

ASSOCIAÇÃO ENTRE O EEG ESPONTÂNEO E A VELOCIMETRIA DOPPLER
DO FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL EM RECÉM-NASCIDOS DURANTE SONO
QUIETO

Daniel Alfonso Botero Rosas

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS
PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Aprovada por:

Prof. Antonio Fernando Catelli Infantosi, Ph.D

Prof. Jurandir Nadal, D.Sc

Prof. Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá, D.Sc

Prof. Renato Augusto Moreira de Sá, D.Sc

Prof. Luiz Guilherme Pessoa da Silva, D.Sc

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

DEZEMBRO DE 2005

BOTERO ROSAS, DANIEL ALFONSO

Associação entre o EEG espontâneo e a velocimetria Doppler do fluxo sanguíneo cerebral em recém-nascidos durante sono quieto [Rio de Janeiro] 2005.

XII, 129 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, D.Sc., Engenharia Biomédica, 2005)

Tese – Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE

1. Coerência entre o EEG e o Fluxo Sanguíneo Cerebral
2. Regulação do FSC
3. Simulação de Monte Carlo

I. COPPE/UFRJ II. Título (série)

DEDICATÓRIA

**A Deus,
A minha Cayita,
Aos meus filhos Juan David e Valentina,
Aos meus pais e a minha irmã.**

AGRADECIMENTOS

A minha esposa Claudia, por que sem ela a solidão teria invadido meu ser. Admiro sua força para suportar durante estes anos minha ausência e a mágica que tem quando pode transformar os momentos difíceis em verdadeiros momentos de felicidade, a amo e a respeito pelas imensas limitações que afrontou por estar ao meu lado. É um privilégio ser parte de sua vida e motivo de seu amor.

Ao meu filho Juan David por me mostrar a importância de um sorriso e o prazer de um abraço cheio de amor, ele verdadeiramente é um exemplo de lealdade. A minha filha Valentina, pois sua chegada encheu o nosso lar de um sentimento divino, seu olhar sempre me incentivou a continuar, pois aqueles abraços após do trabalho sempre me fortaleceram para continuar meu caminho ate atingir meu objetivo.

A minha mãe e a minha irmã por suas orações a Deus. Também, agradeço o apoio que elas sempre me deram. Mãe, saiba que a amo e agradeço a formação que me deu, graças a você meus sonhos se fizeram realidade.

Ao Professor Antonio Fernando Catelli Infantosi, pela enorme clareza científica, pelos muitos momentos em que me transmitiu um pouco das tantas experiências das que esta cheia sua vida. Verdaderamente é exemplo para quem o conhece. Ao Professor David Martin Simpson, pelo alto nível de conhecimento, o constante compartilhar científico e a imensa paciência que teve ao ensinar-me processamento de sinais biológicos.

Ao pessoal do Programa de Engenharia Biomédica, sempre dispostos a servir. Aos professores do Programa de Engenharia Biomédica, por terem compartilhado comigo seus conhecimentos. Ao Laboratório de Neurofisiologia e ao Alojamento conjunto do Instituto Fernandes Figueira (IFF), especialmente à Aldenis e à Ana, porque sempre estiveram dispostas a me ajudar.

Aos meus amigos, especialmente ao *dream team*, Edil e Cadu. Eles sempre me brindaram sua amizade e me ajudaram em momentos em que tudo parecia ia terminar. Aos amigos de Friburgo, Fernando e Alexandre, neles sempre encontrei um conselho amigo; os admiro. Ao meu grande amigo das viagens a Friburgo, ele sempre será uma pessoa muito querida na minha família. Claudinho, obrigado pela sua amizade.

Ao Doutor Alberto Gonzalez Gómez pelo apoio sempre incondicional aos meus sonhos.

Ao projeto PAPES, dirigido pelo professor José Maria de Andrade Lopes, que prestou a infra-estrutura para a elaboração deste trabalho.

Ao Governo do Brasil que, através do CNPq, financiou os meus estudos e tornou possível a concretização deste trabalho.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

ASSOCIAÇÃO ENTRE O EEG ESPONTÂNEO E A VELOCIMETRIA DOPPLER DO FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL EM RECÉM-NASCIDOS DURANTE SONO QUIETO

Daniel Botero Rosas

Dezembro/2005

Orientadores: Antonio Fernando Catelli Infantosi

Programa: Engenharia Biomédica

Alterações do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) de recém-nascidos (RN) podem produzir lesão cerebral por diminuição do aporte de oxigênio e glicose. Com vistas a contribuir para um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos, investigou-se a associação entre o eletroencefalograma (EEG, derivação fronto-temporal direita) e a velocimetria Doppler da artéria cerebral média de RN a termo. A partir desses sinais, coletados simultaneamente de 20 RN do Instituto Fernandes Figueira-FIOCRUZ (1998 a 2003), foram selecionados trechos durante sono quieto (SQ: padrões *Tracé Alternant*, TA, e *High Voltage Slow*, HVS). Parâmetros de potência por banda de interesse do EEG, e.g. potência em teta ($P_{\theta} = 4-8$ Hz), foram estimados a cada segundo. A partir da velocimetria, ou seja do FSC, extraiu-se a velocidade média (V_m) a cada ciclo cardíaco, a qual foi, então, reamostrada a cada segundo. A associação foi investigada nos domínios do tempo (função correlação cruzada - FCC), e da frequência (magnitude quadrática da coerência - MSC). Para tal, técnicas de processamento de sinais com amostras faltando foram desenvolvidas. Durante TA, a FCC entre P_{θ} e V_m resultou em valor máximo da mediana de cerca de 0,24 em torno de -5 s (P_{θ} adiantado em relação a V_m) para 84,6% dos RN ($p \leq 0,05$, significância estatística testada com simulação de Monte Carlo). O máximo da mediana da MSC ocorreu próximo de 0,10 Hz em 92,3% dos RN ($p \leq 0,05$). Comportamento distinto foi notado para HVS, podendo mascarar o observado em TA na análise conjunta dos padrões de SQ. Tais achados indicam associação entre a atividade neuronal e o FSC durante TA. A elevada coerência poderia ser interpretada como TA influenciando o FSC ou a existência de outra variável fisiológica influenciando tanto o FSC quanto a atividade neuronal.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.).

ASSOCIATION BETWEEN SPONTANEOUS EEG AND DOPPLER
VELOCIMETRY OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN NEW BORNNS DURING
QUIET SLEEP

Daniel Botero Rosas

December/2005

Advisors: Antonio Fernando Catelli Infantosi

Department: Biomedical Engineering

Cerebral blood flow (CBF) changes in the newborns (NB) can lead to brain damage by decrease in the oxygen and glucose supply. Aiming at contributing to a better understanding of the underlined mechanisms involved, association between the electroencephalogram (EEG, right front-temporal EEG derivation) and the Doppler velocimetry of the middle cerebral artery from to term NB has been investigated. These signals were simultaneously collected from 20 NB (Fernandes Figueira Institute – FIOCRUZ: 1998 to 2003) and then epochs during quiet sleep (QS patterns: *Tracé Alternant*, TA, and *High Voltage Slow*, HVS) were selected. EEG power parameters within frequency bands of interest, e.g. power in tetha (P_{θ} within 4-8 Hz), were estimated at each second. For CBF, obtained from the velocimetry, the average velocity (V_m) was extracted for each heart cycle. These series were then resampled to each second. In order to investigate the association in the time (cross correlation function - CCF) and frequency domains (magnitude square coherence - MSC) signal processing techniques with missing samples were developed. During TA, CCF between P_{θ} and V_m resulted in the maximum value of the median close to 0.24 around -5 s (P_{θ} anticipated to V_m) for 84.6% of the NB with $p \leq 0.05$ (statistical significance was tested with Monte Carlo simulation). The maximum of the MSC median occurred around 0.10 Hz in 92.3% of the NB ($p \leq 0.05$). A distinct behavior was observed for HVS. This could mask the results of TA when both patterns are taken together (QS). These findings indicate a significant association between the neuronal activity and CBF during TA. The high coherence value could be interpreted as TA influencing CBF or the existence of another physiologic variable influencing both, the CBF and the neuronal activity.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVO	3
1.2 ESTRUTURA DO TRABALHO.....	3
CAPÍTULO 2. O ELETROENCEFALOGRAMA COMO INDICADOR DA ATIVIDADE NEURONAL	4
2.1 AQUISIÇÃO DO EEG	5
2.1.1 <i>Artefatos do EEG</i>	7
2.2 A POLISSONOGRAMA NEONATAL.....	10
2.2.1 <i>Ondas do EEG características para a determinação dos estados do sono.</i>	13
2.3 A TERMINOLOGIA DOS ESTADOS DO SONO	17
2.4 DESENVOLVIMENTO DOS PADRÕES DO CICLO SONO-VIGÍLIA.....	22
2.4.1 <i>Mudanças do EEG em fetos relacionadas com a idade gestacional</i>	23
2.4.2 <i>Sono quieto</i>	28
2.4.3 <i>Sono ativo</i>	29
2.5 CICLO SONO-VIGÍLIA EM NEONATOS.....	30
2.6 ANÁLISE ESPECTRAL DO EEG.	33
CAPÍTULO 3.FLUXOMETRIA SANGÜÍNEA COMO INDICADOR DE PERFUSÃO CEREBRAL NEONATAL	35
3.1 MÉTODOS BASEADOS NO PRINCÍPIO DE FICK.....	35
3.2 MÉTODOS BASEADOS EM OUTROS PRINCÍPIOS FÍSICOS.	38
3.3 ULTRA-SOM DOPPLER.....	40
3.3.1 <i>Instrumentos de Medição de Ultra-som Doppler de Onda Contínua</i>	43
3.3.2 <i>Instrumentos de Medição de Ultra-som Doppler de Onda Pulsátil</i>	44
3.3.3 <i>Efeitos biológicos adversos do ultrassom Doppler</i>	45
CAPÍTULO 4.FISIOPATOLOGIA DA REGULAÇÃO DO FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL .47	
4.1 MECANISMO METABÓLICO	48
4.2 MECANISMO NEUROGÊNICO	50
4.3 MECANISMO MIOGÊNICO	56
4.4 MECANISMO DAS CÉLULAS ENDOTELIAIS CÉREBRO-VASCULARES	57
4.5 HIPOXIA E ASFIXIA PERINATAL NA REGULAÇÃO DO FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL	58
CAPÍTULO 5.EXTRAÇÃO DOS PARÂMETROS DO EEG E DA VFSC QUANDO FALTAM DADOS.....	66
5.1 CASUÍSTICA	67
5.2 PROTOCOLO EXPERIMENTAL E AQUISIÇÃO DOS SINAIS	68
5.3 SELEÇÃO DOS TRECHOS DE SINAL LIVRES DE ARTEFATOS	71
5.4 ESTIMAÇÃO DOS PARÂMETROS DO EEG E DA VFSC.....	74
5.4.1 <i>Parâmetros Espectrais de Potência</i>	75
5.4.2 <i>Parâmetros Espectrais de Freqüência</i>	77
5.4.3 <i>Parâmetro da Velocidade do Fluxo Sangüíneo Cerebral</i>	78
5.5 RESULTADOS.....	81
CAPÍTULO 6.ESTIMATIVA DA CORRELAÇÃO CRUZADA: EEG X VFSC	85
6.1 CORRELAÇÃO ENTRE SÉRIES TEMPORAIS COM DADOS FALTANDO:	86
6.1.1 <i>Parâmetros do EEG x FSC</i>	86
6.2 SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA DA FUNÇÃO CORRELAÇÃO CRUZADA NORMALIZADA.....	89
CAPÍTULO 7.A COÊRENCIA ESPECTRAL ENTRE O EEG (PTET) E O FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL.....	92
7.1 ESTIMANDO AS DENSIDADES ESPECTRAIS DE POTÊNCIA DEP DE PTET E VM	92
7.2 ESTIMAÇÃO DA FUNÇÃO MAGNITUDE QUADRÁTICA DA COERÊNCIA (MSC).....	93
7.3 DETERMINAÇÃO DA SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA.....	94
7.3.1 <i>Modelagem autoregressiva na geração dos sinais simulados de Ptet e Vm</i>	94
7.4 DISCUSSÃO.....	98

CAPÍTULO 8. CONCLUSÃO.....	102
APÊNDICE I. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	115
APÊNDICE II. ESTIMATION OF COHERENCE BETWEEN BLOOD FLOW AND SPONTANEOUS EEG ACTIVITY IN NEONATES	117
APÊNDICE III. ESTIMATION AND SIGNIFICANCE TESTING OF CROSS-CORRELATION BETWEEN CEREBRAL BLOOD FLOW VELOCITY AND BACKGROUND ELECTRO-ENCEPHALOGRAPH ACTIVITY IN SIGNALS WITH MISSING SAMPLES.....	124

LISTA DE SÍMBOLOS E NOMENCLATURAS

^{133}Xe :	Xenônio 133
AC:	Função de autocorrelação
ACA:	Artéria Cerebral Anterior.
ACM:	Artéria Cerebral Média.
ADP:	Adenosina difosfato
AMP:	Adenosina monofosfato
AN:	Atividade neuronal
AR:	Modelagem autoregressiva
ATP:	Adenosina trifosfato
C ₃ :	Eletrodo central esquerdo
C ₄ :	Eletrodo central direito
Ca ⁺⁺ :	Íon cálcio
CO ₂ :	Dióxido de Carbono.
COD:	Liberação de oxigênio cerebral
C _z :	Eletrodo central
D:	Velocidade ao Final de Diástole.
DEP:	Densidade espectral de potência
DFT:	Transformada discreta de Fourier
DP:	Desvio padrão
EA:	Espectro de amplitude
ECG:	Eletrocardiograma
EDRF:	Fator de relaxamento derivado do endotélio
EEG:	Eletroencefalograma
EEGq:	Eletroencefalograma quantitativo
EMG:	Eletromiograma
EOG:	Eletrooculograma
EPIV:	Espectroscopia por luz perto do infravermelho
Fbord:	Frequência de borda
FCC:	Função correlação cruzada normalizada
<i>Fd</i> :	Desvio de Frequência por Efeito Doppler.
FFT:	Transformada rápida de Fourier

Fm:	Frequência média
Fmdel:	Frequência média na banda delta
Fmtet:	Frequência média na banda teta
Fmtot:	Frequência média na banda total
Fo :	Frequência Emitida pelo Sistema Doppler.
Fr :	Frequência Recebida pelo Sistema Doppler.
FRP:	Frequência de repetição de pulso
Fs:	Frequência de amostragem
FSC:	Fluxo Sangüíneo Cerebral.
FSCr:	Fluxo sangüíneo cerebral regional
GCS:	Gânglio cervical superior
GT:	Gânglio trigêmeo
H ⁺ :	Íon hidrogênio
H ₂ :	Hidrogênio Molecular.
HbO ₂ :	Oxihemoglobina
HIE:	Encefalopatia hipóxica isquêmica
HVS:	Padrão do sono com voltagem elevada lenta
Hz :	Hertz.
IC:	Idade concepcional
IG:	Idade gestacional
K ⁺ :	Íon potássio
LVI:	Padrão do sono com voltagem irregular baixa
M:	Padrão do sono com ondas mistas
mFCC:	Mediana das funções correlação cruzada normalizada
mMSC:	Mediana das funções magnitude quadrática da coerência
MRI:	Imagem por ressonância nuclear magnética
MSC:	Magnitude quadrática da coerência
mVFSC:	Média do parâmetro velocidade do fluxo sangüíneo cerebral
NaN:	<i>Not a Number</i>
NO:	Oxido nítrico
NO ₂ :	Oxido nitroso
NREM:	Fase do sono sem movimentos oculares rápidos
PA:	Pressão arterial

PAM:	Pressão arterial média
pCO ₂ :	Pressão Parcial de dióxido de carbono.
<i>Pdel</i> :	Série temporal do parâmetro potência na banda delta
PEEG:	Parâmetros do EEG
PET:	Tomografia por emissão de positrons
PF _{EEG} :	Parâmetro de frequência do EEG
PIC:	Pressão Intracraniana.
pO ₂ :	Pressão parcial de oxigênio
POSTS:	Transientes agudos occipitais positivos do sono
PPC:	Pressão de perfusão cerebral
PP _{EEG} :	Parâmetro de potência do EEG
<i>Ptet</i> :	Série temporal do parâmetro de potência na banda teta
<i>Ptot</i> :	Série temporal do parâmetro potência na banda total
QI:	Quociente de inteligência
REM:	Fase do sono com movimentos oculares rápidos
RN:	Recém-nascido
S:	Velocidade Máxima Durante a Sístole.
SaO ₂ :	Saturação de O ₂
SNC:	Sistema nervoso central
SNPS:	Sistema nervoso parassimpático
SNT:	Sistema nervoso trigêmeo
SPECT:	Tomografia por emissão de positron único
TA:	Padrão do sono com traçado alternante
V:	Velocidade.
Vd:	Velocidade Diastólica.
VFSC:	Velocidade do fluxo sanguíneo cerebral
VIP:	Peptídeo vaso intestinal
<i>Vm</i> :	Série temporal do parâmetro de velocidade média do FSC
Vs:	Velocidade Sistólica.
VSC:	Volume Sanguíneo Cerebral.
WASO:	Início do sono após microdespertares

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (1996) estimava em cerca de 7,6 milhões as mortes perinatais no mundo, das quais 98% ocorreriam nos países em desenvolvimento. Destes, aproximadamente 57% dos nascimentos resultariam em óbito fetal. Embora, atualmente as taxas de morbidade e mortalidade neonatal nos países desenvolvidos tenha diminuindo, o seu declínio nos países em desenvolvimento ainda é muito lento (FONSECA e COUTINHO, 2004).

LEVENE *et al.* (1989) e VOLPE (1998) apontaram, para os países desenvolvidos, uma incidência de encefalopatia pós-asfixia de 60 em cada 10.000 nascidos vivos a termo, sendo que 10 em 10.000 sofrem lesão severa. No Rio de Janeiro (Brasil), LEAL e SZWARCWALD (1996) observaram que o coeficiente de mortalidade neonatal (por 10.000 nascidos vivos) devido à hipoxia, asfixia neonatal e outras doenças respiratórias foi de 575,2, em 1979, e de 752,4, em 1993, indicando um crescimento no número de mortes devido a estas causas. Para fins de comparação, são apontados neste mesmo estudo, os seguintes valores internacionais: Chile 216,5 (1989), Estados Unidos 108,5 (1991), Reino Unido 82,5 (1992) e Japão 58,6 (1992). Em Belo Horizonte (Brasil) LANSKY *et al.* (2002), após estudar 826 óbitos perinatais, concluíram que a principal causa de morte perinatal foi a asfixia intraparto, MACHADO (2004) confirma isto, e aponta no seu trabalho o alto índice de mortes perinatais no Estado de São Paulo (27.4%) devido a hipoxia neonatal.

Alterações no aporte de oxigênio ao encéfalo têm sido apontadas como a principal causa das disfunções na regulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e, por tanto, de lesão neurológica e morte no recém-nascido (GREISEN, 1997; BOSSAN, 1998, VOLPE, 2001, MACHADO, 2004). A relação entre o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e a atividade neuronal durante as diferentes fases do sono (controle neurológico) é, na atualidade, foco de interesse nos estudos tanto da fisiologia normal como da fisiopatologia das encefalopatias hipóxico-isquêmicas (ROSAS *et al.*, 2003). Clínicos das UTIs neonatais têm apontado dificuldades no diagnóstico precoce destas patologias, provavelmente por falta de métodos que possam ser implementados em novas

tecnologias. Deste modo, trabalhos que visam melhor compreender a fisiologia e a fisiopatologia da regulação do FSC têm recebido especial atenção.

Atualmente, os métodos existentes não têm sido satisfatórios o suficiente para identificar alterações na regulação do FSC. Isto torna necessária a implementação de novas metodologias que permitam entender, e por conseqüência determinar, alterações no FSC de recém-nascidos (RN). Os métodos diagnósticos atuais apresentam dificuldades para determinar a causa ou causas das alterações do FSC, provavelmente devido à dificuldade na análise de dados quando estes se perdem durante um período prolongado de tempo. Um exemplo pode ser a fluxometria Doppler, durante a qual facilmente, após movimentos da cabeça do RN, se perde o sinal de velocidade do FSC (*VFSC*), levando assim a um período sem dados para avaliação. Um outro método utilizado no estudo da regulação do FSC é o EEG, o qual durante sua aquisição apresenta artefatos que não são à atividade neuronal do RN, ou simplesmente correspondem a diferentes fases do ciclo sono-vigília. Os fatos anteriores impedem uma interpretação clínica e fisiológica adequada, diante de mudanças no FSC do RN durante as diferentes fases do ciclo ultradiano.

A análise de dados temporais quando faltam amostras é um desafio freqüente para o processamento de sinais biomédicos. Os métodos mais comumente usados para a análise destes dados limitam-se ao processamento de segmentos considerados como bons, descartando os trechos ruins ou interpolando linear ou cubicamente (*spline* cúbica) os trechos de sinal perdidos (DANG-VU *et al.* 2005). As técnicas de aproximação conduzem, freqüentemente, a um desperdício de dados, sendo isto aceitável somente quando se descartam trechos de curta duração, mesmo que freqüentes. A solução que surge então, para processar sinais com dados faltando encontra-se descrita em trabalho anterior (BOTERO, 1999 e SIMPSON *et al.*, 2001), no qual desenvolveu-se metodologia para se estimar a função correlação cruzada normalizada entre os parâmetros extraídos do EEG de fundo e do sinal de *VFSC*, embora as séries temporais resultantes tivessem dados faltando. Esta metodologia será aqui explorada com vistas a se investigar em possíveis associações entre tais variáveis biológicas e como estas interagem no processo de regulação do FSC, sendo este último de fundamental relevância, como já apontava KUSCHINSKY (1996).

