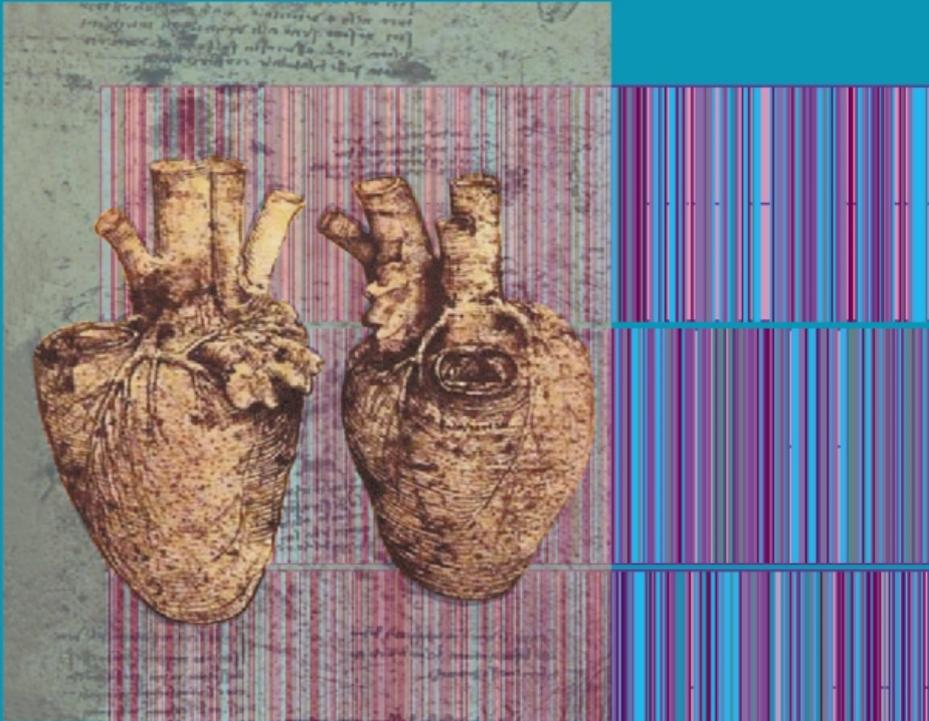
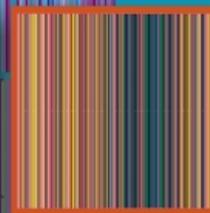
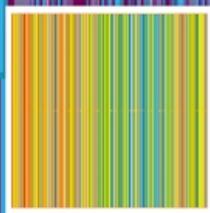
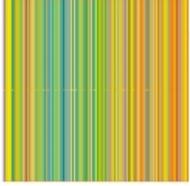


Multifractalidade do Ritmo Cardíaco



Luís A. Nunes Amaral¹
Plamen Ch. Ivanov²
Shlomo Havlin³
Ary L. Goldberger⁴
H. Eugene Stanley⁵





Estudos recentes de sinais fisiológicos sugerem a existência de uma estrutura fractal nestes sinais. Investigámos as propriedades fractais do ritmo cardíaco de indivíduos sem doenças cardiovasculares e concluímos que são necessários inúmeros expoentes para caracterizar essas propriedades. Este resultado indica, surpreendentemente, que o ritmo cardíaco não é meramente monofractal mas é, de facto, multifractal. Investigámos também a alteração da multifractalidade do ritmo cardíaco para pacientes com cardiopatia isquémica – uma grave doença cardiovascular – e utilizámos essas diferenças para separar sequências de intervalos entre batimentos do coração de indivíduos pertencentes a cada um dos dois grupos, saudável ou com doenças cardiovasculares.

O interesse dos físicos por questões biológicas ou médicas é já de longa data. Também de longa data são as interacções entre físicos e médicos ou biólogos. Talvez o exemplo mais célebre seja a colaboração de Francis Crick (que começou como físico) com James Watson [1] que, num curto período de tempo, levou à descoberta da estrutura de dupla hélice do ADN.

