

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

ÊNFASE: PROCESSAMENTO DIGITAL DE SINAIS

**ESTUDO CLÍNICO DO PADRÃO
QUANTITATIVO DO EEG NORMAL E DO
COMA**

Paulo Antonio Guimarães Bettero

Orientador: Prof. Dr. João Batista Destro Filho

Uberlândia – MG

Julho, 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA
ÊNFASE: PROCESSAMENTO DIGITAL DE SINAIS

ESTUDO CLÍNICO DO PADRÃO QUANTITATIVO DO EEG NORMAL E DO COMA

Paulo Antonio Guimarães Bettero

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência, área de concentração: Processamento Digital de Sinais.

Orientador: Dr. João Batista Destro Filho.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

ÊNFASE: PROCESSAMENTO DIGITAL DE SINAIS

ESTUDO CLÍNICO DO PADRÃO QUANTITATIVO DO EEG NORMAL E DO COMA

Paulo Antonio Guimarães Bettero

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência, área de concentração: Processamento Digital de Sinais.

Orientador: Dr. João Batista Destro Filho.

Membros da Banca:

Prof. Dr. João Batista Destro Filho (Orientador –
FEELT - UFU)

Jose Hiroki Saito Computação UFSCar (Membro
da Banca – UFSCar)

Lucio Pereira Neves
(Membro da Banca – UFU)

Marcos Campos
(Membro da Banca – HC-UFU)

Lúcio Borges de Araujo UFU –
(Membro da Banca – UFU)

Uberlândia-MG

Julho, 2020.

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

B565 Bettero, Paulo Antonio Guimarães, 1981-
2020 ESTUDO CLÍNICO DO PADRÃO QUANTITATIVO DO EEG NORMAL
E DO COMA [recurso eletrônico] / Paulo Antonio Guimarães
Bettero. - 2020.

Orientador: João Batista Destro Filho.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Engenharia Biomédica.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.527>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Engenharia biomédica. I. Destro Filho, João Batista, 1970-,
(Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação
em Engenharia Biomédica. III. Título.

CDU: 62:61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica
 Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 3N, Sala 115 - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3239-4761 - www.ppgeb.feelt.ufu.br - ppegb@feelt.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Engenharia Biomédica				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 059, PPGEB				
Data:	Vinte e um de julho de dois mil e vinte	Hora de início:	08:00	Hora de encerramento:	12:15
Matrícula do Discente:	11722EBI007				
Nome do Discente:	Paulo Antônio Guimarães Bettero				
Título do Trabalho:	Estudo clínico do padrão quantitativo do EEG normal e do coma				
Área de concentração:	Engenharia Biomédica				
Linha de pesquisa:	Sistemas Computacionais e Dispositivos Aplicados à Saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Aplicações clínicas do EEG para o estudo de indivíduos normais e pacientes em estado de coma				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Google Meet em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, assim composta: Professores Doutores: Jose Hiroki Saito - UFSCAR; Lucio Pereira Neves - INFIS/UFU; Marcos Campos - GESPR/UFU; Lucio Borges de Araujo - FAMAT/UFU; João Batista Destro Filho - FEELT/UFU orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Dr(a). João Batista Destro Filho, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado(a).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Lucio Pereira Neves, Professor(a) do Magistério Superior**, em 21/07/2020, às 14:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucio Borges de Araujo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 21/07/2020, às 14:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jose Hiroki Saito, Usuário Externo**, em 21/07/2020, às 14:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Batista Destro Filho, Professor(a) do Magistério Superior**, em 21/07/2020, às 20:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcos Campos, Médico(a)**, em 21/07/2020, às 21:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2149059** e o código CRC **96FB8086**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA
ÊNFASE: PROCESSAMENTO DIGITAL DE SINAIS

ESTUDO CLÍNICO DO PADRÃO QUANTITATIVO DO EEG NORMAL E DO COMA

Paulo Antonio Guimarães Bettero

Dr. João Batista Destro Filho
Orientador

Dr. José Roberto Camacho
Coordenador do curso de Pós-Graduação

Uberlândia – MG
Julho, 2020.

Agradecimentos

Agradeço acima de todos a Deus pela possibilidade de trilhar tão longa e não menos desafiadora jornada a qual me propus.

Agradeço à minha família que é certamente o maior motivo pelo qual eu me embrenho em cada novo desafio sem dele sequer supor um desfecho.

Agradeço a minha esposa Fernanda pela eterna e amável convivência e aos meus filhos Paulo Antonio e Guilherme pelos abraços e sorrisos diários com os quais pude nutrir minha disposição de nunca desistir do caminho.

Agradeço à colega de trabalho Patrícia Costa, pelo registro de cada eletroencefalograma e pela incansável disposição de sempre obter o melhor traçado possível.

Agradeço à Izabella e à Camila pelo grande empenho no processamento de sinais, sem os quais essa dissertação não seria possível.

Agradeço ao professor João Batista Destro Filho, pelas pacientes e longas discussões técnicas, com as quais pude realmente aprender muito, mas sobretudo pela flexibilidade junto a minha intensiva carga de trabalho, que sem dúvidas, foi o principal fator para que este trabalho se concretizasse.

Resumo

O EEG é uma ferramenta frequentemente utilizada para a definição diagnóstica e prognóstica de pacientes com doenças neurológicas, crônicas ou agudas. Recentemente, com o advento da digitalização do exame, pôde-se ampliar a análise do registro, sobretudo a partir da quantificação dos sinais. Esse fato propiciou a possibilidade de melhor avaliar as ondas elétricas de alta frequência e baixa amplitude, tais como as ondas Gama e Supergama, tanto em indivíduos neurologicamente normais quanto em pacientes doentes, principalmente naqueles com alterações de consciência. O objetivo deste trabalho foi analisar comparativamente os sinais elétricos provenientes dos EEGs de dois grupos de pacientes, cada qual com 25 indivíduos, de modo que um compreendia indivíduos saudáveis enquanto o outro continha pacientes com alterações do nível de consciência, internados em UTI. Os registros de cada grupo foram analisados individualmente com quantificadores no domínio da frequência e tempo-frequência, depois foram comparados e submetidos a análises estatísticas. Os resultados demonstraram ampla variação na potência e distribuição de frequências de ondas eletroencefalográficas entre os dois grupos, com ênfase para a contribuição das ondas Gama e Supergama. Além disso, houve um achado surpreendente: o aumento crescente no sentido crânio-caudal das médias de VAP, de modo que a máxima variação de PCP das medianas entre os dois grupos ocorreu na região posterior.

Palavras-chave: EEG. Coma. Gama. Supergama.

Abstract

EEG is a tool frequently used for the diagnostic and prognostic definition of patients with neurological, chronic or acute diseases. Recently, with the advent of digitalization of the exam, it has been possible to expand the analysis of the record, especially based on the quantification of signals. This fact provided the possibility to better evaluate the high frequency and low amplitude electric waves, such as the Gamma and Supergamma waves, both in neurologically normal individuals and in sick patients, especially in those with alterations in consciousness. The objective of this work was to comparatively analyze the electrical signals from the EEGs of two groups of patients, each with 25 individuals, so that one comprised healthy individuals while the other contained patients with altered level of consciousness, admitted to the ICU. The records of each group were analyzed individually with quantifiers in the domain of frequency and time-frequency, then they were compared and subjected to statistical analysis. The results showed wide variation in the power and frequency distribution of electroencephalographic waves between the two groups, with emphasis on the contribution of the Gamma and Supergama waves. In addition, there was a surprising finding: the increasing cranial-caudal increase in VAP means, so that the maximum PCP variation of the medians between the two groups occurred in the posterior region.

Keywords: EEG. Coma. Gamma. Supergamma.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EEG – Eletroencefalograma

TCE – Trauma Crânio Encefálico

AVE - Acidente Vascular Encefálico

ME – Morte Encefálica

SUS – Sistema Único de Saúde

HFO – High Frequency Oscillations

FR – *Fast Ripples*

ILAE –International League Against Epilepsy

SOZ – Seizure Onset Zone

REM – Rapid Eyes Moviment

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

EcoG – Eletrocorticograma

TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

SARA – Substância Ativadora Reticular Ascendente

CEP – UFU – Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia

SI – Sistema Internacional

PCP - Porcentagem da Contribuição de Potência

PSD –Power Spectral Density

A – Amplitude Total

N – Tamanho da Amostra

Max – Valor Máximo

Min – Valor Mínimo

Md – Mediana

Qx – Valor de Quartis

Px – Valor de Percentis

M – Média Aritmética

DP – Desvio Padrão

EP – Erro Padrão

Var – Variância

CV – Coeficiente de Variação

CA – Coeficiente de Assimetria

CC – Coeficiente de Curtose

VAP – Variação Percentual do PCP

DPMd – Desvio Padrão da Mediana

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....	12
1.1 INTRODUÇÃO.....	12
1.2 JUSTIFICATIVA	15
1.3 OBJETIVOS.....	15
1.4 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO.....	16
CAPÍTULO 2 – OSCILAÇÕES DE ALTA FREQUENCIA	18
2.1 INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO DE HFO	18
2.2 RESULTADOS CLÍNICOS IMPORTANTES	23
2.3 METODOLOGIA	26
2.4 PROBLEMAS	28
CAPÍTULO 3 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SISTEMÁTICA DA APLICAÇÃO DAS FAIXAS GAMA E SUPER GAMA NAS DIVERSAS PATOLOGIAS NEUROLÓGICAS	29
3.1 INTRODUÇÃO.....	29
3.2 CONCEITO DE POTENCIAIS DE CAMPOS LOCAIS	31
3.3 ESTADO DA ARTE/ PATOLOGIAS.....	32
3.4 CONCLUSÃO GERAL.....	39
CAPÍTULO 4 – AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DO EEG EM INDIVÍDUOS NORMAIS OU COM REBAIXAMENTO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	41
4.1 INTRODUÇÃO.....	41
4.2 MATERIAIS E MÉTODOS	43
4.2.1 Seleção de pacientes e aspectos éticos	43
4.2.2 Detalhes técnicos do registro	44

4.3 PROCESSAMENTO DOS DADOS	45
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
4.5 RESULTADOS	48
4.5.1 Resultados do processamento de sinais.....	48
4.5.2 Resultados da análise estatística	55
4.6 DISCUSSÃO.....	62
4.6.1 Discussão dos resultados do processamento de sinais	62
4.6.2 Discussão da análise estatística	63
4.7 CONCLUSÃO	65
CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO GERAL	66
5.1 INTRODUÇÃO.....	66
5.2 PROBLEMAS E LIMITAÇÕES	67
5.3 APLICABILIDADE NO SUS	68
5.4 CONCLUSÃO FINAL	69
REFERÊNCIAS	70
ANEXOS.....	78

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

Neste capítulo serão abordadas informações introdutórias do trabalho desenvolvido 2017/2 e 2020/1, como objeto de estudo para obtenção do título de mestre em Ciência. São tópicos desse capítulo Introdução, Justificativa, Objetivos e Organização do trabalho.

1.1 INTRODUÇÃO

O exame eletroencefalográfico (EEG) é uma ferramenta importante para a definição diagnóstica e prognóstica de pacientes com doenças neurológicas, crônicas ou agudas, de diferentes graus de morbidade. (SCHOMER, 2011). Os primeiros registros, foram realizados em macacos e coelhos por Richard Caton em 1875. Após 50 anos, Hans Berger registrou em papel o primeiro EEG obtido de escalpo de ser humano. (BERES, 2017). A partir de então, o EEG de escalpo passou a ser exaustivamente estudado, com o objetivo de relacionar padrões de onda típicos a situações clínicas específicas. Assim, padrões fisiológicos eletroencefalográficos típicos foram descritos, como, por exemplo, os padrões do sono e da vigília. Da mesma forma, registros típicos e recorrentes em situações patológicas específicas, como na encefalopatia pós anóxia, foram reconhecidos. (BRONZINO, 1986).

O EEG é o registro da atividade elétrica cerebral, sobretudo procedente do córtex, obtido através de aparelho amplificador conectado diretamente a eletrodos posicionados ao longo do encéfalo, na superfície do couro cabeludo ou profundamente através de técnicas invasivas. Esse registro é, na verdade, a somatória das atividades elétricas de uma população muito ampla de células neuronais, conhecidas como células piramidais, correspondentes à área de captação, conforme o local de fixação do eletrodo. (BERES, 2017). A atividade neuronal é subdividida em dois tipos identificados: os potenciais de ação, gerados através do trânsito de ânions e cátions entre as células neuronais e o interstício pela membrana semipermeável que as

reveste; e os potenciais sinápticos e pós-sinápticos, mediados por neurotransmissores liberados na fenda sináptica. (SCHOMER, 2011) Embora os potenciais de ação sejam mais amplos, eles possuem duração muito menor, enquanto os potenciais sinápticos têm menor amplitude e maior duração (GLOOR, 1985). O somatório dos potenciais sinápticos excitatórios e inibitórios síncronos possui ângulos sólidos muito maiores e, portanto, é facilmente captado por eletrodos maiores, e é fundamentalmente responsável pela caracterização das ondas elétricas observadas no EEG, enquanto o somatório dos potenciais de ação não é habitualmente visualizado, e desse modo não é objeto frequente de estudos ou tampouco de discussões clínicas (GLOOR, 1985).

O equipamento utilizado para a captação no escalpo das ondas que compõem os ritmos cerebrais foi concebido com intuito de amplificar a atividade registrada distorcendo-a ao mínimo. No entanto, pelo fato de captar e amplificar sinais diminutos, filtros estão dispostos para restringir ao máximo os artefatos que frequentemente acabam por contaminar ou sobrepor o traçado obtido. Esses dispositivos restringem a captação a uma faixa predefinida e são conhecidos como: filtros de passa baixa, quando estabelecem um limite sobre o qual não será captada a atividade elétrica cerebral, portanto as frequências acima deste ponto serão desconsideradas e o de passa alta, quando o limite é fixado para impedir a captação das frequências menores que o valor definido. Dessa maneira, a captação ocorre na faixa que se estende do valor programado para o filtro passa alta até o valor definido para o filtro passa baixa. Tradicionalmente, os filtros de passa baixa eram programados para eliminar as frequências acima de 30 Hz, de forma que artefatos de serrilhamento e de musculatura fossem eliminados (SCHOMER, 2011). Hoje, os filtros passa baixa são frequentemente programados para permitir a captação de ondas mais rápidas sobretudo na faixa gama, devido a importância que essas ondas seguem adquirindo, em estudos mais recentes, como atividade fisiológica ou patológica cortical (BRESSLER, 1990).

Atualmente, o uso do EEG está consagrado como exame complementar para o diagnóstico e seguimento de pacientes em acompanhamento ambulatorial ou naqueles internados em hospitais, sobretudo nos submetidos à avaliação inicial ou de seguimento ambulatorial devido a Epilepsia, Distúrbios do Sono, Traumas Crânio Encefálicos (TCE), Acidentes Vasculares Encefálicos (AVE), outras causas de coma ou até como exame complementar na definição de Morte Encefálica (ME).

Dentre as técnicas mais comuns de realização, destaca-se a distribuição de eletrodos, aderidos por pasta condutora ao couro cabeludo conforme a definição internacional 10-20,

também conhecida como Sistema 10-20, que compreende eletrodos posicionados a distâncias equivalentes a 10 ou 20% do valor da medida sagital entre o násion e o ínion e equivalentes a 10 ou 20% do valor da medida coronal entre as regiões pré-auriculares, como representação da **figura 1**, abaixo descrita:

Sistema 10-20

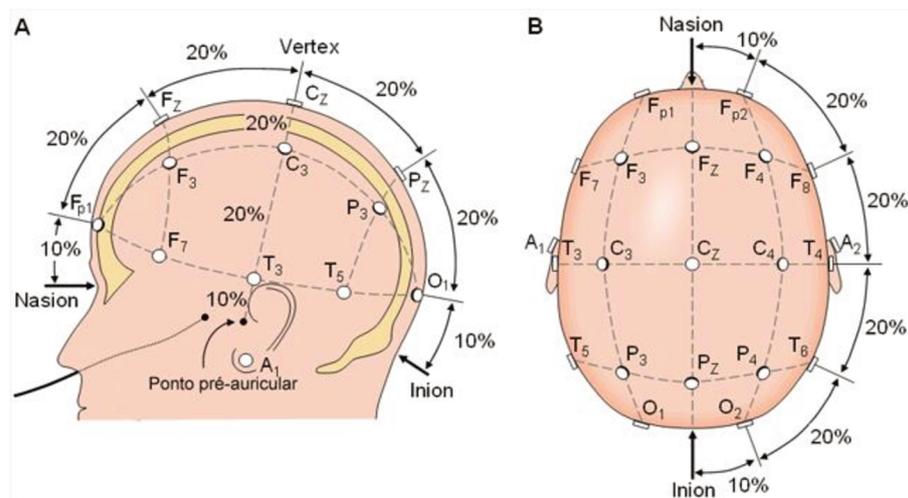


Figura 1: A) Representação encefálica sagital, com as medidas representando a porcentagem da distância total entre o Násion e o Ínion, passando pelo Vértex. B) Representação encefálica axial, com as medidas representando a porcentagem da distância total entre o Násion e o Ínion, passando pelo ponto de referência auricular (A1 ou A2, respectivamente esquerdo e direito). Note que as medidas de A1 a A2 seguem, passando pelo Vértex, o mesmo princípio, aplicado agora no eixo coronal. Adaptado de SHARBROUGH, 1991

As ondas elétricas cerebrais captadas pelo EEG são avaliadas de acordo com a amplitude, frequência, reatividade, distribuição habitual por região e conforme paroxismos típicos e contínuos de repetição, de maneira que os ritmos fisiológicos são então definidos e, da mesma maneira, os bem conhecidos padrões patológicos são identificados. (AL SAWAF, 2020) (TATUM, 2006). Os ritmos fisiológicos típicos são: delta, caracterizado por ondas de 0-3 Hz de frequência, teta de 4-7 Hz de frequência, alfa de 8-13 Hz de frequência, beta de 15 a 25 Hz e gama de 30 -70 Hz (AMZICA, 2011). A identificação dos ritmos fisiológicos e dos padrões patológicos tradicionalmente era realizada apenas por análise visual, por um neurofisiologista. No entanto, com o desenvolvimento e consolidação de métodos de processamento de sinais, as ondas podem então ser avaliadas por programas computacionais, qualitativa e

quantitativamente, e os dados obtidos podem em seguida ser comparados entre as regiões contíguas ipsilaterais e/ou entre áreas homólogas contralaterais de uma forma bem mais acurada e rápida que a interpretação exclusivamente visual. Da mesma maneira, registros de pacientes doentes podem ser comparados, de modo mais efetivo, aos registros de pacientes normais, com obtenção de dados discretos, porém importantes, que se recorrentes e bem identificados podem definir prognóstico e tratamento.

1.2 JUSTIFICATIVA

O uso do EEG na rotina clínica de qualquer hospital terciário não é apenas comum, é imprescindível. Isso ocorre devido ao importante papel na complementação dos diagnósticos clínicos, sobretudo naqueles em que o paciente se manifesta com sinais e sintomas, agudos ou crônicos, tipicamente neurológicos ou se mantém pouco ou arresponsivo aos estímulos externos. No entanto, esse exame só apresentará o devido valor se a qualidade do registro obtido for razoável e assim permitir a adequada avaliação e conseqüentemente a emissão de um laudo confiável. Mesmo que os exames sejam tecnicamente bem realizados, em muitos casos, os laudos, apesar de corretos, acabam por adicionar pouca informação que possa ser utilizada na ampliação do raciocínio clínico. Com o intuito de expandir a interpretação clínica rotineira, estudos recentes têm demonstrado a cada ano a possibilidade de melhor aproveitar os dados já habitualmente registrados, através do processamento computacional de sinais. Dessa maneira, a avaliação de aspectos quantitativos e qualitativos permite realizar análises descritivas e comparativas muito mais amplas e detalhadas o que facilita a definição do traçado do EEG em normal ou anormal; permite inferir especificidade patológica a alguns achados e até mesmo poderia auxiliar na melhor definição de prognóstico de pacientes graves.

1.3 OBJETIVOS

O principal objetivo da realização desse trabalho foi a avaliação comparativa de EEGs obtidos de forma não invasiva, do escalpo de pacientes com alteração do nível de consciência com os EEGs de indivíduos neurologicamente saudáveis: conscientes e orientados. A partir do processamento computacional de sinais, pode-se ampliar as variáveis de comparação e valorizar discretas alterações nas variáveis habituais. Dessa maneira, o objetivo central foi: detectar padrões eletroencefalográficos característicos de cada grupo ou diferenças pouco conhecidas na análise de EEGs de rotina. Como objetivos secundários tem-se:

a) Realizar um estudo piloto a respeito da aplicação dos ritmos gama e supergama na prática clínica de pacientes com rebaixamento de nível de consciência em Hospital terciário do Sistema Único de Saúde SUS, de forma não invasiva e factível à rotina do serviço;

b) Possibilitar a melhor separação dos pacientes com rebaixamento do nível de consciência com relação ao desfecho, com intuito de diferenciar no futuro, possíveis achados eletroencefalográficos que atuem como fatores prognósticos;

c) Diferenciar as diversas áreas cerebrais e os ritmos que predominam em cada uma, de maneira que, sejam detectados padrões que se apliquem especificamente a um grupo homogêneo de pacientes, patológico ou não;

d) Propor a ampliação do conhecimento e da interpretação dos dados a serem avaliados em EEGs de rotina, através do processamento computacional de sinais.