1.1 Objetivo

O presente trabalho propõe-se a estabelecer metodologia que permita investigar a relação entre a atividade elétrica (EEG de fundo) e o fluxo sanguíneo cerebral (Velocimetria Doppler), ambos com dados faltando em recém-nascidos a termo durante padrões distintos do sono quieto, contribuindo, assim, para um melhor entendimento do processo de regulação do fluxo.

1.2 Estrutura do trabalho

O capítulo 2 apresenta uma revisão sobre o eletroencefalograma e sua interpretação. Também, descreve as mudanças eletrocardiográficas que ocorrem no feto durante a sua maturação neural. No próximo capítulo, se desenvolve uma descrição dos métodos utilizados atualmente para o estudo do FSC, enfatizando a fluxometria Doppler. No capítulo 4 descrevem-se brevemente os mecanismos que controlam o FSC e como estes são afetados em RN após de sofrer uma hipoxia severa ou asfixia. A casuística em estudo e o protocolo experimental da aquisição do EEG e da VFSC, além da extração de parâmetros dos sinais em estudo quando faltam dados são apresentados no capítulo 5. As estimativas das funções correlação cruzada entre os diferentes parâmetros do EEG e a V_m do fluxo sanguíneo cerebral fazem parte do capítulo 6. Neste, a simulação de Monte Carlo utiliza randomização de fase para a determinação da significância estatística das correlações cruzadas. A estimativa da função coerência entre as series temporais dos parâmetros do EEG e da V_m , assim como sua significância estatística estimada por simulação de Monte Carlo utilizando modelagem autoregressiva são descritas no capítulo 7. Finalmente, o capítulo 8 conclui o trabalho.

CAPÍTULO 2

O ELETROENCEFALOGRAMA COMO INDICADOR DA ATIVIDADE NEURONAL

O Galvanômetro aperfeiçoado por Lord Kelvin em 1858 permitiu a Richard Caton publicar, em 1875, no *British Medical Journal*, um curto ensaio sobre o estudo dos fenômenos elétricos no encéfalo de ratos e macacos. Este autor apontou a existência de correntes encefálicas fracas, quando eletrodos são alocados sobre dois pontos da superfície do crânio. Este exame foi denominado, posteriormente, de eletroencefalograma. Esta descoberta difundiu-se rapidamente pela Europa oriental, permitindo o avanço da neurofisiologia. A Europa central e ocidental só começou a utilizar este método no estudo do sistema nervoso central a partir da última década do século XIX e início do XX, quando se tornou parte essencial da neurofisiologia até dias atuais (NIEDERMEYER, 1999a).

A Eletroencefalografia visa captar os potenciais elétricos gerados pelas células nervosas intracraniais do sistema nervoso central (SNC) utilizando eletrodos de superfície posicionados no couro cabeludo. As diferenças de potenciais, posteriormente, são transformadas em correntes elétricas que percorrem um galvanômetro, que registra, em papel ou de forma digital, mudanças de voltagem correspondentes ao EEG.

Gerar atividade elétrica é uma propriedade das células nervosas que formam o córtex e o tronco cerebral (DUFFY *et al.*, 1999). Segundo INGVAR *et al.* (1976), o estudo da atividade elétrica cerebral teria levado Berger a sugerir, em 1938, que a informação do metabolismo oxidativo do cérebro poderia se refletir no EEG. Ainda na década de 30, Berger analisou para o comportamento cíclico dos neurônios, e propôs que o EEG poderia ser reconstruído a partir do somatório de várias ondas senoidais (DUFFY *et al.*, 1999). Esta hipótese deu origem à divisão do EEG em bandas de frequência, definidas como beta (13 – 35 Hz), alfa (8 – 13 Hz), teta (4 – 8 Hz) e delta (0,5 – 4 Hz), conhecidas também como os ritmos do EEG. Segundo SCHER *et al.* (1994) a faixa de frequência clinicamente relevante encontra-se entre 0,5 e 70 Hz, sendo a faixa de 35 a 70 Hz importante apenas para o estudo das crises epiléticas.

O ritmo beta é composto de ondas de menor amplitude do EEG (menos de 20 μ V), sendo observado, principalmente, nas regiões frontal e central. Este ritmo só é evidente quando os olhos estão abertos (KILOH *et al.*, 1981a), sendo comumente associado ao processamento mental do córtex cerebral. O ritmo alfa corresponde a um estado de vigília tranquila, apresenta ondas de 30 a 50 μ V nos adultos e pode ser observado principalmente nas regiões parieto-occipitais e temporais posteriores. Este ritmo é mais pronunciado com o protocolo de olhos fechados e em condições de relaxamento físico e relativa inatividade mental; comumente é atenuado e até bloqueado pelo esforço mental e de atenção, especialmente na presença de estímulos visuais. O ritmo teta compreende atividade na faixa de frequência de 4 a 8 Hz, ocorrendo, principalmente, nas regiões parietal e temporal de crianças, com amplitudes entre 50 e 100 μ V. Ao sexto mês de vida, o ritmo teta é associado com alguns estados do sono (DUFFY *et al.*, 1999). Segundo NIEDERMEYER (1999b), este ritmo desempenha um importante papel na infância, bem como nos estados de sonolência e de sono profundo do lactante. Nos adultos, este ritmo é patológico e associado a doenças cerebrais orgânicas graves. O ritmo delta tem como característica ondas lentas que alcançam amplitudes de até 300 μ V (STOCKARD-POPE *et al.*, 1992) e é relacionado ao sono profundo. GALHANONE (1995), ao estudar o EEG de RN a termo, observou que estes dois últimos ritmos são relevantes no estudo do EEG de fundo neonatal. BASAR e SCHÜRMAN (2001) propõem que a atividade elétrica cíclica registrada no EEG é devida a uma interação de neurônios para produzir os diferentes ritmos cerebrais, refletindo, desta forma, as funções basais e cognitivas de maior nível do cérebro.

2.1 Aquisição do EEG

O constante tráfego de impulsos nervosos e a conseqüente deflagração de potenciais pós-sinápticos, que caracterizam o funcionamento do sistema nervoso central, acarretam a circulação de correntes iônicas que se refletem em uma permanente atividade elétrica. Segundo DUFFY *et al.* (1999), devido à duração das várias flutuações de potencial da membrana neuronal, e conseqüente fluxo de íons, os potenciais pós-sinápticos são provavelmente os principais geradores dos campos elétricos extracelulares. Esta atividade, amplificada pelo conjunto de células gliais adjacentes aos pontos de geração, pode ser vista como uma variação temporal do potencial elétrico (sinal) registrado na superfície cortical (electrocorticograma), ou couro cabeludo (EEG).

Contudo, sabe-se que as células nervosas do córtex não são as únicas que contribuem para a geração do EEG; células nervosas de outras áreas do encéfalo, agindo como laços de realimentação tálamo-corticais, que influenciam a geração dos ritmos do ciclo sono-vigília, fornecendo informações de fundo e de distribuição topográfica, determinando as características da descarga focal (MURDOCH *et al.*, 1995).

Para a aquisição do EEG, a *International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* elaborou um sistema de colocação de eletrodos na superfície do escalpo, que tem sido utilizado universalmente como padrão para os exames de EEG. Neste sistema, denominado de “Sistema Internacional 10-20”, a colocação de eletrodos depende do conhecimento da anatomia da cabeça e da localização de alguns ossos do crânio, como o temporal, o frontal, o occipital e o parietal e de marcos ósseos como o íonion, o násion e os canais auditivos (ALEIXO, 1985). O sistema é assim denominado porque os eletrodos estão dispostos a cada 10% ou 20% da distância total entre um dado par de marcos ósseos (Figura 2.1).

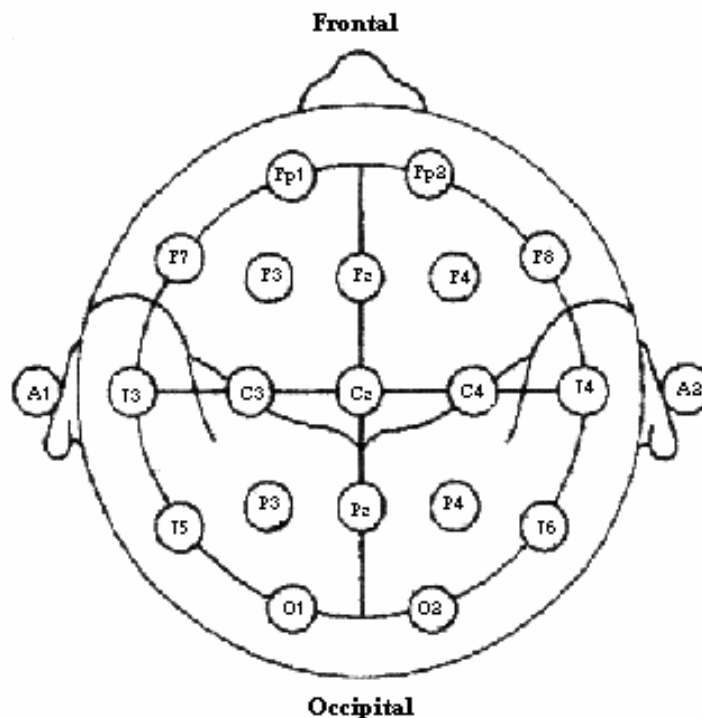


Figura 2.1 Esquema da disposição dos eletrodos utilizando o Sistema Internacional 10-20

Em neonatos, o tamanho da cabeça impede a utilização do Sistema Internacional 10-20, portanto os eletrodos são fixados de modo a permitir que a área de fixação do eletrodo no couro cabeludo seja a menor possível, garantindo, assim, uma separação

adequada entre eletrodos e evitando “curto circuito” através da pasta condutora e, inclusive, interferência entre os sinais (GALHANONE, 1995).

Na prática clínica neonatal utiliza-se, normalmente, montagens de 8 a 18 derivações, podendo ser monoreferenciais ou bipolares (STOCKARD-POPE *et al.*, 1992). Equipamentos modernos de EEG multicanais, disponíveis comercialmente, têm capacidade para registrar 16 ou mais derivações, onde cada uma registra a atividade bipolar ou unipolar (TIERRA-CRIOLLO, 1993).

2.1.1 Artefatos do EEG

Durante a aquisição do EEG podem se apresentar ondas não geradas pelo sistema nervoso. Estas são denominadas de artefatos, os quais podem ser classificados como: secundários aos movimentos oculares, ao movimento das pálpebras, à eletromiografia, ao aumento da impedância pelo movimento de um eletrodo, ao aparecimento da frequência da rede (60 Hz), ao pulso de pressão e ao ECG.

- **Gerados por movimentos oculares**

Segundo MURRO (1999) estes artefatos aparecem como ondas positivas ou negativas envolvendo canais frontais. Quando os movimentos ocorrem em direção superior a onda é positiva e quando estes ocorrem na direção contrária a onda se inverte. Com movimentos no sentido horizontal ocorre uma onda positiva e outra negativa, porque os olhos sempre se deslocam juntos para seguir o objeto que atravessa o campo visual (Figura 2.2).

- **Gerados por movimentos palpebrais**

Estes movimentos evidenciam-se no traçado de EEG como ondas negativas simultâneas nos canais frontais (Figura 2.3). Isto é devido ao fenômeno de Bell, que consiste no movimento simultâneo do olho no sentido vertical quando descem as pálpebras (MURRO, 1999).

- **Gerados pelos movimentos musculares**

Este artefato caracteriza-se segundo MURRO (1999), por ser bifásico e de alta frequência nos eletrodos frontais e temporais, devido à elevada atividade dos músculos destas regiões (Figura 2.4).

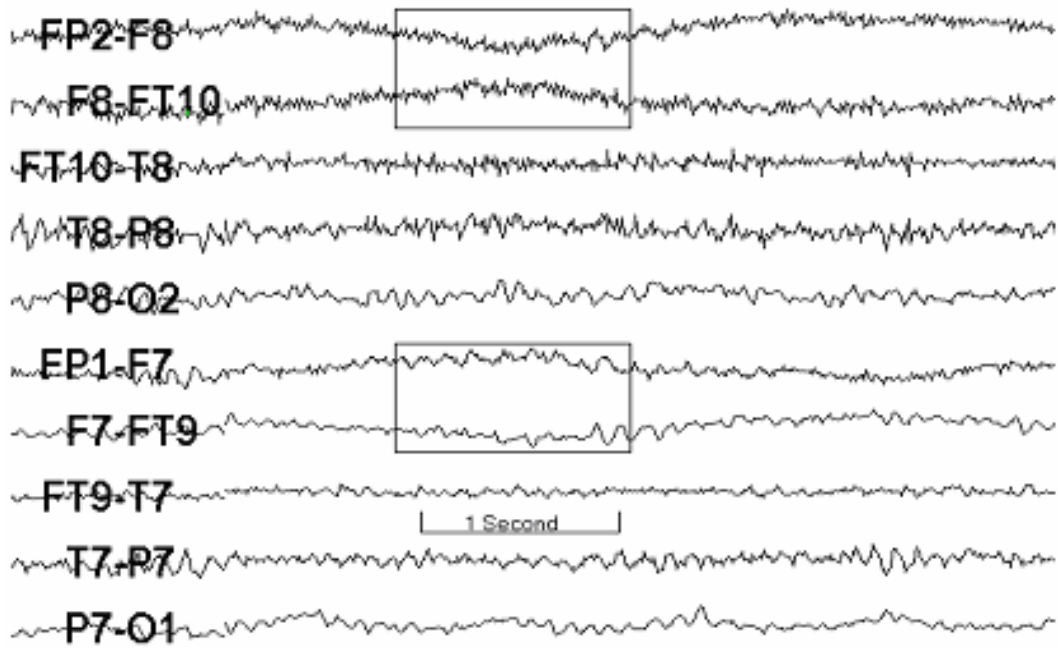


Figura 2.2 EEG, no qual encontra-se sinalizado com requadro o artefato gerado pelo movimento ocular no sentido horizontal, observam-se ondas positivas e negativas nos canais frontais (MURRO, 1999).

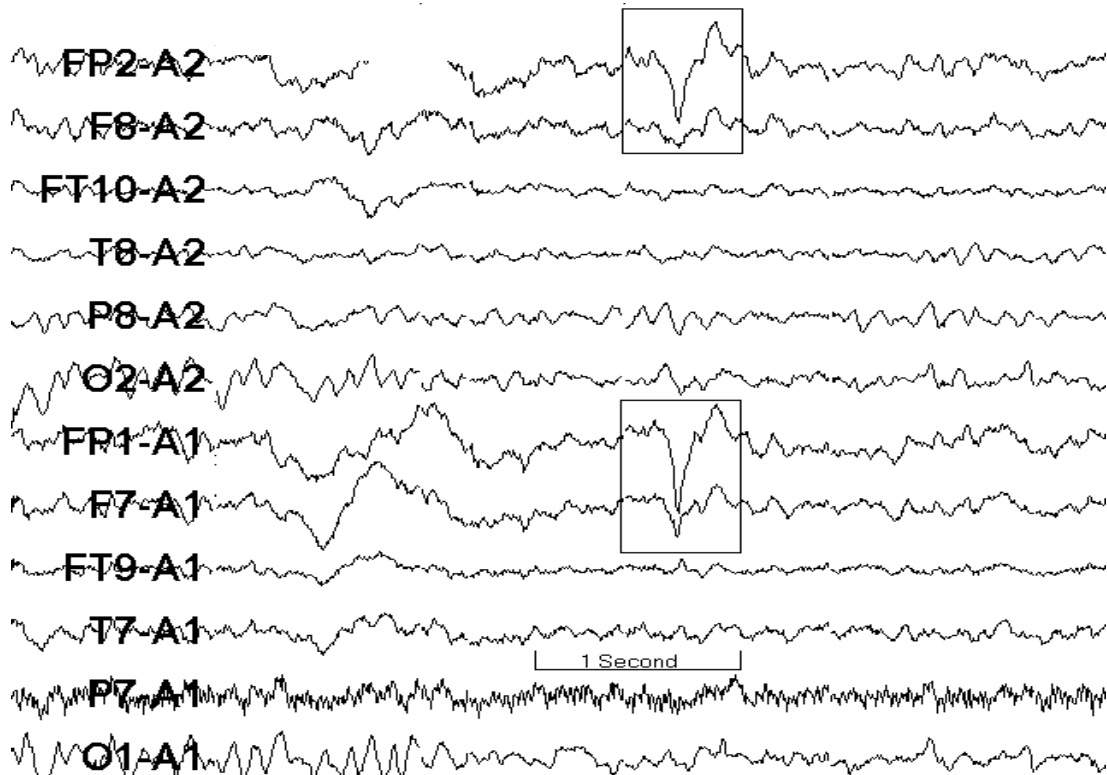


Figura 2.3 EEG com artefatos gerados pelo movimento palpebral. Ondas negativas nos canais frontais (requadro) são evidentes quando se fecham as palpebras (MURRO, 1999).

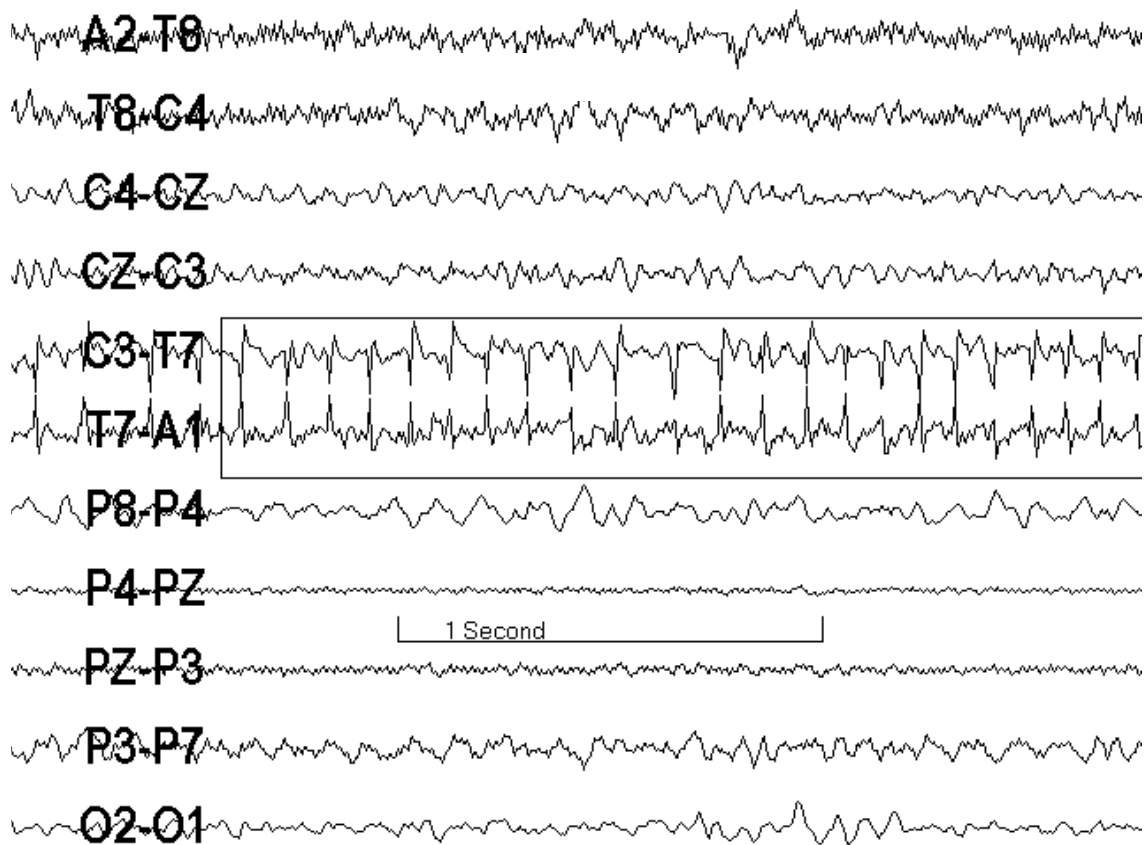


Figura 2.4 No requadro ressaltam-se artefatos apresentados como ondas bifásicas de alta frequência geradas pela atividade muscular temporal (MURRO, 1999).

- **Devidos a eletrodo solto**

Este é sugerido pelo aparecimento de uma mudança abrupta na voltagem de uma derivação em particular (MURRO, 1999). O artefato apresenta uma variação em ângulo reto com posterior decaimento exponencial (Figura 2.5).

- **Devidos à frequência da rede**

Caracteriza-se segundo MURRO (1999) pela presença de atividade senoidal em 60 Hz. Usualmente é devido ao aumento da impedância do eletrodo (Figura 2.6).

- **Devidos à onda de pulso sanguínea**

Este artefato é devido ao movimento do eletrodo produzido pela vizinhança de uma artéria (MURRO, 1999). Geralmente registra-se em uma derivação única (Figura 2.7).

- **Eletrocardiograma (ECG) mascarando o EEG**

Aparece como um sinal de ECG capturado pelos eletrodos do escalpo. As ondas em forma de complexo QRS ocorrem simultaneamente com as do ECG (Figura 2.8).