Muitas das contribuições da Física para a Medicina e a Biologia têm sido na área da instrumentação ou na solução de questões de ordem mecânica ou electromagnética em processos biológicos. Mais recente é a aplicação de conceitos desenvolvidos na área da Física Estatística a questões biológicas. Surpreendentemente, várias destas aplicações têm vindo a questionar

paradigmas vigentes em Biologia e Medicina. Em particular, o conceito de homeostase – que constitui uma referência fundamental em Medicina, e expressa a convicção de que os organismos vivos funcionam em equilíbrios estáveis onde qualquer flutuação é rapidamente suprimida – tem vindo a ser posto em causa por novas descobertas.

Para alguém que tenha estudado Física não será surpresa que os processos biológicos decorram fora de equilíbrio. Essa é afinal uma consequência das leis da Termodinâmica. Mais surpreendente é que certos sinais fisiológicos, como o ritmo cardíaco, não sejam o mero “tic-tac” dum metrónomo, mas possuam características em comum com os “ruídos” num circuito eléctrico ou numa linha telefónica.

Esta observação será talvez surpreendente para muitos físicos. Afinal todos recordamos o modo como Galileu terá descoberto a independência do período da amplitude de oscilação do pêndulo: Galileu terá calculado o período dos candelabros da catedral de Pisa contando os batimentos do seu coração. Relendo a história, não podemos deixar de ficar impressionados com a calma de Galileu, a quem a excitação da descoberta não alterou o ritmo cardíaco...



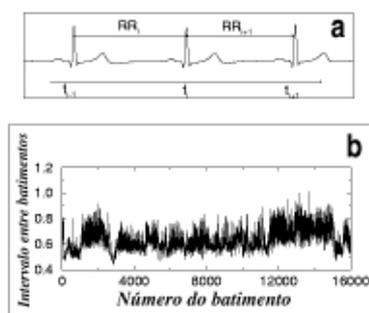


FIGURA 1: Variabilidade do ritmo cardíaco

a) Representação esquemática de um electrocardiograma. Os diversos picos e vales do sinal têm nomes característicos. Por exemplo, nos Estados Unidos, os picos com maior amplitude são designados por "R". A nossa análise baseia-se na hipótese de que os batimentos normais são todos equivalentes e que a única informação relevante é o intervalo de tempo entre batimentos. Por essa razão, medimos o intervalo entre os picos R de dois batimentos sucessivos.

b) Sequência temporal de intervalos entre batimentos. A sequência apresentada neste gráfico é de um indivíduo sem doenças cardiovasculares e tem a duração de 16 000 batimentos, ou seja, aproximadamente 3 h. Os pormenores a ter em atenção nesta figura são os seguintes: (i) a grande variabilidade do intervalo entre batimentos (neste caso variam entre 0,45 s e 1,0 s); (ii) a não-estacionaridade da média e variância locais (na região em torno do batimento 1000 tanto a média como a variância são significativamente menores do que na região em torno do batimento 12 000); e (iii) a brusquidão das transições entre regiões aproximadamente estacionárias. Estes três aspectos demonstram a complexidade e não-estacionaridade do ritmo cardíaco.

De facto, o intervalo entre batimentos do coração de um mesmo indivíduo em estado de saúde normal, pode variar de forma bastante significativa. Por exemplo, valores entre os 0,4 s e os 1,6 s são perfeitamente normais (ver Fig. 1). Além disso, as séries são claramente não-estacionárias [2]; tanto o valor médio como a variância dos intervalos entre batimentos variam durante o dia de forma não periódica. Séries temporais de longa duração revelam também que a variabilidade do ritmo cardíaco é extremamente complexa.

