

APRIMORAMENTO DA ENTROPIA FUZZY DA VAZÃO RESPIRATÓRIA VISANDO O DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

K. K. Dames, R. A. Mattos e P. L. Melo

Laboratório de Instrumentação Biomédica - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
e-mail: plopes@uerj.br

Resumo: O presente estudo analisa a utilização da entropia aproximada Fuzzy do padrão de vazão respiratória (EnApFuzzyV') no diagnóstico de alterações em fase inicial na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Inicialmente, foi efetuado um estudo simulado visando otimizar o uso da EnApFuzzyV' como uma ferramenta de diagnóstico. Para este fim, a influência da tolerância (k) na exatidão do diagnóstico foi investigada utilizando valores de k no intervalo compreendido entre 0,01 a 1,00. Em seguida, a EnApFuzzyV' foi medida em um grupo de 40 indivíduos, incluindo voluntários normais (n=16), fumantes (n=13) e pacientes com DPOC com níveis leves de obstrução das vias aéreas (n=11). A obstrução das vias aéreas resultou numa redução na EnApFuzzyV'. Os efeitos adversos da obstrução leve foram detectados com uma exatidão > 80%. Os resultados apresentados indicam que: (1) A EnApFuzzyV' diminui em pacientes com DPOC portadores de obstrução leve; (2) A exatidão diagnóstica da EnApFuzzyV' é criticamente dependente da tolerância; (3) Neste estudo, a identificação adequada dos pacientes com obstrução leve foi obtida com menores tolerâncias (k=0,025 e k=0,05).

Palavras-chave: Entropia Fuzzy, Diagnóstico, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Abstract: We investigated the use of the Fuzzy Approximate Entropy of the airflow pattern (FuzzyApEnV') in the diagnosis of mild changes in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). First, a simulated study was performed to optimize the use of FuzzyApEnV' as a diagnostic tool. The influence of the tolerance (k) in the diagnostic accuracy was investigated in the range of 0.01 to 1.00. Then, the FuzzyApEnV' was measured in a group of 40 subjects, including normal subjects (n=16), smokers (n=13) and COPD patients with mild levels of airway obstruction (n=11). Airway obstruction resulted in a reduction in the FuzzyApEnV'. The early adverse effects of mild airway obstruction were detected with an accuracy > 80%. We conclude that: (1) The FuzzyApEnV' decreases in patients with COPD with mild airway obstruction; (2) The diagnostic accuracy of EnApFuzzyV' is critically dependent of the tolerance; (3) In this study, the adequate identification of patients with mild airway obstruction was obtained with smaller tolerances (k=0.025 e k=0.05).

Keywords: *Fuzzy Entropy, Diagnostic, Chronic Obstructive Pulmonary Disease.*

Introdução

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um problema de saúde pública de prevalência alta e crescente [1, 2]. O complexo comportamento desta doença envolve aspectos fisiopatológicos e clínicos caracterizados pela presença de bronquite crônica, bronquiolite e enfisema pulmonar que culminam em uma mesma síndrome funcional [2]. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram que aproximadamente 65 milhões de pessoas têm DPOC moderada a grave e que em 2030, esta poderá tornar-se a terceira principal causa de morte no mundo. O total de óbitos por DPOC são projetados para aumentar em mais de 30% nos próximos 10 anos, a menos que sejam tomadas medidas urgentes para reduzir os fatores de risco subjacentes, em especial o uso do tabaco. Neste contexto, existe um consenso na literatura de que novas tecnologias de medição capazes de detectar a DPOC nos estágios iniciais contribuiriam significativamente para diminuir os encargos médicos e econômicos causados por esta doença [3].

O estudo da complexidade de sistemas fisiológicos como metodologia de análise de doenças se encontra bem estabelecido na área de cardiologia [4]. Em estudos do sistema respiratório, o interesse por estas análises tem evoluído recentemente [4]. A entropia aproximada (EnAp) é um método comumente utilizado para a estimativa da complexidade [5, 6], tendo fornecido importantes informações para o entendimento de processos fisiológicos e fisiopatológicos [6-9]. Estimativas de ApEn são ligeiramente tendenciosas devido à auto-similaridades [10]. Para reduzir estes erros, Richman e Morman [10] desenvolveram uma forma de estimativa denominada entropia amostral (EnAm), que não conta auto-similaridades. No entanto, os valores obtidos pelos métodos citados dependem do valor de tolerância (r) utilizado, o que dificulta a interpretação dos resultados obtidos e diminui a capacidade de diferenciação entre sinais. Recentemente [11], a entropia aproximada *Fuzzy* (EnApFuzzy) foi proposta como uma alternativa aprimorada para avaliação da complexidade de séries temporais. Os autores propõe que, comparada com a EnAp, a EnApFuzzy apresenta melhor monotonicidade,

consistência relativa e maior robustez ao ruído na caracterização de sinais com diferentes complexidades.

