



IDENTIFICAÇÃO DE MICROALTERNÂNCIA DE ONDA T UTILIZANDO A TRANSFORMADA DE HILBERT

Thaís Winkert

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

Orientadores: Jurandir Nadal
Paulo Roberto Benchimol
Barbosa

Rio de Janeiro
Julho de 2016

IDENTIFICAÇÃO DE MICROALTERNÂNCIA DE ONDA T UTILIZANDO A
TRANSFORMADA DE HILBERT

Thaís Winkert

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

Examinada por:

Prof. Jurandir Nadal , D.Sc.

Prof. Paulo Roberto Benchimol Barbosa, D.Sc.

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

Prof. Alessandro Jacoud Peixoto , D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

JULHO DE 2016

Winkert, Thaís

Identificação de Microalternância de onda T utilizando a transformada de Hilbert/Thaís Winkert. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2016.

XIV, 68 p.: il.; 29, 7cm.

Orientadores: Jurandir Nadal

Paulo Roberto Benchimol Barbosa

Dissertação (mestrado) – UFRJ/COPPE/Programa de Engenharia Biomédica, 2016.

Referências Bibliográficas: p. 64 – 68.

1. Microalternância de onda T. 2. MAOT. 3. Transformada de Hilbert. I. Nadal, Jurandir *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

*A tarefa não é tanto ver aquilo
que ninguém viu, mas pensar o
que ninguém ainda pensou sobre
aquilo que todo mundo vê.*

Agradecimentos

Primeiramente à Deus e a todas as forças da natureza que se fazem presente em todos os momentos da minha vida e me guiam por todos os caminhos. Tenho certeza que esse caminho trilhado é uma escolha compartilhada entre a minha pessoa e a sua Força. Não há onde eu não vá que Você não estará comigo.

À minha ancestralidade. A bagagem que busco fazer crescer nessa vida nada significam perto do tamanho da sabedoria e importância dos ensinamentos por mim herdados de vocês. "Nossos passos vêm de longe..."

Aos meus pais. Odil e Beatriz, que fizeram desse sonho uma realidade. Mesmo distante, sem seu apoio e confiança não seria possível chegar onde cheguei e nem aonde pretendo ir. Não existe momento em que eu não sinta a falta de vocês. Sempre carregarei comigo o exemplo de determinação, dedicação, luta e, principalmente, amor de vocês. À minha irmã, pelos conselhos, conversas, momentos, apoio.

Aos meus orientadores Jurandir Nadal e Paulo Roberto Benchimol Barbosa, pelas discussões, dicas, paciência, apoio e confiança. Por dar crédito ao meu trabalho e por toda ajuda no aperfeiçoamento do mesmo.

À minha madrinha Regina Kassae. Por todo apoio, dedicação, paciência e amor à mim dedicados.

Sueli Maria R. Gonçalves, infelizmente, algumas pessoas não tem o privilégio de ter mãe. Eu tenho duas e você é minha mãe de coração. Obrigada por confiar em mim e acreditar na minha jornada.

Aos meus amigos de graduação e da vida toda, Caio, Gustavo e Guilherme. Obrigada por me acolherem, me entenderem, me apoiarem, pelas ligações intermináveis, pelas visitas. Desculpe pela ausência e pelo choro. Esse trabalho tem, na alma, muito de vocês. Vocês são, pra mim, a prova que amizade não depende de distância e nem de tempo. Vocês são família.

Dias, obrigada pelo apoio, força e conselhos. Além disso você é um ótimo revisor. Britta, mesmo de tão mais longe você se faz presente nas minhas conquistas. Danke schön!!

Mema e Amanda, a vida não teria graça sem sambas e nossas conversas.

Wellington Márcio, ou, simplismente, Negão. Obrigada pelo apoio, força e amizade nessa fase da minha vida. Sua amizade se demonstrou essencial para as minhas

conquistas.

Obrigada Mestre Rogerio. Seus conselhos e seu carinho me fazem acreditar nos meus sonhos, mesmo quando ele se parecem muito longe para alcança-los.

Jota, você tem parte dessa pesquisa. Obrigada por ter entrado na minha vida de maneira tão especial.

Aos meus amigos de PEB e cariocas. As amizades verdadeiras que construí aqui se provaram pilares nesse época de desafios.

Aos funcionários do PEB, principalmente ao Alex, pela dedicação e a capacidade de resolver os problemas com prontidão e carinho.

Ao CNPq pelo incentivo à pesquisa e pela bolsa concedida.

A todos que, diretamente ou indiretamente, contribuíram para a realização dessa pesquisa, muito obrigada!

Todo fim é um novo começo. Só estou começando.

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

IDENTIFICAÇÃO DE MICROALTERNÂNCIA DE ONDA T UTILIZANDO A TRANSFORMADA DE HILBERT

Thaís Winkert

Julho/2016

Orientadores: Jurandir Nadal

Paulo Roberto Benchimol Barbosa

Programa: Engenharia Biomédica

A microalternância de onda T (MAOT) é um forte marcador de risco de arritmias ventriculares potencialmente fatais. Tradicionalmente, caracteriza-se pela alternância batimento-a-batimento das amplitudes de ondas T, na escala de microvolts. A análise clássica da MAOT exige a detecção precisa de picos das ondas T, em uma sequência de 128 batimentos sinusais consecutivos. Tal sequência é submetida à transformada rápida de Fourier (FFT) e quantificada pela medida da amplitude do pico espectral na frequência de Nyquist. Entre suas limitações estão a sensibilidade ao ruído de base e a necessidade de uma sequência mínima de 128 batimentos consecutivos. Para superar a limitação inerente à detecção da onda T, foi desenvolvido o método contínuo que consiste na avaliação de uma sequência ondas T, isoladas dentro de janela de 300 ms e concatenadas consecutivamente, retiradas de um sinal com 128 batimentos sinusais consecutivos. Aplicou-se a transformada de Hilbert à sequência de ondas T, obtendo-se sua envoltória, a qual foi submetida a FFT. A MAOT foi quantificada na amplitude do pico na frequência correspondente à metade da frequência principal do sinal. A avaliação da MAOT, também, foi realizada em série com 100 batimentos sinusais consecutivos, comparando-se ao procedimento clássico. O desempenho dos métodos foi testado em 64 sinais do banco de dados *Physionet T-Wave Alternans*. A comparação entre os métodos foi realizada pelo teste da correlação linear e de Wilcoxon, pelo gráfico de Bland-Altman e pela curvas ROC. Não foram encontradas diferenças significativas entre os métodos tanto para 128 quanto para 100 batimentos. A MAOT pode ser avaliada pelo método contínuo com eficácia diagnóstica comparável ao método clássico, sem a necessidade, portanto, de detecção de picos fiduciais de onda T.

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

MICRO T-WAVE ALTERNANS IDENTIFICATION APPLING THE HILBERT TRANSFORM

Thaís Winkert

July/2016

Advisors: Jurandir Nadal

Paulo Roberto Benchimol Barbosa

Department: Biomedical Engineering

Micro T-wave alternans (MTWA) is a risk marker for life threatening ventricular tachyarrhythmias. Normally, MTWA is determined by the quantification of beat-by-beat sinus consecutive T-wave amplitude alternation, in microvolts. The analysis via classical method requires accurate determination of T-wave peaks, in a 128 sinus consecutive beats sequence. This sequence undergoes spectral analysis using the fast Fourier transform (FFT) and is quantify by the spectral peak at Nyquist frequency. Sensibility to baseline noise and the need of, at least, 128 sequential sinus beats are identified as classical method limitations. To overcome the limitation of T-wave peak detection was developed a method that access MTWA in a sequence of isolated and concatenated 300 ms windows with T-wave, extracted of a 128 sinus consecutive beats signal. The Hilbert transform was applied to this sequence, to obtain its envelope, that was FFT transformed. The MTWA was detected as a peak on the frequency that corresponds to half of the main signal frequency. The analysis was, also, performed at an 100 sinus consecutive beats, and compared with the classical method. Using both classic and continuous methods, 64 ECG signals of Physionet T-Wave Alternans Database were analyzed. The comparison between both methods was carried out by linear correlation test, Wilcoxon test, Bland-Altman charts and ROC curves. No significant differences were found, neither between both methods nor between the cases with 128 beats and 100 beats. The novel continuous method is feasible for accurate and reproducible quantification of MTWA (both 128 and 100 beats cases), with potential clinical application.

Sumário

Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiv
1 Introdução	1
1.1 Objetivos	2
1.2 Relevância do estudo	3
1.3 Organização do Trabalho	3
2 ECG, Onda T e Microalternância de Onda T	5
2.1 Eletrocardiograma - ECG	5
2.2 A onda T	7
2.3 Alternância e Microalternância de onda T	8
2.4 Métodos de detecção de MAOT	9
2.5 Estudos na área de MAOT	10
3 Técnicas e recursos	14
3.1 Sinais do Banco de Dados	14
3.2 Preprocessamento	14
3.2.1 Identificação e correção de descontinuidades	15
3.2.2 Filtro passa-baixas	15
3.2.3 Correção da linha de base	18
3.3 Seleção de sinais para análise	19
3.4 Método Clássico de identificação de MAOT	20
3.5 Método Contínuo de identificação de MAOT	21
3.5.1 Transformada Hilbert	22
3.6 Análise de sinais curtos em MAOT	24
3.7 Análise estatística dos resultados	26
4 Implementação	27
4.1 Obtenção dos sinais a partir do Banco de Dados	27
4.2 Etapas de Pré-processamento e seleção dos sinais	28

4.2.1	Identificação e correção de descontinuidades	28
4.2.2	Filtro Passa-Baixas	29
4.2.3	Correção de Linha de Base	31
4.3	Identificação de MAOT	33
4.3.1	Método Clássico	34
4.3.2	Método contínuo	36
4.4	Identificação de MAOT em sinais curtos	38
5	Resultados	40
5.1	Análise descritiva para o caso de sinais completos - 128 batimentos .	40
5.2	Comparação entre os métodos para o caso de sinais completos - 128 batimentos	42
5.3	Análise descritiva para o caso de sinais curtos - 100 batimentos	47
5.4	Comparação entre o caso de sinais curtos - 100 batimentos e sinais completos - 128 batimentos	51
6	Discussão	57
7	Conclusões	62
	Referências Bibliográficas	64

Lista de Figuras

2.1	Durações e amplitudes das fibras cardíacas	6
2.2	Sinal típico de ECG	7
2.3	Método clássico de detecção de microalternância	9
2.4	Resultados obtidos por Turitto <i>et al.</i> na busca pela FC ideal para detecção da MAOT	11
2.5	Resultados obtidos por Klingenheben <i>et al.</i> em pesquisa em 2000 . .	12
3.1	Faixas de frequências e amplitudes dos biopotenciais mais conhecidos	16
3.2	Resposta em frequência filtro passa-baixas	17
3.3	Identificação da onda R	18
3.4	Correção da linha de base	19
3.5	Janela contendo a onda T	21
3.6	Espectro de potência do vetor de alternância de 128 batimentos . . .	21
3.7	Sequência de ondas T concatenadas	22
3.8	Envoltória de Hilbert	23
3.9	Espectro de potência da transformada de Hilbert	24
3.10	Vetor de alternância para sinais curtos	25
4.1	Sinal com e sem descontinuidade	29
4.2	Exemplo de sinal filtrado	30
4.3	Análise do domínio da frequência do filtro PB	30
4.4	Atenuação da linha de base	31
4.5	Identificação de extrassítóles por parada	32
4.6	Sinal e sua derivada para identificação do complexo QRS	34
4.7	Identificação da onda R	34
4.8	Vetor de alternância com e sem tendência	35
4.9	Espectro de potência do vetor de alternância para o método clássico .	36
4.10	Sinal artificial com ondas t concatenadas	37
4.11	Transformada de Hilbert para o sinal contendo as ondas T	37
4.12	Transformada de Hilbert para o sinal contendo as ondas T cortadas em sua média	38

4.13	Espectro de potência do vetor de alternância para o método clássico com 100 batimentos	39
4.14	Espectro de potência da transformada de Hilbert com 100 batimentos	39
5.1	<i>Box-plot</i> comparando os métodos clássico e contínuo para o canal 01 .	41
5.2	<i>Box-plot</i> comparando os métodos clássico e contínuo para o canal 02 .	41
5.3	<i>Box-plot</i> comparando os métodos clássico e contínuo para a derivação V4	42
5.4	Gráfico de regressão linear para avaliação da correlação entre os métodos clássico e contínuo para o canal 01	42
5.5	Gráfico de Bland-Altman comparando os métodos clássico e contínuo para o canal 01	43
5.6	Gráfico de regressão linear para avaliação da correlação entre os métodos clássico e contínuo para o canal 02	43
5.7	Gráfico de Bland-Altman comparando os métodos clássico e contínuo para o canal 02	44
5.8	Gráfico de regressão linear para avaliação da correlação entre os métodos clássico e contínuo para a derivação V4	44
5.9	Gráfico de Bland-Altman comparando os métodos clássico e contínuo para a derivação V4	45
5.10	Comparação entre as curvas ROC dos métodos clássico e contínuo para o canal 01	46
5.11	Comparação entre as curvas ROC dos métodos clássico e contínuo para o canal 02	46
5.12	Comparação entre as curvas ROC dos métodos clássico e contínuo para a derivação V4	47
5.13	<i>Box-plot</i> de comparação entre os casos de 100 e 128 batimentos- canal 01	48
5.14	<i>Box-plot</i> de comparação entre os casos de 100 e 128 batimentos - canal 02	49
5.15	<i>Box-plot</i> de comparação entre os casos de 100 e 128 batimentos - derivação V4	50
5.16	Gráfico de regressão linear para avaliação da correlação entre os casos com 100 e 128 batimentos- canal 01	51
5.17	Gráfico de Bland-Altman comparando os casos com 100 e 128 batimentos para o canal 01	52
5.18	Gráfico de regressão linear para avaliação da correlação entre os casos com 100 e 128 batimentos- canal 02	53

5.19	Gráfico de Bland-Altman comparando os casos com 100 e 128 batimentos para o canal 02	54
5.20	Gráfico de regressão linear para avaliação da correlação entre os casos com 100 e 128 batimentos- derivação V4	55
5.21	Gráfico de Bland-Altman comparando os casos com 100 e 128 batimentos para a derivação V4	56

Lista de Tabelas

2.1	Tabela de resultados obtidos por Ikeda <i>et al.</i> (Adaptado de[1]). . . .	12
4.1	Sinais disponíveis no banco de dados <i>PhysioBank database</i> , da biblioteca <i>T-wave Alternans Database</i> , divididos pela origem dos sinais disponibilizados e suas quantidades.	28
4.2	Sinais disponíveis para análise após a etapa de pré-processamento. . .	33
5.1	Resultados da análise estatística para os métodos contínuo e clássico.	41
5.2	Porcentagem de acertos para cada método, segundo parâmetro de corte estabelecido pela curva ROC.	45

Capítulo 1

Introdução

A morte súbita por arritmias ventriculares pode ser considerada um dos principais problemas de saúde no mundo. Estatísticas apontam que, na Europa e nos Estados Unidos, ocorrem 50–100 casos de morte súbita por 100.000 habitantes em um ano [2],[3]

No Brasil, as estatísticas são escassas, porém é possível afirmar que a incidência desse mal é elevada, constituindo um fator de impacto na população [4]. Segundo o DATASUS, doenças cardiovasculares matam 300 mil pessoas por ano no Brasil e a estimativa que mais de dois terços ocorram por morte súbita [5].

O fator financeiro também é relevante nesse cenário: segundo a pesquisa nacional de saúde, realizada pelo IBGE no ano de 2013, as doenças cardiovasculares geram os maiores custos relacionados com internações hospitalares [6]. Nos Estados Unidos, os gastos com cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) têm aumentado durante os últimos anos. Em contra partida, pesquisas mostram que apenas um terço dos pacientes com fração de ejeção $<35\%$ sofreram choques, em 3 anos de acompanhamento [7],[8]. Além disso, a aplicação de exames invasivos, como estimulação elétrica por cateterismo e os gastos indiretos relacionados à MSC também vêm crescendo significativamente.

Diagnósticos precoces e precisos são importantes alternativas no combate a esse mal. Assim, o investimento em métodos e terapias preventivas e preditivas se torna essencial, demandando ferramentas de diagnóstico, preferencialmente não-invasivas, que auxiliem no combate à MSC.

A atividade elétrica do coração é registrada por meio do eletrocardiograma (ECG). Esse é um procedimento não-invasivo, reprodutível de baixo custo e fornece informações relevantes sobre a função cardiovascular [9]. Técnicas de análise de ECG têm se mostrado uma importante ferramenta na identificação de distúrbios cardíacos que possam aumentar o risco de morte súbita [10]. Diagnósticos de disfunções ventriculares graves são considerados os melhores preditores de MSC [11]. De forma mais específica, as variações de amplitude da onda T e fenômenos cíclicos

associados à repolarização ventricular são relacionados com arritmias ventriculares, apresentando um valor prognóstico importante para a MSC [12],[13].

O intervalo QT pode ser definido como o tempo entre a primeira ativação até a última repolarização ventricular. Em específico, a onda T é o resultado dos gradientes de repolarização da parte interna dos ventrículos [14]. A microalternância de onda T (MAOT) é definida como uma suave variação batimento-a-batimento das amplitudes das ondas T. Além disso, a análise de MAOT é considerada um problema de processamento de sinais bem definido [15].

Uma vez que a causa mais frequente de morte súbita cardíaca so as taquiarritmias ventriculares, representando 84% dos casos ([16]), a MAOT se projeta como um marcador clínico para estratificação de risco de MSC [17]. No final da década de 90, a MAOT recebeu homologação do órgão regulador de saúde estadunidense - *Food and Drugs Administration* - como ferramenta para avaliação prognóstica de taquiarritmias ventriculares e morte súbita cardíaca [18]. Detecções de valores de MAOT acima do normal podem ser consideradas um marcador de risco de morte súbita [19].

O método clássico de identificação de MAOT é baseado na transformada de Fourier de um vetor contendo a sequência de 128 de ondas T consecutivas, assegurando a ausência de batimentos ectópicos [12]. Esse método exige a determinação precisa do pico da onda T e um comprimento do sinal com, no mínimo, 128 batimentos sequenciais.

A determinação precisa da amplitude das ondas T não é simples devido aos aspectos morfológicos da onda e à interferência de ruídos externos. Esses fatores podem limitar a análise. Além disso, em sujeitos cardiopatas, a manutenção de 128 batimentos sem a presença de extrassístoles pode ser considerada outra limitação.

Um método que não exija a determinação exata do pico da onda T pode ser uma alternativa na superação de tais limitações. Este trabalho propõe um método alternativo de análise de microalternância, baseado no cálculo da envoltória de uma série contínua de ondas T, determinada pela transformada de Hilbert.

1.1 Objetivos

O objetivo geral desse trabalho é o desenvolvimento e análise de um método alternativo para a investigação de microalterância de onda T, denominado método contínuo.

Os seguintes objetivos específicos foram definidos para alcançar o objetivo geral:

- Estudar métodos para detecção da de microalternância de onda T;
- Desenvolver, em MATLAB, um algoritmo para o pré-processamento dos sinais

utilizados - banco de dados *Physionet/Physiobank*;

- Desenvolver em MATLAB o algoritmo para análise dos sinais pelo método clássico. Esse algoritmo deve identificar cada onda T, em cada batimento, calcular a amplitude de cada onda, armazenar as amplitudes em um vetor e aplicar a FFT desse vetor, analisando o espectro para quantificar a MAOT;
- Desenvolver em MATLAB o algoritmo para análise dos sinais pelo método contínuo. Esse algoritmo deve identificar cada onda T, formar um novo sinal com a sequência de ondas T, calcular sua envoltória pela transformada de Hilbert, e, por fim, calcular a FFT da envoltória;
- Testar e validar os algoritmos com sinais do banco de dados, comparando os métodos tanto quantitativamente quanto a eficácia clínica.

1.2 Relevância do estudo

O trabalho proposto visa contribuir para a prevenção e manutenção da qualidade de vida dos indivíduos. A disponibilidade de um método eficaz de predição de risco no sentido de prover um diagnóstico mais eficiente, mais precoce e menos invasivo possibilita a adoção de medidas preventivas. A superação das limitações do método clássico pode fornecer diagnósticos a uma população maior de indivíduos.

A perspectiva é de que uma melhor predição de indivíduos em risco de morte súbita, possibilitada por esse método, permita uma melhor triagem de pacientes que necessitam exames invasivos por estimulação elétrica com cateterismo, reduzindo assim os custos e a exposição de pacientes aos riscos associados ao procedimento. Adicionalmente, a combinação dos diferentes métodos de estratificação visa uma melhor identificação da necessidade do implante de CDIs, diminuindo os implantes desnecessários e, conseqüentemente, os gastos com esse dispositivos, além de reduzir o impacto na qualidade de vida relacionado a implantes desnecessários.

1.3 Organização do Trabalho

O presente trabalho contém oito capítulos. A revisão bibliográfica é realizada no próximo capítulo, o qual descreve o eletrocardiograma e apresenta aspectos fisiológicos relacionados com a onda T. Além de abordar a alternância cardíaca, em específico a microalternância de onda T, os métodos para sua detecção e alguns estudos na área.

O terceiro capítulo apresenta as técnicas e recursos utilizados nessa pesquisa, envolvendo conhecimentos de processamento de sinais, técnicas de detecção e análise

de ECGs, o banco de dados utilizado e as ferramentas computacionais utilizadas.

O Capítulo 4 apresenta a implementação dos algoritmos, descrevendo cada método e suas características.

Os resultados obtidos são apresentados no Capítulo 5. Este também apresenta as análises estatísticas e clínicas comparativas entre os métodos.

O Capítulo 6 discute os aspectos de cada método, assim como os aspectos estatísticos e clínicos.

Por fim, o último capítulo traz as conclusões e propostas para trabalhos futuros.

Capítulo 2

ECG, Onda T e Microalternância de Onda T

Esse capítulo apresenta a revisão bibliográfica do presente trabalho. São discutidos conceitos relacionados à atividade elétrica do coração e ao seu registro, o eletrocardiograma. Assim como, os aspectos fisiológicos da onda T, dando ênfase as trocas iônicas à nível celular. Também, é apresentado o conceito de alternância cardíaca, alternância e microalternância de onda T, além dos métodos de detecção de MAOT. Por fim, estudos na área de microalternância são abordados.

2.1 Eletrocardiograma - ECG

O sistema cardiovascular tem como função principal a distribuição de sangue para os tecidos do corpo. O coração é a bomba desse sistema. As contrações geram pressão, a qual leva o sangue até os tecidos por meio de vasos sanguíneos [20]. Basicamente, o coração é formado por dois átrios, câmaras receptoras e dois ventrículos, os quais funcionam, realmente, como unidades de bombeamento [21].

A contração sincronizada de átrios e ventrículos é coordenada por uma ativação elétrica. O estímulo elétrico, chamado potencial de ação cardíaco, origina-se no nódulo sinoatrial (SA). Esse estímulo é propagado por todo o músculo cardíaco - miocárdio - em uma sequência específica e coordenada. Todos os eventos elétricos coordenados geraram a contração, a qual também ocorre em uma sequência específica [21], realizando a distribuição de sangue para os tecidos corporais.

A atividade elétrica do coração é refletida por diferenças de potenciais (ddps). Os biopotenciais são responsáveis pela formação dos dipolos que, quando adquiridos na superfície do organismo, dão origem ao padrão do eletrocardiograma (ECG)[22]. Essas diferenças de potenciais refletem a sequência de despolarização e repolarização do coração [20]. No ECG assume-se que para cada instante de tempo, dentro de uma

sequência de ativação ventricular, a atividade elétrica do coração é representada por uma rede de dipolos equivalentes, localizado no que é chamado de centro elétrico do coração, o qual está localizado dentro dos limites do coração [22]. Há uma relação temporal precisa entre os biopotenciais e as respectivas formas de onda do ECG (Figura 2.1).