Esta observação foi quantificada recentemente. Em meados da década de 80, Kobayashi e Musha (na altura estavam no Instituto de Tecnologia de Tóquio) detectaram um decaimento em lei de potência do espectro de frequências: $S(f) = f^{-\beta}$ onde o expoente $\beta=1$ caracteriza o decaimento. Este resultado, que foi mais tarde estabelecido de forma mais rigorosa por membros do nosso grupo, indica que não existe nenhuma frequência privilegiada ou dominante. Logo, todas as frequências ou escalas temporais estão presentes no sinal. Por outras

palavras, o ritmo cardíaco de indivíduos sem doenças do sistema cardiovascular é fractal [3].

A descoberta da fractalidade do ritmo cardíaco originou grande interesse no estudo das propriedades das flutuações em sinais fisiológicos e do que, até então, tinha sido considerado mero ruído sem interesse. Uma história reveladora do desinteresse até então da comunidade médica pelo estudo das flutuações do ritmo cardíaco refere-se ao importante estudo epidemiológico de Framingham, que detectou muitas das correlações hoje aceites entre alimentação e doenças cardiovasculares [4]. Os autores deste estudo gravaram os electrocardiogramas de um grande número de pessoas mas, em vez de guardar os sinais para posterior análise, limitaram-se a registar os valores da média e variância, tendo destruído os sinais para poupar espaço de arquivo.

Recentemente, os investigadores nesta área têm analisado séries temporais de intervalos entre batimentos com o duplo objectivo de decifrar os mecanismos do controlo, pelo sistema nervoso central, do ritmo cardíaco e de desenvolver técnicas numéricas de diagnóstico e prognóstico de doenças cardiovasculares. Muitas das técnicas até agora utilizadas foram desenvolvidas no contexto da Física Estatística e da análise de sinais com ruído. O trabalho mais recente no nosso laboratório tem aplicado técnicas oriundas do estudo de objectos fractais e de fenómenos críticos para abordar as duas facetas deste problema: o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico e a investigação da influência do sistema nervoso central no ritmo cardíaco.

Nesta linha, o nosso recente artigo na "Nature" [5] aborda as limitações da descrição fractal do ritmo cardíaco. Mais concretamente, a hipótese de que o ritmo cardíaco é monofractal significa que um único expoente - por exemplo, o expoente β que caracteriza a lei de potência do espectro de frequências - é suficiente para descrever as propriedades fractais do sinal. Isto é, as propriedades fractais do sinal não têm dependências temporais. Como a Fig. 1 torna claro, esta hipótese é no mínimo questionável quando consideramos a não-estacionaridade do ritmo cardíaco.

Para testar a estacionaridade das propriedades fractais do ritmo cardíaco, analisámos sequências de 6 horas para 18 indivíduos sem doenças cardiovasculares. O objectivo é determinar o grau de variabilidade das propriedades fractais "locais" para cada um dos indivíduos na nossa base de dados e comparar essa variabilidade com a observada para sinais monofractais com o mesmo número de pontos. Para esse fim, utilizámos o formalismo multifractal.

O formalismo multifractal e respectivas técnicas de implementação atingiram a maioria há várias décadas para o caso de objectos ou estruturas. Em contraste, para o caso de sinais, só recentemente foram desenvolvidas e aplicadas técnicas apropriadas (ver trabalhos do grupo de Alain Arneodo, na Universidade de Bordéus [6]).

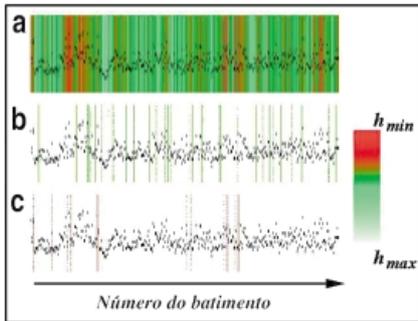


FIGURA 2: Multifractalidade do ritmo cardíaco

a) Representação gráfica do valor local dos expoentes $h(i)$ ao longo da sequência para o sinal apresentado na Fig. 1b. A variabilidade do valor local do expoente local de Hurst é aparente. Para melhor caracterizar as propriedades desta variabilidade, apresentamos em b e c as regiões do sinal com valores específicos de h representados pelas cores verde e vermelho, respectivamente. Estas regiões evocam imagens de poeiras fractais, o que sugere que a melhor forma de as caracterizar é através da sua dimensão fractal $D(h)$.

