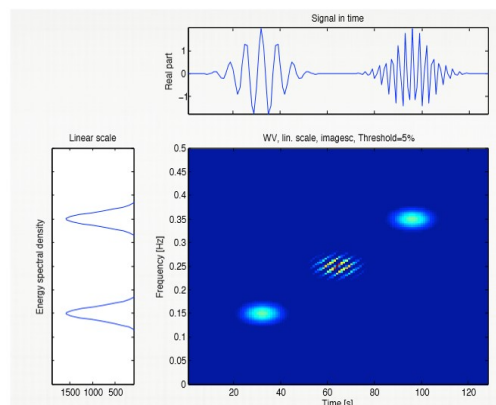


Figura 2.8: Estrutura das interferências entre duas componentes com diferentes localizações no tempo e frequência.

Para tornar a distribuição Wigner-Ville uma ferramenta eficiente para a análise de sinais, vários métodos tem sido propostos para atenuar estes termos de interferência, de modo a preservar a sua boa resolução no tempo e na frequência e o máximo das propriedades da distribuição. Como os termos de interferência são oscilatórios podem ser atenuados no domínio de Fourier através de uma janela de atenuação.

A título de exemplo foi estudada a dinâmica da VFC num doente com TCE grave que apresentava períodos de PIC elevada ($PIC > 40\text{mmHg}$ durante pelo menos 5 minutos). Este fenómeno é comumente denominado como onda Plateau. Utilizando a *Time-Frequency Toolbox*² e os códigos Matlab³ disponibilizados por Michele Orini para a análise e modelação de sinais cardiovasculares e as suas interações o sinal foi segmentado da seguinte maneira, figura 2.9:

² Time frequency toolbox disponível em <http://tftb.nongnu.org/>

³ funções matlab disponíveis em <http://www.micheleorini.com/>

- Baseline 1- período de tempo inicial;
- antes da onda Plateau- período de tempo antes da onda Plateau, onde a PIC assume valores inferiores a 20 mmHg;
- subida - período de transição;
- onda Plateau - período de tempo, superior a 5 minutos onde a PIC assume valores a cima de 40 mmHg;
- descida- período de transição após a onda Plateau;
- após onda Plateau- período de tempo após a onda Plateau em que a PIC assume valores inferiores a 20 mmHg ;
- Baseline 2- período de tempo final.

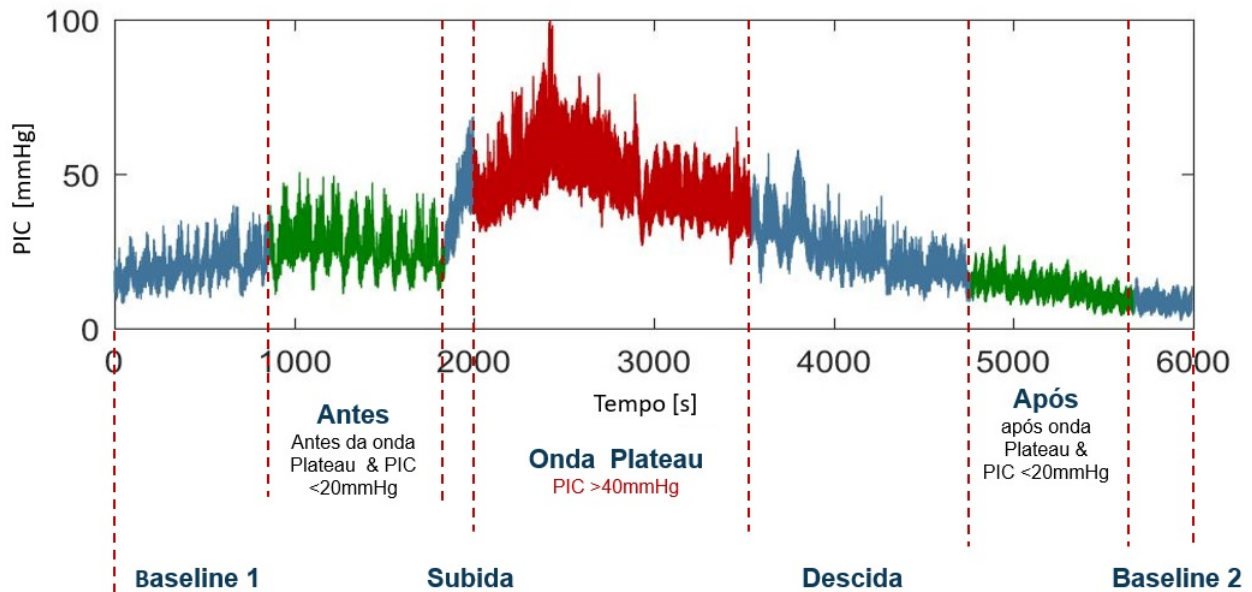


Figura 2.9: Onda Plateau de um doente com TCE grave, respetiva representação do tacograma correspondente

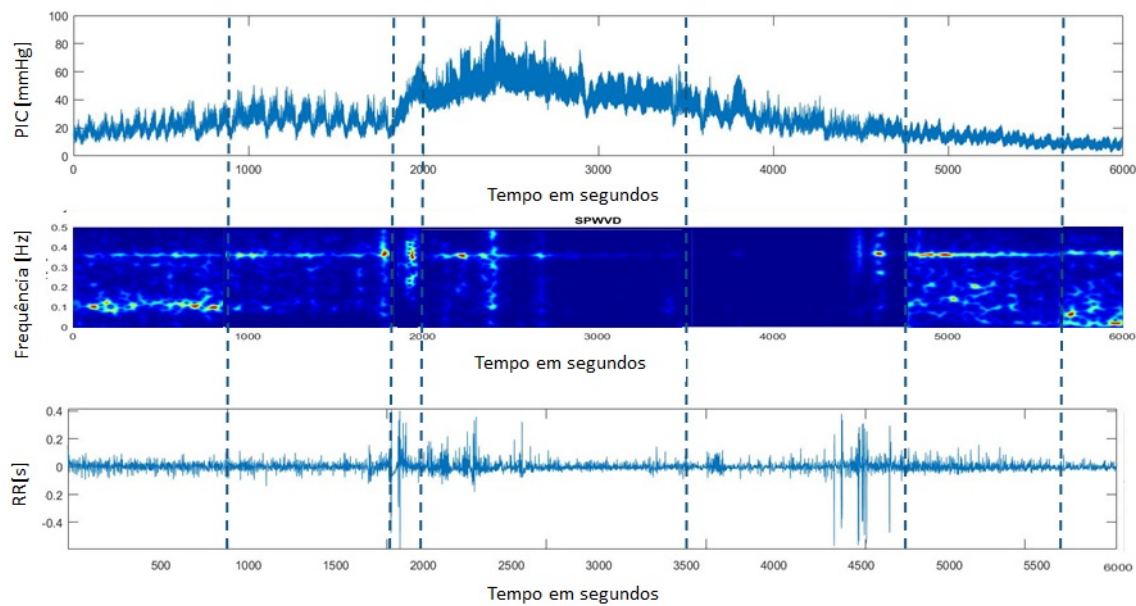


Figura 2.10: Onda Plateau de um doente com TCE grave, respetiva representação no tempo frequência e tacograma.

A análise no domínio tempo frequência do sinal VFC, figura 2.10, utilizou-se a pseudo distribuição de Wigner-Ville suavizada com os parâmetros do kernel $\nu_0 = 0.03$, $\tau_0 = 0.06$ e $\lambda = 0.3$ [anexo 6] o sinal da VFC interpolado a 4Hz e filtrado pelo parâmetro d da modelação ARFIMA descrita na secção 3.3. São visíveis as dinâmicas bem localizadas no tempo e na frequência que poderão ser de extrema importância na análise multimodal. É de salientar a forte ativação do SNS e SNP (baixas frequências) no Baseline 1 e a perda desta informação ao longo do tempo (período de grande variabilidade da frequência cardíaca, forte ativação do SNP).

Capítulo 3.

Metodologias

Como foi visto no capítulo anterior, o tacograma (serie dos intervalos RR) é a série mais estudada no que diz respeito à análise da variabilidade da frequência cardíaca. Métodos quer no tempo quer na frequência são recorrentemente utilizados para caracterizar e estudar variações batimento-a-batimento.

Este capítulo introduz as diversas técnicas matemáticas estudadas neste estágio necessárias para o desenvolvimento da presente dissertação. Serão abordados os algoritmos utilizados em todo o pré-processamento (detecção e delineamento das ondas do ECG e correção de ectópicos) e por fim o processamento (análise espectral).

3.1 Detecção e delineamento automática das ondas do ECG

Ao longo dos anos foram desenvolvidos métodos progressivamente mais robustos para a delimitação automática do ECG. O complexo QRS é a forma de onda mais característica de um sinal ECG e a sua grande amplitude faz com que a sua detecção seja mais fácil do que as demais ondas. É possível destacar dois grandes grupos de algoritmos: **(1)** algoritmos de detecção e **(2)** delineamento do complexo QRS.

Uma vasta gama de detetores de complexos QRS têm sido propostos na últimas décadas [Kohler, 2002]. Um detetor QRS deve ser capaz de detetar diferentes morfologias a fim de ser clinicamente útil e acompanhar as diferenças súbitas ou graduais do complexo QRS [Sornmo, 2005]. Os detetores podem, em geral, ser descritos através de um diagrama em bloco, representado na figura 3.1, apresentando na sua estrutura duas fases: a fase de pré-processamento, onde inclui geralmente uma filtragem linear seguida de uma transformação não linear, e a fase de decisão.

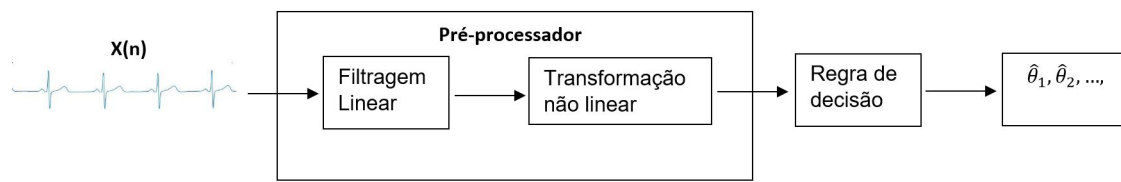


Figura 3.1: Diagrama em bloco da estrutura comum no detetor QRS. O *input* é o sinal ECG e o output $\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2, \dots$ é a série dos tempos das ocorrências dos complexos QRS detetado. Adaptado [Sornmo, 2005]

A filtragem linear é desenvolvida para ter características de um filtro passa alto de tal forma que a componente espectral essencial seja preservada, enquanto que, as componentes indesejáveis, como as ondas P e T sejam suprimidas. A transformação não linear permite realçar o complexo QRS em relação ao ruído envolvente. Contudo nem todos os pré-processadores empregam transformações não lineares. Por fim, a regra de decisão permite testar se o complexo QRS está ou não presente na série produzida pelo pré-processador.

Uma vez que, a informação clinicamente relevante está contida nas amplitudes e durações das ondas, a delimitação representa um passo importante para a o processamento do sinal ECG.

Métodos baseados em transformadas de Wavelets foram propostos para melhorar os resultados da análise e processamento do ECG em várias situações, tais como, compressão de sinais, detecção de arritmias/anormalidades e delimitação de ondas [Li, 1995, Addison, 2005]. A transformada de Wavelet é adequada para descrever sinais não estacionários, como o sinal ECG, e fornece uma descrição do mesmo no domínio tempo-escala, permitindo a representação das suas características temporais em diferentes resoluções de acordo com o seu conteúdo de frequência.