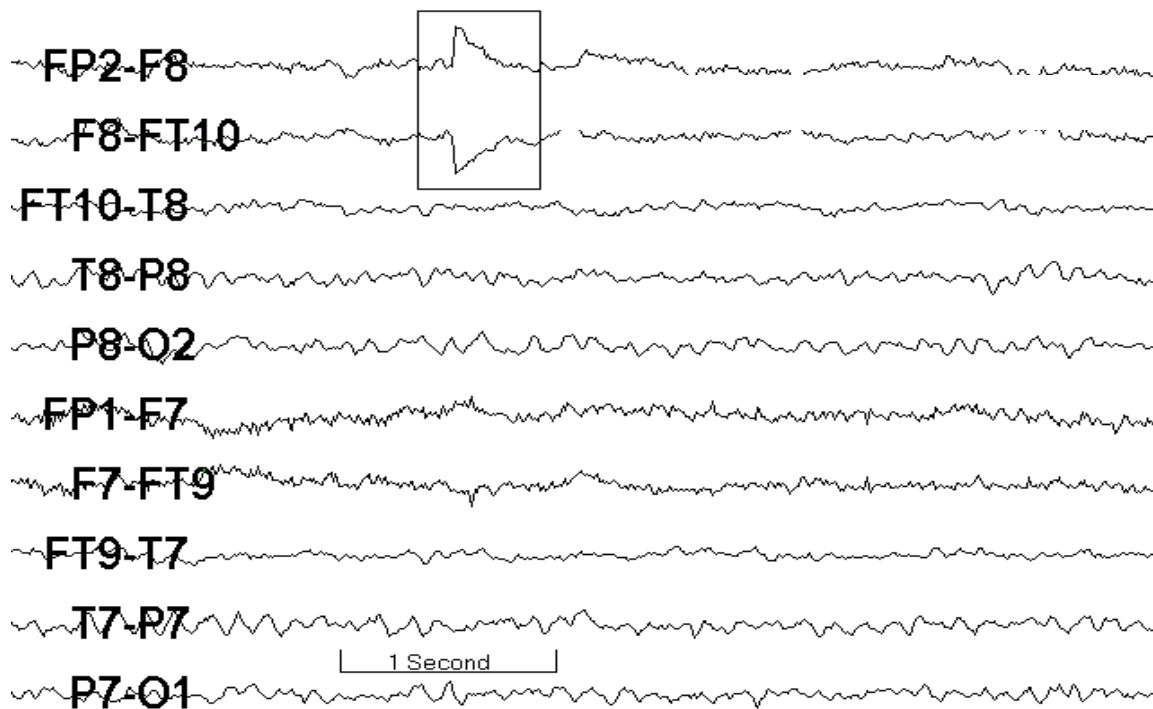


Figura 2.5 EEG com artefatos gerados por um eletrodo solto. Observa-se no requadro uma mudança abrupta na voltagem frontal direita. O artefato varia em ângulo reto com posterior decaimento exponencial (MURRO, 1999).

2.2 A Polissonografia Neonatal

A polissonografia é o exame que permite o registro de diversos sinais de atividade elétrica encefálica, cardíaca, miogênica, oculográfica e comportamental durante o ciclo sono-vigília. Normalmente é realizada durante a noite, porém, dependendo da patologia a ser pesquisada, pode ser realizada durante o dia ou num período de 24 horas. Tal exame requer não só a aparelhagem adequada para o registro dos sinais, como também um ambiente tranquilo onde o paciente possa relaxar e dormir. Faz-se necessária a presença de um especialista que irá acompanhar o exame durante todo seu curso, anotando as alterações comportamentais e fisiológicas do paciente, bem como as alterações dos outros registros elétricos concomitantes. As alterações observadas servirão de base para a classificação dos estágios do sono e identificação de padrões anormais dentro do ciclo sono-vigília.

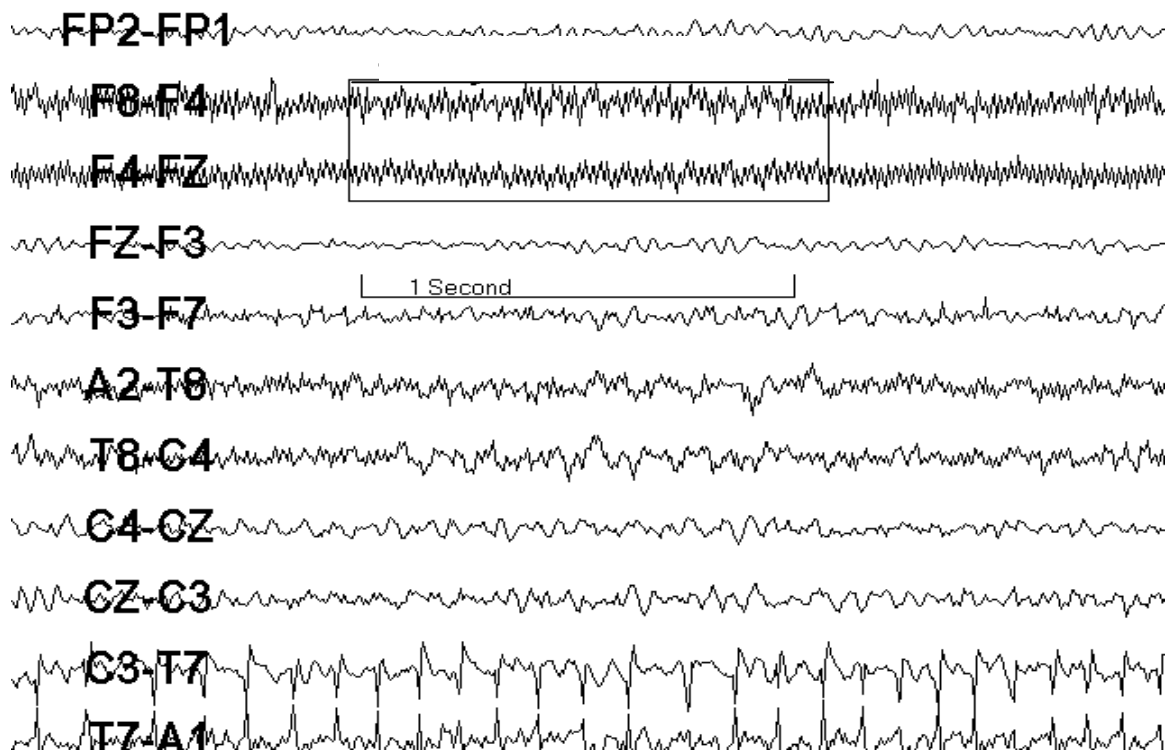


Figura 2.6 EEG com ondas de 60 Hz correspondentes à frequência da rede elétrica (MURRO, 1999)

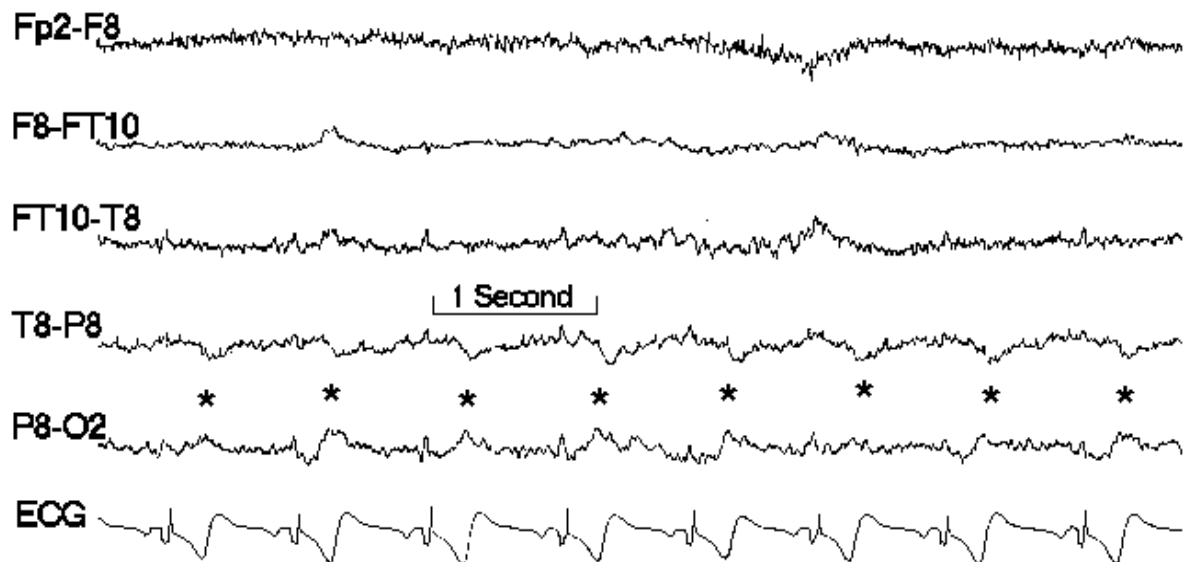


Figura 2.7 EEG com ondas positivas (marcadas com asterisco) devido ao movimento do eletrodo pela onda de pulso de uma artéria vizinha (MURRO, 1999)

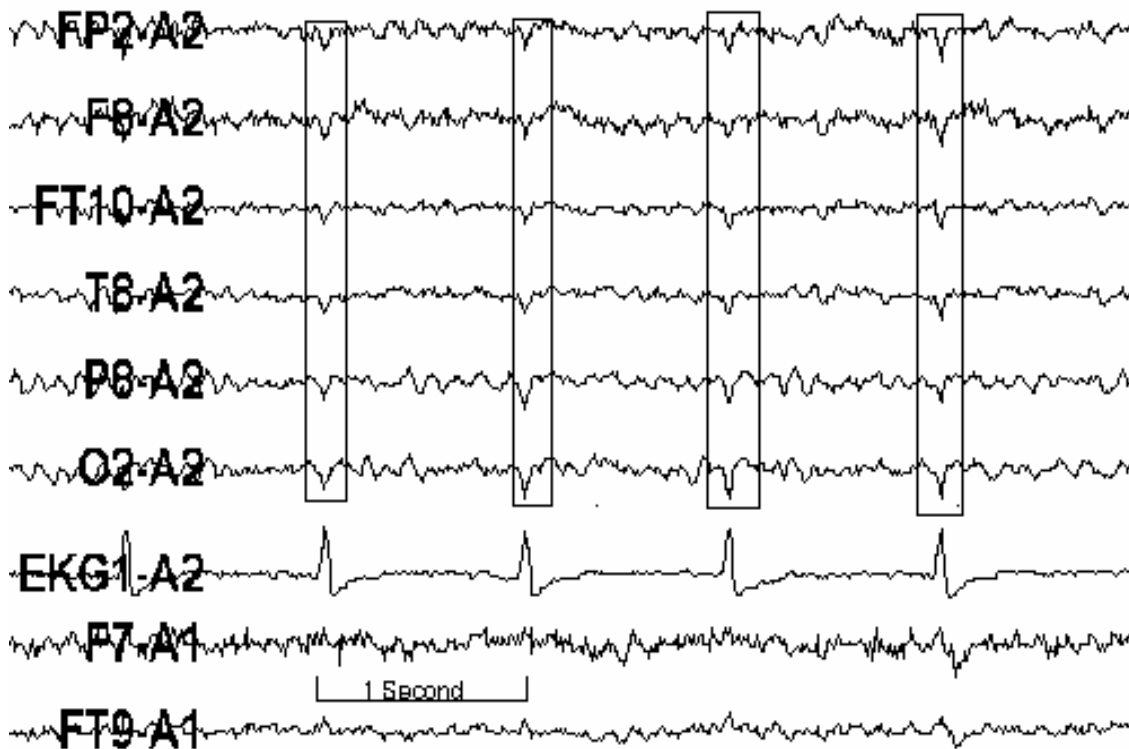


Figura 2.8 EEG com artefatos do ECG, observa-se nos requadros o complexo QRS (ECG) nas derivações do EEG (MURRO, 1999)

- **O ciclo sono-vigília**

A produção de energia nos vertebrados leva a um desgaste da maquinaria protéica e energética. Isto é motivo suficiente para que o animal tenha períodos de repouso que recuperem seus estoques protéicos e energéticos necessários a sua atividade cotidiana. BEAR (1999) divide os estados funcionais do sono em dois tipos de acordo com condutas bem diferentes. O primeiro é mais conhecido como NREM (*non rapid eyes movements*), em que o consumo de energia é mínimo devido ao aprofundamento do sono, com a conseqüente aumentada sincronização oscilatória entre os neurônios. O corpo só apresenta movimentos involuntários para sua acomodação. O segundo, também denominado sono REM (*rapid eyes movements*) apresenta-se no EEG com características que apontam para um indivíduo em sono leve ou acordando. O corpo (exceto os músculos dos olhos) está imobilizado e os sonhos estão presentes. Os processos mentais estão diminuídos durante o primeiro estado.

2.2.1 Ondas do EEG características para a determinação dos estados do sono.

A passagem dos indivíduos através dos diferentes estados do ciclo sono-vigília pode ser identificada no EEG pelo aparecimento de ondas características intermitentes superpostas aos ritmos de fundo tais como o alfa esgotado, as ondas do vértex, os fusos, os complexos K e os POSTS.

- **Alfa esgotado**

A transição da vigília para o estado de sonolência ou fase I do sono é marcada por algumas alterações profundas na atividade de fundo do EEG. A transição pode ser gradual ou muito abrupta. A alteração mais proeminente é o desaparecimento do ritmo dominante posterior alfa. Em algumas pessoas, é precedido por uma diminuição perceptível da frequência de alfa. Com o ritmo alfa esgotado, o fundo torna-se dominado pela atividade teta, que ocorre em distribuição generalizada, porém é comumente mais proeminente nas regiões centrais e frontocentrais (Figura 2.9).

- **Ondas do vértex**

Também são denominadas como ondas V ou transitórias *sharp* do vértice. As ondas são habilmente nomeadas, pois seu foco situa-se no eletrodo central (Cz) ou vértice (Figura. 2.10). Quando as ondas são de grande amplitude (maior ou igual a 100 μ V) também são captadas nos eletrodos C3 e C4. Seus campos freqüentemente propagam-se às regiões frontocentrais e algumas vezes estendem-se às áreas parietais. As ondas V geralmente são bifásicas, mas ocasionalmente podem ser também trifásicas; a deflexão inicial é negativa e esta é seguida por uma fase positiva de amplitude mais baixa.

- **Fusos**

Estes são surtos de atividade muito rítmica em 11 a 15 Hz com duração e amplitude variável, a amplitude geralmente é menor que 50 μ V (Figura 2.11). Em geral ocorrem fusos de sono numa distribuição disseminada. Comumente, eles são de amplitude mais alta nas regiões centrais, mas algumas vezes observa-se uma dominância anterior. Os fusos de sono em adultos devem ser bilaterais, síncronos e essencialmente simétricos. No entanto, não é incomum observar algumas assimetrias inconstantes, nas

quais a amplitude é alternadamente um tanto mais alta num lado e depois mais alta no outro durante o curso do registro. Os fusos do sono algumas vezes são precedidos por uma onda V.

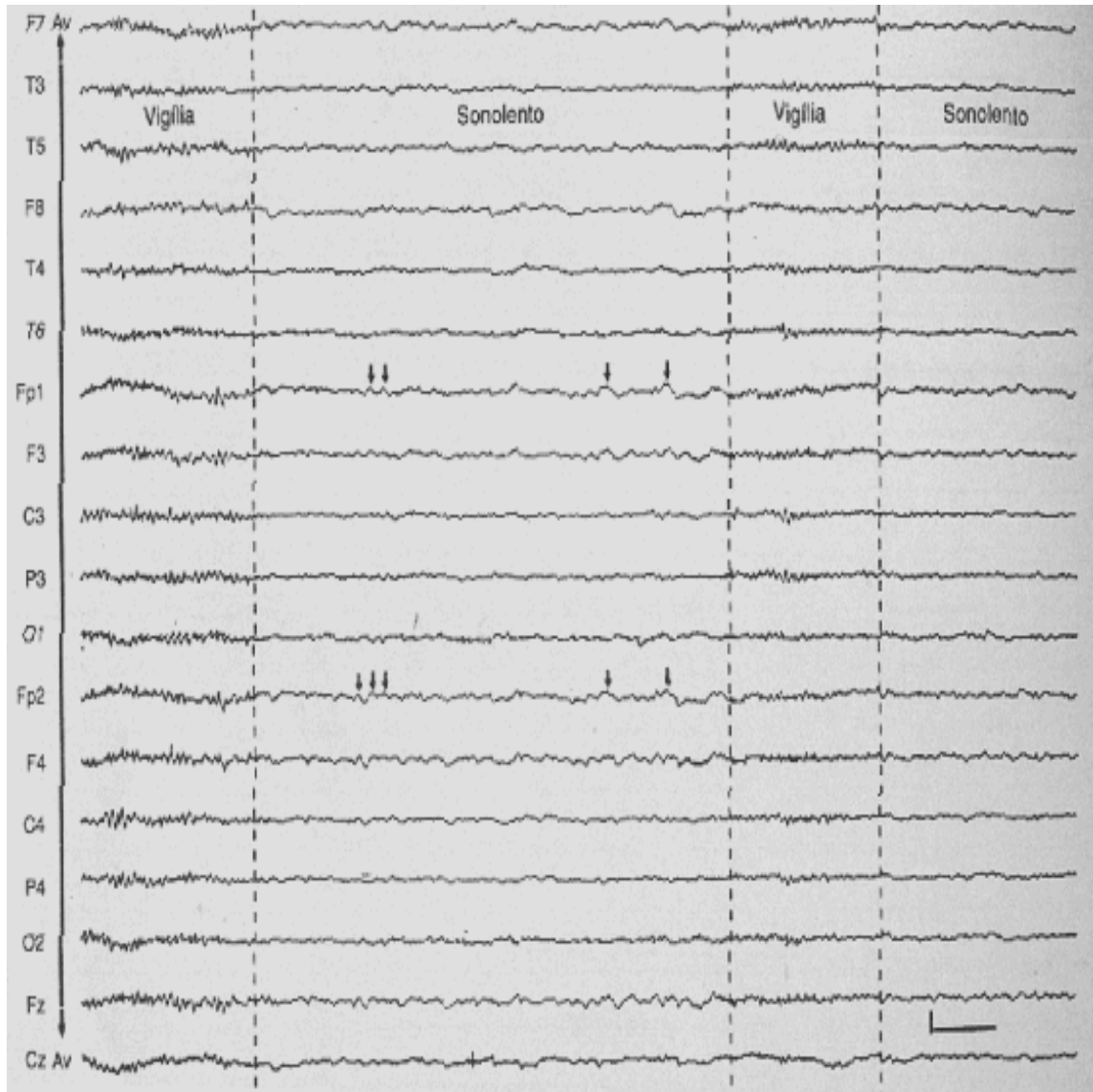


Figura 2.9 Traçado mostrando mudanças rápidas entre um EEG em vigília e em sonolência. O registro começa com um ritmo alfa de aproximadamente 11 Hz, que abruptamente desaparece depois de aproximadamente 2,5 s. Segue-se um intervalo de sonolência de 7 s, durante o qual está presente atividade teta (setas à esquerda) de 15-35 μ V e delta (setas à direita). Há um retorno da vigília que dura aproximadamente 2 s, antes do traçado novamente reverter à sonolência (DUFFY *et al.*,1999).

▪ Complexos K

O complexo K é um transitório de onda lenta, comumente bifásico, e de amplitude máxima geralmente no vértice (Figura 2.12). Este é uma onda de grande amplitude, podendo atingir várias centenas de μV . Um fuso de sono pode seguir-se imediatamente ou associar-se ao complexo K. Os complexos K podem ocorrer de forma aparentemente espontânea ou como resposta à estimulação sensitiva súbita, como um ruído alto inesperado no laboratório de eletroencefalografia.



Figura 2.10 Observa-se o aparecimento de ondas V. Nos primeiros 2 segundos, o traçado mostra atividade teta central e fontocentral, característica da sonolência. Logo após isso, vê-se uma onda V incompletamente formada (marcada pelo triângulo). Cerca de 8 segundos mais tarde, ocorre uma onda V típica (seta horizontal), seguida de perto por várias outras ondas V. Observe a inversão de fase nos canais 9 e 10, que indica estar o foco da onda em Cz. A seta diagonal aponta para um dos vários fusos beta presentes no traçado (DUFFY *et al.*,1999).

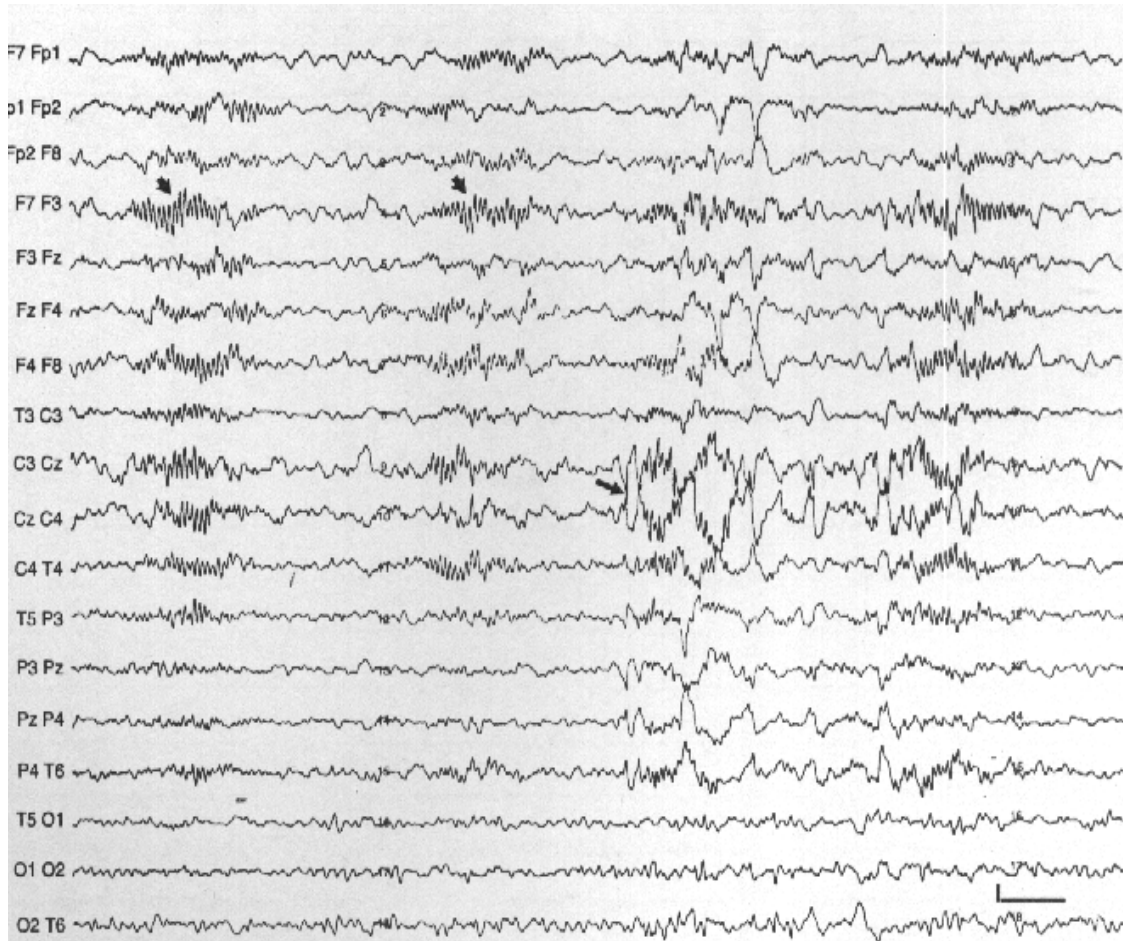


Figura 2.11 Fusos do sono e ondas V. Os fusos do sono do traçado parecem ter suas amplitudes mais altas na região frontal (setas grossas), algumas vezes atingindo amplitudes maiores que 100 μV . A seta fina aponta para uma onda V que é seguida diretamente por um fuso do sono (DUFFY *et al.*, 1999).