1.4 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

Esse documento é composto por seis capítulos que compõem de modo detalhado o desenvolvimento desse projeto. O primeiro capítulo, intitulado Introdução, abrange a parte inicial de elaboração da dissertação, contém assim a introdução geral, a motivação, a justificativa e os objetivos principal e secundários pretendidos. O segundo capítulo, intitulado Oscilações de alta frequência, refere-se à descrição e elucidação dos temas frequentes dos estudos atuais que se associam direta ou indiretamente à esta pesquisa. Para isso, esse capítulo se divide em Introdução e definição de oscilações de alta frequência, resultados clínico importantes, metodologia e problemas. O terceiro capítulo trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática da aplicação das faixas gama e supergama nas diversas patologias neurológicas. Para isso, o capítulo foi dividido em introdução, conceito de potenciais de campo locais e estado

da arte e patologias. Esse capítulo demonstra pesquisas relevantes desenvolvidas atualmente e sobretudo alguns dos aspectos clínicos mais importantes correlacionados. O quarto capítulo é intitulado Avaliação quantitativa do EEG em pacientes com rebaixamento do nível de consciência. Nesse capítulo, são informados detalhadamente como se deu coleta de dados efetuada, a metodologia de processamento de dados, e a análise estatística. Conforme os dados dos pacientes do grupo patológico eram confrontados aos dados dos indivíduos normais, os resultados são expostos e discutidos. O penúltimo capítulo abrange a conclusão geral que expõe a possibilidade de aplicabilidade do método à realidade do SUS, a inovação da dissertação, os fatores limitantes e problemas encontrados. E no último, não menos importante, seguem as referências bibliográficas.

Capítulo 2

OSCILAÇÕES DE ALTA FREQUÊNCIA

Neste capítulo são apresentados conceitos essenciais sobre as oscilações de alta frequência, ressaltando a definição, resultados clínicos importantes, metodologia mais utilizada para a captação e problemas relacionados a estas importantes formas de apresentação das ondas gama e supergama.

2.1 INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO DE HFO

O estudo dos ritmos cerebrais mais rápidos, sobretudo a faixa de frequência gama, iniciou-se em 1949 com o trabalho pioneiro de (MORUZZY, 1949), porém se tornou de fato mais importante após as pesquisas realizadas por (GRAY, 1989), que comprovaram a relação desses ritmos com o processamento de importantes informações corticais. Após esses estudos, os aparelhos passaram então a ser reprogramados a fim de que os filtros passa baixa permitissem que maiores frequências fossem captadas e analisadas com o mesmo afino demandado às demais (MUTHUKUMARASWAMY, 2013). Hoje, oscilações com frequências de até 600 Hz podem ser obtidas com bons equipamentos, principalmente com aqueles que se utilizam de eletrodos invasivos para a captação dos sinais (CURIO, 1994). Com os múltiplos e seguidos esforços para o registro da atividade gama com eletrodos posicionados no escalpo, vários desafios foram evidenciados. Muitas vezes, no hipocampo essa atividade é sobreposta por um potencial local de campo, que possui baixa frequência e alta amplitude, conhecida como ritmo teta. (COLGIN, 2015). Além disso, é difícil a tarefa

de diferenciar a atividade artefactual, causada pela contração dos músculos estriados faciais adjacentes, da atividade gama, uma vez que compreendem a mesma faixa de frequência (20-300 Hz) e o uso de filtros simplesmente impediria a captação da atividade. O ritmo gama compreende frequências acima de 30 Hz e se relaciona fisiologicamente com estados de vigília, sobretudo durante a concentração para executar tarefas ou com o estágio do sono caracterizado pelos movimentos rápidos dos olhos (sono REM). (NIEDERMEYER, 2005)

Vários métodos para identificar a atividade gama em detrimento da atividade artefactual foram propostos, desde a notável descoberta da atividade gama como nova ferramenta de estudo eletroencefalográfico. Inicialmente, foram identificados problemas importantes na captação de atividade de alta frequência com eletrodos distribuídos no escalpo, até mesmo uma possível atuação da calota craniana como filtro de frequências mais altas foi aventada, porém descartada mais tarde. (ZIJMANS, 2017). Na verdade, a calota craniana aumenta a distância entre os eletrodos e a área geradora das ondas o que reduz ainda mais a amplitude que, devido ao fato de os geradores de ondas de alta frequência compreenderem áreas geradoras muito pequenas, na faixa de 1-2 cm²; apresentam amplitude já muito baixas, de difícil visualização mesmo com o processamento computacional dos sinais obtidos (GLOOR, 1985). Essa diminuição da amplitude é inversamente proporcional a frequência, por outro lado, o nível dos ruídos diminui concordantemente ao aumento da frequência. (VON ELLENRIEDER, 2014). Observe a **figura 2** a seguir:

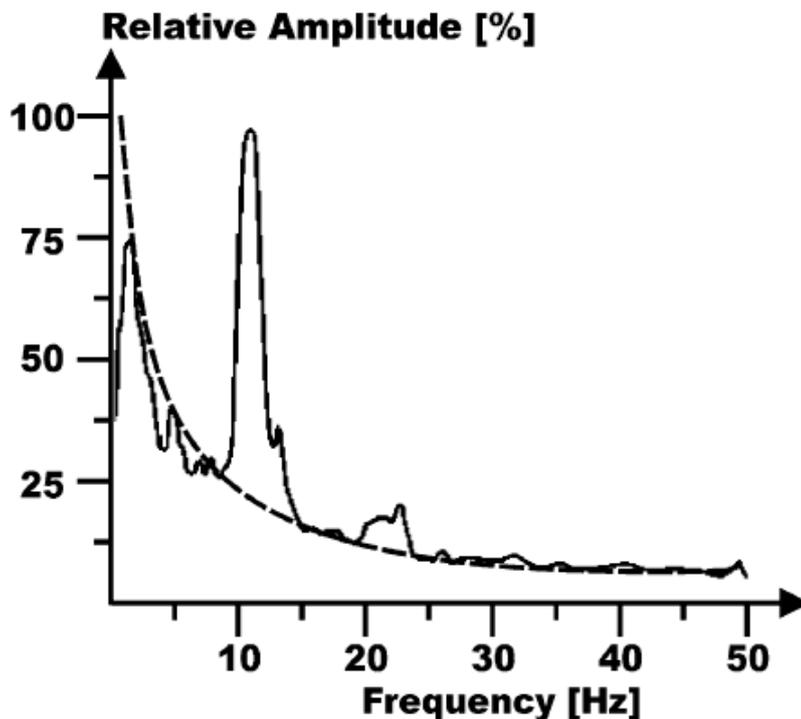


Figura 2. Gráfico de amplitude relativa da onda obtida em eletroencefalograma, conforme frequência de onda. Nota-se que as ondas de maior frequência apresentam menores amplitudes relativas. Retirado de HERRMANN, 2005

Geralmente as atividades de alta frequência são melhor avaliadas com eletrodos menores que os habitualmente utilizados na prática clínica, embora não haja ainda um tamanho de eletrodo de escalpo padronizado para o uso nessa situação. (WORRELL, 2011). Aliado a isso, recomenda-se que a montagem internacional 10-20 seja alterada para outras montagens mais densas nas quais sejam distribuídos mais eletrodos por área de escalpo, para que estes cubram maiores distâncias e capturem com mais acurácia a atividade de alta frequência das pequenas áreas geradoras. (ZIJMANS, 2017)

A atividade de alta frequência se distribui no EEG frequentemente como oscilações de alta frequência (HFOs) que são definidas como oscilações na faixa de 80-500 Hz que claramente se destacam da atividade de base cerebral e se repetem por 4 ciclos (ZIJMANS, 2017). Os HFOs são definidos como eventos caracterizados por pelo menos quatro oscilações rápidas consecutivas (> 80 Hz) e amplitude claramente excedendo a de fundo ou da atividade de base. HFOs são classificadas como *ripples*, se compreenderem, no EEG, frequências que variam entre 80–250 Hz e *fast ripples* (FRs), se identificados na faixa de 250 a 500 Hz.

(BRAGIN, 1999). Para marcação de *ripples*, o filtro passa baixa deve ser regulado entre 80 e 250 Hz, e os eventos identificados após ajuste de parâmetros do equipamento de forma que a amplitude orientada permaneça em $1 \mu\text{V} / \text{mm}$ e a escala de tempo a $250 \text{ mm} / \text{s}$. Um filtro de resposta de impulso finito para minimizar o toque pode ser aplicado. Após a devida marcação de *ripples* e de FRs, a tela do computador pode então ser dividida em duas janelas; sugere-se abrir simultaneamente à esquerda o EEG não filtrado e à direita, o EEG submetido ao filtro passa-alta a 250 Hz, manter a amplitude ajustada a $1 \mu\text{V} / \text{mm}$ e a escala de tempo de $592,2 \text{ mm} / \text{s}$. (PIZZO, 2016)

A duração dessas oscilações é inversamente proporcional à frequência das ondas que as compõem, de forma que as *ripples* duram aproximadamente algumas dezenas de milissegundos, enquanto as *fast ripples* duram alguns milissegundos. Acredita-se que as *ripples* sejam geradas no giro denteado. A detecção dessas oscilações pode ocorrer tanto em situações patológicas, quanto em situações fisiológicas, em contrapartida as *fast ripples* se associam frequentemente a situações patológicas, sobretudo relacionadas a Epilepsia (ENGEL, 2009). As *ripples* podem estar presentes de forma fisiológica em todas as áreas cerebrais e desse modo, eventualmente são moduladas e ativadas por testes pré-definidos, motores (DONNER, 2009) ou somatosensitivos (ZHANG, 2012). Além disso, *ripples* fisiológicas estão envolvidas na consolidação da memória tanto no hipocampo quanto em estruturas parahipocampais (BRAGIN, 1999) (AXMACHER, 2010).

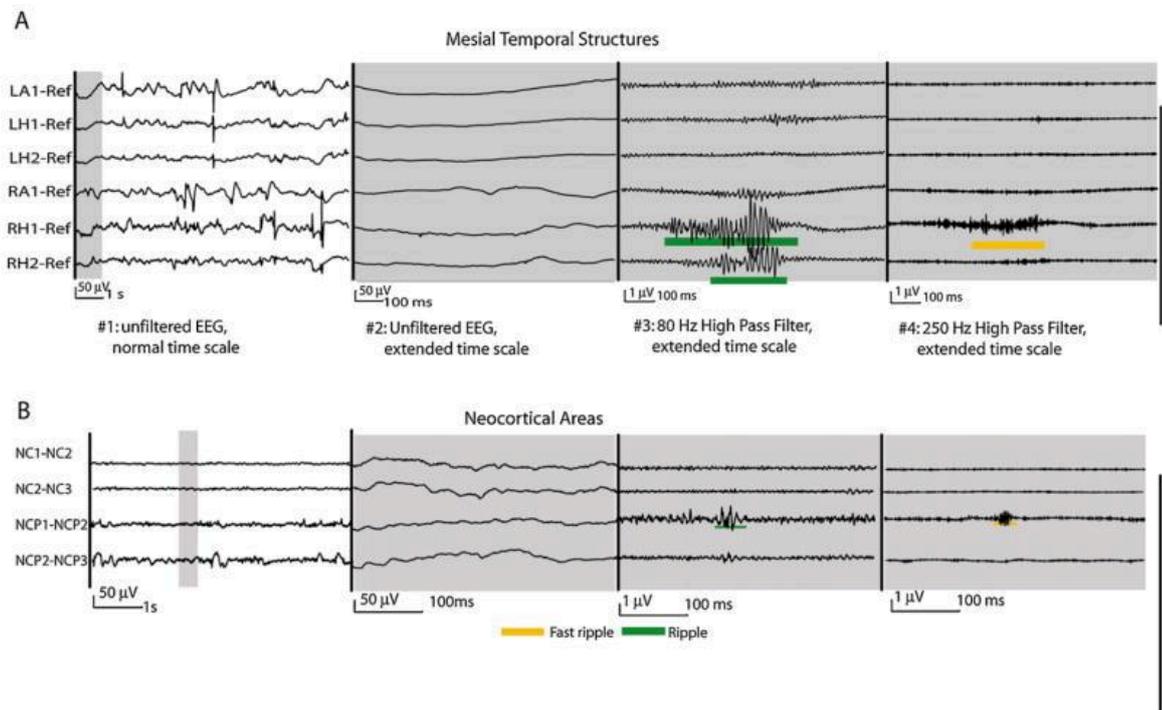


Figura 3. Oscilações de alta frequência (HFOs) gravados com macroeletrodos. Esta figura demonstra *ripple* e *fast ripples* nas estruturas temporal mesial (A) e neocortical (B). HFOs são visualizados em uma escala de tempo diferente e com diferentes configurações de filtro do que o habitual EEG clínico. Nos dois segmentos de EEG à esquerda, a escala de amplitude é 50 vezes maior em comparação com os da esquerda para demonstrar os HFOs em escala muito pequena. Os HFOs nas estruturas temporais mesiais são maiores, de maior amplitude e mais frequentes que os das áreas neocorticais. Ambos EEGs derivaram de pacientes com epilepsias não lesivas. Fonte: Figura adaptada de JACOBS *et al.* 2009.

As HFOs fisiológicas podem ser classificadas conforme a situação em que o paciente analisado se encontra. Dessa maneira, caso o paciente esteja em repouso, sentado, com os olhos fechados e nenhum estímulo tenha sido antes aplicado, as HFOs fisiológicas são consideradas de repouso. Quando o examinador aplica algum estímulo direto ou se o paciente realiza alguma tarefa previamente orientada, as HFOs podem se comportar de três formas: Induzida, cujo aumento ou diminuição das amplitudes das ondas ocorre durante uma tarefa que não seja fase bloqueada ao experimento; Evocada, cuja avaliação da atividade se dá após uma tarefa com fase bloqueada ao experimento; ou Estado Estacionário, cujas respostas da alta-frequência são eliciadas em uma banda estreita em relação às características de frequência temporal dos estímulos apresentados. O Estado Estacionário ou *steady state* tem sido cada vez mais utilizado para evidenciar marcadores envolvidos em doenças como a esquizofrenia (SPENCER, 2008; SPENCER, 2011) e o autismo (ROJAS, 2008, 2011).

2.2 RESULTADOS CLÍNICOS IMPORTANTES

As HFOs seguem exaustivamente estudadas com o intuito de ganhar aplicabilidade clínica no diagnóstico e no prognóstico de pacientes, com diversos acometimentos neurológicos e psiquiátricos. Todavia, até o momento, a maior parte dos estudos se refere ao uso dessa nova ferramenta como método complementar na avaliação de pacientes especificamente com Epilepsia, sobretudo pela relação direta com a topografia da área geradora de crises (JACOBS, 2008). A exemplo disso, (PIZZO, 2016) avaliou as HFOs como auxílio na definição de lateralidade quando diante de bissincronia secundária, no caso de pacientes com crises eletrográficas aparentemente generalizadas; no diagnóstico mais preciso de Epilepsias Focais em pacientes com falsa lateralização da atividade epileptiforme; e no diagnóstico de Epilepsia Generalizada Idiopática (conforme a classificação de 2011 da Liga Internacional Contra a Epilepsia - ILAE). As oscilações, no entanto, não ajudaram a diferenciar diretamente Epilepsias Focais de Epilepsias Generalizadas. (PIZZO, 2016).

(PIZZO, 2016) em outro estudo, avaliou a possibilidade de detectar *fast ripples* (FRs) no EEG de superfície, com o uso de eletrodos subcutâneos (agulhas condutoras superficiais), em pacientes com epilepsia farmacorresistente, e investigou a relação entre FRs e a zona de início de crises epiléticas (SOZ). Para isso, foram incluídos 10 pacientes submetidos a EEG com eletrodos de superfície, subcutâneos, associados a eletrodos intracranianos, no período de 2010 a 2014, no Instituto de neurologia de Montreal. Foram analisados os traçados de EEGs de superfície com mais de 10 espículas visualizadas durante os primeiros 30 minutos consecutivos do estágio 3 do sono profundo (não REM). As FRs foram marcadas visualmente e confirmadas por 2 eletrofisiologistas experientes. O filtro passa baixa foi estabelecido em 500 Hz. A SOZ foi caracterizada pela detecção de atividade epileptiforme com início bem definido em determinada área, captada por eletrodos invasivos, no período pré-operatório. Dos 10 pacientes estudados, 6 apresentaram FRs no EEG de superfície. Destes, 2 apresentaram consonância entre as FRs e a SOZ definida, em 3 não houve relação entre as FRs e a SOZ e em 1 não foi possível definir previamente a SOZ. Dessa forma, concluiu-se que é possível analisar

FRs em registros eletroencefalográficos de superfície, com eletrodos subcutâneos e embora a amplitude das ondas de fato seja bastante menor, tanto quanto a taxa de detecção em relação as FRs obtidas por EEGs com eletrodos profundos; pode ter relação direta com a SOZ. No entanto, para de fato confirmar essa hipótese, seriam necessários novos estudos: mais amplos. Esse estudo, apesar da conclusão ainda hipotética, representou um alento à possibilidade de se ampliar a análise eletroencefalográfica com eletrodos não invasivos, já consagrados na rotina clínica dos hospitais brasileiros vinculados ao Sistema Único de Saúde. A análise dos ritmos gama e supergama em associação aos métodos tradicionais de laudo ampliaria o poder diagnóstico e prognóstico do exame habitual, sem aumento excessivo do custo e dos riscos aos pacientes submetidos; com potencial até mesmo de alterar as clássicas: sensibilidade e a especificidade, do exame para detecção de diversas patologias.

As HFOs são frequentemente observadas no mesmo momento em que são detectadas espículas epiléticas, com destaque para as *fast ripples* que ocorrem concomitantemente às espículas epileptiformes em 86% dos casos, enquanto as *ripples* ocorrem coincidentemente em 64%. (URRESTARAZU, 2007). Neste estudo, foram selecionados 27 pacientes com Epilepsia Focal refratária à medicação, submetidos a estudo eletroencefalográfico com eletrodos invasivos profundos, no período entre 2004 e 2006 no Instituto Neurológico de Montreal. Os critérios de inclusão foram: A) todas as crises deveriam ocorrer sempre na mesma região, indicando um foco bem definido; B) SOZ bem definida; C) Espículas ocorrendo dentro e fora da SOZ durante o sono, ainda assim na mesma macrorregião. Apenas 8 pacientes preencheram os critérios acima. Desses, houve três padrões diferentes observados: (1) 64% dos FR ocorreram associados com espículas e foram visíveis como pico no sinal não filtrado, (2) 17% dos FR foram observados na mesma localidade, entretanto as espículas eram visíveis apenas quando havia filtragem e (3) 19% dos FR ocorreram completamente independentes de espículas epileptiformes, no tempo e no espaço. Vide a **figura 4**.

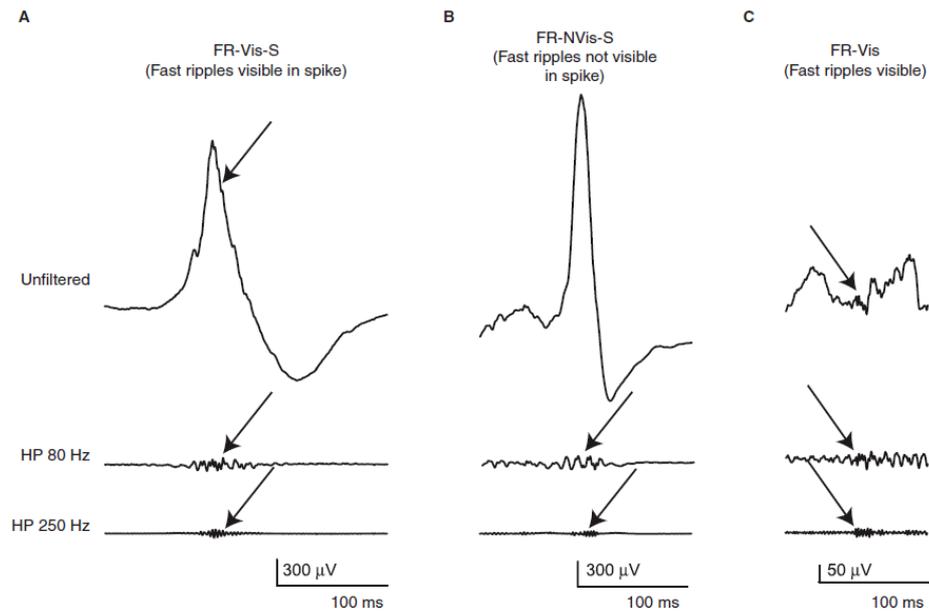


Figura 4. Classificação de *fast ripples*. A) Associada a espícula. B) Não visualizada na espícula e C) Visível independentemente da espícula. (Adaptado de URRESTARAZU, 2007)

Da mesma maneira, pacientes que foram submetidos previamente à cirurgia, para tratamento de Epilepsia, podem ser avaliados quanto ao prognóstico pós-operatório. (WU, 2010).

