

Modelo matemático para a reprodução de sinais de ECG de quadros clínicos reais

Mathematical model for reproducing ECG signals from real clinical conditions

Patrício D.C. dos Reis^{*1}, Fátima E. Cruziniani¹, Lucas E. Bentivoglio¹,
Ronaldo M. Evaristo², Kelly C. Iarosz^{1,3}, Gustavo A. de Sousa⁴, Moacir F. de Godoy⁵,
Antonio M. Batista^{1,6}

¹Universidade Estadual de Ponta Grossa, Programa de Pós-Graduação em Ciências/Física, Ponta Grossa, PR, Brasil.

²Instituto Federal do Paraná, Telêmaco Borba, PR, Brasil.

³Centro Universitário de Telêmaco Borba, Telêmaco Borba, PR, Brasil.

⁴Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Física, Ponta Grossa, PR, Brasil.

⁵Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

⁶Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Matemática e Estatística, Ponta Grossa, PR, Brasil.

Recebido em 27 de novembro de 2023. Revisado em 11 de março de 2024. Aceito em 28 de março de 2024.

As doenças cardiovasculares lideram a causa de mortalidade no mundo. O eletrocardiograma é uma das formas de obter o diagnóstico relacionado a doenças cardíacas. O exame consiste no registro da atividade elétrica do músculo cardíaco por meio de eletrodos posicionados nos braços, pernas e tórax do indivíduo. Neste trabalho estudamos o modelo de McSharry, que é capaz de reproduzir os sinais característicos do eletrocardiograma usando três equações diferenciais acopladas. Adicionando ao modelo um ruído e um termo senoidal, verificamos que essas modificações permitem alterar a característica do sinal de eletrocardiograma. Mostramos que é possível gerar sinais semelhantes àqueles que caracterizam anomalias no sistema cardiovascular. Utilizamos exames reais reportados pela Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro para comparar com os resultados das simulações.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares, Eletrocardiograma, Equações Diferenciais, Métodos Numéricos.

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in the world. The electrocardiogram exam is one of the ways to obtain a diagnosis related to cardiac diseases. The exam consists of recording the electric activity of the heart using electrodes positioned on the arms, legs, and thorax. In this work, we study the McSharry model that is able to mimic the characteristic signals of the electrocardiogram by three differential equations. Considering a noise and a sinusoidal term in the model, we verify that these modifications allow a change to the signal characteristic. We show that it is possible to generate electrocardiogram signals similar to those that characterize cardiovascular diseases. We use real exams reported by Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro to compare with our simulations.

Keywords: Cardiovascular Diseases, Electrocardiogram, Differential Equations, Numerical Methods.

1. Introdução

O coração é um órgão muscular localizado no centro da cavidade torácica e sua função é bombear sangue para os vasos sanguíneos por meio de ciclos de contrações [1]. Os batimentos do coração resultam de um processo de sístole ventricular e diástole ventricular, de modo que o coração trabalha como duas bombas dispostas em série [2]. A quantidade de batimentos cardíacos ao longo de um minuto é denominada frequência cardíaca, a qual é de aproximadamente 70 batimentos por minuto (bpm) para um adulto saudável em repouso [3]. Em 1902, Willen Einthoven [4] idealizou um aparelho para registrar as atividades elétricas do coração, conhecido como eletrocardiógrafo. Os sinais elétricos são captados

através de eletrodos dispostos sobre o tórax, braços e pernas do indivíduo submetido ao exame de eletrocardiograma (ECG).

O aparelho de ECG tem um monitor, fios e eletrodos colocados em posições específicas na superfície da pele. É utilizado gel nos eletrodos para melhorar o contato com a pele e também auxiliar na condutibilidade dos impulsos elétricos. O ECG fornece informações da frequência cardíaca, do eixo elétrico e das ondas relacionadas a ativação dos átrios (onda P) e dos ventrículos (QRS). O laudo é realizado por meio de comparação entre o gráfico obtido com o padrão. Por meio do ECG é possível diagnosticar problemas cardíacos, por exemplo, arritmias, infarto do miocárdio, hipertrofia das cavidades cardíacas, processos inflamatórios no coração e no pericárdio, doenças congênitas, além de problemas específicos como a doença de Chagas. Também é possível

*Endereço de correspondência: patriciodcreis@gmail.com

identificar possíveis distúrbios metabólicos e eletrolíticos bem como alterações devido a medicamentos [5].