O sistema baseado em transformadas de Wavelets foi inicialmente proposto por [Li, 1995], sendo que neste trabalho descreve estratégias para a detecção e limites das ondas P e T, sem as validar usando bases de dados usuais. Anos mais tarde, [Martinez, 2000], generalizam o sistema proposto por [Li, 1995] apresentando e validando um sistema capaz de detetar as ondas individuais do complexo QRS e os limites das 5 principais ondas, tendo em consideração diferentes morfologias das ondas P. Posteriormente [Martinez, 2004, Almeida, 2006] desenvolvem um sistema de delimitação ainda mais robusto, com uma nova técnica para detetar as ondas P e T, permitindo lidar com diferentes morfologias.

Nesta dissertação utilizou-se o detetor de Wavelets desenvolvido em colaboração entre a Universidade de Zaragoza e do Porto [Martinez, 2004, Almeida, 2006]. Esta utilização exigiu neste estágio conhecimentos específicos da transformada de Wavelets que se resumiam no anexo 6.

3.2 Correção de ectópicos

Nos últimos anos várias técnicas foram desenvolvidas para lidar com batimentos ectópicos. As técnicas, embora muito distintas, apenas processam segmentos ECG com batimentos ectópicos ocasionais. Uma das técnicas mais utilizadas é a correção dos batimentos baseados na interpolação.

Nesta dissertação para além das técnicas já referidas da eliminação de batimentos não-normais, tem sido usados métodos mais específicos para a correção de ectópicos disponíveis em colaboração científica com a Universidade de Zaragoza.

Para além do usual tacograma são várias as representações dos sinais da VFC que visam refletir as variações do ritmo cardíaco [Sornmo, 2005] em particular:

1. Inverso do tacograma, $d_{ITT}(k)$, é a representação complementar do tacograma e é definida por

$$d_{ITT}(k) = \frac{1}{t_k - t_{k-1}}, \quad k = 1, \dots, M \quad (3.1)$$

2. Função intervalo, $d_{IF}(k)$, é definida continuamente, de tal forma que o complexo QRS, que ocorre no tempo t_k , é representado por uma função de impulso unitário $\delta(t - t_k)$ escalada pelo comprimento do intervalo RR anterior. $d_{IF}(k)$ é definido como,

$$d_{IF}^u(t) = \sum_{k=1}^M (t_k - t_{k-1}) \delta(t - t_k), \quad (3.2)$$

3. Inverso da função intervalo, $d_{IFF}(k)$ é relacionado inversamente com o comprimento do

intervalo RR e é definido como,

$$d_{IIF}^u(t) = \sum_{k=1}^M \left(\frac{1}{t_k - t_{k-1}} \right) \delta(t - t_k), \quad (3.3)$$

Assuma-se que, batimentos sinusais normais tem tempos de ocorrência t_0, t_1, \dots, t_M e que um único batimento ectópico ocorre em t_e e que este não está incluído na serie t_0, t_1, \dots, t_M . Do ponto de vista de indexação, o batimento anterior ao batimento ectópico ocorre em t_{k_e} e o batimento imediatamente a seguir ocorre em t_{k_e+1} .

A correção baseada na interpolação consiste em interpolar os valores anormais causados pelo ritmo ectópico a fim de obter valores que se adequem aos intervalos adjacentes. Para tal tem-se em consideração a função intervalo, $d_{IF}^u(t)$, e a sua inversa, $d_{IIF}^u(t)$. Dado que é assumido que batimento ectópico ocorre no intervalo $t_{k_e} < t_e < t_{k_e+1}$ a interpolação deverá ser baseada nas amostras até $d_{IF}(t_{k_e})$ e posteriores a $d_{IF}(t_{k_e+2})$. A amostra $d_{IF}(t_{k_e+1})$ não é levada em consideração uma vez que, o batimento ectópico não só afeta t_{k_e} como o batimento a seguir t_{k_e+1} .

Através de interpolação linear, a função intervalo pode ser interpolada durante o intervalo $t_{k_e} < t_e < t_{k_e+2}$ usando a seguinte expressão,

$$d_{IF}^i(t) = d_{IF}(t_{k_e}) + \frac{d_{IF}(t_{k_e+2}) - d_{IF}(t_{k_e})}{t_{k_e+2} - t_{k_e}}, \quad t_{k_e} < t < t_{k_e+2} \quad (3.4)$$

onde apenas duas amostras, $d_{IF}(t_{k_e})$ e $d_{IF}(t_{k_e+2})$ são requeridas. Por fim, as amostras obtidas da interpolação são fundidas com os valores existentes da função de intervalo, construindo sinal corrigido apto para futuras análises.

3.3 Análise espectral

Nesta dissertação não se vai detalhar a análise tradicional da VFC tendo seguido as referências tradicionais em processamento de sinal biomédico e séries temporais [Task, 1996, Sornmo, 2005, Shumway, 2010]. Nomeadamente métodos não paramétricos correntes e modelação autorregressiva (AR).

A análise espectral da serie da VFC pode ser feita usando métodos paramétricos e/ou não paramétricos. Ambos permitem a mesma leitura dos resultados, no entanto o método paramétrico apresenta a vantagem de permitir que as componentes espectrais sejam calculadas automaticamente através da identificação da frequência central de cada componente.

Dada a não estacionariedade típica do sinal a metodologia tradicional não é eficaz e por isso, nas ultimas décadas, várias novas metodologias foram propostas na literatura para analisar a serie da VFC. No que diz respeito a métodos paramétricos uma alternativa consiste em utilizar modelação autoregressiva de médias móveis integrados fracionariamente (ARFIMA) [Leite, 2006, Almeida, 2017].

Modelação Arfima

O tacograma pode ser caracterizado pela função autocorrelação e a forma como a função decaí pode interpretar-se como uma medida de memória do processo. As funções de autocorrelação amostral das series da VFC apresentam um decaimento muito lento para zero, ou de maneira equivalente por um espetro com um comportamento hiperbólico na origem, designado na literatura como memória longa,

$$f(\lambda) \sim |\lambda|^{-2d} \tag{3.5}$$

onde,

$$f(\lambda) = \frac{Cov(x_t, x_{t+k})}{Var(x_t)} \tag{3.6}$$

corresponde à função autocorrelação. Todavia, a função autocorrelação dos modelos Autoregressivos (AR) exibem uma característica diferente, decaindo exponencialmente para zero (daí os modelos AR se designarem por modelos de memória curta).

A modelação ARFIMA, inicialmente proposta por [Leite, 2006] tem particular interesse dada a sua capacidade de modelar tanto a memória curta como a memória longa dos dados.

O modelo mais geral, ARFIMA(p,d,q), com $p, q \in \mathbf{N}_0$ e $d \in \mathbf{R}$ define-se como

$$\phi(B)(1 - B)^d X_t = \theta(B)\varepsilon_t \quad (3.7)$$

onde, B é o operador de atraso,

$$BX_t = X_{t-1} \quad (3.8)$$

$(1 - B)^d$ é o operador das diferenças fracionárias,

$$(1 - B)^d = \sum_{k=0}^{\infty} \binom{d}{k} (-1)^k B^k \quad (3.9)$$

e

$$\phi(Z) = 1 - \sum_{i=1}^p \phi_i Z^i \quad \theta(Z) = 1 - \sum_{j=1}^q \theta_j Z^j \quad (3.10)$$

são polinómios tais que $\phi(Z) \neq 0$ e $\theta(Z) \neq 0$ se $|Z| \leq 1$. Por fim, ε_t é ruído branco gaussiano, isto é $\varepsilon_t \sim WN(0, \sigma^2)$.

Na equação 3.7 o parâmetro d determina o comportamento de memória longa, enquanto que os parâmetros p e q e os parâmetros correspondentes $\phi(Z)$ e $\theta(Z)$ permitem a modelação da memória curta.

Sabe-se que quando d toma valores entre:

- $-0.5 < d < 0.5$ ARFIMA(p,d,q) é estacionário e invertível;
- $0.5 \leq d < 1$ ARFIMA(p,d,q) é não estacionário mas com média revertível;
- $0 \leq d < 0.5$ ARFIMA(p,d,q) apresenta memória longa;
- $d = 0$ ARFIMA(p,0,q) reduz-se ao modelo usual de memória curta ARMA(p,q).

Nesta dissertação, considerar-se-á modelos ARFIMA(p,d,0), uma vez que são uma extensão natural do modelo clássico AR(p) e podem ser estendidos para configurações não estacionárias [Almeida, 2017].

A função de densidade espectral de um processo estacionário ARFIMA(p,d,0) é dado por

$$f_{\omega} = f_{\omega}^* |1 - e^{-i\omega}|^{-2d}, \quad -\pi \leq \omega \leq \pi \quad (3.11)$$

onde,

$$f_{\omega}^* = \frac{\sigma^2}{2\pi |\phi(e^{-i\omega})|^2} \quad (3.12)$$

é a densidade espectral de AR(p), isto é, do modelo ARFIMA(p,0,0).

Dada uma serie da VFC, X_1, X_2, \dots, X_N , para se estimar os parâmetros do modelo ARFIMA(p,d,0), precede-se da seguinte maneira [Almeida, 2017] :

1. estimar o parâmetro d usando o estimador local semi-paramétrico de Whittle:

O estimador local semi-paramétrico de Whittle para memória longa é um estimador no domínio de Fourier. É reconhecido na literatura pelas suas propriedades estatísticas, eficiência, normalidade assintótica e pela sua eficiência e facilidade de implementação.

O estimador local de Whittle do parâmetro d, \hat{d} , minimiza a função objetivo

$$\log \left\{ \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m \omega_j^{2d} I_{\omega_j} \right\} - \frac{2d}{m} \sum_{j=1}^m \log(\omega_j) \quad (3.13)$$

onde

$$I_{\omega_j} = \frac{1}{n} \left| \sum_{t=1}^n X_t e^{-it\omega_j} \right|^2 \quad (3.14)$$

com $\omega_j = \frac{2\pi j}{n}$ para $j = 1, \dots, m$. O estimador é consistente e assintoticamente normal

para $0.5 < \hat{d} < 0.75$

$$m^{1/2}(\hat{d} - d_0) \longrightarrow N\left(0, \frac{1}{4}\right) \quad (3.15)$$

onde d_0 é o valor real de d . Este estimador depende da escolha da largura de banda, m , que é geralmente escolhido no intervalo $n^{-0.5} \leq m \leq n^{0.5}$, onde n é o tamanho das amostras. Nesta dissertação considera-se-á $m = n^{0.5}$ uma vez que é menos sensível à existência de componentes de memória curta.

2. definir a serie filtrada $y_t = (1 - B)^d X_t$:

Depois de se obter o parâmetro de memória longa estimado, \hat{d} , o passo seguinte é definir a serie filtrada.

3. estimar os parâmetros do modelo AR(p) nos dados filtrados y_t pelo método de máxima verosimilhança:

Sob a abordagem baseada no modelo ARFIMA é necessário determinar a ordem, p , do modelo AR. Para esse fim, p é estimado pelo critério de informação de Akaike (AIC) (anexo 6), sob estimativa de máxima verosimilhança e os parâmetros do modelo estimados através das equações de Yule-Walker e algoritmo de Levison.

Capítulo 4.

Resultados

Retrospectivamente, foi realizada uma análise de dados recolhidos de 16 doentes admitidos na Unidade de Cuidados Neurocríticos do Hospital de S. João do Porto, com múltiplos traumas, TCE grave e com indicação clínica para monitorização.

O protocolo de investigação foi submetido à Comissão de Ética para a Saúde (CES) deste Hospital, liderado e orientado pela Dr. Celeste Dias e Dr. Elisabete Monteiro do Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de S. João.

Na Unidade de Cuidados Neurocríticos, os doentes foram sedados e ventilados mecanicamente para atingir a normocapnia e uma oxigenação normal. Os doentes foram monitorizados continuamente, em particular, a frequência cardíaca (FC), pressão sanguínea arterial (ABP), o nível de CO_2 na expiração, pressão intracraniana (PIC) e pressão de perfusão cerebral (PPC).