(WU,2010) Avaliou, retrospectivamente, 30 crianças com história de Epilepsia intratável submetidas a eletrocorticografia intraoperatória no período de 2007 a 2008. Para isso, o eletrofisiologista procurou no registro apenas por FRs, mas não tinha nenhuma informação referente ao local ressecado e ao desfecho da cirurgia. Das 30 crianças, houve 6 em que não foram visualizadas FRs devido a lesões remotas ou muito extensas. As outras 24 apresentaram FRs no registro, nas quais 64% eram oscilações independentes das espículas epileptiformes, ou seja, ocorreram sem associação à atividade epileptiforme habitual detectada. Dessas 24, 19 tiveram ressecções corticais amplas nas áreas correspondentes ao local de detecção das FRs, ainda assim permaneciam sem crises clínicas após a cirurgia. As 5 crianças restantes apresentaram ressecções parciais nas áreas de FRs e todas elas permaneceram com crises no pós-operatório. Isso demonstra que a presença de FRs interictais pode ser um excelente marcador de epileptogênese após a cirurgia, quando avaliado por eletrofisiologista treinado durante ou após eletrocorticografia intraoperatória.

As HFOs variam individualmente ou conforme vigília ou o estágio do sono em que o paciente avaliado se encontra. Portanto, pacientes submetidos a registro eletroencefalográfico durante o sono não REM, durante a vigília e, sobretudo nas transições hipnagógicas e hipnopômicas entre a vigília e o sono, têm maior probabilidade de apresentarem no EEG oscilações patológicas relacionadas a Epilepsia, tanto ictais como interictais. Da mesma forma, esses padrões ocorrem habitualmente na detecção de atividade epileptiforme, que se caracteriza sobretudo por espículas, ondas agudas, complexos espículas ou poli espícula onda lenta e complexos onda aguda-onda lenta com campo elétrico contíguo, lógico e bem definido.

VON ELLENRIEDER selecionou no período de 2010 a 2015 no Montreal Neurologic Institute, 45 pacientes com epilepsia fármaco refratária submetidos a monitorização invasiva contínua para avaliar diferenças entre as HFOs fisiológicas e patológicas, baseando-se na interação entre HFOs e ondas lentas de alta amplitude no sono não REM. Observou que as HFOs em áreas geradoras de crises precedia o pico de desativação das ondas lentas, enquanto em áreas normais do córtex cerebral, as HFOs ocorriam após o pico de desativação de ondas lentas. Assim, essa nova e relevante informação foi proposta visando auxiliar na diferenciação entre as HFOs patológicas e fisiológicas.

Visto que as oscilações de alta frequência vêm apresentando grande potencial na complementação do diagnóstico clínico de doenças neurológicas e psiquiátricas, há uma mobilização científica crescente para propor e expor bons métodos de obtenção e análise das HFOs que sejam aplicáveis à rotina clínica vigente. (ZIJMANS, 2017)

2.3 METODOLOGIA

Para identificar HFOs, primeiramente é necessário reprogramar os filtros de passa baixa, de forma que a faixa de registro e de posterior análise compreenda a frequência das oscilações de alta frequência. A detecção de *ripples* e *fast ripples*, a partir de exames eletroencefalográficos obtidos de escalpo, deve seguir recomendações específicas, uma vez que se trata de atividade de baixa amplitude e compreende uma faixa de frequência comum aos possíveis e frequentes artefatos da musculatura facial. (GAETZ, 2012). Assim, recomenda-se que o EEG seja captado

por mais eletrodos que o habitual, dispostos em montagens diferentes do tradicional Sistema Internacional 10-20. Disponibiliza-se, então, os eletrodos de forma mais densa no couro cabeludo a fim de que eles abranjam melhor os pequenos centros geradores de HFOs e captem essa atividade com maior amplitude. Para isso, é recomendável que os eletrodos sejam menores quando comparados aos utilizados hoje na prática clínica, embora não haja definição específica de tamanho e tampouco haja outras opções de eletrodo de uso clínico disponíveis no mercado (CHÂTILLON, 2013). Recomenda-se que o exame seja realizado em pacientes durante o sono, pois há atividade, nesse período, dos geradores de HFOs enquanto os artefatos musculares faciais, em geral, permanecem muito reduzidos ou quase ausentes (ZIJMANS, 2017).

Uma vez detectadas adequadamente as HFOs, é recomendado que haja o processamento do sinal obtido através de softwares para melhorar a capacidade de interpretação e, sobretudo diminuir o tempo de análise do EEG, já que, devido à maior densidade de eletrodos, há necessidade de analisar muito mais canais se comparados ao EEG de rotina. Além disso, como se tratam de ondas de alta frequência, recomenda-se que sejam avaliados menos canais ao mesmo tempo (apenas os canais do hemisfério esquerdo e após apenas os canais do hemisfério direito). Recomenda-se ainda, a regulação da relação de tempo por página para valores muito maiores, assim como o aumento da amplitude em até 50 vezes comparada ao habitual para melhor identificar as oscilações (JACOBS, 2009). Apesar disso, a avaliação e a conseguinte interpretação do registro por neurofisiologista experiente mantêm-se extremamente importantes e, até o momento, permanece indispensável, mesmo com o uso dos melhores *softwares* (ZIJMANS, 2017).

2.4 PROBLEMAS

A análise visual é considerada o padrão ouro para avaliação de HFOs. Contudo, obstáculos tais como o consumo de muito tempo dispendido na análise de montagens mais densas cujo número de canais é maior que o habitual e na lenta avaliação de apenas parte dos canais a cada vez, devido ao ajuste do tempo por página para valores muito maiores — para serem adequadamente discriminados pela visão — que no caso dos EEG clínicos tradicionais; são limitações importantes para a aplicabilidade na rotina clínica. (URRESTARAZU, 2007) descreveu que a detecção visual de *ripples* e de *fast ripples* por neurofisiologista treinado teve a duração variando de 15 min a 15 h para cada evento, após todo o preparo técnico, o que demonstrou de fato a inviabilidade do método visual para a rotina clínica. Além disso, a *expertise* do neurofisiologista e a subjetividade envolvida na interpretação são fatores por vezes relegados, embora, muitas vezes exija a reavaliação de um mesmo exame por mais de um neurofisiologista. Isso compromete, ainda mais, a análise visual das HFOs quando aplicada na rotina clínica. (FRAUSCHER, 2017)

Capítulo 3

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SISTEMÁTICA DA APLICAÇÃO DAS FAIXAS GAMA E SUPERGAMA NAS DIVERSAS PATOLOGIAS NEUROLÓGICAS

Neste capítulo serão abordadas informações relevantes de múltiplos estudos desenvolvidos com o objetivo de relacionar a atividade gama e supergama a diversas patologias neurológicas bem conhecidas.

3.1 - INTRODUÇÃO

Hans Berger iniciou em 1924, com base nos achados obtidos por eletroencefalograma, a descrição de ondas elétricas cerebrais. A descrição dos ritmos cerebrais ocorreu de acordo com a faixa de frequência correspondente a cada onda que se repetia durante um período e assim compunha continuamente o ritmo. Dentre os ritmos descritos, o ritmo gama, inicialmente pouco estudado, tem ganhado relevância nas pesquisas clínicas mais recentes. Dente os motivos que geraram esse aumento de interesse em pessoas hígdas destaca-se o fato de o ritmo gama ser modulado pelo sensório e por mecanismos internos envolvidos na memória de trabalho e na atenção. Nesse sentido, várias teorias propuseram que o ritmo gama contribui diretamente para a função e integração cerebral. Todavia, outros estudos propuseram que o ritmo gama não define, mas é simples consequência da atividade da rede neuronal (JIA, 2011). Apesar desse

impasse científico, pode-se concluir que independentemente de ser causa ou consequência, direta ou indireta, de importantes processos referentes à função cerebral, o ritmo gama pode ser um marcador relevante que futuramente defina melhor o diagnóstico e o prognóstico de patologias cerebrais.

Recentemente, há uma tendência evidente nos estudos em concordar que a atividade gama (25-100 Hz) hipocampal abrange, na verdade, pelo menos dois subtipos de ritmo cerebral (COLGIN, 2016). Desse modo, a atividade de menor faixa de frequência (25-55 Hz) tem sido denominada "gama baixo" ou "gama lento" e é conduzida principalmente pela área CA3 do hipocampo (SCHOMBURG, 2014). Um segundo tipo de ritmo gama exibe uma faixa mais alta de frequências (60-100 Hz). Esse tipo de atividade foi denominado "gama rápido", apesar de não haver total consenso na literatura para uma melhor nomenclatura a ser usada (SCHOMBURG, 2014). Acredita-se que, tanto o ritmo gama lento quanto o rápido, localizados no hipocampo, sejam gerados por diferentes interneurônios da área CA1, de forma que a modulação deles ocorre nos interneurônios ativados da área CA3 e do córtex entorrinal medial (MEC), respectivamente. (COLGIN,2016)

Apesar de mais visualizados no hipocampo, os ritmos gama também ocorrem em muitas outras regiões do cérebro, com subtipos gama semelhantes de frequências baixa e alta. Quando o ritmo gama é obtido de área de córtex sensorial, a potência das ondas aumenta conforme ativação da área sensorial (HENRIE, 2005) e também em outros fenômenos cognitivos, que incluem a percepção (TALLON-BAUDRY,1999) e a atenção (FRIES, 2001). Esses achados fisiológicos corroboram a definição de redes neuronais que funcionam de forma integrada com envolvimento concomitante de diversas estruturas neurológicas do encéfalo.

Da mesma forma, a sincronização na banda gama foi proposta como um mecanismo fundamental para a comunicação neural inerente aos processos perceptivos e motores. (MURTHY,1992) (SINGER,1995)

O mecanismo neural responsável pelo disparo do ritmo gama no córtex cerebral e no hipocampo, proposto até o momento, ocorre através da interação de células excitatórias piramidais e rápidos interneurônios inibidores de células de cesto (BANKS, 2000; BARTOS,2007; MANN, 2005; BUZSÁSKI, 1998; BUHL, 2000) que atuam em receptores inibitórios de ácido gama-aminobutírico (GABAa) rápidos, presentes nessa região. (DESCHÊNES, 1993; BUZSÁSKI, 1996; WHITTINGTON,).

Desse modo, as falhas ou alterações que envolvem a conexão e a integração das estruturas talamocorticais e as talamoestriatais resultam em alterações difusas importantes na excitabilidade do córtex, principalmente do córtex frontal anterior, o que pode explicar a redução, em vários graus, do nível de consciência nesses pacientes. (SCHIFF,2016). Esses conceitos acabam por permitir hipóteses interessantes que relacionem o comportamento dos ritmos rápidos corticais com o estado e os diferentes estágios de rebaixamento do nível de consciência, em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Portanto, a identificação de assinaturas confiáveis de processamento neural consciente está muito além de simples pesquisas teóricas, uma vez que poderá ter implicações práticas muito importantes na rotina clínica. Em particular, a detecção dessas assinaturas é essencial para pacientes com distúrbios da consciência que, mesmo durante a vigília, aparentemente não conseguem se comunicar adequadamente. (SITT, 2014). Recentemente, foi possível diferenciar graus de alteração da consciência através da análise quantitativa de exames eletroencefalográficos obtidos de eletrodos posicionados ao longo do couro cabeludo. (KING, 2013)

3.2 - CONCEITO DE POTENCIAIS DE CAMPO LOCAIS

A maioria dos estudos que envolve a avaliação de ritmos cerebrais, sobretudo o gama e o supergama, foi realizada em modelos animais utilizando-se de microeletrodos e/ou macroeletrodos invasivos profundos, sobretudo em regiões bem conhecidas, anatômica e fisiologicamente, do cérebro, como o hipocampo. Para isso, vale-se frequentemente da análise dos potenciais de campo locais (LFPs). Estes são potenciais elétricos registrados no espaço extracelular do tecido cerebral, através de micropipetas de metal, silício ou vidro. Da mesma forma que os EEGs, estes podem ser decompostos conforme a frequência clássica de cada onda, quais sejam, delta (<4 Hz), teta (4–8 Hz), alfa (8–12 Hz), beta (12–30 Hz), gama (30–80 Hz), e supergama (>80 Hz) apesar de utilizarem um único eletrodo para a captação do sinal (JIA, 2011). Todavia, as ondas gama acabam por apresentar baixa amplitude (10-20 μ V) associada à baixa variação de amplitude, por fim representando aproximadamente 0,5 a 10% da potência do LFP. Os LFPs diferem do eletroencefalograma de escalpo, por não ser registrado na superfície do couro cabeludo, nem com macroeletrodos, tampouco usar vários eletrodos ao

mesmo tempo. Também difere do eletrocorticograma (ECoG), que é registrado diretamente na superfície do cérebro usando grandes eletrodos subdurais ou bandas de silicone. (COLGIN, 2014) Trata-se, portanto, de uma modalidade invasiva de avaliação, espontânea ou após estímulos, dos ritmos cerebrais, a partir do posicionamento de eletrodo profundo, pela qual obtém-se dados concernentes aos potenciais elétricos de uma área bastante restrita do córtex cerebral. A **figura 5**, demonstra um exemplo de LFP captado do córtex visual primário.

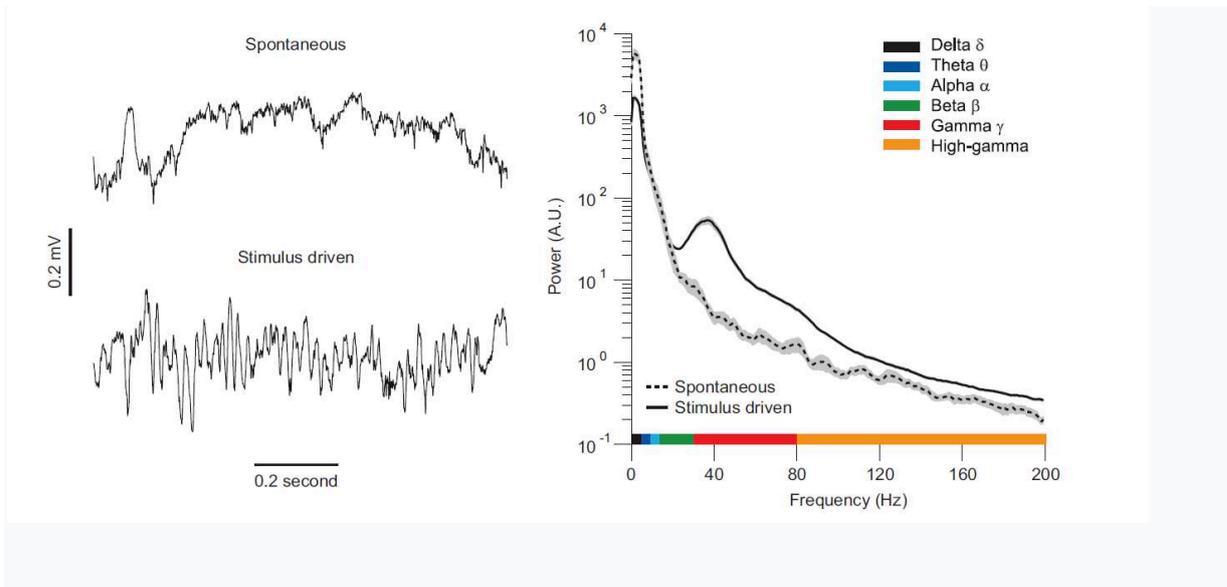


Figura 5. LFPs para atividade espontânea ou pós estímulo. À esquerda, há um exemplo de traçado obtido de córtex visual primário. À direita, está um gráfico que representa os espectros de potência para as duas condições, quais sejam, espontâneo e pós estímulo conforme as faixas de frequência de onda. Retirado e adaptado (JIA, 2011)

3.3 – ESTADO DA ARTE/PATOLOGIAS

Não se tem dado a devida importância às HFOs no EEG quando se analisa as funções e os distúrbios cognitivos. Observa-se frequentemente a subestimação do amplo potencial dos HFOs, provavelmente por apresentarem amplitude muito baixa e estarem na mesma frequência dos artefatos musculares, em comparação com oscilações mais lentas. Isso acaba por dificultar a obtenção e o estudo direto das oscilações (HERRMANN, 2005).

As oscilações gama podem ser moduladas por uma variedade de funções cerebrais imprescindíveis à cognição sobretudo pela atenção, reconhecimento de objetos e pela memória de trabalho (DEBENER, 2003) (YORDANOVA, 1997).

Embora a atividade gama esteja claramente relacionada aos processos de memória, essas oscilações refletem processos de baixo nível de percepção sobretudo nos córtices sensoriais. Entretanto, quando a memória depende de complexas redes que acabam por envolver as áreas de associação, como na memória de trabalho, memória consolidada via hipocampo ou retenção de conteúdo da memória, identifica-se um papel bastante importante das ondas mais lentas, tais como as teta e as alfa (BASAR, 2000; KLIMESCH, 1999).

Além desses achados importantes relacionados à memória, vários estudos têm demonstrado diferenças na atividade gama no EEG de pacientes com doenças psiquiátricas e neurológicas tais como Epilepsia, Esquizofrenia, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Demências, Trauma Crânio Encefálicos (TCEs), Autismo, AVCs e Migrânea. (HERRMANN, 2005)

A Epilepsia é uma doença que cursa com crises epilépticas recorrentes. Essas crises são geradas a partir de mudanças no trânsito de ânions entre o meio intra e intercelular associadas a alterações sinápticas. Cria-se, localmente, um estado de hiper excitabilidade neuronal que acaba por disparar hiperestímulos que serão então conduzidos ao longo do neurônio que o originou na área geradora, e rapidamente transmitido para outros adjacentes que o sucedam, por meio de sinapses. Essa hiper excitabilidade ocorre principalmente por bloqueio ou diminuição da expressão dos receptores inibitórios gabaérgicos (TREIMAN, 2001) e/ou pela hiperativação dos receptores excitatórios glutamatérgicos. (PISA, 1980).

A realização do EEG para avaliação do paciente com Epilepsia pode ocorrer em duas situações: durante uma crise epiléptica, também conhecido como EEG ictal, ou muito mais frequentemente no intervalo entre crises, conhecido como EEG interictal.

Durante o período interictal, a atividade gama espontânea visualizada no EEG dos pacientes com Epilepsia Generalizada Primária mostrou ter de 7 a 10 vezes maior amplitude que nos registros dos pacientes saudáveis (WILLOUGHBY, 2003). Em outros estudos realizados por eletrocorticografia intraoperatória, imediatamente antes de uma crise, notou-se um aumento aproximado de duas vezes da amplitude das ondas de frequência entre 40 e 50 Hz, ao passo que as ondas na faixa de 80-120 Hz aumentaram a amplitude em cinco vezes. (FISHER, 1992). Isso faz crer que o ritmo gama está envolvido de alguma maneira na geração da atividade epileptiforme. Da mesma forma, (MEDVEDEV, 2002) propôs que a atividade epileptiforme eletroencefalográfica detectada é uma resposta direta a um aumento excessivo e incontido da atividade gama na mesma região.

O Transtorno Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio hipercinético que se caracteriza por incapacidade de manter a atenção e conseqüentemente de se interessar e perseverar em uma atividade que exija esforço cognitivo mantido, até que ela enfim se complete. Muitas vezes os pacientes iniciam várias atividades ao mesmo tempo sem, no entanto, finalizar nenhuma delas. Essa doença inicia-se geralmente nos primeiros 5 anos de vida e necessita de acompanhamento e tratamento especializado.

Os indivíduos saudáveis, após receberem estímulos visuais (HERRMANN, 2001) ou auditivos (DEBENER, 2003), acabam por evocar atividade gama de amplitude significativamente mais alta, pois os estímulos são, com efeito, processados com mais atenção. Já em pacientes com TDAH, há uma diminuição da atividade gama evocada por estímulos. No entanto, observa-se maior detecção de atividade gama nos pacientes com TDAH, provavelmente pela hiper excitação neuronal que ocorre nesses pacientes (YORDANOVA, 2001).

