

## ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS INTERINDIVÍDUAIS NO ESTUDO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Diogo S. Fonseca\*, Antonio Mauricio F. L. Miranda de Sá\*\*, Alessandro Beda\*\*\*,  
David M. Simpson\*\*\*\*

\* Programa de Engenharia Biomédica UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil e Departamento de Fisioterapia da UFJF - Campus GV, Governador Valadares, Brasil

\*\* Programa de Engenharia Biomédica UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

\*\*\* Departamento de Engenharia Eletrônica e Programa de Pós Graduação em Engenharia Elétrica, UFMG, Belo Horizonte, Brasil

\*\*\*\* Institute of Sound and Vibration Research, University of Southampton, Southampton, UK

e-mail: diogo.simoies@ufjf.edu.br

**Resumo:** A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido utilizada como ferramenta não invasiva no estudo do controle autonômico cardiovascular. No entanto, diversas considerações a respeito de diferenças interindividuais têm sido reportadas na literatura como importantes fatores de confusão para a interpretação da VFC como índice de controle autonômico. Este estudo teve por objetivo pesquisar diferenças interindividuais em parâmetros cardiorrespiratórios que pudessem delimitar diferentes grupamentos para análise da VFC. Foi utilizado método hierárquico aglomerativo de formação de Clusters por meio do qual, encontraram-se agrupamentos diferenciados a partir das variáveis cardiorrespiratórias utilizadas. Este estudo reforçou que as diferenças interindividuais ocorrem de forma importante, e que, grupos de sujeitos baseados em características comuns, podem ser formados para análises de VFC que levem em consideração as características do grupo em questão.

**Palavras-chave:** variabilidade da frequência cardíaca, análise de clusters, diferenças interindividuais.

**Abstract:** Heart rate variability (HRV) has been used as a noninvasive tool in cardiovascular autonomic control studies. However, several considerations regarding individual differences have been reported in the literature as important confounding factors in the interpretation of HRV as an index of autonomic control. This study aimed to search individual differences in cardiorespiratory parameters that define different groups for HRV analysis. Agglomerative hierarchical clustering method was used different clusters were found. This study reinforced that there are important individual differences in cardio-respiratory variables which may need to be taken into account in distinguishing normal and impaired control.

**Keywords:** heart rate variability, cluster analysis, individual differences.

### Introdução

A Variabilidade da frequência cardíaca (VFC), obtida a partir da diferença entre os intervalos interpolados da onda R do eletrocardiograma, tem sido utilizada como alternativa não invasiva para estudo do controle autonômico do coração [1]. A análise espectral deste sinal apresenta duas bandas de frequência principais as quais tem sido creditadas a atividade do sistema autonômico simpático (banda LF: 0.05-0.15 Hz) e do sistema parassimpático (banda HF: 0.15-0.5 Hz) [1]. Utilizada como índice de atividade do sistema nervoso autonômico parassimpático, a banda HF do sinal de VFC têm sido relacionada à gravidade ou ao risco de se desenvolver doenças cardíacas [2].

No entanto, a banda HF sofre forte modulação a partir da respiração, o que tem gerado discussões sobre a correta interpretação deste índice como indexador da atividade autonômica cardíaca [2-4]. A variação da frequência cardíaca em função da influência respiratória é conhecida como arritmia sinusal respiratória (ASR), sendo o principal componente formador da banda HF do sinal de VFC [1, 5]. Sendo assim, parâmetros relacionados à função respiratória como a frequência respiratória (FR), a relação inspiração expiração e o volume corrente podem atuar como fatores de confusão na análise da VFC [2, 4].

Tais fatores de confusão se relacionam com as diferenças interindividuais, uma vez que os parâmetros relacionados à respiração variam consideravelmente entre diferentes sujeitos. Diversos trabalhos buscam padronizar a abordagem utilizando o controle da frequência respiratória, estabelecendo desta forma faixas nas quais os voluntários devam manter seu ciclo respiratório [6, 7]. Porém, esta abordagem é comprometida do ponto de vista fisiológico, uma vez que impõe ao sujeito testado uma condição artificial de sua modulação respiratória sobre a frequência cardíaca.

Outros estudos identificaram diferenças interindividuais relacionadas à ASR [4]. Estas diferenças podem estar relacionadas à forma do controle parassimpático exercido, no entanto encontram-se

evidências de que características respiratórias específicas aumentariam a correlação entre RSA e controle autônomo, como por exemplo o período respiratório total [4]. O atual estudo tem por objetivo identificar grupos de sujeitos com características cardiorrespiratórias similares a fim de discutir uma proposta de avaliação da VFC baseada nas características individuais dos voluntários.

