

Avaliação da complexidade da dinâmica cardiovascular por entropia amostral

Evaluating cardiovascular dynamic complexity using sample entropy

Koichi Sameshima¹, Daniel Yasumasa Takahashi¹, Luiz Antonio Baccalá²

RESUMO

Até os anos 1990 acreditava-se que para manter uma homeostase adequada era preciso que o sistema cardiovascular obedecesse a um ritmo regular, ou seja, um “bom coração” seria aquele capaz de manter um ritmo regular de pouca variabilidade. Contudo, novas abordagens oriundas do estudo de sistemas dinâmicos não-lineares trouxeram evidências teóricas e experimentais mostrando exatamente o contrário: maior adaptabilidade homeostática relaciona-se com uma maior capacidade do sistema cardiovascular em gerar padrões de ritmicidade mais erráticos, de maior complexidade. Assim conjectura-se que um sistema cardiovascular avaliado em repouso, com um padrão dinâmico mais complexo e menos regular, disponha de uma faixa dinâmica mais ampla de adaptação permitindo melhor regulação homeostática. Neste trabalho, demonstra-se a utilidade de medida estatística simples para estimar o grau de complexidade do padrão temporal de ritmicidade cardíaca, denominada entropia amostral, aplicada a dados do repositório *PhysioBank*, disponíveis na Internet. Mostra-se que ela declina com a idade e que é menor em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Por ser facilmente acessível aos clínicos perante a disponibilidade universal de sistemas digitais de monitoração, sugere-se o uso de entropia amostral em protocolos clínicos de hipertensão arterial para, por exemplo, avaliar os efeitos de diversos medicamentos anti-hipertensivos ou de exercícios físicos sobre o padrão de complexidade da dinâmica cardiovascular, analisado em diversas escalas de tempo.

PALAVRAS-CHAVE

Ritmo cardíaco, complexidade, adaptabilidade.

ABSTRACT

Before the 1990's the regular cardiac rhythm was presumed a necessary condition for proper maintenance of cardiovascular homeostasis. However, new tools derived from nonlinear dynamic systems revealed exactly the opposite, i.e. higher homeostatic capability is correlated with cardiovascular system state being able to generate more erratic heart beating rhythm, i.e. with higher complexity when at rest. Thus one may conjecture that a cardiovascular system with higher complexity is able to adapt more easily to a larger dynamic range, allowing better homeostatic control. In this work the usefulness of a simple statistics for measuring complexity in temporal patterns known as sample entropy is reviewed and applied to a collection of data from the electronic free access *PhysioBank* archive. The analyses confirmed that sample entropy declines with age and that it is also significantly diminished in patients with congestive heart failure. Because sample entropy is easily computed using widely available digital monitoring systems, it is possible to suggest its utility in a large range of clinical protocols, such as testing high blood pressure patients for the effect of antihypertensive drugs or physical exercise at multitude of time scales.

KEYWORDS

Cardiac rhythm, complexity, adaptability.

Recebido: 09/01/2005 Aceito: 18/02/2005

1 Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2 Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

Correspondência para: Prof. Dr. Koichi Sameshima. Laboratório de Neurociência Cognitiva e Processamento de Informação Neural, Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo 455 sala 4301 – 01246-903 – São Paulo – SP. Tel. (11) 3066-7155; Fax: (11) 3066-7382; e-mail: ksameshi@usp.br

INTRODUÇÃO

A monitoração eletrocardiográfica contínua mostra que o ritmo de batimento cardíaco instantâneo de uma pessoa saudável, ainda que em completo repouso, apresenta rápidas flutuações. Antes da década de 1990 acreditava-se que a adequada manutenção da homeostase do organismo requeria que o sistema cardiovascular mantivesse um ritmo regular descrito como “ritmo cardíaco sinusal e regular” por cardiologistas em sua rotina de avaliação clínica. Neste conceito clínico clássico, implicitamente um “bom coração” é aquele capaz de manter um ritmo regular de pouca variabilidade em lapsos curtos e médios de observação. No entanto, com os avanços proporcionados pelas abordagens de sistemas dinâmicos não-lineares e métodos de análise de séries temporais associados a esses conceitos, acumulam-se evidências experimentais indicando exatamente o contrário. Maior e mais rápida adaptabilidade do sistema cardiovascular de um indivíduo mais saudável se relacionam à geração de padrões de ritmicidade cardíaca mais erráticos, mais irregulares e de maior complexidade em repouso. Uma confirmação indireta vem da observação de que o coração de idosos ou de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), que apenas se adaptam adequadamente dentro de uma faixa dinâmica restrita, caracteriza-se justamente por apresentar um padrão de batimentos mais homogêneos, mais regular, de variabilidade mais previsível, ou seja, de menor complexidade quando em repouso.