A motivação do formalismo multifractal para sinais é a determinação das propriedades fractais locais do sinal (ver Fig. 2). Em princípio, poderíamos dividir o sinal a analisar em diferentes segmentos $i=1, \dots, N$. Para cada segmento i determinaríamos então, por exemplo, o valor do expoente β . Na prática, o método tem que ser bastante mais complexo. Basta ver que, para determinar β com o mínimo de precisão, necessitamos de um segmento bastante longo, mas se o segmento for longo não estamos a determinar o valor “local” do expoente β mas sim a sua média numa certa região.

Após obtermos os valores locais $\beta(i)$ temos que quantificar a sua variação temporal. Várias possibilidades poderiam ser consideradas, por exemplo a variância em torno do valor médio $\beta_{ave} = \frac{1}{N} \sum \beta(i)$. Na prática, a quantidade que nos proporciona maior informação acerca do sistema é a dimensão fractal do conjunto dos segmentos com um dado valor β_0 do expoente $\beta(i)$. Para entender o que isto significa consideremos a Fig. 2. Nesta figura, mostramos resultados não para o valor do expoente $\beta(i)$ mas para o de um outro expoente $h(i)$, dito expoente local de Hurst em analogia com o expoente introduzido por Hurst [7] no estudo das flutuações do caudal do Nilo (ver descrição por Mandelbrot desta descoberta [8]).

Na Fig. 2a mostramos $h(i)$ para o ritmo cardíaco de um dos indivíduos na nossa base de dados. É evidente que $h(i)$ tem uma forte dependência temporal. Para entender melhor a estrutura fractal do sinal, o passo seguinte é considerar as regiões com um dado valor h_0 de $h(i)$. As Figs. 2b-c mostram o resultado de seleccionar apenas segmentos com um valor específico de $h(i)$, neste caso, correspondendo aos valores de h codificados com as cores vermelho e verde. Para os leitores familiarizados com o trabalho de Mandelbrot [8], as figuras talvez evoquem as representações de “poeiras” fractais, de que o conjunto de Cantor é um exemplo. Em vista desta similaridade, o passo seguinte deve ser óbvio [9]: calcular a dimensão fractal das “poeiras” correspondentes a cada um dos valores de h !

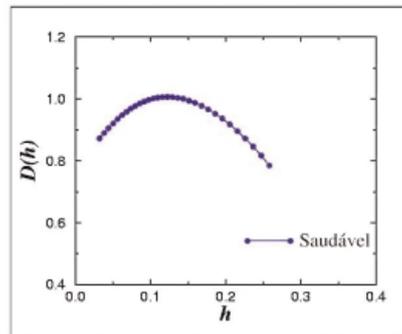


FIGURA 3: Multifractalidade de indivíduos saudáveis

Dimensões fractais dos segmentos com um dado valor do expoente local de Hurst. A curva apresentada é a média sobre todos os 18 indivíduos sem doenças cardiovasculares. Para poder comparar este resultado com o que seria obtido para um monofractal, note que um sinal monofractal determinístico e com um número infinito de pontos teria $D(h=H)=1$ e seria igual a zero para todos os outros valores de h . Para um monofractal estocástico e/ou com número finito de pontos, $D(h)$ seria diferente de zero para uma estreita gama de valores de h centrada em H . No caso do ritmo cardíaco de indivíduos sem doenças cardiovasculares a curva $D(h)$ toma valores não nulos num intervalo com comprimento 0,25 – significativamente maior do que o comprimento do intervalo para um monofractal estocástico com o mesmo número de pontos (cerca de 0,05).