## Materiais e métodos

Este estudo foi desenvolvido a partir de base de dados coletada no Programa de Engenharia Biomédica da UFRJ (PEB/COPPE/UFRJ), na qual constam dados de 25 voluntários, adultos jovens (idade média (DP) 25,5 (4,0), 13 homens e 12 mulheres) não fumantes e saudáveis.

Os voluntários foram posicionados sentados em uma cadeira e, em repouso, foram obtidos dados relativos à atividade cardíaca (Eletrocardiograma – ECG – de única derivação em modelo com saída analógica, SDM-2000, Dixtal, Brasil); Pressão arterial sistólica (PA) de forma contínua medida no dedo utilizando o equipamento Portapres® (FMS BV, Holanda); Pressão aérea bucal (Par) via transdutor de pressão (modelo 163PC01D48, Honeywell, EUA) ligado a uma máscara utilizada pelo voluntário durante o teste. Todos os sinais foram adquiridos simultaneamente (após filtragem anti-aliasing para o ECG e para Par) com frequência de amostragem de 1000 Hz em um PC ligado a uma placa de aquisição (modelo PCI-6024E, National Instruments, EUA). Maior detalhamento a respeito da instrumentação pode ser verificado em [8, 9].

A partir dos dados coletados, foram derivadas variáveis a serem utilizadas neste estudo, entre elas a frequência cardíaca, intervalo RR, pressão arterial sistólica, período respiratório, inspiração e expiração médias, relação inspiração/expiração, volume respiratório de pico, ventilação minuto, espectro de potências para variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e pressão arterial sistólica (PAS) para as LF e HF.

A proposta deste trabalho é de identificar grupos de sujeitos com características similares a partir das variáveis obtidas. Para isto foi aplicada a técnica hierárquica de formação de clusters para verificar o agrupamento dos sujeitos em função das variáveis estudadas.

### Análise de Cluster

A busca pela formação de agrupamentos em meio à análise exploratória dos dados permite compreender a dimensionalidade dos mesmos, bem como identificar “outliers” e formular hipóteses a respeito das relações existentes entre os dados [9].

Diferente das técnicas de classificação, as quais buscam classificar novas observações dentro de um número de grupos conhecidos, a técnica de agrupamento ou “clusterização” não assume número definido de grupos. O processo de agrupamento é baseado nas medidas de similaridades calculadas com base nos

dados obtidos. Desta forma são gerados agrupamentos naturais das observações a partir das variáveis fornecidas. De maneira geral, a distância Euclidiana (Eq1.) é a mais utilizada para o cálculo das similaridades onde  $x$  e  $y$  representam observações das variáveis utilizadas.

$$d(x, y) = \sqrt{(x_1 - y_1)^2 + (x_2 - y_2)^2 + \dots + (x_p - y_p)^2} \quad (1)$$

Dentre os diferentes métodos de agrupamento, este estudo utilizou o método hierárquico aglomerativo. Este método inicia o processo com o número de clusters igual ao de observações. Então, aquelas que possuem maiores semelhanças são agrupadas e sequencialmente os grupos são formados em razão de suas similaridades. À medida que a similaridade diminui entre subgrupos, estes passam a formar um único cluster.

Nesta abordagem hierárquica aglomerativa, foi utilizada a abordagem de Ward, a qual minimiza a perda de informação ao unir grupos cuja combinação leve ao menor aumento do erro médio quadrático.

As variáveis utilizadas para o processo de agrupamento foram os valores médios obtidos durante 5 min. de gravação em repouso na posição sentada, entre as quais temos: frequência cardíaca, intervalo RR, pressão arterial sistólica (PAS), período respiratório, relação inspiração/expiração, volume respiratório de pico, ventilação minuto, espectro de potências para variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e pressão arterial sistólica (PAS) para as LF e HF, sendo considerado o valor médio destas variáveis para cada indivíduo. Uma vez que os dados apresentam diferentes escalas de magnitude, foi necessário processo de normalização dos dados no qual, para cada variável, foi retirado seu o valor médio e dividiu-se pelo desvio padrão[9]. Para realização da análise proposta, foi utilizado o pacote estatístico RStudio (RStudio Inc.).

## Resultados

Inicialmente foram analisadas as correlações entre as variáveis utilizadas e, quando identificados valores  $\rho > 0,8$ , excluída uma das variáveis do par avaliado. A exclusão foi realizada a fim de reduzir problemas de multicolinearidade entre as variáveis estudadas, sendo que duas variáveis altamente correlacionadas não contribuem de forma distinta à análise de dados.