Em um estudo recente do nosso grupo, observamos resultados promissores indicando que a EnAm da vazão respiratória diminui com a obstrução das vias aéreas em pacientes portadores de DPOC [12]. Estas análises apresentam elevado potencial de uso clínico, pois não demandam interferências como interrupção do fluxo aéreo, alteração nos gases inspirados ou no padrão ventilatório. Outra característica favorável é a de refletir as condições reais de operação do sistema respiratório. Não existem trabalhos na literatura investigando a utilização da EnApFuzzy na avaliação da vazão respiratória.

Assim, os objetivos desse trabalho são: (1) avaliar o efeito de r no desempenho da EnApFuzzy como nova metodologia para análise do padrão de vazão respiratória e (2) avaliar o potencial de uso clínico desta metodologia no diagnóstico de alterações respiratórias em pacientes com DPOC.

Materiais e métodos

Entropia Aproximada Fuzzy – Para uma série temporal (T) contendo N pontos a seguinte sequência de vetores pode ser formada [11, 13]

$$X_i^m = \{u(i), u(i+1), \dots, u(i+m-1)\} \quad 1 \leq i \leq N-m+1 \quad (1)$$

Onde, X_i^m representa m consecutivos valores de u iniciando no i -ésimo ponto. A distância d_{ij}^m entre X_i^m e X_j^m pode ser definida como

$$d_{ij}^m = d[X_i^m, X_j^m] = \max_{k \in (0, m-1)} |u(i+k) - u(j+k)| \quad (2)$$

Para cada vetor X_i^m , uma medida descrevendo a similaridade entre X_i^m e o outro vetor X_j^m pode ser construída como

$$C_r^m(i) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m+1} \theta(d_{ij}^m - r) \quad (3)$$

No caso da EnAp, θ é a função de *Heaviside*

$$\theta(z) = \begin{cases} 1 & \text{se } d_{ij}^m - r \leq 0 \\ 0 & \text{se } d_{ij}^m - r > 0 \end{cases} \quad (4)$$

O símbolo r na Eq (3) representa um valor determinado de tolerância, definido como

$$r = k \cdot \text{std}(T) \quad (5)$$

Onde k é uma constante ($k > 0$), e std representa o desvio padrão da série temporal. Por meio da definição

$$\varphi^m(r) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln[C_r^m(i)] \quad (6)$$

Onde \ln é o logaritmo natural, a EnAp da série pode ser estimada como

$$\text{EnAp}(m, r, N) = \varphi^m(r) - \varphi^{m+1}(r) \quad (7)$$

Assim, a EnAp é definida como a probabilidade de que os padrões de uma série que estão próximos uns dos outros continuem próximos em uma comparação empregando padrões mais longos.

Segundo Xie e colaboradores [11], o uso de uma função descontínua (eq. 4) para avaliar a similaridade dos vetores faz com que a EnAp não seja sensível a pequenas modificações de complexidade. Os autores argumentam que, na prática, os limites entre classes podem ser ambíguos, sendo difícil determinar se um padrão de entrada é totalmente pertencente a uma classe. De maneira a minimizar este inconveniente, os autores empregaram o conceito de conjuntos Fuzzy de modo a caracterizar tais relações por meio do grau de pertinência associando a cada ponto x com um número real no intervalo $[0, 1]$. Deste modo, quanto mais perto o valor $u_z(x)$ da unidade, maior o grau de adesão de x no conjunto Z . Assim, foi empregado um novo índice de similaridade que flexibiliza os rígidos limites da função de *Heaviside*, e que teoricamente, tornaria a estimativa de entropia mais sensível a pequenas alterações de complexidade. Utilizando este novo índice de flexibilidade, a Entropia Fuzzy é definida como segue. Para uma série $\{u(i): 1 \leq i \leq N\}$, formando os vetores similares aos empregados na EnAp

$$X_i^m = \{u(i), u(i+1), \dots, u(i+m-1)\} - u_0(i) \quad i = 1, \dots, N-m+1 \quad (8)$$