No Brasil, entre os anos de 2016 e 2019, houve um aumento da mortalidade causada por Doenças Cardiovasculares (DCV) [6]. Essas anomalias cardíacas representam atualmente 27% do número total de mortes no país, sendo a principal causa de falecimento nacional desde a década de 60 [7]. No ano de 2021, uma nova edição da Estatística Cardiovascular-Brasil (ECB) atualizou o ranking de principais doenças cardiovasculares no país [8]. Com um esforço multi-institucional, a ECB reúne dados do Ministério da Saúde Brasileiro e de outros órgãos governamentais, destacando as principais Doenças Cardiovasculares. Entre elas, destacam-se a Doença Arterial Coronariana (DAC) e a Hipertensão.

A DAC tem sido, ao longo de muitos anos, uma das principais causas de morte de brasileiros [9]. Em um estudo do ano de 2019, o Global Burden of Disease (GBD) apontou que o número de brasileiros portadores da DAC passou de 1,48 milhões no ano de 1990 para mais de 4 milhões em 2019 [10]. Somente em 2019, foram atribuídas 171.246 mortes devido à DAC, o que corresponde a 12% do total de mortes no Brasil e a 43% de mortes por DCV no país [8, 10]. Caracterizando-se como uma insuficiência de irrigação de sangue devido a obstrução das artérias [11], é frequente a ocorrência de Infarto do Miocárdio, Acidente Vascular Encefálico ou Doença Vascular Periférica, tendo início após a meia idade [12].

A segunda doença que se destaca como uma das principais causas de óbito é a Hipertensão. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), anualmente, 7,6 milhões de pessoas morrem devido à Hipertensão, sendo que 80% dessas fatalidades ocorrem em nações em desenvolvimento [13]. No Brasil houve um aumento de 128% no coeficiente de mortalidade, diretamente ligado à Hipertensão [14].

As definições de Hipertensão variam nas diretrizes das principais associações de prevenção de doenças cardíacas, como a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), a Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH), o American College of Cardiology (ACC) e a American Heart Association (AHA) [15]. No entanto, as indicações de tratamento são consistentes e oferecem uma classificação da doença [16].

Nesse sentido, um paciente com pressão arterial em torno de 140/90 mm Hg deve ser submetido a tratamento se o risco cardiovascular for elevado ou se houver danos a órgãos. Para pacientes com grau 1 de pressão arterial, em risco cardiovascular baixo a moderado e sem evidência de danos a órgãos causados pela Hipertensão, a orientação é o tratamento medicamentoso para redução da pressão arterial [15]. Todas as diretrizes concordam que são necessárias múltiplas medições da pressão arterial para um diagnóstico preciso da Hipertensão arterial [17, 18].

Em geral os dados verificados no ECG permitem verificar a existência de irregularidades no funcionamento

do coração, principalmente se tratando da frequência cardíaca, visto que alterações na sua normalidade podem servir como uma ferramenta de predição de patologias [19]. Essa predição baseada na análise da variação de frequência cardíaca se estende até mesmo para quadros clínicos severos, como morte cerebral [20].

Existem evidências de determinismo em sinais relacionados a variabilidade do batimento cardíaco [21]. Quando a série temporal é determinística, análises e técnicas aplicadas em sistemas dinâmicos podem ser utilizadas para estudar sinais cardíacos [22]. Modelos matemáticos determinísticos vêm sendo propostos para descrever o comportamento dinâmico de sinais cardíacos. Vários trabalhos científicos consideram processos dinâmicos não lineares para formular modelos matemáticos para batimentos cardíacos [23]. O panorama da modelagem matemática do funcionamento do coração teve como pioneiro o trabalho de Van der Pol e Van der Mark em 1928, em que os autores propuseram um modelo utilizando osciladores acoplados para representar o nódulo sinoatrial e atrioventricular [24]. Em 1962, Noble introduziu o primeiro modelo matemático para uma célula cardíaca [25]. O modelo do Noble, que considera as correntes iônicas, descreve os potenciais de ação cardíacos e ritmos de marca-passo. Os modelos da célula do ventrículo e do nódulo sinoatrial foram primeiramente publicados em 1977 por Beeler e Reuter [26] e em 1980 por Yanagihara e colaboradores [27], respectivamente. Em 1987, foi apresentado por Hilgemann e Noble um modelo para a célula atrial [28]. O modelo de Van der Pol e Van der Mark foi revisitado por Grudziński e Zebrowski em 2004 [29], onde os autores utilizam o modelo proposto em 1928 para reproduzir a ação do marca-passo natural do corpo. A interação entre o ritmo cardíaco e o marca-passo artificial foi estudada por Greenhut e colaboradores utilizando um modelo de redes estocásticas [30]. Santos e colaboradores propuseram um modelo fenomenológico para o batimento cardíaco utilizando dois osciladores de Van der Pol acoplados, com um estímulo externo simulando a ação de um marca-passo artificial [31]. Um modelo utilizando três osciladores de Van der Pol modificados e acoplados com atraso de tempo foi proposto por Gois e Savi [32] também abrindo a possibilidade da reprodução da ação de uma excitação externa. Tais trabalhos foram estendidos também para a análise de dinâmica do modelo composto por três osciladores [33, 34].