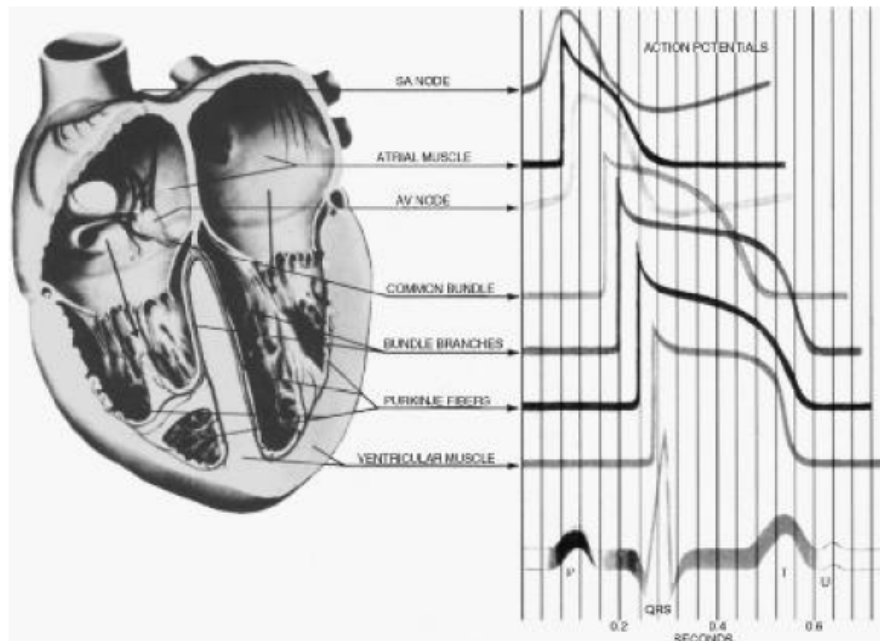


Figura 2.1: Durações e amplitudes dos biopotenciais gerados pelas fibras cardíacas na sequência natural de ativação do coração, representadas desde o nódulo sinusal (curva superior) até os ventrículos (curva inferior). A curva destacada baixo, representa o eletrocardiograma registrado na superfície. (Adaptada de [22])

Para fins de padronização as ondas, os seus intervalos e segmentos entre as ondas foram nomeados. Tipicamente, há três componentes básicos em um ECG: a onda P, o complexo QRS e a onda T.

Representando a despolarização atrial, a onda P ocorre quando o impulso elétrico se desloca do nódulo sinoatrial (SA) até o nódulo átrioventricular (AV), por meio dos átrios. Após um pequeno atraso (segmento PQ), o complexo QRS ocorre quando o impulso se propaga do nódulo AV para as fibras de Purkinje. Ele se dá através dos ramos do feixe de His tendo sequência nos ventrículos, no sentido do endocárdio ao epicárdio. O complexo QRS representa a despolarização ventricular. Por fim, a onda T representa a repolarização ventricular e ocorre no sentido inverso, do epicárdio para o endocárdio [21].

2.2 A onda T

Especificamente, a onda T é uma onda de duração prolongada. Seus níveis de tensão são mais baixos do que os níveis de tensão do complexo QRS, muito devido à essa sua característica de longa duração [23](Figura 2.2). O intervalo QT corresponde à duração do processo de ativação e repolarização dos ventrículos e pode ser considerado uma expressão da duração total do potencial de ação transmembrana do miocárdio [24].

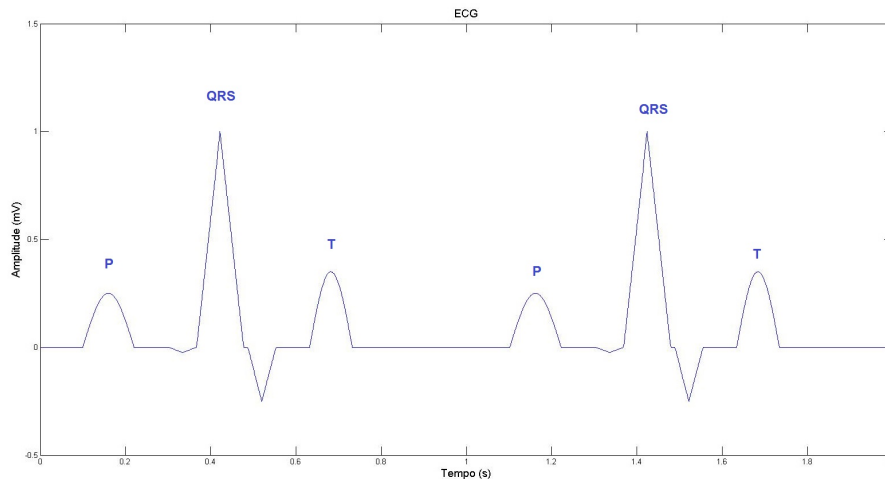


Figura 2.2: Sinal típico de ECG. Possível notar a diferença de duração da onda T com o complexo QRS, o qual se apresenta com um maior nível de tensão e menor duração temporal.

A nível celular as mudanças nas tensões elétricas intracelulares se devem à ativação e inativação de correntes iônicas, através de proteínas inseridas perpendicularmente na membrana celular que formam os canais iônicos. A condutância iônica nesses canais é modulada por mecanismos físicos, elétricos e químicos [25].

O grande responsável pela tradução do impulso elétrico em contração muscular é o íon Ca^{2+} . Na ocorrência um potencial de ação na membrana da célula miocárdica íons cálcio são disseminados para dentro das células. Como resultado há o aumento da condutância de íons cálcio no interior da célula, gerando uma corrente de influxo de Ca^{2+} . A corrente de cálcio é a de menor amplitude dentre as correntes iônicas. Ela é ativada quando o potencial transmembrana atinge valores menos negativos (tipicamente a partir de -40 mV) [25].

O aumento da concentração desses íons intracelular estimula a liberação de mais íons, agora, pelos retículos sarcoplasmáticos. Esse Ca^{2+} liberado pelos retículos sarcoplasmáticos é chamado, nessa etapa, de Ca^{2+} desencadeador ou gatilho.

Nessa fase há uma grande quantidade de Ca^{2+} dentro da célula. Assim, esses íons se ligam à troponina C, da tropomiosina, deslocando-a e gerando uma interação entre actina e miosina. As duas proteínas se ligam por meio de pontes cruzadas e deslizam

umas sobre as outras promovendo o encurtamento do sarcômero e provocando tensão - contração muscular. São formadas pontes cruzadas, as quais promovem contração por um mecanismo de catraca até suas rupturas, de forma intermitente. Esse ciclo se mantém enquanto a concentração de íons cálcio for suficiente para que as reações com a troponina C sejam mantidas. A intensidade da tensão elétrica promovida é diretamente proporcional a concentração de íons cálcio intracelular [20].

O relaxamento ocorre quando a concentração de íons cálcio diminui significativamente. Essa diminuição acontece pela ação da enzima ATPase. Essa enzima promove a reabsorção do Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático, promovendo uma diminuição do nível de íons Ca. Além desse mecanismo, a diminuição da concentração de Ca^{2+} intracelular é auxiliada pela troca $Ca^{2+} \leftrightarrow Na^+$. Essa troca é realizada pela membrana celular, através de bombas de cálcio e ocorre contra o gradiente, gastando ATP [20].

A diminuição da concentração de íons Ca^{2+} é essencial para evitar que o mesmo se acumule no meio intracelular. O que pode gerar como consequências arritmias e distúrbios no ciclo de contração-relaxamento [26]. O acúmulo de íons cálcio dentro da célula pode causar alterações na duração do potencial de ação cardíaco.

2.3 Alternância e Microalternância de onda T

Alternância cardíaca é definida como a variação batimento-a-batimento de expressões elétricas e/ou mecânicas das atividades do coração. Essas são expressas alternadamente com batimentos normais [19].

A alternância de onda T (AOT) é um exemplo de alternância cardíaca. Ela tem como característica a variação alternada da forma, da amplitude ou da polaridade da onda T. A AOT pode ser discriminada em duas categorias: a AOT macroscópica e a AOT microscópica, denominada microalternância da onda T (MAOT) [19].

A AOT macroscópica é, usualmente, percebida em ECGs durante episódios da angina variante de Prinzmetal, ou durante oclusões coronarianas induzidas por angioplastia transluminal percutânea [27].

Por sua vez, a MAOT caracteriza-se por alternâncias sutis (na faixa de alguns microvolts) na amplitude da onda T. Ela é virtualmente indetectável em traçados de ECGs convencionais [19].

Flutuações clínicas na amplitude e/ou na polaridade da onda T em eletrocardiogramas indicam a presença de dispersão na repolarização ventricular. Essa dispersão decorre da heterogeneidade na repolarização ao longo da parede dessa cavidade, o que facilita o aparecimento de arritmias [28].

Sendo a onda T uma representação fiel do estado funcional dos ventrículos [29], a presença de microalternância é considerada um marcador de risco para ocorrência

de arritmias ventriculares. Não obstante, diversos estudos têm mostrado que marcadores elétricos de anormalidade na ativação e/ou repolarização ventricular podem ser considerados preditores de mortalidade [17].

2.4 Métodos de detecção de MAOT

A microalternância de onda T é detectada, basicamente, por duas técnicas: método espectral.], utilizando a transformada de Fourier (FFT) e o método de análise da média móvel (MMA). Ambos são baseados na identificação e quantificação do pico da onda T.

Mais explorado pela literatura, o método espectral baseia-se na decomposição espectral de uma sequência de amplitudes da onda T, extraídas, consecutivamente, batimento-a-batimento [12].

A amplitude da alternância batimento-a-batimento é quantificada medindo-se a amplitude do pico espectral, na frequência de 0,5 ciclo-por-batimento (unidade utilizada no domínio da frequência)(Figura 2.3). É possível dizer que esse pico é uma expressão direta da amplitude da alternância elétrica [19].

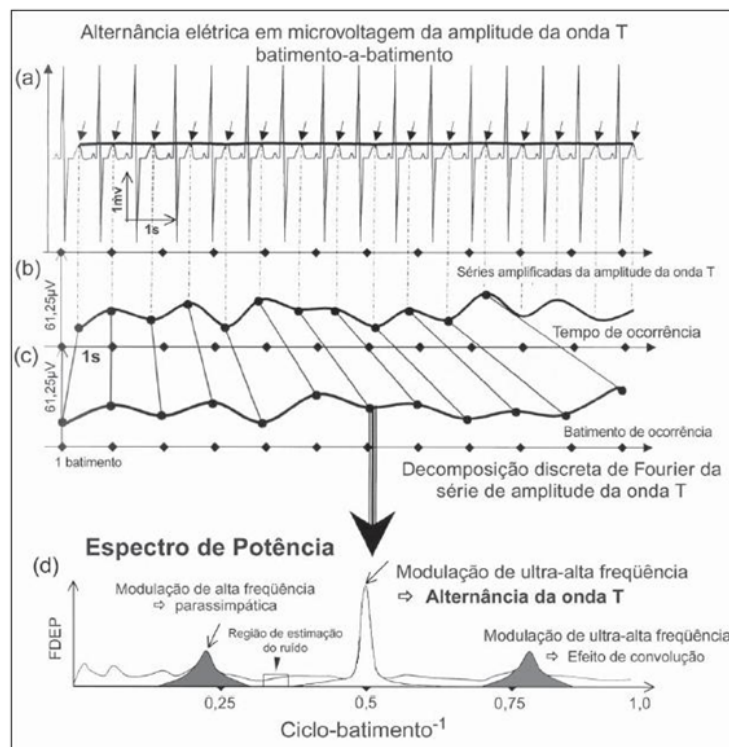


Figura 2.3: Etapas do método clássico de detecção de microalternância de onda T. Primeiro painel mostra a identificação e seleção das ondas T, dentro de um sinal de ECG normal. Painel central mostra o vetor de onda T, no qual é aplicada a FFT. Último painel exhibe o espectro de potência do vetor de alternância, destacando o ponto em que é medido o pico de alternância. Adaptado de [19].

A partir do método espectral são utilizados dois índices na quantificação da MAOT: a alternância cumulativa de tensão (*the cumulative alternans voltage*) e a razão de alternância (*alternans ratio*). A primeira é definida como a raiz quadrada da diferença de amplitude do pico em 0,5 ciclo-por-batimento com o ruído médio, medida em uV. São considerados normais valores acima de 10 uV. Por sua vez, a razão de alternância é definida, simplesmente, como a alternância de pico normalizada e representa valores normalizados de uma distribuição gaussiana. São considerados anormais valores acima de três unidades [19].

Na captação do sinal ECG a distância entre os eletrodos e a fonte de atividade elétrica é um fator importante a ser considerado. A busca de melhores sinais e, consequentemente, informações mais claras trazidas pelos mesmos geram melhores resultados.

Assim, busca-se diminuir as distâncias entre os eletrodos e as fontes geradoras, o que garante maiores amplitudes nos sinais captados e, consequentemente, maximizar a detecção de microalternâncias. Dessa forma, as derivações mais próximas a regiões susceptíveis proporcionarão níveis superiores de alternância, em microvolts.

Ao tentar identificar MAOT na prática, são utilizados equipamentos com derivações XYZ de Frank. As derivações unipolares próximas às regiões miocárdicas, nas quais é esperado eventos relacionados à ocorrência de microalternância, são utilizadas para se obter uma melhora na detecção [19].

Outro fator relevante, a frequência cardíaca ideal para a indução de MAOT foi determinada por Turitto *et al.*, em artigo publicado em *Annals of Non Invasive Electrocardiology*. Os autores compararam a taxa de início de MAOT em um grupo de 50 indivíduos com TV maligna e um grupo de controle. A frequência alvo de 115 bpm correspondia a 96% de especificidade e 100% de sensibilidade (Figura 2.4) [30].

Porém, para fins práticos, uma MAOT detectada em repouso ou com qualquer FC abaixo de 110 bpm é considerada clinicamente relevante e seu resultado é dado como positivo [30]. Para MAOT ausente ou estimulada com frequências maiores ou iguais a 110 bpm o resultado clínico é considerado insignificante e classificado como negativo. Resultados indeterminados são obtidos para casos em que não se atinja a frequência cardíaca alvo, presença de extrassístole recorrentes, elevados ruídos de base ou características de onda T que impeçam a quantificação adequada da amplitude da onda T em uma sequência de batimentos. Representam aproximadamente 30% dos resultados dos exames [19].

2.5 Estudos na área de MAOT

Uma rápida pesquisa no banco de dados da PubMed mostra que, ao se procurar pelo termo 'MTWA' (*micro T-wave alternans*), são mostrados 110 artigos relacionados

Detecção de MAOT

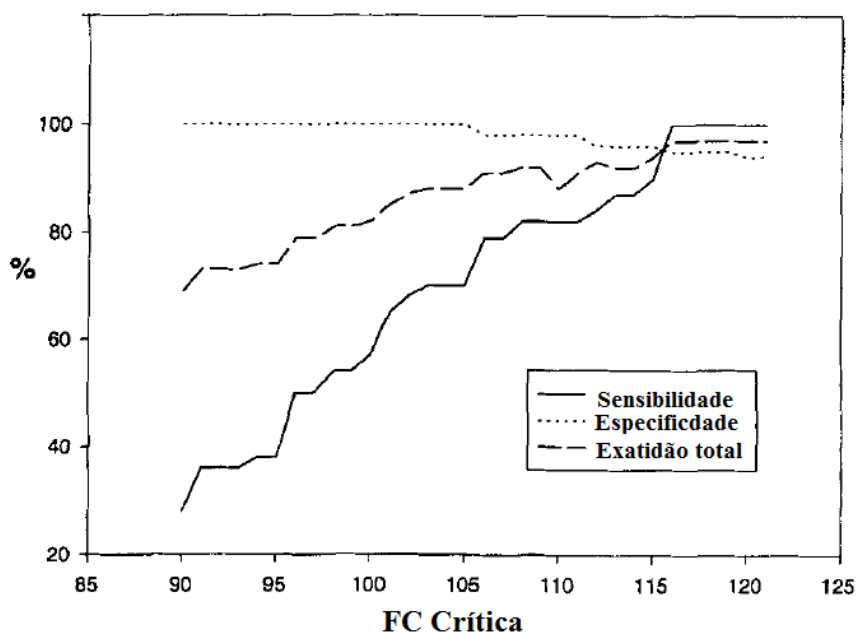


Figura 2.4: Análise da frequência ideal para MAOT, obtida por Turitto *et al.*, em artigo publicado em 2001. Os melhores resultados de especificidade, sensibilidade e exatidão total se encontram para a frequência cardíaca de 115 bpm. (Adaptada de [30])

com esse tema. Um pouco menos da metade (49) publicados nos últimos 5 anos [31]. Assim, o tema mostra sua relevância como pesquisa científica.

Um estudo realizado no ano 2000, por Klingenheben *et al.*, acompanhou, durante 18 meses, 107 indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva e sem histórico de taquiarritmia ventricular (TV) sustentada. Com o objetivo de avaliar o poder preditivo de exames, foram analisados sete marcadores de eventos arrítmicos, incluindo a MAOT.

Do grupo de 13 indivíduos que apresentaram eventos arrítmicos, 11 apresentaram um resultado positivo para MAOT e dois tiveram seu resultado indeterminado. Não houve eventos em pacientes com resultado negativo para MAOT. Somente o teste para microalternância mostrou valor preditivo estatisticamente significativo dentre os testes realizados. Assim, o teste foi considerado como preditor independente para eventos arrítmicos [32]. A Figura 2.5 mostra os resultados obtidos por Klingenheben *et al.* para o marcador MAOT.

No mesmo ano, Ikeda *et al.* fizeram uma análise da MAOT, do ECGAR (Eletrocardiograma de alta resolução) e da FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo) em 102 indivíduos pós-infarto agudo do miocárdio. Os indivíduos foram acompanhados durante 12 meses posteriores. O acompanhamento teve como objetivo

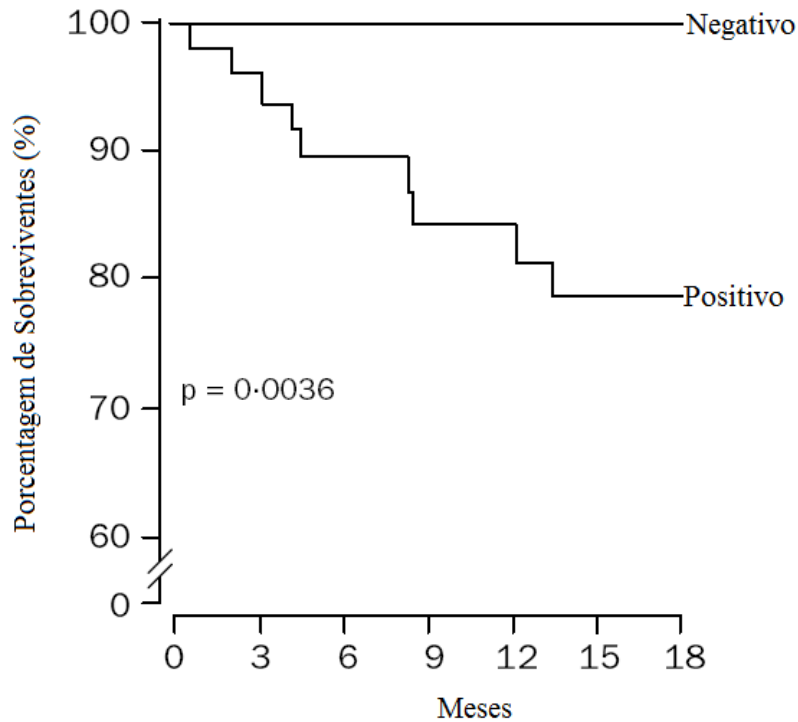


Figura 2.5: Resultados obtidos por Klingenheben *et al.* para avaliação preditiva de exames de ECG. (Adaptada de [32])

estratificar o risco de ocorrência de TV sustentada ou fibrilação ventricular. Os resultados dos testes são apresentados da Tabela 2.1.

Tabela 2.1: Tabela de resultados obtidos por Ikeda *et al.* (Adaptado de[1]).

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VNP	EP	Valor P
MAOT	93	59	28	98	64	0,006
ECGAR	53	85	38	91	80	0,0008
FEVE	60	78	32	92	75	0,004
MAOT e ECGAR	53	91	50	92	85	< 0,0001
MAOT e FEVE	60	84	39	92	80	0,0005
ECGAR e FEVE	40	86	33	89	79	0,01
MAOT e ECGAR e FEVE	40	91	43	90	83	0,001

Pode-se observar que os melhores valores de VVP (valor preditivo positivo) e de exatidão preditiva foram obtidos quando combinados a MAOT e o ECGAR. Essa combinação também foi associada a uma sensibilidade de 53%, especificidade de 91% e VPN (valor preditivo negativo) de 92%, fazendo com que os autores considerassem essa combinação como um importante índice na identificação de riscos de eventos arrítmicos [1].

O estudo MASTER foi apresentado em 2007, no *American Heart Association*. Ele pode ser considerado um dos maiores estudos sobre predição de eventos arrítmicos ou morte súbita cardíaca na cardiopatia isquêmica pós-infarto do miocárdio pela análise da microalternância.

A população escolhida para estudo era formada apenas por pacientes com insuficiência cardíaca, com fração de ejeção maior ou igual a 40%, pós-infarto, os quais foram acompanhados durante 12 meses. Durante os testes, foram utilizados exercícios físicos no cicloergômetro, para a estimulação da frequência cardíaca. Porém, os resultados apresentados discordaram com resultados de estudos anteriores. Nesse caso a MAOT, não foi suficiente para identificar os indivíduos que atingiriam o desfecho esperado. Desse modo, foi recomendado pelos pesquisadores que, no escopo do uso clínico, seriam necessários mais estudos antes da recomendação da microalternância com essa finalidade. [33]

Publicado em 2011 na *Journal of the American College of Cardiology* por Verrier *et al*, artigo que discute a MAOT. Os métodos espectral e no domínio do tempo foram utilizados para avaliar a microalternância em pacientes com elevados riscos de morte súbita. A estimulação através do exercício foi levada em consideração, na maioria dos casos.

Os estudos com análise ambulatorial à base de MAOT pelo método de análise de tempo trouxeram uma capacidade preditiva significativa. Porém, ao ser utilizado o método espectral houve resultados negativos. Os autores concluíram que, em geral, é possível considerar a análise de MAOT para casos de suspeita de vulnerabilidade cardíaca para arritmias fatais. Não obstante, ainda não existem evidências definitivas de estudos de intervenção que possa orientar a terapia [10].

Capítulo 3

Técnicas e recursos

Nesse capítulo serão apresentados os dados utilizados para esta pesquisa e as técnicas utilizadas para desenvolvimento, que compreendem a área de processamento de sinais. Todas as técnicas aqui descritas foram implementadas na ferramenta MATLAB (*The Mathworks*, EUA).

3.1 Sinais do Banco de Dados

Os sinais analisados nesse trabalho foram obtidos do banco de dados disponível na página da *PhysioNet* [34]. Essa página oferece livre acesso a uma grande coleção de sinais fisiológicos, gravados e armazenados no *PhysioBank* e *open-source softwares* relacionados, os quais são de domínio público [35].

Em específico, os dados para esta pesquisa foram retirados da biblioteca *T-wave Alternans Database*, que contém gravações de ECG multicanais, provenientes de diversas instituições colaboradoras [36]. O banco de dados contém 100 sinais, dos quais 32 são simulados, amostrados em 500 Hz, com resolução de 16 bits em ± 32 mV. Os sinais reais são provenientes de pacientes com infarto do miocárdio, isquemia miocárdica transitória, taquiarritmias ventriculares e outros fatores de risco para morte súbita cardíaca, além de sujeitos controles.

3.2 Preprocessamento

A primeira etapa de processamento dos sinais do banco de dados tem como principal objetivo adequar os sinais para uma melhor identificação das ondas do ECG, em especial a onda T, foco desse trabalho. As etapas consistiram em corrigir descontinuidades, reduzir interferências externas e atenuar flutuações excessivas da linha de base (*baseline drifting*).

3.2.1 Identificação e correção de descontinuidades

Descontinuidade é definida aqui como ponto ou pontos em que o sinal de ECG não possui um valor definido de amplitude. Para fins práticos o valor apresentado na ferramenta MATLAB para esses pontos é NAN (*not-a-number*).

Eventos de descontinuidades são muito comuns em sinais biológicos e decorrem, principalmente, de falha na aquisição dos sinais. Eletrodos com mau contato, fios e cabos falhos ou quebrados, equipamentos sem manutenção, etc. podem ser citados como algumas fonte dos mesmos [22].

A identificação de pontos de descontinuidades é essencial para a correta análise de qualquer sinal biológico. Uma primeira análise visual identificou a presença de descontinuidades em, apenas, um sinal. Isso levou à necessidade de avaliar a presença das mesmas em todos os sinais utilizados para esta pesquisa e, em caso de presença de descontinuidade, a mesma ser tratada adequadamente.

De forma bem simples, esse problema foi solucionado com o desenvolvimento de um algoritmo, o qual procurava, ao longo de todo o sinal, um valor NAN. No caso de encontrar algum valor inexistente amostras foram interpoladas para preencher os valores faltantes e recuperar o ECG. O algoritmo inseriu no valor não-existente o valor imediatamente anterior do sinal, dentro de um processo recursivo. Dessa forma os pontos de descontinuidades foram preenchidos com valores reais para uma melhor análise posterior.

3.2.2 Filtro passa-baixas

O ECG tem como característica básica uma amplitude na faixa de 0,5 a 4 mV e uma frequência na faixa de 0,01 a 250 Hz (Figura 3.1) [22]. Por ser um sinal de baixa amplitude, é muito susceptível a interferências provenientes de diversas fontes, principalmente a rede elétrica. Adequada captação e digitalização do sinal são responsáveis por grande parte da atenuação desse ruído. Porém, ainda foram encontradas interferências nos sinais do banco de dados.