Assim pode-se conjecturar que um sistema cardiovascular avaliado em repouso, com padrão dinâmico mais complexo e menos regular disponha de faixa dinâmica mais ampla de adaptação permitindo melhor regulação homeostática. Dentro desta linha de raciocínio, uma medida estatística de complexidade por meio de um índice simples poderia ser útil e interessante como indicador na avaliação clínica ou na monitoração em unidades de tratamento intensivo de pacientes com algum problema cardiovascular, por exemplo, ICC, isquemia ou arritmias cardíacas. Há também algumas evidências de que a complexidade da dinâmica cardiovascular declina com o envelhecimento¹.

Neste contexto, cabem diversos questionamentos do ponto de vista de correlacionar estados cardíacos mais saudáveis com diversos tipos de práticas esportivas, investigando, por exemplo, quais seriam o tipo e grau de exercício físico mais adequados para preservar, ou mesmo aumentar, a complexidade dinâmica do sistema cardiovascular e, por conseguinte, a saúde cardiovascular na senescência. Hoje, esta questão poderia ser respondida por meio de estudos epidemiológicos de difícil avaliação devido à influência de múltiplos fatores sobre os quais não se tem controle experimental adequado. Do ponto de vista clínico, um protocolo experimental mais atraente seria

aquele em que cada indivíduo fosse seu próprio controle, pois isto facilitaria a avaliação separada de cada um dos fatores.

O presente trabalho tem o intuito de mostrar a viabilidade e utilidade de uma medida estatística simples ao alcance de clínicos ou fisiologistas, pela disponibilidade de medidas contínuas e automatizadas de diversas variáveis fisiológicas feitas por meio de sistemas de aquisição digital de sinais, bastante disseminados em laboratórios de pesquisa e em ambientes hospitalares.

Para se determinar o grau de complexidade ou irregularidade do padrão temporal de ritmicidade cardíaca, aplicou-se o conceito de entropia proveniente da termodinâmica e teoria da informação. Embora haja diversas maneiras de defini-la operacionalmente, empregou-se aqui uma medida estatística relacionada com a entropia de Kolmogorov conhecida como entropia amostral². A entropia amostral deriva da entropia aproximada³ em que se introduziu aperfeiçoamento para análise de amostras finitas^{2,4}.

MÉTODO

ROTINA COMPUTACIONAL

A entropia amostral é uma família infinita de estatística cujo valor depende da escolha de valores de seus parâmetros m , r e N , explicados a seguir. Qualitativamente a entropia amostral é um método que avalia a similaridade temporal de uma série de N pontos. Assim, quanto maior a similaridade dentro da série temporal entre seqüências de comprimento m , menor será o valor de entropia amostral. O parâmetro r corresponde à fração do desvio padrão (dp) do segmento da série temporal em análise que será usado como medida de similaridade, isto é, se a diferença máxima entre cada um dos m elementos de pares de seqüências em comparação for menor que r versus dp , consideram-se as duas seqüências similares. Por fim, “EnAm (m , r , N)” é o negativo do logaritmo natural da probabilidade condicional que duas seqüências similares por m pontos permaneçam similares no ponto seguinte, em que a autocomparação não é incluída no cálculo da probabilidade². A rotina de cálculo computacional da entropia amostral, EnAm, foi implementada em MATLAB (Mathworks Inc., EUA) e pode ser apreciada no Apêndice.

Fruto de experiências prévias dos autores e de relatos na literatura, neste trabalho adotaram-se $m = 2$ e $r = 0,15$ ^{2,3,5,6}. Na escolha do tamanho de segmento, N , consideraram-se dois aspectos: primeiro, tomar o menor segmento possível que permitisse monitorar a flutuação da complexidade em escala de tempo pequena; e, em segundo lugar, ter um segmento suficientemente longo para obter uma estimativa consistente^{3,7,8}. A prática demonstra que a escolha de $N > 128$ conduz a estimativas consistentes da entropia amostral.