Foram excluídas por este critério as variáveis frequência cardíaca, inspiração e expiração médias. A variável frequência cardíaca foi preterida em relação a variável intervalo RR, pois, além de altamente correlacionadas, a última é utilizada na elaboração do tacograma para análise da VFC. As variáveis inspiração e expiração médias estavam correlacionadas à variável período respiratório, por questão de parcimônia, optou-se pelo uso do período respiratório. Desta forma, o processo de agrupamento apresentou a formação de dois clusters (Fig.1) e a estatística descritiva (Tabela1):

Tab. 1. Descrição dos agrupamentos formados a partir da análise clusters aglomerativa hierárquica, média (desvio padrão) das variáveis em cada grupo (fig.1).

Variável (unidade)	Cluster A (n=6)	Cluster B (n=19)
<b>RR(s)*</b> ( $<0.01$ )	0.82 (0.11)	0.76 (0.09)
<b>SAP(mmHg)*</b> ( $0.03$ )	151.4 (16.86)	143.06 (16.96)
<b>Período Respiratório(s)*</b> ( $<0.01$ )	7.86 (1.25)	4.53 (0.86)
Ins_exp_ratio(%)	0.70 (0.13)	0.67 (0.09)
<b>Vol. Pico respiratório (mL) *</b> ( $<0.01$ )	1.04 (0.10)	0.61 (0.07)
Ventilação Minuto (L/min.)	8.17 (1.44)	8.25 (1.12)
VFC_lf(ms <sup>2</sup> )	5417(4919)	1033.71 (884)
<b>VFC_hf(ms<sup>2</sup>)*</b> ( $<0.05$ )	1083 (1306)	1513 (1436)
PAS_lf(mmHg <sup>2</sup> )	55.93 (30.504)	9.35 (5.56)
PAS_hf(mmHg <sup>2</sup> )	9.76 (7.37)	12.17 (5.21)

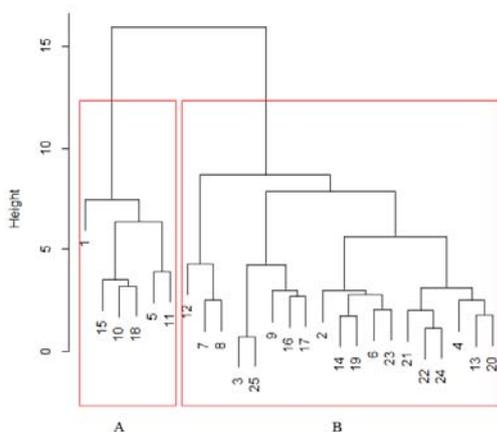


Fig.1 Dendrograma representativo do agrupamento inicial com todas as variáveis descritas onde Height representa o nó de divisão dos clusters

Temos que as variáveis relacionadas à variabilidade tanto da banda LF e HF para frequência cardíaca e pressão arterial são parâmetros obtidos a partir da análise destes sinais no domínio da frequência. Como são medidas obtidas de forma indireta e adicionam complexidade a análise, estas foram removidas de forma alternada e posteriormente ambas removidas a fim de testarmos sua influência no agrupamento. No entanto a remoção destas variáveis seguindo este procedimento não ocasionou modificações nos agrupamentos (Fig.2).

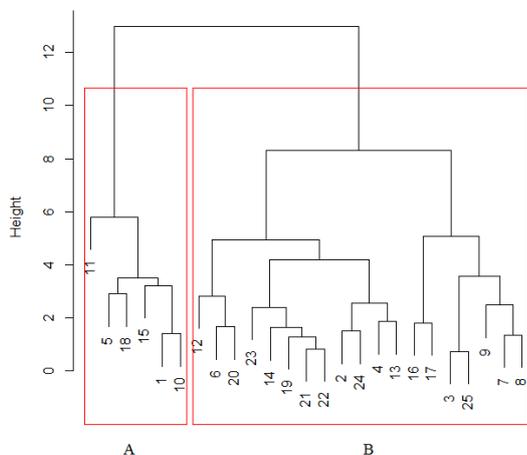


Fig.2 Dendrograma representativo do agrupamento excluídas variáveis de variabilidade da pressão arterial (PAS\_lf/hf) e cardíaca (VFC\_lf/hf) onde Height representa o nó de divisão dos clusters.

Posteriormente, a fim de comparar a influência das variáveis cardiovasculares em relação às respiratórias, foram realizados os agrupamentos com estas variáveis de forma separada. Utilizando-se apenas as variáveis cardiovasculares iRR e PAS (fig.3 e tabela 2).