Para diminuir ainda mais o efeito dessas interferências, foi proposto um filtro digital passa-baixas. O filtro, implementado no MATLAB, na ferramenta `fdatool`, foi do tipo *Butterworth*, de segunda ordem, com frequência de corte em 30 Hz (Figura 3.2). A ferramenta calcula e gera os coeficientes do filtro conforme especificado. Esses coeficientes são armazenados em um arquivo e posteriormente utilizados para a filtragem pela função `filtfilt`. Essa função executa filtragem digital bidirecional utilizando toda a extensão do sinal, de modo a evitar qualquer distorção de fase.

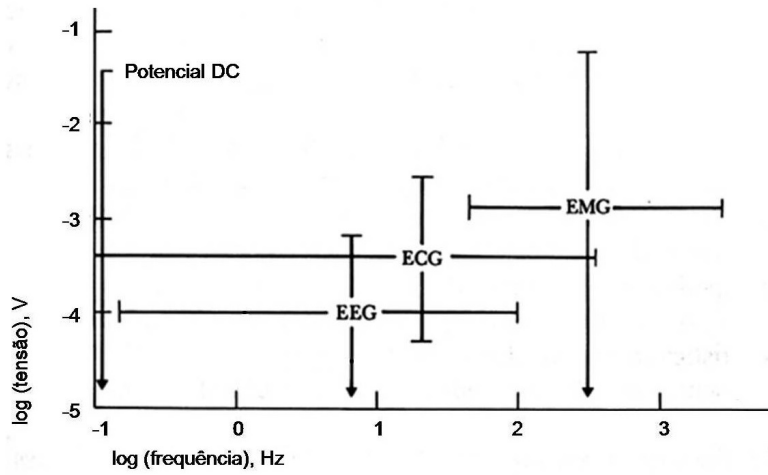


Figura 3.1: Faixas de frequências e amplitudes dos biopotenciais mais conhecidos, EEG - Eletroencefalograma, ECG - Eletrocardiograma e EMG - Eletromiograma. Faixa de frequência típica do ECG 0,1 à 500 Hz, amplitude em mV. (Adaptado de [22])

Além de ser muito utilizada e popular na literatura, a escolha da frequência de corte em 30 Hz preserva as características mais importantes das ondas QRS, T e P [37] e elimina mais de 90% da potência do ruído que acompanha a morfologia do sinal. Assim, a filtragem utilizada preserva as características básicas do sinal, sem interferir no resultado esperado.

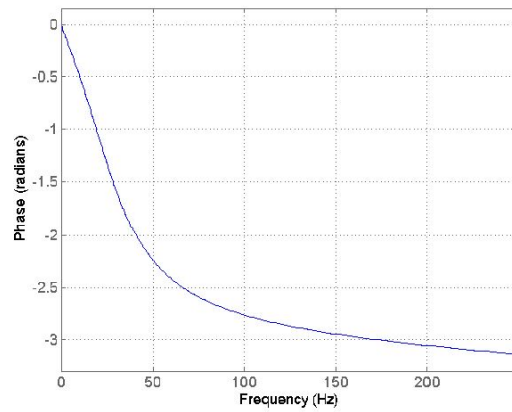
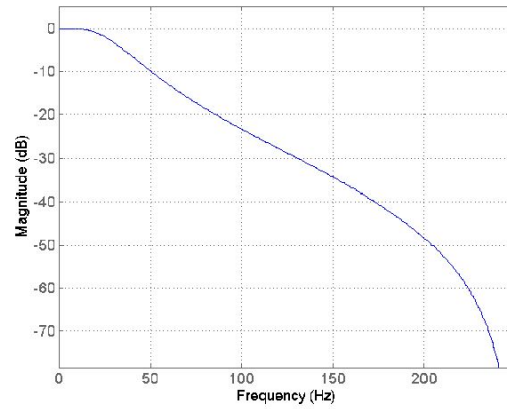


Figura 3.2: Resposta em frequência do filtro passa-baixas, *Butterworth*, de segunda ordem. Frequência de corte em 30 Hz, fase quase linear até 50 Hz. Primeiro painel mostra a resposta de magnitude do filtro, o painel de baixo mostra a resposta em fase. Figuras retiradas da ferramenta `fdatool` - MATLAB.

3.2.3 Correção da linha de base

A correção da linha de base dos sinais é necessária para a correta identificação dos picos de onda T. Oscilações de linha de base em sinais de ECG se devem a interferências da frequência respiratória (em torno de 0,25 Hz) ou a movimentos musculares do sujeito durante a captação dos sinais [38].

O algoritmo desenvolvido para esta etapa consiste em identificar os complexos QRS pelo método da derivada absoluta (Figura 3.3). Esse método consiste em calcular a derivada de todo o sinal. O ponto de maior derivada indica o ponto de maior inflexão do sinal. A onda R tem como característica uma mudança rápida de amplitude. O maior valor da derivada deve estar exatamente no ponto de mudança de amplitude mais abrupta. Assim, a maior derivada vai estar logo antes da onda R e a segunda maior derivada logo após a onda. Esses dois pontos servem como base de tempo para localizar as ondas R.

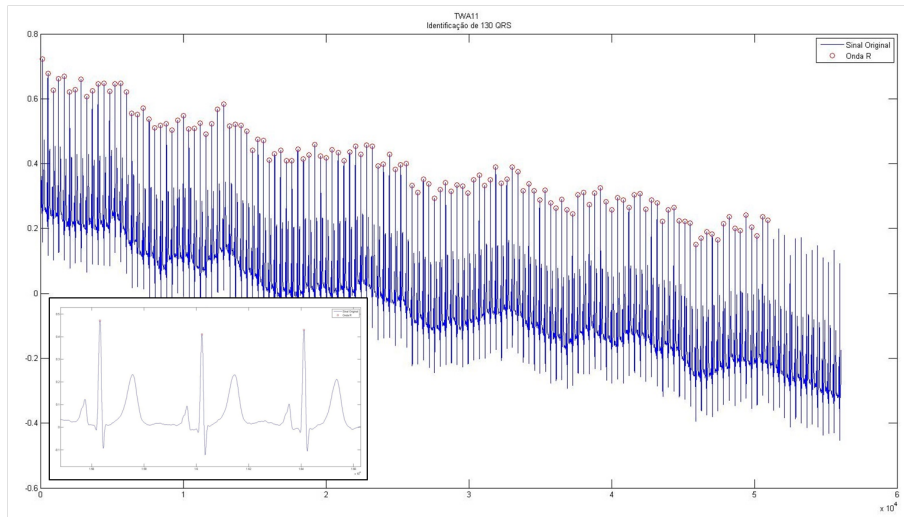


Figura 3.3: Sinal TWA-01-11 com 130 ondas R identificadas, como etapa de pré-processamento, para correção de linha de base. No detalhe, trecho de sinal com a identificação de 3 ondas R, exemplificando como as mesmas foram marcadas.

Após a identificação da onda R em cada batimento, os pontos em 220, 200 e 80 ms anteriores ao pico da onda R foram marcados e selecionados como pontos de referência para a linha de base do batimento em questão (Figura 3.4). Esse processo se repetiu ao longo de todo sinal.

A esse vetor de pontos foi ajustada uma interpolação por *splines* cúbicas, com o mesmo número de pontos do sinal original (Figura 3.4). O sinal interpolado representa a linha de base do sinal, a qual, ao ser subtraída do sinal original, corrige as alterações de linha de base do ECG original.

As etapas aqui descritas foram implementadas para todos os sinais do banco de dados, inclusive os sinais simulados.

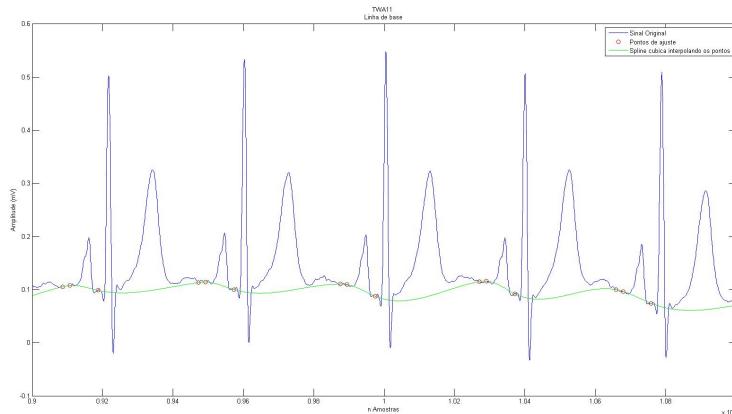


Figura 3.4: Correção da linha de base, em detalhe. Pontos selecionados em 220, 200 e 80 ms antes da onda R (em vermelho), no sinal original (em azul). Curva de referência da linha de base do sinal interpolada entre os pontos (em verde).

3.3 Seleção de sinais para análise

As etapas de pré-processamento visaram obter sinais de ECG adequados para a análise de MAOT, com um nível de ruído aceitável e uma linha de base estável. Porém, alguns requisitos adicionais foram seguidos para considerar os sinais adequados para a análise.

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

1. Sinais com menos de 128 batimentos: Os sinais que continham menos de 128 batimentos foram descartados da análise por não corresponderem ao critério básico do método clássico de análise de MAOT;
2. Sinais com batimentos ectópicos ou interferências, em que a série subsequente não tivesse, pelo menos, 128 batimentos consecutivos: ao ajustar a linha de base batimentos ectópicos ficaram evidenciados nos sinais. A presença deles também é critério de exclusão pelo método clássico de análise de MAOT. Ao identificar o batimento ectópico era necessário que se tivesse uma nova sequência de 128 batimentos, sem nenhum outro batimento ectópico. Os sinais que não obtinham essa série foram excluídos da análise;
3. Sinais com achatamento de onda T: Uma análise visual dos sinais permitiu identificar os sinais cuja amplitude da onda T era insignificante, em geral, com menos que 0,1 mV de amplitude máxima. Nesses sinais não é possível aplicar a análise de MAOT devido à muito baixa amplitude da onda T;
4. Sinais Ruidosos: Os sinais em que, mesmo utilizando todas as etapas de pré-processamento previamente descritas, o nível de ruído permaneceu alto, não

possibilitando a identificação da morfologia dos sinais de ECG, foram descartados. Alguns sinais também continham períodos de saturação, nos quais a morfologia do ECG também era perdida e também foram excluídos da análise.

3.4 Método Clássico de identificação de MAOT

Como já citado na revisão da literatura, existem dois métodos para a identificação da microalternância: pelo método espectral e método de análise da média móvel (MMA), baseados na identificação e quantificação do pico da onda T, Seção 2.4. Porém, o método mais difundido é o método da análise espectral [39]. Dessa forma, o mesmo foi escolhido como base para a comparação, tendo sido aqui denominado como método clássico.

O método clássico é baseado na representação da flutuação de amplitude batimento-a-batimento pelo espectro de potência. A partir da série consecutiva de amplitudes de onda T batimento-a-batimento, o espectro de potência é calculado pela magnitude ao quadrado da amplitude dos harmônicos espectrais, sendo que a microalternância corresponde à frequência de Nyquist [12] [19].

O primeiro passo é a identificação do complexo QRS e da onda R, a qual serviu de base para a identificação da onda T de interesse. A identificação foi feita pelo mesmo método utilizado no pré-processamento, da derivada absoluta. Após a identificação de 128 ondas R consecutivas, ou seja, 128 batimentos, foi aberta uma janela com início em 100 ms após o pico da onda R, com duração de 300 ms. Por suas características, espera-se que a onda T esteja situada, invariavelmente, dentro dessa janela (Figura 3.5). Sobre essa janela foi calculado o seu valor máximo, que representa o valor da amplitude da onda T. O processo de detecção e cálculo de amplitude da onda T foi replicado para todos os 128 batimentos e os valores foram armazenados em um vetor.

A microalternância é quantificada em uma sequência de 128 ondas T de batimentos sinusais consecutivos [12]. Essa condição mostra a importância da etapa de seleção dos sinais do banco de dados, anteriormente citada. A transformada de Fourier é aplicada ao vetor contendo as amplitudes. O valor da amplitude espectral em 0,5 ciclos por batimento é quantificado (Figura 3.6) [12].

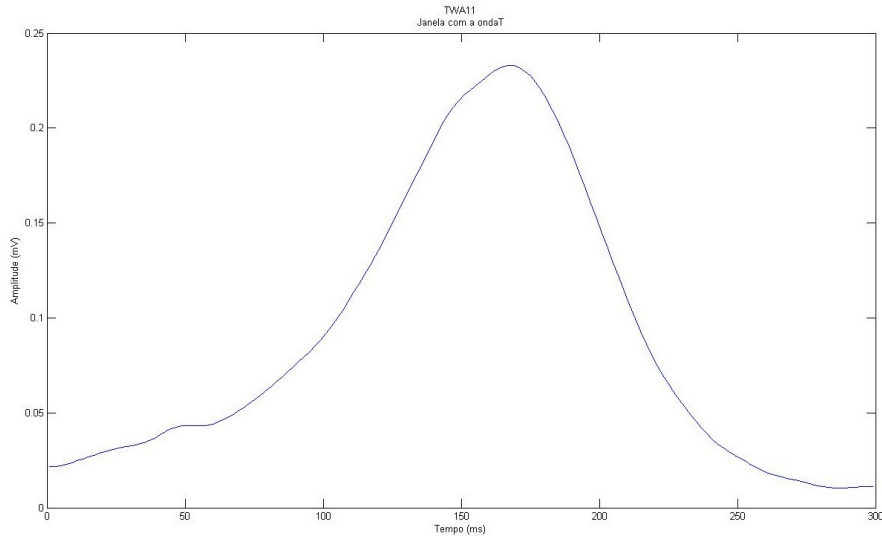


Figura 3.5: Janela aberta a partir de 100 ms da onda R para identificação de uma onda T, para o sinal TWA-01-01.

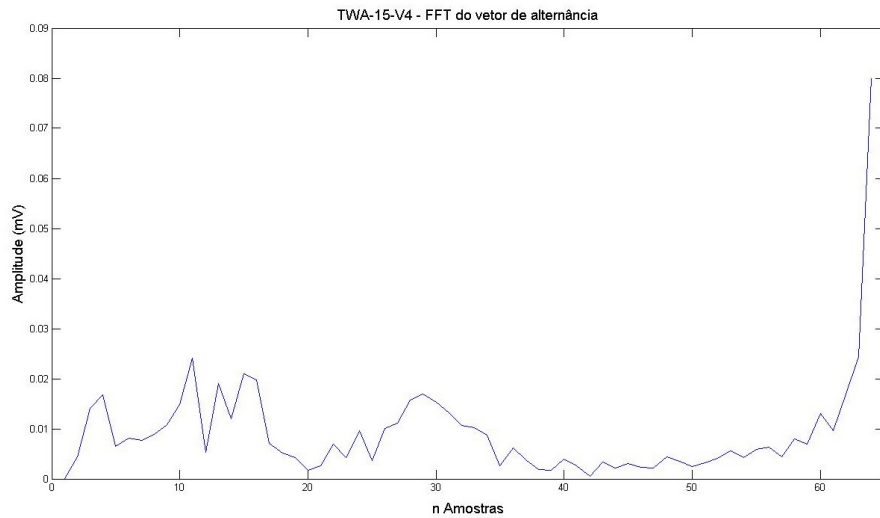


Figura 3.6: Espectro de potência do vetor com 128 amplitudes de ondas T. O pico de alternância se encontra na amostra de número 64, que corresponde à 0,5 ciclo por batimento.

O valor das amplitudes espectrais foram quantificadas pela razão de alternância (*alternans ratio*) que é definida como a divisão do pico espectral pelo desvio padrão de dez amostras consecutivas da vizinhança [19].

$$razaodealternancia = \frac{picodealternancia}{desvpad(10amostras)} \quad (3.1)$$

3.5 Método Contínuo de identificação de MAOT

Apesar de muito difundido no meio clínico, o método clássico de identificação de microalternância apresenta algumas limitações. A principal delas é a necessidade

de identificação do pico da onda T. A presença de ruído e aspectos morfológicos relacionados com interferências externas podem afetar a medida do pico da onda T, induzindo a erros de avaliação de MAOT. Outro aspecto limitante do método clássico é a necessidade de 128 batimentos sinusais consecutivos sem a presença de batimentos ectópicos. Séries com menos de 128 batimentos são classificadas inapropriadas e descartadas. Uma vez que, normalmente, o sujeito em estudo de MAOT já possui cardiopatias, esse número de batimentos sequenciais pode não ser alcançado, configurando outra limitação do método clássico.

O método contínuo procura, assim, superar essas limitações. Ele é baseado no cálculo da envoltória de um sinal contínuo, com consecutivas ondas T concatenadas, sem a necessidade da precisa identificação dos picos máximos das ondas T.

Da mesma maneira que no método clássico, são identificados os complexos QRS e a onda R é tomada como parâmetro para abertura de uma janela de 300 ms, iniciadas em 100 ms após o pico da onda R. As ondas T consecutivas são concatenadas, formando um sinal artificial, contínuo, por isso a denominação do método como método contínuo. Para fins de comparações com o método clássico foram utilizadas sequência de 128 ondas T. Esse sinal artificial foi cortado em sua média, para redução de sua amplitude e evitar picos de descontinuidades nos passos seguintes (Figura3.7).

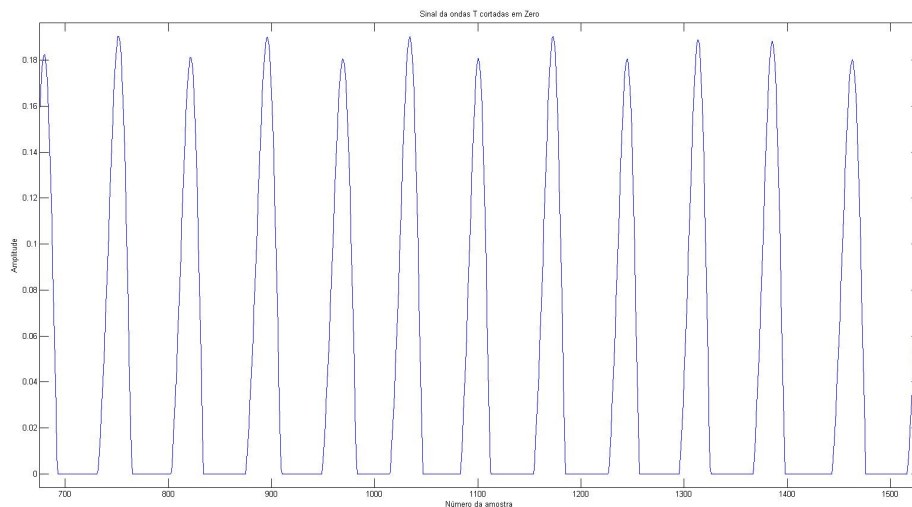


Figura 3.7: Recorte do sinal artificial formado por 128 ondas T concatenadas. O sinal é cortado em sua média e é aplicada a transformada de Hilbert, para cálculo da envoltória.

3.5.1 Transformada Hilbert

Ao sinal de ondas T concatenadas, foi aplicada a transformada de Hilbert. A transformada de Hilbert de um sinal real $x(t)$, no domínio do tempo é outro sinal $x(t)$,

também real e no domínio do tempo, sendo que $z(t) = x(t) + j x'(t)$ é um sinal analítico [40]. A partir de $z(t)$ é possível definir $A(t)$ e $\phi(t)$, função de magnitude e função de fase, respectivamente. A função de magnitude descreve o envelope da função original $x(t)$ no tempo e a função de fase descreve a fase instantânea do sinal no tempo [40]. A transformada de Hilbert é uma transformação linear e não afeta a amplitude do sinal transformado.

A função de magnitude $A(t)$ é utilizada para calcular a envoltória do sinal, obtida pelo valor absoluto da soma do valor atual do sinal e o respectivo valor da transformada de Hilbert, multiplicada por j [40](Equação 3.2).

$$A(t) = \sqrt{[x(t)^2 + x'(t)^2]} \quad (3.2)$$

A transformada de Hilbert já foi utilizada para análise de sinais biológicos, em específico ECG. No ano de 2000, Benitez *et al.* publicaram um trabalho utilizando a transformada de Hilbert, em conjunto com a primeira derivada, para a detecção de QRS [41]. Os resultados se mostraram satisfatórios.

Para que possamos trabalhar com a envoltória do sinal de sequências de onda T, assume-se que se a série de ondas T possui alternância, sua envoltória também contê-la-á, podendo, assim, ser quantificada microalternância (Figura 3.8).

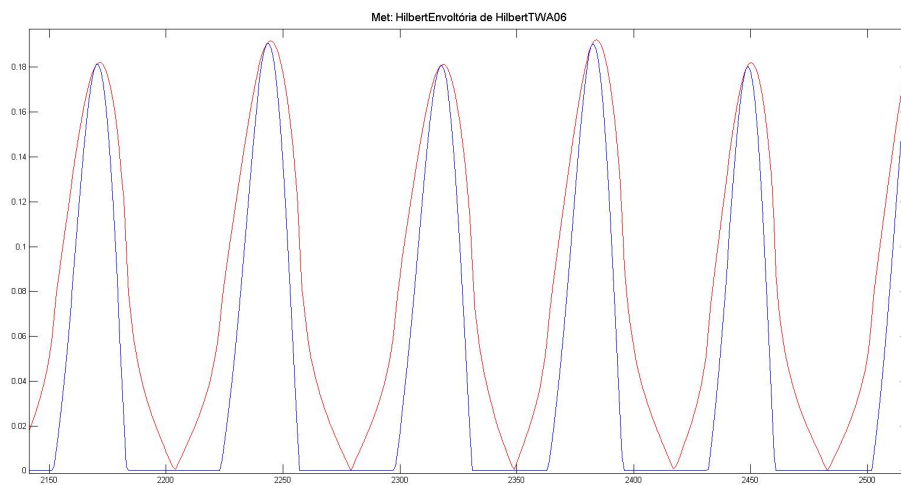


Figura 3.8: Recorte do sinal TWA-06-02. Em azul o sinal original, em vermelho a envoltória, calculada pela transformada de Hilbert. É possível perceber que a envoltória mantém o caráter alternante do sinal original.

Para identificação e quantificação da alternância, a transformada rápida de Fourier (FFT) foi aplicada à envoltória do sinal. O pico de alternância corresponde à metade da frequência da série de ondas T e é encontrada no ponto central do espectro (Figura 3.9). Para uniformizar a análise em relação ao método clássico foi utilizada a razão de alternância na quantificação do pico, definida, da mesma forma,

como o valor de pico de alternância dividido pelo desvio padrão de dez valores de frequência consecutivas situadas na vizinhança.

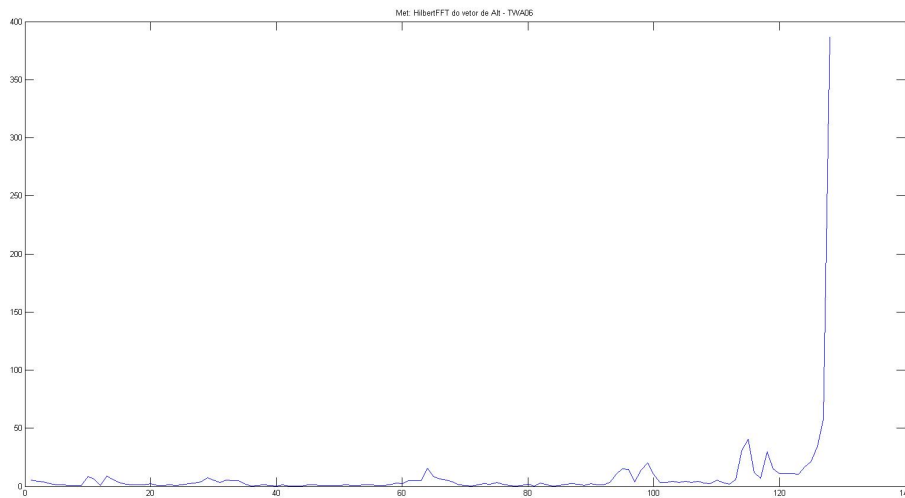


Figura 3.9: Espectro de potência da envoltória de Hilbert da série de ondas T concatenadas. A frequência principal do sinal está na amostra 128. O pico de alternância se encontra na metade da frequência principal do sinal, na amostra 64.

3.6 Análise de sinais curtos em MAOT

Uma das premissas para a identificação de microalternância de onda T é o isolamento de uma série de 128 batimentos sinusais consecutivos, dentre os quais não deve haver, portanto, batimentos ectópicos. Levando-se em conta que muitos pacientes, indicados à análise de MAOT, tenham complicações cardíacas, série de batimentos consecutivos pode ser considerada uma limitação para aplicação do método clássico. Como parte do quadro clínico, tais pacientes apresentam frequentes ectopias, inviabilizando, assim, a utilização do método.

Por outro lado, com base nos critérios atuais, a seleção dos sinais do banco de dados Physionet mostrou ser restritiva uma vez que poucos sinais reais disponibilizados atingiram os requisitos necessários para análise. Não obstante à presença de frequentes ectopias, esses sinais apresentaram-se ruidosos e, em alguns casos, com duração mais curta do que a desejada para análise. Assim, do universo de sinais disponibilizados, a quantidade total de sinais em condições de análise ficou criticamente restringida.