▪ **Transitórios Agudos e Positivos Occipitais do Sono (POSTS)**

Estes transitórios, que de fato assemelham-se a postes de uma cerca (Figura 2.13), ocorrem nas regiões occipitais dos dois hemisferios, sendo positivos em relação a outras áreas. Os POSTS ocorrem isoladamente ou, mais comumente, em sucessões; algumas vezes podem ser vistos até quatro ou cinco num único segundo. Embora as amplitudes geralmente sejam de 50 μV ou menos, os POSTS podem atingir amplitudes que excedem 100 μV . Estes costumam ser bilateralmente síncronos e comumente assimétricos. diferenças de amplitude de até 60% são consideradas normais. Esta característica pode, algumas vezes, tornar difícil a distinção entre POSTS e um foco de atividade de ondas agudas anormais.

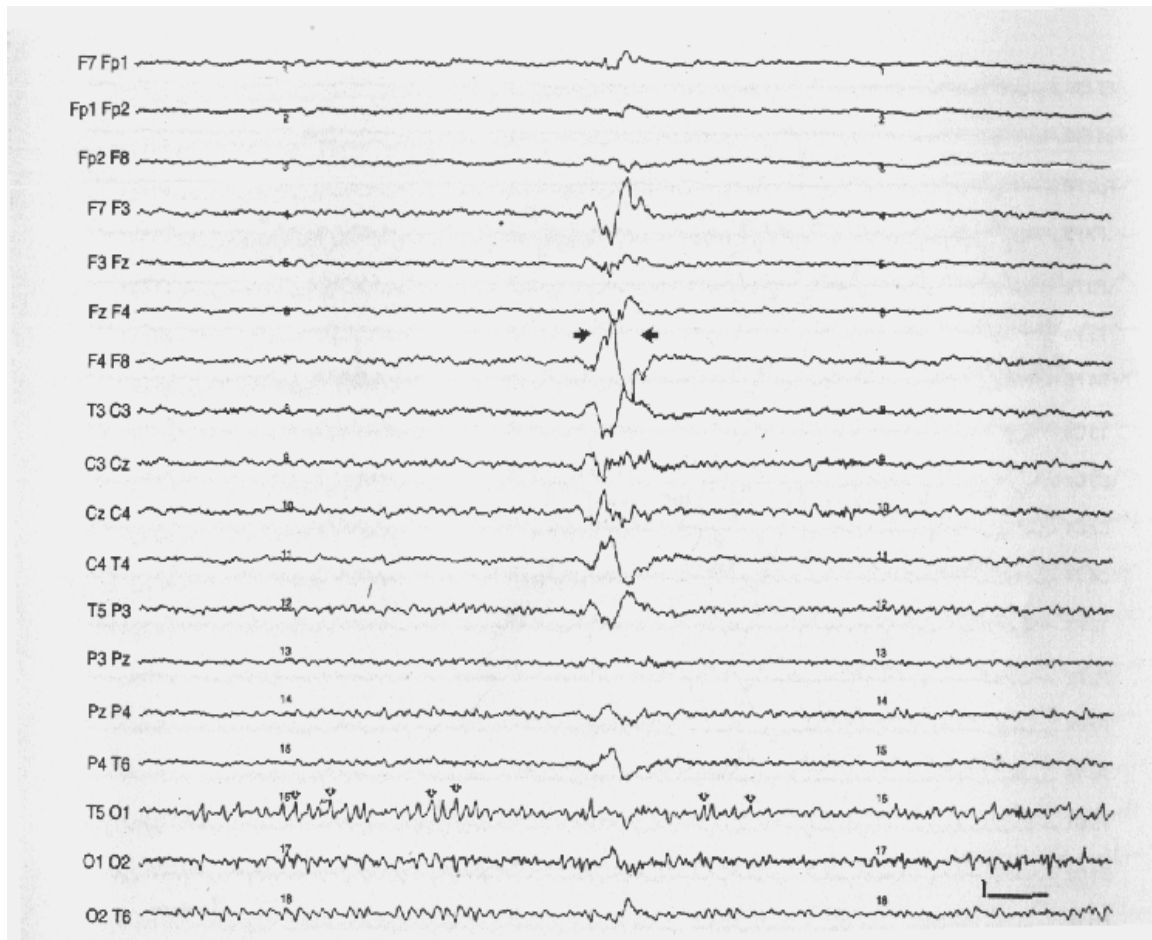


Figura 2.12 EEG com complexo K entre as setas. A amplitude da onda parece ser maior na região frontal do que na central; a duração é acentuadamente mais longa do que a de uma onda V típica (DUFFY *et al.*, 1999).

2.3 A terminologia dos estados do sono

O primeiro a utilizar uma terminologia para denominar os diferentes estados do ciclo sono-vigília, segundo NIEDENMEYER (1999b), foi Loomis em 1937. Este classificou os estados do sono como é apresentado na Tabela 2.1, refletindo claramente a falta de conhecimento do sono REM. No entanto, já se vislumbrava a existência de uma outra fase do sono que foi chamada por Blake e Gerard, em 1937 como “estado nulo” (NIEDERMEYER, 1999b). Aserinsky e Kleitman propuseram que este sono fosse chamado de sono REM (*Rapid Eyes Movements*), descrevendo períodos regulares recorrentes de motilidade ocular alterada (ASERINSKY, 1996). A partir desse momento, a classificação das fases do sono começou a se fazer usando os estados básicos do sono REM ou sono rápido e do sono NREM ou sono lento (Tabela 2.2).

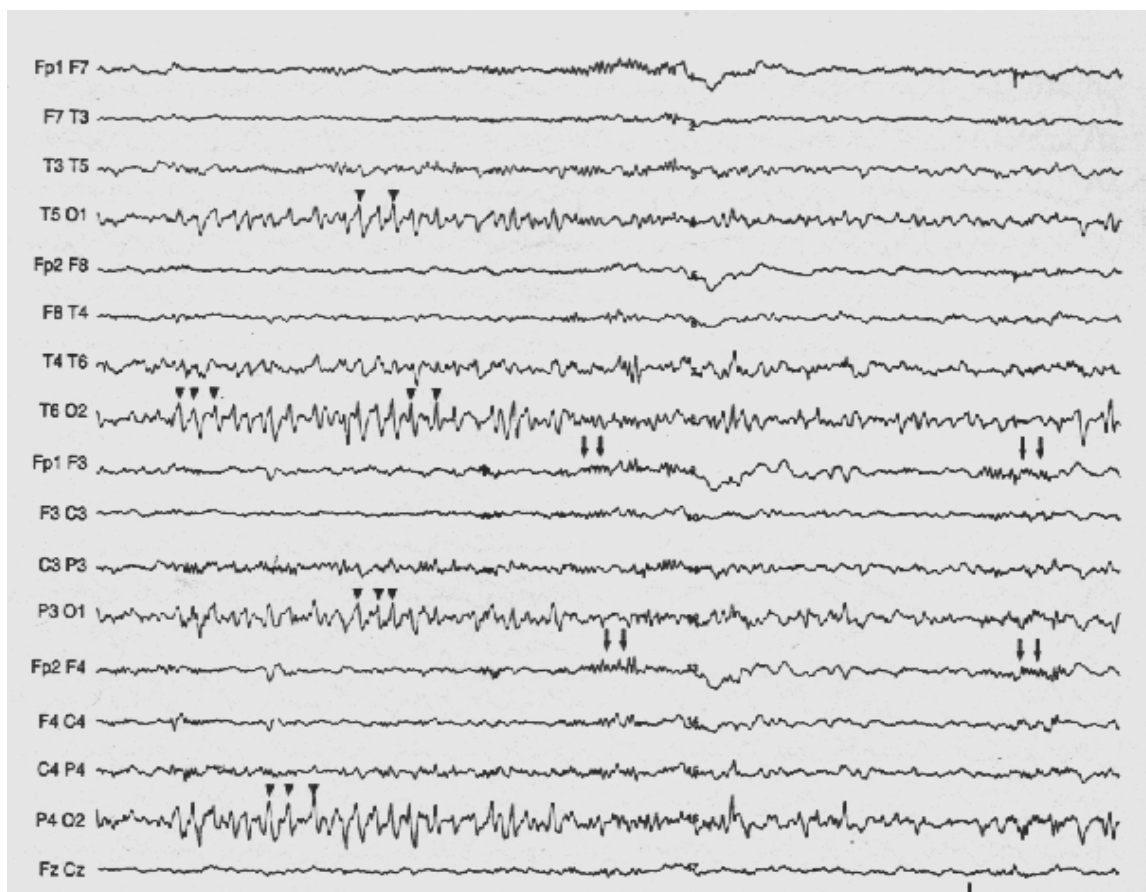


Figura 2.13 Observam-se numerosos POSTS de alta amplitude. Um certo número destes transitórios agudos está indicado pelas pontas de setas. Observe que alguns dos POSTS são muito pontiagudos, na verdade, e assemelham-se a pontas. As setas duplas apontam fusos de sono (DUFFY *et al.*, 1999).

Tabela 2.1 Classificação antiga dos estados do sono

Classificação	Estado	Características do EEG
A	Vigília e primeiro adormecimento	Alfa
B1	Adormecimento leve	Alfa esgotado
B2	Adormecimento profundo	Ondas do vértex
C	Sono leve	Fusos, Ondas do vértex, Complexos K.
D	Sono Profundo	Ondas lentas, Complexos K e alguns fusos.
E	Sono muito profundo	Maior alentecimento das ondas cerebrais, alguns complexos K

▪ Microestrutura do sono e padrões cíclicos alternantes

Os padrões cíclicos alternantes ocorrem principalmente em sono NREM, provavelmente por estarem associados a transientes suavizados, independentes de estímulos aferentes do sono profundo. O padrão cíclico alternante consiste em uma primeira fase com realce da atividade elétrica que logo evolui para um período de

atenuação do EEG, sendo cada uma das fases de duração entre 2 e 60 s. Períodos alternantes de atividade alfa e teta com intervalos aproximados de 16 s relacionan-se com mecanismos intermitentes de sistemas ativadores que envolvem o córtex e o tronco cerebral.

Tabela 2.2 Nova classificação dos estados do sono

Classificação	Estados	Características
NREM Estado Ia	Adormecimento leve	Alfa esgotado
NREM Estado Ib	Adormecimento profundo	Ondas do vértex.
NREM Estado II	Sono leve	Fusos, Ondas do vértex, Complexos K, POSTS.
NREM Estado III	Sono profundo	Ondas lentas, Complexos K, e alguns fusos, POSTS.
NREM Estado IV	Sono bem profundo	Ondas lentas, Complexos K.
REM	Sono REM	Dessincronização com frequências altas.
Despertar	Despertar	Desenvolvimento de ritmo alfa posterior.

Pacientes em coma não apresentam esta periodicidade. Segundo NIEDERMEYER (1999b), durante uma noite de sono os registros eletroencefalográficos incluem períodos que alternam entre agitação e sono profundo antes de se instaurar definitivamente o “começo do sono”. Este período, caracterizado pela alternância entre agitação e sono profundo é definido como estágio 0 ou WASO (*wakefulness after sleep onset*).

▪ **Adormecimento leve (Estado Ia)**

Quando o indivíduo começa a entrar em adormecimento leve, ocorrem flutuações rápidas e curtas entre o sono e a vigília. Este estado é marcado, principalmente, por mudanças na atividade teta de 4-6 Hz (“ritmo hipnagógico”), as quais são determinadas pela idade. No neonato, esta característica pode não estar bem definida eletroencefalograficamente. No final da infância e início da adolescência, esta é atribuída à maturação do sistema nervoso central. Após a adolescência, e em muitos casos, com o passar dos anos, o adormecimento apresenta um aumento na quantidade de atividade lenta misturada com um ritmo alfa posterior. Finalmente, na idade senil, é comum a ocorrência de transições abruptas de vigília para o sono bem leve.

No adulto, o início do adormecimento é caracterizado por uma gradual substituição das ondas alfa (“Alfa esgotado”) e por uma aparente dessincronização devido à mistura de atividade de baixa voltagem com frequências de 2-7 Hz e atividade

de muito baixa voltagem com frequências de 15-25 Hz. Este estado é mais fortemente separado por períodos de realce no estado de alerta após abertura dos olhos, devido a estresse mental ou emocional (associado com o bloqueio alfa). Nos momentos em que existe realce do estado de alerta observa-se uma dessincronização geral com atividade de menor voltagem, principalmente diminuem-se até quase ficar ausentes as componentes de frequência lenta, dominando claramente as frequências do ritmo beta misturadas com alguns remanescentes de alfa. Assim, no adulto jovem, o alfa esgotado com sonolência precoce e o imediato surgimento de ondas mais lentas são indicadores de adormecimento.

O aprofundamento do sono é associado ao aumento da atividade lenta. Ondas de 2 a 3 Hz e de 4 a 7 Hz (delta-teta) iniciam seu predomínio neste período. Durante este estado, estímulos despertadores lideram um retorno ao ritmo alfa posterior (resposta alfa paroxística). Estes estímulos de reativação do ritmo alfa são, amiúde, caracterizados por elevadas amplitudes. Quando o ritmo alfa é reativado em adormecimento profundo ou em NREM, usualmente, produz microdespertares curtos.

Em adormecimento leve, a resposta p-300 (*Standard auditory paradigm*) do potencial evocado auditivo se incrementa em latência e diminui em amplitude, mostrando parte do funcionamento mental no adormecimento. Estudos da coerência têm mostrado alteração inter e intra-hemisférica em adormecimento leve (WADA *et al*, 1996).

▪ **Adormecimento profundo (Estado Ib)**

O início deste estado é caracterizado pelo aparecimento de ondas do vértex (NIEDERMEYER, 1999b), indicando uma alteração no estado da resposta cerebral. Ondas do vértex são potenciais evocados secundários de várias modalidades. A maioria é auditório periférico, que converge para as áreas inferiores do eletrodo do vértex. Nesta região, encontra-se a parte posterior da área motora suplementar do lóbulo frontal, ao longo da fissura inter-hemisférica. Estas ondas não referenciais, descritas por Gibbs e Gibbs entre 1950 e 1964, são bem proeminentes nas zonas parietais pelo fato dos eletrodos estarem colocados na linha média e na área Rolândica (NIEDERMEYER, 1999 b).

Outros potenciais fisiológicos importantes são os “Transitórios agudos occipitais positivos do sono” que são mais comuns em adolescentes, jovens e adultos de idade média. Depois dos 70 anos, esta atividade diminui. NIEDERMEYER (1999b) relaciona estas ondas com o ciclo noturno do sono, observando o aumento dos POSTS nos estados 2 e 3 e seu posterior desaparecimento no sono REM. Chatrian (1976) (citado em NIEDERMEYER, 1999b) observou que os POSTS não estão relacionados à atividade oculomotora e sim às fantasias visuais, portanto, um cego não apresentaria estas ondas. Os fusos do sono, que são trens de onda com frequências entre 10 e 14 Hz predominando no vértex, são mais comuns no estado 2 do sono, e com o aprofundamento do sono estendem-se frontalmente. Estes fusos, provavelmente, são os precursores da atividade rítmica evidenciada entre 6 Hz e 10 Hz que predomina no estado 3. Os fusos são mais proeminentes em crianças e adolescentes, enquanto em adultos jovens podem estar presentes mas com voltagens baixas. Possivelmente, estão relacionados com a maturação e podem ser associados a desordens vasculares que acompanham o aumento da idade.

Com o envelhecimento, a amplitude dos fusos diminui e surgem os complexos K. Provavelmente, estes correspondem, no animal, ao ritmo alfa humano, presumindo então atividade dos núcleos talâmicos reticulares (STERIADE *et al.*, 1988). Os complexos K são induzidos por estímulos aferentes e aparecem principalmente no estado 2 do sono. Eles estão localizados sobre a região central e frontal. Presume-se a existência de dois geradores distintos, as áreas seis e nove de Broadmann, correspondentes, respectivamente, ao vértex e à linha média frontal. Os complexos K apresentam, inicialmente, uma componente aguda, seguida de uma componente lenta que se funde com componentes rápidas. A componente lenta tem sido associada a processos cognitivos ou processamento de informação.

▪ **Sono Leve (Estado II)**

Este estado se relaciona com o aparecimento de trens de fusos com duração de 12 a 15 segundos. No início, são muito comuns os POSTS. Baixas frequências de 0,75 a 4 Hz são usualmente predominantes, apresentando elevada voltagem com proeminentes picos na região occipital, em crianças pequenas (infante menor). A magnitude desta atividade cai gradualmente ao longo da adolescência até o início da idade adulta.

Também são observadas ondas rápidas com frequências na faixa de 15 a 30 Hz. POSTS, fusos e complexos K estão presentes.

- **Sono Profundo (Estado III)**

O EEG de fundo é predominantemente lento, com frequências delta (0,75 – 3 Hz) proeminentes na região anterior. Fusos de 10 a 12 segundos ainda estão presentes até quase desaparecer, sendo então os complexos K bem instalados.

- **Sono Bem Profundo (Estado IV)**

Neste estado, encontram-se bem pronunciadas as ondas de baixa frequência (1,5 a 2 Hz). Os fusos são pouco frequentes e os complexos K têm uma elevada predominância. Também existe elevada atividade pituitária. Banquet, em 1983 (citado em NIEDENMEYER, 1999b), presume que durante esta fase do sono ocorrerem transitorios de desconexão sensorial e motora .

- **Sono REM**

O sono REM aparece, comumente, de 60 a 90 minutos após o início do sono e para seu estudo é utilizada a polissonografia. Pequenas ondas frontais no EEG aparecem possivelmente relacionadas com movimentos oculares.

- **Despertar**

É um processo rápido, com desenvolvimento de ritmo alfa. Um ou vários complexos K podem marcar a transição.

2.4 Desenvolvimento dos padrões do ciclo sono-vigília

O processo de mielinização está intimamente relacionado à formação de lípideos (NIEDERMEYER, 1999a). Este processo estabelece as bases estruturais do processo de maturação do sistema nervoso central (SNC) que se inicia no nascimento e prossegue até a idade adulta, aproximadamente 30 anos (SCHER, 1998)

Berger, em 1932, baseado em um trabalho que avaliara o EEG de 17 crianças entre 8 dias e 5 anos, observou, a partir da primeira semana de vida, oscilações no EEG que se transformaram progressivamente em ritmos durante o primeiro mês. Este achado levou o autor a se apoiar na idéia de maturação neurológica de Fleshsig, que demonstrou

uma mielinização cortical incompleta no RN (NIEDERMEYER, 1999a). Em outras palavras, no EEG esta maturação é evidenciada pela evolução dos ritmos, sendo que, ao final do primeiro mês, predomina o ritmo delta. Este fenômeno foi denominado inicialmente “ausência do EEG nas primeiras semanas de vida”. Uma outra característica de maturação é apontada por NIEDERMEYER (1999a), quando relaciona maturação com a diminuição da frequência com que transita o RN pelas diferentes fases do ciclo sono - vigília (Figura 2.14).

A avaliação do EEG neonatal do pré-termo é baseada na idade gestacional (IG), que é calculada a partir do primeiro dia do último período menstrual até a data do nascimento, e que deve ser diferenciada da idade concepcional (IC), que corresponde à IG mais a idade após o nascimento.