Assim a estatística particular adotada foi EnAm ($m = 2$, $r = 0,15$, $N = 180$)^{2,5,6}.

Utilizou-se SPSS versão 10 para análises estatísticas.

DADOS UTILIZADOS

Para exemplificar a utilidade da medida de complexidade pelo cálculo da entropia amostral, usaram-se dados de intervalo RR obtidos de registros de eletrocardiograma por "Holter", publicamente disponibilizados na rede mundial, de 20 indivíduos normais e de 29 pacientes com ICC^{1,9}.

Os registros de aproximadamente 24 horas de duração de 20 indivíduos normais do grupo-controle (sete do sexo masculino, na faixa etária de 26 a 67 anos, e 13 do sexo feminino, de 20 a 50 anos) foram obtidos do banco de dados *MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database*.

Os registros de ICC, com duração idêntica são do *Congestive Heart Failure RR Interval Database* perfazendo oito homens com idades de 39 a 68 anos e duas mulheres com 38 e 59 anos, além de 19 registros de indivíduos com gênero não documentado. Os pacientes estão considerados segundo as classes funcionais da *New York Heart Association* em grau I (quatro indivíduos), grau II (oito indivíduos) e grau III (17 indivíduos)¹, mas para a presente análise todos foram alocados em um único grupo ICC.

Segundo as informações do repositório *PhysioBank*, o tempo de batimento cardíaco nos registros de ambos os bancos de dados foi inicialmente obtido por procedimento automatizado e posteriormente corrigido manualmente para se determinar o intervalo RR de batimento cardíaco.

Todos os arquivos utilizados aqui, listados na tabela 1, podem ser obtidos no repositório *PhysioBank*¹.

As médias de idade entre os dois grupos são estatisticamente diferentes, $p < 0,001$, pelo teste t para amostras independentes (Tabela 2).

ANÁLISE DOS DADOS

A entropia amostral foi calculada a cada 180 intervalos RR, que em um indivíduo com frequência cardíaca média de 80 bpm corresponde a um segmento de 135 segundos, resultando em aproximadamente 640 valores de entropia amostral para cada indivíduo. Para os mesmos segmentos, determinaram-se a frequência cardíaca média e o desvio padrão da frequência cardíaca (para fins de comparação com a entropia amostral).

Tabela 1. Lista de arquivos do *PhysioBank* utilizados.

Controle	ICC		
16265	19090	cht201	cht216
16272	19093	cht202	cht217
16273	19094	cht203	cht218
16420	19140	cht204	cht219
16483	19830	cht205	cht220
16539		cht206	cht221
16773		cht207	cht222
16786		cht208	cht223
16795		cht209	cht224
17052		cht210	cht225
17453		cht211	cht226
17693		cht212	cht227
18177		cht213	cht228
18184		cht214	cht229
19088		cht215	

Controle - banco de dados MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database; ICC - banco de dados Congestive Heart Failure RR Interval Database, ambos do repositório PhysioBank - <http://physionet.incor.usp.br/physiobank/database/>.

Utilizando os mesmos conjuntos de dados determinou-se também a diferença entre intervalos RR consecutivos. Tal medida pode ser interpretada como aceleração cardíaca instantânea. Este procedimento de pré-processamento é comumente utilizado para subtrair tendências de variações lentas de séries temporais, e serve para restringir a análise dos sinais ao seu caráter de flutuação rápida, sem destruir o padrão de complexidade da seqüência original do batimento cardíaco.

A figura 1 mostra um resultado típico de análise de um trecho de registro de aproximadamente 110 minutos, em que segmentos de 180 batimentos consecutivos, sem sobreposição, foram utilizados para cálculos da frequência cardíaca média e da entropia amostral.

Para cada indivíduo, calcularam-se a entropia amostral, a média da frequência cardíaca e a aceleração cardíaca de cada segmento de 180 batimentos cardíacos, bem como a frequência cardíaca e o desvio padrão dos batimentos cardíacos. As comparações das médias entre os grupos dos valores das entropias amostrais, frequência cardíaca e seu desvio padrão

Tabela 2. Comparação da média das idades entre os dois grupos.