Os dados foram recolhidos utilizando o *software ICM +* [®], que permite a monitorização, análise e armazenamento de dados em tempo real. Uma análise primária da forma das ondas ABP, PIC e PPC foi feita usando médias de 10 segundos. O índice de reatividade cerebrovascular à pressão (PRx) foi calculado em médias de 10 segundos de PIC e ABP sob uma janela móvel de 5 minutos, como o coeficiente de correlação de Pearson entre a PIC e ABP. A PPC ótima foi calculada tendo em conta o PRx numa janela de tempo de 4 horas.

Todos os doentes com TCE grave sem lesão renal prévia foram admitidos no estudo e foram excluídos os doentes com uma sobrevivência estimada inferior a 72 horas.

Variáveis	
Variáveis cerebrais	Pressão intracraniana (PIC) Pressão de perfusão cerebral (PPC) Índice de reatividade cerebrovascular à pressão (PRx) Pressão de perfusão cerebral ótima (PPC_{otm}) Escala de coma de Glasgow (GCS) Escala de <i>outcome</i> Glasgow (GOS)
Variáveis sistémicas	Eletrocardiograma (ECG) Frequência cardíaca (FC) Pressão sanguínea arterial (ABP) Dióxido de carbono exalado ($ETCO_2$) Frequência respiratória (RR) Creatinina plasmática (PCr) Creatinina urinária (UCr) Clearance de creatinina formula C-G (CrCl-CG) Clearance de creatinina formula MDRD (CrCl-MDRD) Clearance de creatinina (CrCl)
Variáveis VFC	Variáveis no domínio do tempo Variáveis no domínio da frequência

Tabela 4.1: Variáveis de estudo a analisar.

O período de estudo decorreu enquanto os doentes apresentavam indicação para monitorização de PIC. Diariamente, pela manhã, foram realizadas análises sanguíneas e urinárias para avaliação química de rotina (osmolaridade, sódio e creatinina). Os dados de monitorização cerebral foram recolhidos 6 horas antes da recolha de sangue e urina, figura 4.1. Todas as variáveis de estudo estão descritas na tabela 4.1.

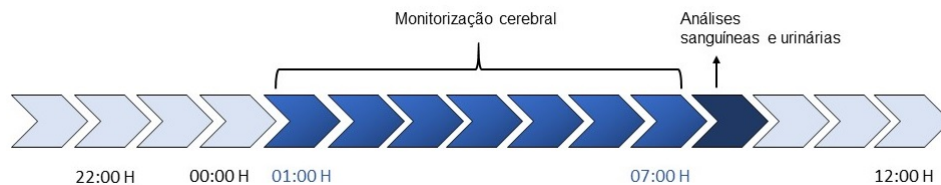


Figura 4.1: Período de análise de dados. Dados de monitorização cerebral recolhidos 6 horas antes da recolha de sangue e urina.

4.1 Construção da base de dados

A primeira etapa do estudo foi a procura exaustiva de doentes que satisfaziam os critérios de seleção. A base de dados inicial continha todos os doentes com TCE grave com consentimento familiar admitidos na Unidade de Cuidados Neurocríticos do Hospital de S.João. Infelizmente, durante a coleta de dados, alguns ficheiros de pacientes ficaram corrompidos levando à exclusão dos mesmos.

Características	Número	Percentagem (%)
	média \pm SD	
Número de doentes	16	
Sexo	Masculino	11 (69%)
	Feminino	5 (31%)
idade	44,9 \pm 20,09	
GCS local	7 (3-12)	
GCS admissão	6(3-12)	
GOS 6 meses	4(1-5)	
Mortalidade	1 (5%)	

Tabela 4.2: Características demográficas e clínicas dos doentes.

A base de dados inicial compreendia dados de 33 doentes, mas, após análise, apenas 16 doentes tinham os dados íntegros e satisfaziam os critérios de seleção.

4.2 Caracterização da amostra

O estudo realizado incide sobre dados de monitorização cerebral multimodal recolhidos durante o tempo de internamento após TCE grave. A amostra recolhida inclui 16 doentes internados na Unidade de cuidados Neurocríticos do Hospital de S.João do Porto, entre Março de 2014 e Junho de 2016.

Um total de 16 doentes com traumas múltiplos e TCE grave (11 homens (65%)) com idade média $44,9 \pm 20,09$ (idade varia entre 20-79 anos) foram analisados.

A taxa de mortalidade é de 5%, isto é, apenas um doente faleceu. A escala de coma de Glasgow (GCS), [Teasdale, 1974], no local teve um valor médio de 7, na admissão à Unidade de Cuidados Neurocríticos de 6. Seis meses após alta hospitalar o GOS, [Jennett, 1975], foi de 4, num intervalo de 1 a 5.

As características do doentes (identificação, idade, GSC, GOS, PIC [mmHg], PPC [mmHg], PRx, RAP, clearance de creatinina medida [ml/min], LFn_p , HFn_p , TP_p e B_p ¹) são apresentadas na tabela 4.3. Os dados fisiológicos são apresentados como valores medianos, máximos e mínimos.

¹Os parâmetros espetrais foram os obtidos a partir da modelação ARFIMA, que se revelou vantajosa em relação à modelação AR permitindo obter um número muito maior de modelos válidos.

ID	idade	GCS	GOS	PIC	CPP	PRx	RAP	ClCrM	LF _{n-p}	HF _{n-p}	TP _{-p}	B _{-p}
1	71	8	4	10.0	88.88	0.22	0.57	213.82	0.005	0.38	11955	0.013
				16.13; 6.96	98; 17.88	0.50; -0.057	0.68; 0.31	370.96; 168.47	0.072; 0	0.93; 0.068	21830; 9918	0.076; 0
2	36	3	3	8.72	91.5	-0.034	0.50	332.2	0.0024	0.636	13178	0.028
				16.38; 4.01	94.46; 87.84	0.41; -0.28	0.56; 0.38	788.9; 219.6	0.043; 0.0023	0.95; 0.08	16730; 11525	0.046; 0.01
3	44	3	3	16.73	88.87	-0.033	0.31	273.2	0.006	0.186	14026	0.031
				18.63; 11.29	92.29; 81.25	0.48; -0.64	0.66; 0.15	579.2; 194	0.019; 0.00092	0.38; 0.12	22609; 11095.3	0.08; 0.006
4	56	14	5	15.43	91.51	-0.17	0.65	504.7	0.0046	0.5	15861	0.011
				18.2; 8.89	96.57; 79.03	0.14; -0.33	0.7611; 0.5	914.1; 120.9	0.029; 0.003	0.97; 0.3548	25834; 9704	0.031; 0.006
5	77	12	5	9.8	85.13	-0.12	0.53	449.6	0.004	0.62	18727	0.05
				15.01; 4.7	96.06; 68.51	0.23; -0.32	0.64; 0.38	761.4; 179.1	0.11; 0.007	0.95; 0.45	53226; 9589	0.14; 0.017
6	20	3	4	10.555	88.32	-0.06	0.64	622.20	0.0012	0.47	13261	0.028
				19.38; 8.3	96.4; 76.09	0.72; -0.26	0.76; 0.42	911.5; 375.6	0.033; 0.0017	0.9; 0.33	17223; 7340	0.063; 0.004
7	41	6	5	12.35	95.34	0.087	0.57	701.8	0.006	0.37	13882	0.029
				18.8; 8.12	121; 80.27	0.17; -0.28	0.79; 0.32	1430.6; 284.3	0.028; 0.001	0.63; 0.033	20542; 7946	0.08; 0.007
8	28	3	4	9.85	88.03	-0.1706	0.72	490.3	0.008	0.36	15599	0.024
				17.64; 2.34	99.87; 70.67	0.06; -0.55	0.87; 0.56	617.6; 247.9	0.044; 0.002	0.94; 0.1504	21642; 4851	0.008; 0.004
9	29	3	5	1.367	88.88	0.024	0.69	491.1	0.008	0.37	10737	0.03
				1.893; 0.68	98; 17.88	0.08; -0.1192	0.755; 0.55	853; 331.9	0.05; 0.002	0.66; 0.07	17631; 9128	0.083; 0.009
10	39	3	5	8.64	84.89	-0.08	0.68	524.9	0.0011	0.40	17187	0.028
				10.93; 7.1	102.5; 82.14	-0.034; -0.18	0.69; 0.53	876.9; 401.7	0.37; 0.005	0.45; 0.20	20486; 13727	0.073; 0.02
11	48	3	5	14.57	88.53	-0.1943	0.70	632.2	0.009	0.57	12336	0.016
				19.77; 9.82	95.17; 76.3	0.1239; -0.4617	0.81; 0.42	846.6; 357.6	0.03; 0.003	0.80; 0.25	19814; 8789	0.04; 0.01
12	71	3	5	5.77	82.22	0.09	0.12	573.7	0.008	0.23	27426	0.62
				7.36; 2.23	87.2; 74.06	0.2177; -0.09	0.28; 0.05	827.9; 391.7	0.36; 0.0003	0.25944; 0.06	34129; 14233	1.6; 1.59548
13	24	3	4	8.7	78.1	-0.312	0.45	611.8	0.005	0.14	44935	0.029
				13.23; 6.79	98.84; 71.3	0.16; -0.49	0.56; 0.1041	2062.2; 142	0.05; 0.0003	0.65; 0.023	53618; 19157	0.082; 0.02
14	79	11	4	3.65	84.65	-0.244	0.56	322.1	0.002	0.7177	12618	0.02
				7.72; 1.742	95.28; 80.24	-0.1608; -0.3972	0.68; 0.49	532.7; 255.2	0.05; 0.008	0.97; 0.52	14680; 9326	0.07; 0.0091
15	34	3	5	13.855	97.64	0.09	0.65	792.1	0.004	0.293	15433	0.02
				18.16; 5.931	107.9; 91.39	0.37; -0.16	0.71; 0.43	1316.464.2	0.045; 0	0.95; 0.06	19850; 11566	0.047; 0
16	22	9	5	3.96	88.5	-0.32	0.77	594.4	0.007	0.38782	14390	0.03
				6.71; 0.2278	95.06; 79.06	0.1583; -0.38	0.79; 0.53	832; 382.1	0.032; 0.003	0.88; 0.08	19443; 10669	0.05; 0.013

Tabela 4.3: Características demográficas e clínicas de cada doente (variáveis cerebrais, sanguíneas e VFC).

4.3 Leitura dos dados

Os dados recolhidos em tempo real foram concedidos usando o *software* *ICM* + ®. Trata-se de um *software* de monitorização em contexto hospitalar, desenvolvido pelo Departamento de Neurociência Clínica da Universidade de Cambridge. O *ICM* + ® é programado para recolher variáveis primárias, tais como PIC e FSC, armazená-las, e calcular variáveis secundárias, tais como PRx, RAP, RVC e PPC. Os dados são gravados numa extensão *.dta* e através de uma função desenvolvida pelos mesmos pode ser convertido em ficheiros *.m* (ficheiro MATLAB).