Reproduzimos sinais de ECGs característicos de quadros clínicos reais tomando como ponto de partida um modelo composto por três equações diferenciais acopladas proposto McSharry et al. [35]. Utilizamos ECGs reais publicados mensalmente pela Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ). Consideramos ruído e um termo senoidal ao modelo, permitindo alterar o formato característico do sinal de modo a gerar ECGs com comportamento semelhante àqueles encontrados na literatura.

2. Atividade elétrica do coração

O controle da frequência cardíaca é feito pelo nódulo sinoatrial, que age como um marca-passo natural [36]. O estímulo originado no nó sinoatrial se propaga por fibras específicas até o nódulo atrioventricular e daí segue pelo feixe de His até atingir as fibras de Purkinje, ocorrendo então a contração dos ventrículos. A Figura 1 apresenta uma representação esquemática de um coração humano. O átrio direito recebe o sangue não-oxigenado, o direcionando para o ventrículo direito que bombeia o sangue para os pulmões. O sangue já oxigenado é recebido no átrio esquerdo e enviado ao ventrículo esquerdo, que conduz o sangue oxigenado para o corpo através da artéria aorta [1].

Um ciclo característico de ECG apresenta três formas de onda básicas, a onda P, o complexo QRS e a onda T [37]. A Figura 2 mostra um ciclo de ECG de um indivíduo adulto saudável, apresentando as formas de onda P, Q, R, S e T. A onda P representa o processo de despolarização e contração dos átrios, de modo que nesse momento o sangue passa para os ventrículos. O complexo QRS representa a contração ventricular do coração, onde o sangue é bombeado para os pulmões e resto do corpo. Por fim, a onda T representa a repolarização ventricular e relaxamento do músculo cardíaco, preparando o coração para um novo ciclo.

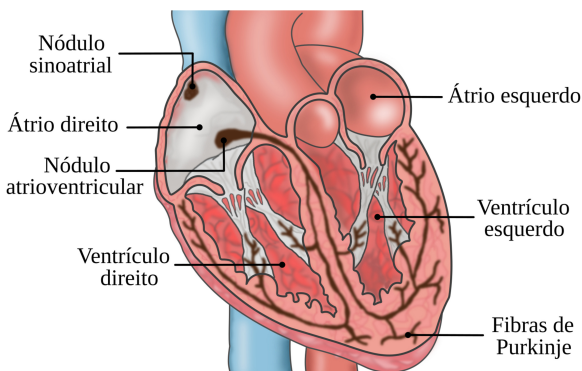


Figura 1: Representação esquemática de um coração humano.

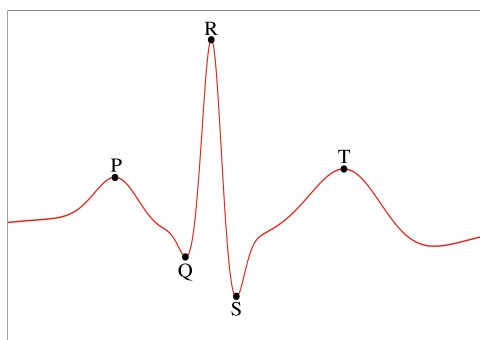


Figura 2: Representação esquemática do ciclo de ECG característico de um indivíduo adulto saudável.

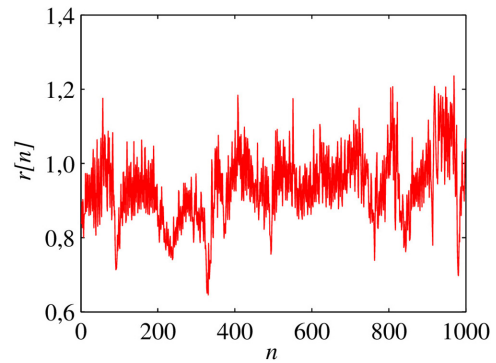


Figura 3: Tacograma RR característico de um adulto saudável contendo 1000 batimentos cardíacos [38].

A frequência cardíaca, avaliada por meio dos intervalos entre os picos R, de um indivíduo saudável deve estar entre 50 e 100 bpm. A série temporal oriunda desses intervalos é chamada de tacograma RR, podendo ser denotado por $r[n]$, em que $0 \leq n \leq N - 1$ [38]. A Figura 3 mostra um tacograma RR extraído de dados experimentais de um adulto saudável, contendo $N = 1000$ batimentos cardíacos.