Nesse contexto, a avaliação do número de batimentos na quantificação de microalternância soa como forte possibilidade para superar tais limitações. Para testar a hipótese de que a microalternância pode ser adequadamente avaliada em uma

sequência mais curta de batimentos, os métodos clássico e contínuo já avaliados em sequências de 128 batimentos sinusais consecutivos e foram testados para uma sequência mais curta. A validação foi baseada na comparação com o método clássico com 128 batimentos, tomado como referência.

Arbitrariamente, foi definida uma série de 100 batimentos sinusais consecutivos. Os resultados do pré-processamento mostraram que esse número de batimentos inclui a maior parte dos sinais excluídos na etapa de seleção dos sinais. Para efeito de validação da análise de sinais mais curtos, foram utilizados os mesmos sinais utilizados previamente nesse estudo, editados em 100 batimentos, de forma diferente para cada método de identificação de MAOT.

Ao ser analisado pelo método clássico, o impacto do número de batimentos utilizou a FFT na sequência de amplitudes de onda T. A sequência original, com 128 batimentos, centrados em zero, foi mantida até o centésimo batimento. Foi efetuado o zero *padding* para completar a sequência em 128 pontos (Figura 3.10). Esse procedimento consiste em completar com o valor zero os pontos excluídos da série e possibilita que a quantificação da razão de alternância se dê no mesmo valor de 0,5 ciclos por batimento, do espectro de potência, mantendo o padrão com o método para os sinais completos.

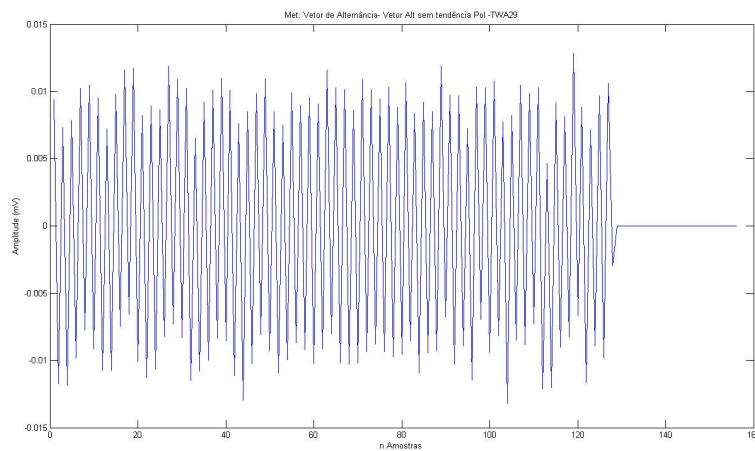


Figura 3.10: Vetor de alternância para sinais com 100 batimentos. As últimas 28 posições do vetor foram completadas com o valor zero (zero *padding*).

Para o método contínuo de análise de microalternância, o impacto do número de batimentos também foi avaliado. Nesse caso, os sinais artificiais formados pela concatenação das ondas T, como explicado anteriormente, foram sintetizados com 100 ondas consecutivas. Os demais procedimentos foram mantidos. O pico de alternância permaneceu na metade da frequência da série de ondas T.

3.7 Análise estatística dos resultados

Os resultados obtidos pelo método clássico foram considerados padrão e os resultados obtidos pelo método contínuo foram comparados a eles.

A primeira abordagem foi uma análise descritiva dos dados, utilizando Box-plot. A variável analisada foi a razão de alternância, em ambos os métodos. A comparação entre os métodos se deu pelos gráficos de Bland-Altman. Empregou-se a tabela de contingência para testar a hipótese de que seria nulo o percentual dos pontos situados fora do intervalo de confiança de 95% do gráfico Bland-Altman, empregando o teste exato de Fisher.

As razões de alternância foram, adicionalmente, comparadas pela análise da correlação linear, utilizando o coeficiente de correlação de Pearson. Para o teste do coeficiente de correlação, utilizou-se a variável *t* de Student aplicada à análise da correlação.

O desempenho diagnóstico foi estimado através de curvas ROC, sendo a comparação entre os métodos (clássico vs. contínuo) efetuada pela comparação de curvas ROC, empregado o teste da variável *z*.

Os resultados obtidos para análise de sinais curtos foram comparados, para validação dos métodos. A comparação se deu pelos gráficos de Bland-Altman e foi realizada entre os casos (128 e 100 batimentos) e entre os métodos (clássico e contínuo) para 100 batimentos. Também foi empregada a análise da correlação linear, com coeficiente de Pearson, e sua comparação se deu pelo teste *z* com a transformada de Fischer. O desempenho diagnóstico também foi investigado através de curvas ROC, comparando múltiplas curvas ROC pela área sob a curva, utilizando o teste ANOVA One-Way. O nível de significância foi estabelecido em $\alpha = 0,05$.

Capítulo 4

Implementação

Esse capítulo apresenta o desenvolvimento das etapas descritas no capítulo anterior. Sinais selecionados do banco de dados foram utilizados para exemplificar cada etapa.

4.1 Obtenção dos sinais a partir do Banco de Dados

O banco de dados da PhysioNet (*PhysioBank databases*) [34] dispõe de um diretório produzido por usuários e que contém arquivos de códigos (*toolboxes*) que possibilitam utilizar os dados disponíveis no MATLAB. Para esse trabalho o *toolbox* utilizado foi o WFBD para MATLAB. Trata-se de uma coleção de funções para visualização e processamento de sinais fisiológicos e séries temporais, nos formatos disponíveis no *PhysioBank databases* [35]. Disponibilizados na forma de arquivos executáveis nativos precompilados, esse conjunto de códigos é *open-source* e o está disponível em [42].

No presente trabalho, a utilização desse *toolbox* permitiu ler o conteúdo dos arquivos da biblioteca *T-wave Alternans Database* [36]. Para isso, foi utilizada apenas a função `rdsamp`. A função extrai a base de tempo, o sinal e a frequência de amostragem do sinal analisado. Como parâmetros de entrada exigidos pela função `rdsamp`, para este estudo, utilizou-se: `recorName`, obrigatório, *string* que especifica o nome da gravação do sinal no diretório, além de um outro parâmetro opcional: `signalList`, matriz de inteiro que especifica qual sinal (canal ou derivação) vai ser lido. Os retornos da função são os sinais de ECG a serem analisados, para cada canal disponível, os quais foram salvos em arquivos binários para posterior utilização.

A biblioteca contém ECGs de diversas origens, e, portanto, variam quanto ao número de derivações disponíveis: 72 sinais contêm as 12 derivações do ECG, enquanto 16 contêm apenas duas derivações e 12, três de derivações. Essa discrepância entre o número de derivações fez com que, por uma questão de uniformização, a

pesquisa se baseasse apenas nas duas primeiras derivações, contemplando toda a biblioteca. Adicionalmente, foi feita uma análise na derivação V4, nos sinais em que estava disponível. Essa derivação foi escolhida por estar paralela ao vetor resultante máximo de ativação ventricular, devendo conferir, em condições normais, maior amplitude absoluta da onda T ([43]) e onda foco deste estudo.

Foram também observadas nessa etapa, as fontes de referência dos sinais, apresentadas na Tabela 4.1.

Tabela 4.1: Sinais disponíveis no banco de dados *PhysioBank database*, da biblioteca *T-wave Alternans Database*, divididos pela origem dos sinais disponibilizados e suas quantidades.

Tipo do sinal	Abreviatura	Número de sinais disponíveis
St. Petersburg Institute of Cardiological Technics 12-lead	INC	10
Long-Term ST Database	LTS	12
MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database	NSR	6
PTB Diagnostic ECG Database (patients)	PTB	24
PTB Diagnostic ECG Database (healthy)	PTBC	6
Sudden Cardiac Death Holter Database	SDD	10
synthesized ECGs with TWA	SYN	30
synthesized ECGs without TWA	SYNC	2

4.2 Etapas de Préprocessamento e seleção dos sinais

Os sinais foram salvos em arquivos binários, permanecendo disponíveis para serem reabertos na ferramenta MATLAB, sem qualquer vínculo com o banco de dados. A partir dessa etapa, os sinais foram tratados pelo nome da variável carregada de cada arquivo binário, adotando como padrão TWA-XX-YY (TWA: *T-Wave Alternans*; XX: número do sinal segundo o banco de dados; YY: Número do canal/derivação (01,02,V4). Assim, todos sinais, dos canais 01, 02 e o canal que continha a derivação V4, foram submetidos às etapas de préprocessamento, descritas na seção 3.2.

4.2.1 Identificação e correção de descontinuidades

O algoritmo utilizado para essa etapa segue uma lógica recursiva de análise do sinal ponto a ponto.

Ele transforma as amostras do sinal em números reais, sem comprometer as informações contidas no ECG, requisito necessário para as próximas fases de pré-processamento. A interpolação repete a última amostra para substituir a amostra faltante. Embora muito simples, foi esse método foi adotado pelo fato de que em toda coletânea de sinais selecionados para a pesquisa, apenas um sinal apresen-

tou descontinuidade(Figura 4.1). O sinal *TWA0201* apresentou descontinuidade em uma parte não essencial do sinal e a mesma foi corrigida pelo algoritmo.

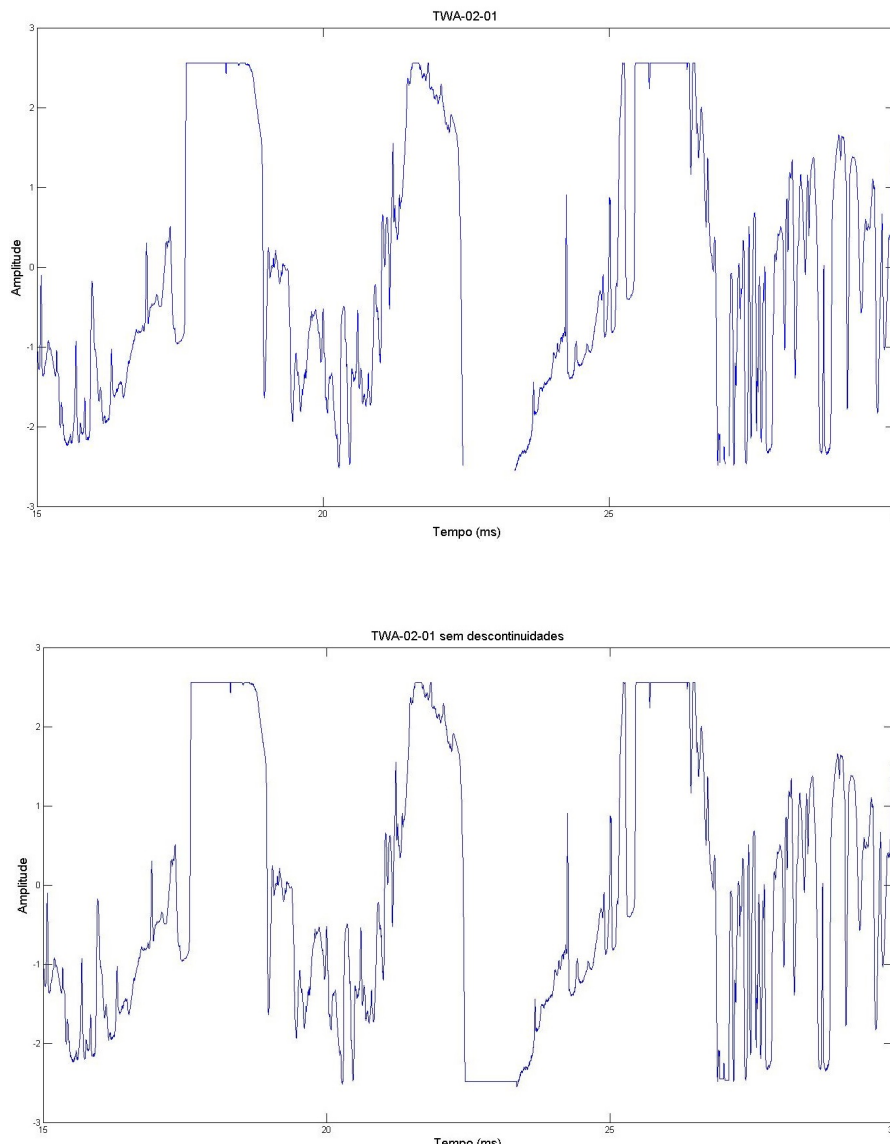


Figura 4.1: Painel de cima mostra o sinal contendo uma descontinuidade. O painel de baixo mostra o mesmo trecho do sinal após a etapa de tratamento de descontinuidades. Os valores inexistentes foram substituídos pelo valor da amostra imediatamente anterior. É possível perceber que a descontinuidade está localizada em um trecho do sinal onde a quantidade de ruído do mesmo se faz mais presente que o próprio sinal de ECG.

4.2.2 Filtro Passa-Baixas

Após a etapa de tratamento de descontinuidades, os sinais foram submetidos à filtragem passa-baixas, com a finalidade de atenuar interferências. Todos os sinais (sintetizados e reais) foram filtrados e submetidos às etapas seguintes de prepro-

cessamento. Os sinais sintetizados, por definição, são livres de descontinuidades, interferências e alterações na linha de base, porém a intenção aqui foi avaliar se essas etapas não interfeririam no objetivo final do estudo: avaliar a presença de microalternância.

Um sinal real, foi utilizado para exemplificar o efeito do filtro (Figura 4.2).

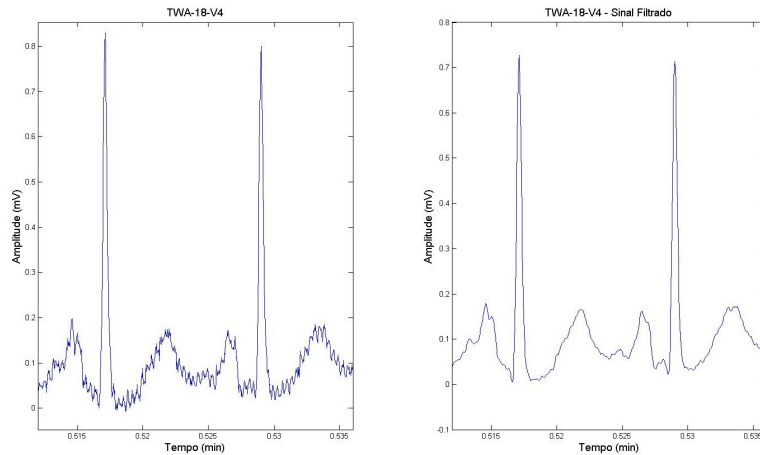


Figura 4.2: Exemplificação da etapa de filtragem. Painel da esquerda mostra o sinal original, após, apenas a etapa de tratamento de descontinuidades. Painel da direita mostra o sinal após o filtro passa-baixas de 30Hz. É possível observar que as altas frequências foram atenuadas.

Além da avaliação visual, foi aplicada a análise no domínio da frequência para verificação do efeito do filtro. Foi aplicada a FFT ao sinal antes e depois de passar pelo filtro e seu espectro em frequência analisado (Figura 4.3).

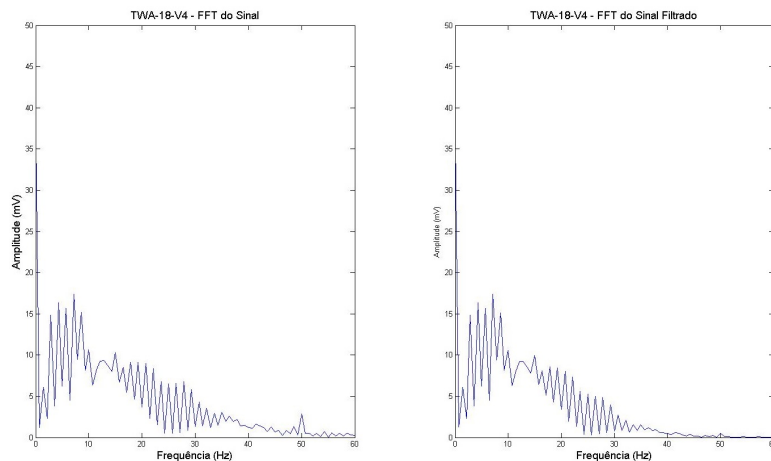


Figura 4.3: Análise do domínio da frequência do filtro PB. FFT dos sinais mostrados na Figura 4.2. O painel da esquerda mostra a FFT do sinal antes da filtragem. O painel da direita mostra o sinal após essa etapa. O harmônico em 50Hz, presente antes da filtragem, foi atenuado pelo filtro.

4.2.3 Correção de Linha de Base

A correção da linha de base se deu através do algoritmo descrito na Seção 3.2.3. O algoritmo recursivo foi desenvolvido dentro da lógica de matrizes, utilizada pela ferramenta MATLAB.

De uma forma geral, o algoritmo procurou por 130 batimentos em sequência para garantir que não havia distorções na linha de base. Para análise de MAOT, propriamente dita, os dois batimentos extras foram descartados. Os sinais que continham 129 ou 128 batimentos foram tratados de forma particular, para assegurar a qualidade dos sinais disponíveis para análise.

Na construção de linha de base, foi necessário considerar todos os pontos em destaque para a composição da *spline*. Os tratamentos iniciais para nivelar a linha de base batimento-a-batimento adicionaram descontinuidades e picos indesejáveis ao sinal. Assim, foi necessária a confecção de uma interpolação por *spline* baseada em 394 pontos, (130 batimentos vezes três pontos de referência para cada batimento, adicionando dois pontos em cada extremidade do sinal). O sinal de linha de base foi interpolado para que a quantidade de pontos presentes fosse igual ao número de pontos do sinal original. Com os sinais de mesmo tamanho, a eliminação de interferências de linha de base foi possível apenas com uma operação de diferença simples entre os sinais (Figura 4.4).

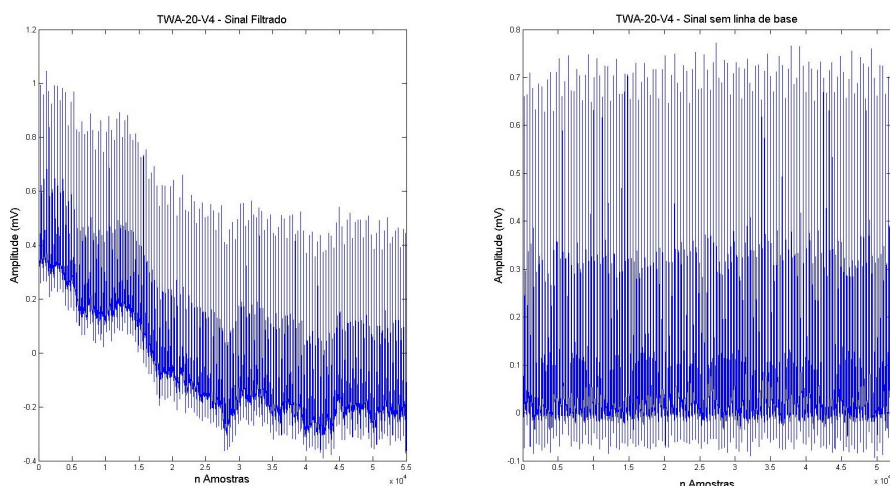


Figura 4.4: Exemplo ilustrando os resultados da etapa de atenuação da linha de base. O painel da esquerda mostra o sinal após a filtragem. O painel da direita mostra o resultado do algoritmo implementado. Houve uma significativa melhora na linha de base do sinal, que se tornou mais estável.

A correção da linha de base dos sinais permitiu a identificação de extrassístoles de duas maneiras diferentes. Em alguns casos, o algoritmo identificava menos de 130 ondas R, parando exatamente na extrassístole (Figura 4.5). Em outros casos, a identificação visual do sinal não permitia o isolamento de uma ectopia, indistinguível

no exemplo. Contudo, após a correção de linha de base, era evidente a presença da ectopia, registrada como um pico positivo ou negativo.

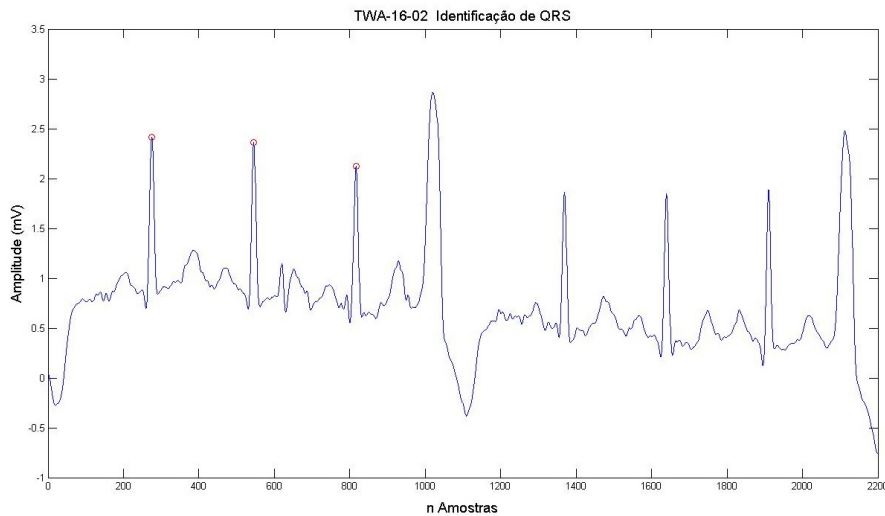


Figura 4.5: Exemplo de caso onde a identificação da extrassístole se deu pela interrupção do algoritmo na identificação dos complexos QRS. Após a extrassístole o algoritmo não identifica mais as ondas R, deixando de marcá-las.

Do total de 68 sinais reais do banco de dados, nove apresentaram batimentos ectópicos. Esses sinais foram particionados, sendo eliminada a sequência de batimentos anterior à extrassístole. Porém, uma avaliação subsequente dos sinais particionados, verificou-se que todos não dispunham da sequência de 128 batimentos sinusais consecutivos, conforme exige o método de análise de microalternância e foram, portanto, excluídos da análise.

A etapa de correção de linha de base também evidenciou que alguns sinais foram gravados mais curtos do que o esperado. Na busca por 130 batimentos para a correção da linha de base, 12 sinais apresentaram menos de 128 batimentos sinusais consecutivos. Estes também foram excluídos da análise. Mesmo depois da etapa de pré-processamento, 12 sinais se mostraram muito ruidosos, não sendo possível identificar a morfologia característica do sinal de ECG, mesmo após a filtragem passa-baixas, e também foram excluídos da análise. Além disso, outros três sinais apresentaram achatamento de onda T, conforme critério descrito na Seção 3.3, e foram retirados da análise. Ao total, foram avaliados 32 sinais reais, além dos 32 simulados (Tabela 4.2). No total, foram analisados 64 sinais do banco de dados para os canais 01 e 02. Os sinais dos grupos NSR e SDD possuíam apenas dois canais e o do grupo LTS continha três canais disponíveis. Nesses sinais, a derivação V4 não estava formalmente identificada. Somente em 20 sinais reais, que continham todas as 12 derivações, adequadamente identificadas, foi realizada a análise para a derivação V4.

Tabela 4.2: Sinais disponíveis para análise após a etapa de pré-processamento.

Tipo do sinal	Quantidade presente na análise
SYN (Sintetizado com alternância)	30
SYNC (Sintetizado sem alternância)	2
Total sintetizados	32
INC (St. Petersburg Institute)	2
LTS (Long-Term ST Database)	4
PTB (PTB Diagnostic ECG Database (patients))	13
PTBC (PTB Diagnostic ECG Database (healthy))	5
NSR (MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database)	5
SDD (Sudden Cardiac Death Holter Database)	3
Total reais	32
Total	64

4.3 Identificação de MAOT

Após o pré-processamento e a etapa de seleção dos sinais que atendiam a todos os requisitos exigidos pelo método clássico, os sinais elegíveis foram posteriormente analisados para microalternância. Os sinais elegíveis continham baixa flutuação de linha de base e baixo ruído, além de, em sua maioria, 130 batimentos sinusais consecutivos. A exceção era de alguns sinais que continham 129 ou 128 batimentos.

Com o objetivo de identificar a onda T de todos os batimentos, os sinais pré-processados foram submetidos à nova identificação de pico da onda R, que serviu, neste caso, como referência temporal para análise da onda T.

Os sinais foram uniformizados, garantindo que a primeira deflexão presente fosse sempre a onda P. Como descrito na (Seção 3.4), a detecção da onda R foi baseada na derivada absoluta do sinal. A derivada do sinal foi calculada para todo o sinal.

Foi definida, arbitrariamente, uma janela de aproximadamente 800 ms, a partir do início do sinal, ajustável pela frequência cardíaca (ajuste visual), que continha um batimento completo (ondas P, QRS, T e, quando presente, U). As marcas temporais dessa janela foram utilizadas para definir a mesma janela na derivada do sinal (Figura 4.6). A esse sinal derivado foi definido o máximo e o mínimo, dentro dessas marcas temporais encontrava-se o pico da onda R (Figura 4.7). As marcas temporais do sinal derivado foram utilizadas para calcular o máximo/mínimo dentro daquele intervalo no trecho de ECG previamente selecionado, sendo esse o pico da onda R.