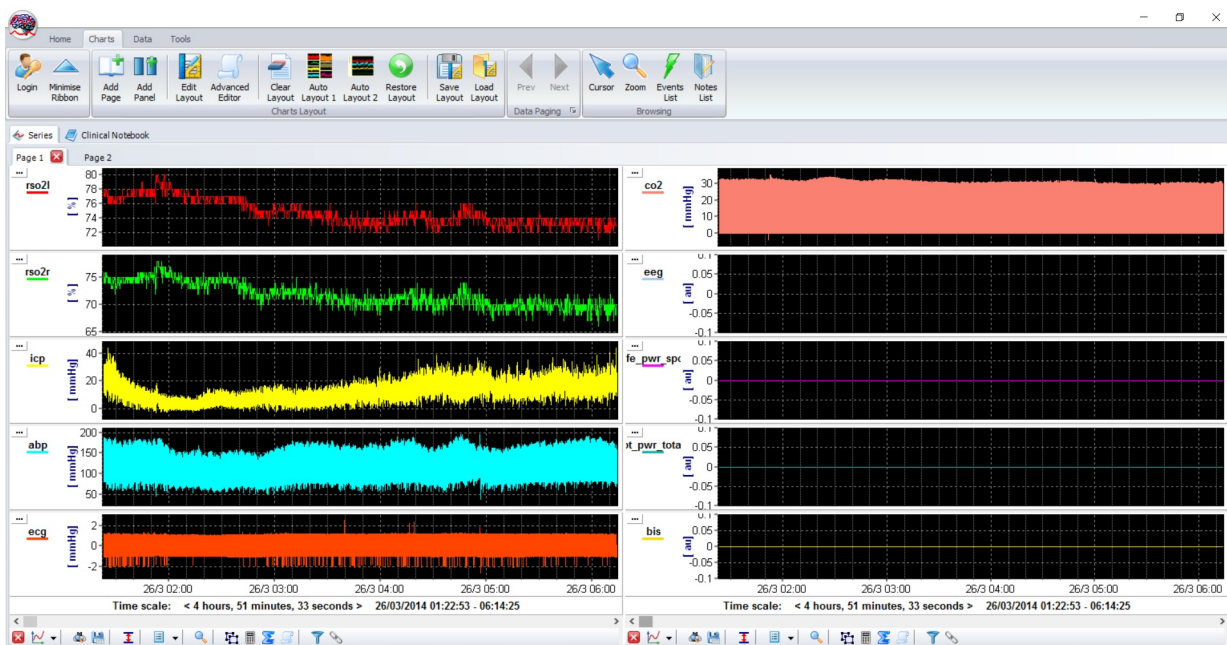


Figura 4.2: Monitorização à cabeceira do doente usando o *software* *ICM* + ®.

Tipicamente, um ficheiro de dados de monitorização em bruto (aqui designados por ficheiros RAW) com extensão *.dta* pode atingir cerca de 100 Mb. A informação de quantos dias e horas de monitorização de cada doente neste estudo e o seu número de ficheiros RAW poderá ser consultado na tabela 4.4.

ID Doentes	Dias de monitorização	Horas de monitorização	# de ficheiros raw
P1	9	318	48
P2	5	128	63
P3	12	273	42
P4	15	510	101
P5	8	235	43
P6	12	414	90
P7	15	413	52
P8	14	95	18
P9	17	401	63
P10	4	402	64
P11	15	586	61
P12	7	191	19
P13	22	691	66
P14	13	370	37
P15	13	357	112
P16	6	146	30
Total	222	5530	909

Tabela 4.4: Características dos dados de monitorização.

A função criada para o efeito de leitura de dados, tendo em consideração a função fornecida por Cambridge, permite importar os dados para ambiente MATLAB, tendo assim acesso aos sinais registados, respetivo cabeçalho, e a indicação do dia e hora de início e fim de gravação da cada RAW.

4.4 Detecção e delineamento do ECG

Após os dados estarem formato MATLAB (*.mat*) estão prontos a serem trabalhados. Dado que, o que se pretende é estudar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a série dos intervalos RR deve ser extraída através do sinal ECG.

As ferramentas do *BioSigBrowser*² foram utilizadas para executar as anotações automáticas do ECG. Deste modo um anotador automático baseado em Wavelets a multiescala previamente desenvolvido e testado e sucintamente descrito na secção 3.1 e anexo 6 foi aplicado.

²interface no Matlab que visa facilitar o uso de algoritmos no processamento de sinal biomédico. Inclui métodos relacionados ao processamento de sinais cardiovasculares, nomeadamente algumas análises multimodais.

Após a anotação automática dos complexos QRS faz-se a extração da série dos intervalos RR. O intervalo RR_n está relacionado com o n-ésimo batimento e é definido como o tempo decorrido entre o (n-1) e o n-ésimo batimento medido entre 2 picos anotados consecutivamente como se ilustra na figura 4.3 .

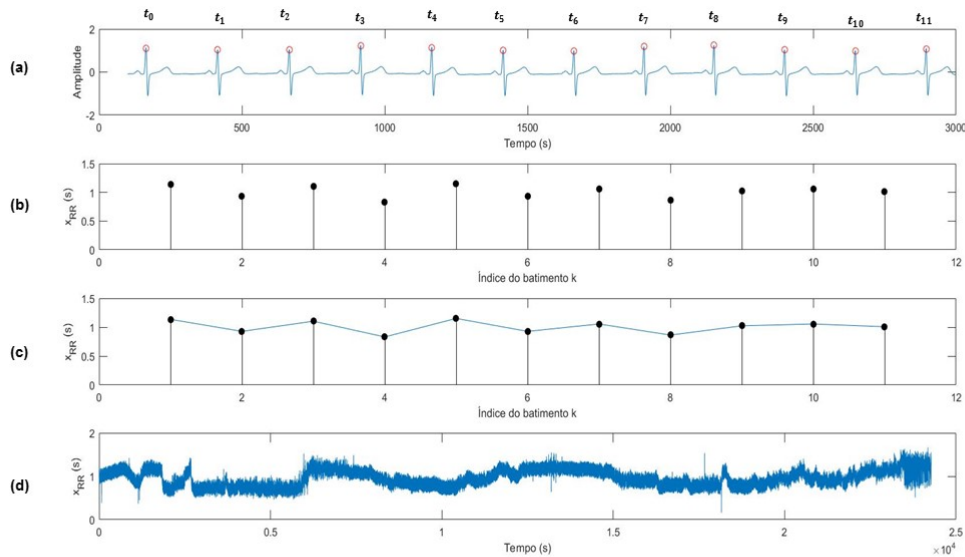


Figura 4.3: (a) Um sinal de ECG com tempos de ocorrência t_k , com $k=1:11$; o ritmo cardíaco correspondente a (a) é representado por (b) e (c). Por fim, o tacograma típico é representado em (d)

4.5 Pré-processamento

Posteriormente à fase de deteção e delineamento nem todos os valores obtidos na série da VFC foram admitidos. Algumas ferramentas do BioSigBrowser foram utilizadas para fazer o pré-processamento da mesma.

Da serie em bruto obtida apenas foram considerados intervalos normais-a-normais e numa fase final a serie é corrigida de valores de origem ectópica e de complexos QRS em falta, figura 4.4.

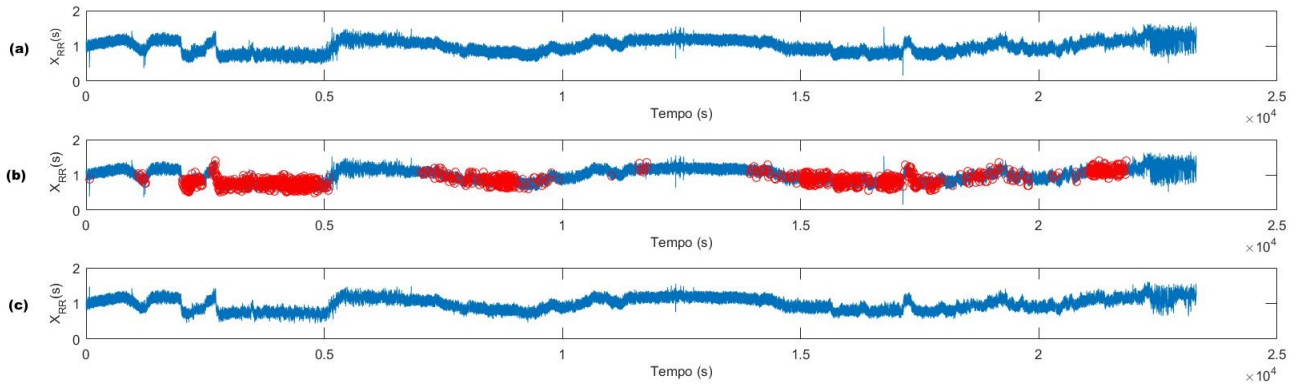


Figura 4.4: (a) Sinal da VFC do primeiro dia de estudo do paciente P4; (b) Marcações a vermelho dos intervalos RR não normais-a-normais, intervalos de origem ectópica e complexos QRS em falta; (c) Serie VFC corrigida dos eventos anteriormente corrigidos.

4.6 Processamento

A fase de processamento das séries da VFC foi feita em várias etapas:

1. Da série extraída do pré-processamento apenas foram considerados os valores que estavam no intervalo de estudo da 1h às 7h da manhã e posteriormente dividida em segmentos de 15 minutos. As séries foram assumidas como amostradas pela frequência cardíaca média local.

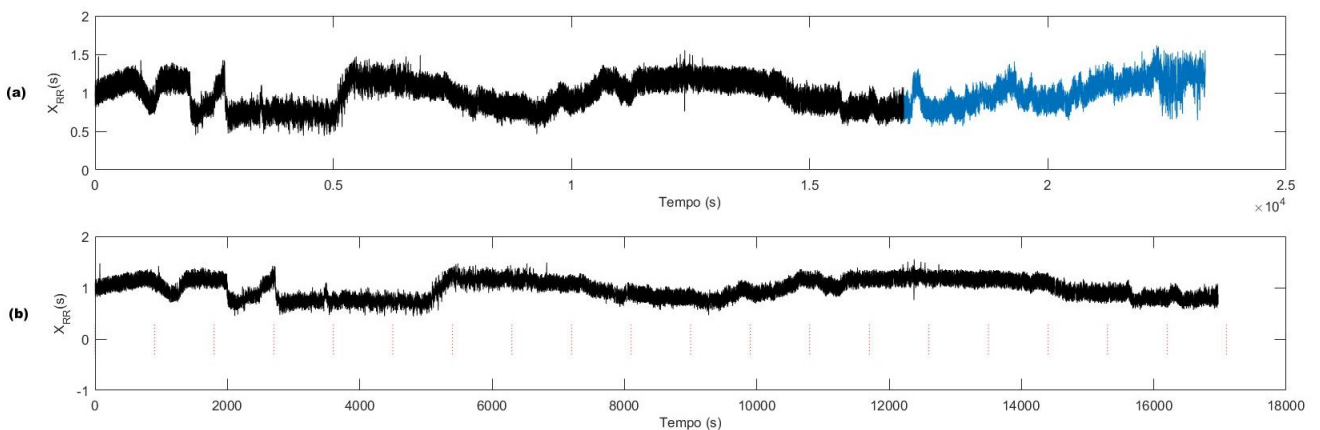


Figura 4.5: (a) Sinal da VFC do primeiro dia de estudo do paciente P4; (b) intervalo disponível da 1h-7h a preto; (c) o intervalo disponível da 1h-7h segmentado em intervalos de 15 minutos.

2. As medidas globais no domínio do tempo anteriormente descritas na foram obtidas sob cada segmento de 15 min: frequência cardíaca média (batimentos/minuto); SDNN; SDSD; RMSSD.