X_i^m é generalizada pela remoção da linha de base

$$u_0(i) = \frac{1}{m} \sum_{j=0}^{m-1} u(i+j) \quad (9)$$

O grau de similaridade é definido por uma função Fuzzy

$$D_{ij}^m = \mu(d_{ij}^m, r) \quad (10)$$

onde d_{ij}^m é a diferença absoluta máxima dos componentes escalares de X_i^m e X_j^m . Para cada vetor X_i^m ($i = 1, \dots, N-m+1$), realizando as médias de todos os graus de similaridade com os vetores vizinhos X_j^m ($j = 1, \dots, N-m+1, j \neq i$), temos

$$\phi_i^m(r) = \frac{1}{N-m-1} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} D_{ij}^m \quad (11)$$

Construindo

$$\varphi^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \phi_i^m(r) \quad (12)$$

$$\varphi^{m+1}(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \phi_i^{m+1}(r) \quad (13)$$

Assim, para uma série finita, podemos definir o parâmetro EnApFuzzy como

$$EnApFuzzy(m, r, N) = \ln \varphi^m(r) - \ln \varphi^{m+1}(r) \quad (14)$$

Na prática, diversas funções podem ser empregadas para descrever a pertinência fuzzy, de modo a descrever as semelhanças entre dois vetores [11, 13]. No presente estudo, os resultados foram reportados empregando uma função Gaussiana [11]

$$\mu(d_{ij}^m, r) = \exp\left(-\frac{d_{ij}^2}{r}\right) \quad (15)$$

De maneira similar a EnAp e a EnAm, a estimativa da EnApFuzzy resulta em um número não negativo que é atribuído a uma série temporal. Séries mais regulares (refletindo menor complexidade) produzem valores menores de EnApFuzzy e, inversamente, dados mais irregulares (de maior complexidade) produzem valores maiores de EnApFuzzy. O algoritmo foi implementado em ambiente LabVIEW 8,2 (National Instruments, Austin, TX) [11, 13].

Estudo simulado para avaliação do efeito do valor da tolerância – Inicialmente a EnApFuzzy foi estimada em sinais simulando sistemas de baixa entropia (senoidais) e sistemas de elevada entropia (ruídos gaussianos), utilizando valores de k compreendidos entre 0,01 a 1 em intervalos de 0,01. As séries utilizadas apresentavam os mesmos comprimentos das séries empregadas em ensaios reais (960 pontos). A habilidade do método proposto em capturar diferentes níveis de complexidade foi estimada pela diferença entre as entropias.

Estudo experimental - Visando verificar a influência dos resultados obtidos neste estudo simulado em medições reais, foram analisados sinais de vazão respiratória obtidos em um estudo anterior de nosso grupo [12]. O estudo incluiu 40 voluntários, sendo 16 indivíduos sem história de tabagismo e doenças cardiovasculares, compondo o grupo controle. Treze indivíduos tabagistas com exames espirométrico normal foram também avaliados, assim como um grupo de pacientes com DPOC leve ($n=11$). Os indivíduos com DPOC foram provenientes do ambulatório de DPOC da Policlínica Newton Bethlem e do Centro Municipal de Reabilitação do Engenho de Dentro (CMRED /RJ). Os voluntários do grupo controle e os tabagistas foram acompanhantes e funcionários dos mesmos hospitais. Os critérios de inclusão para DPOC foram indivíduos de ambos os sexos, com diagnóstico de DPOC [2]. Os critérios de exclusão envolveram quadro de exacerbação da doença no período inferior a 90 dias, presença de outras doenças respiratórias crônicas e/ou aguda, presença de trauma torácico ou cirurgia torácica e incapacidade para a realização dos exames.

Aspectos éticos - A fase experimental do presente estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Os consentimentos pós-informados de todos os voluntários

foram obtidos antes da realização dos exames. O protocolo obedeceu às orientações da Resolução nº 466/2012 [14].