Para o estudo gráfico do tacograma RR é utilizado o gráfico de Poincaré. Esse método mostra a dispersão entre o valor de uma série temporal no instante n e o próximo valor no instante $n + 1$ [38, 39]. O gráfico de Poincaré do tacograma RR experimental [38] é mostrado na Figura 4.

Quando a série temporal apresenta autocorrelação entre as amostras, essa representação gráfica revela algum tipo de formato geométrico entre os pontos. No caso do tacograma RR de sujeitos saudáveis, os pontos $(r[n], r[n + 1])$ se distribuem dentro de uma elipse, como é mostrado na Figura 4. Essa elipse é traçada no gráfico de Poincaré pelo método dos mínimos quadrados.

Através desse gráfico os cardiologistas avaliam o índice de largura menor da elipse (SD1), relativo à variação de frequência cardíaca a curto prazo, e o índice de

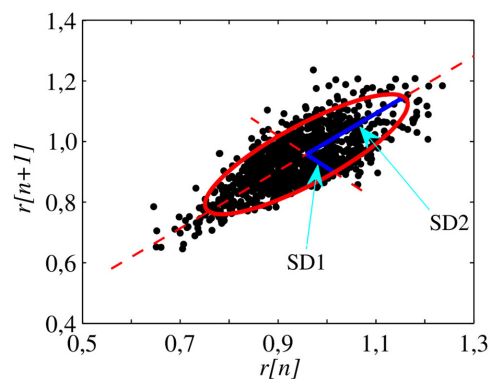


Figura 4: Gráfico de Poincaré de um tacograma RR de um indivíduo saudável contendo 1000 batimentos cardíacos e os índices avaliados por cardiologistas [38].

comprimento da elipse (SD2), relacionado com a variação de frequência cardíaca a longo prazo [40]. Esses índices são calculados por

$$SD1 = \frac{\sqrt{2}}{2}SD (r [n] - r [n + 1]) \tag{1}$$

e

$$SD2 = \sqrt{2SD (r [n])^2 - \frac{1}{2}SD (r [n] - r [n + 1])^2}, \tag{2}$$

onde SD representa o desvio padrão amostral, calculado para uma série temporal $x[n]$ por

$$SD (x [n]) = \sqrt{\frac{1}{N - 1} \sum_{n=0}^{N-1} (x [n] - \bar{x})^2}, \tag{3}$$

com N representando o número de amostras da série temporal e \bar{x} sua média amostral. Para o tacograma mostrado na Figura 3, cujo gráfico de Poincaré é mostrado na Figura 4, tem-se $SD1 = 48,76ms$ e $SD2 = 124,64ms$. Em [38] verifica-se, via dados experimentais, que sujeitos saudáveis devem possuir $SD1 = (38,86 \pm 19, 64)ms$ e $SD2 = (75,64 \pm 28,20)ms$.

3. Modelo matemático para geração do ECG

Utilizamos um modelo de três equações diferenciais ordinárias acopladas baseado em escalonamentos e deslocamentos de exponenciais gaussianas introduzido pioneiramente por McSharry et al. [35] e revisado por Evaristo et al. [41],

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \gamma x - 2\pi y, \\ \dot{y} &= \gamma y + 2\pi x, \\ \dot{z} &= z_0 - z - \sum_i a_i \Delta\theta_i e^{-\frac{\Delta\theta_i^2}{2b_i^2}}, \end{aligned} \tag{4}$$

com $i \in \{P, Q, R, S, T\}$, $\gamma = 1 - \sqrt{x^2 + y^2}$, $\Delta\theta_i = (\theta - \theta_i) \bmod 2\pi$ e $\theta = \arctg2(y, x)$ [35]. Os parâmetros a_i , b_i e θ_i são apresentados na Tabela 1. O ciclo limite no plano formado pelas variáveis x e y corresponde a um intervalo RR ou um batimento cardíaco. A variável z simula um sinal de ECG com PQRST. As exponenciais gaussianas e os respectivos parâmetros são ajustados de acordo com um espectro de potência de um tacograma RR real. Os parâmetros a_i , b_i e θ_i estão relacionados a amplitude, largura e posição das formas de onda, respectivamente.

Neste trabalho consideramos uma frequência cardíaca sinusal de 60 batimentos por minuto, referente a um ser humano saudável [4]. Para casos gerais, considerando variações na frequência cardíaca média, recomendamos as referências já citadas [35, 41].