3. A tendência das séries RR foi retirada usando a filtragem pelo d , estimado como parte do modelo ARFIMA seguindo a estratégia descrita em [Almeida, 2017]
4. Para a análise no domínio da frequência, foram consideradas as bandas fixas: muito baixas frequências (VLF: 0-0.04 Hz), baixas frequências (LF: 0.04-0.15 Hz), altas frequências (HF: 0.15-0.4Hz) e todas as frequências no espectro (TP).
5. Na análise não paramétrica utilizou-se o método de Welch uma janela de 64 pontos, com 50% de sobreposição e 512 pontos para a estimação da transformada rápida de Fourier foi usada em cada segmento. Medidas não-paramétricas foram calculadas, tais como a potência total (TP_{np}) e a potência de cada banda de frequência standart (VLF_{np} , LF_{np} e HF_{np}) medidas como a área abaixo do espectro. As medidas LF_{np} e HF_{np} são medidas respetivamente nas bandas LF_p e HF_p normalizadas pela potência na banda acima dos 0.04 Hz (diferença entre TP_{np} e VLF_{np}). O balanço autonómico B_{np} foi obtido como a razão entre LF_{np} e HF_{np} .
6. A modelação AR foi feita sob cada segmento usando a abordagem *forward-backward*. Apenas modelos com resíduos não correlacionados de acordo com o teste de Lyung-Box com 5% de significância foram admitidos e a melhor ordem do modelo foi selecionada de 6 a 36 de acordo com o critério AIC. As medidas paramétricas da VFC foram obtidas dos modelos admissíveis (VLF_p , LF_p e HF_p), ou somando todas as contribuições TP_p , estimados usando a decomposição espectral. As medidas LF_{np} e HF_{np} são as medidas respetivamente nas bandas LF_p e HF_p normalizadas pela potência na banda acima dos 0.04 Hz (diferença entre TP_{np} e VLF_{np}). O balanço autonómico B_p foi obtido como a razão entre LF_p e HF_p .

4.7 Pós-processamento

Ulteriormente à fase de processamento foram produzidos gráficos para a análise de alguns parâmetros obtidos, exibindo as várias variáveis em estudo em função dos dias de monitorização para todos os pacientes, figura 4.6.

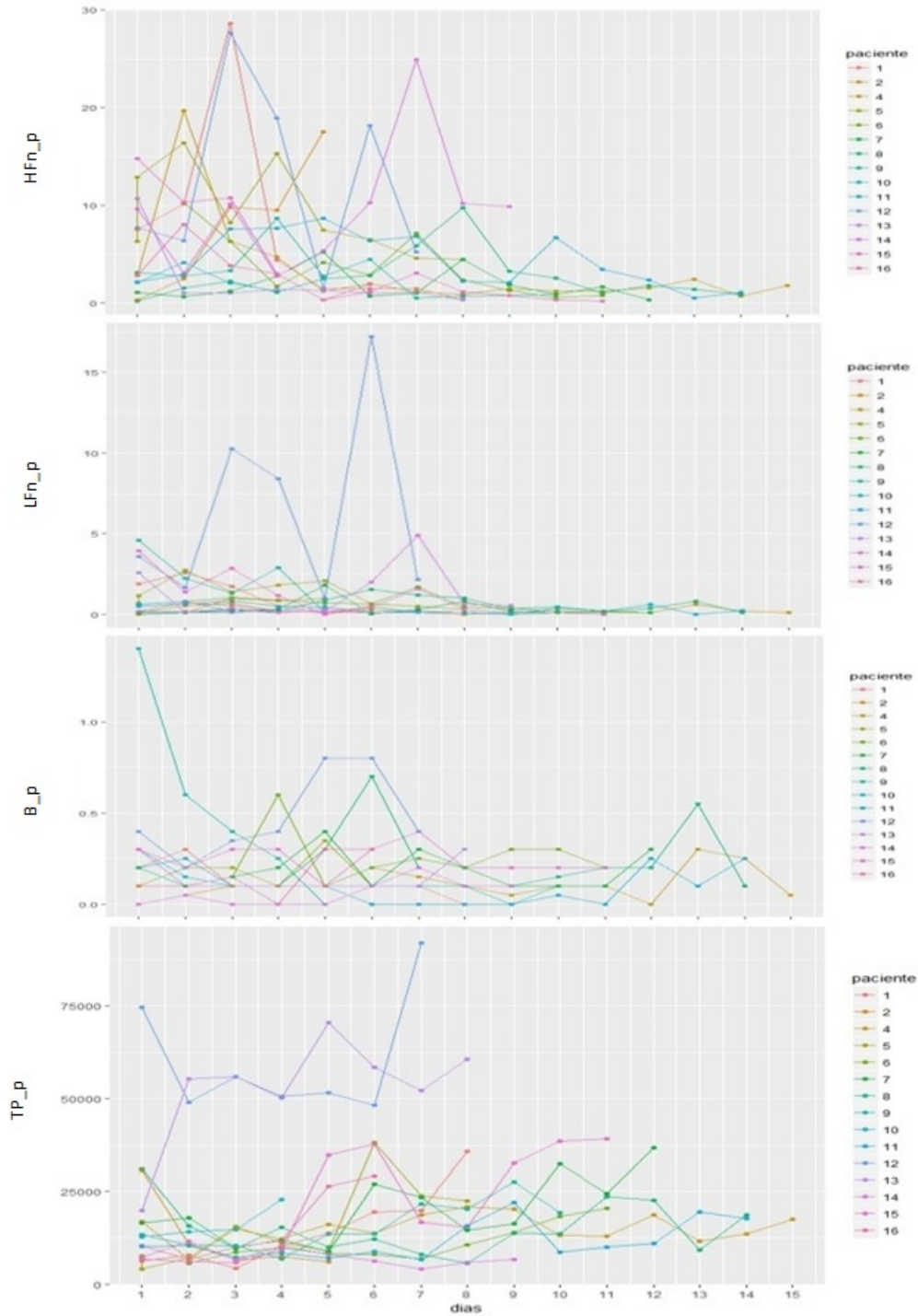


Figura 4.6: Valores individuais de HF, LF, B, TP paramétricos, sendo que HF e LF são valores normalizados. Os dias estão identificados no eixo dos X e as linhas sólidas correspondem aos valores médios por dia das respetivas variáveis.

Após alguma análise cuidada e associando os resultados obtidos com a realidade clínica verificou-se um marco no oitavo dia com um alto significado clínico. Doentes com TCE grave podem apresentar um pico de agravamento clínico entre o terceiro e oitavo dia, em parte devido ao edema cerebral provocado pelo traumatismo. Com base neste conhecimento fisiopatológico,

avaliou-se a relação entre a VFC, como um *surrogate* do controlo autonómico, a PIC, CPP, RAP, PRx e a clearance de creatininas medida e estimadas. Numa primeira fase foram feitas algumas confirmações gráficas para verificar se havia ou não alguma diferença significativa antes do oitavo dia e depois do oitavo dia, figura 4.7. Note-se que, para este estudo apenas foram considerados os doentes com mais de 8 dias de dados sanguíneos, cerebrais e renais.

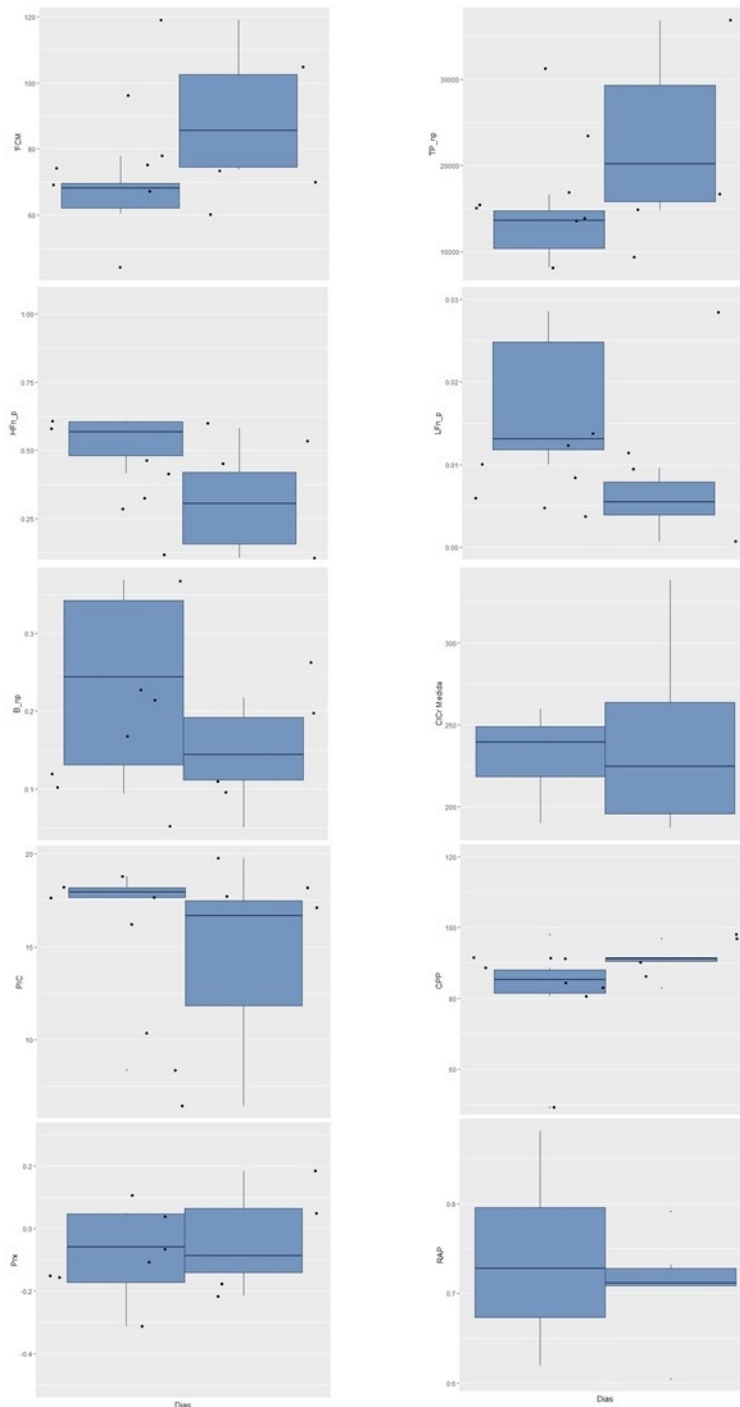


Figura 4.7: Boxplot da frequência cardíaca média, TP, HF, LF, e B paramétricos, PIC, CPP, PRx, RAP e por fim CICr medida antes do oitavo dia e depois do oitavo dia.

	PIC		CPP		RAP		PRx		CICr Medida	
	<8 dia	>8 dia	<8 dia	>8 dia	<8 dia	>8 dia	<8 dia	>8 dia	<8 dia	>8 dia
TP_p	-0.69	0.12	0.21	-0.36	0.06	-0.44	-0.68	0.85	0.66	0.78
LFn_p	0.22	0.30	-0.27	0.32	-0.60	-0.15	0.99	0.10	0.15	-0.83
HFn_p	0.26	0.60	-0.23	0.64	-0.61	-0.08	0.98	-0.13	0.15	-0.37
B_p	0.05	0.47	-0.42	0.72	-0.50	-0.08	0.97	0.5	0.12	0.34

Tabela 4.5: Valores das correlações cruzadas entre as várias variáveis cerebrais, sanguíneas e renais. Todos os valores são estatisticamente significativos (valor-p < 0.05)

Conforme seria de esperar o marco do oitavo dia que é bem visível nos gráficos previamente apresentados também se reflete na análise de correlação entre os vários parâmetros. Por conseguinte foram feitas correlações entre os vários parâmetros, tabela 4.5. A significância estatística foi considerada para um valor-p < 0.05.

Capítulo 5.

Discussão

No decorrer da discussão dos resultados tentar-se-á responder aos objetivos que foram propostos na introdução da presente dissertação com base nos resultados encontrados.

Face ao problema que inicialmente se identificou: confirmar a relação entre a autorregulação cerebral e hiperfiltração renal e procurar marcadores fisiopatológicos que expliquem essa relação foi feita uma morosa e trabalhosa sequência de fases de aquisição dos vários sinais, leitura, pré-processamento e processamento dos dados.