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica caracterizada por pensamentos desorganizados; alterações de percepção da realidade, tais como as alucinações, sobretudo auditivas, e as ilusões; afeto embotado, com expressões e condutas inadequadas ou incoerentes às situações vividas (MCCARLEY, 1993). Há nesse contexto, uma ruptura importante entre os aspectos captados da realidade pelos sentidos e as informações contidas e/ou armazenadas na memória (GRAY, 1998). Desse modo, o imaginário acaba se confundindo ao real e experimentado, o que causa os bem conhecidos sintomas positivos da esquizofrenia. Embora esses pacientes apresentem ideias desconexas e pensamentos recorrentes, eles também são mais alheios e desatentos.

Dessa maneira, mesmo sob frequente efeito de medicações antipsicóticas que acabam por interferir na amplitude e na distribuição de ondas eletroencefalográficas, a maioria dos estudos revisados até este momento tem demonstrado habitualmente a redução da atividade gama em pacientes esquizofrênicos, bem condizente aos achados dos estudos em pacientes com demência, uma vez que, os pacientes esquizofrênicos também apresentam deficiência na atenção e na memória (LUSSIER, 2001).

Em contrapartida, os estudos realizados em pacientes com alucinações e ilusões ativas demonstrou aumento de atividade gama, atribuída sobretudo ao intenso e desconexo processamento de ideias (SPENCER, 2004).

A doença de Alzheimer é a demência primária mais prevalente, acometendo principalmente idosos com idade acima de 65 anos. Dentre os sintomas clínicos mais importantes, destaca-se a amnésia para fatos recentes que também é o mais precoce. Com a evolução progressiva da doença, outros sintomas cognitivos são observados tais como déficits de praxia, comportamento e de atenção, o que acaba por somar morbidade à doença.

Trata-se de uma doença neurodegenerativo que cursa com a degeneração dos neurônios, seguida pela substituição deles por emaranhados neurofibrilares e placas senis. Essas alterações são visualizadas inicialmente nas regiões temporais, mais precisamente nas áreas que compreendem o córtex entorrinal e o sistema límbico, para, no decorrer da doença se difundir para outras partes do córtex.

Em vários estudos eletroencefalográficos, diversos autores têm demonstrado que há supressão da faixa gama de frequência em pacientes com Doença de Alzheimer quando comparados com os pacientes normais que compunham o grupo controle (RIBARY, 1991) (POLITOFF 1996) (GRUBER, 2002) (KAISER, 2003).

(BOËTTGER, 2002) observou que a atividade gama diminui à medida que a idade dos pacientes avança. Isso sugere uma relação entre os processos envolvidos no envelhecimento normal cerebral e a menor expressão do ritmo gama, que pode ser também observada, com mais intensidade, nos pacientes com Doença de Alzheimer. A redução gradativa dos receptores D2 de dopamina observadas no envelhecimento pode ser a causa da redução das oscilações gama nesses pacientes (LI, 2001), já que, existe uma correlação positiva entre dopamina e atividade gama.

A **figura 6**, abaixo exposta condensa os resultados dos múltiplos estudos acima descritos.

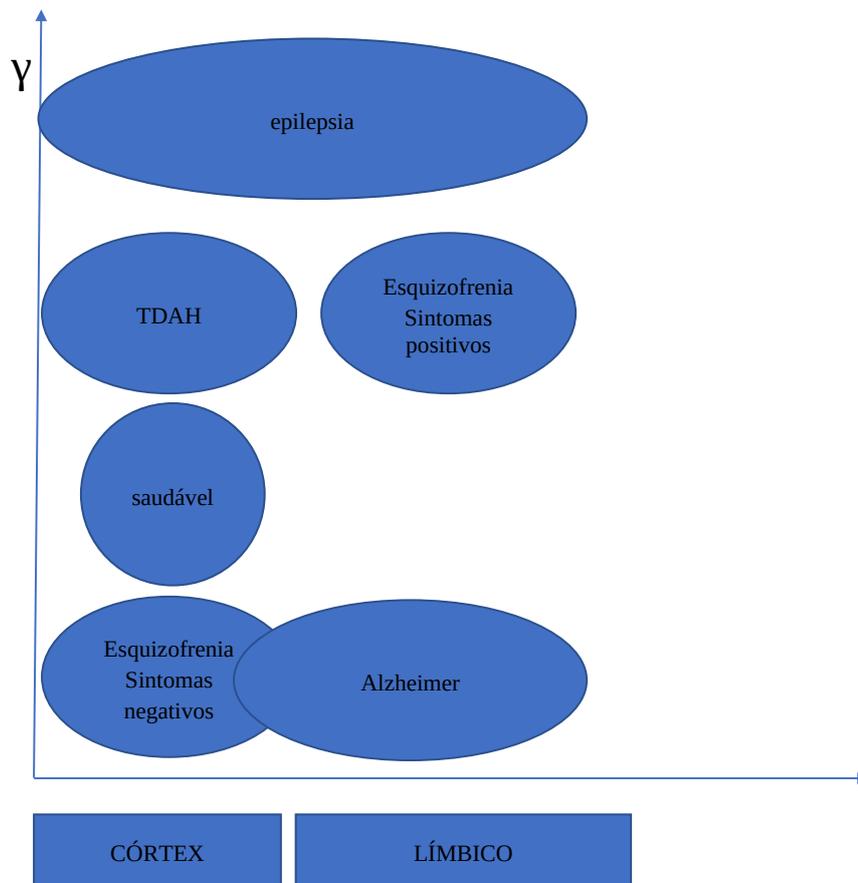


Figura 6: Relação hipotética entre a atividade gama, as patologias e as regiões cerebrais. Adaptada de (HERRMANN, 2005)

A **tabela 1** abaixo apresentada, organiza quatro estudos muito relevantes, nos quais foi avaliada a contribuição das ondas gama como dado complementar às práticas clínicas já consolidadas para doenças muito prevalentes. (CLAASSEN, 2016) estudou as ondas gamas em pacientes com Hemorragia Subaracnóidea (HSA). (NARO, 2018) observou-as, comparativamente, entre pacientes com rebaixamento do nível de consciência conforme a intensidade dos sintomas apresentados. (BATEMAN, 2018) avaliou pacientes com Epilepsia e, nestes a manifestação de ondas gama no período de atenuação pós ictal. Por fim, (KOSHIYAMA, 2018) mostrou diferenças importantes na atividade gama em pacientes com Esquizofrenia que podem ter algum valor preditivo diagnóstico e inclusive auxiliar na definição do melhor momento para o início do tratamento.

Tabela 1- Quadro comparativo de estudos relevantes envolvendo as ondas gama e a factibilidade prática.
HSA - Hemorragia Subaracnóidea; ROSZ - Esquizofrenia de início recente; UHR – alto risco para Esquizofrenia;
ASSR - Gamma-band auditory steady-state response; MCS – Estado de Consciência Mínima; UWS – Paciente arresposivo

	NÚMERO DE PACIENTES	CRITÉRIO DE INCLUSÃO/ EXCLUSÃO	GRUPO PATOLÓGICO	GRUPO CONTROLE
CLAASSEN, 2016	83	HSA espontânea não traumática; exceto idade <18 anos e gestantes	comatosos, despertáveis e despertos	-
NARO, 2018	32	Pacientes com rebaixamento do nível de consciência por lesão cerebral grave pós-traumática, vascular e pós anóxia, ocorrida há pelo menos 6 meses; sem uso recente de sedativos; inscrição pelo menos uma semana antes do início do estudo; sem lesões no couro cabeludo; sem craniotomia sem cranioplastia; nenhum distúrbio neurológico crônico grave pré-existente; nenhuma doença aguda atual; e nenhuma instabilidade cardiopulmonar grave.	17 pacientes com UWS e 15 com MCS	-
BATEMAN, 2018	16	Pacientes com idade entre 16 e 60 anos com ao menos 1 EEG com crise focal ou bilateral tônica clônica	16 pacientes epiléticos	-
KOSHIYAMA, 2018	92	pacientes com idade entre 15 e 40 anos, participantes que receberam diagnóstico de esquizofrenia e que experimentaram os primeiros sintomas psicóticos nos últimos 60 meses.	34 pacientes com esquizofrenia de início recente (ROSZ), 28 indivíduos de alto risco (UHR)	30 controles saudáveis

CAPTAÇÃO DO EEG	FERRAMENTA QUANTITATIVA	RESULTADOS
Monitorização invasiva do cérebro concomitantemente à de escalpo, com 21 eletrodos aplicados, com pequenos ajustes, nos drenos e feridas no couro cabeludo. O filtro passa-baixo = 70Hz, passa-alto = 0,1Hz, taxa de amostragem = 200Hz) e impedâncias abaixo de 10k Ω	Densidade espectral de potência (PSD); Entropia de Permutação (PE); coerência entre todos os pares potenciais de canais de EEG; informações mútuas simbólicas ponderadas acoplamento de amplitude de fase entre a fase de oscilações de baixa frequência (1Hz) e a amplitude em frequências mais altas	Combinando as características eletrofisiológicas mais distintas, foi possível prever cerca de 41% da variância mesmo nos sedados. Isso é notável, considerando o grande número de fatores de confusão. O EEG, quando combinado com alguns achados de exames neurológicos inequívocos muito básicos, provavelmente permitirá a construção futura de uma ferramenta de avaliação objetiva para quantificar a consciência com base nessas medidas que não exigirá interpretação de especialistas.
O EEG do couro cabeludo foi registrado por 15 min com um sistema <i>Brain Quick</i> usando uma gravação de 32 canais. A impedância do eletrodo foi mantida abaixo de 5 k Ω . Os sinais foram digitalizados em 512 Hz, referenciados a ambos mastóides e filtrados entre 0,1 e 45 Hz.	Series de tempo submetidas a Transformada de Hilbert depois segmentação do EEG em épocas de 500 ms. Decomposições espectrais e espectrais cruzadas. O dWPLI foi calculado para estimar a conectividade espectral entre pares de canais	Quase 80% da potência espectral geral estava concentrada dentro da banda delta em pacientes com UWS, enquanto os pacientes com MCS mostraram uma potência alfa duas vezes maior que os pacientes com UWS
Eletrodos subdurais ou profundos. Taxa de amostragem de 500Hz e faixa de 0,5 a 125 Hz	Análise de potência espectral para avaliar mudanças conforme a frequência de onda no período de atenuação pós ictal	Houve uma redução importante da amplitude das ondas no período de atenuação pós ictal.
EEG de 64 canais, A taxa de amostragem foi de 250 Hz. O filtro passa-banda foi ajustado em 0,1–100 Hz	Análises de tempo-frequência com um curto prazo Transformada de Fourier e, em seguida, calculou a coerência de fase intertrial e a perturbação espectral relacionada aos eventos	O Gamma-band auditory steady-state response (ASSR) de 40 Hz foi significativamente reduzido nos grupos ROSZ e UHR. A atenuação de 40 Hz da ASSR foi correlacionada com o futuro resultado sintomático global no ROSZ, mas não nos grupos UHR

CONTRIBUIÇÃO DO GAMA	FACTIBILIDADE PRÁTICA
Diferenciação dos grupos patológicos através do aumento do gama central	Ferramenta pode auxiliar na classificação dos pacientes com rebaixamento de nível de consciência.
O dWPLI na frequência gama foi significativamente maior em pacientes com MCS do que naqueles com UWS e envolveu eletrodos distintos	Ferramenta pode auxiliar na classificação dos pacientes com rebaixamento de nível de consciência.
A potência de gama, pelo contrário, aumentou nos pós ictal na maior parte dos pacientes analisados Uma redução na ASSR da banda gama no EEG pode predizer sintomas precoces de Esquizofrenia	Ferramenta pode contribuir para o diagnóstico retrospectivo de crises eletrográficas em EEGs muito Ferramenta pode auxiliar na definição de sintomas e nos ajustes terapêuticos de pacientes com Esquizofrenia

3.4- CONCLUSÃO GERAL

As ondas elétricas de alta frequência, por muito tempo, foram relegadas sobretudo pelo fato de serem pouco visualizadas nos tradicionais EEGs. Com o advento dos EEG digital e com o crescente desenvolvimento de tecnologias, permitiu-se a melhor observação das ondas gama e supergama.

Inicialmente, os LFPs, obtidos de animais expuseram a relevância dessas ondas para um estudo mais amplo da atividade elétrica global do cérebro. Apesar de restritos a regiões muito pequenas, os LFPs foram importantes pontos de partida que acabaram por gerar mais interesse científico às atividades de alta frequência. Diversas hipóteses surgiram a partir desses estudos e as consequências foram surpreendentes.

Notou-se que a atividade gama tem importância nas funções cognitivas habituais, como nos processos de atenção e de memória. Da mesma forma, observou-se que em patologias já bem estudadas e conhecidas a expressão dessas ondas também aumenta. Acredita-se que elas

estejam relacionadas, e, portanto, aumentem proporcionalmente, ao aumento da atividade cognitiva, seja ela normal ou patológica.

A análise rotineira dos EEGs, complementada por novos *softwares* quantificadores, permite hoje incluir a avaliação de ondas de alta frequência como importantes variáveis no raciocínio clínico neurológico.

Conforme visualizado na **tabela 1**, nota-se que (CLAASSEN, 2016) e (NARO, 2018) chegaram a uma conclusão semelhante, qual seja, a importância da quantificação das ondas gama como complementação ao exame clínico na definição do nível de consciência de pacientes graves, internados em UTI. Esse achado, não se alterou apesar de as etiologias serem diferentes. Antes disso, (KING, 2013) pôde diferenciar graus de alteração da consciência através da análise quantitativa mais ampla de exames eletroencefalográficos obtidos de eletrodos posicionados ao longo do couro cabeludo. Ainda que os diversos ritmos já sejam bastante conhecidos e frequentemente confrontados em situações patológicas e normais, a possibilidade de analisar também as ondas gama e supergama pode trazer novas e valiosas informações à discussão clínica. (NARO, 2018) observou que a variabilidade de ondas gama ocorreu em pacientes com estado de consciência mínima enquanto não foi visualizada em pacientes com estado de coma. Da mesma forma, (CLAASSEN, 2016) percebeu que a conforme o paciente apresentava maior nível de consciência, mais era a expressão e a potência das ondas gama. Em contrapartida, (BATEMAN, 2018), observou aumento de ondas gama no período pós ictal de crises eletrográficas bilaterais, como sinal de manutenção da hiperexcitabilidade neuronal. (KOSHIYAMA, 2018) chegou a resultados parecidos ao avaliar pacientes com sintomas precoces de Esquizofrenia, sobretudo os sintomas positivos. Nestes pacientes houve um aumento de ondas gama.

Capítulo 4

AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DO EEG EM INDIVÍDUOS NORMAIS OU COM REBAIXAMENTO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA

Neste capítulo são apresentados os conceitos essenciais, os materiais e os métodos, os processos estatísticos, os resultados, a discussão e as conclusões referentes aos sinais processados e comparados, obtidos de pacientes saudáveis e de pacientes com rebaixamento do nível de consciência.

4.1 – INTRODUÇÃO

Somente após os anos de 1980, pode-se inferir que as voltagens das ondas visualizadas nos EEGs ocorriam devido aos potenciais pós sinápticos dos dendritos dos neurônios corticais. Hoje elas são bem conhecidas e atribuídas ao disparo de estruturas talâmicas, prosencefálicas ou do próprio córtex, que produzem ondas dos potenciais pós sinápticos nos neurônios corticais (POSNER, 2007). Dessa forma, o estudo das ondas e também dos ritmos que elas compõem no córtex pode supor o funcionamento como um todo das diversas estruturas envolvidas. Assim, quando houver alterações que impeçam a geração ou a propagação de potenciais pós sinápticos, seja por danos estruturais diretos ou por distúrbios funcionais, haverá mudanças no padrão habitual de distribuição regional, alterações na proporção habitual e na amplitude das ondas eletroencefalográficas. Essas alterações eletroencefalográficas são associadas a importantes sinais e sintomas clínicos visualizados ao exame físico neurológico. Desse modo, os pacientes que apresentem alterações da consciência, com variação desde as situações de obnubilação até o coma, apresentarão mudanças eletroencefalográficas que, no mais das vezes, serão proporcionais, não diretamente à extensão do dano mas ao acometimento das estruturas mais importantes responsáveis pela consciência, como a substância reticular ativadora ascendente

(SARA) (TRINKA, 2015). Essas alterações podem ser melhor analisadas através da quantificação por processamento computacional de sinais, desde que os dados finais sejam comparados entre grupos saudáveis e patológicos.

Desse modo, para o diagnóstico do rebaixamento do nível de consciência, supõe-se o comprometimento estrutural ou meramente funcional das vias contidas no tronco encefálico. As lesões estruturais podem ocorrer diretamente na região do tronco encefálico, como os relativamente frequentes eventos hemorrágicos ou isquêmicos. As lesões estruturais também podem acometer o tronco encefálico indiretamente devido ao efeito de massa decorrente de patologias do parênquima cerebral com compressão de estruturas adjacentes e herniação do uncus por sobre o tronco encefálico (SCHOMER, 2011). Há ainda as alterações funcionais que, por definição, são potencialmente reversíveis. Dentre estas, destacam-se as causas tóxicas e metabólicas, inclusive a sedação, sepse e crises epiléticas.

Nos estados de rebaixamento do nível de consciência, o indivíduo apresenta mínimo ou nenhum reconhecimento de si próprio, desse modo, não responde adequadamente aos estímulos, tanto internos quanto externos (PUGGINA, 2005). Há, portanto, uma variabilidade nas respostas do paciente aos estímulos que pode ser bem evidente naqueles que seguem em melhora clínica, pouco a pouco emergindo de estados mais graves, como o coma. Neste contexto, diferentes estados intermediários de consciência podem ser identificados, como a síndrome do estado vegetativo, caracterizada pela ausência de autoconhecimento e do conhecimento parcial do ambiente a sua volta. Além disso, é comum identificar pacientes em estado de mínima consciência, caracterizado por respostas simples que evidenciam padrões comportamentais muito discretos (LEHEMBRE, 2012). Existem vários padrões de EEG que correlacionam o grau de consciência e até a profundidade do estado de coma, porém estes não foram relacionados à etiologia do coma (TRINKA, 2015). O padrão de surto-supressão, por exemplo, pode ser visualizado em pacientes comatosos com encefalopatia pós anóxia após parada cardíaca ou após intoxicação com barbitúricos.

Dessa forma, a avaliação quantitativa das ondas eletroencefalográficas pode somar forças à interpretação visual dos registros, o que permite inferir novas hipóteses e até descrever novos padrões agora detectados a fim de auxiliar diretamente na prática clínica habitual.

4.2 - MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1- Seleção de pacientes e aspectos éticos

Foram selecionados 50 pacientes. Desses, 25 eram saudáveis (sem nenhum histórico prévio de patologia neurológica e sem uso de medicação com efeitos em sistema nervoso central durante os 12 meses antecedentes ao registro), ligados à UFU, com idade média de 47 anos, todos do sexo masculino e foram agrupados como controle. Os registros foram obtidos de voluntários saudáveis, conforme o realizados nas salas dedicadas à realização de exames no Setor de Eletroencefalografia do Hospital das Clínicas de Uberlândia. Foram registrados 20 minutos contínuos destes indivíduos deitados e de olhos fechados, dos quais os primeiros 3 minutos aconteceram em silêncio total, seguidos por diversos tipos de estimulação cognitiva. (RAMOS, 2017) Para este estudo, considerou-se apenas a análise destes 3 minutos em silêncio total. A coleta de dados foi autorizada pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFU (CEP-UFU), cujo protocolo é 54781615.6.0000.5152. (**Vide anexo 1**)

Os outros 25 eram pacientes internados, todos do sexo masculino e com idade média de 53 anos; compuseram o grupo patológico. Os registros de EEG deste grupo foram coletados dos exames solicitados por médicos intensivistas da UTI adulto ou por médicos assistentes da Sala de Emergência do Hospital de Clínicas da UFU (HCU-UFU). Esses exames foram realizados no leito em que o paciente se encontrava no momento ou eventualmente nas salas dedicadas ao exame, no setor de Eletroencefalografia, quando os pacientes estavam estáveis clinicamente e puderam ser deslocados. Foram analisados exames de pacientes pouco responsivos ou em coma, induzidos com medicações sedativas (com cuja escala RASS variou de -3 a -5) e de pacientes que não demonstravam contato efetivo com o meio (com escala de coma de Glasgow ≤ 6) e não estavam sedados, no momento do registro eletroencefalográfico. Os exames foram solicitados de acordo com a necessidade de melhor elucidação clínica, principalmente diagnóstica, com o intuito de avaliar sobretudo *status epilepticus* não convulsivo e estado de mal epilético sutil em pacientes com Distúrbios Hidroeletrólíticos; Distúrbios Metabólicos; Traumas Crânio-Encefálicos (TCE) agudos; Acidentes Vasculares Encefálicos (AVE) agudos; Tumores Cerebrais ou manifestações encefálicas de tumores sistêmicos; Sepses graves ou Infecções de Sistema Nervoso Central, tais como Meningites e

Abcessos; e de pacientes em pós operatório eletivo ou de urgência, devido a lesões diversas, que não despertaram adequadamente após a retirada da sedação. A etiologia mais prevalente, nesses pacientes foi o TCE, de forma que 40% estavam internados por esse motivo, seguida pelo AVE que foi a causa do rebaixamento do nível de consciência em 24% dos pacientes. 36% dos pacientes estiveram internados devido a outras doenças. Dos pacientes avaliados, 60% estavam em uso terapêutico de anticonvulsivantes e 44% seguiam sedados, no momento do registro dos EEGs.