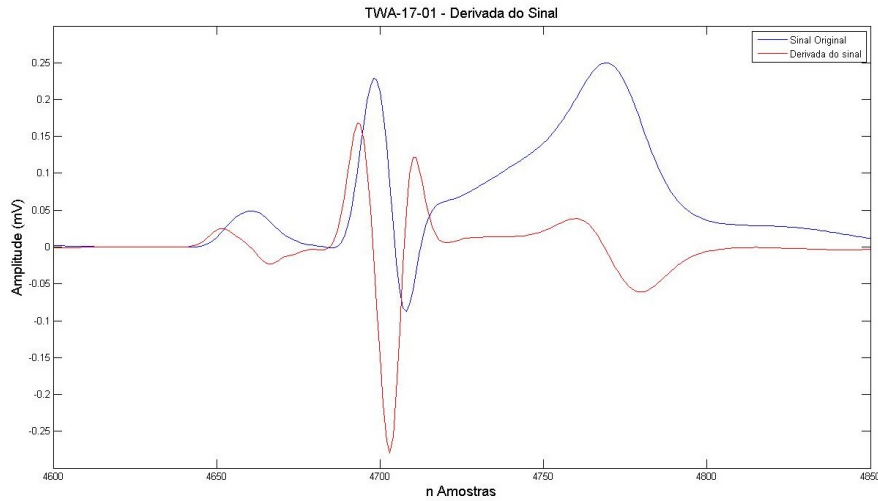


Figura 4.6: Janela para identificação do complexo QRS. Em azul, trecho do sinal original. Em vermelho mesmo trecho temporal com a derivada do sinal, ponto a ponto. O pico da onda R está localizado entre o máximo e o mínimo do sinal da derivada.

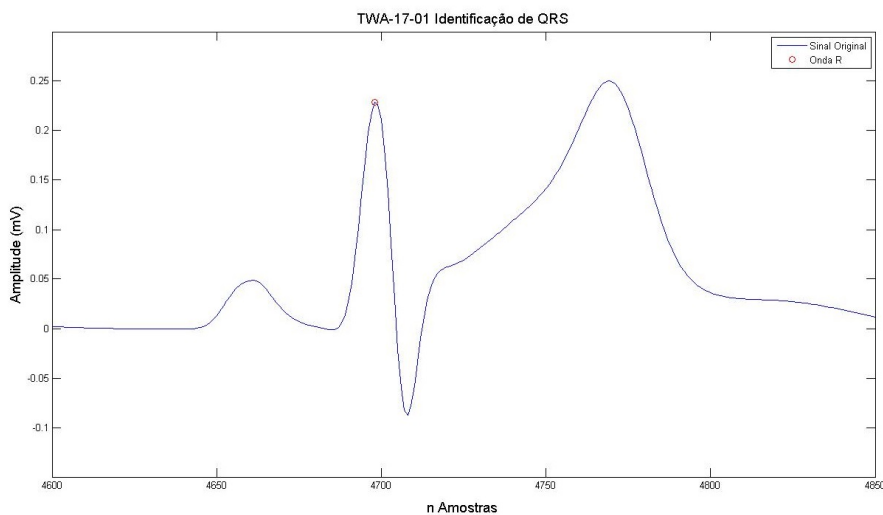


Figura 4.7: Mesmo trecho do sinal da Figura 4.6 com a onda R identificada corretamente. Esse processo se repetiu ao longo de todo o sinal.

O processo identificou 128 batimentos nos sinais selecionados, e armazenou o ponto de pico de onda R em um vetor. Os batimentos adicionais foram descartados.

4.3.1 Método Clássico

O algoritmo desenvolvido para analisar a microalternância pelo método clássico recebeu como parâmetros de entrada o sinal pré-processado e cortado em 128 batimentos e o vetor contendo a localização dos picos das respectivas ondas R.

O algoritmo seguiu a lógica recursiva, orientada a matrizes utilizada pelo MATLAB, se repetindo 128 vezes, número de picos obtidos. Identificando-se o pico de

onda R, foi utilizada uma janela de 300 ms de duração iniciada 100 ms após este pico, para análise da onda T. Nessa janela, foi calculado o máximo ou o mínimo (para ondas T invertidas) e os valores armazenados em um vetor: vetor de alternância.

Foi observado que os vetores de alternância continham uma tendência não linear (Figura 4.8). Para atenuar o efeito dessa tendência e melhorar a quantificação da MAOT foi utilizada a função `detrendnlin`, do MATLAB. Essa função elimina a tendência não-linear de vetores pela subtração dos mínimos quadrados e ajuste polinomial [44]. Para esse caso o polinômio escolhido foi de terceira ordem, o qual obteve resultados conforme apresentados na Figura 4.8.

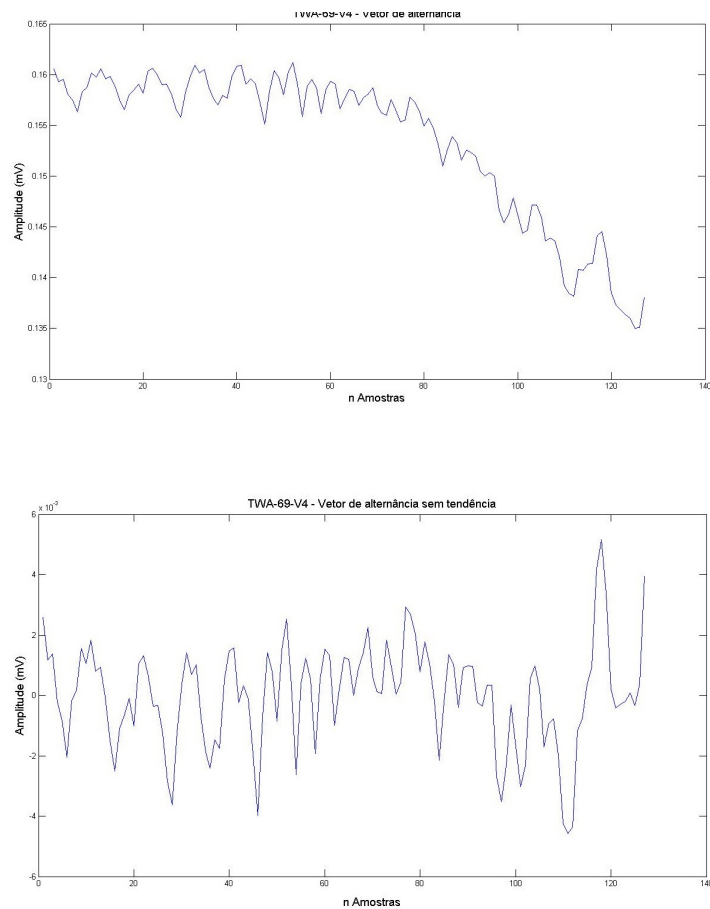


Figura 4.8: Figura representando o vetor de alternância. O painel de cima mostra o vetor de alternância com as amplitudes das ondas T. É possível notar a presença de uma tendência não linear no mesmo. O painel de baixo mostra o mesmo vetor após a retirada dessa tendência pela função `detrendnlin`, com polinômio de terceira ordem.

Ao vetor de alternância sem tendências foi aplicada a transformada rápida de Fourier (FFT) e a função utilizada no MATLAB foi `fft`. Calculou-se, assim, a amplitude do espectro de frequência como seu módulo ou valor absoluto (Figura 4.9). A unidade utilizada aqui foi ciclo-por-batimento e o pico em 0,5 ciclo-por-batimento representou a amplitude da alternância. A quantificação da alternância foi feita utilizando a razão de alternância (Seção 3.4). Os valores para todos os sinais foram armazenados para análise estatística posterior.

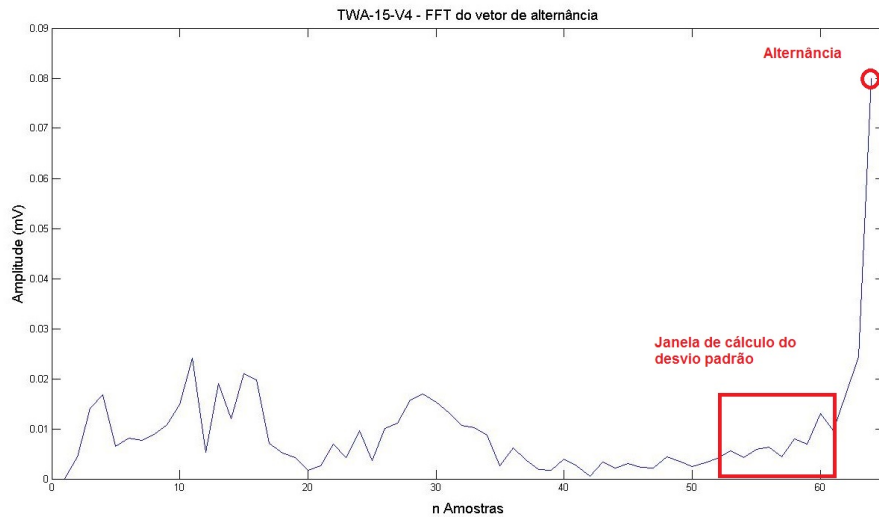


Figura 4.9: Espectro de potência do vetor de alternância para o método clássico. O pico de alternância está localizado na amostra de número 64. A janela em destaque mostra o trecho do sinal utilizado para o calcular o desvio padrão, na razão de alternância.

4.3.2 Método contínuo

Da mesma maneira que no método clássico, o algoritmo de identificação de MAOT para o método contínuo recebeu como parâmetros de entrada os sinais preprocessados e limitados em 128 batimentos e or, respectivos, vetores contendo a localização dos picos da onda R.

Para identificação temporal da onda T, o algoritmo utilizou os mesmos procedimentos da etapa anterior. Porém nessa etapa não foi calculado máximo/mínimo de cada onda T. Para o presente método, cada onda T, temporalmente identificada, foi concatenada com a próxima, criando uma sequência artificial de ondas T consecutivas (Figura 4.10).

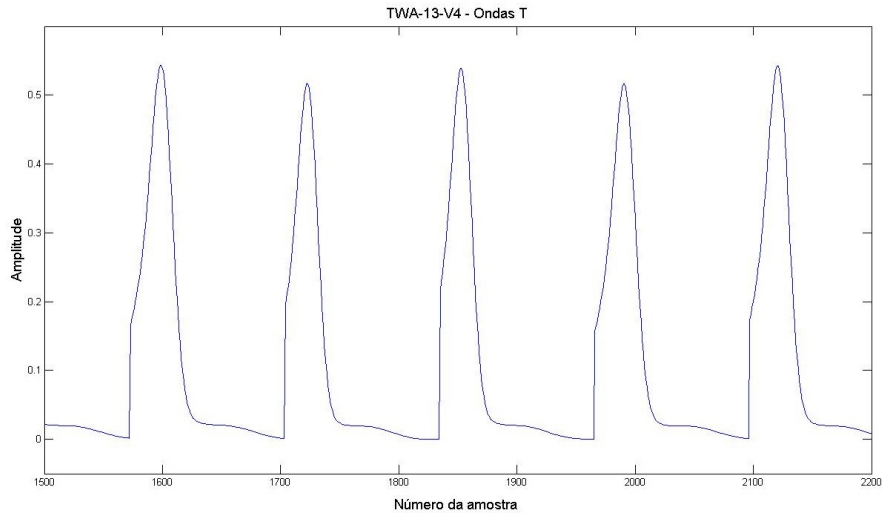


Figura 4.10: Trecho do sinal artificial formado pela concatenação de consecutivas ondas T.

Os pontos de concatenação entre as janelas de ondas T consecutivas formaram descontinuidades do sinal. Nestes sinais, a envoltória obtida pela transformada de Hilbert evidenciou picos espúrios nas mesmas localizações das descontinuidades que inviabiliza a análise da microalternância (Figura 4.11). Para superar esta limitação, foi feita a eliminação de todos os valores abaixo da média aritmética da sequência de onda T consecutivas, compondo-se, assim, um novo sinal (Figura 4.12). Esse procedimento fez com que a envoltória do sinal o representasse mais fielmente (Figura 4.12). O cálculo da envoltória seguiu as diretrizes da Seção 3.5.1, Equação 3.2.

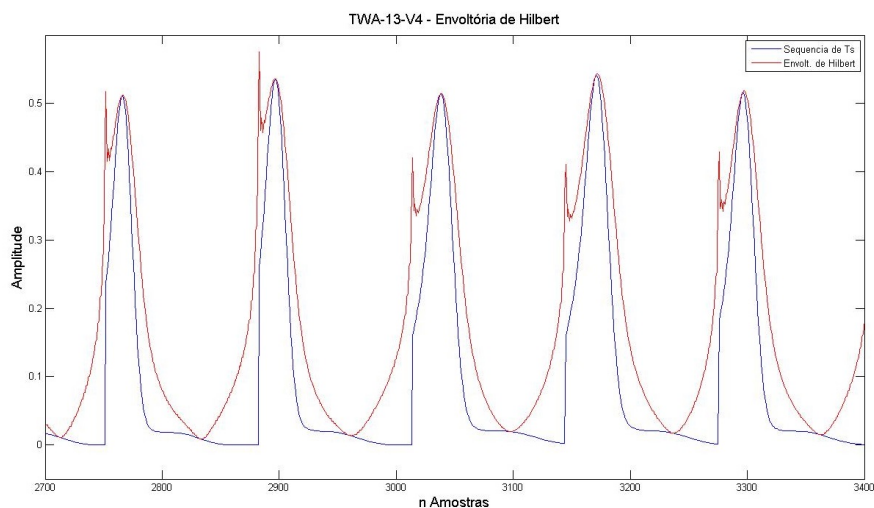


Figura 4.11: Sinal com as ondas T concatenadas (em azul) e a respectiva envoltória, calculada pela transformada de Hilbert em vermelho. Destaque para os picos decorrentes de descontinuidades do sinal de concatenado.

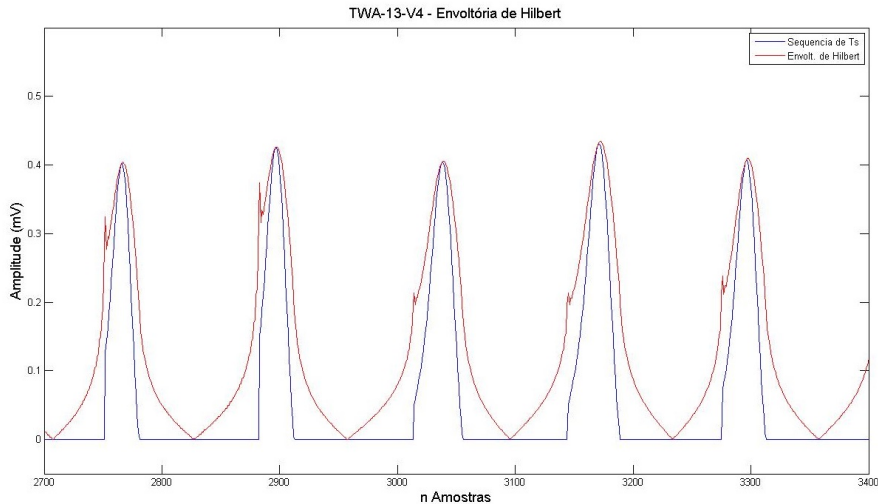


Figura 4.12: Sinal com as ondas T concatenadas (em azul) cortadas em sua média e a respectiva envoltória, calculada pela transformada de Hilbert em vermelho. Destaque para os picos decorrentes de descontinuidades do sinal concatenado se apresentam menos evidentes do que o resultado obtido na Figura 4.11.

A envoltória foi submetida a FFT, para identificação do pico de alternância, da mesma forma que para o método clássico. Para esse método, também, foi utilizado o conceito da razão de alternância para quantificar a MAOT. O procedimento para o cálculo foi o mesmo descrito no método clássico.

4.4 Identificação de MAOT em sinais curtos

Após a análise de microalternância pelos métodos clássico e contínuo, foi avaliado o número de batimentos na quantificação da MAOT. As sequências de 128 batimentos foram reduzidas para 100 batimentos, conforme foi descrito na Seção 3.6.

Os algoritmos utilizados para 128 batimentos foram utilizados, também, nessa etapa, para ambos os métodos. Porém, para a etapa de identificação de ondas R foi alterada para identificar apenas 100 picos. As demais etapas permaneceram as mesmas.

Para o método clássico, o resultado da FFT do vetor de alternância com 100 ondas foi preenchido com a técnica de zero *padding* até 128 pontos, não alterou a localização espectral do pico de alternância (Figura 4.13).

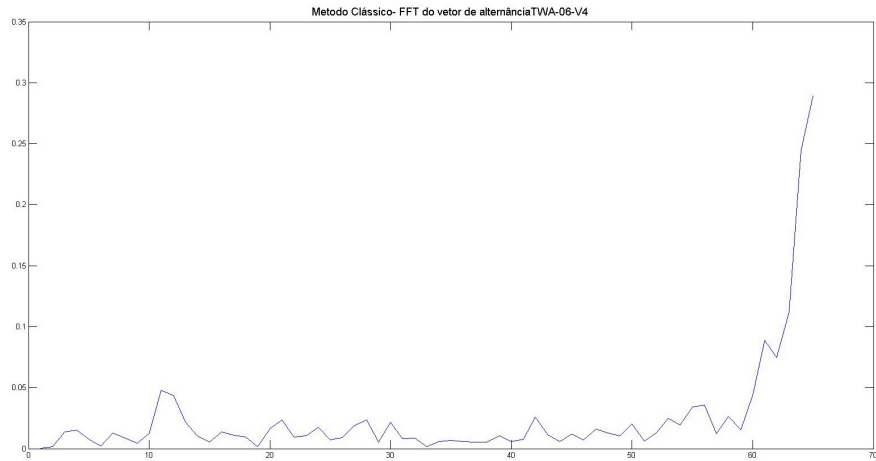


Figura 4.13: Espectro de potência do vetor de alternância, calculado pelo método clássico, para sinais com 100 batimentos. O pico de alternância manteve na amostra 64.

Na análise do método contínuo, o resultado obtido da FFT da envoltória de 100 ondas T consecutivas apresentou alteração na frequência principal do sinal, como já era esperado, porém o pico de alternância se manteve na metade da frequência de ondas T (Figura 4.14).

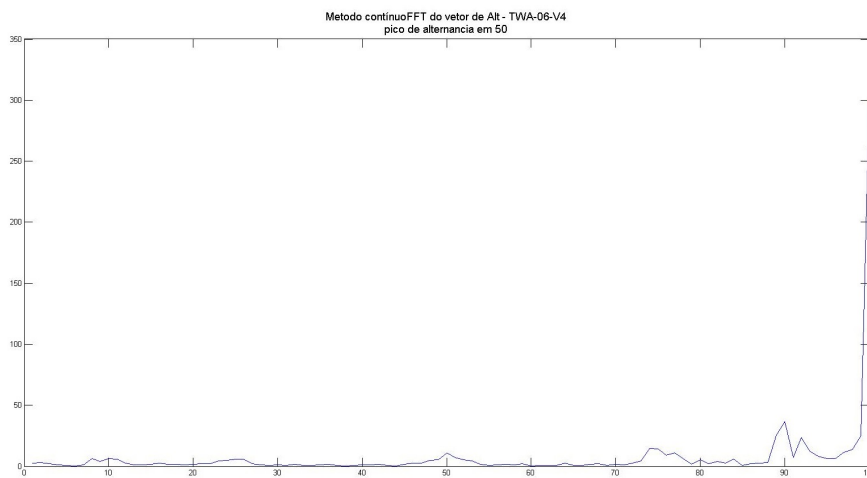


Figura 4.14: Espectro de potência da envoltória de Hilbert calculada para sinais com 100 batimentos. O pico de alternância se deslocou para a amostra 50.

Capítulo 5

Resultados

As análises estatísticas para métodos são apresentadas nesse capítulo. Também é apresentada a comparação entre os métodos para validação do método contínuo, tomando o método clássico como referência. Outra análise apresentada por esse capítulo é o desempenho dos métodos para sinais curtos. As comparações foram feitas entre os métodos para os canais 01, 02 e para a derivação V4.

5.1 Análise descritiva para o caso de sinais completos - 128 batimentos

A análise descritiva dos dados foi utilizada para organizar, resumir e descrever os aspectos mais importantes dos dados, além de comparar o conjunto de resultados obtidos com os métodos clássico e contínuo. Além disso, ela auxiliou na identificação de registros incorretos de valores, os quais foram reprocessados e reavaliados.

A variável analisada nessa etapa é a razão de alternância. Ela é calculada a partir do pico de alternância, situados nos gráficos da FFT de ambos os métodos, como descrito na Seção 3.4. Seu valor é calculado com o valor de pico, dividido pelo desvio padrão de dez amostras consecutivas da vizinhança (Equação 3.1).

Para o canal 01 foram analisados 55 sinais, tanto para o método clássico, quanto para o método contínuo. Alguns sinais foram excluídos da análise desse canal por se apresentarem muito ruidosos ou sem a presença da onda T, conforme critério apresentado na Seção 3.3. Da mesma maneira, o canal 02 avaliou 54 sinais para ambos os métodos. Para esse canal, também, alguns sinais foram considerados inapropriados para análise e excluídos. Para o canal com a derivação V4 foram analisados 36 sinais, pelo fato de que alguns grupos de sinais não continham essa derivação discriminados pelo banco de dados.

Os resultados das análises descritivas considerando média, mediana, desvio padrão e intervalos entre quartis indicou semelhante entre os métodos para todos os canais

(Tabela 5.1). As Figuras 5.1, 5.2, 5.3 mostram esses resultados na forma do gráfico de *Box-plot*, comparando os resultados obtidos pelos métodos clássico e contínuo para os canais 01, 02 e para a derivação V4, respectivamente.

Tabela 5.1: Resultados da análise estatística para os métodos contínuo e clássico.

Método	Parâmetro	Canal 01	Canal 02	V4
Clássico	Média	42,32	45,79	59,43
	Mediana	3,77	5,82	8,68
	Desvio padrão	114,67	101,88	134,79
	Q1	1,23	1,30	3,39
	Q3	13,56	29,92	29,60
Contínuo	Média	14,17	14,17	18,22
	Mediana	5,03	3,15	7,14
	Desvio padrão	26,97	7,11	31,01
	Q1	2,45	1,37	3,91
	Q3	10,37	11,94	14,90

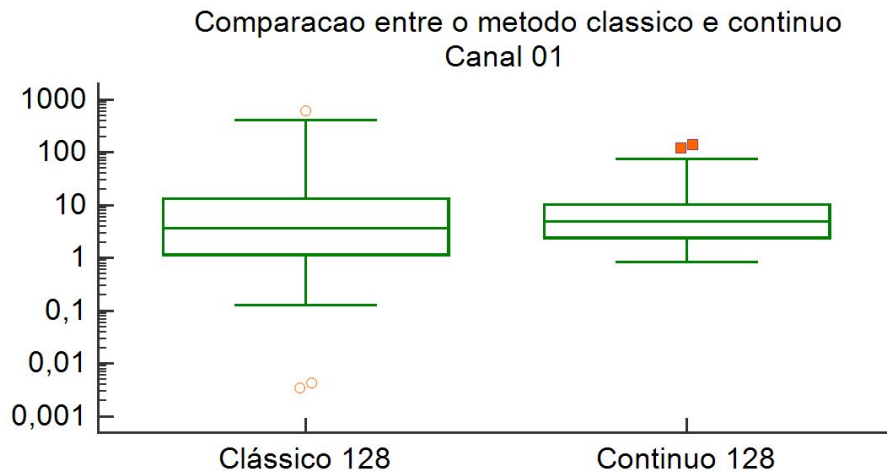


Figura 5.1: *Box-plot* comparando os métodos clássico e contínuo para o canal 01.

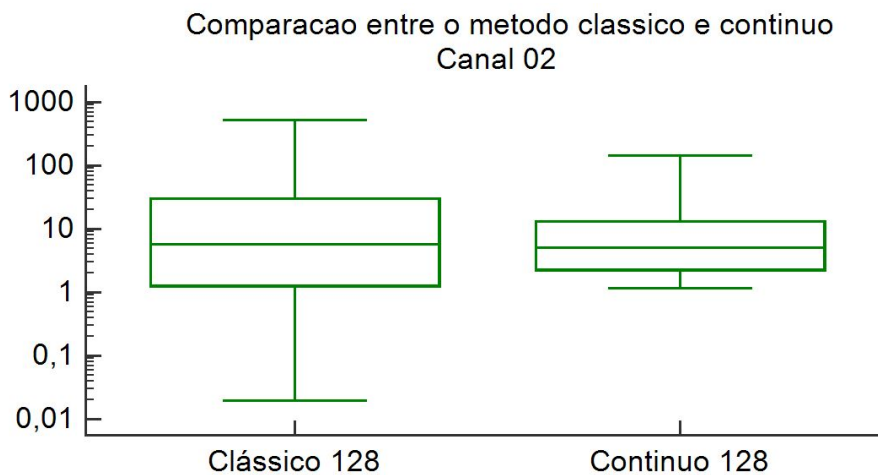


Figura 5.2: *Box-plot* comparando os métodos clássico e contínuo para o canal 02.