Numa primeira fase, depois do processamento dos sinais de cada doente, foi feita uma análise cuidada dos mesmos, analisando os perfis intra-individualmente e inter-individualmente. Após uma análise de carácter clínico constatou-se que os resultados obtidos eram coerentes com a realidade dos doentes no que diz respeito às variáveis obtidas pela análise da VFC. Perante a existência de diferente padrão da VFC antes e depois do oitavo dia de monitorização, tentou-se procurar se se identificava o mesmo padrão nas variáveis cerebrais e renais. Conforme seria esperado o padrão foi encontrado e prosseguiu-se para a análise de correlações entre as variáveis em estudo.

Note-se que, neste estudo foram excluídos todos os doentes com menos de oito dias de monitorização (tanto monitorização cerebral como análises sanguíneas).

Nos primeiros 8 dias, quando é frequente o aumento da PIC, por vezes acompanhada de perda da autorregulação cerebral avaliada pelo PRx, verificou-se que há um valor baixo do TP_p correspondendo a uma menor variabilidade da frequência cardíaca. À medida que aconteceu a recuperação e sobretudo após o oitavo dia o TP_p aumentou equivalendo a uma recuperação da VFC.

Apesar de o HFn_p apresentar valores mais elevados na primeira semana, verificamos no

entanto que, o $HF n_p$ apresentou uma correlação fortemente positiva com a PIC após o oitavo dia podendo corresponder a uma recuperação do SNP em simultâneo com a diminuição do efeito dos fármacos sedativos.

À medida que a compliance cerebral diminui, sobretudo na primeira semana devido ao aumento do volume cerebral por edema, avaliado pelo RAP, a variabilidade da frequência cardíaca nas componentes de $LF n_p$, $HF n_p$ e B_p diminui. Verifica-se um padrão de perda de correlação em todas as bandas e balanço com a exceção do T_p cuja a correlação passa a ser fortemente negativa, podendo corresponder a um ganho na variabilidade da frequência cardíaca, e portanto do SNA, associada à recuperação da compliance cerebral.

Relativamente à função renal e cerebral, dependentes de autoregulação em parte controlada pelo SNA, o aumento da correlação com o TP e a mudança de sinal dos restantes parâmetros de VFC na segunda semana também podem estar relacionados com a recuperação do tónus autonómico.

Capítulo 6.

Conclusões e trabalho em curso

A presente dissertação de Mestrado assumiu como objetivo confirmar a relação entre a autorregulação cerebral e hiperfiltração renal e procurar marcadores fisiopatológicos que explicassem essa relação.

Deste modo, depois de uma seleção prévia dos doentes, apenas foram considerados aqueles que satisfaziam o critério definido no início do estudo. Seguiu-se uma cuidadosa e morosa fase de leitura, deteção e delineamento do ECG, pré-processamento e processamento dos sinais adquiridos. Após uma análise detalhada e associando os resultados obtidos com a realidade clínica dos doentes verificou-se um marco no oitavo dia, coerente com o típico pico de agravamento apresentado pelos doentes com TCE grave. Com base neste conhecimento fisiopatológico avaliou-se a relação entre as variáveis obtidas pela VFC, cerebrais e urinárias mais significativas antes e depois do oitavo dia de monitorização. Foi possível confirmar a relação entre as variáveis da VFC e cerebrais e as variáveis da VFC e renais. Entre as variáveis cerebrais e renais, em particular entre o PRx e a clearance de creatinina medida não foi possível confirmar a observação inicial (estudos prévios documentaram que doentes com TCE grave e preservação de autorregulação apresentam uma correlação fortemente positiva com a hiperfiltração renal). Uma justificação possível para este acontecimento é o facto de termos uma amostra diminuta com um insuficiente poder amostral.

Na sequência deste trabalho está em curso a implementação da parte GARCH da modelação ARFIMA-GARCH; análise em tempo-frequência de vários períodos típicos, em particular, análise de coerência entre os vários sinais, como o tacograma e as variáveis cerebrais. No que respeita à análise estatística, complementar os estudos já iniciados de análise de regressão múltipla sugeridos pela forte correlação encontrada, tomando em conta os dados (cerebrais,

análises sanguíneas, renais e VFC) dos doentes ao longo de vários dias de monitorização, nomeadamente por uma análise longitudinal com um estudo intra-individual e inter-individual.

Anexos

Anexo A

Distribuição de Wigner-Ville

A distribuição de Wigner-Ville é uma das distribuições mais utilizadas de tempo-frequência e com melhor resolução. Esta distribuição goza de um leque de propriedades matemáticas favoráveis, incluindo a conservação de energia.

A distribuição de Wigner-Ville é uma decomposição de uma serie temporal (tempo, frequência e energia), e define-se como

$$W_x(t, \nu) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t + \tau/2)x^*(t - \tau/2)e^{-j2\pi\nu\tau} d\tau \quad (6.1)$$

onde x é o sinal analítico obtido pela transformada de Hilbert da serie da VFC.

Contudo por ser uma função bilinear quadrática, a sua computação introduz interferências. Este problema pode ser ilustrado considerando a distribuição de Wigner-Ville de duas funções compostas, $g_1(t)$ e $g_2(t)$

$$W_{g_1+g_2}(t, f) = W_{g_1}(t, f) + W_{g_2}(t, f) + 2Re[W_{g_1,g_2}(t, f)] \quad (6.2)$$

onde $W_{g_1}(t, f)$ e $W_{g_2}(t, f)$ são os auto-terminos, $2Re[W_{g_1,g_2}(t, f)]$ representa o termo cruzado e a causa das interferências na zona de transição. Esta característica da distribuição de Wigner-Ville dificulta a interpretação do espetro em particular quando estamos perante sinais compostos.

Para tornar a distribuição Wigner-Ville uma ferramenta eficiente para a análise de sinais, vários métodos tem sido propostos para atenuar estes termos de interferência, de modo a preservar a sua boa resolução no tempo e na frequência e a maioria das propriedades da distribuição. Como os termos de interferência são oscilatórios podem ser atenuados no domínio de Fourier

através de um kernel de amaciamento.

Pseudo Distribuição de Wigner-Ville suavizada

A pseudo distribuição de Wigner-Ville suavizada surge para dar resposta às limitações da pseudo distribuição de Wigner-Ville e distribuição de Wigner-Ville. A pseudo distribuição de Wigner-Ville consiste em atenuar as interferências na direção das frequências, deixando assim os efeitos na direção dos tempos. Com a pseudo distribuição de Wigner-Ville suavizada, esta limitação é resolvida utilizando um kernel bidimensional que suaviza os termos de interferência nas duas direções (tempo e frequência). O kernel utilizado é um kernel gaussiano definido como,

$$\exp\left[\frac{(\tau - \tau_0)(\nu - \nu_0)}{2\lambda^2}\right] \quad (6.3)$$

e a pseudo distribuição de Wigner-Ville

$$\int_{\tau} \int_{\nu} \exp\left[\frac{(\tau - \tau_0)(\nu - \nu_0)}{2\lambda^2}\right] W_x(t, \nu) e^{2\pi j(t\nu - f\tau)} d\tau d\nu \quad (6.4)$$

Anexo B

Transformada de Wavelet

Uma Wavelet $\psi(t)$ é uma onda de curta duração, com uma função de oscilação que decai rapidamente para zero, média nula e com energia finita concentrada num ponto.

A família de Wavelets, $\psi_{a,b}(t)$, é definida por uma "Wavelet-mãe", $\psi(t)$, através de dilatações ($a \in \mathbb{R}^+$) e translações ($b \in \mathbb{R}$),

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (6.5)$$

A transformada contínua de Wavelet, $\psi_a^y(b)$, decompõe o sinal $y(t)$ como uma combinação de funções $\psi_{a,b}(t)$

$$\psi_a^y(b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{+\infty} y(t) \psi_{a,b}^* \left(\frac{t-b}{a} \right) dt \quad (6.6)$$

onde $\psi^*(t)$ denota o conjugado complexo da função Wavelet $\psi(t)$. Uma boa "Wavelet-mãe" deve abranger inúmeras qualidades, mas sobretudo deve ser bem localizada no tempo e na frequência e atender a condição de admissibilidade,

$$\int_0^\infty \frac{|\hat{\psi}(\omega)|}{\omega} d\omega < \infty \quad (6.7)$$

onde $\hat{\psi}$ denota a transformada de Fourier de $\psi(\omega)$. De outro modo, exigir que a Wavelet satisfaça a condição de admissibilidade descrita na equação 6.7 é equivalente a exigir que $\hat{\psi}(0) = 0$, ou seja, $\int \psi(t) dt = 0$. Em suma, a Wavelet, deve satisfazer a conservação de energia e de

algum modo oscilar [Daubechies, 1992].

Se a Wavelet for uma função-janela localizada em torno de zero, reconhece-se que a função $\psi_{a,b}(t)$ está centrada em b e alargará ou estreitará de acordo com o valor do parâmetro a , figura 6.1. No entanto se a Wavelet tem uma transformada de Fourier não nula, isto é, $\hat{\psi}(0) \neq 0$ num intervalo de frequência centrado em μ , então $\psi_{a,b}(\omega)$ é dilatada por $\frac{1}{a}$ e centrada em $\frac{\mu}{a}$. Como é ilustrado na figura 6.1, o parâmetro de translação b ajusta a resolução no tempo enquanto que o parâmetro a a resolução da escala do conteúdo da frequência na transformada de Wavelet. Posto isto, um valor de a mais elevado produz uma wavelet mais estreita enquanto que um valor mais elevado de b produz uma wavelet mais larga. Isto fornece uma descrição tempo-escala com maior resolução temporal nas altas frequências e uma maior resolução nas frequências nas baixas frequências.

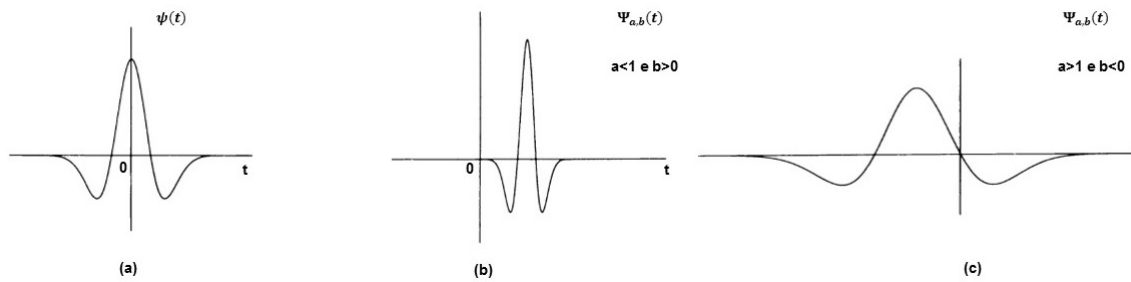


Figura 6.1: Formas típicas de uma função Wavelet, $\psi(t)$. (a) $\psi_{a,b}(t)$ com $a < 1$ e $b > 0$; (a) $\psi_{a,b}(t)$ com $a > 1$ e $b < 0$. Adaptado [Daubechies, 1992]

Na prática, para se obter algoritmos eficientes, em particular, para a uma análise computacional automática, deve ser considerado um sinal $y(t)$ digitalizado e a sua transformada discreta de Wavelet (TDW), $Wd_a^y(b)$, de uma função $y(t)$, de maneira a que, seja possível a sua recuperação à custa dos valores da transformada [Daubechies, 1992], deve-se restringir os valores de dilatação e translação a valores discretos, ou seja, calcular $\psi_{a,b}(\omega)$ apenas numa rede discreta do plano tempo-escala. Uma escolha frequente para essa discretização é a chamada rede diádica, definida por

$$a = 2^m \quad e \quad b = 2^{ml} \quad (6.8)$$

com $m \in \mathbb{N}$ e $l \in \mathbb{Z}$. Desta forma a transformada de Wavelet discreta diádica (TWDD) é dada

por,

$$Wd_{2^m}^y(2^m l) = 2^{-\frac{m}{2}} \psi(2^{-m} t - l) \quad m, l \in \mathbb{Z}^+ \quad (6.9)$$

Quando a e b variam, a altura e largura do retângulo (resolução no tempo e frequência respetivamente) mudam mas a área permanece constante. As janelas $\psi_{a,b}(t)$ alargam-se para frequências mais baixas, permitindo uma melhor resolução na frequência, e estreitam para frequências mais elevadas, permitindo uma resolução no tempo mais adequada.