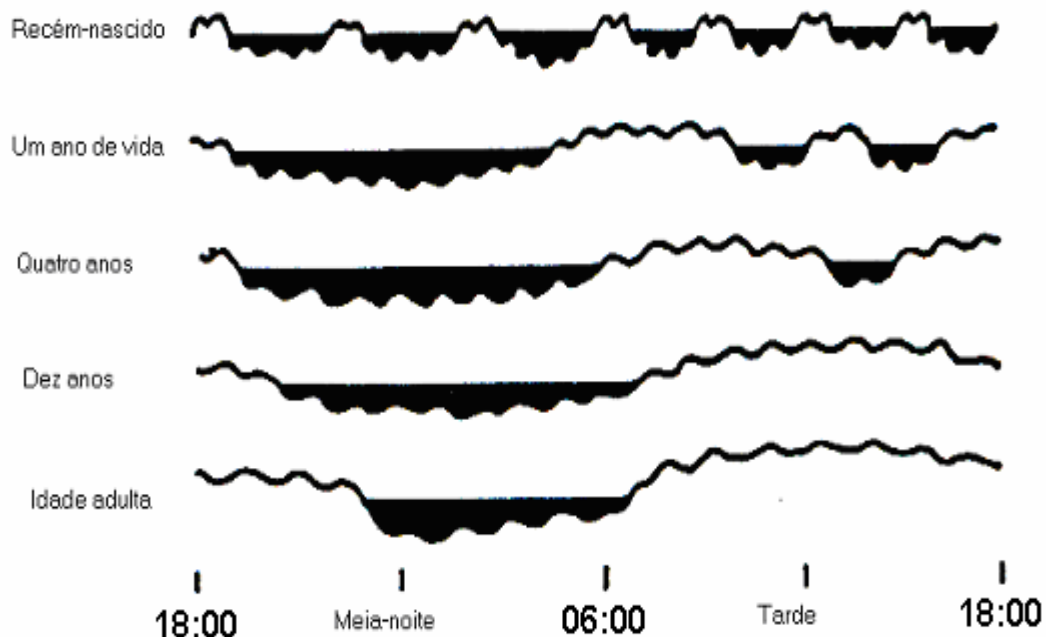


Figura 2.14 Diagrama que apresenta o aumento da frequência com que ocorrem as diferentes fases do ciclo sono-vigília segundo a idade (adaptado de NIEDERMEYER, 1999a).

2.4.1 Mudanças do EEG em fetos relacionadas com a idade gestacional

NIEDERMEYER (1999a) descreve que Berström, em 1969, encontrou atividade pontina entre a 10 e 17 semanas de IG, a qual é evidenciada pelas ondas primitivas de frequência irregular ou pelos complexos intermitentes da porção ventral do tronco encefálico e do hipocampo.

Antes de 24 semanas de IG, é sempre difícil obter registros de EEG pelo fato de que os RN prematuros muito raramente sobrevivem. No entanto, NIEDERMEYER (1999a) relata que Engel entre 1964 e 1975 registrou, em RN pretermo de 19 semanas, EEG com atividade oscilatória entre 9 e 10 Hz e amplitude de cerca de 25 μ V. Durante a gravação, observou uma progressiva bradicardia e parada respiratória com simultâneo aplanamento do EEG.

Os prematuros de 24 a 27 semanas de IG, encontram-se em um estado não diferenciado do sono e apresentam algumas características tanto de sono ativo quanto de sono quieto. DREYFUS-BRISAC (1975) observaram que, antes de 28 semanas de IG, a criança esta ativa o tempo todo, no entanto não está acordada. Ondas lentas com frequências de 0,5 – 1 Hz com *Burst* de alta voltagem predominam na região occipital bilateral e trechos curtos de atividade rítmica em 8-14 Hz com moderada amplitude (25 - 30 μ V) são observados na área Rolândica. Atividade rítmica de 4-5 Hz também pode ser observada superposta à frequência Delta (KILOH *et al.* 1981b). O padrão eletroencefalográfico é altamente descontínuo e pode alternar com baixas amplitudes de duração de 2 a 3 minutos. BENDA *et al.* (1989) consideraram que períodos de silêncio por mais de 30 s indicam um risco maior de morte, enquanto que períodos mais curtos (menos de 20 s) resultam em prognósticos favoráveis (Figura 2.15).

De 28 a 31 semanas de IG o EEG permanece predominantemente descontínuo e ainda não é possível diferenciar o sono da vigília ou as fases do sono. Durante quase todo o EEG, existe predominância da atividade delta em relação à teta, em todas as derivações, havendo, freqüentemente, superposição, por curtos períodos, de altas frequências (em torno de 16 Hz) de baixa amplitude. Frequências alfa também podem ser observadas somadas à atividade delta de base.

Até as 31 semanas (pré-termos com peso em torno de 1000 gramas) os *Bursts* podem se misturar com ondas agudas de alta frequência bem pronunciadas. Nesta idade, os períodos de atividade aumentam de 2% (24 semanas) até 80% (34 semanas) e os períodos de inatividade ocorrem até a 32ª semana (Figura 2.16).

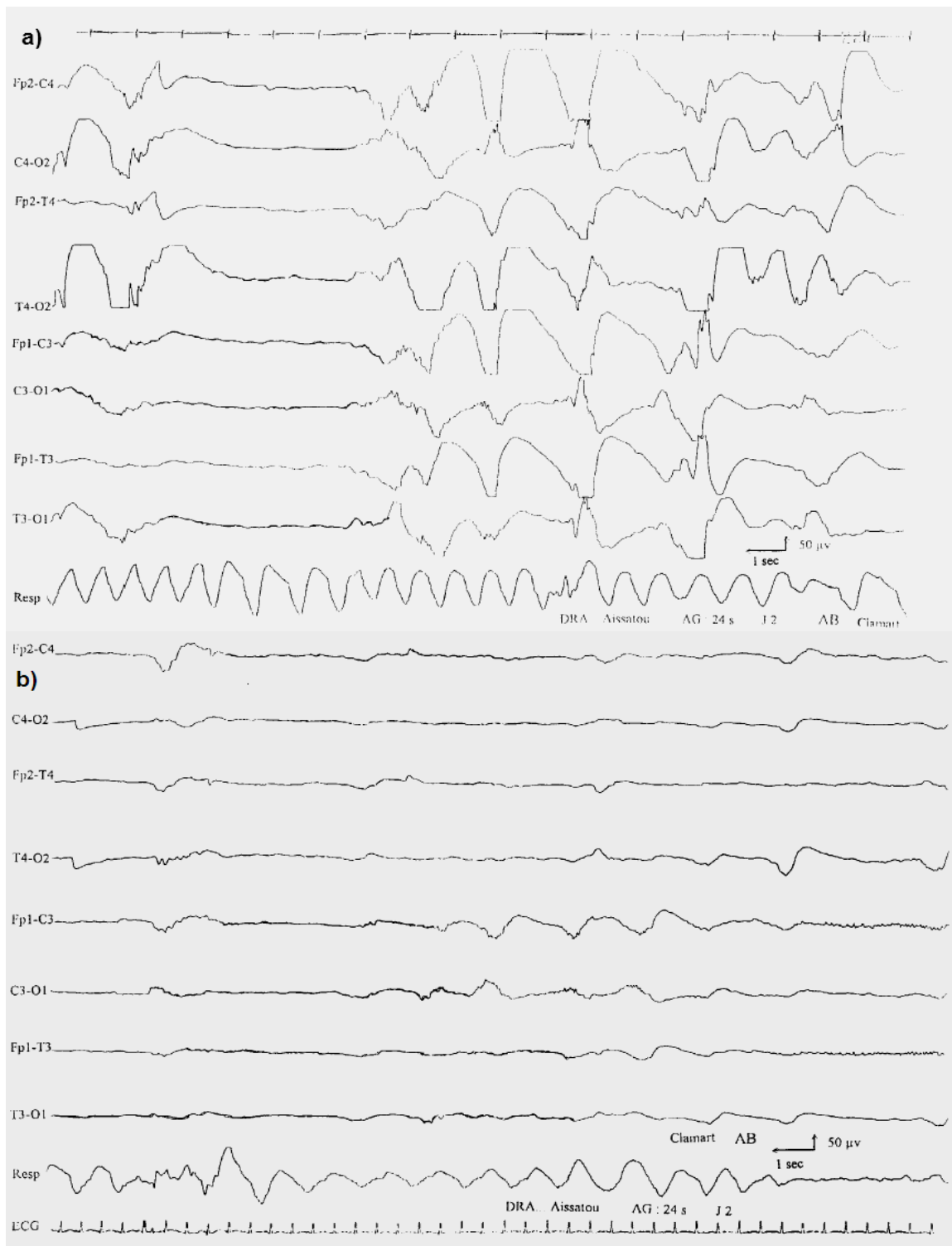


Figura 2.15 Traçados eletroencefalográficos de um RN de 24 semanas de IG. Observam-se curtos períodos de continuidade com predomínio de ondas lentas (a), e em (b) evidenciam-se longos períodos de discontinuidade com alternâncias de baixa voltagem (LAMBLIN, 1999).

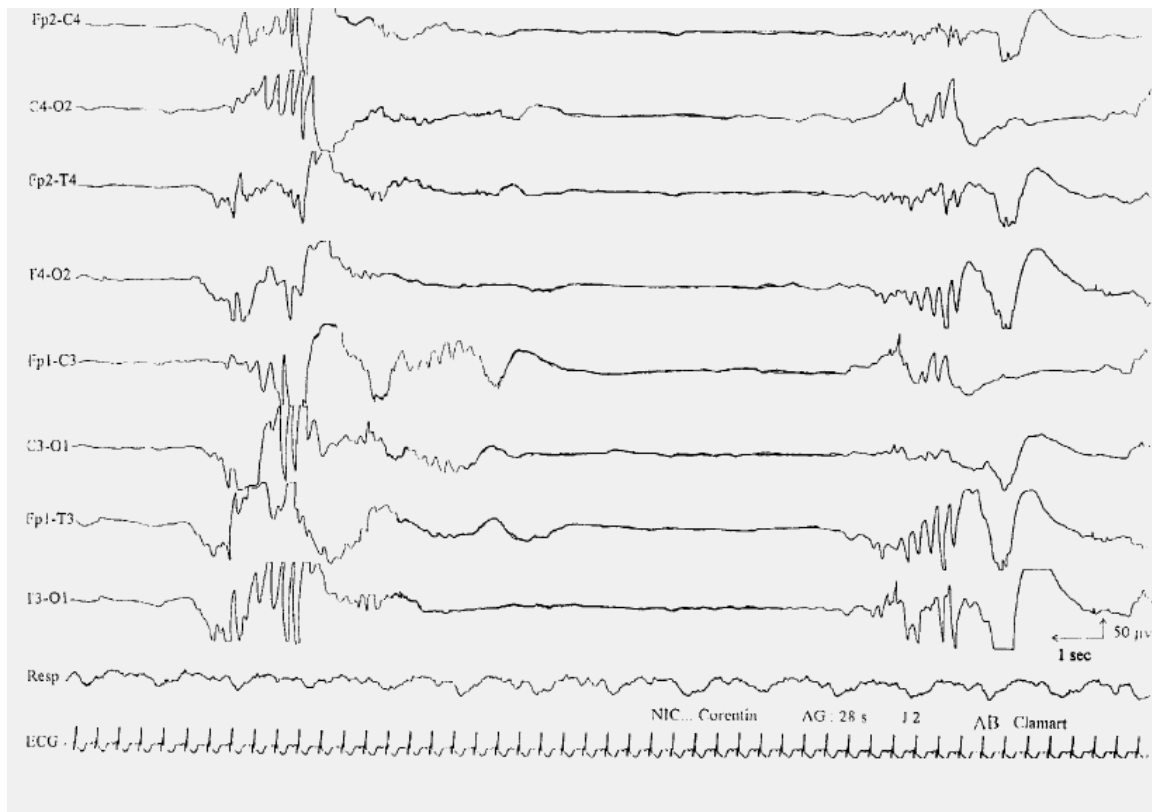


Figura 2.16 Traçados eletroencefalográfico de um RN de 28 semanas de IG. Neste, são observados *Burts* misturados a ondas agudas de alta frequência (LAMBLIN, 1999).

Da semana 32 até a 36, inicia-se no feto a diferenciação entre vigília, sono ativo e sono quieto. Existe atividade lenta, em muitas ocasiões, com superposição de *Ripples* em torno de 16 Hz, com predomínio e um bom isosincronismo nas áreas occipitais. Porções de atividade alternante e descontínua com amplos aplanamentos são eventos de sono quieto, enquanto que ondas lentas, difusas e irregulares com “*ripples*” e atividade oculográfica são mais comuns em sono ativo. No entanto, atividade contínua lenta de EEG também é detectada em períodos de vigília. Nesta IG, *spikes* singulares estão presentes e podem ser extremamente frequentes, não sendo relacionados com anormalidades (Figura 2.17). RN a termo com mais de 37 semanas de IG apresentam um padrão difuso de baixa voltagem com ondas lentas, principalmente atividade delta, com frequências de 10 a 14 Hz. Os *ripples* típicos de prematuridade diminuem e desaparecem.

Inicialmente (37 semanas de IG), os padrões de sono ativo, sono quieto e vigília são correlacionados com três diferentes padrões de EEG e são organizados seqüencialmente dentro de um ciclo que inicia e termina com sono ativo (Figura 2.18). O tempo que o RN transita pelo sono quieto corresponde a 35 ou 40% do total do sono,

o sono indeterminado representa 10 a 15 % e o restante é sono ativo. O aumento da IG se traduz em um aumento do tempo em que o RN transita pela fase de vigília.

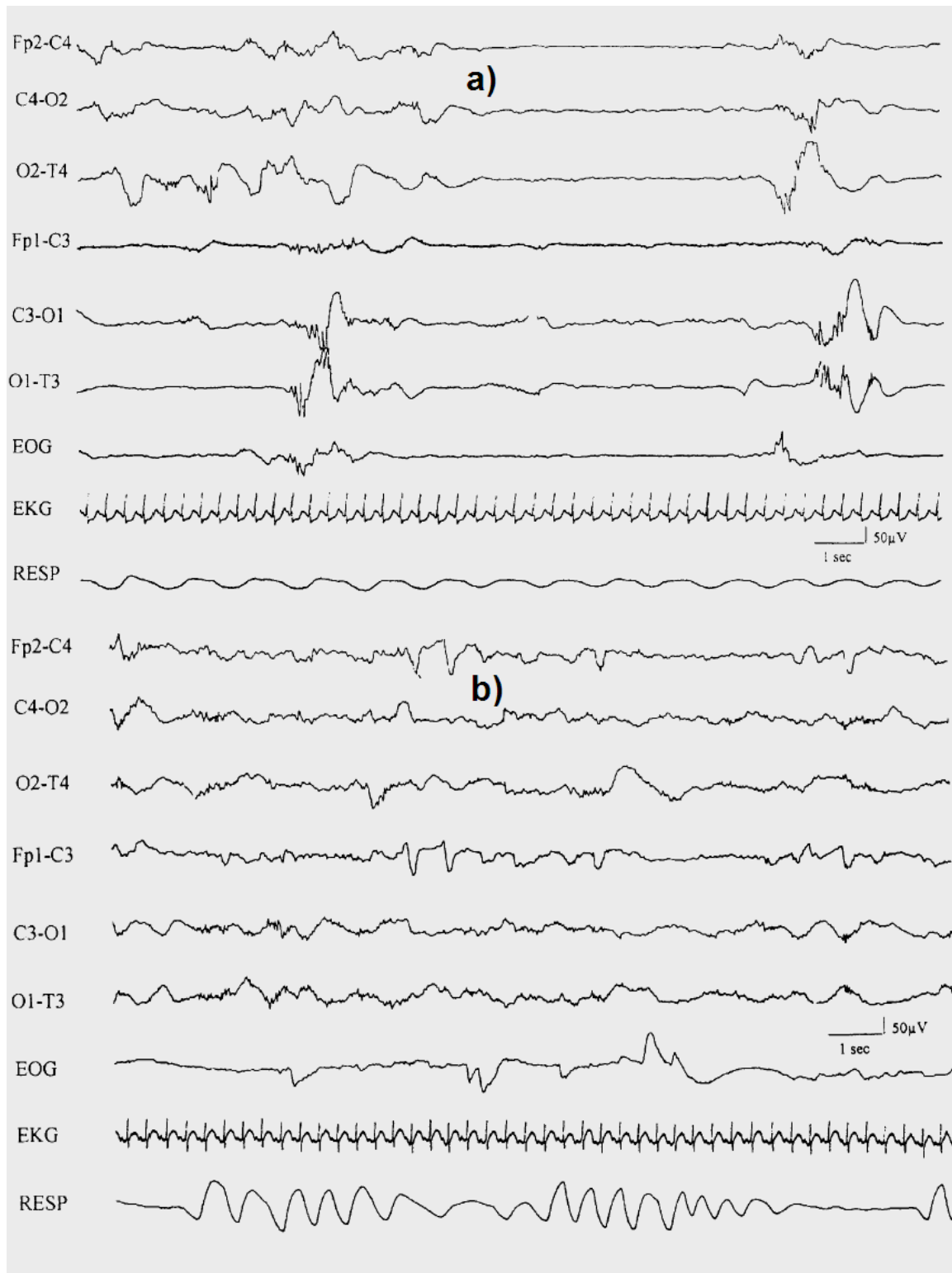


Figura 2.17 Traçados eletroencefalográficos de um RN de 36 semanas de IG. a) Observam-se trechos de atividade descontínua alternante e aplanamentos característicos de sono quieto. Em b) evidenciam-se ondas lentas, difusas e irregulares com “ripples” e atividade oculográfica maior (LAMBLIN, 1999).

2.4.2 Sono quieto

Este é associado a uma frequência cardíaca e respiratória regular, ausência de movimentos oculares e palpebrais. Dentro dele podem ser observados dois tipos de padrões eletroencefalográficos: o TA (Traçado alternante) e o HVS (*High Voltage Slow*).

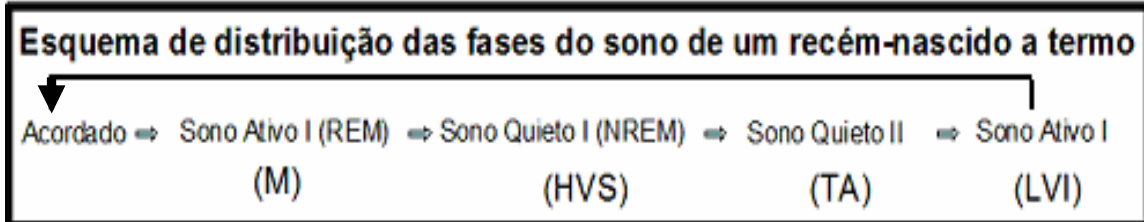


Figura 2.18 Distribuição das fases do ciclo sono vigília (NIEDERMEYER, 1999a)

O TA apresenta caráter descontínuo com *bursts* de moderada a alta voltagem e de 1 a 10 s de duração (misturando ondas de frequências baixas, médias e altas), com ocorrência de *spikes* em algumas ocasiões. Durante o período plano deste padrão, que não é verdadeiramente plano, se observa uma queda na amplitude, com mistura de frequências entre 6 e 10 Hz (Figura. 2.19).

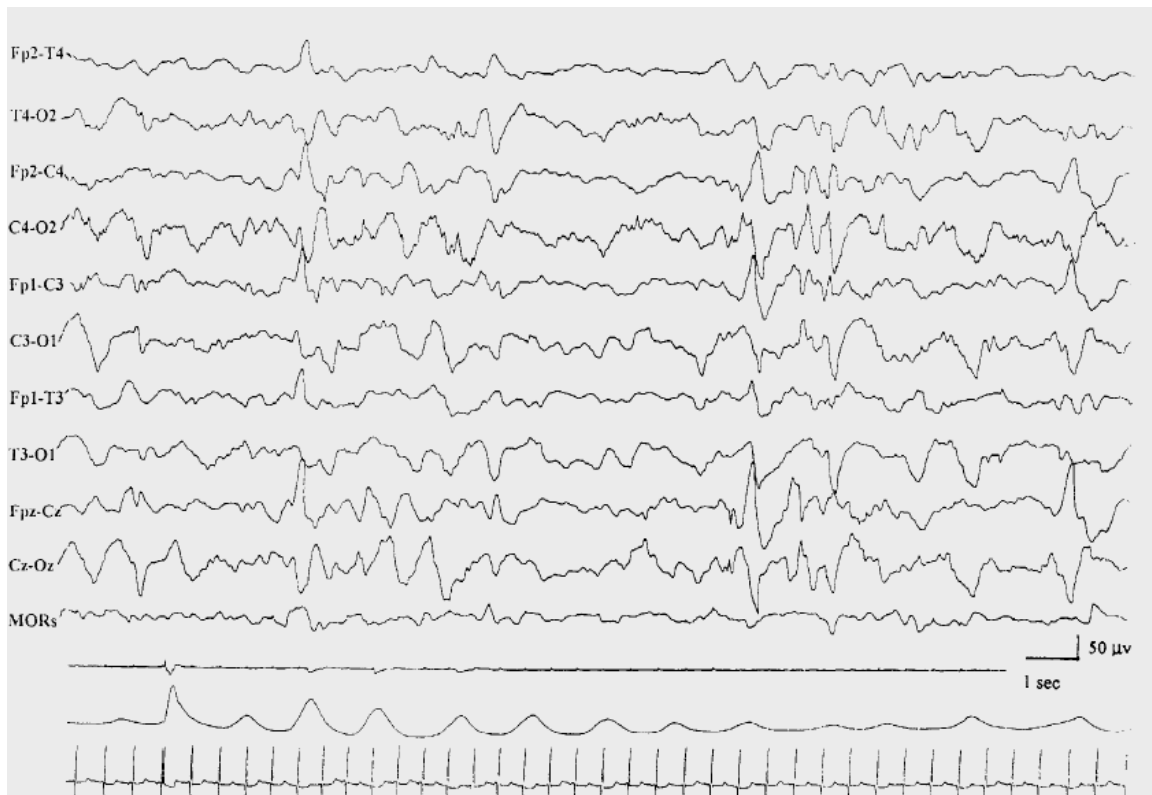


Figura 2.19 EEG com traçado alternante em um RN de 40 semanas de IG. Observa-se trechos de elevada e baixa amplitude alternados e predomínio da atividade lenta (LAMBLIN, 1999).

Este padrão não é patológico e desaparece após o primeiro mês de vida. A periodicidade do traçado alternante tem sido estudada por meio de análise espectral (FFT), sugerindo uma estrutura neuronal que funciona como um relógio, presumivelmente localizado no tronco cerebral (KILOH *et al.*, 1981b).