Por fim, $z_0 = A \text{sen}(2\pi f_r t)$ reproduz a ação da respiração do sujeito no ciclo cardíaco, onde $A = 0,15mV$ e

Tabela 1: Parâmetros do modelo apresentado no conjunto de equações (4).

Índice (i)	θ_i	a_i	b_i
P	-60°	1,2	0,25
Q	-15°	-5,0	0,1
R	0°	30,0	0,1
S	15°	-7,5	0,1
T	90°	0,75	0,4

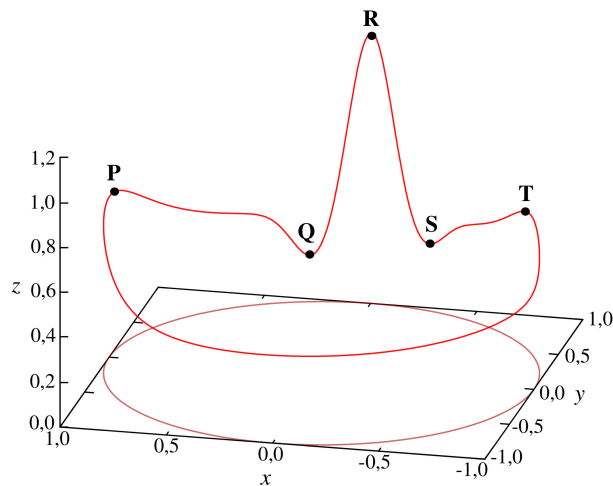


Figura 5: Trajetória gerada pelo modelo dinâmico.

$f_r = 0,25Hz$ para 15 respirações por minuto com baixa intensidade. O sinal de eletrocardiograma é a variável $z(t)$ que neste trabalho obtemos integrando o sistema de equações (4) [42]. A Figura 5 apresenta um plano de fase tridimensional com a trajetória gerada pelo modelo dinâmico, contendo um ciclo característico de ECG.

4. Modelo com ruído e um termo senoidal

Consideramos a adição de ruído e um termo senoidal ao modelo de McSharry denotado no sistema de equações (4), que assim toma a forma

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \gamma x - 2\pi y + A_1 \xi + B \text{sen}(u), \\ \dot{y} &= \gamma y + 2\pi x + A_2 \xi, \\ \dot{z} &= z_0 - z - \sum_i a_i \Delta\theta_i e^{-\frac{\Delta\theta_i^2}{2b_i^2}} + A_3 \xi, \\ \dot{u} &= \omega, \end{aligned} \tag{5}$$

onde A_1 , A_2 e A_3 são as amplitudes dos ruídos, enquanto ξ é um ruído gaussiano com média zero e variância igual a um. Com relação ao termo senoidal, B é a amplitude e ω é a frequência. Para a solução das equações diferenciais estocásticas utilizamos o método numérico de Euler-Maruyama [43] em linguagem C. A motivação da modificação se origina do aumento da riqueza de comportamentos oriundos do modelo original,

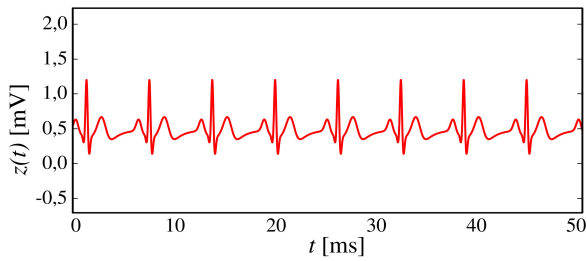


Figura 6: ECG correspondente a um indivíduo saudável. Os parâmetros utilizados estão descritos na Tabela 1.

permitindo a reprodução de sinais característicos de diversos diagnósticos de quadros extraídos da análise de ECGs. A Figura 6 mostra um sinal $z(t)$ obtido por meio do conjunto de Equações 4 sem o termo senoidal. O sinal descreve um ECG de um indivíduo saudável.

O termo senoidal pode ser interpretado como uma alteração matemática no modelo, bem como estar relacionado ao comportamento dinâmico devido a marca-passos cardíacos. O marca-passo, célula marca-passo natural ou dispositivo cardíaco eletrônico implantável, controla os batimentos cardíacos. Dependendo dos parâmetros B e ω do termo senoidal, é possível reproduzir não somente sinais de ECGs de pessoas saudáveis, mas também sinais de arritmias cardíacas.

A Figura 7(a) apresenta um ECG de um caso clínico referente a uma paciente de 73 anos portadora de Hipertensão Arterial Sistêmica Grave relatado na Sessão Clínica Mensal da SOCERJ, intitulado Bloqueio Trifascicular e Repolarização Ventricular [44]. O trecho do ECG mostrado em (a) é referente ao artigo mencionado. É observado que a altura da onda R é menor do que a profundidade da onda S, o que implica em um complexo QRS negativo. Para realizar uma reprodução semelhante ao sinal apresentado em (b) consideramos $\omega = 1,0$ e $B = 6,0$.