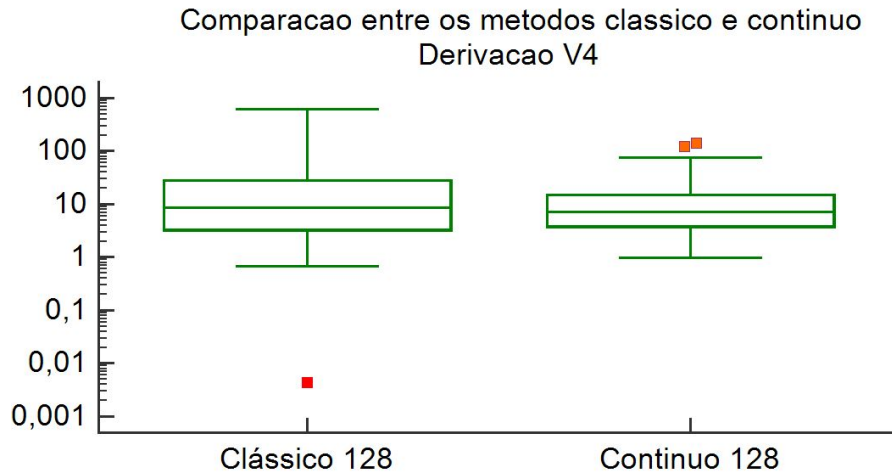


Figura 5.3: *Box-plot* comparando os métodos clássico e contínuo para a derivação V4.

5.2 Comparação entre os métodos para o caso de sinais completos - 128 batimentos

A comparação entre o desempenho do método contínuo e clássico se deu pela correlação e pelo gráfico de Bland-Altman.

O canal 01 obteve alta correlação entre os métodos, coeficiente de correlação de 0,9497 e $R^2 = 0,9019$ (Figura 5.4). O gráfico de Bland-Altman (Figura 5.5) para esse canal apresentou três pontos fora do intervalo de confiança e não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os métodos ($\chi^2 = 0.017$; $p=0.89$).

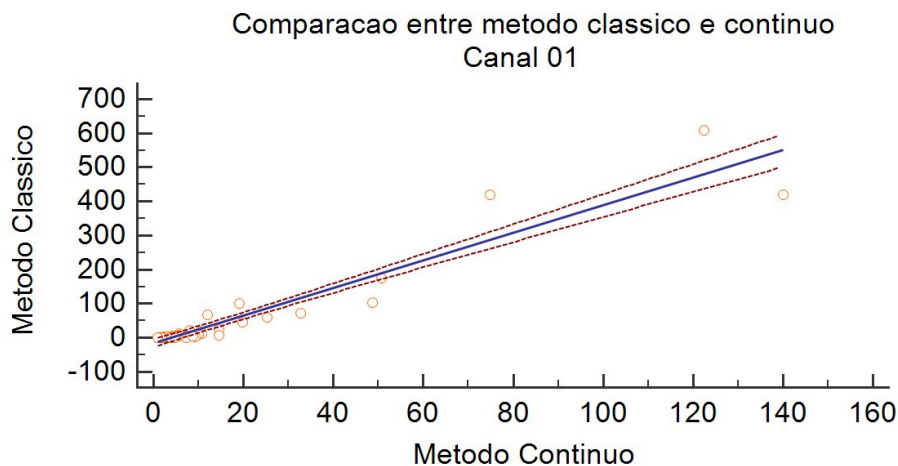


Figura 5.4: Gráfico de regressão linear para avaliação da correlação entre os métodos clássico e contínuo para o canal 01.

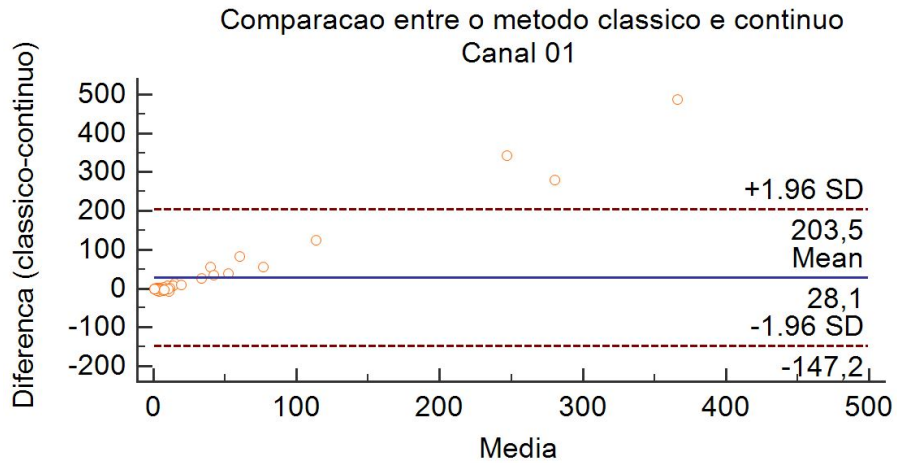


Figura 5.5: Gráfico de Bland-Altman comparando os métodos clássico e contínuo para o canal 01.

Os resultados para o canal 02 se apresentaram similares. Esse canal também apresentou alta correlação entre os métodos, coeficiente de correlação de 0,8850 e $R^2 = 0,7833$, se mostrando um pouco a baixo dos resultados obtidos pelo canal 01 (Figura 5.6). O gráfico de Bland-Altman (Figura 5.7) apresentou três pontos fora do intervalo de confiança de 95% e não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os métodos ($\chi^2 = 0,024$; $p = 0,88$).

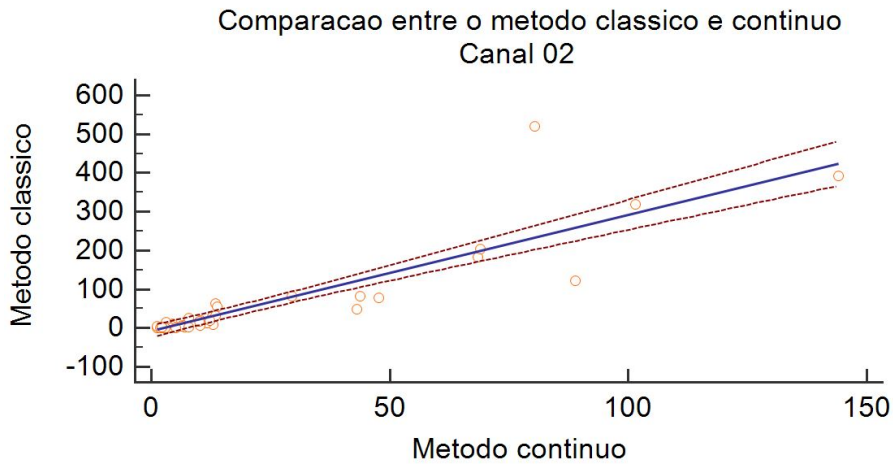


Figura 5.6: Gráfico de regressão linear para avaliação da correlação entre os métodos clássico e contínuo para o canal 02.

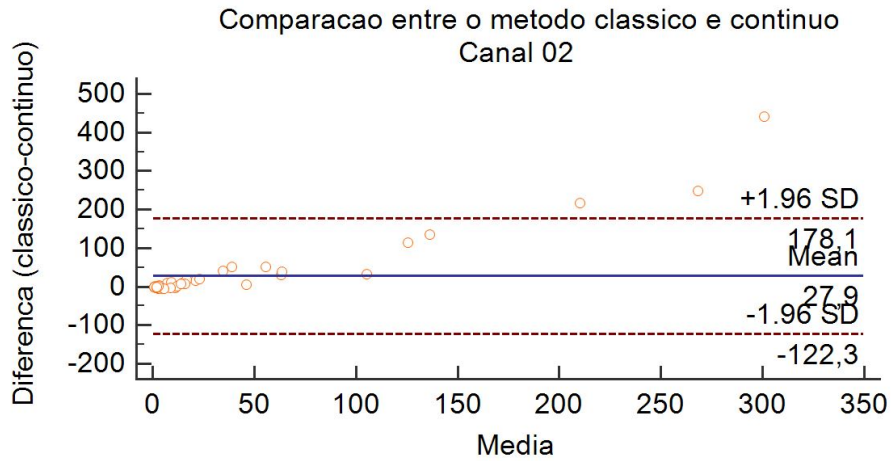


Figura 5.7: Gráfico de Bland-Altman comparando os métodos clássicos e contínuos para o canal 02.

Por fim, a comparação entre os métodos para a derivação V4 também apresentou alta correlação entre os métodos - coeficiente de correlação de 0,9530 e $R^2 = 0,9082$ (Figura 5.8). Nessa derivação o gráfico de Bland-Altman (Figura 5.9) apresentou três pontos fora do intervalo, porém, para esse caso não é possível afirmar que os métodos são estatisticamente similares, pois três pontos fora do intervalo de confiança se mostraram relevantes para a análise ($\chi^2 = 0,44$; $p = 0,55$).

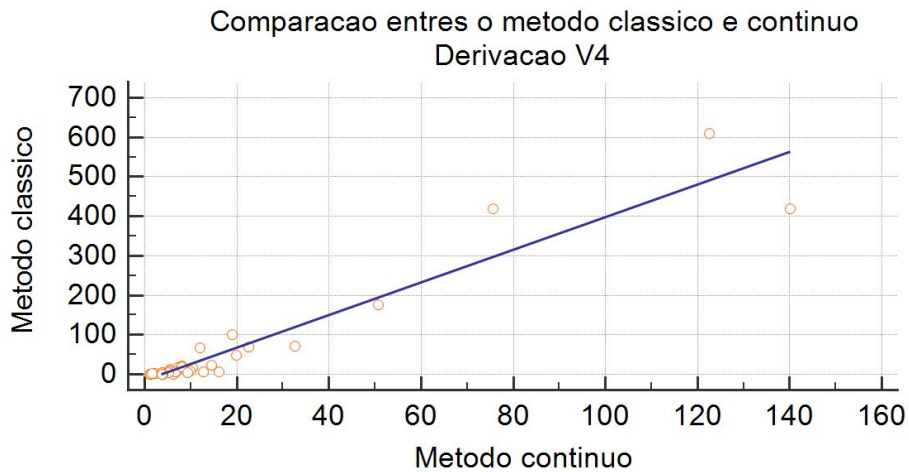


Figura 5.8: Gráfico de regressão linear para avaliação da correlação entre os métodos clássicos e contínuos para a derivação V4.

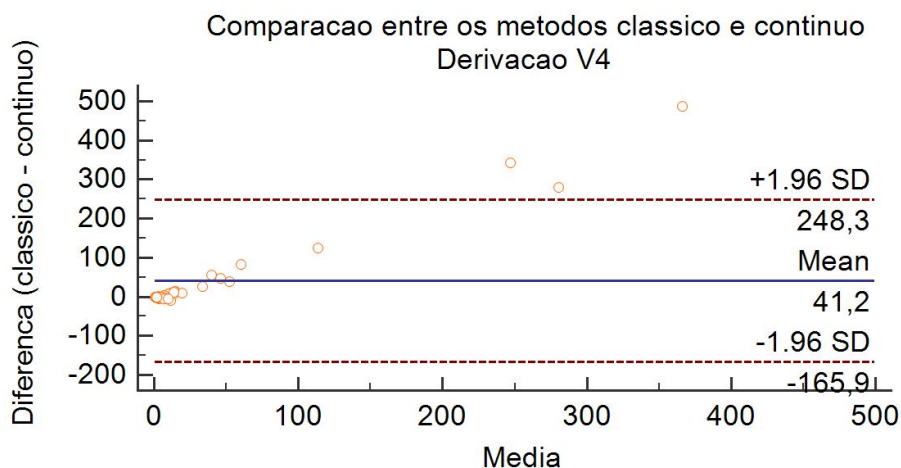


Figura 5.9: Gráfico de Bland-Altman comparando os métodos clássico e contínuo para a derivação V4.

Para a comparação entre os desempenhos dos métodos foram analisadas as curvas ROC, em cada canal. Para tanto, os sinais das categorias sincronizados sem alternância (SYNC), MIT-BIH *Normal Sinus Rhythm Database* (NSR) e PTB *PTB Diagnostic ECG Database (healthy subjects)* (PTBC) foram considerados com casos normais, enquanto os demais como anormais. Na análise da curva ROC para o método clássico foi encontrado valor de corte de 2,58, 3,31 e 6,6 para canal 01, canal 02 e derivação V4 respectivamente. No método contínuo esses valores foram de 3,74, 3,86 e 1,69. A partir da determinação desses parâmetros a porcentagem de acertos para cada método em seus respectivos canais é demonstrada na Tabela 5.2.

Tabela 5.2: Porcentagem de acertos para cada método, segundo parâmetro de corte estabelecido pela curva ROC.

Canal	Método Clássico	Método Contínuo
Canal 01	69,81%	71,70%
Canal 02	66,67%	61,11%
Derivação V4	61,11%	88,88%

As áreas sob as curvas ROC dos métodos não mostraram diferenças entre os métodos. Para o canal 01: AUC método clássico = 0,743, AUC método contínuo = 0,768 (Figura 5.10), $p = 0,64$; canal 02: AUC método clássico = 0,720, AUC método contínuo = 0,745 (Figura 5.11), $p = 0,72$; derivação V4: AUC método clássico = 0,631, AUC método contínuo = 0,606 (Figura 5.12, $p = 0,76$) .

Comparacao entre o metodo classico e continuo
Canal 01

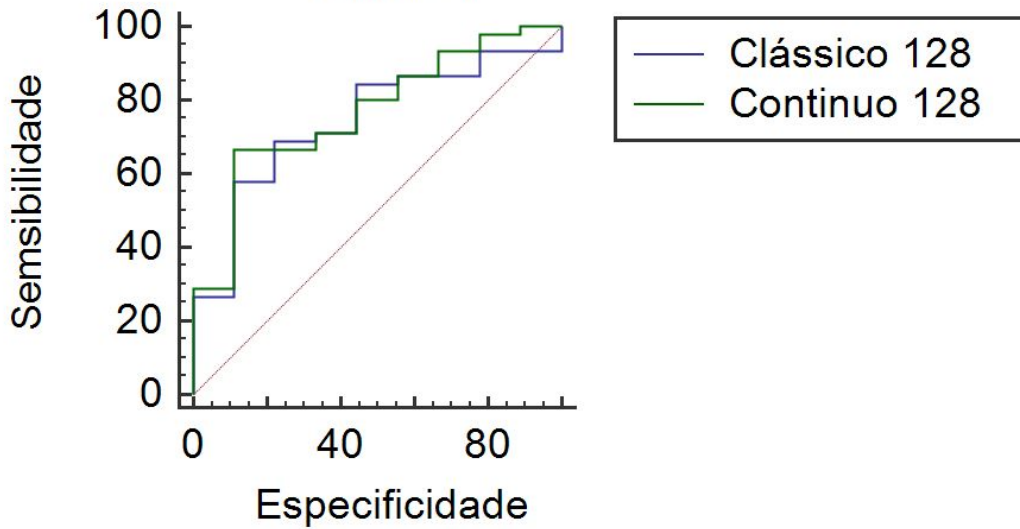


Figura 5.10: Comparação entre as curvas ROC dos métodos clássico e contínuo para o canal 01.

Comparacao entre o metodo classico e continuo
Canal 02

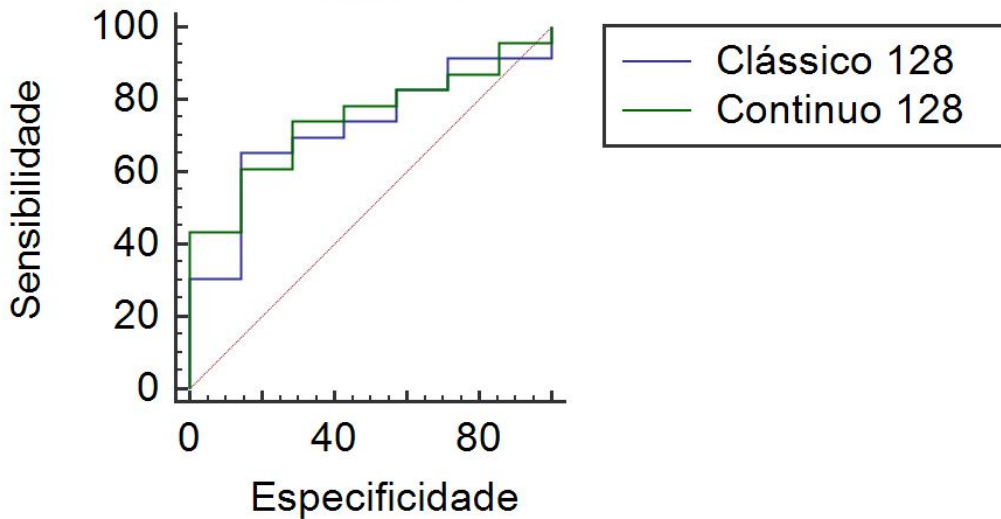


Figura 5.11: Comparação entre as curvas ROC dos métodos clássico e contínuo para o canal 02.

Comparação entre o método clássico e contínuo Derivação V4

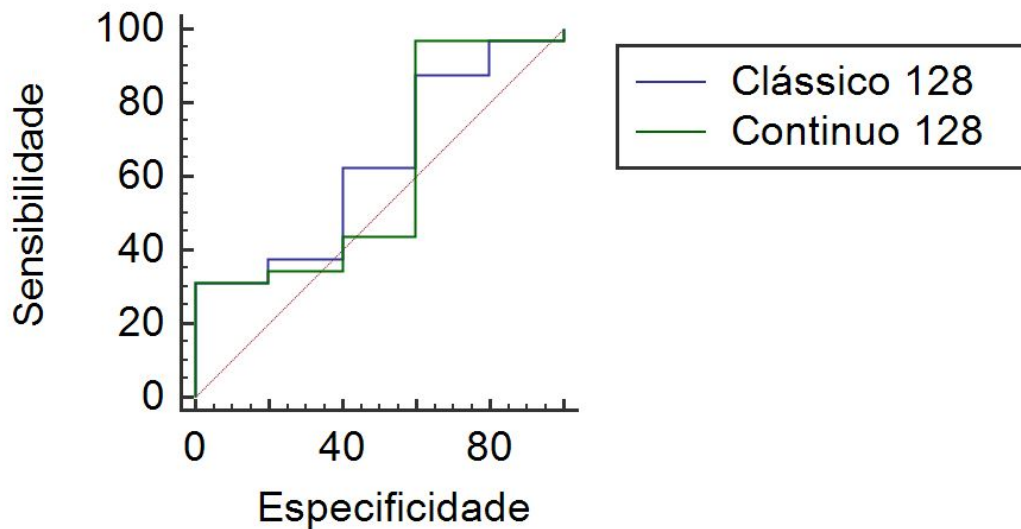


Figura 5.12: Comparação entre as curvas ROC dos métodos clássico e contínuo para a derivação V4.

5.3 Análise descritiva para o caso de sinais curtos - 100 batimentos

Para a análise de sinais curtos foram utilizados os mesmos sinais anteriormente avaliados, porém esses foram cortados, conforme Seção 3.6, foram utilizados. Assim, o canal 01 continha 55 sinais, o canal 02, 54 e a derivação V4 dispunha de 36 sinais para análise.

De maneira análoga à Seção 5.1 os resultados da análise descritiva consideraram média, mediana, desvio padrão e intervalos entre quartis. As Figuras 5.13, 5.14, 5.15 mostram esses resultados na forma do gráfico de *Box-plot*, comparando os casos de sinais curtos com sinais completos, para ambos os métodos (clássico e contínuo), nos canais 01, 02 e na derivação V4.

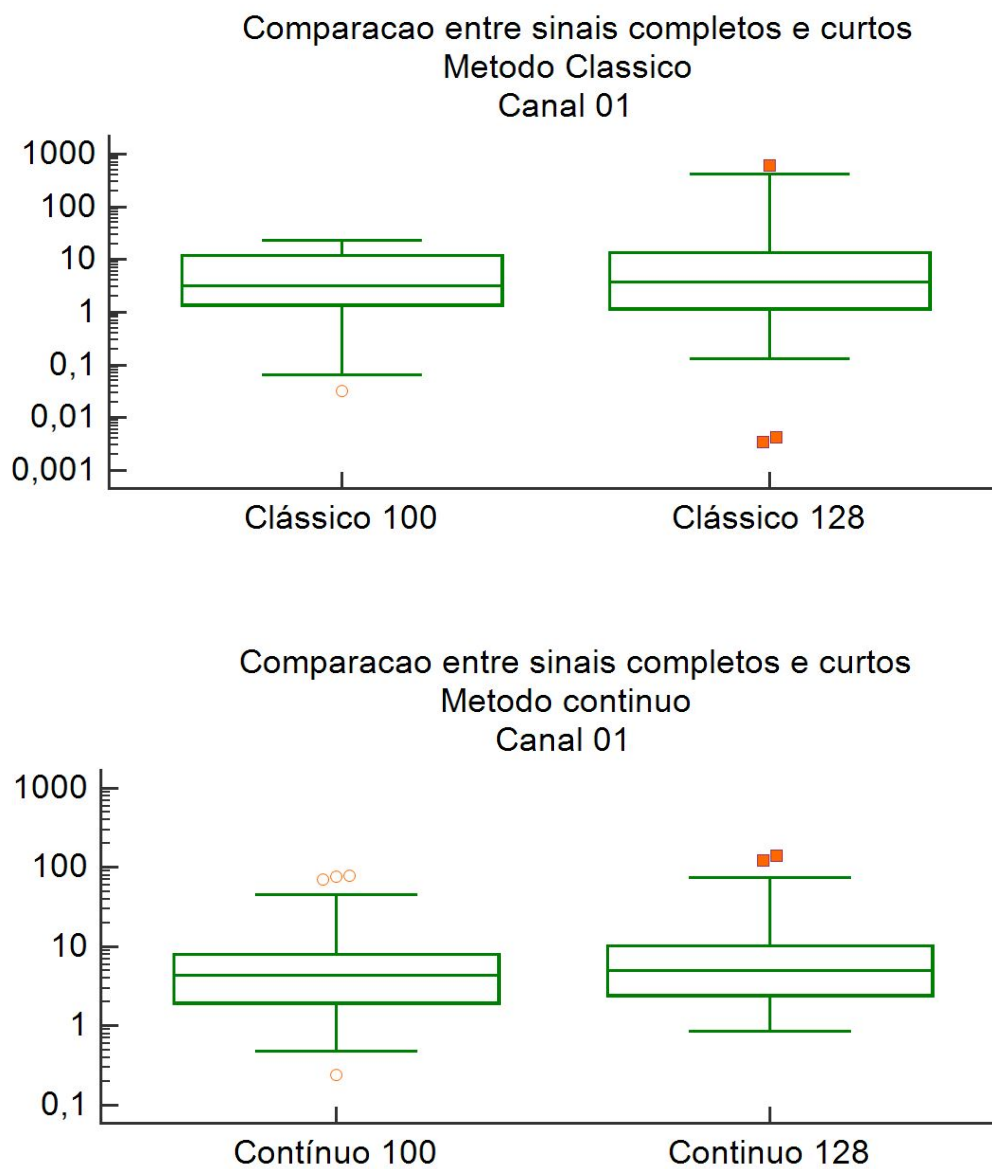


Figura 5.13: *Box-plot* de comparação entre os casos de 100 e 128 batimentos para o canal 01. Painel de cima mostra os resultados para o método clássico. O painel de baixo mostra a comparação para o método contínuo.