A Fig. 3 mostra o resultado dos cálculos indicados. Três aspectos da curva $D(h)$ são dignos de nota. O primeiro é que, em contraste com o caso de um sinal monofractal a que corresponderia uma função $D(h)$ com um só ponto em $D(h=H)=1$, a curva obtida toma valores não nulos num intervalo bastante amplo, indicando que uma gama significativa de valores de h está presente no ritmo cardíaco. O segundo é que os valores de h com valores da dimensão fractal mais elevados estão centrados em volta de 0,1, o que é consistente com o valor medido antes por

investigadores que supuseram a monofractalidade do ritmo cardíaco. O terceiro é que todos os valores de h detectados são inferiores a $1/2$, indicando anti-correlações. Isto é, intervalos entre batimentos do coração que estão de momento a tornar-se mais longos prenunciam um decréscimo futuro destes intervalos.

A Fig. 3 mostra que o ritmo cardíaco de indivíduos sem doenças cardiovasculares é um sinal multifractal. Podemos então colocar a questão das implicações deste facto. Um aspecto importante é a complexidade do controlo, pelo sistema nervoso central, dos batimentos do coração. O facto de o ritmo cardíaco ser fractal por si só implica que nenhuma escala temporal é favorecida ou “especial”. A multifractalidade do ritmo cardíaco diz-nos que não só nenhuma escala temporal é favorecida, mas também que existe mais do que uma forma de organização das escalas temporais acessíveis ao sistema nervoso central para controlo do ritmo cardíaco. Parece-nos evidente que este grau de flexibilidade tem de conferir grandes vantagens evolutivas. Consideremos três situações distintas:

- (i) ter de correr para atravessar a estrada devido à aproximação de um carro,
- (ii) ter de iniciar uma corrida de 100 metros,
- (iii) ter de iniciar uma corrida de 800 metros.

Em todos os três casos, o sistema nervoso central tem de ser capaz de fazer uma mudança brusca do ritmo cardíaco, mas em cada um dos três casos são bastante diferentes (i) o grau de surpresa em relação à necessidade de acelerar o ritmo cardíaco, (ii) a expectativa da duração do esforço, e (iii) a taxa de aceleração do ritmo cardíaco. No entanto, o sistema nervoso central tem que “saber” adaptar-se a cada uma dessas situações.

Outra implicação dos nossos resultados é que a identificação da saúde com um estado de equilíbrio parece bastante desajustada. De facto, a saúde deverá ser identificada com um estado fora do equilíbrio mas em que os sistemas de controlo são capazes de responder de forma eficaz aos constantes estímulos do meio ambiente. Este resultado sugere ainda que a “doença” pode ser vista como uma perda de complexidade dos sistemas de controlo e a incapacidade de responder de forma adequada (e flexível) a estímulos.

Para testar esta possibilidade, colocámos a questão do efeito na multifractalidade do ritmo cardíaco de doenças cardiovasculares. A fim de responder a esta questão, o nosso grupo analisou sequências de 6 horas para 12 indivíduos com cardiopatia isquémica (CPI). Este conjunto de doenças – que tem uma elevada taxa de mortalidade – engloba os casos da angina do peito e do enfarte do miocárdio, entre outros.

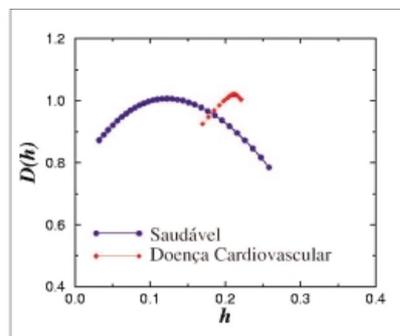


FIGURA 4: Monofractalidade de indivíduos com cardiopatia isquémica (CPI)

Dimensões fractais dos segmentos com um dado valor do expoente local de Hurst. Repetimos a curva da Fig. 3 e apresentamos uma nova curva que é a média sobre todos os 12 indivíduos com CPI. Neste caso, a curva para o grupo com doenças cardiovasculares não pode ser distinguida da curva para um monofractal estocástico com o mesmo número de pontos indicando a perda de multifractalidade do ritmo cardíaco com a CPI.