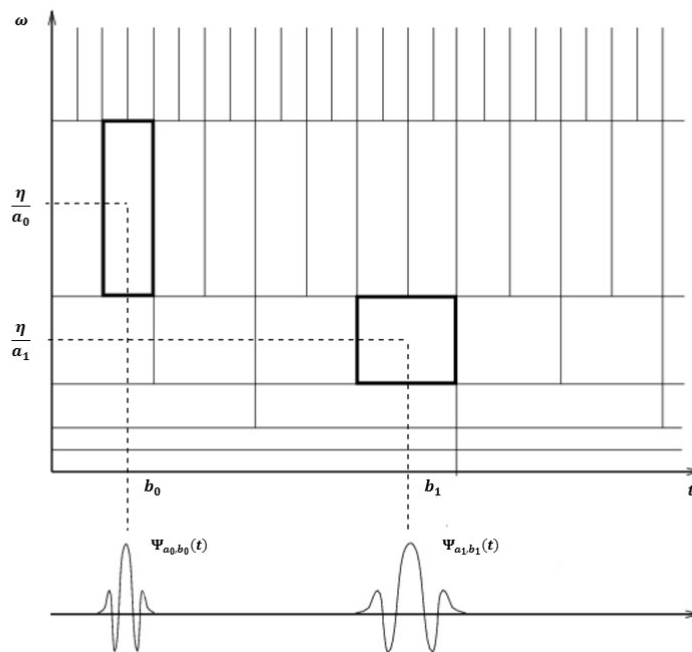


Figura 6.2: Caixas tempo-frequência de uma wavelet no plano tempo-escala (eixos t e ω respetivamente). Adaptado [Mallat, 1999]

Para sinais discretos no tempo, a TWDD pode ser implementada como uma cascata de filtros de resposta impulsiva finitos passa-alto e passa-baixo. Sucintamente, o sinal é decomposto em (1) aproximação: banda de baixa frequência aplicando o filtro passa alto e (2) detalhe: banda de alta frequência aplicando o filtro passa baixo; Na próxima iteração, apenas a aproximação é considerada e decomposta novamente em detalhe a aproximação. Este procedimento é repetido m vezes até se alcançar a escala $a = 2^m$, figura 6.3.

A "Wavelet-mãe", $\psi(t)$ utilizada neste sistema Wavelet é uma spline quadrática inicialmente

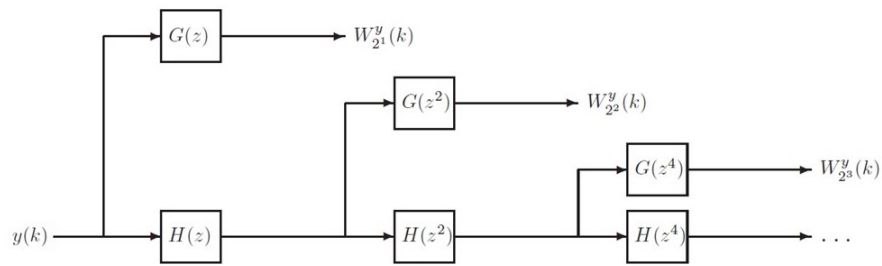


Figura 6.3: Implementação da transformada de Wavelet diádica através do *algorithme à trous*. Adaptado [Martinez, 2004]

proposta por [Mallat, 1992] e aplicada com sucesso em sinais ECG. A sua transformada de Fourier é dada por,

$$\hat{\psi}(\Omega) = j\Omega \left(\frac{\sin(\frac{\Omega}{4})}{\frac{\Omega}{4}} \right)^4 \quad (6.10)$$

As funções transferência dos filtros passa alto e baixo são ([Martinez, 2004])

$$H(e^{j\omega}) = e^{j\frac{\omega}{2}} \left(\cos\left(\frac{\omega}{2}\right) \right)^3 \quad e \quad G(e^{j\omega}) = 4je^{j\frac{\omega}{2}} \left(\sin\left(\frac{\omega}{2}\right) \right) \quad (6.11)$$

com as respostas de impulso

$$h[n] = \frac{1}{8} \times \{\delta[n+2] + 3\delta[n+1] + 3\delta[n] + \delta[n-1]\} \quad e \quad g[n] = 2 \times \{\delta[n+1] - \delta[n]\} \quad (6.12)$$

Tendo em consideração a "Wavelet-mãe" são considerados máximos e mínimos locais e zeros a diferentes escalas (os picos das ondas ECG correspondem a zeros da transformada discreta). A deteção de cada ponto fundamental é realizado através de escalas da transformada de Wavelet adequadas. A delimitação das ondas, parte das posições dadas pelo detetor e inicia a procura de máximos e mínimos significativos que excedem um dado *threshold* numa janela de procura centrada no ponto detetado.

Anexo C

Critério AIC

Uma escolha importante a tomar no modelo autoregressivo (AR(p)) é a escolha da ordem p . Esta escolha requer um *tradeoff* entre o enviesamento e a variância, e uma escolha insuficiente pode resultar num estimador inútil.

Os métodos de autocorrelação e autocorrelação parcial de Box and Jenkins embora sejam uma técnica usual não são eficazes neste tipo de estudo. Em 1974, Akaike propôs o AIC [Akaike, 1974], que permite encontrar o melhor modelo de aproximação, fornecendo uma estimativa assintoticamente enviesada da distância entre os vários modelos ajustados e o verdadeiro sem mesmo o conhecer. O critério é definido, em geral, como [Shibata, 1989]

$$AIC = -2\log(L(\hat{\theta})) + 2p \quad (6.13)$$

onde $L(\hat{\theta})$ é a função de máxima verosimilhança do modelo e p o número de parâmetros independentemente ajustados no modelo candidato.

As funções de autocorrelação do modelo AR(p) podem ser calculadas utilizando as equações de Yule-Walker e resolvidas através da recursão de Levison-Durbin. Posto isto, em vez de avaliar a função de máxima verosimilhança, o critério AIC pode ser definido como

$$AIC = n(\log(\theta_p^2 + 1)) + 2(p + 1) \quad (6.14)$$

onde $\theta_p^2 + 1$ é a soma dos quadrados dos resíduos e $2(p + 1)$ atua como um termo de penalização para evitar o *overfitting*.

Foi demonstrado que [Shibata, 1989] quando estamos perante um número grande de amostras, se for escolhido uma ordem (p) que minimiza AIC, o modelo AR(p) ajustado terá o menor

erro de previsão quadrático médio, assumindo que o modelo verdadeiro tem ordem infinita. Neste caso, o critério AIC conduz ao melhor modelo AR ajustado, e o critério é dito ser assintoticamente eficiente. Pelo contrário, se estamos na presença um número reduzido de amostras, o critério pode fazer um *overfitting* drástico.

Posto isto, foi proposto uma versão corrigida para amostras reduzidas definido como,

$$AIC = n(\log(\theta_p^2 + 1)) + 2(p + 1)\frac{n}{n - p - 2} \quad (6.15)$$

onde $\frac{n}{n-p-2}$ é um fator de correção.

Bibliografia

- [Addison, 2005] Addison, P. S., *Wavelet transforms and the ECG: a review*, Physiological measurement, 2005, 26(5), R155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16088052>
- [Akaike, 1974] Akaike, H. *A new look at the statistical model identification*, IEEE Transactions on Automatic Control, 1974, 716-723. <http://ieeexplore.ieee.org/document/1100705/>
- [Akselrod, 1981] Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A., Shannon D.C., Barger A.C., Cohen R.J., *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control*, Science 213, 1981, 220–2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6166045>
- [Almeida, 2006] Almeida R., *Automatic ECG characterization: Application to QT interval variability*, 2006, Universidade do Porto.
- [Almeida, 2017] Almeida, R., Dias, C., Silva, M. E., Rocha, A. P., *ARFIMA-GARCH Modeling of HRV: Clinical Application in Acute Brain Injury* in Complexity and Non linearity in Cardiovascular Signals, Springer International Publishing, 2017. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-58709-7_17.
- [Aries, 2012] Aries M.J., Czosnyka M., Budohoski, K.P., Steiner, L.A., Lavinio, A., Koliass, A.G., *Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury*, Critical Care Medicine, 2012, 40(8):2456-63. https://www.researchgate.net/publication/225058441_Continuous_determination_of_optimal_cerebral_perfusion_pressure_in_traumatic_brain_injury
- [Auger, 1996] Auger, F., Flandrin, P., Gonçalvès, P., & Lemoine, O, *Time-frequency toolbox*, CNRS France-Rice University, 1996. <http://tftb.nongnu.org/>

- [Baguley, 2006] Baguley, I.J., Heriseanu, R.E., Felmingham, K.L., Cameron, I.D. , *Dysautonomia and heart rate variability following severe traumatic brain injury*, Brain Injury, 2006, 20(4), 437-444. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716989>
- [Carney, 2017] Carney, N., Totten, A. M., O'reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G. W., Bell, M. J., ... & Rubiano, A. M., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury*, Neurosurgery, 2017, 80(1), 6-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511534>
- [Czosnyka, 1994] Czosnyka, M., Price, D. J., & Williamson, M., *Monitoring of cerebrospinal dynamics using continuous analysis of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in head injury*, Acta neurochirurgica, 1994, 126(2), 113-119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8042541>.
- [Daubechies, 1992] Daubechies, I, *Ten lectures on wavelets*, Society for industrial and applied mathematics, 1992. <http://epubs.siam.org/doi/abs/10.1137/1.9781611970104.fm>
- [Dias, 2014] Dias, C., Rocha, J., Pereira, E., & Cerejo, A., *Traumatic brain injury in Portugal: trends in hospital admissions from 2000 to 2010*, Acta Médica Portuguesa, 2014, 27(3), 349-356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/25017347/>
- [Dias, 2015a] Dias, C., Multimodal brain monitoring and evaluation of cerebrovascular reactivity after severe head injury, 2015. <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/79157>
- [Dias, 2015b] Dias, C., Gaio, A. R., Monteiro, E., Barbosa, S., Cerejo, A., Donnelly, J., Czosnyka, M. *Kidney-brain link in traumatic brain injury patients? A preliminary report*, Neurocritical care, 2015, 22(2), 192-201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25273515>
- [DoD VA, 2009] DoD VA, *Management of concussion-mild traumatic brain injury (mTBI)*, Department of Veterans Affairs; Washington DC, 2009. VA DoD clinical practice guidelines. http://www.healthquality.va.gov/management_of_concussion_mtbi.asp

- [Ewing, 1975] Ewing, D. J., & Winney, R. *Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent haemodialysis*, Nephron, 1975, 15(6), 424-429. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1196462>
- [Ewing, 1985] Ewing D.J., Martin C.N., Young R.J., Clarke B.F. , *The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes*, Diabetic Care, 1985, 491-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053936>
- [Ghajar, 2000] Ghajar, J., *Traumatic brain injury*, The Lancet, 2000, 356(9233), 923-929. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11036909>
- [Goldstein, 1990] Goldstein, M., *Traumatic brain injury: a silent epidemic*, Annals of neurology, 1990, 27(3), 327-327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2327740>
- [Gregory, 2011] Gregory, T., & Smith, M., *Cardiovascular complications of brain injury*, Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, 2011, 12(2), 67-71. <https://academic.oup.com/bjaed/article/12/2/67/251228/Cardiovascular-complications-of-brain-injury>
- [Guan, 2014] Guan, Z., C Fellner, R., Van Beusecum, J., & Winscho, E., *P2 receptors in renal autoregulation*, Current vascular pharmacology, 2014, 12(6), 818-828. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3965657/>
- [BTF, 2007] Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care; AANS/CNS. *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury*, Journal of Neurotrauma, 2007, 24(suppl 1):S1-S95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511534/>
- [Hall, 2015] Hall, J.E., *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, Elsevier Health Sciences, 2015, 13th edition. <https://www.elsevier.com/books/guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology/hall/978-1-4557-7005-2>