A coleta de dados foi autorizada pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFU (CEP-UFU), cujo protocolo é 82824017.5.0000.5152. (**Vide anexo 2**)

4.2.2- Detalhes técnicos do registro

O equipamento utilizado para ambos grupos foi um aparelho de registro de EEG da marca EMSA de 32 canais, de maneira que foram efetivamente usados 23 canais para registro de atividade cerebral e 2 canais para registro concomitante da atividade cardíaca. O aparelho de captação foi conectado a um Notebook da marca Dell com software instalado e atualizado fornecido pela EMSA. O filtro passa-alta foi ajustado em 0,1 Hz, o filtro passa-baixa em 100 Hz, a taxa de amostragem foi de 400-600 Hz.

Os EEGs tiveram a duração de 20 minutos e foram pré-avaliados, visualmente, por neurofisiologista quanto à presença de artefatos de qualquer natureza que pudessem impedir ou falsear o processamento computacional de sinais. Os ruídos mais comuns detectados, que acabaram por desclassificar grande parte dos exames foram: artefatos contínuos de eletrodo, artefatos de eletricidade não corrigidos pelo filtro *notch*, artefatos de musculatura e artefatos de sudorese. Quando, no entanto, até 3 canais foram identificados como excessivamente ruidosos e, portanto, não passíveis de análise, optou-se por excluí-los, sem prejuízo completo ao processamento dos sinais do EEG.

Assim, os EEGs pré-analisados foram classificados em viáveis e não viáveis, de forma que os não viáveis, aqueles repletos de artefatos que se estendiam por mais de 3 canais, foram

descartados do estudo. Uma vez viáveis, os registros triados foram novamente avaliados visualmente por neurofisiologista e 10 épocas de 2 segundos de duração a cada minuto de exame foram separadas para o processamento computacional. A conversão dos dados foi feita por meio do software P1_CONVERTOR, e a separação dos trechos de interesse, pelo algoritmo P2_EPOCAS.

Todos os registros foram realizados baseados no Sistema Internacional (SI) 10-20, com eletrodos de superfície, posicionados diretamente no escalpo com o uso parcimonioso de massa condutora.

4.3-PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os dados obtidos foram processados através do cálculo da densidade espectral de potência, assim como de suas variações temporais. Foram realizados com intuito, sobretudo, de avaliar quantitativamente as ondas gama e supergama de pacientes com rebaixamento do nível de consciência e por fim, para compará-las com os resultados obtidos do grupo de indivíduos saudáveis.

Cada registro analisado nesse estudo foi separado em épocas de 2 segundos de duração selecionadas pelo neurofisiologista; em seguida foram submetidas ao processamento computacional de sinais, por meio do qual o cálculo do quantificador denominado Porcentagem de Contribuição de Potência (PCP) foi possível, com auxílio do *software Matlab*. Esse quantificador se refere à quantidade de energia contida em uma determinada faixa de frequência que se refere diretamente a um ritmo específico. Para isso, é necessário antes calcular a Densidade Espectral de Potência (PSD), que, considerando o sinal EEG como um processo aleatório, é a aplicação da transformada de Fourier na resultante do cálculo da função de autocorrelação desse sinal. Após o cálculo da PSD total do sinal, procede-se a normalização em todas as faixas de frequências de onda, que variam entre 1 a 100 Hz: os ritmos Delta, Teta, Alfa, Beta, Gama e Supergama, e até a faixa de ruído são respectivamente separados de acordo com as frequências que as caracterizam: 1 - 3,5 Hz; 3,5 - 7,5 Hz; 7,5 - 12,5 Hz; 12,5 - 30 Hz; 30 - 58 Hz e 62 - 80 Hz; 80- 100 Hz; 58 - 62 Hz. Esse quantificador permite saber a contribuição

de cada ritmo no sinal cerebral como um todo. Quando se considera o PCP, a análise é realizada no domínio da frequência. Primeiramente, calcula-se a potência total do sinal EEG (1) e posteriormente, o cálculo do PCP é realizado (2). Para cada registro de eletrodo analisado, são obtidos seis valores de PCP distintos - referentes às ondas cerebrais conhecidas: Delta, Teta, Alfa, Beta, Gama e Supergama.

$$P_n = \int |S_{x,n}(f)|^2 df \quad (1)$$

Sendo:

P_n – Potência total do sinal na época n [W]

$S_{x,n}$ – Densidade espectral de potência do sinal EEG na época n. [W/Hz]

n – Época selecionada.

$$PCP_n \text{ ritmo} = \frac{\int |S_{x,n}(f)|^2 df}{P_n} \quad (2)$$

Sendo:

$PCP_n \text{ ritmo}$ – Contribuição de potência do ritmo específico em relação a potencia total do sinal [%].

4.4-ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística consiste em analisar um conjunto de variáveis que se inter-relacionam. Com base nos resultados obtidos, conclusões importantes e inferências poderão ser propostas inclusive para populações mais amplas. Dessa forma, a análise estatística é, na verdade, uma medida numérica que descreve uma ou mais características de uma amostra (TRIOLA, 2008). Pode-se até estimar características de uma determinada população bem como testar hipóteses sobre essas características baseando-se em conclusões obtidas por análise estatística de grupos menores (REIS, 2008). Com o intuito de organizar os dados obtidos, seja em tabelas ou por comparação de números, usa-se a estatística descritiva. Para os dados quantitativos as formas mais utilizadas são: Amplitude total (A), Tamanho da amostra (N), Valor Máximo (Máx) e o Valor mínimo (Min); Mediana (Md), Valores de quartis ou percentis (Qx, Px), Média aritmética (μ), Desvio padrão (DP), Erro padrão (EP), Variância (Var), Coeficiente de variação (CV), Coeficiente de assimetria (CA) e Coeficiente de curtose (CC). (AYRES, 2007). Foram utilizadas as medidas descritivas $\mu \pm DP$, $Md \pm DP$ com relação à

mediana, CA, com o qual pode-se classificar os dados conforme sua distribuição, e CV. Após a realização da análise descritiva dos dados, os resultados obtidos para cada tipo de sinal foram comparados. Isso é essencial para validar a diferença ou igualdade obtida entre os sinais avaliados. Foram feitos testes de hipóteses, ou seja, regras decisórias para aceitar ou rejeitar uma hipótese. Existem vários testes de hipóteses, os quais podem considerar o comportamento de médias ou medianas. Neste estudo, o teste escolhido para comparação dos dados foi o teste de Wilcoxon Mann Whitney, uma vez que é aplicado para amostras independentes (geradas por fontes distintas, também conhecidas como heterogêneas) e não paramétricas.

Para a melhor comparação dos grupos, optou-se por segmentar os registros através do cálculo da mediana e do desvio padrão em relação à mediana dos valores de PCP para cada grupo. Cabe ressaltar que, embora menos comum, a análise e a relação de uma medida de dispersão não normal com outra normal foi proposital. O uso da mediana foi preferível em relação à média, uma vez que ao analisar os resultados do processamento computacional, através de testes estatísticos de normalidade, constatou-se que os dados brutos das tabelas são muito próximos, mas melhor aproximados por uma função densidade de probabilidades não gaussiana.

Dessa forma, ao final do processamento, para cada grupo foram gerados como resultado 6 valores (referentes aos ritmos cerebrais: delta, teta, alfa, beta, gama e supergama) para cada eletrodo, conforme a frequência que os caracterizam. Para se ter uma melhor visualização dos resultados obtidos, decidiu-se por expô-las conforme a topografia no EEG. Assim, com o intuito de conhecer as possíveis diferenças entre os grupos, optou-se por realizar o cálculo do teste de comparação de Mann-Whitney, uma vez que esse é um teste não paramétrico utilizado para amostras heterogêneas e não paramétricas. O nível de significância utilizada neste estudo foi de 5%.

Feito isso, calculamos a variação percentual do PCP de um período, com referência a outro, quando variações foram identificadas pelo teste de comparação. A variação percentual foi realizada conforme fórmula abaixo:

$$V = \frac{|PCP1-PCP2|}{Max\{PCP1,PCP2\}} \times 100 \quad (3)$$

Sendo:

V – Variação percentual [%]

PCP1– PCP associado ao silêncio

PCP2 – PCP associado à meditação.

$Max\{a, b\}$ - Operador que devolve o valor máximo entre a e b, sendo a e b grandezas reais

4.5 – RESULTADOS

4.5.1 Resultados do processamento de sinais

A mediana do PCP foi representada em formato de densidade espectral, conforme a topografia no EEG, como na **figura 7**. Nela estão demonstrados o grupo controle e o grupo patológico, respectivamente, segundo os valores de PCP para cada eletrodo. Observa-se que, para cada grupo, há 6 topografias ordenadas da esquerda para a direita por ordem crescente das faixas de frequência (Delta, Teta, Alfa, Beta, Gama e Supergama) dos ritmos cerebrais. Nota-se um aumento de ondas gama em região frontal esquerda. A escala espectral está ordenada do menor ao maior valor mediano da amplitude de potência que cada ritmo obteve e foi representada na barra à direita de cada representação encefálica. As cores variam de frias a quentes proporcionalmente aos valores da mediana da amplitude de potência.

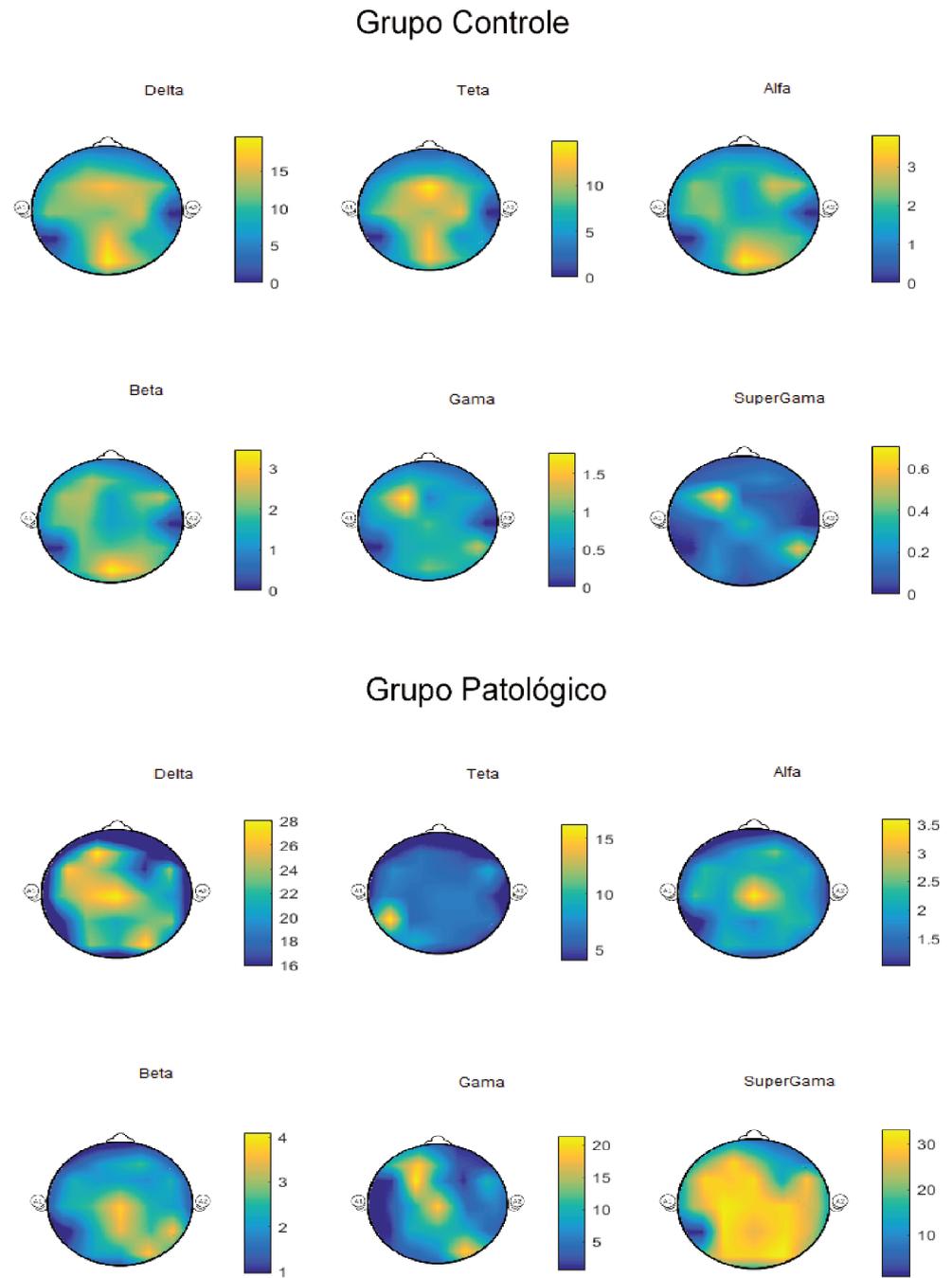


Figura 7. Densidade espectral conforme a topografia. Acima, estão posicionadas as topografias do grupo controle e abaixo seguem as topografias do grupo patológico. ERRATA: No grupo patológico, as medidas de Gama estão multiplicadas por 10 e do Supergama multiplicadas por 100

Nas 5 tabelas que se sucedem abaixo, observa-se o conjunto de resultados obtidos por quantificação dos sinais após cálculo dos valores de mediana seguido do conjunto dos valores do desvio padrão em relação à mediana dos valores de PCP atribuídos a cada eletrodo, conforme a região a que pertença e a frequência de onda estudada. As **tabelas 1-5** foram divididas por macrorregião (frontal, central, temporal, parietal e occipital), nas quais os eletrodos de regiões homólogas contralaterais foram distribuídos em sequência, de forma que o eletrodo esquerdo sempre ocupasse a linha superior, enquanto o homólogo direito ficasse logo abaixo. Isso permite a melhor comparação dos dados entre os hemisférios. Nota-se que os eletrodos avaliados foram discriminados nas linhas, enquanto as frequências de onda, em ordem crescente (Delta, Teta, Alfa, Beta, Gama e Supergama) compõem as colunas da tabela. Os valores contidos nas linhas se referem à mediana e ao respectivo desvio padrão relacionado a ela, conforme cada eletrodo posicionado no escalpo, de acordo com o Sistema Internacional 10-20. Cada linha se subdivide em outras duas linhas, de modo que os valores descritos na sublinha superior correspondem ao grupo controle (pacientes saudáveis) e os valores da sublinha inferior se associam ao grupo patológico (pacientes com alteração do nível de consciência).

Tabela 1: Valores de mediana \pm desvio padrão em relação à mediana dos valores de PCP em regiões frontais

FRONTAIS - Normal/Patológico						
	DELTA	TETA	ALFA	BETA	GAMA	SGAMA
Fp1	38,27 \pm 25,51	10,68 \pm 14,14	22,77 \pm 28,48	6,35 \pm 7,11	2,21 \pm 2,82	0,29 \pm 0,34
	71,29 \pm 23,02	13,98 \pm 11,43	4,69 \pm 5,14	4,89 \pm 3,60	2,00 \pm 2,03	0,22 \pm 22,04
Fp2	41,41 \pm 25,80	10,74 \pm 13,46	23,33 \pm 28,79	6,37 \pm 6,86	2,16 \pm 1,48	0,28 \pm 0,23
	69,32 \pm 20,89	14,17 \pm 10,44	4,07 \pm 4,13	4,25 \pm 3,03	1,91 \pm 2,95	0,21 \pm 22,26
F7	38,13 \pm 23,76	11,34 \pm 12,30	26,49 \pm 26,18	6,76 \pm 7,79	2,28 \pm 1,63	0,32 \pm 0,38
	70,53 \pm 24,01	13,67 \pm 14,69	4,78 \pm 4,96	4,93 \pm 3,09	2,08 \pm 6,25	0,23 \pm 18,69

F3	16,03 ± 23,31	13,71 ± 19,52	45,78 ± 28,13	7,24 ± 8,53	2,13 ± 1,17	0,29 ± 0,17
	70,51 ± 21,99	13,455 ± 11,94	4,42 ± 6,07	4,30 ± 3,57	1,94 ± 3,73	0,21 ± 18,01
Fz	15,79 ± 21,52	13,89 ± 20,13	43,83 ± 27,74	6,92 ± 8,20	2,15 ± 1,11	0,28 ± 0,16
	70,72 ± 21,19	14,17 ± 12,97	4,55 ± 6,38	4,57 ± 2,93	2,04 ± 3,34	0,21 ± 17,13
F4	20,29 ± 23,06	13,15 ± 18,01	41,75 ± 27,66	7,22 ± 8,81	2,17 ± 1,04	0,28 ± 0,16
	69,91 ± 24,19	14,43 ± 15,02	4,31 ± 8,79	4,21 ± 3,31	1,88 ± 6,79	0,22 ± 17,94
F8	45,58 ± 24,83	11,62 ± 12,04	22,22 ± 26,18	6,68 ± 7,52	2,36 ± 1,28	0,31 ± 0,22
	67,01 ± 24,40	14,92 ± 15,76	4,42 ± 8,31	4,65 ± 3,38	2,07 ± 8,44	0,24 ± 17,86

Tabela 2: Valores de mediana ± desvio padrão em relação à mediana dos valores de PCP em regiões centrais

CENTRAIS - Normal/Patológico						
	DELTA	TETA	ALFA	BETA	GAMA	SGAMA
C3	13,82 ± 19,52	11,91 ± 16,48	50,21 ± 27,29	7,98 ± 11,25	2,33 ± ,134	0,33 ± 0,68
	70,12 ± 21,50	14,17 ± 10,92	4,93 ± 5,53	4,39 ± 3,51	1,96 ± 3,33	0,23 ± 18,14
Cz	13,83 ± 19,38	13,23 ± 18,65	49,77 ± 27,05	7,41 ± 10,14	2,23 ± 1,17	0,30 ± 0,16
	69,09 ± 21,81	15,10 ± 12,23	4,68 ± 7,36	4,42 ± 2,94	1,92 ± 5,48	0,21 ± 18,26
C4	16,61 ± 22,51	11,55 ± 15,56	48,86 ± 27,62	7,56 ± 10,81	2,29 ± 1,15	0,30 ± 0,15
	69,72 ± 23,20	14,56 ± 11,42	4,53 ± 10,28	4,44 ± 3,13	2,00 ± 6,18	0,21 ± 18,77

Tabela 3: Valores de mediana \pm desvio padrão em relação à mediana dos valores de PCP em regiões temporais

TEMPORAIS - Normal/Patológico						
	DELTA	TETA	ALFA	BETA	GAMA	SGAMA
T3	25,59 \pm 23,48	12,77 \pm 15,22	33,33 \pm 26,59	8,46 \pm 9,85	2,73 \pm 2,23	0,40 \pm 1,72
	70,36 \pm 22,49	13,81 \pm 12,32	4,77 \pm 4,78	4,74 \pm 3,03	2,04 \pm 5,44	0,23 \pm 17,93
T4	29,27 \pm 23,73	11,19 \pm 13,20	31,01 \pm 25,65	9,05 \pm 12,81	2,71 \pm 1,70	0,38 \pm 0,35
	69,25 \pm 23,96	14,73 \pm 13,16	5,13 \pm 10,98	4,91 \pm 3,22	2,13 \pm 6,07	0,22 \pm 16,76
T5	5,35 \pm 19,01	3,96 \pm 11,61	75,86 \pm 30,65	7,05 \pm 13,44	1,72 \pm 1,37	0,23 \pm 0,20
	70,54 \pm 23,37	13,73 \pm 12,99	4,49 \pm 5,86	4,43 \pm 3,98	2,08 \pm 4,89	0,24 \pm 19,13
T6	5,19 \pm 19,89	3,62 \pm 10,90	76,15 \pm 31,77	6,21 \pm 14,08	1,70 \pm 2,61	0,22 \pm 3,87
	68,65 \pm 22,81	13,74 \pm 12,22	4,69 \pm 9,72	4,87 \pm 3,47	2,19 \pm 7,31	0,24 \pm 19,10

Tabela 4: Valores de mediana \pm desvio padrão em relação à mediana dos valores de PCP em regiões parietais