Tabela 2. Descrição dos agrupamentos formados a partir da análise clusters aglomerativa hierárquica das variáveis cardiovasculares, média (desvio padrão) das variáveis em cada grupo.

Variável (unidade)	Cluster A (n=)	Cluster B (n=)
<b>RR(s)*</b> ( $<0.01$ )	0.86(0.07)	0.71(0.06)
<b>SAP(mmHg) *</b> ( $<0.01$ )	134.07(9.90)	152.39(16.95)

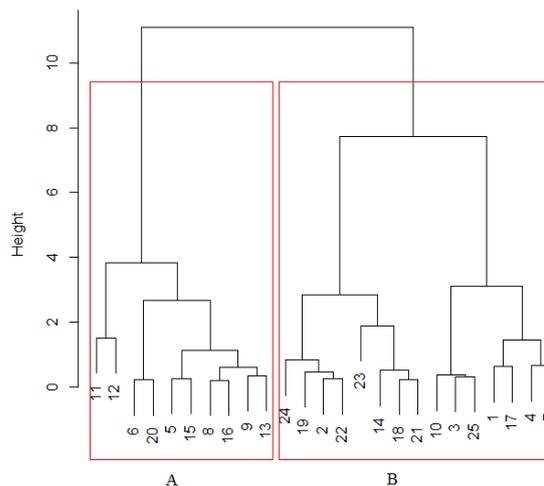


Fig.3 Dendrograma representativo do agrupamento das variáveis cardiovasculares (iRR e PAS), onde Height representa o nó de divisão dos clusters

Ao realizar o agrupamento apenas com variáveis respiratórias observou-se agrupamento similar aos agrupamentos anteriores (fig.4 e tabela 3), diferindo-se, no entanto, do agrupamento gerado pelas variáveis cardiovasculares.

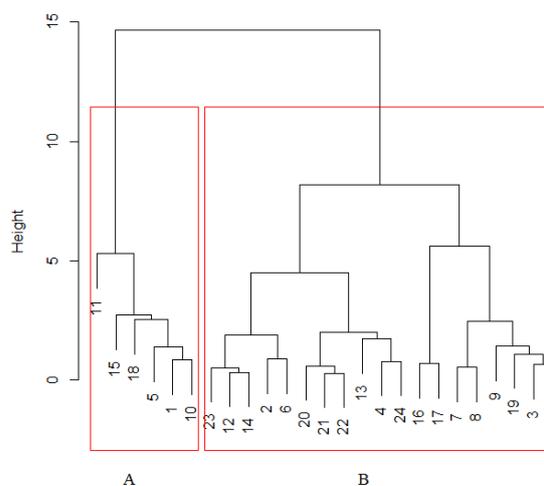


Fig.4 Dendrograma representativo do agrupamento das variáveis respiratórias (Período respiratório, relação inspiração/expiração, volume de pico respiratório e ventilação minuto), onde Height representa o nó de divisão dos clusters.

Tabela 3. Descrição dos agrupamentos formados a partir da análise clusters aglomerativa hierárquica das variáveis respiratórias, média (desvio padrão) das variáveis em cada grupo.

Variável (unidade)	Cluster A (n=-)	Cluster B (n=-)
Período* Respiratório(s) * ( $<0.01$ )	7.86 (1.25)	4.53 (0.86)
Ins_exp_ratio(%)	0.70 (0.13)	0.67 (0.09)
Vol. Pico respiratório (mL) * ( $<0.01$ )	1.04 (0.10)	0.61 (0.07)
Ventilação Minuto (L/min.)	8.17 (1.44)	8.25 (1.12)

## Discussão

Aspectos metodológicos que dizem respeito à análise da VFC, têm sido discutidos a fim de que possamos utilizar este método da melhor forma que represente as questões fisiológicas [10]. Foi observado neste estudo que diferenças interindividuais podem interferir na análise da VFC, em especial quando realizando comparações entre diferentes sujeitos.

Considerando o primeiro agrupamento descrito, observa-se o relacionamento entre o período respiratório, volume de pico inspiratório e a VFC, em especial para banda HF. Neste caso, períodos respiratórios menores se relacionam a menor energia na banda LF do sinal de VFC ao passo que maiores períodos respiratórios estariam relacionados à banda HF. Tal comportamento pode ser explicado pelo fato de que sujeitos com maiores períodos respiratórios possuem menor frequência respiratória e, em função disto, pode haver deslocamento da ASR da banda HF para a banda LF do sinal de VFC [8].