- [Heegaard, 2007] Heegaard, W., Biros, M., *Traumatic brain injury*, Emergency medicine clinics of North America, 2007, 25(3), 655-678. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826211>
- [Jennett, 1975] Jennett, B., *Assessment of Outcome After Severe Brain Damage: a Practical Scale*, The Lancet, 1975, 480-484. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/46957>
- [Jones, 1994] Jones, P. A., Andrews, P. J., Midgley, S., Anderson, S. I., Piper, I. R., Tocher, J. L., ... & Dearden, N. M., *Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care*, Journal of neurosurgical anesthesiology, 1994, 6(1), 4-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298263>
- [Kohler, 2002] Kohler, B. U., Hennig, C., & Orglmeister, R., *The principles of software QRS detection*, IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, 2002, 21(1), 42-57. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11935987>
- [Kraus, 1996] Kraus, J. F., & McArthur, D. L., *Epidemiology of brain injury*, Neurology and trauma, 1996, 2, 3-18. <https://global.oup.com/academic/product/neurology-and-trauma-9780195170320?cc=pt&lang=en>
- [Langfitt, 1964a] Langfitt TW, Weinstein J.D., Kassell N.F. & Simeone F.A., *Transmission of Increased Intracranial Pressure I. Within the craniospinal axis*, Journal of Neurosurgery, 1964 21:989-97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14238966>
- [Langfitt, 1964b] Langfitt T.W., Weinstein J.D., Kassell N.F. & Gagliardi L.J., *Transmission of Increased Intracranial Pressure. II. Within the supratentorial space*, Journal of Neurosurgery, 1964, 21:998-1005. <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.1964.21.11.0998>
- [Le Roux, 2014] Le Roux, P., Menon, D. K., Citerio, G., Vespa, P., Bader, M. K., Brophy, G. M., ... & Badjatia, N., *Consensus summary statement of the international multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring in neurocritical care*, Neurocritical care, 2014 21(2), 1-26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25138226>

- [Leipzig, 1986] Leipzig, T. J., & Lowensohn, R. I., *Heart rate variability in neurosurgical patients* Neurosurgery, 1986, 19(3), 356-362. <https://indiana.pure.elsevier.com/en/publications/heart-rate-variability-in-neurosurgical-patients>
- [Leite, 2006] Leite A, Rocha A. P., Silva M. E., Costa O., *Modelling long-term heart rate variability: an ARFIMA approach*, Biomedizinische Technik, 2006, 51:215219. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17061942>
- [Li, 1995] Li, C., Zheng, C., & Tai, C., *Detection of ECG characteristic points using wavelet transforms*, IEEE Transactions on biomedical Engineering, 1995, 42(1), 21-28. <http://ieeexplore.ieee.org/document/362922/>
- [Lown, 1976] Lown, B., Verrier, R. L., *Neural Activity and Ventricular Fibrillation*, The new England journal of Medicine 294, 1976, 1165-1170. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197605202942107>
- [Macedo, 2008] Macedo, A., Santos, A., Rocha, E., & Perdigão, C. *Percepção da doença cardíaca e cerebral e dos factores de risco cardiovasculares em Portugal: Estudo AMALIA*, Revista Portuguesa de Cardiologia, 2008, 27(5), 569-580. <http://repositorio.ul.pt/handle/10451/5697>
- [Majdan, 2016] Majdan, M., Plancikova, D., Brazinova, A., Rusnak, M., Nieboer, D., Feigin, V., & Maas, A., *Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis*, The Lancet Public Health, 2016, 1(2), e76-e83. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468266716300172>
- [Malik, 1998] Malik M., *Clinical guide to cardiac autonomic tests*, Springer Science & Business Media, 1998. <http://www.springer.com/br/book/9780792351788>
- [Mallat, 1999] Mallat, S., *A wavelet tour of signal processing*, Academic press, 1999. <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780123743701>
- [Mallat, 1992] Mallat, S., & Zhong, S., *Characterization of signals from multiscale edges*, IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence, 1992, 14(7), 710-732. <http://ieeexplore.ieee.org/document/142909/>

- [Marmarou, 1975] Marmarou A, Shulman K, LaMorgese J. *Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system*, Journal of Neurosurgery, 1975, 43(5):523-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1181384>
- [Martinez, 2000] Martinez, J. P., Olmos, S., & Laguna, P., *Evaluation of a wavelet-based ECG waveform detector on the QT database*, In Computers in Cardiology, 2000, 81-84. <http://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/898460/>
- [Martinez, 2004] Martínez, J. P., Almeida, R., Olmos, S., Rocha, A. P., & Laguna, P., *A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases*, IEEE Transactions on biomedical engineering, 2004, 51(4), 570-581. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072211>
- [Martins, 2008] de Oliveira Martins, S., e Silva, P. S., Papoila, A. L., Caramona, M., van Mil, J. W. F., & Cabrita, J., *Assessment of global cardiovascular risk and risk factors in Portugal according to the SCORE model*, Journal of Public Health, 2008, 16(5), 361-367. <http://hdl.handle.net/10316/8498>
- [McKee, 2015] McKee, A. C., & Daneshvar, D. H., *The neuropathology of traumatic brain injury*, Handbook of clinical neurology, 2015, 127, 45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694720/>
- [Menon, 2010] Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., & Maas, A. I., *Position statement: definition of traumatic brain injury*, Archives of physical medicine and rehabilitation, 2010, 91(11), 1637-1640. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044706>
- [Minville, 2011] Minville, V., Asehnoune, K., Ruiz, S., Breden, A., Georges, B., Seguin, T., *Increased creatinine clearance in polytrauma patients with normal serum creatinine: a retrospective observational study*, Critical Care, 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221979/>.
- [Oliveira, 2012] Oliveira, E., Lavrador, J. P., Santos, M. M., & Lobo Antunes, J., *Traumatismo Crânio-Encefálico: Abordagem Integrada* Acta Médica Portuguesa, 2012, 25(3). <http://www.actamedicaportuguesa.pt/index.php?opcao=verNoticia&idNot=150>

- [Prathep, 2014] Prathep, S., Sharma, D., Hallman, M., Joffe, A., Krishnamoorthy, V., Mackensen, G.B., & Vavilala, M.S., *Preliminary report on cardiac dysfunction after isolated traumatic brain injury*, Critical care medicine, 2014, 42(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841242/>
- [Pomeranz, 1985] Pomeranz M., Macaulay R.J.B., Caudill M.A. *Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis*, American Journal of Physiology 248, 1985, H151–3. <http://ajpheart.physiology.org/content/248/1/H151.full.pdf+html>
- [Rajendra, 2006] Acharya, U. R., Joseph, K. P., Kannathal, N., Lim, C. M., & Suri, J. S. *Heart rate variability: a review*, Medical and biological engineering and computing, 2006, 44(12), 1031-1051. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17111118>
- [Ranpuria, 2007] Ranpuria, R., Hall, M., Chan, C. T., & Unruh, M., *Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003665>
- [Santos, 2003] Santos, M.E., de Sousa, L., & Castro Caldas, A., *Epidemiologia dos traumatismos crânio-encefálicos em Portugal*, Acta medica portuguesa, 2003, 16(2), 71-76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12828007>
- [Seeley, 2016] Seeley, R.R., *Seeley's anatomy & physiology*, New York, McGraw-Hill, 2016. <http://www.mheducation.com/highered/product/seeley-s-anatomy-physiology-vanputte-regan/M0077736222.html>
- [Shibata, 1989] Shibata, R., *Statistical Aspects of Model Selection* in Willems J.C. From Data to Model. Springer, Berlin, Heidelberg, 1989. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-75007-6_5.
- [Shumway, 2010] Shumway, R.H., & Stoffer, D.S., *Time Series Analysis and Its Applications: With R Examples*, Springer Texts in Statistics. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-52452-8>.
- [Sornmo, 2005] Sornmo, L., & Laguna, P., *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications*, 2005 (Vol. 8). Academic Press. <https://www.elsevier>.

[com/books/bioelectrical-signal-processing-in-cardiac-and-neurological-applications/sornmo978-0-12-437552-9](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517504)

- [Sztajzel, 2004] Sztajzel, J., *Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system* 2004, Swiss medical weekly, 134(35-36), 514-522. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517504>
- [Taback, 1959] Taback, L., Marden, E., Mason, H. L., & Pipberger, H. V., *Digital recordingTaback of electrocardiographic data for analysis by a digital computer*, IRE Transactions on Medical Electronics, 1959, vol 6, 167-171. <http://ieeexplore.ieee.org/document/5007946/>
- [Task, 1996] *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use*, Circulation, 1996, 1043-65.
- [Teasdale, 1974] Teasdale, G., & Jennett, B., *Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale*, The Lancet, 1974, 304(7872), 81-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4136544>
- [Tisdall, 2007] Tisdall, M.M., Smith, M., *Multimodal monitoring in traumatic brain injury: current status and future directions*, British journal of anaesthesia, 2007, 99(1), 61-67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548431>
- [Townsend, 2016] Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., & Nichols, M., *Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016*, European heart journal, 2016, 37(42), 3232-3245. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27523477>
- [Tseng, 2007] Tseng, M.-Y., Czosnyka, M., Hutchinson, P., Richards, H., Pickard, J. D., and Kirkpatrick, P. *Enhancement of cerebral blood ow using sustemic hypertonic saline therapy improves outcome in patients with poor-grade spontaneous subarachoid hemorrhage*, Journal of Neurosurgery, 2007, 274-282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695380>
- [Udy, 2010] Udy, A., Boots, R., Senthuran, S., Stuart, J., Deans, R., Lassig-Smith, M., Lipman, J., *Augmented creatinine clearance in traumatic brain injury*, Anesthesia & Analgesia, 2010, 111(6), 1505-1510. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21048095>

- [Udy, 2014] Udy A., Baptista, J.P., Lim, N.L., Joynt, G.M., Jarrett, P., Wockner, L., *Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*, Critical Care Medicine, 2014, 520–527. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24201175>.
- [Wagshul, 2011] Wagshul, M. E., Eide, P. K., & Madsen, J. R., *The pulsating brain: a review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility*, Fluids and Barriers of the CNS, 2011, 8(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3042979/>
- [Wijayatilake, 2015] Goldstein, M., *Systemic complications of traumatic brain injury*, Current Opinion in Anesthesiology, 2015, 28(5), 525-531. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26280821>
- [Zoccali, 1982] Zoccali, C., Ciccarelli, M., & Maggiore, Q., *Defective reflex control of heart rate in dialysis patients: evidence for an afferent autonomic lesion*, Clinical Science, 1982, 63(3), 285-292. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7094538>
- [Zweifel, 2014] Zweifel, C., Dias, C., Smielewski, P., Czosnyka, M., *Continuous time-domain monitoring of cerebral autoregulation in neurocritical care*, Medical engineering & physics, 2014, 36(5), 638-645. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24703503>
- [Zygun, 2005] Zygun, D.A., Kortbeek, J.B., Fick, G.H., Laupland, K.B., Doig, C. J., *Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury*, Critical care medicine, 2005 33(3), 654-660. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753760>