	Média	desvio padrão	P
Controle (N=20)	55,20	11,60	< 0,001
ICC (N=29)	36,80	11,32	

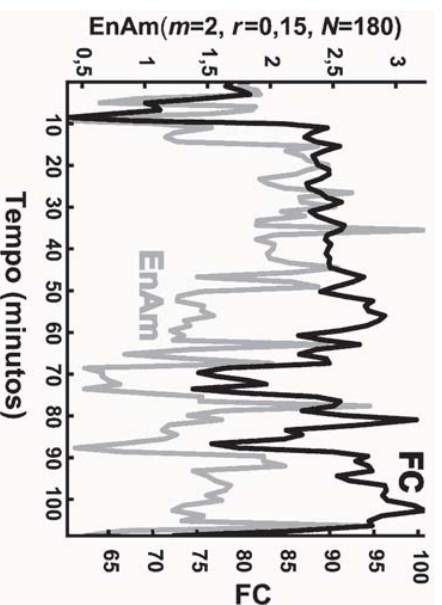


Figura 1. Evoluções temporais da entropia amostral da frequência cardíaca instantânea (linha cinza), EnAm ($m = 2, r = 0,15, N = 180$), e da frequência cardíaca média de segmentos de 180 batimentos (linha preta) de um indivíduo do grupo-controle (arquivo "16265.atr"). Note-se que a entropia amostral não varia conjuntamente com a frequência cardíaca.

foram realizadas por meio do teste *t* para amostras independentes. Calcularam-se também os coeficientes de correlação de Pearson entre todas essas variáveis, mais a idade.

Tabela 3. Comparações de diversas variáveis entre grupos Controle e ICC.			
	Controle	ICC	P
EnAm FC	1,5340	1,0459	<0,001
EnAm dFC	1,7993	0,9713	<0,001
FC	91,79	88,01	0,264
dp FC	1,80	0,97	0,367

Controle – grupo de pacientes normais saudáveis; *ICC* – grupo de pacientes com histórico de insuficiência cardíaca congestiva;

EnAm FC – entropia amostral da frequência cardíaca; *EnAm dFC* – entropia amostral da aceleração cardíaca; *FC* – frequência cardíaca;

dp FC desvio padrão da frequência cardíaca; *p* – níveis de significância da comparação entre grupos-controle e ICC pelo teste *t* de duas amostras.

Tabela 4. Coeficientes de correlação de Pearson (r_p) entre idade, medidas de entropia amostral e de frequência cardíaca.

	Idade	EnAm FC	EnAm dFC	FC
EnAm FC	-0,486**			
EnAm dFC	-0,584**	0,956**		
FC	0,001	0,243	0,270	
ep FC	0,109	0,015	-0,003	0,422**

EnAm FC – entropia amostral da frequência cardíaca; *EnAm dFC* – entropia amostral da aceleração cardíaca; *FC* – frequência cardíaca;

ep FC – erro padrão da frequência cardíaca; **correlação significativa com $p < 0,01$.

RESULTADOS

As comparações das médias entre os grupos estão sumariadas na tabela 3. Mostrou-se que há diferença significativa entre os valores das entropias amostrais da frequência e da aceleração cardíacas, mas não foi possível rejeitar a hipótese nula de que a frequência cardíaca e o seu desvio padrão sejam iguais para os dois grupos considerados.

A análise de correlação de Pearson (Tabela 4) mostrou que há correlações negativas significativas entre idade e os valores das entropias amostrais, o que também é mostrado no gráfico de dispersão da figura 2. Portanto, para esta amostra de registros analisados, a complexidade da dinâmica cardiovascular decai significativamente com o envelhecimento. Observa-se também forte correlação positiva entre as entropias amostrais da frequência cardíaca e da aceleração cardíaca, mas não entre a frequência cardíaca ou seu desvio padrão com a idade. Não se constatou presença de correlação significativa entre a frequência cardíaca e as entropias amostrais, demonstrando que as entropias amostrais não estão correlacionadas com a frequência cardíaca, confirmando os resultados mostrados na figura 1. Em outras palavras, o nível de complexidade cardiovascular não está correlacionado com a frequência cardíaca média.