Na Fig. 4 comparamos as curvas de $D(h)$ para os indivíduos sem doenças cardiovasculares e para os doentes com CPI. Três aspectos desta figura são dignos de nota. O primeiro é que as duas curvas tomam valores não nulos em intervalos distintos. Para o caso dos doentes com CPI só uma pequena região de valores de h tem dimensões fractais significativas. De facto, se comparássemos $D(h)$ para os doentes que sofrem de CPI com o resultado obtido para um sinal monofractal, verificaríamos que ambas tomariam valores não nulos numa mesma região. Este facto sugere que a CPI conduz a uma perda da multifractalidade do ritmo cardíaco. O segundo aspecto é o facto de o “centro de massa” das curvas para os dois grupos de indivíduos ser distinto, num caso 0,1 e no outro 0,25. Isto indica que o ritmo cardíaco de indivíduos sem doenças cardiovasculares é mais anti-correlacionado que para os indivíduos com CPI. Finalmente, o terceiro aspecto é que a diferença entre as curvas $D(h)$ dos dois grupos sugere que a análise de $D(h)$ pode constituir um método potencial de diagnóstico.

Para investigar de forma mais sistemática o potencial de diagnóstico do método multifractal, calculámos, para cada uma das sequências, os valores de várias quantidades. Na Fig. 5 mostramos uma representação tridimensional de cada sequência. O eixo dos xx refere-se à variância da sequência temporal. O eixo dos yy refere-se ao valor do expoente que caracteriza o terceiro momento das flutuações. Finalmente, o eixo dos zz refere-se ao comprimento do intervalo onde a curva $D(h) \neq 0$. Representamos com esferas vermelhas as sequências de doentes com CPI e com esferas azuis as sequências dos indivíduos sem doenças cardiovasculares.

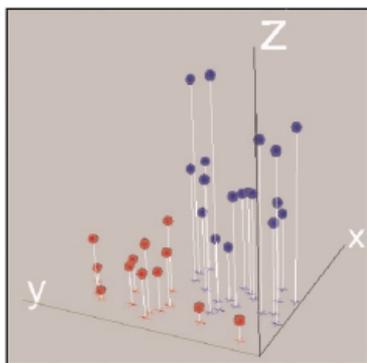


FIGURA 5: O formalismo multifractal e o diagnóstico de doenças cardiovasculares

Representação tridimensional de cada sequência nas nossas bases de dados para indivíduos com CPI e para indivíduos sem doenças cardiovasculares. O eixo dos xx refere-se à variância da sequência temporal. O eixo dos yy refere-se ao valor do expoente que caracteriza o terceiro momento das flutuações. O eixo dos zz refere-se ao comprimento do intervalo onde a curva $D(h)$ toma valores não nulos. Representamos com esferas vermelhas as sequências de doentes com CPI e com esferas azuis as sequências dos indivíduos sem doenças cardiovasculares. A figura mostra que a utilização destes três parâmetros conduz a uma boa separação dos dois grupos. No entanto, é bom notar que, para confirmar a aplicabilidade desta técnica ao diagnóstico ou prognóstico de doenças cardiovasculares, são necessários testes clínicos envolvendo um número muito maior de indivíduos.

A figura demonstra que a utilização destes três parâmetros conduz a uma boa separação dos dois grupos!