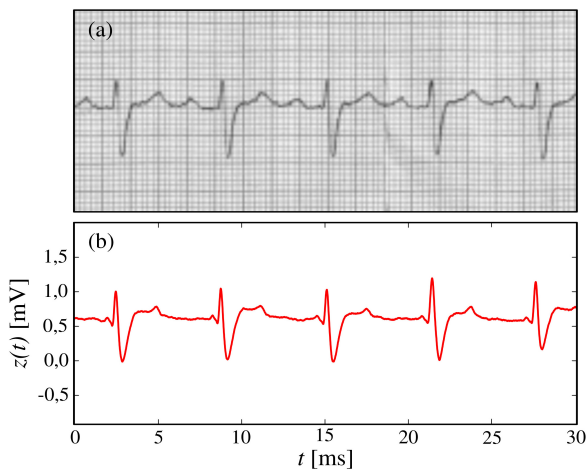


Figura 7: (a) ECG de um quadro clínico real e (b) ECG gerado pelo modelo a partir de $A_1 = 0,1$, $A_2 = 0,01$, $A_3 = 0$, $\omega = 1,0$ e $B = 6,0$.

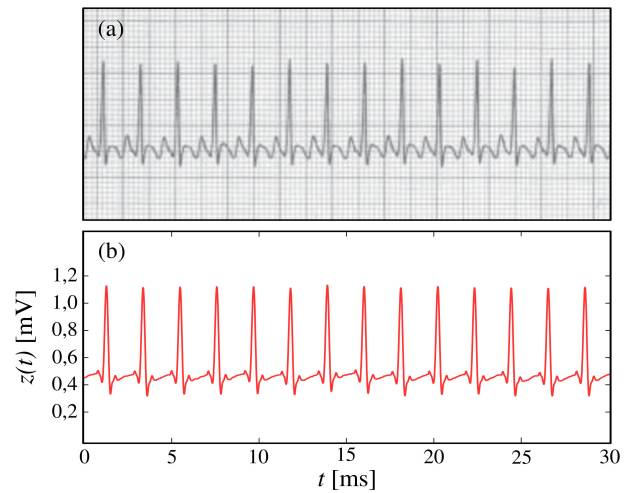


Figura 8: (a) ECG de um quadro clínico real e (b) ECG gerado a partir de $A_1 = 0,003$, $A_2 = 0,003$, $A_3 = 0,003$, $\omega = 3,0$ e $B = 3,0$.

A Figura 8 mostra em (a) um trecho do ECG referente a uma paciente com 3 meses de idade apresentando insuficiência cardíaca congestiva [45]. Neste sinal é identificado um ritmo de taquicardia atrial com 187 bpm. Ocorrem ondas P pontiagudas, o complexo QRS é estreito e há uma grande amplitude das ondas S e R. Para $\omega = 3,0$ e $B = 3,0$ foi possível reproduzir o sinal de ECG, como mostrado em (b).

Na Figura 9(a) observamos o ECG de um paciente de 45 anos, tabagista, hipertenso e com histórico familiar de doença coronariana, que apresentava dor torácica de início súbito num intervalo de 4 horas [46]. Esse ECG apresenta um dos tipos de formas do segmento ST que têm sido descritos na doença coronariana, chamado de *tombstoning*. Para reproduzir um sinal de ECG com formato semelhante, utilizamos $\omega = 0,003$ e $B = 0,65$ (Figura 9(b)).

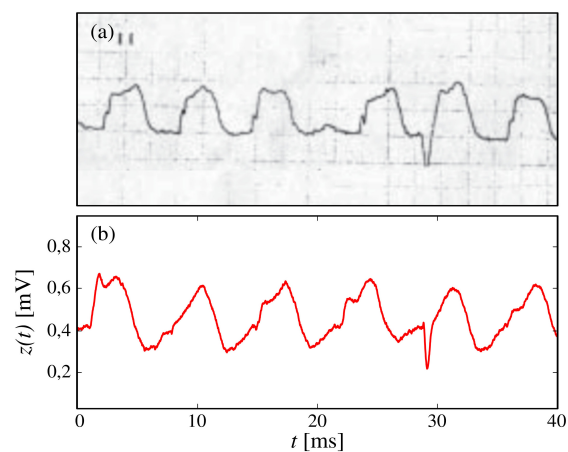


Figura 9: (a) ECG de um quadro clínico real e (b) ECG gerado a partir de $A_1 = 0,012$, $A_2 = 0,0012$, $A_3 = 0,015$, $\omega = 0,003$ e $B = 0,65$.