PARIETAIS - Normal/Patológico						
	DELTA	TETA	ALFA	BETA	GAMA	SGAMA
P3	8,52 \pm 22,57	6,21 \pm 14,83	62,78 \pm 30,96	7,29 \pm 12,39	1,94 \pm 1,14	0,26 \pm 0,17
	69,93 \pm 22,05	14,32 \pm 11,49	4,93 \pm 7,14	4,69 \pm 3,78	2,11 \pm 2,60	0,22 \pm 19,38
Pz	7,55 \pm 18,41	6,33 \pm 15,56	67,30 \pm 29,02	7,06 \pm 11,37	1,87 \pm 1,13	0,25 \pm 0,16
	70,61 \pm 22,09	14,63 \pm 10,68	4,50 \pm 7,84	4,53 \pm 3,17	1,93 \pm 4,43	0,23 \pm 18,93

	8,17 ± 22,68	6,73 ± 13,94	63,95 ± 30,75	6,43 ± 13,03	1,95 ± 1,18	0,25 ± 0,17
P4	69,09 ± 22,81	13,18 ± 10,03	4,60 ± 10,60	4,48 ± 2,95	2,05 ± 3,67	0,22 ± 20,63

Tabela 5: Comparação entre o grupo controle e o patológico conforme os valores de mediana ± desvio padrão em relação à mediana dos valores de PCP em regiões occipitais

OCCIPITAIS - Normal/Patológico						
	DELTA	TETA	ALFA	BETA	GAMA	SGAMA
	1,44 ± 14,32	2,03 ± 11,99	85,38 ± 29,79	6,05 ± 18,60	1,32 ± 0,93	0,17 ± 0,13
O1	70,15 ± 21,40	14,03 ± 11,24	4,57 ± 4,75	4,63 ± 3,40	2,07 ± 4,80	0,23 ± 19,65
	2,57 ± 16,38	2,49 ± 12,74	80,57 ± 31,14	6,60 ± 19,01	1,49 ± 1,00	0,19 ± 0,14
Oz	70,17 ± 22,51	14,08 ± 9,78	4,62 ± 8,41	4,49 ± 3,13	2,12 ± 4,39	0,23 ± 20,69
	1,73 ± 13,99	1,97 ± 11,54	84,82 ± 29,77	5,67 ± 17,58	1,38 ± 1,01	0,17 ± 0,14
O2	68,87 ± 20,97	14,05 ± 11,02	4,62 ± 6,01	4,48 ± 3,78	2,13 ± 4,63	0,24 ± 17,85

4.5.2 Resultados de análise estatística

Abaixo está apresentada a **Tabela 6** pela qual é possível avaliar os valores de *p-valor*, de cada eletrodo conforme a frequência de onda. Os resultados foram obtidos após o teste de comparação, de maneira que as colunas representam os 6 ritmos cerebrais analisados (delta, teta, alfa, beta, gama e supergama), enquanto nas linhas, estão dispostos todos os eletrodos analisados, em cujas variações de amplitude os valores foram máximos. As células da tabela que permaneceram em branco representam regiões nas quais não houve diferença estatística

significativa entre os grupos controle e patológico. Já as destacadas em vermelho, quantificam as diferenças significativas entre os grupos controle e patológico, ou seja, os resultados obtidos cujos valores de *p-valor* foram menores que 0,05. Nota-se que a maioria (85,83 %) dos valores tem significância estatística, ou sejam as mudanças são evidentes em praticamente todos os eletrodos e ritmos cerebrais.

Tabela 6: Valores de *p-valor* do teste de comparação de amplitudes conforme as frequências de onda e os eletrodos

Grupo Controle x Grupo Patológico						
	DELTA	TETA	ALFA	BETA	GAMA	SGAMA
Fp1	0,58	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Fp2	0,004	0,025	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
F7	< 0,0001	0,004	< 0,0001	< 0,0001	0,66	0,18
F3	< 0,0001	0,41	< 0,0001	< 0,0001	0,022	0,002
Fz	< 0,0001	0,001	< 0,0001	< 0,0001	0,005	< 0,0001
F4	< 0,0001	0,80	< 0,0001	< 0,0001	0,006	0,0008
F8	< 0,0001	0,17	< 0,0001	< 0,0001	0,006	0,007
T3	< 0,0001	0,62	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
C3	< 0,0001	0,72	< 0,0001	< 0,0001	0,003	< 0,0001
Cz	< 0,0001	0,93	< 0,0001	< 0,0001	0,022	0,0015
C4	< 0,0001	0,003	< 0,0001	< 0,0001	0,23	0,0081
T4	< 0,0001	0,54	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
T5	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,13	0,91
P3	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,28	0,44
Pz	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,24	0,92
P4	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,20	0,01
T6	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0003	0,006
O1	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0027
Oz	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
O2	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Abaixo, seguem as tabelas que se referem à variação percentual da mediana dos dados dos pacientes do grupo patológico em relação ao normal. As tabelas foram construídas assim como as anteriores, associando os dados obtidos em cada eletrodo por macrorregiões (frontal, parietal, central, occipital, temporal) e as frequências de ondas (Delta, Teta, Alfa, Beta, Gama, Supergama). No entanto, os valores descritos nesta tabela se referem à variação percentual do PCP das medianas e não avaliam diretamente o desvio padrão. Nota-se que foram calculados também os valores das médias conforme os eletrodos e conforme as frequências de onda. Estes

foram dispostos nas **tabelas 7-11** na cor vermelha para o devido destaque. O cálculo das médias permite uma melhor disposição dos dados para análise.

Tabela 7: Valores de VAP (%) da mediana das frequências de onda dos pacientes que compõem o grupo patológico em relação aos do grupo normal, referentes aos eletrodos frontais

VAP MEDIANA FRONTAIS - Normal/Patológico (%)							
	DELTA	TETA	ALFA	BETA	GAMA	SGAMA	MÉDIA
Fp1	46,32	23,60	79,40	22,99	9,50	24,14	34,33
Fp2	40,26	24,21	82,55	33,28	11,57	25	36,15
F7	45,94	17,04	81,95	27,07	8,77	28,12	34,82
F3	77,26	1,90	90,34	40,61	8,92	27,58	41,10
Fz	77,67	1,98	89,62	33,96	5,12	25	38,89
F4	70,97	8,87	89,68	41,69	13,36	21,43	41,00
F8	31,98	22,12	80,11	30,39	12,29	22,58	33,24
MÉDIA	55,77	14,24	84,81	32,85	9,93	24,84	

Tabela 8: Valores de VAP (%) da mediana das frequências de onda dos pacientes que compõem o grupo patológico em relação aos do grupo normal, referentes aos eletrodos parietais

VAP MEDIANA PARIETAIS - Normal/Patológico (%)							
	DELTA	TETA	ALFA	BETA	GAMA	SGAMA	MÉDIA
P3	87,82	56,63	92,15	35,66	8,06	15,38	49,28
Pz	89,31	56,73	93,31	35,83	3,11	8	47,72
P4	88,17	48,94	92,81	30,33	4,88	12	46,19
MÉDIA	88,43	54,10	92,75	33,94	5,35	11,79	

Tabela 9: Valores de VAP (%) da mediana das frequências de onda dos pacientes que compõem o grupo patológico em relação aos do grupo normal, referentes aos eletrodos occipitais

VAP MEDIANA OCCIPITAIS - Normal/Patológico (%)							
	DELTA	TETA	ALFA	BETA	GAMA	SGAMA	MÉDIA
O1	97,95	85,53	94,65	23,47	36,23	26,09	60,65
Oz	96,34	82,31	94,26	31,97	29,72	17,39	58,67
O2	97,49	85,98	94,55	20,99	35,21	29,17	60,56
MÉDIA	97,26	84,61	94,49	25,48	33,72	24,21	

Tabela 10: Valores de VAP (%) da mediana das frequências de onda dos pacientes que compõem o grupo patológico em relação aos do grupo normal, referentes aos eletrodos centrais

VAP MEDIANA CENTRAIS - Normal/Patológico (%)							
	DELTA	TETA	ALFA	BETA	GAMA	SGAMA	MÉDIA
C3	80,29	80,29	80,29	80,29	80,29	80,29	80,29
Cz	79,98	12,38	90,59	40,35	13,90	30	44,53
C4	76,18	20,67	90,73	41,27	12,66	30	45,25
MÉDIA	78,82	37,78	87,20	53,97	35,62	46,76	

Tabela 11: Valores de VAP (%) da mediana das frequências de onda dos pacientes que compõem o grupo patológico em relação aos do grupo normal, referentes aos eletrodos temporais

VAP MEDIANA TEMPORAIS - Normal/Patológico (%)							
	DELTA	TETA	ALFA	BETA	GAMA	SGAMA	MÉDIA
T3	63,63	7,53	85,69	43,97	25,27	42,50	44,76
T4	57,73	24,03	83,46	45,74	21,40	42,10	45,74
T5	92,41	71,16	94,08	37,16	17,31	4,17	52,71
T6	92,44	73,65	93,84	27,51	22,37	8,33	53,03
MÉDIA	76,55	44,09	89,27	38,60	21,59	24,28	

A partir dos dados das médias de VAP, visualizados em vermelho nas tabelas acima representadas, vários gráficos foram então desenvolvidos com intuito de facilitar a análise dos dados e consequentemente a suposição de hipóteses.

Optou-se por dispor os dados em um único gráfico, mais abrangente, que abarcasse todos os eletrodos de uma só vez, de modo que se pudesse comparar globalmente os resultados. O **gráfico 1** é, portanto, o esforço para uniformizar a escala das médias de VAP.

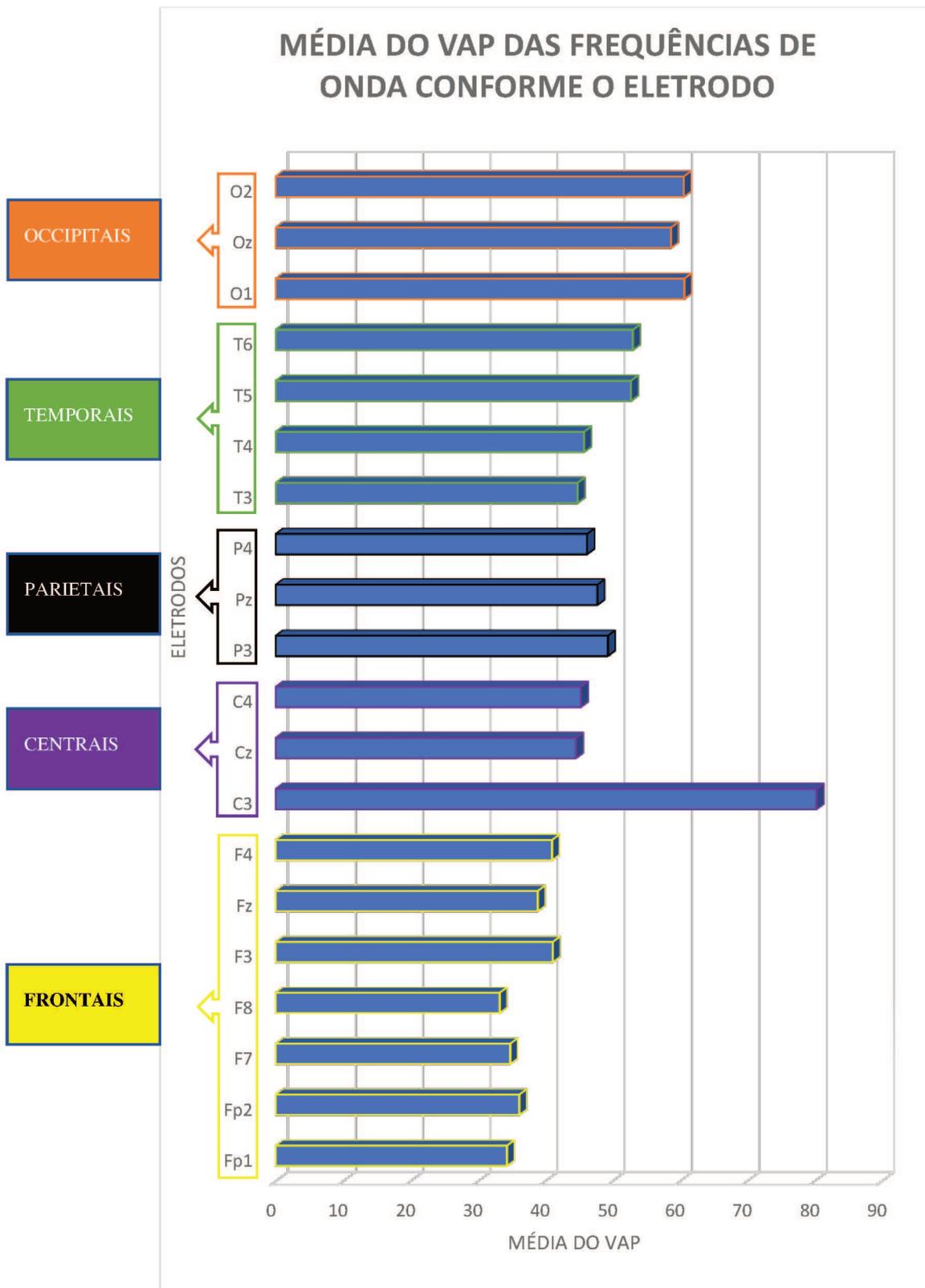


Gráfico 1. As barras horizontais demonstram o valor da média de VAP para cada eletrodo

Nota-se que para todos os eletrodos a média do VAP superou 30%, conforme o esperado para variações estatisticamente significativas. Pode-se observar, além disso e de maneira mais ampla, o pico de VAP em C3 isoladamente, sem repercussão análoga contralateral ou ascensão gradativa em áreas contíguas ao eletrodo.

Ao analisar as áreas contíguas do córtex, com exceção do eletrodo C3, nota-se que há uma tendência lenta e gradual de aumento do VAP no sentido crânio-caudal, como demonstra o **gráfico 2**, abaixo:

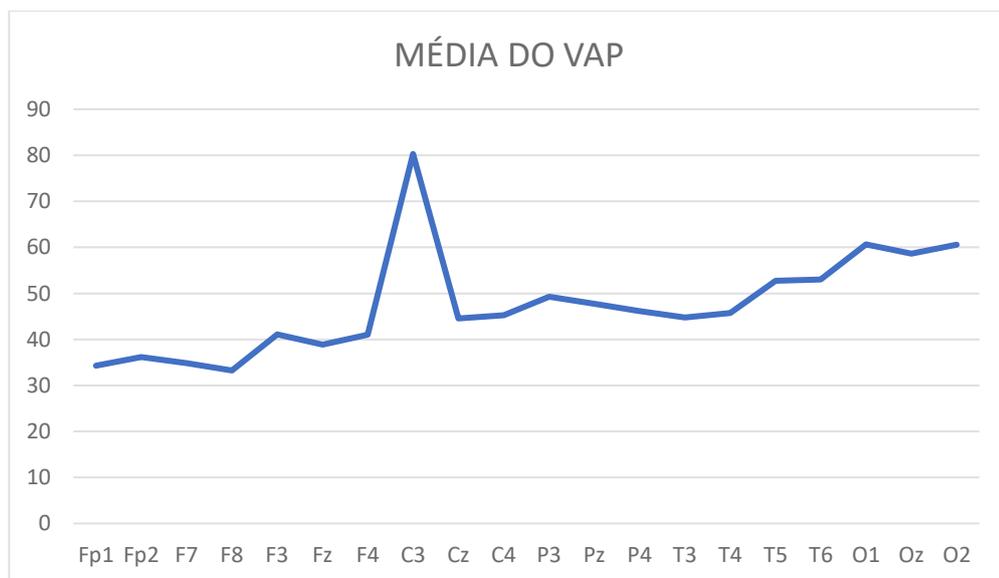


Gráfico 2. Média do VAP para cada eletrodo

Os **gráficos 3-7**, disponibilizam a média do VAP para cada frequência de onda, de modo crescente (1- delta, 2-teta, 3-alfa, 4-beta, 5-gama e 6-supergama), em barras verticais, conforme a macrorregião estudada. O **gráfico 3** demonstra a região frontal. Nota-se que nas frequências de onda gama e supergama, a média dos VAPs permaneceu muito mais baixa quando comparada com a dos VAPs dos demais eletrodos frontais. Em contrapartida, as frequências de onda de delta e alfa apresentaram a maior média de VAP. O **gráfico 3**, traz

uma disposição de barras muito semelhante ao **gráfico 4**, o que significa que houve um padrão comum à região frontal e à parietal quando se analisa a média do VAP por frequência de onda. No **gráfico 5**, que se refere à região occipital, embora as médias de VAP relativas às frequências de onda gama e supergama se mantivessem como as menores barras, houve um aumento significativo quando comparadas às médias de VAP das regiões apresentadas anteriormente, quais sejam, a frontal e a parietal. Além disso, pode-se observar uma elevação da média de VAP também para a onda teta, ainda que permanecesse maior, como nos gráficos anterior para ondas delta e alfa. No **gráfico 6**, concernente à região central, foram observados os maiores valores de média de VAP para as ondas beta, gama e supergama, porém, os maiores valores de média do VAP permaneceram, como nos outros gráficos, evidentes para as ondas delta e alfa. No **gráfico 7**, os padrões visualizados no gráfico anterior se repetiram, exceto pelos menores valores da média de VAP em supergama e beta, embora ainda se tratasse de variações relevantes.

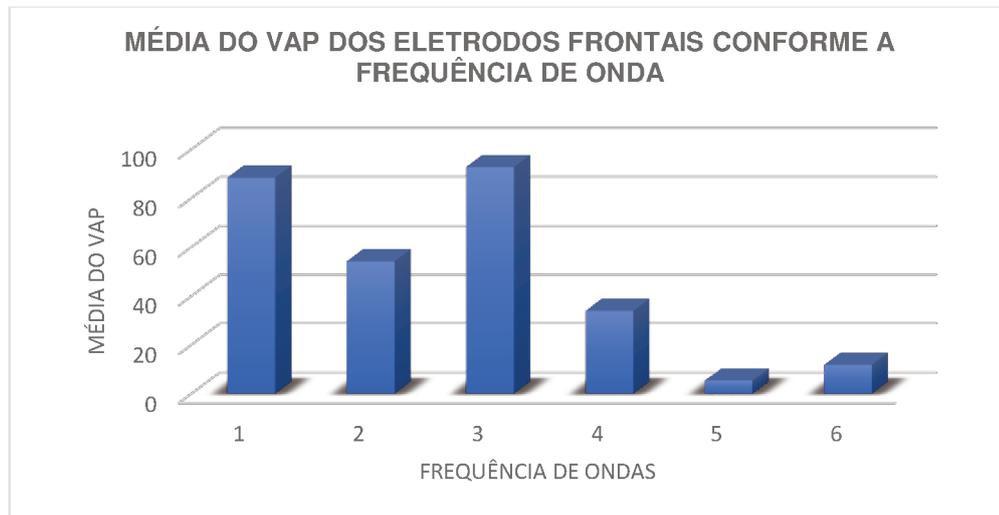


Gráfico 3. As barras verticais demonstram o valor da média de VAP para cada frequência de onda (1- delta, 2-teta, 3- alfa, 4- beta, 5- gama e 6- supergama) na região frontal

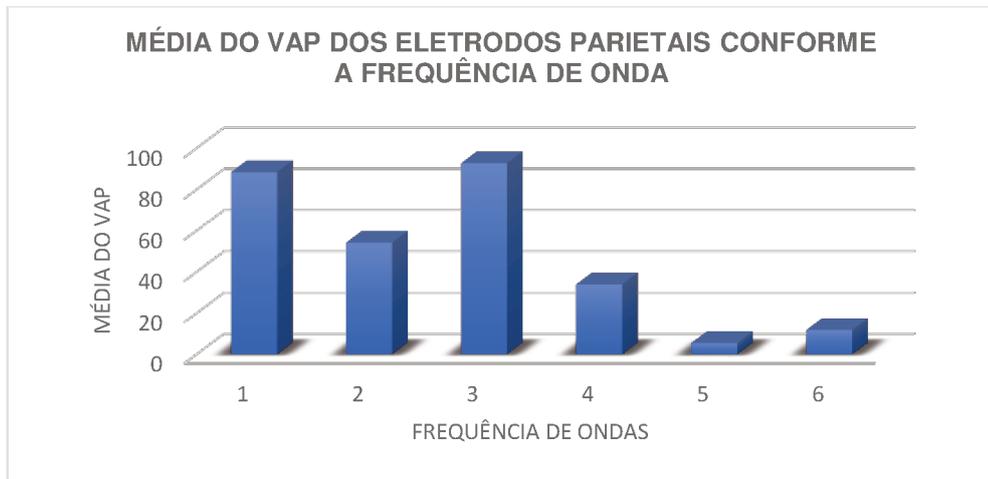


Gráfico 4. As barras verticais demonstram o valor da média de VAP para cada frequência de onda (1- delta, 2-teta, 3- alfa, 4- beta, 5- gama e 6- supergama) na região parietal