A seguir, ajustou-se o modelo de regressão logística utilizando como variáveis independentes a idade, as entropias amostrais da frequência e aceleração cardíacas, frequência

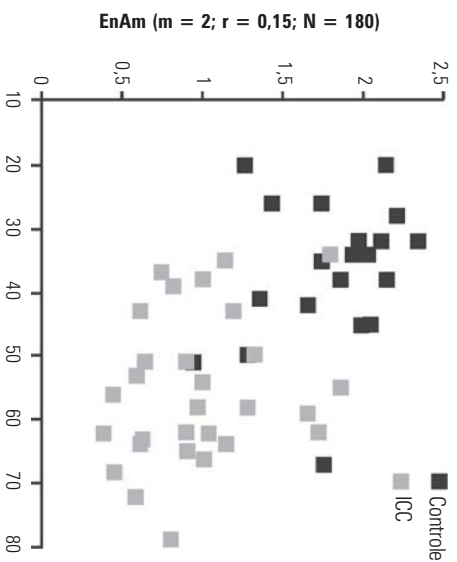


Figura 2. Gráfico de dispersão mostrando a presença de correlação linear negativa (coeficiente de correlação de Pearson $r_p = 0,584$) entre a entropia amostral da aceleração cardíaca e a idade dos indivíduos normais, do grupo-controle, (■) e pacientes com ICC (■). Note-se que os indivíduos do grupo normal são mais jovens que os indivíduos do grupo ICC.

cardíaca e seu erro padrão, e como variável dependente o diagnóstico dos indivíduos (correspondente ao grupo-controle ou com ICC). Utilizaram-se os algoritmos *backward stepwise* e *forward stepwise* para ajuste, obtendo-se o mesmo modelo em ambos os casos. O modelo final ajustado com regressão logística apresentou como variáveis explicativas apenas a idade e a entropia amostral da aceleração cardíaca. O teste de ajuste do modelo de Hosmer-Lemeshow indicou que o modelo alcançou um ajuste adequado para os dados considerados. Este modelo de predição apresentou sensibilidade de 93% e especificidade de 80% (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Apesar da aparente simplicidade dos procedimentos de análise, e da própria rotina computacional de cálculo de complexi-

dade preconizados neste trabalho, a experiência dos autores mostra que a complexidade estimada pela entropia amostral/ aproximada está consistentemente correlacionada com estados fisiológicos, quer seja em análise de variáveis cardiovasculares, quer em análise de eletroencefalogramas^{5,10,11}. Recomendase o uso da entropia amostral, pois a entropia aproximada requer cuidado na escolha do parâmetro r^2 .

Quando se analisam dados gerados a partir de modelos matemáticos em que se pode manipular a complexidade das séries temporais geradas, a estimativa da entropia amostral correlaciona-se consistentemente com a irregularidade ou imprevisibilidade da série, mas não a entropia aproximada^{2,3,5,8,9}.

A vantagem principal da entropia amostral é fornecer estimativas consistentes a partir de segmentos curtos de séries temporais associadas a estados fisiológicos bem definidos. Isto torna esta medida útil para detectar rápidas alterações de complexidade em avaliações intra-indivíduos, por exemplo, em ambiente de UTI ou na resposta dinâmica do sistema cardiovascular sob estresse de esforço numa esteira rolante.

Embora esperada, a significativa correlação negativa entre a idade e a entropia amostral da frequência cardíaca instantaânea com os dados de um banco de dados disponível reforça a utilidade dessa abordagem no estudo do sistema cardiovascular. Ainda maior correlação foi constatada quando se correlacionou a idade com a entropia amostral calculada sobre os dados de aceleração da frequência cardíaca. É necessária cautela ao analisar os resultados obtidos deste conjunto de dados, pois se juntaram dados de dois grupos heterogêneos, Controle e com ICC, e há viés de distribuição de idade nos dois grupos. Apesar disso, a modelagem estatística por regressão logística demonstrou que idade e entropia amostral da aceleração da frequência cardíaca são importantes fatores para se discriminar os grupos estudados. Resta, assim, convidar a comunidade clínica a realizar estudos, não somente correlacionando entropia amostral de variáveis cardiovasculares com a idade em indivíduos saudáveis, mas também em pacientes com histórico de hipertensão arterial, controlada ou não, sob o efeito de medicamentos utilizados e de prática de exercícios físicos.