5. Conclusões

O coração é um órgão muscular responsável por bombear o sangue. Em uma pessoa saudável adulta em repouso, a frequência cardíaca não ultrapassa 100 batimentos por minuto. Modelos matemáticos vêm sendo propostos para investigar a dinâmica do sistema cardíaco.

Neste trabalho, estudamos um sistema de equações diferenciais que considera modulações exponenciais gaussianas. Dependendo dos valores dos parâmetros, o sistema reproduz sinais de eletrocardiograma (ECG). Consideramos ruídos e um termo senoidal para investigar os efeitos no ECG obtido por meio do modelo matemático. O ruído pode ser devido a processos estocásticos internos e externos do sistema cardíaco. O termo senoidal pode ser associado com um marca-passo, um aparelho que emite estímulos elétricos.

Comparamos qualitativamente os sinais de ECG obtidos pelas simulações com alguns eletrocardiogramas da literatura. Variando a amplitude e a frequência do termo senoidal, observamos que é possível gerar sinais cujo formato se assemelha com os encontrados em quadros clínicos reais. Mostramos que um ruído permite um melhor ajuste entre os sinais de ECG simulados e os coletados na literatura. Utilizamos exames de ECG relacionados a Hipertensão, Doença Arterial Coronariana e Bloqueio Trifascicular Ventricular.

Realizamos uma primeira análise qualitativa dos resultados das nossas simulações. Verificamos uma boa concordância com alguns sinais reais de ECG. Como trabalho futuro, planejamos utilizar métodos estatísticos para comparar as soluções do modelo com dados experimentais de sinais cardíacos.

Agradecimentos

Agradecemos aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e Fundação Araucária. Também gostaríamos de agradecer ao Grupo 105 (www.105groupscience.com).

Referências

- [1] D.U. Silverthorn, em: *Fisiologia humana: uma abordagem integrada*, editado por D.U. Silverthorn (Artmed, Porto Alegre, 2017).
- [2] A.A. Oliveira e F.H.C. Neto, em: *Anatomia e fisiologia: a incrível máquina do corpo humano*, editado por A.A. Oliveira e F.H.C. Neto (EdUECE, Fortaleza, 2015).
- [3] J.E. Hall, *Tratado de Fisiologia Médica* (Elsevier, São Paulo, 2016).
- [4] J. Feldman e G.P. Goldwasser, *Revista da SOCERJ* **17**, 251 (2004).
- [5] S.K. Berkaya, A.K. Uysal, E.S. Gunal, S. Ergin, S. Gunal e M.B. Gulmezoglu, *Biomedical Signal Processing and Control* **43**, 216 (2018).
- [6] M.C.S. Pellense, M.S. Amorim, E.S.O. Dantas, K.T.S. Costa e F.B. Andrade, *Ciência Plural* **7**, 3 (2021).
- [7] W.R.A. Assis Jr. e C.D.S. Pereira, *UNISANTA BioScience* **12**, 2 (2023).
- [8] G.M.M. Oliveira, L.C.C. Brant, C.A. Polanczyk, D.C. Malta, A. Biolo, B.R. Nascimento, M.F.M. de Souza, A.R. de Lorenzo, A.A.P. Fagundes Júnior, B.D. Schaan et al., *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **118**, 115 (2022).
- [9] T.C. Bruno, M.S. Bittencourt, A.V.L. Quindim, I. Santos, P. Lotufo, I. Bensenor e A. Goulart, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **117**, 978 (2021).
- [10] T. Vos, S.S. Lim, C. Abbafati, K.M. Abbas, M. Abbasi, M. Abbasifard, M. Abbasi-Kangervari, H. Abbastabar, F. Abd-Allah, A. Abdelalim et al., *The Lancet* **396**, 10258 (2020).
- [11] R.A. Pinho, M.C. Araújo, G.L.M. Ghisi e M. Benetti, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **94**, 4 (2010).
- [12] A. Alves e I.R. Marques, *Revista Brasileira de Enfermagem* **6**, 62 (2009).
- [13] T. Khan, *Global report on Hypertension* (World Health Organization, Switzerland, 2003).
- [14] W.K.S. Barroso, C.I.S. Bortolotto, M.A. Mota-Gomes, A.A. Brandão, A.D.M. Feitosa, C.A. Machado, C.E. Poli-de-Figueiredo, C. Amodeo, D. Mion Júnior, E.C.D. Barbosa et al., *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **3**, 116 (2020).
- [15] S. Browsers, I. Sudano, Y. Kobubo e E.M. Sulaica, *The Lancet* **398**, 249 (2021).
- [16] M.T. Crim, S.S. Yoon, E. Ortiz, H.K. Wall, S. Schober, C. Gillespie, P. Sorlie, N. Keenan, D. Labarthe e Y. Hong, *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* **5**, 343 (2012).
- [17] A.V. Chobanian, *Medical Clinics of North America* **101**, 219 (2017).
- [18] J.A. Whitworth e J. Chalmers, *Clinical and Experimental Hypertension* **26**, 747 (2004).
- [19] L.C.M. Vanderlei, C.M. Pastre, R.A. Hoshi, T.D. Carvalho e M.F. Godoy, *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery* **24**, 2 (2009).
- [20] S.T. Silva, M.F. Godoy, M.L. Gregório, R.L. Viana e A.M. Batista, *Chaos, Solitons and Fractals* **171**, 113388 (2023).
- [21] M.E.D. Gomes, A.V.P. Souza, H.N. Guimarães e L.A. Aguirre, *Chaos* **10**, 398 (2000).
- [22] Z. He, W. Pei, L. Yang, S.S. Hull e J.Y. Cheung, *International Journal of Bifurcation and Chaos* **12**, 2967 (2002).
- [23] L. Glass, P. Hunter e E.A. McCulloch, *Theory of Heart: Biomechanics, Biophysics, and Nonlinear Dynamics of Cardiac Function* (Springer-Verlag, Heidelberg, 1991).
- [24] B. Van der Pol e J. Van der Mark, *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* **6**, 763 (2009).
- [25] D. Noble, *The Journal of Physiology* **160**, 317 (1962).
- [26] G.W. Beeler e H. Reuter, *The Journal of Physiology* **268**, 177 (1977).
- [27] K. Yanagihara, A. Noma e H. Irisawa, *The Japanese Journal of Physiology* **30**, 841 (1980).
- [28] D.W. Hilgemann e D. Noble, *Proceedings of the Royal Society B* **230**, 163 (1987).
- [29] K. Grudziński e J.J. Zebroski, *Physical Review A* **336**, 153 (2004).