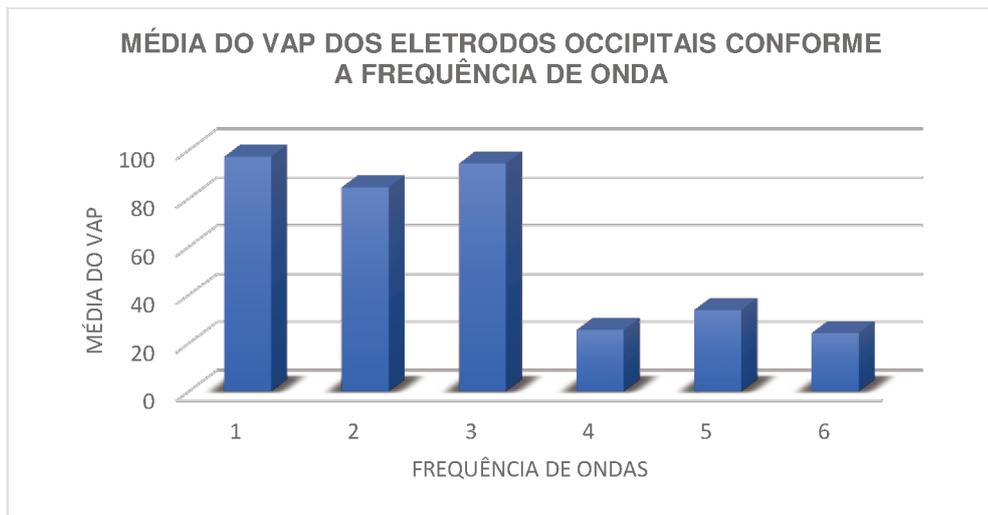


Gráfico 5. As barras verticais demonstram o valor da média de VAP para cada frequência de onda (1- delta, 2-teta, 3- alfa, 4- beta, 5- gama e 6- supergama) na região occipital

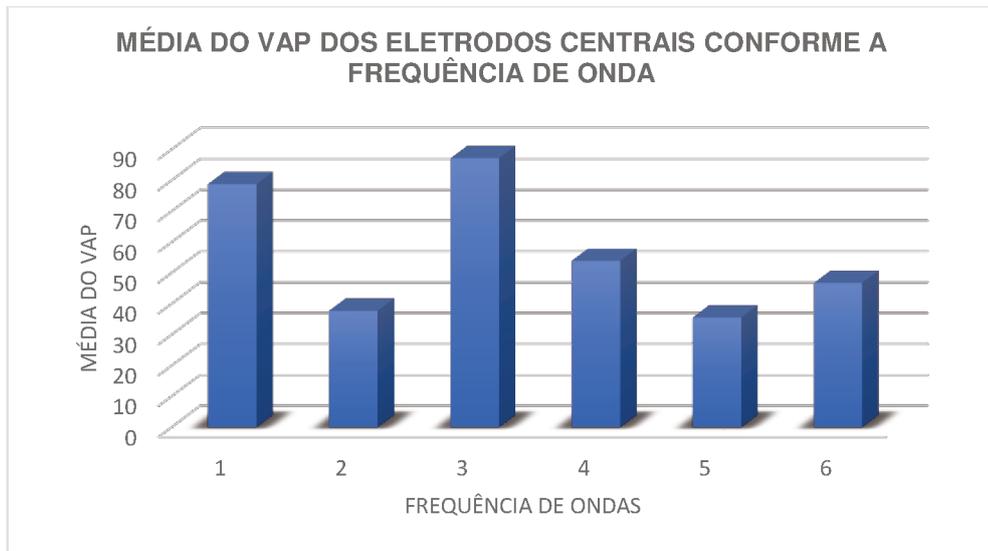


Gráfico 6. As barras verticais demonstram o valor da média de VAP para cada frequência de onda (1- delta, 2-teta, 3- alfa, 4- beta, 5- gama e 6- supergama) na região central

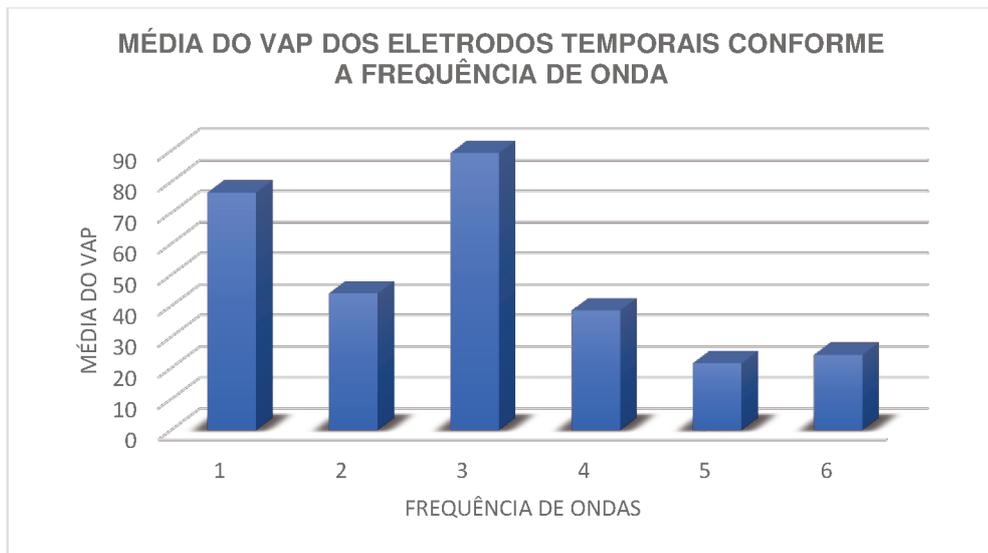


Gráfico 7. As barras verticais demonstram o valor da média de VAP para cada frequência de onda (1- delta, 2-teta, 3- alfa, 4- beta, 5- gama e 6- supergama) na região temporal

4.6 – DISCUSSÃO

4.6.1 – Discussão dos resultados do processamento de sinais

Conforme os resultados obtidos e apresentados nas **Tabelas 1-5** e nas densidades espectrais/topografias representadas na **figura 7**, pode-se observar que, para o grupo de indivíduos saudáveis, os maiores valores de mediana e desvio padrão se concentraram no ritmo alfa e beta. Todavia, os maiores valores de mediana e desvio padrão para o grupo patológico, concentraram-se nos ritmos delta e teta. Esse achado vai ao encontro de outros frequentemente observados na literatura. (SITT, 2014) observou uma variação do ritmo alfa de acordo com o nível de consciência dos pacientes avaliados, de modo que quanto mais consciente mais evidente foi o alfa.

É notável que as maiores potências no grupo patológico estejam concentradas na região central do córtex cerebral, contudo, no ritmo delta, as maiores amplitudes foram mais evidentes no hemisfério esquerdo. Já no ritmo teta, as maiores potências estão concentradas nas regiões central e temporal esquerdas. Nos demais ritmos, as maiores potências são mais visualizadas na região temporal para alfa; e para beta, gama e supergama, na região occipital.

Quando se compara a concentração de potências do grupo controle (pacientes saudáveis) para os ritmos gama e supergama, as regiões anteriores do córtex cerebral apresentam maiores valores. No entanto, quando é comparada para os mesmos ritmos do grupo patológico, a concentração da potência apresenta os maiores valores nas regiões posteriores do córtex cerebral. Esse achado remete aos resultados relatados por (LEE, 2009). Esse estudo, concluiu que a consciência humana é definida por estados específicos de conectividade frontoparietal.

Assim, em pacientes com nível de consciência alterado, ocorre a mudança do padrão de conectividade das redes neuronais, normalmente anteriores, para as posteriores (LEE, 2009). Isso também foi observado indiretamente pela maior concentração de ritmos rápidos conforme a maior atividade das redes neurais, resultado também evidente aqui neste estudo.

As **tabelas 1-5** demonstram que o desvio padrão das potências descreve, de modo simplificado, que as variações temporais do sinal nos pacientes os quais compõem o grupo patológico reduziram significativamente para os ritmos alfa e beta. No entanto,

supreendentemente, aumentou de forma discreta para o ritmo gama e de maneira explosiva para o ritmo supergama.

Também pôde-se verificar que, maiores amplitudes do desvio padrão no grupo controle, concentram-se na região centro-occipital, ao passo que as faixas Gama e Supergama se acumulam mais na região frontal do hemisfério cerebral esquerdo. As ondas da faixa supergama, nesse grupo de pacientes, apresentam comportamento diverso: o desvio padrão é bastante elevado difusamente.

No grupo patológico, a maior concentração dos valores de desvio padrão permanece na região centro-occipital. Contudo, quando se consideram as ondas delta e beta, a maior concentração está contida principalmente no córtex direito; em relação às ondas teta, existe maior distribuição na região temporal esquerda, enquanto nas ondas gama são mais visualizados nas regiões fronto-central e occipital.

Quanto aos resultados obtidos no teste de comparação das amplitudes conforme cada ritmo entre os grupos, expostos nas **tabelas 1-5**, nota-se que nos ritmos alfa, beta e delta houve diferenças significativas em todos os eletrodos. Para os ritmos Gama e Supergama, houve diferenças em todas as regiões, exceto na região parietal. Já as ondas teta, dentre todas as analisadas nesse estudo, foi a que menos apresentou diferenças significativas, quando comparadas entre hemisférios .

4.6.2 Discussão da análise estatística

Conforme avaliação da **tabela 6**, nota-se que a maior parte dos valores de *p-valor* da comparação entre o grupo patológico e o grupo controle foi estatisticamente significativo. Exceto para as ondas delta exclusivamente no eletrodo Fp1, para ondas teta nos eletrodos F3, F4, F8, T3, C3, Cz e T4, para gama nos eletrodos F7, C4, T5, P3, Pz e P4 e para supergama nos eletrodos F7, T5, P3 e Pz.

Observou-se, no entanto que as médias do VAP por eletrodo partiram de valores superiores a 30% o que confirma a relevância dos resultados estatísticos.

Houve um gradiente crescente das médias dos VAP no sentido ântero- posterior dos eletrodos bilateralmente, bem visualizado no **gráfico 1**. Esse achado foi surpreendente, mesmo porque não há paralelos na literatura. No entanto, isso demonstra que a variação do PCP no confronto dos dados dos indivíduos saudáveis com os dados dos doentes variou como um todo muito mais nas regiões posteriores quando comparadas às regiões anteriores. Se as ondas que mais variaram conforme o nível de consciência dos pacientes foram as ondas alfa e delta e estas se concentram em regiões posteriores em pacientes conscientes e menos conscientes, respectivamente. Esses achados acabam por se mostrarem concordantes à literatura disponível até o momento (KING, 2013).

Observa-se, além disso, nos **gráficos 1 e 2**, um pico importante em C3 que atinge um valor próximo ao dobro das médias dos demais eletrodos centrais (C4 e Cz). Nota-se também que a média de VAP neste eletrodo superou todos os outros. Esse achado também foi inesperado, mesmo considerando que, na maioria das pessoas alertas, a atividade cognitiva em hemisfério esquerdo é maior se comparada ao direito. Não há, entretanto, estudos que demonstrem esta maior variação restrita à região central. Como hipóteses, podemos inferir que alguns dos pacientes coincidentemente apresentavam lesões estruturais importantes na região correspondente ao eletrodo C3 de forma que a variação da comparação com indivíduos normais foi máxima. Esse raciocínio é viável pelo fato de o estudo contar com grupos (patológico e de controle) pequenos e a localização das lesões estruturais não terem sido incluídas como escopo da investigação.

Quando se analisa as médias de VAP para as frequências de ondas, nota-se que as ondas gama e supergama pouco variaram em relação às demais, sobretudo nos eletrodos frontais e parietais. Primeiramente, deve se considerar pequenas variações importantes quando se avaliam frequências de onda de baixa amplitude, porquanto é sabido que quanto maior a frequência da onda menor é a amplitude dela (HERRMANN, 2005). Sendo assim, se o VAP não determina uma variação relativa à amplitude de cada frequência de onda, mas absoluta, pequenas variações de PCP podem representar grandes variações relativas às ondas gama e supergama. Feitas estas considerações, pode-se, por hipótese, atribuir essa baixa variação ao fato de que os geradores de ondas gama e supergama se mantêm estáveis apesar da alteração de consciência nessas regiões.

As maiores médias de VAP para ondas gama e supergama ocorreram na região central, seguida pelas regiões temporal e occipital, isso leva a crer que nessas regiões, os geradores de

ondas gama e supergama são mais sensíveis às mudanças do nível de consciência conforme já evidenciado por (CLAASSEN, 2016) e (NARO, 2018).

4.7 – CONCLUSÃO

Houve diferenças significativas entre os dois grupos relacionadas tanto à mediana quanto ao desvio padrão da potência espectral. Ademais, os achados nesse estudo estão de acordo com os resultados bem fundamentados da literatura, quando referentes ao exame eletroencefalográfico clínico habitual (0 – 40 Hz), da mesma forma, são bem compatíveis com os resultados dos estudos teóricos recentes relativos aos ritmos gama e supergama em humanos.

Pode-se concluir, dessa forma, que existem diferenças eletroencefalográficas significativas entre os pacientes com rebaixamento do nível de consciência e os pacientes normais. Observou-se, assim, o aumento importante das amplitudes dos ritmos teta e delta concomitantemente à redução da amplitude do ritmo alfa nos pacientes do grupo patológico. Além disso, houve redução das potências do desvio padrão para os ritmos alfa e beta, nesses pacientes. Essas alterações são compatíveis e esperadas, conforme a literatura estabelecida, para as manifestações clínicas e comumente se associam e/ou justificam o rebaixamento do nível de consciência dos pacientes do grupo patológico.

Embora outros achados tenham sido descritos nos pacientes do grupo patológico; como as alterações topográficas da mediana, cuja concentração de potência se deu nas regiões centrais e temporais e, da mesma forma, a maior concentração de ondas alfa na região central, ao passo que houve a redução generalizada de ondas teta em todo escalpo; não se tratam de achados bem definidos ou replicados em outros estudos, assim, serão necessários novos estudos mais detalhados e amplos para melhor definir a relevância deles na prática clínica neurológica.

Capítulo 5

CONCLUSÃO GERAL

Neste capítulo são apresentadas as considerações finais, os problemas e as limitações encontradas, a aplicabilidade do método no Sistema Único de Saúde e, finalmente, novas hipóteses para trabalhos futuros.

5.1 INTRODUÇÃO

Este estudo retrospectivo consiste na descrição quantitativa, sobretudo dos ritmos gama e supergama de indivíduos normais e de pacientes com rebaixamento do nível de consciência, posterior comparação dos dados obtidos e interpretação das diferenças, afim de se identificar padrões recorrentes e restritos que pudessem auxiliar na prática clínica. Estudos fisiológicos têm frequentemente demonstrado a relação entre os ritmos e as oscilações de alta frequência e as funções cognitivas complexas (HERRMANN, 2016), dentre as quais destaca-se a consciência (SITT, 2014). Diante desse aspecto fundamental, a investigação foi conduzida neste estudo.

Embora haja disponível na literatura diversos e crescentes estudos bem conduzidos a respeito da atividade gama e supergama, poucos investigaram pacientes saudáveis. Desse modo, os quantificadores calculados nas análises do EEG normal contribuem significativamente para a melhor definição de padrões quantitativos no EEG de indivíduos normais. As curvas percentílicas por exemplo, montadas a partir dos valores de medianas, foram utilizadas para fins comparativos, com intuito de verificar se um determinado registro de EEG tem características parecidas com as constatadas na análise normal. Para uma análise mais completa, foram considerados também os ritmos não usuais na prática clínica, como Gama e Supergama. Apesar dos valores de potência obtidos na análise do PCP para esses ritmos serem consideravelmente menores comparados aos demais, os valores analisados de DPMd indicam possível variabilidade biológica existente nesses dois ritmos, sobretudo pelo fato de estes ritmos apresentarem amplitude habitualmente muito baixa. Esse fato ocorre porque o VAP é relativo

à media e não à onda em si mesma, como pode-se bem evidenciar nos gráficos que analisam VAP do ritmo supergama e do gama conforme a região cerebral.

A maior contribuição desse estudo é a construção de uma base de dados de EEG com foco nos ritmos de alta frequência registrados em indivíduos sem restrições neurológicas e em pacientes com rebaixamento do nível de consciência, para então compará-los. Dessa importante confrontação, várias novas hipóteses podem surgir e dar origem a novos estudos que ampliem o conhecimento dos ritmos de maior frequência no processo de saúde e doença e até mesmo para melhor definição prognóstica nos pacientes com graves alterações do nível de consciência.

5.2 PROBLEMAS e LIMITAÇÕES

Durante a realização do estudo, foram notados vários fatores que limitaram os resultados, dentre eles se destacaram: o número de pacientes avaliados foi relativamente pequeno; a divisão e agrupamento de pacientes não pôde considerar e então separar os pacientes heterogêneos; a falta de treinamento de técnicos e de neurofisiologistas em relação aos *softwares* de quantificação dos dados impediu que todas as fases do processamento de sinais fossem devidamente compreendidas; houve necessidade de várias avaliações visuais sequenciadas pelo neurofisiologista para cada EEG analisado, fato que implicou maior tempo demandado; o excesso de patologias concomitantes em um mesmo paciente internado em UTI, adiciona mais variáveis que acabam por funcionar como vieses, quando se considera algum padrão potencialmente específico; notou-se grande número de artefatos devido à interferências internas e externas nos ambientes hospitalares sobretudo nas unidades de cuidados intensivos, o que acabou por desclassificar vários exames. Além disso, há um aumento proporcional de artefatos captados em EEG quando se aumenta o valor dos filtros de passa baixa.

5.3 APLICABILIDADE NO SUS

É aplicável ao Sistema Único de Saúde (SUS), uma vez que o EEG é um exame de baixo custo com ampla distribuição em hospitais públicos terciários. Dessa forma, a maior parte da estrutura necessária já está disponível à rotina clínica hospitalar, como por exemplo: técnicos em eletroencefalografia treinados na montagem e gravação do EEG de escalpo, disponibilidade de aparelhos de EEG e de computadores em pleno funcionamento e a presença de neurofisiologista. Basta então a instalação de *softwares* específicos de processamento de sinais, cujo custo não é excessivo; adicionar um operador (que poderia ser um engenheiro biomédico) treinado, para efetuar o processamento e a obtenção de novos dados a partir das análises matemáticas diretas e comparativas do EEG. Assim, o neurofisiologista habituado aos novos dados, passaria a interpretá-los de maneira complementar às variáveis já estabelecidas na prática clínica. Contudo, para que haja pleno funcionamento da nova ferramenta é importante um cuidado maior para que não haja atividade artefactual que prejudique ou até impossibilite o processamento de sinais, o que envolve: a garantia na qualidade do aterramento em Unidades de Terapia Intensiva, sobretudo pelo fato de os pacientes comatosos serem necessariamente monitorizados por múltiplos aparelhos ligados simultaneamente à mesma rede sob risco direto de *looping* de terra; os cuidados diretos no posicionamento dos fios dos eletrodos, para que eles não se movimentem conforme o fluxo de ar dos ventiladores, o fluxo dos fluidos das bombas de medicação intravenosas ou mesmo a vibração e o som dos aparelhos elétricos de monitorização; a possibilidade de se evitar o uso da corrente alternada na captação do EEG, ao invés disso, preferir a ligação direta do eletroencefalógrafo à bateria do computador; e a utilização parcimoniosa de filtros digitais os quais devem preservar as informações captadas, sobretudo aquelas que estiverem além de 40Hz. Deve-se ressaltar que a faixa gama e supergama, frequentemente é sobreposta por artefatos musculares — já que os ritmos e os artefatos musculares faciais ocorrem principalmente na faixa que se estende de 70 a 110Hz — e desse modo, deve-se evitar ao máximo, realizar o registro em pacientes que estejam em períodos de maior agitação, como por exemplo, quando apresenta os primeiros sinais do despertar ou quando está prestes a ser extubado.

5.4 CONCLUSÃO FINAL E TRABALHOS FUTUROS

Trabalhos futuros envolvem refazer a atual análise quantitativa para um maior número de pacientes, de forma a permitir maior poder estatístico e, conseqüentemente, maior relevância das conclusões. Associado a isso, pode-se, em amostras maiores, separar os pacientes em grupos mais homogêneos, conforme as escalas vigentes de coma, etiologia das doenças, topografia das lesões, sedação, idade e desfecho clínico. As variações significativas observadas nos ritmos gama e supergama podem ser objeto de aprofundamento, em estudos específicos voltados sobretudo à aplicação clínica, tanto como auxílio diagnóstico quanto prognóstico.

REFERÊNCIAS

AL SAWAF, A.; GUDLAVALLETI, A.; MURR, N. EEG Basal Cortical Rhythms. [Updated 2020 Apr 27]. **StatPearls Publishing**; Jan 2020.