Alterações na ASR foram relacionadas à modificações no período respiratório dos sujeitos testados [4]. Além disto, não foram encontradas alterações na frequência cardíaca decorrente das mesmas variações do período respiratório [4]. Desta forma, concluiu-se que as variações da ASR seriam dadas pelo período respiratório e não por oscilações da frequência cardíaca [4].

Estudos nos quais o relacionamento entre a frequência respiratória e a ASR foram identificados, utilizaram-se de estatísticas descritivas e medidas de dispersão, como índices para mensurar a ASR [10]. Já estudos que realizaram a decomposição das séries temporais em componentes periódicos foram menos influenciados pela respiração em comparação àqueles que utilizaram medidas globais citadas anteriormente [10]. Neste estudo, no entanto, ao considerarmos o valor médio do espectro de potência, da VFC para as bandas LF e HF, a influência respiratória foi destacada durante a formação de grupamentos.

Nosso estudo identificou a forte influência das variáveis respiratórias na diferenciação entre indivíduos. Quando as variáveis cardiorrespiratórias são analisadas em conjunto, elas demonstram o mesmo comportamento de quando analisadas apenas as variáveis respiratórias. Porém, quando analisadas apenas as variáveis cardiovasculares (iRR e PAS) o agrupamento se torna bem distinto. Esta diferença pode estar relacionada ao fato de sujeitos com padrões respiratórios distintos utilizarem diferentes estratégias cardiovasculares para compensar as diferenças respiratórias. Entre estas

estratégias podemos pensar no mecanismo barorreflexo nas interações causais entre frequência cardíaca e pressão arterial.

Alguns estudos apresentam propostas para correção das diferenças interindividuais no estudo da ASR [10, 11]. Este estudo reforçou que as diferenças interindividuais ocorrem de forma importante por meio dos parâmetros respiratórios, e que, grupos de sujeitos baseados em características comuns, podem ser formados para análises de VFC que levem em consideração as características respiratórias individuais do grupo em questão.

## Agradecimentos

Às agências de fomento à pesquisa brasileiras CAPES, CNPq e FAPERJ pelo apoio financeiro, bem como à Royal Society (UK).

## Referências

- [1] G. G. Berntson, J. T. Bigger, D. L. Eckberg, P. Grossman, P. G. Kaufmann, M. Malik, *et al.*, "Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats," *Psychophysiology*, vol. 34, pp. 623-648, Nov 1997.
- [2] P. Studinger, F. H. Wilhelm, and M. Spoerle, "Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 287, pp. H728-H734, Aug 2004.
- [3] G. Parati, G. Mancia, M. Di Rienzo, P. Castiglioni, J. A. Taylor, and P. Studinger, "Point: Counterpoint: Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation," *Journal of Applied Physiology*, vol. 101, pp. 676-682, Aug 2006.
- [4] S. Ben Lamine, P. Calabrese, H. Perrault, T. P. Dinh, A. Eberhard, and G. Benchetrit, "Individual differences in respiratory sinus arrhythmia," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 286, pp. H2305-12, Jun 2004.
- [5] D. Eckberg, "The human respiratory gate," *Journal of Physiology-London*, vol. 548, pp. 339-352, APR 15 2003 2003.
- [6] T. Ritz, "Studying noninvasive indices of vagal control: The need for respiratory control and the problem of target specificity," *Biological Psychology*, vol. 80, pp. 158-168, Feb 2009.
- [7] R. Stark, A. Schienle, B. Walter, and D. Vaitl, "Effects of paced respiration on heart period and heart period variability," *Psychophysiology*, vol. 37, pp. 302-309, May 2000.
- [8] A. Beda, F. C. Jandre, D. I. W. Phillips, A. Giannella-Neto, and D. M. Simpson, "Heart-rate and blood-pressure variability during psychophysiological tasks involving speech: Influence of respiration," *Psychophysiology*, vol. 44, pp. 767-778, Sep 2007.
- [9] R. A. Johnson and D. W. Wichern, *Applied Multivariate Statistical Analysis*, 6 ed. New Jersey: Pearson Educational, Inc., 2007.
- [10] J. Denver, S. Reed, and S. Porges, "Methodological issues in the quantification of respiratory sinus arrhythmia," *Biological Psychology*, vol. 74, pp. 286-294, FEB 2007 2007.
- [11] B. Johannes and A. W. Gaillard, "A methodology to compensate for individual differences in psychophysiological assessment," *Biol Psychol*, vol. 96, pp. 77-85, Feb 2014.