O HVS é composto de atividade delta contínua difusa de elevada intensidade, misturada com teta e beta de baixa amplitude. Este padrão dura pouco (6%) e é rapidamente substituído pelo TA (Figura 2.20). A emergência de outros padrões como vigília e sono ativo é também indicadora de maturação cerebral.

2.4.3 Sono ativo

Nos padrões observados durante esta fase do sono destacam-se o de frequência mista (M), associado aos microdespertares e caracterizado por uma moderada amplitude delta e baixa amplitude teta, alfa e beta (Figura 2.21). O padrão de baixa amplitude irregular (LVI) inicia e finaliza o ciclo do sono, caracterizando-se por microdespertares e por uma mistura contínua de baixa amplitude (15-30 μV) nas bandas teta e beta (Figura 2.22).

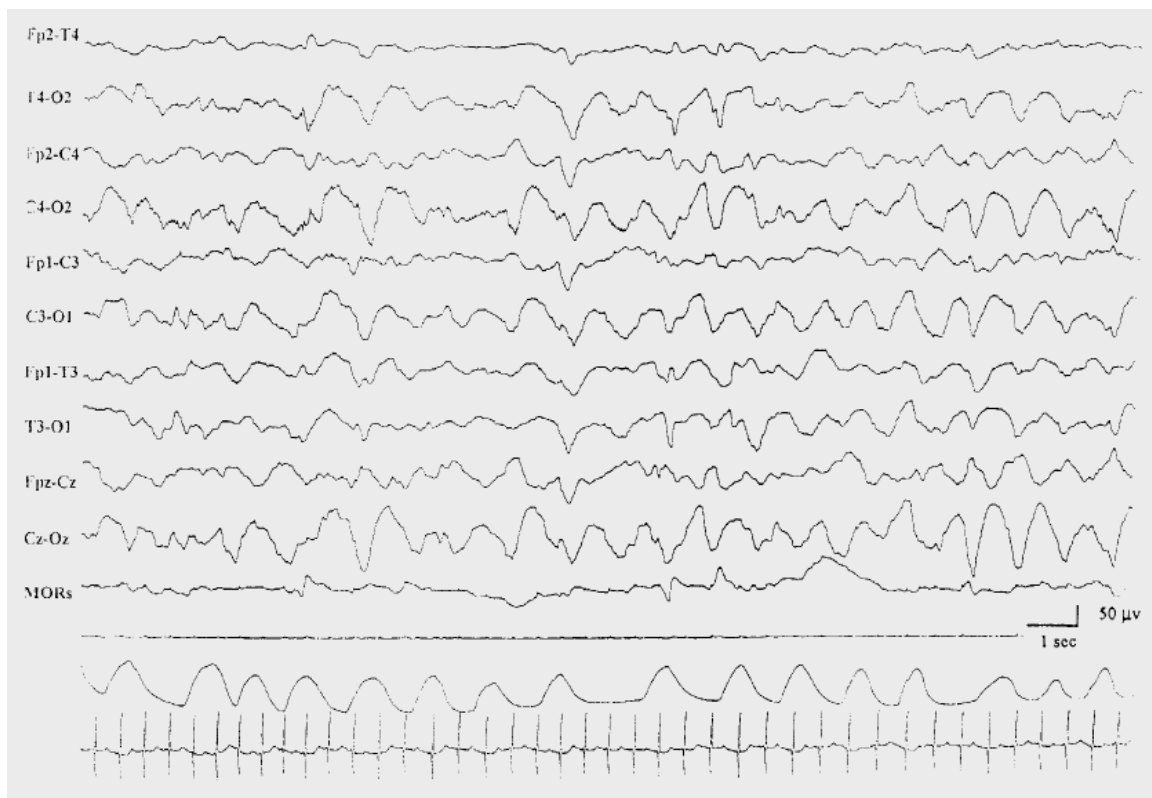


Figura 2.20 EEG com HVS em um RN de 40 semanas de IG. Observa-se atividade delta contínua difusa de elevada intensidade, misturada à atividade teta e beta de baixa amplitude (LAMBLIN, 1999).

2.5 Ciclo Sono-Vigília em Neonatos

O principal valor do EEG neonatal provém do seu potencial prognóstico de curto e longo prazo, que é singularmente mais pronunciado que em outras faixas etárias. Para tais prognósticos, os parâmetros mais relevantes parecem ser os padrões do EEG de fundo e os estados do ciclo sono-vigília (SCHER, 1999; MURDOCH *et al*, 1995).

O ciclo sono-vigília de neonatos é estudado através do exame poligráfico, que consiste do registro simultâneo do EEG e outros sinais fisiológicos, tais como o eletro-oculograma (EOG), que determina presença ou não de movimentos dos olhos, o eletromiograma (EMG) dos músculos posturais, o sinal de ventilação e o eletrocardiograma (ECG) (ALEIXO, 1985).

Durante o exame, as variáveis comportamentais devem ser anotadas para posterior associação com a análise do EEG: presença ou ausência de movimentos de olhos, mudanças da cor da pele, movimentos do corpo, caretas, soluços, movimento de chupar, batidas com a mão e palmas, toques e sons feitos perto do bebê, entre outros.

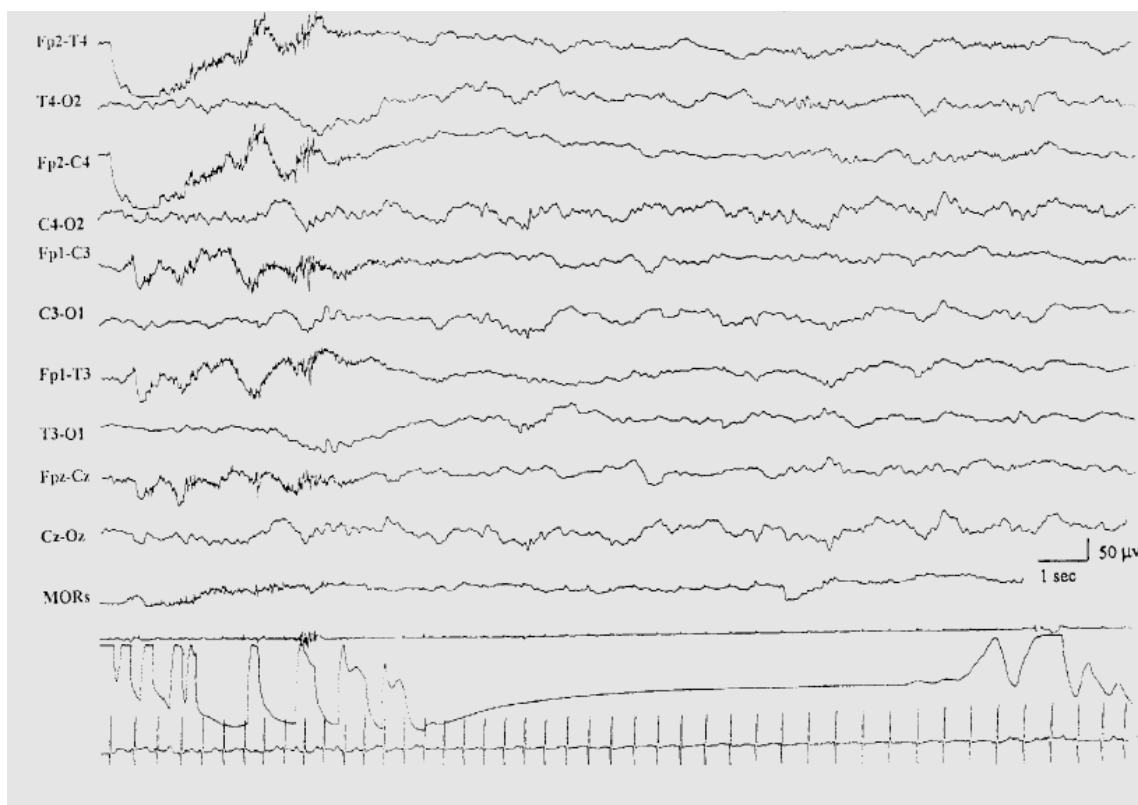


Figura 2.21 EEG com traçado misto em um RN de 40 semanas de IG. Atividade de moderada amplitude delta e baixa amplitude teta, alfa e beta é notada (LAMBLIN, 1999).

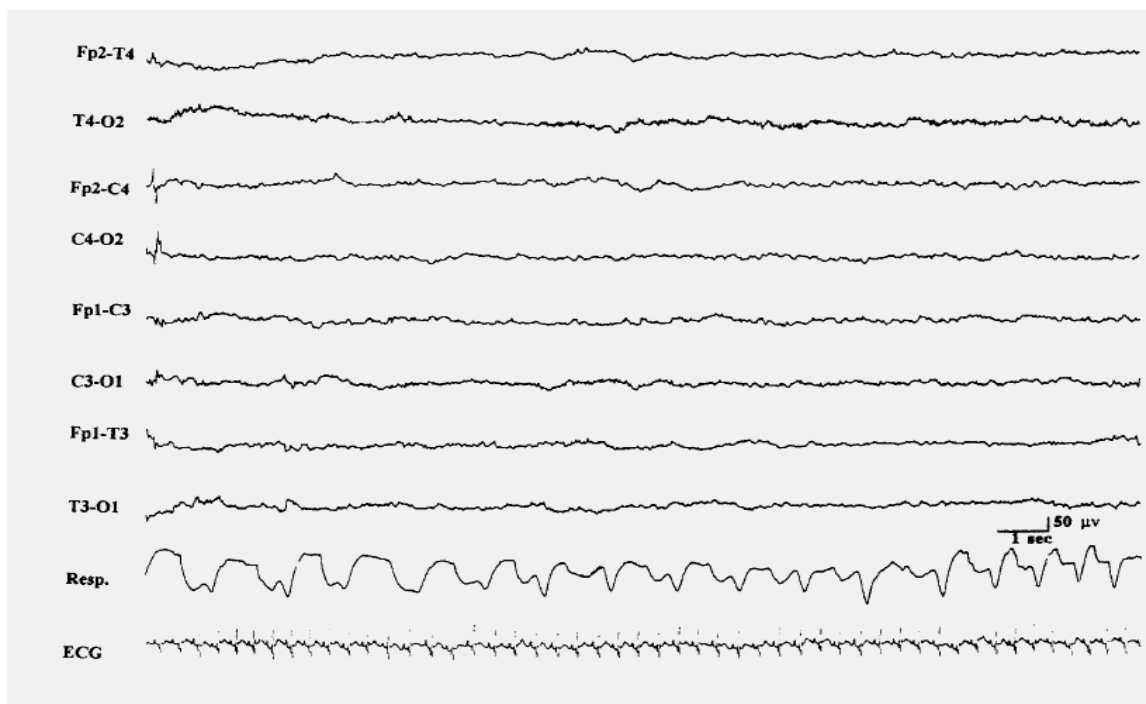


Figura 2.22 EEG com LVI em um RN de 40 semanas de IG. Nota-se atividade de baixa amplitude nas bandas teta e beta (LAMBLIN, 1999).

Segundo SCHER (1999), em RN normais a termo, podem-se identificar cinco estados, a saber (Tabela 2.3): *estado I* (Sono Quietos), caracterizado por respiração regular, olhos fechados e nenhum movimento de cabeça e membros; *estado II* (Sono Ativo), respiração irregular, olhos fechados, pequenos movimentos corpóreos; *estado III* (Vigília), olhos abertos, alerta mas inativo; *estado IV*, olhos abertos, movimentos bruscos mas sem chorar; e *estado V*, olhos abertos ou fechados, muito agitado e chorando. Este ciclo se repete, em média, a cada 60 minutos (STOCKARD-POPE *et al.*, 1992). Destes estados, somente os três primeiros são relevantes para a interpretação clínica do EEG, sendo que os outros apresentam um traçado constituído quase totalmente de artefatos (SCHER, 1999).

▪ Padrões Normais de Atividade do EEG Neonatal

Conforme apontado por MURDOCH *et al.* (1995), vários pesquisadores têm contribuído para a sistematização da interpretação do EEG neonatal, permitindo, desta forma, o estabelecimento de uma metodologia padronizada e a estimação dos limites entre a normalidade e a anormalidade. Esta metodologia envolve análise de parâmetros tais como amplitude, frequência, continuidade do registro, simetria, sincronismo e

organização espaço-temporal do EEG. Ainda segundo os autores, para a análise do EEG neonatal, deve-se conhecer a idade gestacional (IG), pois existem mudanças progressivas ao longo do processo de maturação do sistema nervoso.

VOLPE (1998) descreve que este processo de maturação se inicia no segundo mês de gestação, estendendo-se até a vida adulta. O processo começa com o aumento do número total de neurônios, continua com a migração e organização destas células até locais específicos no sistema nervoso central e termina com a mielinização. Na etapa de proliferação de neurônios, distinguem-se duas fases, sendo que a primeira ocorre aproximadamente entre dois e quatro meses de gestação e associa-se, primordialmente, à proliferação neuronal. A segunda relaciona-se à multiplicação glial e ocorre, aproximadamente, entre o quinto mês de IG e o primeiro ano de vida. A organização ocorre a partir do sexto mês de gestação, mantendo-se até vários anos após o nascimento e consiste no alinhamento, orientação e estratificação dos neurônios corticais, na elaboração das ramificações dendríticas e axonais, no estabelecimento dos contatos sinápticos, na morte das células e eliminação seletiva das conexões neuronais, e na proliferação e diferenciação da glia. Estes eventos são de particular importância por constituírem a elaboração dos circuitos cerebrais e também por prepararem o próximo estágio do desenvolvimento.

Tabela 2.3 - Estados do ciclo sono-vigília de neonatos segundo SCHER (1999).

	OLHOS	MOVIMENTO CORPORAL	MOVIMENTO FACIAL	OUTROS	RESPIR	EOG	EMG	EEG
V (III)	Abertos Piscando Brilhantes ativos	Lento Remexendo rápido Sacudindo Sobressalto espontâneo	Franze sobreceihas Sorri Suga Faz caretas	Vocaliza Erec. penis	Irregular	Move	Fásico	LVI MS
SA (II)	Fechados	Lento Remexendo rápido Sacudindo Sobressalto espontâneo	Franze sobreceihas Sorri Suga Faz caretas	Vocaliza Erec. penis	Irregular	MOR	Baixo	LVI MS
SQ (I)	Fechados	Sobressalto espontâneo	Relaxado Sacode mandíbula		Regular	NMOR	Alto Fásico	TA HVS

*MOR(Movimento Ocular Rápido), NMOR (Não Movimento Ocular Rápido). V: vigília, SA: sono ativo e SQ: sono quieto.

Ainda conforme descrito por VOLPE (1998), o período de mielinização é muito longo (do segundo trimestre da gestação até a idade adulta). No sistema nervoso ocorre uma aceleração no processo logo após o nascimento, iniciando-se com uma rápida proliferação da glia, que se diferencia, se alinha com os axônios e constitui a bainha de mielina.

A mielinização no sistema nervoso periférico ocorre inicialmente nas fibras neuromotoras para logo acontecer nas sensoriais. Logo a seguir, e antes do nascimento, a mielina aparece no sistema nervoso central nos maiores sistemas sensoriais e motores, sendo que, ao contrário do que ocorre no sistema nervoso periférico, a mielinização do sistema sensorial precede o do sistema motor. A mielinização dos hemisférios cerebrais, particularmente das regiões envolvidas nas funções associativas de alto nível e na discriminação sensorial, ocorre bem depois do nascimento e prolonga-se por décadas. Este fato leva o EEG a apresentar características diferentes segundo a IG. Em extrema prematuridade, este se caracteriza por períodos curtos de *bursts* de alta amplitude e atividade lenta, misturados a intervalos longos de baixa amplitude. Conforme aumenta a maturidade da criança, os intervalos entre *bursts* diminuem, gradualmente, até que o EEG se torna completamente contínuo, exceto em sono quieto. As amplitudes também decrescem gradualmente com a maturação e emergem as altas frequências. Estas mudanças são apresentadas na Tabela 2.4.

▪ **Padrões Anormais de Atividade do EEG Neonatal.**

Anormalidades do EEG são usualmente descritas em termos de atividade de fundo e paroxística, tendo que ser interpretadas segundo a IG e o estado do sono. Entre os principais padrões anormais da atividade de fundo encontram-se a inatividade elétrica cerebral (padrão isoeétrico), baixa voltagem indiferenciada, descontinuidade excessiva, *bursts-suppression* (disparo e supressão), atividade descontínua permanente, delta difuso, assimetria de amplitude inter-hemisférica, assimetria inter-hemisférica transiente, atenuação regional (focal) e assíncrona de disparos inter-hemisféricos e, na atividade paroxística, os transientes paroxísticos anormais, não-ictais, com ou sem correlação ictal, e de descarga ictal. Detalhes sobre estas anormalidades e sua significância podem ser encontradas em SCHER (1999) e MURDOCH *et al.*, (1995).

2.6 Análise Espectral do EEG.

A Neurologia tem conhecido, nos últimos 20 anos, importantes progressos, em parte devido ao advento de novos métodos de investigação, como a análise espectral do EEG. Mediante a aplicação de técnicas que permitem observar o sinal no domínio da frequência, pode-se, de uma maneira objetiva e quantificada, extrair parâmetros do EEG

que são, tradicionalmente, obtidos pelos eletroencefalografistas experientes através de inspeção visual (GALHANONE, 1995).

Segundo MARPLE (1987), a análise espectral é definida como qualquer método de processamento que caracterize o conteúdo em frequência de um sinal específico, realçando seus componentes rítmicos. Portanto, este tipo de análise é superior ao visual, que depende da habilidade do eletroencefalografista para detectar e descrever quantitativamente padrões rítmicos no EEG (KILOH *et al.*, 1981b). Esta superioridade se torna especialmente clara quando dois ou mais componentes rítmicos com diferentes frequências se superpõem, ou quando um componente de frequência é mascarado por outro de maior amplitude, o que torna muito difícil, se não impossível, reconhecer visualmente todos os componentes. As tentativas para reduzir o EEG a uma forma mais compreensível têm se limitado à análise de padrões, à análise convencional do espectro de potência e à análise baseada em bandas aceitas clinicamente, como delta, teta, alfa e beta (SHAW, 1984; BELL *et al.*, 1991; SCHER, 1999; GOEL *et al.*, 1996).

Tabela 2.4 Mudanças do EEG durante o aumento da idade gestacional, segundo MURDOCH *et al.* (1995).

Idade Gestacional (sem)	Frequência (Hz)	Amplitude pico (μ v)	Transitorio	Média interburst (s)	Máxima discontinuidade (%)
24-28	0.5-1.0	300-400	Teta temporal	26-30	30-50
28-32	0.5-1.5	250-400	Delta brush, Teta temporal, Disritmia lenta anterior	8-16	10-40
32-36	1.0-2.0	200-300	Transientes agudos frontais	5-12	0-20
36-40	1.0-3.0	100-300	-----	4-8	0-10

CAPÍTULO 3

FLUXOMETRIA SANGÜÍNEA COMO INDICADOR DE PERFUSÃO CEREBRAL NEONATAL

A quantificação do FSC permite conhecer o nível de perfusão de um órgão e, indiretamente, pode estabelecer a sua taxa metabólica. Isto torna a fluxometria um exame indispensável no conhecimento da atividade de qualquer órgão. Neste contexto define-se o FSC como o volume de sangue que passa através da área transversa de um vaso sagüíneo durante a unidade de tempo. Variações do FSC no cérebro são influenciadas pela pressão de perfusão cerebral, que esta sujeita à pressão arterial média e à pressão intracraniana (BOSSAN, 1998). Os métodos utilizados para a medição do FSC, em particular em RN, dividem-se em os que utilizam o princípio de Fick e os que não o utilizam.

3.1 Métodos baseados no princípio de Fick

A fluxometria sangüínea foi, inicialmente, fundamentada nos métodos que consideram as variações temporais na concentração de traçadores aplicados no torrente sangüíneo. Esta é a base do princípio de Fick, o qual enuncia que mudanças na concentração média de uma substância em um tecido são iguais ao fluxo sangüíneo médio do mesmo, multiplicado pela diferença na concentração artério-venosa da substância durante as medições. Matematicamente isto pode ser expresso por:

$$\frac{dQ}{dt} = FSC_m.(Ca - Cv) \quad (3.1)$$

onde $\frac{dQ}{dt}$ é a variação temporal da concentração da substância aplicada ao tecido, FSC_m é o fluxo sangüíneo médio no tecido, Ca e Cv são as concentrações da substância obtidas na circulação arterial e venosa, respectivamente, medidas em diferentes instantes e a intervalos de tempo predeterminados (PRYDS *et al.*, 1996; LACOMBE e DIKSIC., 1996; GREISEN, 1997). Na atualidade, os métodos menos invasivos, ou seja, aqueles que não utilizam traçadores, tendem a se impor na análise do FSC.

▪ **Método de Kety-Schmidt ou de Óxido Nitroso (NO₂)**

Kety e Schmidt foram os primeiros a descrever, em 1948, o método do NO₂, para a estimativa do FSC (INGVAR *et al.*, 1976). Este consiste na inalação de NO₂ como traçador para posterior monitoração da sua expressão por um período de 10 minutos. Durante este período tomam-se seis a oito amostras intercaladas depois de iniciada a inalação da substância. Para o cálculo da variação temporal do traçador, deve-se utilizar a C_v multiplicada pelo coeficiente de partição (λ) do traçador. Isto pode ser descrito como:

$$\frac{dQ}{dt} = FSC_m \cdot (C_a - C_v \cdot \lambda) \quad (3.2)$$

A utilização desta técnica apresenta, como inconvenientes o fato de assumir que o NO₂ é sempre consumido e não produzido pelo órgão em estudo, que o traçador é completamente difusível (ou não), e que, o FSC é constante durante a monitoração. Além disto, a tomada de várias amostras de sangue incomoda o paciente e o predispõe a lesões iatrogênicas como infecções (GREISEN, 1997).