Instrumentação - O estudo foi realizado no Laboratório de Instrumentação Biomédica da UERJ (LIB/UERJ). A instrumentação empregada, bem como a metodologia de realização dos ensaios, foi descrita em detalhe anteriormente [9, 12]. De maneira simplificada, o sistema permite a avaliação simultânea da vazão respiratória (V') e da impedância respiratória média (Z_m) aplicando um sinal senoidal de baixa pressão (2,0 cmH₂O) em uma frequência de 5 Hz, ao sistema respiratório do indivíduo sob ventilação espontânea. Transdutores de pressão (Honeywell 176PC, USA) e de vazão (PT36, Jaeger, Alemanha) são utilizados na medição destas variáveis. Os sinais resultantes são empregados nos cálculos da impedância, efetuados por uma unidade de processamento analógico baseada no divisor AD534 (Analog Devices).

Realização dos exames - O tempo total do exame foi de 120 s, sendo os 60 s iniciais descartados para minimizar qualquer influência que de familiarização com o aparelho sobre os padrões de fluxo aéreo. Da mesma forma, as distorções durante a gravação devido a artefatos, como a tosse ou deglutição foram descartados. Como resultado, foram analisadas séries com 60 s. Cada série apresentado $n = 960$ pontos, o que, de acordo com Pincus e Golberger [15], permite estimativas estatisticamente confiáveis e reprodutíveis da entropia. Ao final dos exames de padrão de fluxo aéreo, foram realizados exames de espirometria para mensuração de volumes e capacidades pulmonares. A DPOC é caracterizada por um distúrbio ventilatório obstrutivo, expresso pela redução da relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) em um valor abaixo de 0.7 ($VEF_1/CVF < 70\%$). O estágio leve da doença compreende os pacientes com limitação do fluxo aéreo ($VEF/CVF < 0.7$) e com FEV_1 pós-broncodilatador acima de 80% do previsto [1]. No presente estudo, estes parâmetros espirométricos foram avaliados empregando um espirômetro tipo fole (Vitrace VT 130 SL modelo Pro Médico Ind. Ltd., Rio de Janeiro, Brasil) e os valores previstos para a população brasileira [16].

Apresentação dos resultados e análise estatística - Os resultados são apresentados como média \pm DP. Inicialmente, a análise incluiu o teste de normalidade Shapiro Wilk's. O teste one-way ANOVA corrigido pelo teste de Tukey foi utilizado quando os dados exibiram uma distribuição normal. Quando os dados não apresentavam uma distribuição normal foi empregado um teste não-paramétrico (Kruskal-Wallis) associado com um teste de Mann-Whitney. Os resultados foram considerados significativos para $p < 0,05$. A avaliação do desempenho diagnóstico da EnApFuzzyV' foi realizada analisando a sensibilidade (Se), a especificidade (Sp) e a acurácia obtidas por meio da elaboração de *receiver operating characteristic curves* (ROC), empregando o pacote comercial MedCalc 12 (MedCalc Software,

Bélgica). Testes com AUCs acima de 0,8 foram considerados adequados [17].

Resultados

As medidas antropométricas dos grupos estudados estão descritas na Tabela 1. Não foram observadas alterações estatisticamente significativas nos parâmetros biométricos.

Tabela 1: Medidas antropométricas dos grupos estudados.

	Controle (A)	Tabagista (B)	DPOC leve (C)	
Idade (anos)	61,4 ± 13,6	54,9 ± 6,7	62,1 ± 10,7	ns
Massa (kg)	73,4 ± 13,5	79,9 ± 17,8	69,9 ± 12,4	ns
Altura (cm)	165,4 ± 6,9	165,4 ± 6,9	166,3 ± 6,4	ns

A Tabela 2 apresenta os resultados da espirometria nos grupos estudados. Não foram observadas alterações significativas entre os grupos.

Tabela 2: Valores espirométricos nos grupos estudados.

	Controle (A)	Tabagista (B)	DPOC leve (C)	
VEF ₁ (%)	94,0 ± 18,9	93,5 ± 10,1	90,6 ± 9,0	A,B,C
CVF (%)	93,6 ± 18,6	96,6 ± 9,3	105 ± 12,0	A,B,C
VEF ₁ /CVF	78,5 ± 6	77,9 ± 3,3	68,3 ± 2,5	A,B,C

A Figura 1 descreve os resultados do estudo avaliando o efeito de k na habilidade da EnApFuzzy em identificar diferentes níveis de complexidade. Foi observada uma variação entre 2,18 e 0,66 com uma redução da diferença com o aumento de k .