Para terminar, relembremos os pontos principais que tentámos transmitir. Em primeiro lugar, os nossos resultados sugerem a possibilidade de desenvolver técnicas automatizadas para avaliação do estado médico de indivíduos com doenças cardiovasculares. Estas técnicas permitiriam importantes poupanças nas medidas preventivas pois os doentes só necessitariam de se deslocar ao hospital caso houvesse agravamento do seu estado. Em segundo lugar, os nossos resultados quantificam a enorme complexidade do controlo pelo sistema nervoso central do ritmo cardíaco. Em contraste com a ideia de equilíbrio e de uma única escala temporal, geralmente associada aos ritmos fisiológicos, mostrámos que existe uma enorme diversidade de escalas temporais e de mecanismos de resposta a estímulos. Ou seja, em vez de se visualizar o ritmo cardíaco como um metrónomo, será mais adequado visualizá-lo como uma enorme orquestra a improvisar sobre uma linha musical.

AGRADECIMENTOS:

Estamos especialmente gratos a A. Bunde, J.M. Hausdorff, J. Mietus, C.-K. Peng, M.G. Rosenblum, e Z. Struzik pelas suas contribuições para o trabalho aqui descrito, e à NSF, à NIH e à FCT/Portugal pelo apoio financeiro concedido.

¹Boston University e Beth Israel Deaconess Medical Center
Dept. of Physics, Boston University, 590 Comm Ave,
Boston, MA 02215, USA,

Email: amaral@buphy.bu.edu

Web: <http://polymer.bu.edu/~amaral/>

²Boston University e Beth Israel Deaconess Medical Center

³Bar-Ilan University

⁴Beth Israel Deaconess Medical Center

⁵Boston University

Referências:

- [1] Watson, J. D. e Crick, F. H. C., "Molecular structure of nucleic acids", *Nature* 171, (1953) 737.
- [2] Kantz, H. e Schreiber, T. "Nonlinear Time Series Analysis" (Cambridge Nonlinear Science Series, 7), Cambridge University Press, Oxford, 1997.
- [3] Kobayashi, M. e Musha, T. "1/f fluctuation of heartbeat period", *IEEE Transactions Biomedical Engineering* 29 (1982) 456; Peng, C.-K., Mietus, J., Hausdorff, J. M., Havlin, S., Stanley, H. E. e Goldberger, A. L., "Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat", *Physical Review Letters* 70 (1993) 1343; Peng, C.-K., Havlin, S., Stanley, H. E. e Goldberger, A. L., "Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary time series", *Chaos* 5 (1995) 82.
- [4] Wilson, W. F. et al., "Prediction of coronary heart disease using risk factor categories", *Circulation* 97 (1998) 1837; Dayton, S. et al., "A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis", *Circulation* 60 (1969) 11-1.
- [5] Ivanov, P. Ch., Amaral, L. A. N., Goldberger, A. L., Havlin, S., Rosenblum, M. B., Struzik, Z. e Stanley, H. E. "Multifractality in human heartbeat dynamics", *Nature* 399 (1999) 461.
- [6] Muzy, J. F., Bacry, E. e Arneodo, A., "Wavelets and multifractal formalism for singular signals: Application to turbulence data", *Physical Review Letters* 67 (1991) 3515; "The multifractal formalism revisited with wavelets", *International Journal Bifurcation and Chaos* 4 (1994) 245.
- [7] Hurst, H. E., "Long-term storage capacity of reservoirs", *Transactions American Society of Civil Engineering* 116 (1951) 770.
- [8] Mandelbrot, B. B. "The Fractal Geometry of Nature", Freeman, W. H., New York, 1983.
- [9] Feder, J., "Fractals", Plenum, New York, 1988.

Crédito da figura da p.4:

Trabalho artístico de Anna Ludwicka (ArtGraph, Varsóvia) com os painéis de cores calculados por Zbigniew R. Struzik (CWI, Amsterdão). Esta ilustração foi submetida para capa da revista "Nature".