▪ **Método da Depuração de Xenônio (¹³³Xe)**

O método da depuração de Xenônio (¹³³Xe) é similar àquele de Kety-Schmidt, porém utiliza como traçador uma substância emissora de radiação gama. O ¹³³Xe é administrado pela artéria carótida, pela veia jugular ou por inalação de um gás em quantidade suficiente para que este se difunda a todas as células do cérebro. Este traçador não é metabolizado e só pode ser removido pela difusão inversa até o sangue, evidenciando que a taxa de depuração é proporcional ao FSC.

A depuração cerebral ($-dQ$) pode ser detectada por cintiladores externos localizados sobre a cabeça e a informação sobre o FSC global ou local é obtida devido ao fato do traçador ser totalmente difusível. Assim, obtém-se:

$$C_v = dQ / \lambda \quad (3.3)$$

onde λ é o coeficiente de partição, C_v é a concentração venosa do traçador, e dQ é a concentração do traçador em diferentes instantes de tempo.

Embora 90 % do ¹³³Xe seja removido durante seu trânsito através dos pulmões, C_a pode ser considerado nulo. Caso ocorra recirculação significativa do traçador, C_a deve ser

considerado diferente de zero. (LACOMBE e DIKSIC, 1996; GREISEN, 1997). Esta técnica tem como inconveniente, em particular com RN, a exposição à radiação (dose similar a dois exames de Raios-X). Além disto, exige medições prolongadas (vários minutos) e apresenta baixa resolução temporal, limitando assim a observação de mudanças rápidas no FSC (BELL *et al.*, 1994, PRYDS *et al.*, 1996, GREISEN, 1997).

- **Método da Tomografia Axial Computadorizada por Xenônio**

Nesta tomografia, utiliza-se traçadores como o Xenônio não-radioativo, que ao ser absorvido pelo tecido produz uma mudança de densidade, a qual é medida através da absorção dos raios-X e, então, utilizada na estimativa do FSC (PRYDS *et al.*, 1996). Esta técnica, além de ter efeito anestésico e aumentar a pressão intracraniana, expõe o RN à radiação.

- **Método de Imagem por Ressonância Nuclear Magnética (MRI)**

A técnica da MRI baseia-se no princípio de que os prótons dos núcleos de Hidrogênio tem uma direção “*spin*” de movimento própria aleatória (estado de baixa energia). Quando um dipolo magnético constituído por bobinas é aplicado sobre o tecido a estudar, os prótons se orientam em uma só direção (estado de alta energia) e entram em ressonância com o campo magnético gerado pelo aparelho. No instante em que o dipolo deixa de ser aplicado, a energia contida nos prótons é devolvida como ondas de radiofrequência, que são então captadas. Isto permite, por meio do computador, reconstruir imagens, pois cada tecido tem concentrações diferentes de Hidrogênio. Ao utilizar um traçador como gadolinium-DTPA, uma espécie de meio de contraste pode-se aplicar o princípio de Fick e desta forma consegue-se a estimativa do FSC (PRYDS *et al.*, 1996, NEHLIG, 1996). Esta técnica tem como inconveniente a dificuldade de se transportar recém-nascidos em estado crítico e a necessidade de mantê-los imóveis durante o exame para evitar artefatos.

- **Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET)**

Este método utiliza o H_2 como traçador. Quando injetado, emite pósitrons que colidem com elétrons do tecido, havendo aniquilação das partículas e emissão de um par de fótons de raios gama em um ângulo de 180 graus.

Detetores podem determinar o local do evento da aniquilação e comparar com a depuração dos isótopos utilizados, determinando-se, assim, o fluxo sanguíneo cerebral regional com uma resolução espacial de 3-4 mm. Infelizmente, investigações com PET são limitadas pela relativa exposição à radiação ionizante, de 0,57 mGy (57 mrad) (GREISEN,1997; PRYDS *et al.*, 1996).

3.2 Métodos baseados em outros princípios físicos.

Entre estes métodos encontram-se aqueles que utilizam o análise do espectro luminoso (espectroscopia por luz perto do infravermelho), as alterações na impedância (pletismografia por oclusão venosa), a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e o princípio Doppler (Ultra-som Doppler e Laser Doppler).

- **Espectroscopia por Luz Perto do Infravermelho (EPIV)**

Os tecidos biológicos são relativamente transparentes à luz próxima ao infravermelho (700 – 1000 Nm). Existem, porém, substâncias chamadas cromóforos que absorvem a luz nessa faixa do espectro. A absorção da luz varia com o grau de oxigenação destas substâncias. Um dos cromóforos é a oxi-hemoglobina (HbO_2). A absorção da luz pela HbO_2 pode ser lida por feixes de fibras óticas localizadas em regiões opostas do crânio do neonato. O FSC pode ser medido através de um aumento transitório na pressão parcial de O_2 inspirado, levando a um aumento na saturação de oxigênio (SaO_2) entre 5% e 10%, que deve ser obtido em um intervalo de tempo menor que o tempo de trânsito do sangue pela circulação cerebral. O aumento na SaO_2 é verificado com a ajuda de um oxímetro de pulso e, multiplicado pela concentração da hemoglobina arterial, indica a quantidade introduzida de HbO_2 . Utilizando-se a EPIV, mede-se o aumento resultante na concentração da HbO_2 cerebral (BOSSAN, 1998; PRYDS *et al.*, 1996).

Este método tem como inconveniente o fato de assumir que o volume e a extração de oxigênio permanecem constantes durante o processo de medição (PRYDS *et*

al., 1996) e que, em neonatos normais, a saturação de O₂ se encontra próxima de 100%, não permitindo a geração do transitorio necessário ao método. Em alguns neonatos, o transitorio de O₂ é suficiente para causar a vasoconstrição cerebral, comprometendo a acurácia do método. A EPIV também não deve ser aplicada a neonatos com problemas pulmonares graves, que não possam receber mudanças rápidas na oxigenação (BOSSAN, 1998; PRYDS *et al.*, 1996).

▪ **Método da Pletismografia por Oclusão Venosa**

Este método pletismográfico utiliza correntes elétricas que fluem através da cabeça (resistor) do RN. A medição temporal da variação de impedância permite, mediante o uso da expressão 3.4, calcular a variação do volume sangüíneo cerebral, que por sua vez reflete o FSC.

$$\Delta V = \Delta Z \cdot \rho \left(\frac{L}{Z_0} \right)^2 \quad (3.4)$$

onde ΔV é a variação temporal do volume a estudar, ΔZ é a variação temporal da impedância, ρ é a resistividade do sangue, L é a distância entre os eletrodos de potência, Z_0 é a impedância basal (VALENTINUZZI *et al.*, 1996). Este método tem como inconveniente o fato de depender da resistividade do crânio das crianças, a qual tem elevada variabilidade interindividual (PRYDS *et al.*, 1996).

▪ **Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único**

De acordo com este método, injeta-se Tecnésio 99 (microesferas radioativas), as quais são aprisionadas nos pequenos capilares cerebrais segundo a distribuição do FSC. Posteriormente, durante decaimento radioativo, capta-se a radiação emitida para formar imagens que permitam visualizar a distribuição do FSC. O fato do Tecnésio 99 ser de eliminação muito lenta impõe ao método a limitação de não permitir medições rápidas, traduzindo-se em uma baixa resolução temporal na quantificação do FSC. Dentro das dificuldades para sua aplicação em neonatos está a de produzir acidentes vasculares cerebrais e de expor o RN à radiação (GREISEN, 1997; PRYDS *et al.*, 1996).

3.3 Ultra-Som Doppler

Em 1842, Christian Johann Doppler, descreve que a cor de um corpo luminoso se altera com o movimento relativo do corpo e/ou do observador (HALLIDAY *et al.*, 1993). Este efeito, denominado de Doppler, aplica-se tanto a ondas eletromagnéticas (Laser) quanto a ondas mecânicas (Ultra-som). Uma onda de ultra-som ou de Laser, emitida por uma fonte que transmite a uma frequência fixa, sofre reflexão especular, refração, absorção e espalhamento provocado pelo meio em que se propaga (principalmente eritrócitos). A onda refletida tem frequência diferente da emitida, determinando, assim, um desvio de frequência dado por:

$$fd = fr - fo = \frac{-2.V.f_0.\cos\theta.\cos\frac{\delta}{2}}{c} \text{ (Hz)} \quad (3.5)$$

onde fd é o desvio de frequência, fr é a frequência refletida, fo é a frequência transmitida, V é a velocidade dos espalhadores (células sanguíneas) ou velocidade do fluxo sanguíneo, c é a velocidade da onda no meio investigado, θ é o ângulo entre o bisetor dos feixes transmitido e recebido e a direção do movimento, δ é o ângulo entre feixes transmitido e recebido, (Figura 3.1). O sinal negativo na equação 3.5 indica que a frequência transmitida é maior que a frequência recebida, se o fluxo sanguíneo está se afastando dos transdutores (FISH, 1990a).

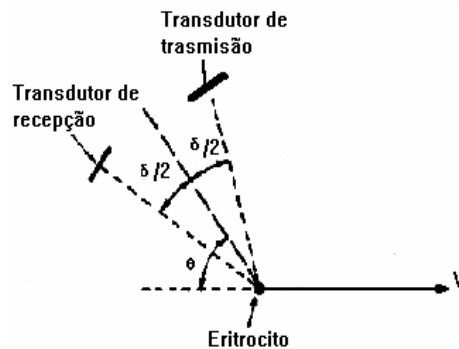


Figura 3.1 Esquema do funcionamento do princípio Doppler (Adaptado por ROSAS, 1999)

Para efeitos desta tese, o método Doppler será explicado tomando como base o ultra-som. O desvio de frequência, em velocimetria sanguínea por ultra-som, encontra-se na faixa audível de 100 Hz a 15 KHz e determina a direção em que se movimentam os espalhadores (eritrócitos). As velocidades das células sanguíneas são diferentes entre si, dependendo da proximidade destas à parede do vaso, sendo mais lentas aquelas que circulam perto da parede e mais rápidas aquelas que estão circulando na região axial

(BOSSAN,1998). Isto permite calcular, de forma indireta, as velocidades, e mostrá-las no sonograma (Figura. 3.2), que é uma representação gráfica onde a potência do sinal em cada frequência é proporcional ao número de partículas refletoras na mesma velocidade. No sonograma, o desvio da frequência é apresentado no eixo das ordenadas; o tempo no eixo das abscissas e a potência por uma escala de cores ou de tons de cinza (FISH, 1990a; SCHLINDWEIN *et al.*,1988).

Instrumentos antigos contavam o número de vezes em que o sinal Doppler cruza o valor zero em um determinado intervalo de tempo, fornecendo assim, uma estimativa da frequência média quadrática do sinal. A presença de ruído no sinal Doppler obrigava o uso de uma faixa em torno de zero para a detecção destes cruzamentos. A variação da frequência média quadrática no tempo era apresentada em um monitor, fornecendo uma indicação da evolução temporal da velocidade média do sangue no vaso observado. Esta técnica é muito sensível ao ruído e tende a ser abandonada.

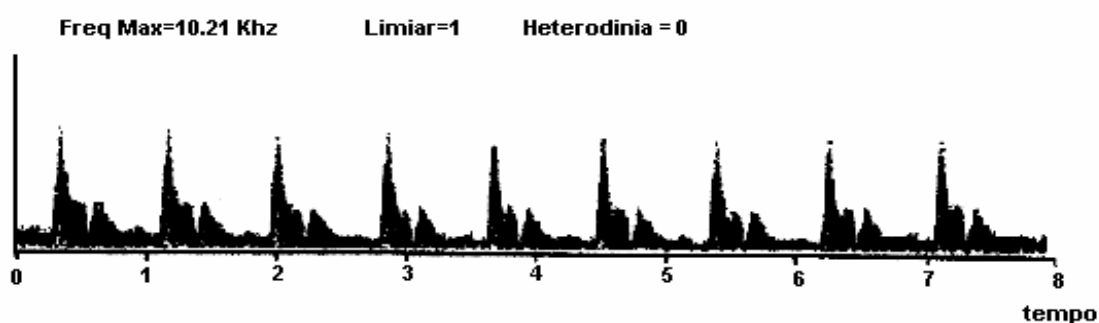


Figura 3.2 Sonograma na artéria carótida comum (Adaptado por ROSAS, 1999)

Nos sistemas mais modernos, o sinal Doppler é processado em tempo real com o uso de um processador digital de sinais, sendo os espectros exibidos na forma de sonograma. Com o uso desta técnica, pode-se calcular a evolução temporal dos valores médios, médios quadráticos e máximos da velocidade do sangue que flui pelo vaso (BOSSAN, 1998). Evans (1992) conclue que a informação de potência está contida no envelope de frequência máxima do sinal e que esta é menos sensível aos ecos de vasos menores, próximos ao vaso em que se está aplicando o ultra-som, quando comparada ao envelope de frequência média, facilitando, portanto o estudo dos sinais da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (*VFSC*) obtidos por ultra-som Doppler.

Este sistema tem como inconvenientes para estimação do FSC o desconhecimento do ângulo θ , necessário à obtenção da fd (proporcional à *VFSC*), e da variação da área

transversa do vaso a que se aplica o sinal Doppler. No entanto, este problema pode ser resolvido aplicando-se o Doppler à artéria cerebral média (ACM) ou a artéria cerebral anterior (ACA), para as quais este ângulo pode ser considerado nulo e a variação da área desprezível (GÖRAN *et al.*, 1994, EVANS, 1992). A artéria cerebral anterior (ACA) têm como desvantagem, em relação à ACM, o fato de que a aplicação de ultra-som, através da fontanela frontal, dificulta a distinção dos ramos esquerdo e direito da mesma devido à curta distância existente entre estes vasos, levando o pesquisador a cometer erros (EVANS, 1992; HALLIDAY *et al.*, 1993). A variação do FSC no tempo é dada por :

$$\Delta FSC = \Delta V \cdot \Delta A \quad (3.6)$$

onde ΔFSC é variação temporal do fluxo sanguíneo cerebral, ΔV é a variação temporal da velocidade do fluxo e ΔA é variação temporal da área transversal do vaso.

▪ Anatomia da Artéria Cerebral Média

A artéria cerebral média é um ramo da artéria carótida interna (Figura 3.3). Desde o espaço perfurado anterior, passa à fissura lateral do cérebro, da qual dá origem aos ramos corticais para a ínsula, para a superfície lateral dos lóbulos frontal, parietal, temporal e para as partes profundas dos núcleos basais, do tálamo e da cápsula interna.

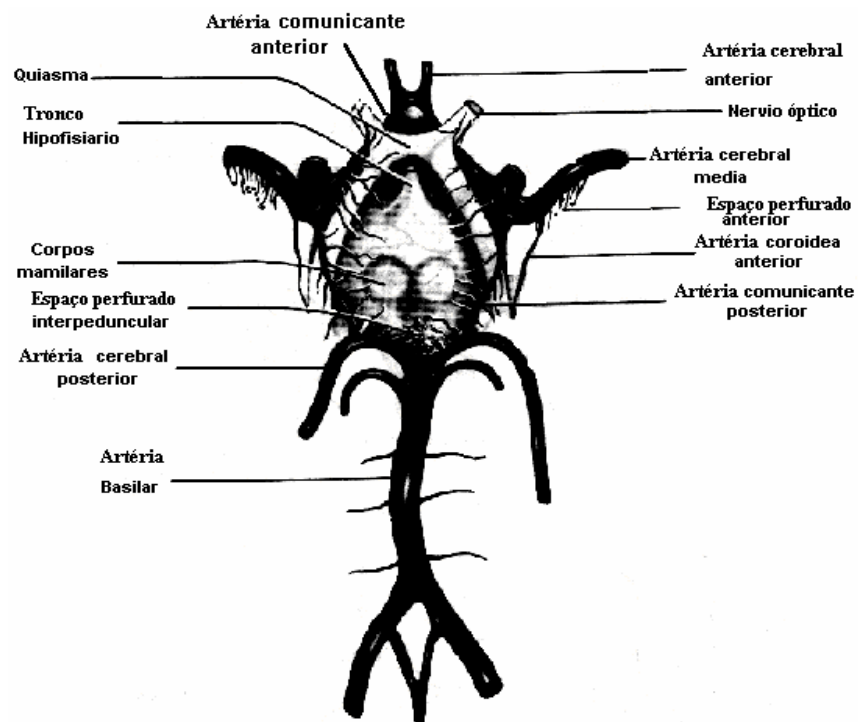


Figura 3.3 Polígono de Willis evidenciando a formação da artéria cerebral média (extraído de BUSTAMANTE, 1978)

Seus ramos principais, embora variáveis em número e posição, podem-se dividir em: frontais, dos quais os mais constantes são o central e pré-central, situados na fissura e sulco do mesmo nome; os parietais, que se dividem em anteriores e posteriores e se distribuem no giro pós-central, córtex vizinho e giros supramarginal e angular; os temporais, anteriores e posteriores, que se distribuem na superfície lateral do primeiro e segundo giros temporais. Ao cruzar transversalmente a base do cérebro, a artéria cerebral média dá origem também a uma série de ramos perfurantes basais, conhecidos como artérias lenticulo-estriadas, que se distribuem no núcleo caudado, no núcleo lenticular, na porção externa do tálamo, joelho e porções vizinhas da cápsula interna – Figura. 3.3 e 3.4 (BUSTAMANTE, 1978.; MOORE, 1999).

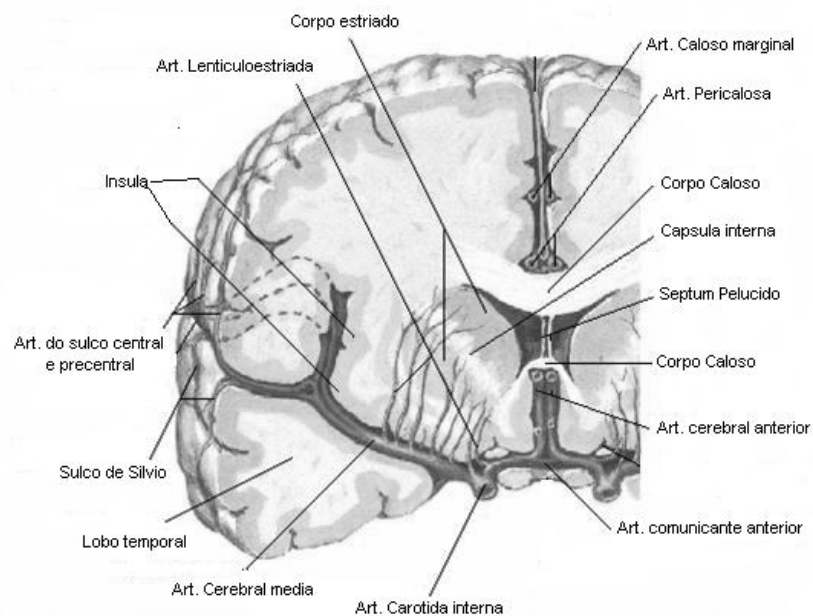


Figura 3.4 Vista do território irrigado pela artéria cerebral média em um corte coronal (extraído de MOORE, 1999)

3.3.1 Instrumentos de Medição de Ultra-som Doppler de Onda Contínua

Os instrumentos de onda contínua são formados por um oscilador ligado a um transdutor que transmite a onda de ultra-som de forma contínua. O ultra-som refletido e espalhado é recebido de volta por um transdutor diferente, montado na mesma sonda (Figura 3.5). A saída elétrica do transdutor é amplificada e enviada ao demodulador Doppler, onde é misturada (soma ou multiplicação) com o sinal de referência. A seguir, é filtrado com um passa-baixa, o que resulta na obtenção da fd , que é amplificada e

enviada ao monitor de frequência e aos alto-falantes para que se possa observar o sonograma e ouvir o sinal.

Este instrumento tem como vantagem o baixo custo e sua facilidade de construção. Entretanto, apresenta, desvantagens tais como maior sensibilidade da sonda aos elementos que estão dentro da área de superposição entre os feixes incidente e refletido, e não possibilitar a escolha da profundidade da medição (FISH, 1990a).

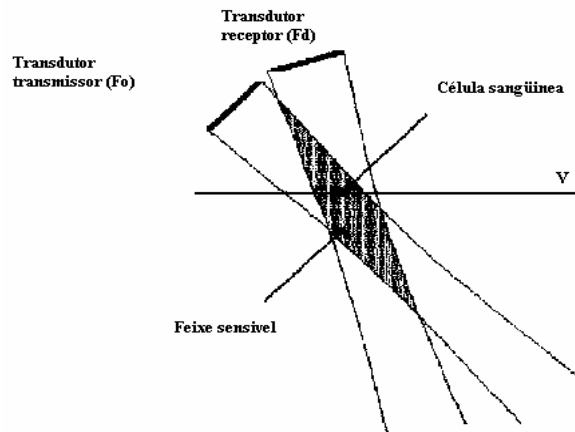


Figura 3.5 Efeito do posicionamento do transdutor no ultra-som Doppler contínuo (Adaptado por ROSAS, 1999).

3.3.2 Instrumentos de Medição de Ultra-som Doppler de Onda Pulsátil

Composto por um transdutor que emite pulsos de ultra-som de curta duração por outro que recebe o eco de volta (Figura 3.6) e por um gerador de pulsos que controla a frequência de emissão. A frequência máxima de repetição de pulso (FRP) é calculada segundo a profundidade do tecido em estudo, no entanto sua frequência de emissão é sempre a metade da FRP calculada para evitar o efeito de *aliasing*.