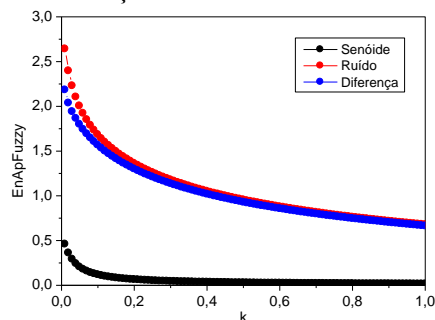


Figura 1: Efeito de k na habilidade da EnApFuzzy em identificar diferentes níveis de complexidade.

A Figura 2 mostra os traçados típicos de vazão respiratória e os respectivos valores de EnApFuzzy obtidos em um indivíduo normal e em um paciente apresentando DPOC leve.

A utilização da EnApFuzzyV' em indivíduos normais, tabagistas e pacientes é apresentada na Figura 3. A redução de k resultou na queda dos valores de EnApFuzzyV' nos três grupos estudados (ANOVA $p < 0,0001$).

Os resultados referentes à análise do uso da EnApFuzzyV' para o diagnóstico da obstrução de vias aéreas na DPOC estão descritos na Figura 4. Foram observados valores adequados ($AUC > 0,8$) para $k \leq$

0,05. Para estes valores de k (0,05 e 0,025) foram observados valores de $Se = 90,9\%$ e $Sp = 75,0\%$.

Discussão

Considerando as comparações entre controles, tabagistas e DPOCs leves para o mesmo valor de k , observamos uma redução da EnApFuzzyV' com a obstrução brônquica na DPOC (Figuras 1 e 2). Estes achados são coerentes com resultados anteriores empregando a EnSamp [12] e indicam a presença de um padrão mais regular do processo ventilatório. Isto sugere uma menor taxa de geração de novas informações no sistema respiratório destes indivíduos indicando, possivelmente, uma maior previsibilidade ou comportamento menos complexo ao longo do tempo. Podemos atribuir estas alterações, ao menos em parte, às mudanças provenientes dos mecanismos aferentes e eferentes ligados aos centros nervosos promotores e reguladores do processo ventilatório. Outros fatores relevantes se referem a anormalidades na mecânica respiratória, assim como perda da eficiência na comunicação e interação entre os diversos elementos constituintes deste sistema [12].

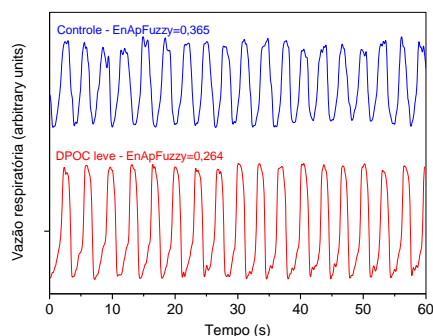


Figura 2: Traçados típicos e valores de EnApFuzzy obtidos no exame de um indivíduo normal e uma paciente com DPOC leve ($k=0,20$).

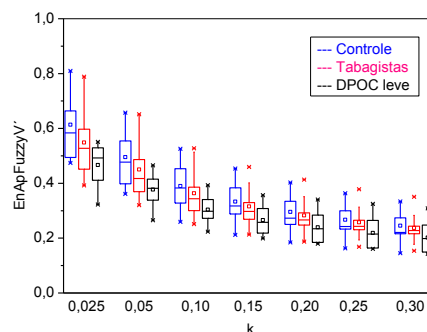


Figura 3: EnApFuzzyV' estimada utilizando diferentes valores de k em indivíduos normais, tabagistas e pacientes.

Uma característica essencial das medidas de complexidade é sua consistência relativa. Isto é, se uma série é mais complexa do que a outra, ela deve apresentar uma maior entropia para todas as condições testadas [11]. Em concordância com o estudo de Xie et

al. [11], foram observados valores mais elevados de EnApFuzzy para o sinal de ruído gaussiano em comparação ao sinal senoidal em todos os valores de k estudados (Figura 1). A diferença entre as estimativas de EnApFuzzy cai com a elevação de k , indicando que menores valores de k seriam mais adequados a diferenciação entre sistemas de entropias semelhantes.