- [30] S.E. Greenhut, J.M. Jenkins e R.S. MacDonald, IEEE Transactions on Biomedical Engineering **40**, 6 (1993).
- [31] A.M. dos Santos, S.R. Lopes e R.L. Viana, Physica A **338**, 335 (2004).
- [32] S.R.F.S.M. Gois e M.A. Savi, Chaos, Solitons and Fractals **41**, 2553 (2009).
- [33] B.B. Ferreira, A.S. Paula e M.A. Savi, Chaos, Solitons and Fractals **44**, 587 (2011).
- [34] B.B. Ferreira, M.A. Savi e A.S. Paula, Physica Scripta **89**, 105203 (2014).
- [35] P.E. Mcsharry, G.D. Clifford, L. Tarassenko e L.A. Smith, IEEE Transactions on Biomedical Engineering **50**, 289 (2003).
- [36] D.E. Mohrman e L.J. Heller, *Fisiologia Cardiovascular* (Mc-Graw-Hill, Porto Alegre, 2008).
- [37] D. Dubin, *Interpretação rápida do ECG* (Editora de Publicações Científicas, São Paulo, 1996).
- [38] R.M. Evaristo, *Modelo matemático para o estudo da variabilidade da frequência cardíaca*. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Paraná (2017).
- [39] K.A. Golinska, Studies in Logic, Grammar and Rhetoric **35**, 117 (2013).
- [40] B. Roy e S. Ghatak. Arquivos Brasileiros de Cardiologia **101**, 10 (2013).
- [41] R.M. Evaristo, A.M. Batista, R.L. Viana, K.C. Iarosz, J.D. Szezech Jr. e M.F. Godoy, Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation **57**, 415 (2018).
- [42] A.M. Batista, S.L.T. Souza, K.C. Iarosz, A.C.L. Almeida, J.D. Szezech Jr., E.C. Gabrick, M. Mugnaine, G.L. Santos e I.L. Caldas, Revista Brasileira de Ensino de Física **44**, e20210171 (2021).
- [43] G. Maruyama, Rendiconti del Circolo Matematico di Palermo **4**, 48 (1955).
- [44] H.H. Veloso e P. Ginefra, Revista da SOCERJ **18**, 569 (2005).
- [45] L.A. Christiani e E.C. Barbosa, Revista da SOCERJ **18**, 357 (2005).
- [46] M.Y. Monteiro Filho, G.P. Goldwasser e P. Ginefra, Revista da SOCERJ **19**, 440 (2006).