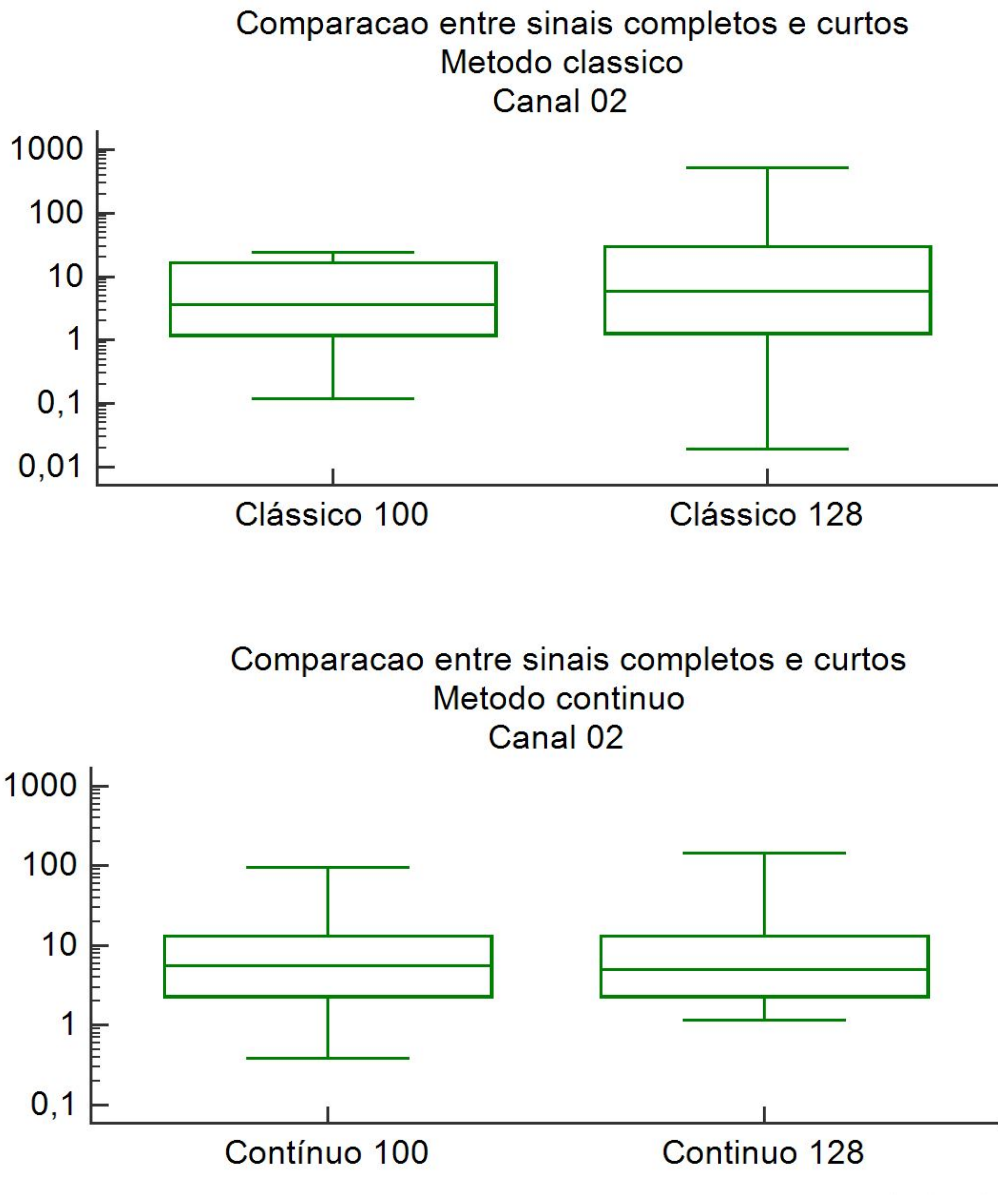


Figura 5.14: *Box-plot* de comparação entre os casos de 100 e 128 batimentos, para o canal 02. Painel de cima mostra os resultados para o método clássico. O painel de baixo mostra a comparação para o método contínuo.

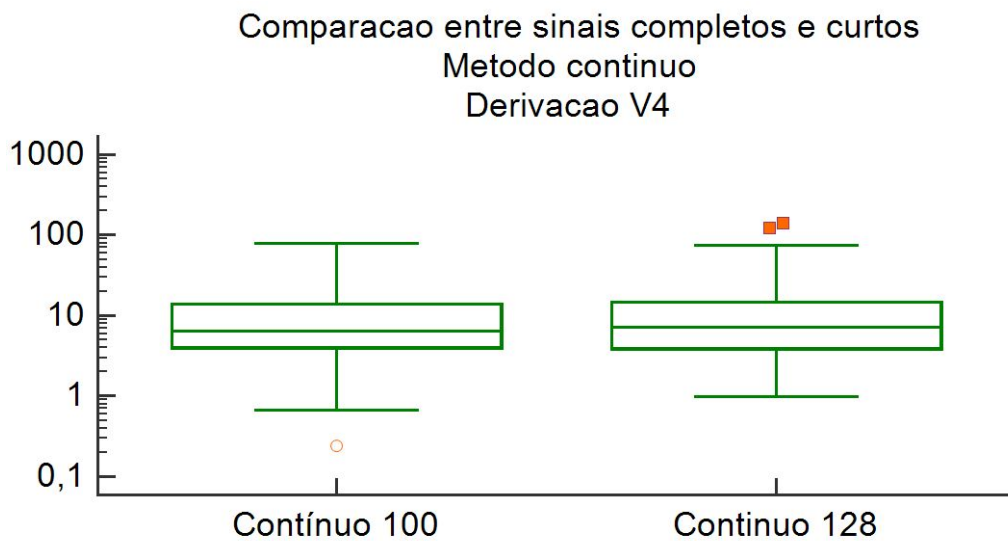
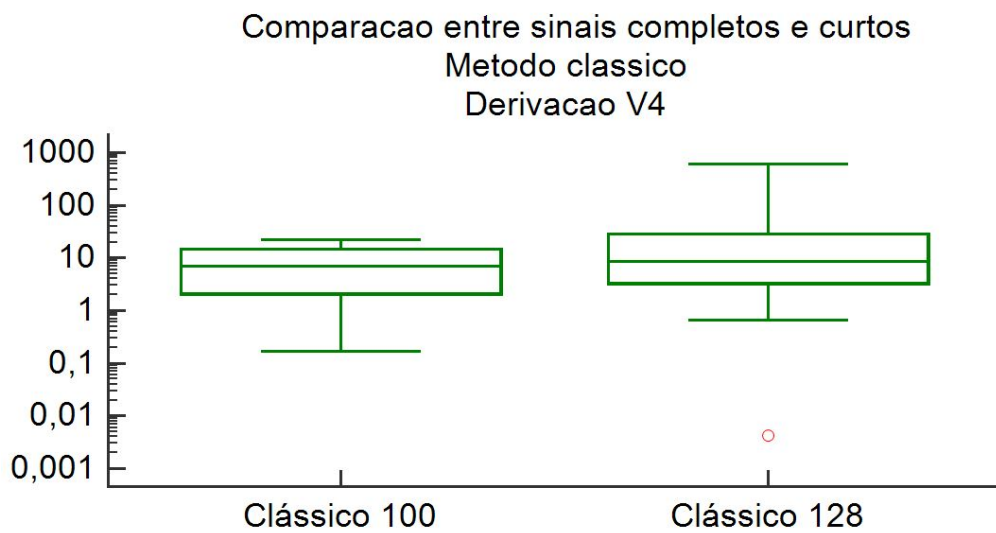


Figura 5.15: *Box-plot* de comparação entre os casos de 100 e 128 batimentos, para a derivação V4. Painel de cima mostra os resultados para o método clássico. O painel de baixo mostra a comparação para o método contínuo.

5.4 Comparação entre o caso de sinais curtos - 100 batimentos e sinais completos - 128 batimentos

A comparação entre o desempenho do casos de 100 e 128 batimentos, também se deu pela correlação e pelo gráfico de Bland-Altman.

O canal 01 obteve correlação moderada entre os métodos, coeficiente de correlação de 0,5650 e $R^2 = 0,3193$ para o método clássico e alta correlação para o método contínuo (coeficiente de correlação de 0,9319 e $R^2 = 0,9253$)(Figura 5.16).O método clássico não apresenta correlação entre os casos de 100 e 128 batimentos. Nesse mesmo canal, o gráfico de Bland-Altman para o método clássico e contínuo é apresentado na Figura 5.17. Para o método contínuo os resultados seguem mais a média, com exceção de dois casos fora do intervalo de confiança.

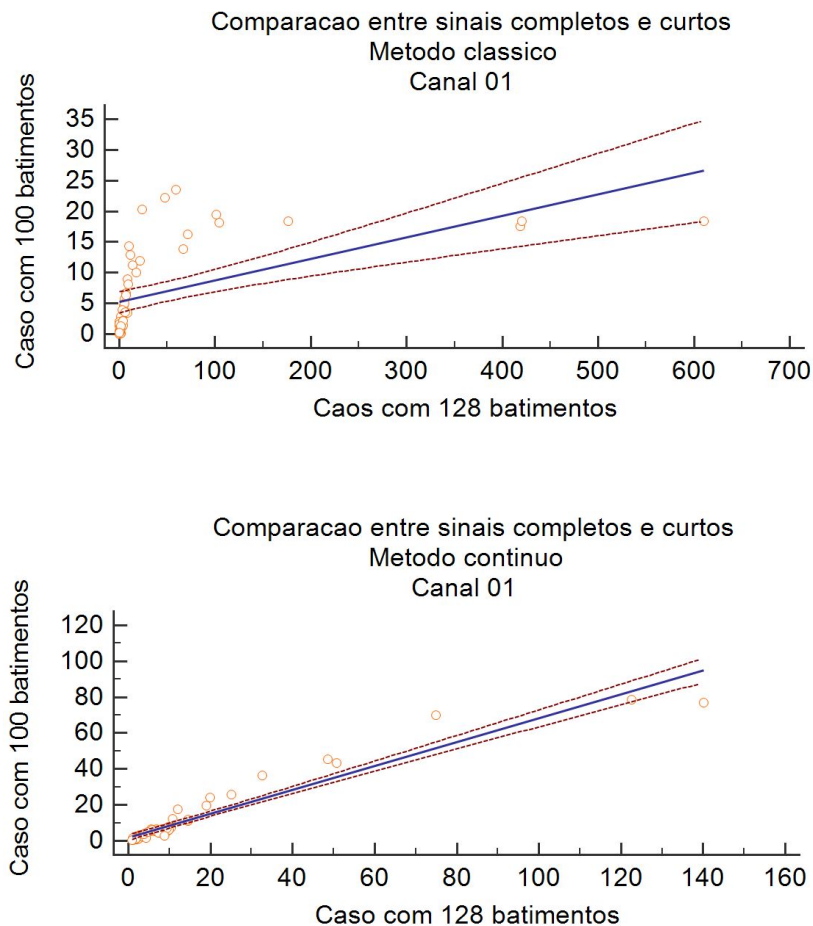


Figura 5.16: Gráfico de regressão linear para avaliação da correlação entre os casos com 100 e 128 batimentos- canal 01. Primeiro painel mostra os resultados para o método clássico, enquanto o painel de baixo mostra os resultados par ao método contínuo.

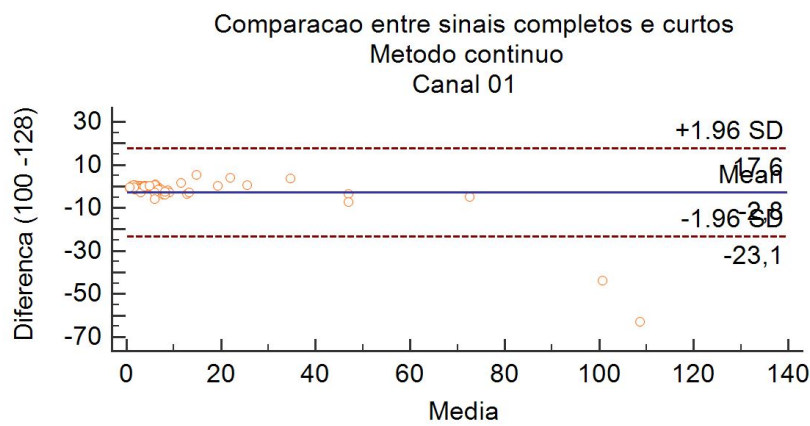
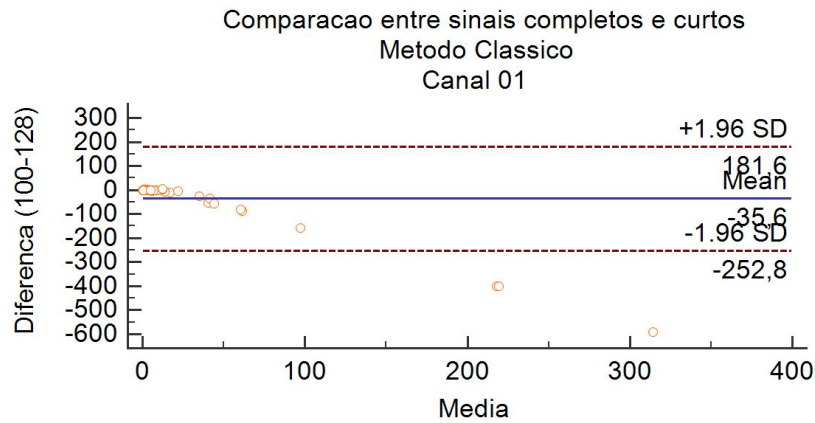


Figura 5.17: Gráfico de Bland-Altman comparando os casos com 100 e 128 batimentos para o canal 01. Primeiro painel mostra os resultados para o método clássico, enquanto o painel de baixo mostra os resultados par ao método contínuo.

Na análise do canal 02, pelo método clássico, a correlação entre os casos pode ser considerada da mesma forma, como moderada, tendo se apresentada mais a baixo do que a do canal 01 - coeficiente de correlação de 0,5176 e $R^2 = 0,2679$. A correlação para o método contínuo, se manteve alta (coeficiente de correlação de 0,9598 e $R^2 = 0,9211$)(Figura 5.18). O método clássico, também para esse canal, não apresentou correlação entre os casos de 100 e 128 batimentos. Os gráficos de Bland-Altman para o método clássico e contínuo são apresentado na Figura 5.19. Para o método contínuo apenas um caso foi encontrado fora do intervalo de confiança.

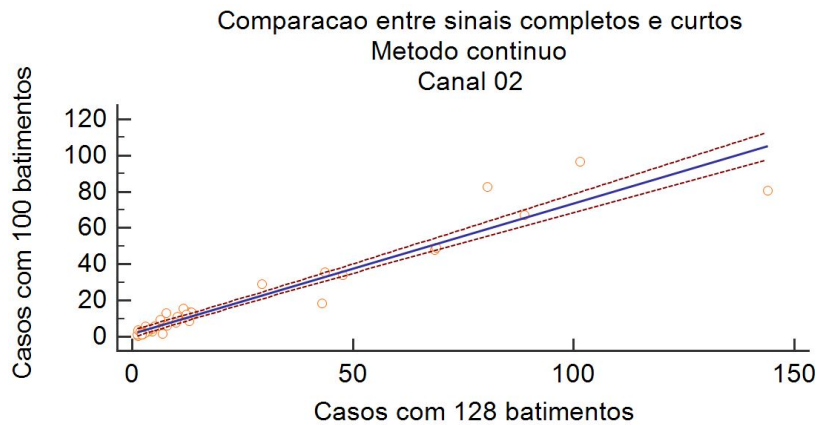
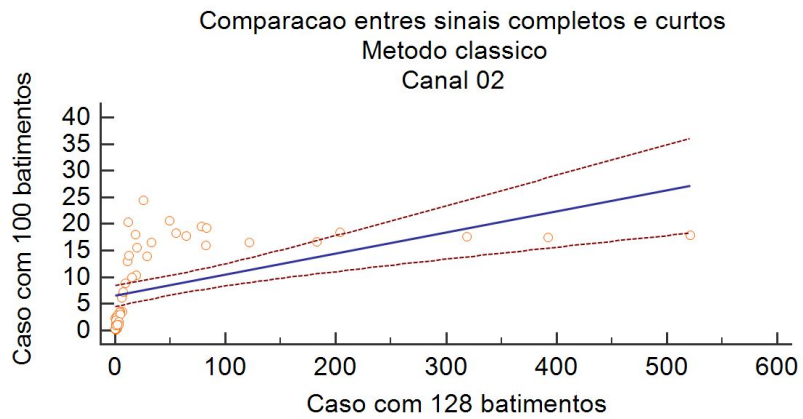


Figura 5.18: Gráfico de regressão linear para avaliação da correlação entre os casos com 100 e 128 batimentos- canal 02. Primeiro painel mostra os resultados para o método clássico, enquanto o painel de baixo mostra os resultados par ao método contínuo.

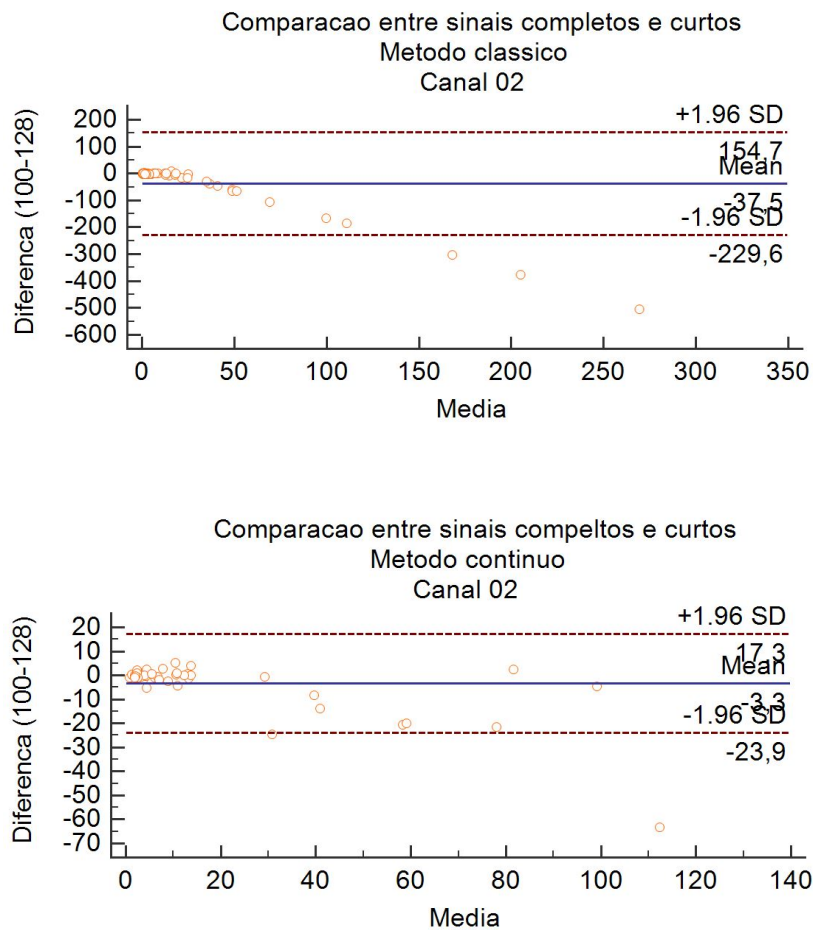


Figura 5.19: Gráfico de Bland-Altman comparando os casos com 100 e 128 batimentos para o canal 02. Primeiro painel mostra os resultados para o método clássico, enquanto o painel de baixo mostra os resultados para o método contínuo.

Por fim, o canal V4 apresentou sinais muito correlacionados para o método contínuo e pouco correlacionado para o método clássico, obtendo coeficiente de correlação para o método contínuo de 0,9629 e R^2 de 0,9272 e para o método clássico 0,5472 e 0,2995, respectivamente (Figura 5.20). Os gráficos de Bland-Altman (Figura 5.21) apresentaram três e dois casos fora do intervalo de confiança de 95%, para o método clássico e contínuo, nessa ordem. Os resultados obtidos para o método contínuo se mostraram mais espalhados pela média.

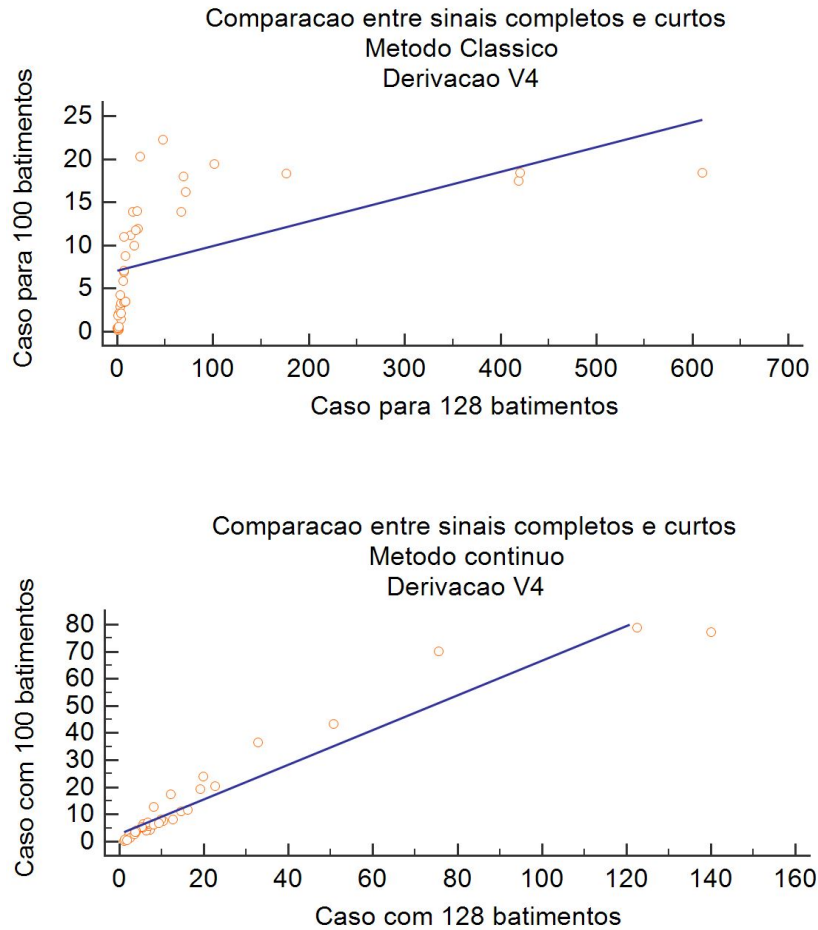


Figura 5.20: Gráfico de regressão linear para avaliação da correlação entre os casos com 100 e 128 batimentos- derivação V4. Primeiro painel mostra os resultados para o método clássico, enquanto o painel de baixo mostra os resultados par ao método contínuo.

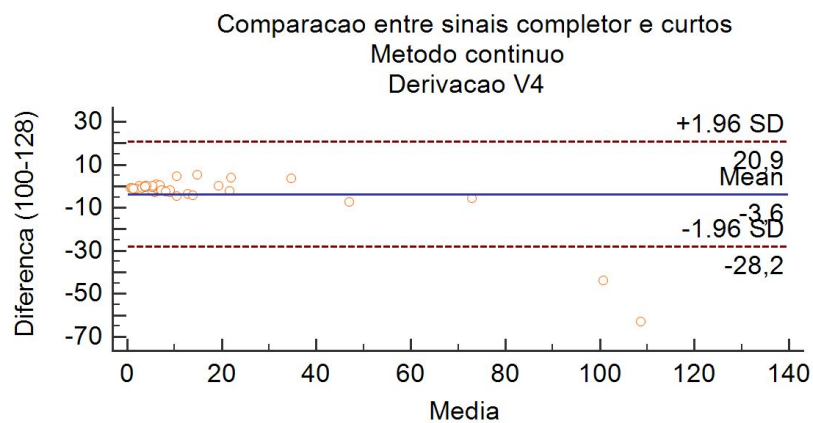
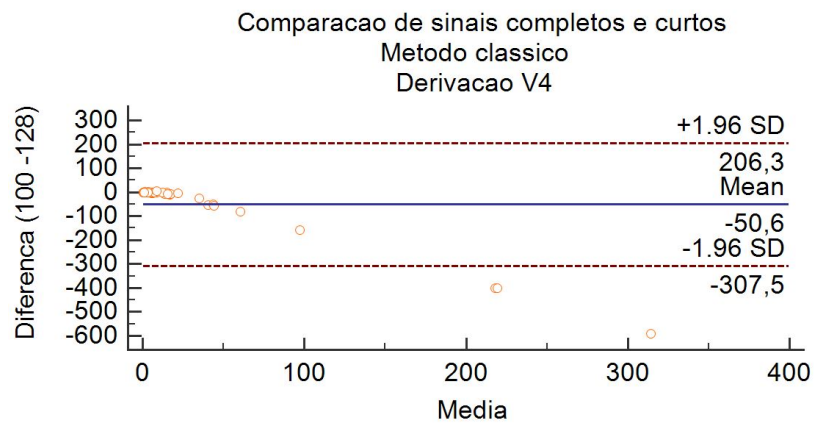


Figura 5.21: Gráfico de Bland-Altman comparando os casos com 100 e 128 batimentos para a derivação V4. Primeiro painel mostra os resultados para o método clássico, enquanto o painel de baixo mostra os resultados par ao método contínuo.

Capítulo 6

Discussão

A classificação adequada de pacientes em risco de desenvolver arritmias cardíacas potencialmente fatais é essencial para o combate ao grande número de casos de morte súbita cardíaca no mundo [4], [6]. A análise da microalternância é uma ferramenta promissora dentro desse contexto [17].

Arritmias ventriculares potencialmente fatais são uma das principais causas de morte súbita cardíaca [11]. As causas mais frequentes de morte súbita são por taquiarritmias ventriculares [16].

Estudos indicam que a MAOT quando associada a dano miocárdico, tais como cicatrizes após o infarto, torna o coração suscetível a arritmias potencialmente fatais. Assim, a análise da MAOT se destaca como uma ferramenta, não invasiva, na avaliação da vulnerabilidade cardíaca [33], [10].