Estas evidências se confirmaram na análise de sinais de vazão respiratória obtidos em normais, tabagistas e pacientes portadores de DPOC leve (Figura 3). Foi observado que o aumento da tolerância resultou em menores valores de EnApFuzzy e na redução na habilidade da EnApFuzzy em discriminar os grupos citados.

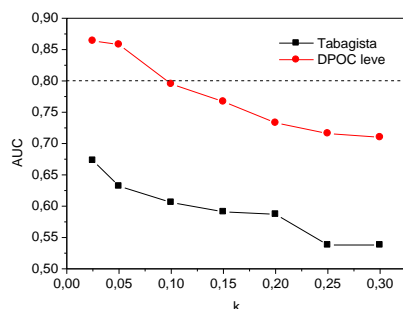


Figura 4: Influência dos valores de k sobre a acurácia diagnóstica da EnApFuzzyV'. AUC: Área sob a curva ROC.

As análises por curvas ROC (Figura 4) confirmaram os resultados da análise visual da Figura 3, mostrando valores de acurácia que se reduzem com a tolerância. Foi obtido um valor limítrofe para adequação em uso clínico em $k=0,1$ e valores adequados para menores valores de k ($AUC > 0,80$) [17].

Conclusões

Os resultados do presente estudo confirmam a hipótese de redução de entropia em doenças respiratórias [4, 12].

A EnApFuzzyV' se reduz com o aumento da obstrução respiratória em pacientes portadores de DPOC em fase inicial.

Estas reduções são claramente observadas mesmo na fase inicial da doença e estão associadas às alterações nos parâmetros espirométricos.

A EnApFuzzyV' apresenta consistência relativa, sendo que os valores estimados de EnApFuzzyV se reduzem com o aumento da tolerância (r).

A acurácia diagnóstica é criticamente dependente da tolerância. No presente estudo, valores adequados a identificação de indivíduos com obstrução leve foram obtidos com menores constantes ($k=0,025$ e $0,05$).

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e a FAPERJ pelo apoio financeiro.

Referências

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodríguez-Roisin R: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Gold executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:347-365.
- GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease – update (2013). “Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.” <http://www.goldcopd.com>, NHLBI/WHO, 2013,
- Enright PL, Crapo RO: Controversies in the use of spirometry for early recognition and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in cigarette smokers. *Clinics in chest medicine* 2000;21:645-652.
- Suki B: In search of complexity. *Journal of applied physiology* 2010;109:1571-1572.
- Pincus SM: Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991;88:2297-2301.
- Pincus SM, Gladstone IM, Ehrenkranz RA: A regularity statistic for medical data analysis. *Journal of clinical monitoring* 1991;7:335-345.
- Kaplan DT, Furman MI, Pincus SM, Ryan SM, Lipsitz LA, Goldberger AL: Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophysical journal* 1991;59:945-949.
- Sapoznikov D, Luria MH, Gotsman MS: Detection of regularities in heart rate variations by linear and non-linear analysis: Power spectrum versus approximate entropy. *Computer methods and programs in biomedicine* 1995;48:201-209.
- Veiga J, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL: Airflow pattern complexity and airway obstruction in asthma. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 2011;111:412-419.
- Richman JS, Moorman JR: Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2000;278:H2039-2049.
- Xie HB, Guo JY, Zheng YP: Fuzzy approximate entropy analysis of chaotic and natural complex systems: Detecting muscle fatigue using electromyography signals. *Annals of biomedical engineering* 2010;38:1483-1496.
- Dames KK, Lopes AJ, de Melo PL: Airflow pattern complexity during resting breathing in patients with copd: Effect of airway obstruction. *Respiratory physiology & neurobiology* 2014;192:39-47.
- Chen W, Zhuang J, Yu W, Wang Z: Measuring complexity using fuzzyen, apen, and sampen. *Medical engineering & physics* 2009;31:61-68.
- CNS: Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.
- Pincus SM, Goldberger AL: Physiological time-series analysis: What does regularity quantify? *The American journal of physiology* 1994;266:H1643-1656.

- 16 Pereira CACB, Simões, S.P., Pereira, J.G., Gerstler, F.W.L., Nakatani, J.G.: Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *Journal Brasileiro de Pneumologia* 1992;18 10–22..
- 17 Swets JA: Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285-1293.