AMZICA, F.; KROEGER D. Cellular mechanisms underlying EEG waveforms during coma. **Epilepsia**. vol 52, Suppl 8, p. 25-7, Oct 2011 <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03229.x>

AXMACHER, N.; HENSELER, M.M. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. **Proc. Natl. Acad. Sci.** Vol 107, p. 3228–3233, 2010. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911531107>

AYRES, M. *et al.* **BioEstat 5.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. Belém, 2007. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911531107>

ASAR, E.; BASAR-EROGLU, C.; KARAKAS, S.. Brain oscillations in perception and memory. **Int J Psychophysiol**, vol 35, p.95–124, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00047-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00047-1)

BARTOS, M.; VIDA, I.; JONAS, P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. **Nat Rev Neurosci** vol 8, p. 45–56, 2007. <https://doi.org/10.1038/nrn2044>

BATEMAN, L. M.; MENDIRATTA, A.. Postictal clinical and electroencephalographic activity following. **Epilepsia** p. 1-11, nov., 2018

intracranially recorded bilateral tonic–clonic seizures

BERES, A.M.. Time is of the Essence: A Review of Electroencephalography (EEG) and Event-Related Brain Potentials (ERPs) in Language Research. **Appl Psychophysiol Biofeedback**. vol 42(4), p. 247-255, 2017. <https://doi.org/10.1007/s10484-017-9371-3>

BOETTGER, D.; HERRMANN, C.S.; VON CRAMON, D.Y.. Amplitude differences of evoked alpha and gamma oscillations in two different age groups. **Int J Psychophysiol**, vol 45, p. 245–51, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(02\)00031-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(02)00031-4)

- BRAGIN, A.; ENGEL, J. J.R. High-frequency oscillations in human brain. **Hippocampus** 9: 137–142, 1999. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1999\)9:2<137::AID-HIPO5>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:2<137::AID-HIPO5>3.0.CO;2-0)
- BRESSLER, S.L.. The gamma wave: a cortical information carrier? **Trends Neurosci.** vol 13, p. 161–162, 1990. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90039-D](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90039-D)
- BRONZINO, J.D.; AUSTIN-LA FRANCE, R.J.; CHESTER, J.S.; MORGANE, P.J. Effect of protein malnutrition on hippocampal kindling: electrographic and behavioral measures. **Brain Research** vol 384, p. 348-54, 1986. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91171-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91171-6)
- CHÂTILLON, C.E.; ZELMANN, R. Influence of contact size on the detection of HFOs in human intracerebral EEG recordings. **Clin Neurophysiol.** vol 124(8), p. 1541–1546, Aug. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.02.113>
- CLAASSEN, J., VELASQUEZ, A. Bedside quantitative EEG improves assessment of consciousness in comatose subarachnoid hemorrhage patients. **Ann Neurol.** vol 80(4), p. 541–553, 2016 Oct., 2016. <https://doi.org/10.1002/ana.24752>
- COLGIN, L.L.. *et al.* Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. **Nature.** vol 462, p. 353–357, 2009. <https://doi.org/10.1038/nature08573>
- COLGIN, L.L. Do slow and fast gamma rhythms correspond to distinct functional states in the hippocampal network? **Brain Res.** vol 1621, p. 309-315, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.01.005>
- CURIO, G.; MACKERT, B.M. Localization of evoked neuromagnetic 600 Hz activity in the cerebral somatosensory system. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.** vol 91, p. 483–7, 1994. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90169-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90169-4)
- DEBENER, S.; HERRMANN, C.S. Top-down attentional processing enhances auditory evoked gamma band activity. **Neuroreport.**, vol 14, p. 683–6, 2003. <https://doi.org/10.1097/00001756-200304150-00005>
- DONNER, T.H.; SIEGEL, M. Buildup of choice-predictive activity in human motor cortex during perceptual decision making. **Curr. Biol.** vol 19, p. 1581–1585, 2009 <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.07.066>
- ENGEL, J.; BRAGIN, A. High-frequency oscillations: What is normal and what is not? **Epilepsia**, 50(4):598–604, Los Angeles, USA, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01917.x>

- FISHER, R.S.; WEBBER, W.R.; LESSER, R.P.; ARROYO, S.; UEMATSU, S.. High-frequency EEG activity at the start of seizures. **J Clin Neurophysiol**, vol 9, p. 441–8, 1992. <https://doi.org/10.1097/00004691-199207010-00012>
- FRAUSCHER, B.; BARTOLOMEI, F. High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy care. **Epilepsia**, vol 58(8), p.1316–1329, 2017. <https://doi.org/10.1111/epi.13829>
- GAETZ, W.C.; MACDONALD, M. Neuromagnetic imaging of movement-related cortical oscillations in children and adults: age predicts post-movement beta rebound. **Neuroimage** 51, 792–807, Philadelphia, USA, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.077>
- GLOOR, P. Neuronal Generators and the Problem of Localization in Electroencephalography: Application of Volume Conductor Theory to Electroencephalography. **Journal of Clinical Neurophysiology**, 2(4): 327-354, McGill University, Montreal, Canada, 1985. <https://doi.org/10.1097/00004691-198510000-00002>
- GRAY, C.M. ; SINGER, W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. **PNAS** vol 86 (5), p. 1698-1702, Mar. 1989. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.5.1698>
- GRAY, J.A.. Integrating schizophrenia. **Schizophr Bull**, vol 24, p. 249–66, 1998. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033324>
- GRUBER, T.; MULLER, M.M.; KEIL, A.. Modulation of induced gamma band responses in a perceptual learning task in the human EEG. **J Cogn Neurosci**, vol 14, p. 732–44, 2002. <https://doi.org/10.1162/08989290260138636>
- HERRMANN, C. S.; STRÜBER, D.; HELFRICH, R. F.; ENGEL, A. K.. “EEG oscillations: from correlation to causality.” **International Journal of Psychophysiology**, v. 103, pp. 12-21, May. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003>
- JACOBS, J.; LEVAN, P. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. **Epilepsia**; 49:1893–1907, Montreal, Canada, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01656.x>
- JIA X. ; KOHN, A. Gamma Rhythms in the Brain. **PLoS Biol** vol 9, p. 4. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001045>
- KAISER, J.; RIPPER, B.; BIRBAUMER, N.; LUTZENBERGER, W.. Dynamics of gammaband activity in human magnetoencephalogram during auditory pattern working memory. **Neuroimage** vol 20, p.816–27, 2003. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00350-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00350-1)

KING JR, *et al.* Single-trial decoding of auditory novelty responses facilitates the detection of residual consciousness. **Neuroimage**, vol 83, p. 726–38, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.013>

KLIMESCH, W.. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. **Brain Res. Brain Res. Rev.** vol 29, p.169–95, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3)

KOSHIYAMA, D.; KIRIHARA, K.. Auditory gamma oscillations predict global symptomatic outcome in the early stages of psychosis: A longitudinal investigation. **Clinical Neurophysiology**, vol 129, p. 2268–2275, Aug., 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.08.007>

LEE, Y.Y., LEE, M.Y., *et al.* Long-term video-EEG monitoring for paroxysmal events. **Chang Gung Med J**, vol 32(3), p. 305-12, May-Jun, 2009.

LEHEMBRE, R. *et al.* Resting-state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states. **Functional Neurology**, v. 27, n. 1, p. 41-48, 2012.

LUSSIER, I.; STIP, E.. Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. **Schizophr Res**, vol 48, p. 45–55, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00102-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00102-X)

MCCARLEY, R.W.; SHENTON, M.E.; O'DONNELL, B.F.; NESTOR, P.G.. Uniting Kraepelin and Bleuler: the psychology of schizophrenia and the biology of temporal lobe abnormalities. **Harv Rev Psychiatry**, vol 1, p. 36–56, 1993. <https://doi.org/10.3109/10673229309017055>

MEDVEDEV, A.V.. Epileptiform spikes desynchronize and diminish fast (gamma) activity of the brain. An ‘anti-binding’ mechanism? **Brain Res Bull**, vol 58, p.115–28, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(02\)00768-2](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(02)00768-2)

MORUZZI, G.; MAGOUN, H.W. Brain Stem Reticular Formation and Activation of the EEG. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, vol1, p. 455-473, 1949. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(49\)90219-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(49)90219-9)

MURTHY, V.N.; FETZ E.E.. Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. **Proc Natl Acad Sci USA** vol 89, p. 5670–5674, 1992. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5670>

MUTHUKUMARASWAMY S.D.. High-frequency brain activity and muscle artifacts in MEG/EEG: a review and recommendations. **Frontiers in human neuroscience**, vol 7, p.138, 2013. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00138>

NARO, A.; BRAMANTI, A.. Shedding new light on disorders of consciousness diagnosis: The dynamic functional connectivity. **Cortex** vol 103, p. 316-328, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.03.029>

NIEDERMEYER, E.; LOPES DA SILVA, F.H. **Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields**. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

PISA, M.; SANBERG, P.R.; CORCORAN, M.E.; FIBIGER, H.C.. Spontaneously recurrent seizures after intracerebral injections of kainic acid in rat: a possible model of human temporal lobe epilepsy. **Brain Res**, vol 200, p.481–7, 1980. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(80\)90938-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)90938-5)

PIZZO, F.; FERRARI-MARINHO, T. When spikes are symmetric, ripples are not: bilateral spike and wave above 80 Hz in focal and generalized epilepsy. **Clin Neurophysiol**. vol127, p. 1794–1802, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.451>

POLITOFF, A.L.; STADTER, R.P.; MONSON, N.; HASS, P.. Cognition-related EEG abnormalities in nondemented down syndrome subjects. **Dementia**, vol 7, p. 69–75, 1996. <https://doi.org/10.1159/000106856>

POSNER, J.B. *et al.* **Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma**. 4. ed. Oxford University Press, 2007. <https://doi.org/10.1093/med/9780195321319.001.0001>

PUGGINA, A. C. G. *et al.* A percepção auditiva nos pacientes em estado de coma: uma revisão bibliográfica. v. 18, n. 3, p. 313 319, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002005000300013>

RAMOS, C. D., Caracterização do eletroencefalograma normal em situação de vigília: elaboração da base de dados e análise quantitativa, 2017

REIS, E. **Estatística Descritiva**. 7. ed. [s.l.] Edições Sílabo, 2008.

RIBARY, U.; IOANNIDES, A.A.; SINGH, K.D.; HASSON, R.. Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans. **Proc Natl Acad Sci USA**, vol 88, p. 11037–41, 1991. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.24.11037>

- ROJAS, D.C.; MAHARAJH, K. Reduced neural synchronization of gamma-band MEG oscillations in first-degree relatives of children with autism. **BMC Psychiatry** vol 8, p.66, 2008. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-66>
- ROJAS, D.C.; TEALE, P.D..Transient and steady-state auditory gamma-band responses in first-degree relatives of people with autism spectrum disorder. **Mol.Autism** vol 2, p.11, 2011. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-2-11>
- SCHIFF, N. Mesocircuit mechanisms underlying recovery of consciousness following severe brain injuries: model and predictions. In: Monti, MS.; WG, editors. Brain function and responsiveness. Switzerland: **Springer International Publishing**; 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-21425-2_15
- SCHOMBURG, EW. *et al.* Theta phase segregation of input-specific gamma patterns in entorhinal-hippocampal networks. **Neuron.**; vol 84, p.470–485, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.051>
- SCHOMER, D. L.; SILVA, F. H. L. DA. **Niedermeyer's Electroencephalographic Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields**. 6. ed. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- SINGER W, GRAY C.M.. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. **Annu Rev Neurosci**. vol.18, p.555–586, 1995. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.18.030195.003011>
- SITT, J. *et al.* Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. **Brain**, v. 137, no. 8, p. 2258-2270, Aug. 2014. <https://doi.org/10.1093/brain/awu141>
- SHARBROUGH, F.; CHATRIAN, G.E *et al.*. American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode positionnomenclature. **Clinical Neurophysiology**, vol. 8, p. 200-202, 1991. <https://doi.org/10.1097/00004691-199104000-00007>
- SOLTESZ I, DESCHÊNES M. Low- and high-frequency membrane potential oscillations during theta activity in CA1 and CA3 pyramidal neurons of the rat hippocampus under ketamine-xylazine anesthesia. **J Neurophysiol.**, vol 70(1), p. 97-116, Jul. 1993. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.70.1.97>
- SPENCER, K.M. Baseline gamma power during auditory steady-state stimulation in schizophrenia. **Front.Hum.Neurosci**. vol 5, p.190, 2011. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00190>

SPENCER, K.M.; SALISBURY, D.F. Gamma- band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. **Biol. Psychiatry** vol 64, p. 369–375, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.02.021>

SPENCER, K.M.; NESTOR, P.G.. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. **Proc Natl Acad Sci USA**, vol 101, p.17288–93, 2004. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406074101>

TALLON-BAUDRY, C.; BERTRAND, O.. Oscillatory gamma-band (30– 70Hz) activity induced by a visual search task in humans. **J. Neurosci.** vol17, p. 722–734, 1997. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-02-00722.1997>

TATUM W.O., HUSAIN A.M., BENBADIS S.R., KAPLAN P.W.. Normal adult EEG and patterns of uncertain significance. **J Clin Neurophysiol.** vol 23(3), p.194-207, Jun 2006. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000220110.92126.a6>

TREIMAN, D.M.. GABAergic mechanisms in epilepsy. **Epilepsia**, vol 42(3), p. 8–12, 2001. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x>

TRINKA, E.; LEITINGER, M.. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? **Epilepsy & behavior**, v. 49, p. 203–22, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.005>

TRIOLA, M. F. **Introdução à Estatística**. 10. ed. Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos, 2008.

URRESTARAZU, E.; CHANDER, R.. Interictal high-frequency oscillations (100-500Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. **Brain**, vol 130, p. 2354-2366, 2007. <https://doi.org/10.1093/brain/awm149>

VON ELLENRIEDER, N.; FRAUSHER, B. Interaction with slow waves during sleep improves discrimination of physiologic and pathologic high-frequency oscillations (80–500 Hz). **Epilepsia**, vol 57(6), p. 869–878, 2016. <https://doi.org/10.1111/epi.13380>

WILLOUGHBY, J.O.; FITZGIBBON, S.P.; POPE, K.J.; MACKENZIE, L.. Persistent abnormality detected in the non-ictal electroencephalogram in primary generalised epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, vol 74, p. 51–5, 2003. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.1.51>

WORRELL, G.; GOTMAN, J. High-frequency oscillations and other electrophysiological biomarkers of epilepsy: clinical studies. **Biomark Med**, vol 5, p. 557–566, 2011. <https://doi.org/10.2217/bmm.11.74>

YORDANOVA, J.; KOLEV, V.; DEMIRALP, T.. The phase-locking of auditory gamma band responses in humans is sensitive to task processing. **Neuroreport**, vol 8, p. 3999–4004,1997. <https://doi.org/10.1097/00001756-199712220-00029>

YORDANOVA, J.; BANASCHEWSKI, T.; KOLEV, V.; WOERNER, W.; ROTHENBERGER, A.. Abnormal early stages of task stimulus processing in children with attention-deficit hyperactivity disorder–evidence from event-related gamma oscillations. **Clin Neurophysiol**, vol 112, p.1096–108, 2001. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00524-7](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00524-7)

ZHANG, Z.G.; HU, L. Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex—a direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. **J. Neurosci.**, vol 32, p. 7429–7438, 2012. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5877-11.2012>

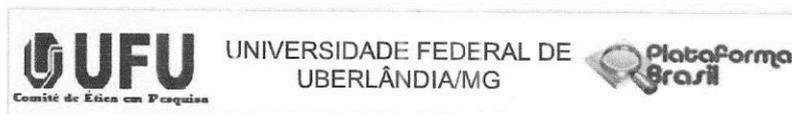
ZIJLMANS, M.; WORRELL, G. A. How to record high-frequency oscillations in epilepsy: A practical guideline. **Epilepsia**, vol 58(8), p.1305–1315, 2017. <https://doi.org/10.1111/epi.13814>

ANEXO

PARECERES CONSUBSTANCIADOS LIBERADOS

PELO CEP - UFU

7.1 - CEP PACIENTES SAUDÁVEIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização do ruído associado à eletroencefalografia (EEG) realizado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

Pesquisador: João Batista Destro Filho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54781615.6.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Engenharia Elétrica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.715.963

Apresentação do Projeto:

Conforme apresenta o protocolo: Este projeto visa investigar as características estatísticas do ruído artificial que perturba o exame em eletroencefalografia (EEG) no intuito de definir um padrão de ruído no ambiente de UTI Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCU-UFU) e elaborar um banco de dados EEG normal, considerando explicitamente a técnica de Oscilações de Alta Frequência (OAF) na faixa 0 – 120 Hz. A eletroencefalografia (EEG) consiste num exame bastante coerente com a realidade SUS, devido ao fato de ser não-invasivo, barato, simples e sem contra-indicações para qualquer tipo de paciente. Embora este exame permite o monitoramento em tempo real do estado neurológico do paciente, todavia não consegue apresentar uma boa resolução espacial e também é fortemente perturbado por ruído. Os pesquisadores justificam a proposta argumentando que a falta de estudos orientados a utilização de EEG em alta frequência e, a escassez de monitorização contínua em ambientes da UTI no Brasil. A realização deste projeto deve melhorar a qualidade dos diagnósticos de morte encefálica e fundamentar o alicerce para o desenvolvimento de um sistema de monitoramento EEG contínuo, assim como, evitar o deslocamento arriscado de um paciente neurologicamente crítico da UTIA/HCU para o ambiente sem ruído SEM/HCU. Para realizar a pesquisa, os próprios membros da equipe executora, assim como, como 100 indivíduos voluntários, saudáveis entre 18 – 60 anos,

Endereço: Av. João Neves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@grupo.ufu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Comitê de Ética em Pesquisa
 Prof.ª Dr.ª Sandra Teófilo de Fátima Furlaneto
 Coordenadora

7.2 - CEP PACIENTES DO GRUPO PATOLÓGICO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo do efeito da estimulação musical baseada em eletroencefalografia (EEG)

Pesquisador: João Batista Destro Filho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 82824017.5.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Engenharia Elétrica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.570.022

Apresentação do Projeto:

O protocolo de pesquisa intitulado "Estudo do efeito da estimulação musical baseada em eletroencefalografia (EEG)" pretende estudar prospectivamente os efeitos de estimulação musical em pacientes da Unidade de Terapia Intensiva Adulta (UTIA) do Hospital de Clínicas de Uberlândia, sem perturbar a rotina de tratamento dos mesmos, investigando a influência de tais estimulações através do EEG previsto no protocolo de tratamento, e através dos parâmetros de monitoramento contínuo (em termos de pressões arteriais e frequências cardíacas). O grupo de estudo receberá estimulação musical prolongada, ou seja, durante três dias consecutivos logo após a realização do EEG de rotina. Já o grupo controle não receberá estas estimulações. O Eletroencefalograma (EEG) mede a atividade elétrica do cérebro em diferentes locais do córtex cerebral, geralmente usando eletrodos colocados no couro cabeludo. Suas principais vantagens sobre as outras técnicas de gravação são a alta resolução temporal e o fato de que pode ser gravado de forma não-invasiva. Devido ao baixo custo, as gravações de EEG são amplamente utilizados tanto em ambientes clínicos quanto em pesquisas. Isso faz com que esse exame seja uma ferramenta muito acessível e útil, que é particularmente interessante para a análise dos processos cerebrais de alto nível. No contexto das Unidades de Terapia Intensiva (UTI), observa-se que existe uma tendência internacional em utilizar registros de EEG para monitorização contínua de pacientes neurologicamente críticos. Particularmente, no contexto de pacientes em coma, o EEG revelou recentemente resultados significativos, com impacto clínico

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.570.022

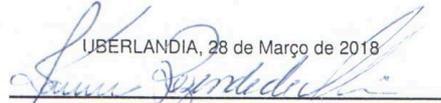
Outros	RAMETROS.pdf	16:27:08	Camila Davi Ramos	Aceito
Outros	ANEXO2_DADOS_MUSICOTERAPICO S.pdf	03/02/2018 16:26:31	Camila Davi Ramos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CORRIGIDO.pdf	03/02/2018 16:23:40	Camila Davi Ramos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_V_SUBMISSAO_CORRIGIDO.pdf	03/02/2018 16:22:47	Camila Davi Ramos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso_fev_2018.pdf	03/02/2018 16:21:45	Camila Davi Ramos	Aceito
Outros	link_lattes.docx	29/01/2018 13:33:03	Camila Davi Ramos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Ints_COPARTICIPANTE_2.jpeg	10/10/2017 08:46:45	Camila Davi Ramos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Inst_COPARTICIPANTE.jpeg	10/10/2017 08:45:35	Camila Davi Ramos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 28 de Março de 2018


Assinado por:

Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Profa. Dra. Karine Rezende de Oliveira
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenadora
 Portaria SEI PROPP 22/2018

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