Em foco desde os anos 90, a análise de MAOT se mostrou promissora dentro do campo de estratificação de risco [12], [32], [1]. Estudos foram realizados na tentativa de provar a importância da análise de microalternância para estratificação de risco de MSC. Alguns estudos se mostraram favoráveis ao método [12], [32], [1],[19],[27], outros não comprovaram a real efetividade do método para distinção de sujeitos com risco de MSC [33]. Assim, a discussão sobre a aplicação clínica da MAOT ainda é relevante.

Dentre os fatores positivos da utilização da microalternância de onda T para estratificação de risco podem ser destacados a fácil aquisição de sinais para o emprego do método, o seu baixo custo e sua não classificação como método invasivo. A simples aquisição de um ECG normal é suficiente para a quantificação da MAOT. As limitações do método se encontram no processamento de sinais necessários para acessar a MAOT.

No presente trabalho, os métodos desenvolvidos para avaliação de microalternância de onda T foram aplicados a um banco de dados padrão, contendo sinais com alternância de onda T - reais e simulados, disponível no site da Physonet [35]. Devido as características do banco de dados, esses sinais apresentavam alto nível de

ruído, sendo necessária uma adequação para que a microalternância fosse acessada adequadamente. Não obstante, dos 100 sinais disponíveis, 32 eram simulados e já se apresentavam adequados para análise. Os sinais reais restantes necessitaram de adequação. Porém, por uma questão de uniformização, tanto os sinais reais quanto os simulados foram submetidos a etapas de pré-processamento.

O protocolo de pré-processamento consistiu na identificação e correção de descontinuidades, filtragem passa-baixas e correção da linha de base. A etapa de identificação e correção da linha de base encontrou apenas um caso de descontinuidade. O mesmo foi tratado com uma interpolação simples, utilizando a última amostra. É importante ressaltar que se mais de um sinal apresentasse descontinuidade ou se a descontinuidade se encontrasse em uma região de interesse para esse estudo (complexo QRS ou onda T, por exemplo) seria necessária validação de uma abordagem alternativa. A utilização de uma *spline* cúbica para preencher os espaços de descontinuidade entre os pontos reais é reconhecida como solução adequada para recomposição do sinal real, sem a adição de novos componentes de frequência.

A etapa de filtragem se mostrou eficiente e eliminou os ruídos de alta frequência. Também é importante ressaltar que o filtro escolhido manteve a amplitude das frequências de interesse (até 30 Hz)[37], não introduzindo novas frequências ao sinal, nem atenuando, de forma significativa as baixas frequências. As frequências acima de 30 Hz foram atenuadas em mais de três dBs, atenuação suficiente para descartar a expressão desses componentes de frequência nos sinais biológicos [22].

O estágio de correção de linha de base é importante para a medição correta da amplitude da onda T. A linha de base do sinal fica como referência para essa amplitude, portanto deve ser o mais suave possível. O resultado obtido com o algoritmo desenvolvido foi efetivo, conseguindo corrigir, de forma satisfatória, a linha de base dos sinais (Figura 4.4, Seção 4.2.3).

A quantidade de pontos de referência para a linha de base é, também, um fator essencial nessa etapa. Assume-se que quanto mais pontos melhor será representada a linha de base real do sinal. Para ajuste apropriado, esses pontos devem estar situados nos intervalos entre as ondas, intervalo P-Q, intervalo S-T, intervalo T-P. Porém, esse procedimento não deve alterar os valores das amplitudes da onda de interesse, nesse caso a T.

Para ajuste da linha de base foram marcados apenas três pontos (um imediatamente depois do fim da onda P e dois antes da mesma). Um melhor ajuste seria possível ao utilizar mais pontos nos intervalos S-T e T-P. Porém, testes com sinais simulados do banco de dados indicaram que esses pontos, quando muito próximos a onda T, alterariam os valores de amplitude da própria onda T. Em alguns casos a microalternância dos sinais simulados foi eliminada devido a correção da linha de base. Dessa forma, pontos próximos a onda T foram excluídos do ajuste.

A presença de extrassístoles é um fator importantíssimo para a correta identificação da MAOT. Segundo a literatura, a análise da MAOT deve ser feita em séries com 128 batimentos sem ectopias de ECGs [19]. Assim, a identificação de ectopias é outra etapa importante do pré-processamento. Essa identificação foi facilitada pelo próprio ajuste da linha de base, que evidenciou esses batimentos ectópicos. Ao ser encontrada uma extrassístole, o trecho de sinal anterior a ela era excluído e a contagem da sequência de 128 batimento sinusais recomeçava no batimento seguinte à extrassístole.

Do total de 68 sinais reais disponibilizados pelo banco de dados, 36 foram considerados inapropriados para a análise, por diversos motivos: sinais muito curtos, contendo extrassístoles, muito ruidosos e com achatamento de ondas T. A literatura considera esses casos como indeterminados e representam, aproximadamente, 30% dos casos [19]. Porém, para esse conjunto de dados foram considerados indeterminados, aproximadamente, 53% dos casos.

Após a etapa de pré-processamento, a primeira análise realizada foi pelo método clássico, escolhida como padrão de comparação. O algoritmo desenvolvido foi capaz de identificar corretamente todas as ondas T. Para identificação do pico da onda T foi utilizada a função de máximo ou de mínimo (para os casos de ondas T invertidas), dentro da janela em que se situa a onda T. É importante observar que nem sempre o máximo daquele trecho de sinal contendo a onda T representa o pico real da onda, agregando valores falsos à quantificação da microalternância e comprometendo a análise. Esse fator se destacou como ponto de partida para o desenvolvimento de um método que não exija essa identificação, utilizando aspectos morfológicos dos sinais.

Após a identificação dos picos das ondas T, os valores foram armazenados em um vetor. Para os sinais do banco de dados escolhido, esse vetor apresentou uma tendência não linear ao longo das amostras, inclusive nos sinais simulados. A fim de melhorar a análise foi agregada ao algoritmo a retirada dessa tendência. Esse procedimento permitiu que o pico de alternância, fosse mais evidenciado no espectro de potência, aumentando o valor da razão de alternância final, melhorando a análise por esse método.

A análise pelo método contínuo utilizou o mesmo algoritmo empregado para delimitação das ondas T. Ao concatená-las, alguns sinais apresentaram descontinuidades entre o final de uma onda e o começo da próxima. A aplicação da transformada de Hilbert nesses sinais com descontinuidades evidenciou picos espúrios na envoltória. Esses picos apareceram como componentes de alta frequência após a análise pela FFT. Assim, para evitar que os mesmos interferissem na medição da MAOT os sinais foram cortados em sua média, atenuando os efeitos das descontinuidades induzidas sobre a amplitude da envoltória, como pode ser demonstrado na Figura 4.12, Seção

4.3.2. As envoltórias calculadas após esse procedimento apresentaram picos muitos atenuados, com amplitudes inferiores as amplitudes máximas da própria envoltória, reduzindo eficazmente, o impacto do espalhamento de frequência no espectro de potência do sinal, possibilitando a adequada quantificação da MAOT.

A comparação entre os dois métodos, para todos os canais mostrou uma alta correlação entre eles. Para os canais avaliados, os gráficos de Bland-Altman mostraram que os métodos são muito similares (Figuras 5.5, 5.7, 5.9, Seção 5.2). Para todos os canais, a quantidade de pontos fora do intervalo de confiança não foi significativa. Adicionalmente, foi observado que os pontos discrepantes nos gráficos Bland-Altman referiram-se a detecção de microalternância de onda T em sinais simulados com alternância elevada, não sendo considerados como microalternância. Outro fator observado é que os sinais reais com MAOT, no entanto, se mantiveram em torno da média, dentro do intervalo de confiança.

A literatura considera valores de razão de alternância maiores que três como anormais [19]. No caso do método clássico, os canais 01 e 02 encontraram valores de separação de casos normais e anormais, obtidos pela curva ROC, muito próximos do valor estabelecido pela literatura. A derivação V4 encontrou um valor um pouco acima do esperado. Talvez, tanto o número reduzido de sinais disponibilizados com a derivação V4, quanto o número limitado de casos positivos para este canal (seis), tenha influenciado nesse resultado. Para o método contínuo os valores obtidos pela curva ROC foram, também, próximos aos valores indicados pela literatura, se mostrando um pouco acima do valor três. Isso indica que é possível utilizar o mesmo critério para classificar a presença de MAOT pelos métodos clássicos e contínuos. Novamente, o valor de classificação para o canal V4, pelo método contínuo, ficou acima do valor esperado, indicando, provavelmente, a influência do número reduzidos de sinais reais disponibilizados por esta derivação.

Levando em conta o novo limiar de distinção entre casos normais e anormais ambos os métodos classificaram os sinais de forma razoável, mais que 60% de acertos para todos os canais em ambos os métodos. O método contínuo se destacou, tendo porcentagem de acertos maiores para os casos do canal 01 e V4, o qual obteve diferença significativa na porcentagem de acertos entre os canais. O canal 02 foi o único que apresentou porcentagem de acertos menores para o método contínuo. Considerando que o canal V4 contém uma maior amplitude absoluta de onda T, justifica-se um melhor desempenho no método contínuo comparado com os demais canais. A comparação entre as curvas ROC dos métodos reforçou a alta correlação entre os métodos apresentando áreas sobre as curvas similares para todos os canais e valor p não significativo.

A quantidade significativa de sinais, com menos de 128 batimentos sinusais consecutivos, no banco de dados, adicionalmente aos sinais excluídos por extrassístoles

ou períodos ruidos, despertou interesse em avaliar a influência do número de batimentos sequenciais necessários para a quantificação da microalternância.

Tomando como base o método clássico com 128 batimentos, a comparação indicou que os métodos não são correlacionados. Os coeficientes de correlação encontrados foram baixos e os valores de R indicaram que apenas 30% dos desvios quadráticos foram explicados pela reta de regressão. O método clássico é altamente dependente da sequência fixa de 128 batimentos, sendo que análises para uma menor quantidade de batimentos têm uma forte tendência de não obter resultados adequados.

Para o método contínuo, os casos com 128 e 100 batimentos se mostraram altamente correlacionados, para todos os canais, com coeficientes de correlação maiores que 0,95. Isso indica que o método contínuo pode avaliar a MAOT mesmo com sinais mais curtos, como por exemplo, sinais com apenas 100 batimentos sinusais consecutivos. Nesse método a média das amostras diminui proporcionalmente à diminuição do número de batimentos, indicando, mais uma vez que são correlacionados. Esse fenômeno não ocorre para o método clássico, indicando que a redução do número de batimentos influencia o método e o mesmo perde a capacidade de identificação de microalternância. Se a análise para 100 batimentos fosse utilizada para a detecção de microalternância nesse banco de dados seria adicionados à análise 13 sinais. Assim, a porcentagem de sinais considerados indeterminados reduzir de 53% para 33%, se aproximando do valor mencionado na literatura.

Os canais 01 e 02 analisados proporcionaram uma adequada identificação de microalternância. Alguns sinais não possuíam todas as derivações do ECG completos, como já mencionado. Para os sinais que não possuíam todas as derivações não foi encontrado, no banco de dados, indicação precisa da derivação à qual aquele canal se referia. Portanto uma avaliação de qual derivação é a mais indicada para a identificação da microalternância não pode ser realizada nessa pesquisa. A derivação V4 foi incluída devido conferir maior amplitude absoluta da onda T [43].

Na comparação entre os canais estudados, os resultados obtidos mostraram que nenhum canal se destacou quanto ao desempenho na identificação da microalternância. Os canais 01 e 02 e tiveram porcentagens de acerto para o método clássico e contínuo similares. Como exceção, o canal V4 que teve um desempenho quase 20% maior para no método contínuo. Considerando que o canal V4 contém uma maior amplitude absoluta de onda T, justifica-se um melhor desempenho no método contínuo comparado com os demais canais. A porcentagem de acertos para o método clássico foi menor para essa derivação, se comparada com os outros canais. A hipótese levantada é de que, nesse canal, a detecção do pico da onda T foi mais sujeita a erros, influenciando a medição da MAOT.

Capítulo 7

Conclusões

A partir do estudo dos métodos de detecção de microalternância existentes e as pesquisas publicadas na área, destaca-se a perspectiva do desenvolvimento de um método alternativo, consequência da limitação técnica dos métodos até então utilizados. Assim, tanto o método espectral quanto a média móvel demonstram a fragilidade da precisa identificação dos picos da onda T. Sabe-se que a correta identificação de picos de onda T é sujeita a interferências, agregando erros na quantificação da microalternância.

O banco de dados utilizado para a validação do método proposto (*Physionet Database*) é um banco de dados de acesso público e irrestrito com sinais de MAOT em múltiplas derivações do ECG de superfície, permitindo a padronização do estudo em diversas modalidades de análise. Tal banco de dados apresenta sinais de reais ruidosos, de duração variável, contendo extrassístoles, com grandes alterações na linha de base. O processamento desses sinais concluído com sucesso na linguagem MATLAB e realiza estabilização de linha de base, filtragem linear para eliminação de interferências e correta identificação de extrassístoles e artefatos. Essa etapa permite a correta identificação dos intervalos e eventos do ECG, eliminando distorções e uniformizando a suas características para análise.

O algoritmo para análise de MAOT pelo método clássico, implementado em linguagem MATLAB com sucesso, permite identificar corretamente a presença de MAOT. O método contínuo adequadamente desenvolvido, em linguagem MATLAB, quantifica a microalternância sem a necessidade da identificação precisa dos picos das ondas T, considerando, exclusivamente, a morfologia dessas ondas, representadas pela envoltória, calculada pela transformada de Hilbert.

O método contínuo desenvolvido demonstra alta correlação numérica e reprodutibilidade elevada com o método clássico, destacando-se como ferramenta promissora para aplicação clínica e identificação correta da MAOT.

A detecção da microalternância analisada pelo método clássico, para sinais mais curtos, com 100 batimentos, quando comparada a sinais com 128 batimentos

apresenta baixa correlação e reprodutibilidade, comprometendo o desempenho do método. Para o método contínuo, a detecção da MAOT para os casos com redução de batimentos, comparados a sequências de 128 batimentos, apresenta correlação e reprodutibilidade elevadas, demonstrando que é possível detectar corretamente a MAOT.

De uma forma geral, método contínuo de quantificação de microalternância de onda T, baseado na morfologia, demonstra-se viável, preciso e reprodutivo. Assim, os resultados obtidos mostram que é possível identificar a MAOT sem a necessidade da detecção dos picos das ondas T, limitação imposta pelo método clássico. Além, disso o método contínuo apresenta-se versátil, quantificando MAOT mesmo para uma quantidade de 100.

As propostas de continuidade para este trabalho são:

- Avaliar o método proposto sobre um banco com maior número de sinais;
- Avaliar o método proposto para um banco de dados com desfechos prognósticos para obtenção de uma análise clínica mais precisa;
- Avaliar para qual derivação do ECG a MAOT apresenta maior amplitude. Apesar de a literatura apontar que a onda T apresenta maiores amplitudes no canal V4, uma análise de qual derivação apresenta os melhores resultados para a quantificação de microalternância de onda T se faz relevante;
- Avaliar a quantificação de MAOT sem a necessidade do cálculo da envoltória de Hilbert. Durante os trabalhos surgiu o questionamento da real necessidade do cálculo da envoltória de Hilbert para a quantificação da alternância, assim, se faz necessário um estudo mais detalhado do impacto da envoltória na quantificação da microalternância;

Referências Bibliográficas

- [1] IKEDA, T., SAKATA, T., TAKAMI, M., et al. “Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction: A prospective study”, *Journal of the American College of Cardiology*, v. 35, n. 3, pp. 722 – 730, 2000. ISSN: 0735-1097. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00590-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00590-2). Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109799005902>.
- [2] FISHMAN, G. I., CHUGH, S. S., DIMARCO, J. P., et al. “Sudden Cardiac Death Prediction and Prevention”, *Circulation*, v. 122, n. 22, pp. 2335–2348, 2010. ISSN: 0009-7322. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976092. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/122/22/2335>.
- [3] JJ GOLDBERGER, AE BUXTON, M. C. E. A. “Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death: identifying the roadblocks”, *Circ*, v. 123, pp. 2423–2430, 2011. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/123/21/2423.full>.
- [4] LESSA, I. “Trends in Productive Years of Life Lost to Premature Mortality Due to Coronary Heart Disease”, *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v. 79, pp. 617–622, 2002.
- [5] “Pesquisa de Mortalidade no Brasil”. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acessado em 20/06/2016.
- [6] “Pesquisa Nacional de Saude 2013 [Internet]”. 2013. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/>.
- [7] MOSS, A. J., GREENBERG, H., CASE, R. B., et al. “Long-Term Clinical Course of Patients After Termination of Ventricular Tachyarrhythmia by an Implanted Defibrillator”, *Circulation*, v. 110, n. 25, pp. 3760–3765,

2004. ISSN: 0009-7322. doi: 10.1161/01.CIR.0000150390.04704.B7. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/110/25/3760>>.

- [8] JAMES P. DAUBERT, R. K. L. “Smarter Deployment of Implantable Cardioverter-Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy”, *Journal of the American College of Cardiology - Editorial Comment*, v. 63, n. 18, pp. 1890–1891, 2014.
- [9] LEE, S. Y., CHENG, C. J., WANG, C. P., et al. “Low-power signal processing devices for portable ECG detection”. In: *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 1683–1686, Aug 2008. doi: 10.1109/IEMBS.2008.4649499.
- [10] VERRIER, R. L., KLINGENHEBEN, T., MALIK, M., et al. “Microvolt T-Wave Alternans: Physiological Basis, Methods of Measurement, and Clinical Utility Consensus Guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology”, *Journal of the American College of Cardiology*, v. 58, n. 13, pp. 1309 – 1324, 2011. ISSN: 0735-1097. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.029>. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971102496X>>.
- [11] SUMEET S. CHUGH, KYNDARON REINIER, C. T. A. E. E. K. M. A. S. R. M. K. G., JUL, J. “Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Clinical and Research Implications”, *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 51, n. 3, pp. 213–228, 2008.
- [12] ROSENBAUM, D. S., JACKSON, L. E., SMITH, J. M., et al. “Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias”, *New England Journal of Medicine*, v. 330, n. 4, pp. 235–241, 1994. doi: 10.1056/NEJM199401273300402. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199401273300402>>. PMID: 8272084.
- [13] HOHNLOSER, S., IKEDA, T., BLOOMFIELD, D. M., et al. “T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation”, *Lancet*, v. 362, pp. 125–126, 2003.
- [14] YAN, G.-X., MARTIN, J. “Electrocardiographic T Wave:”, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, v. 14, n. 6, pp. 639–640, 2003. ISSN: 1540-8167. doi: 10.1046/j.1540-8167.2003.03155.x. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1540-8167.2003.03155.x>>.
- [15] FRANCISCO J.GIMENO-BLANES, MANUEL BLANCO-VELASCO, S.-P. A. G.-A., JOSL.ROJO-LVAREZ. “Sudden Cardiac Risk Stratification with

Electrocardiographic Indices - A Review on Computational Processing, Technology Transfer, and Scientific Evidence”, *Frontiers in Physiology*, v. 7, n. 82, 2016. ISSN: 1664-042X. doi: 10.3389/fphys.2016.00082. Disponível em: <http://www.frontiersin.org/cardiac_electrophysiology/10.3389/fphys.2016.00082/abstract>.

- [16] DE LUNA, A. B., COUMEL, P., LECLERCQ, J. F. “Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases”, *American Heart Journal*, v. 117, n. 1, pp. 151 – 159, 1989. ISSN: 0002-8703. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(89\)90670-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(89)90670-4). Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002870389906704>>.
- [17] MARIAH L. WALKER, XIAOPING WAN, G. E. K. D. S. R. M. “Hysteresis Effect Implicates Calcium Cycling as a Mechanism of Repolarization Alternans”, *Circulation*, v. 108, pp. 2704 – 2709, 2003.
- [18] ACKER, R. “Office of Device Evaluation Annual Report Fiscal Year 1999.” *Atlanta, Georgia: Department of Health and Human Services, Food and Drugs Administration*, v. 63, 1999.
- [19] BENCHIMOL-BARBOSA, P. R., BARBOSA-FILHO, J., BONFIM, A. D. S. “Alterncia Eltrica da Onda T: Bases eletrofisiolgicas e aplicaes clinicas baseadas em evidncias”, *Revista da SOCERJ*, v. 17, pp. 227–242, 2004.
- [20] COSTANZO, L. S. *Fisiologia*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2005.
- [21] WILMORE, J. H., COSTILL, D. L., KENNEY, W. *Fisiologia do Esporte e do Exercio*. Manole, 2008.
- [22] WEBSTER, J. G. *Medical Instrumentation - Application and Design*. John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- [23] GUYTON, A. C. *Fisiologia Humana*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1988.
- [24] LORGA, A., L.-F. A. D. A. E. A. “Diretrizes para Avaliao e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardacas”, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 79, pp. 1–50, 2002.
- [25] BARBOSA, EDUARDO CORREA, B.-B. P. R. B. A. D. S. R. P. J. D. G. P. “Repolarizao precoce no eletrocardiograma do atleta. Bases inicas e modelo vetorial”, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 82, pp. 103 – 107, 01 2004. ISSN: 0066-782X. Disponível

em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2004000100011&nrm=iso>.

- [26] BRAUNWALD, E., ZIPES, D. P., LIBBY, P., et al. *Tratado de doenas cardiovasculares. Traduo de Braunwalds Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. Elsevier, 2006.
- [27] VERRIER, R. L., NEARING, B. D. “Electrophysiologic Basis for T Wave Alternans as an Index of Vulnerability to Ventricular Fibrillation”, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, v. 5, n. 5, pp. 445–461, 1994. ISSN: 1540-8167. doi: 10.1111/j.1540-8167.1994.tb01184.x. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.1994.tb01184.x>>.
- [28] SMITH, J. M., CLANCY, E. A., VALERI, C. R., et al. “Electrical alternans and cardiac electrical instability.” *Circulation*, v. 77, n. 1, pp. 110–121, 1988. ISSN: 0009-7322. doi: 10.1161/01.CIR.77.1.110. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/77/1/110>>.
- [29] CHAGAS, E. “Summula dos conhecimentos actuaes sobre a Trypanosomiasis americana.” *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 30, pp. 387–416, 1935.
- [30] TURITTO, G., CAREF, E. B., EL-ATTAR, G., et al. “Optimal Target Heart Rate for Exercise-Induced T-Wave Alternans”, *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, v. 6, n. 2, pp. 123–128, 2001. ISSN: 1542-474X. doi: 10.1111/j.1542-474X.2001.tb00096.x. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-474X.2001.tb00096.x>>.
- [31] Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=MTWA>>.
- [32] KLINGENHEBEN, T., ZABEL, M., DAGOSTINO, R. B., et al. “Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure”, *Lancet*, v. 19, pp. 651–652, 2000.
- [33] “Late-Breaking Clinical Trials News Release 16. Study assesses strategy to screen patients at risk for life-threatening arrhythmias.” Novembro 2007. Disponível em: <scientificsessions.americanheart.org/portal/scientificsessions/ss/lbctnr12.2007>. Acessado em 15/02/2015.
- [34] “Physionet - the research resource for complex physiologic signal”. Disponível em: <<https://www.physionet.org/>>. ultimo acesso em 12/2015.

- [35] “Physionet - the research resource for complex physiologic signal”. . Disponível em: <<http://physionet.org/physiotools/matlab/wfdb-app-matlab/>>. ultimo acesso em 03/2016.
- [36] “Physionet - T-wave alternans Database”. . Disponível em: <<http://physionet.org/pn3/twadb/>>. ultimo acesso em 10/2015.
- [37] MOODY, G. B. *ECG Database Programmer’s Guide*. Massachusetts Institute of Technology, 1991.
- [38] NOVAK, D. *Processing of ECG signal using Wavelets*. Tese de Mestrado, Czech Technical University in Prague, 2000.
- [39] HAGHJOO, M., ARYA, A., SADR-AMELI, M. A. “Microvolt T-wave alternans: A review of techniques, interpretation, utility, clinical studies, and future perspectives”, *Internacional Journal of Cardiology*, v. 109, pp. 293–306, 2006.
- [40] ALLAN G. PEARSON, J. S. B. *Random Data Analysis and Measurement Procedures*. John Wiley and Sons, 1986.
- [41] BENITEZ, D., GAYDECKI, P., ZAIDI, A., et al. “The use of the Hilbert transform in {ECG} signal analysis”, *Computers in Biology and Medicine*, v. 31, n. 5, pp. 399 – 406, 2001. ISSN: 0010-4825. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0010-4825\(01\)00009-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-4825(01)00009-9). Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482501000099>>.
- [42] “Physionet -toolboxes”. . Disponível em: <<https://github.com/ikarosilva/wfdb-app-toolbox>>. ultimo acesso em 12/2015.
- [43] M.KATZ, A. *Physiology of the Heart*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [44] “detrend non linear funtion”. Disponível em: <www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/35162-detrend-non-linear-data/content/detrendnonlin>. Ultimo acesso em 04/2016.