A medida da complexidade determinada pela entropia amostral aplica-se a quaisquer séries temporais de variáveis biofísicas. Além da frequência cardíaca, outras variáveis do sistema cardiovascular, da atividade elétrica cerebral, do eletromiograma etc. também podem ser objeto de análise. A medida de entropia amostral e outros métodos de análise de sistemas dinâmicos não-lineares permitem explorar uma infinidade de possíveis marcadores do estado clínico de pacientes representados pelo nível de complexidade dos sinais que apresentaram^{8,9,12,13}.

Tabela 5. Relação entre o número de indivíduos previstos como controle e ICC pelo modelo de regressão logística em relação ao diagnóstico clínico.

	Predito pelo modelo	
	Controle	ICC
Controle	16	4
ICC	2	27

Controle – grupo-controle; ICC – grupo insuficiência cardíaca congestiva.

Sameshima K, Takahashi DY, Baccalá IA

Apêndice

Código MATLAB (www.mathworks.com) para cálculo de entropia amostral segundo o algoritmo descrito por Richman e Moorman (2000). Neste código, a normalização da série temporal é feita na primeira linha de comando.

```
function s=EnAm(X,r,m);
%/*
% * EnAm
% * Entropia amostral, como descrito em Richman e Moorman (2000)
% * Am. J. Physiol. Heart, Circ. Physiol., 278:H2039-H2049.
% * A sintaxe é s = ENAM(X,r,m), em que X é a série temporal,
% * r, a lista de resolução em fração do desvio padrão e
% * m, o comprimento das seqüências a serem comparadas.
% */
```

```
X=(X-mean(X))/std(X); % Normalização de dados para N(0,1)
N=length(X); % Número de elementos da série temporal X.
Nr=length(r); % Iniciando contadores Bm e Am.
Bm=zeros(1,length(Nr));
Am=zeros(1,length(Nr));
for i=1:(N-m),
    Xmi(1:m) = X(i:i+m-1);
    Xmmi(1:m+1) = X(i:i+m);
    for j=[1:i-1 i+1:(N-m) ], % X(j=i) não é considerado. (*)
        Xmj(1:m) = X(j:j+m-1);
        Xmmj(1:m+1) = X(j:j+m);
        dmaxm=max(abs(Xmi-Xmj));
        dmaxmm=max(abs(Xmmi-Xmmj));
        Bm=Bm+(r>dmaxm);
        Am=Am+(r>dmaxmm);
    end;
end;
s=-log(Am./Bm); % Entropia amostral, log = logaritmo natural.
```

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goldberger A, Amaral L, Glass L, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* 2000;101:E215-20.
- Richman J, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol*. 2000;278:H2039-49.
- Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2297-301.
- Grassberger P. Finite sample corrections to entropy and dimension estimates. *Phys Lett A* 1988;128:369-73.
- Sameshima K. *Sistemização da análise correlativa computacional dos eletrocardiogramas neurais do rato em sono e vigília* [Tese de doutoramento apresentado ao Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas], São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 1992.
- Pincus SM, Viscarello RR. Approximate entropy: A regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:249-55.
- Pincus SM, Gladstone IM, Ehrenkranz RA. A regularity statistic for medical data analysis. *J Clin Monit* 1991;7:335-45.
- Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: What does regularity quantify? *Am J Physiol* 1994;266:HI 643-HI 656.
- Seely A, Macklem P. Complex systems and the technology of variability analysis. *Critical Care* 2004;8:R367-R84.
- Griffin M, O'Shea T, Bissonette EA, Harrell Jr FE, Lake DE, Moorman JR. Abnormal heart rate characteristics preceding neonatal sepsis and sepsis-like illness. *Pediatr Res* 2003;53:920-6.
- Javorka M, Zila I, Balhárek T, Javorka K. Heart rate variability and post-exercise recovery. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:991-1000.
- Kaplan DT, Glass L. Direct test for determinism in a time series. *Phys Rev Lett* 1992;68:427-30.
- Sugihara G, May RM. Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature* 1990;344:734-41.