Esta técnica tem como vantagem o fato de permitir a escolha da profundidade da medição, porque, ao se abrir uma janela no tempo, sabendo-se o momento da emissão do pulso, pode-se calcular a profundidade na qual se está medindo além de se ter um ângulo δ igual a zero, por que o transdutor que transmite é o mesmo que recebe.

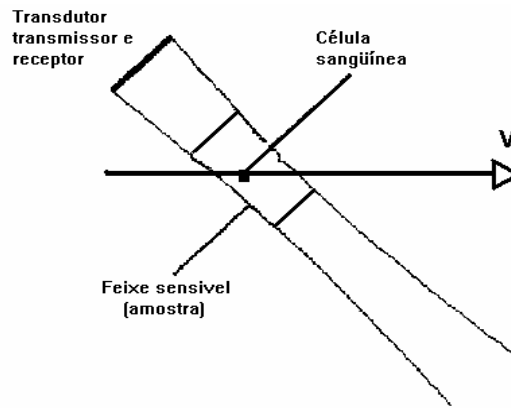


Figura 3.6 Efeito do posicionamento do transdutor no Doppler ultra-som pulsátil (adaptado por ROSAS, 1999)

Na atualidade, tem-se associado este tipo de instrumento com sistemas de imagem tipo B, entre os quais se encontra o sistema duplex, que permite analisar o fluxo através de um determinado vaso. Isto traz como vantagem a possibilidade da medição da variável θ , que é crítica no processo de obtenção da velocidade do fluxo, pois quanto maior for θ , maior será o erro na velocidade medida (FISH, 1990a). Há, também, sistemas de múltiplos canais, que viabilizam a investigação simultânea de várias amostras ao longo do vaso. Fazendo a reconstrução de um perfil de velocidade do vaso, este sistema comporta-se como se o Doppler pulsátil fosse aplicado, simultaneamente, em vários pontos do vaso (FISH, 1990a).

O Doppler de imagem colorida (*colour flow imaging*) é um sistema que acopla o sistema pulsátil com aquele de imagem tipo B, em tempo real, mostrando em cores quando o fluxo está-se aproximando ou se afastando. No entanto, apresenta como desvantagem a pouca informação quantitativa (FISH, 1990a).

3.3.3 Efeitos biológicos adversos do ultrassom Doppler

Os efeitos do ultra-som sobre os tecidos biológicos segundo, FISH (1990b) dependem de variáveis como frequência, intensidade, volume do tecido irradado, tempo de irradiação, tipo molecular do tecido, ciclo de radiação, temperatura ambiente e pressão. FISH (1990b) categoriza os bioefeitos do ultrassom por alterações em: a) macromoléculas e moléculas em solução (proteínas e DNA), b) células em suspensão (células HELA, fibroblastos humanos), c) transformações dos tecidos in-vitro e in-vivo (lacerações do fígado e músculo).

- **Nas macromoléculas e moléculas em solução**

Nas moléculas em solução como as enzimas e o DNA, as quebras podem ser observadas; no entanto, para isto acontecer deve-se produzir um fenômeno chamado cavitação. A ausência de bolhas de ar e o aumento da viscosidade do tecido biológico (tecido organizado) elevam o limiar da cavitação, diminuindo o risco de lesão destas moléculas quando se utilizam baixos níveis de radiação. Adicionalmente, poder-se-ia afirmar que é mais fácil a destruição de uma célula que a quebra de uma destas moléculas em solução (FISH, 1990b).

- **Nas células em suspensão**

De novo a cavitação é requerida para produzir dano celular. Os efeitos observados são lise e alterações na permeabilidade da membrana, os quais parecem ser tão pequenos que não representam perda na capacidade reprodutiva. Em geral, células que sobrevivem à irradiação podem se reproduzir normalmente. Embora existam relatos dos fatos anteriores, pesquisadores continuam interessados no estudo dos efeitos do ultra-som sobre os genes humanos. Tem-se observado em alguns experimentos a quebra cromossômica, a qual de fato acontece após irradiação com elevada intensidade na radiação ultrasônica. Um outro efeito que pode ser notado são as mutações por troca nas cromátides irmãs, no entanto, isto também ocorre a altas intensidades de ultra-som (FISH, 1990b).

- **Tecidos**

Sabe-se por experimentos feitos com ultra-som, que aquecimento sustentado dos tecidos produz alterações histológicas. No entanto, sistemas de refrigeração dos tecidos tem um papel importante, sendo o fluxo sanguíneo indispensável na eliminação do calor; por isto, tecidos como a córnea com irrigação sanguínea mínima tornam-se mais susceptíveis a este fenômeno físico. Além da irrigação do tecido existe um outro fator que pode alterar a susceptibilidade do tecido ao calor. Este, segundo FISH (1990b) se resume à capacidade absorviva de calor de cada um dos tecidos (p.ex. osso e tecido gorduroso).

CAPÍTULO 4

FISIOPATOLOGIA DA REGULAÇÃO DO FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL

Para compreender os mecanismos envolvidos na regulação do FSC os pesquisadores têm percorrido um longo trajeto desde Roy e Sherrington, em 1890, quando foi apontada a existência de um mecanismo de controle do FSC regido por alterações metabólicas (LOU *et al.*, 1987). Atualmente, considera-se também outros mecanismos no controle do FSC, como o neurológico, miogênico e endotelial (KUSCHINSKY, 1996).

Dificuldades tecnológicas têm sido, desde o início, um grave obstáculo para a confirmação das diferentes hipóteses. Um exemplo disto foi a hipótese metabólica de Roy e Sherrington, a qual só foi parcialmente confirmada por Berger em 1938, quando utilizou o EEG como indicador do metabolismo cerebral (INGVAR *et al.*, 1976). O desenvolvimento de técnicas para medir o FSC só veio a aparecer em 1948 quando Kety e Schmidt conseguiram desenvolver a depuração do óxido nitroso (NO₂), baseados no princípio de Fick (INGVAR *et al.*, 1976, BJERRE *et al.*, 1983, WERTHEIM *et al.*, 1994). Somente a partir daquele momento, foi possível relacionar, diretamente, o metabolismo cerebral ao FSC. No entanto, a medição do FSC pela depuração de NO₂ não foi a ideal por se tratar de um procedimento invasivo e pela baixa resolução temporal proporcionada pelo método.

Nos últimos 10 anos, vêm ocorrendo avanços consideráveis na capacidade de medir o FSC e o metabolismo cerebral por métodos não invasivos. Para o FSC, houve o aparecimento de métodos como o ultra-som Doppler transcraniano, a espectroscopia infravermelha, a termografia e a angiografia por ressonância magnética (PANERAI *et al.*, 2001), as quais já foram explicadas. Na área do metabolismo cerebral, a tendência atual é utilizar a tomografia por emissão de pósitrons, a tomografia computadorizada por emissão de fóton único ou a ressonância nuclear magnética funcional. No entanto, estes métodos apresentam importantes desvantagens, como baixa resolução temporal e custo elevado quando comparados à eletroencefalografia; pelo exposto, o EEG continua sendo um excelente método para o estudo da atividade elétrica cerebral e, por meio desta, do metabolismo cerebral.

A regulação do FSC envolve, então, os sistemas vasculares autoregulatorios intrínsecos (endotélio e músculo liso), nervoso e metabólico (KUSCHINSKY, 1996), que são ativados por estímulos de pressão arterial (PA), pressão parcial de oxigênio (pO_2) e pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) como resultado do metabolismo cerebral, conforme apontado por URSINO *et al.* (1998). A regulação do FSC, segundo o tipo de estímulo, pode ser explicada através de dois mecanismos básicos. O primeiro, de auto-regulação, responde a mudanças na PA e o segundo se ativa por alterações do metabolismo como a pCO_2 ou a pO_2 . Cabe ainda destacar que se entende por auto-regulação a habilidade de um órgão de manter o fluxo sanguíneo constante durante mudanças na pressão de perfusão cerebral. GREISEN (1997 e 2005) aponta em neonatos, uma faixa auto-regulatória do FSC atuando nas pressões arteriais de 30 a 60 mmHg (Figura 4.1).

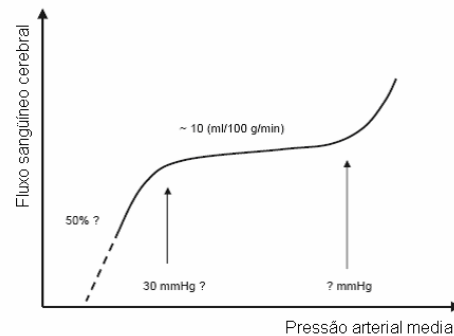


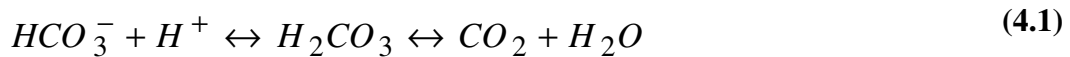
Figura 4.1 Curva idealizada da regulação do FSC contra variações na pressão arterial (PA) em RN (extraído de GREISEN, 2005) .

4.1 Mecanismo metabólico

O incremento da atividade neuronal produz aumento da demanda metabólica e, conseqüentemente, do FSC. Este acoplamento entre os dois foi proposto por Roy e Sherrington, em 1890 (LOU *et al.*, 1987), e baseia-se na premissa de que o O_2 e/ou moléculas produzidas pelo metabolismo, e contidas na linfa que banha as paredes das arteríolas do cérebro, podem causar variações no calibre dos vasos cerebrais. Postula-se que as moléculas responsáveis por este acoplamento são o CO_2 , adenosina, intermediários glicolíticos e os íons hidrogênio (H^+) e potássio (K^+).

O CO_2 e o O_2 têm sido apontados como principais fatores no acoplamento entre o metabolismo cerebral e o FSC, tanto que, ao se aumentar a pCO_2 ou se diminuir a pO_2 , a resistência dos vasos cerebrais diminui. Entre as outras moléculas, a adenosina e o H^+ têm sido apontados como vasodilatadores cerebrais, nas duas últimas décadas. No

entanto, experimentos demonstram que ao se instilar uma solução intravascular com pH baixo (elevada concentração de H^+) não há mudanças no FSC, mas a instilação direta desta solução sobre as artérias piaais produz variações no seu calibre. Este experimento sugere que os íons H^+ não conseguem atravessar a barreira hemato-encefálica. Porém, as moléculas de CO_2 são altamente difusíveis (PAULSON *et al.*, 1990, LOU *et al.*, 1987, KUSCHINSKY, 1996, GREISEN, 1997) e alteram o pH do meio que banha os vasos mencionados. O fato da pCO_2 sanguínea aumentar ocasiona, por diferença de pressões, uma difusão do CO_2 em direção ao interstício do tecido cerebral, ocorrendo aumento da concentração de CO_2 , o que leva a que a reação 4.1 aconteça no sentido da direita para a esquerda. Isto aumenta a concentração de H^+ , diminuindo o pH do tecido intersticial para assim produzir uma vasodilatação.



onde HCO_3^- = Bicarbonato, H^+ = Íon Hidrogênio, CO_2 = Dióxido de Carbono, H_2O = Água e H_2CO_3 corresponde ao ácido carbônico.

A adenosina é um nucleotídeo mantido em estoque constante pelo organismo para formar as moléculas energéticas (ATP, ADP, AMP), que são carregadas pela fosforilação oxidativa e descarregadas pelo consumo de energia. É conhecido que a adenosina age como um neuromodulador, inibindo a liberação de outros neurotransmissores e agindo sobre receptores específicos no tecido neuronal e vascular. A atividade energética acumula este nucleotídeo em sua forma mais simples, produzindo uma vasodilatação por redução da resistência cérebro-vascular até que se reestabeleça a homeostase. em condições normais não ocorre um incremento suficientemente rápido deste nucleotídeo para que este seja responsável de controles rápidos da regulação do FSC. No entanto este tem um papel importante na hiperemia hipóxica (LOU *et al.*, 1987, PAULSON *et al.*, 1990, KUSCHINSKY, 1996). O K^+ também tem sido apontado como um íon responsável pelo acoplamento entre o metabolismo e o FSC. Este íon de carga positiva se encontra mais concentrado no interior da célula quando comparado ao meio extracelular. O aumento do metabolismo acrescenta a deflagração de potenciais de ação no sistema nervoso, levando a uma liberação muito rápida deste íon. A diferença de concentração dos íons K^+ entre os meios extracelular e intracelular resulta numa vasodilatação primária. O aumento da atividade da bomba de sódio-potássio para restituir as concentrações destes íons

encontradas na condição de repouso da célula, aumenta o consumo de moléculas de ATP, produzindo um acúmulo de adenosina e H^+ , que asseguram uma hiperemia até que se reestabeleça a homeostase celular (Figura 4.2).

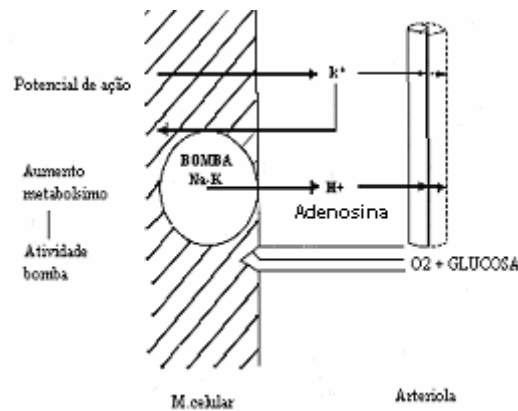


Figura 4.2 Mecanismo pelo qual a adenosina e o íon H^+ atuam sobre o músculo do vaso. O potencial de ação libera íon K^+ para o tecido intersticial, produzindo vasodilatação. O fato do íon K^+ estar em maior concentração extracelular ativa a bomba Na^+-K^+ que libera íon H^+ e a adenosina produzida pelo metabolismo, aumentando suas concentrações no tecido intersticial e produzindo vasodilatação (extraído de KUSCHINSKY, 1996).

4.2 Mecanismo neurogênico

Este mecanismo propõe que os vasos sanguíneos cerebrais extracelulares e intraparenquimatosos são inervados por neurônios que, para seu estudo, podem ser agrupados em simpático, parassimpático, trigêmeo e intrínsecos.

▪ Sistema nervoso simpático

O sistema nervoso simpático é formado por neurônios pré-ganglionares, originados no sistema nervoso central, e neurônios pós-ganglionares com seus corpos nos gânglios simpáticos. As fibras pré-ganglionares aparecem da coluna torácica e lombar superior, entrando na via simpática, localizada adjacente aos corpos vertebrais e formando a via simpática inferior. Os dois gânglios superiores (cervical e estrelado) são supridos somente por fibras eferentes da espinha torácica e enviam fibras pós-ganglionares que inervam os vasos da cabeça. O gânglio mais baixo destes é o estrelado, que é formado pela fusão do gânglio cervical inferior e os primeiros 2 ou 3 gânglios torácicos. Em algumas ocasiões, o gânglio cervical médio está presente, mas funcionalmente é uma subseção do estrelado. O gânglio cervical superior (GCS) recebe as maiores entradas de neurônios dos segmentos C_8-T_5 (90%) e de T_1-T_3 (Figura 4.3).

No gânglio simpático cervical, todas as fibras pré-ganglionares são direcionadas à região cefálica, junto com um contingente de fibras do GCS e do gânglio estrelado.

O estímulo ou denervação deste sistema causa mudanças marginais no FSC, uma vez que, normalmente, sua ação constritora é mínima. O efeito principal deste sistema não é a vasomotricidade, mas a alteração do volume sanguíneo cerebral, o qual pode mudar a pressão intracraniana do sistema e formar fluido cérebro-espinhal. Isto desloca os limites superiores da auto-regulação, atenuando ou incrementando o fluxo sanguíneo causado pela hipercapnia, hipóxia, hipertensão e estimulação metabólica intensa (PAULSON *et al.*,1990, URSINO *et al.*, 1998, LACOMBE e DIKSIC.,1996).

▪ **Sistema nervoso parassimpático (SNPS)**

A inervação pelo SNPS inicia-se na protuberância (núcleo salivatório superior), sai pelo nervo facial, distribui-se pelos gânglios eseno-palatino e ótico, e continua pela vasculatura cerebral. (Figura 4.3).

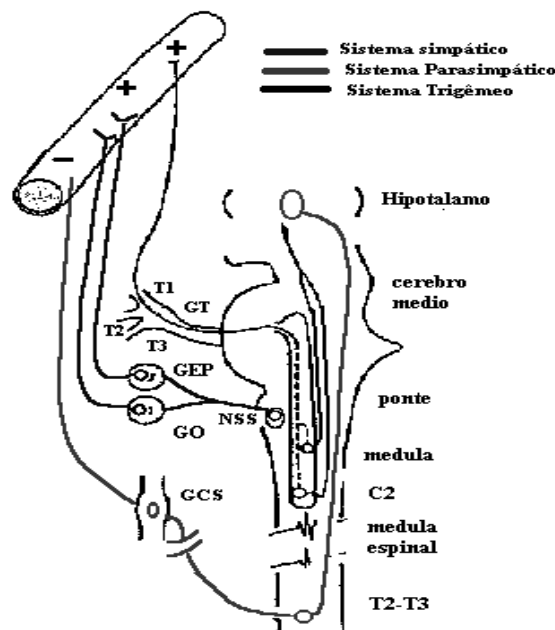


Figura 4.3 Resumo dos trajetos anatômicos dos sistemas simpático, parassimpático e trigêmeo. GCS:Gânglio Cervical Superior, NSS: Núcleo Salivatório Superior, GO: Gânglio Ótico, GEP: Gânglio Esfenopalatino, GT: Gânglio Trigêmeo, T1,T2,T3: Raizes do Gânglio Trigêmeo: (-) vasoconstrição, (+) Vasodilatação (extraído de KUSCHINSKY, 1996)

Sua função ainda não é clara, porém, GOADSBY & SERCOMBE (1996) apontam que este sistema não tem um papel na resposta vasodilatadora da hipercapnia, hipóxia ou auto-regulação, mas que pode, através de estimulação direta ou de conexão com outros importantes centros neurais vasoativos, aumentar o FSC, independentemente das necessidades metabólicas.

- **Sistema nervoso trigêmeo (SNT)**

O SNT apresenta neurônios bipolares, localizados no gânglio trigêmeo, que fazem sinapses, por um lado, com neurônios que inervam os vasos sanguíneos cerebrais e, por outro, com o sistema nervoso central, como o baixo tronco ou a porção alta da medula cervical (Figura 4.3). Este é o único sistema sensorial aferente e eferente extrínseco dos vasos cerebrais, o que faz dele um sistema de “cão de guarda”, que, ao desenvolver seu papel, detecta alterações na perfusão sanguínea cerebral, diminuindo a resistência dos vasos sanguíneos cerebrais, particularmente quando se ameaça a circulação em casos semelhantes a hipoxia e convulsões.

Quando ocorre alguma agressão, este sistema garante uma adequada hiperemia, mantendo o equilíbrio no combustível metabólico por meio de uma larga vasodilatação neurogênica. Isto parece estar exclusivamente ligado à função de axon-reflexo do trigêmeo, que estabelece conexões com o parasimpático, fortalecendo assim a ação vasodilatadora do último sobre os vasos sanguíneos cerebrais. Esta ação não está presente no fluxo sanguíneo cerebral de repouso ou na operação ordinária de acoplamento fluxo-metabolismo, o que o caracteriza como um sistema que age em casos extremos (GOADSBY e SERCOMBE., 1996).

- **O mecanismo intrínseco**

Nas últimas três décadas, vem-se discutindo se a circulação cerebral é regulada por circuitos de fibras nervosas intrínsecas com poder sensorial, que controlam rapidamente o tono dos vasos intraparenquimatosos. Na atualidade, é bem aceito que o sistema nervoso intrínseco envolve os núcleos do sistema nervoso central, formando uma rede de circuitos interligados que desempenham papel relevante na regulação do sistema circulatório. Observou-se, em numerosos estudos, que estímulos elétricos ou

químicos aplicados sobre os núcleos do SNC, influenciam profundamente o FSC e/ou seu metabolismo (LOU *et al.*, 1987, PAULSON *et al.*, 1990, MRAOVITCH, 1996).

Entre as áreas de maior interesse, dentro destes circuitos, encontra-se a do núcleo do trato solitário, que é o principal local de terminação de fibras aferentes viscerais e dos quimiorreceptores. A estimulação do trato solitário modifica a auto-regulação e o FSC em repouso. Outra área de fundamental importância é a do núcleo fastigial do cerebelo, cuja estimulação se traduz no aumento do FSC. No mesencéfalo, encontra-se, também, o núcleo dorsal do rafe, cuja conformação histológica mostra um predomínio de neurônios serotoninérgicos que agem no mecanismo da regulação do sono, aumentando o FSC. O tálamo merece menção especial, pois é considerado uma estação de processamento da informação, que, além de estabelecer conexões com o córtex cerebral, produz um aumento do FSC por vasodilatação. O tronco anterior, com seu núcleo basal, apresenta abundante número de fibras eferentes colinérgicas que fazem sinapse principalmente com as camadas V e VI do córtex cerebral, estando presente na regulação do FSC.

Por último, o cérebro, que é a mais importante estrutura de percepção, pensamento, e outras funções de alto nível, também está envolvido em algumas das funções autonômicas que incluem mudanças na respiração, pressão arterial, e débito cardíaco. Estudos fisiológicos e anatômicos recentes têm sugerido que projeções aferentes das áreas subcorticais 'cerebro-vasculares' não têm contato direto (exceto o *locus ceruleous*) com vasos sanguíneos do córtex, mas contatam neurônios corticais locais que formam agrupamentos orientados em um plano perpendicular à superfície pial para o controle do FSC (Figura 4.4). Estes agrupamentos utilizam como mediadores para sua ação o peptídeo vaso-intestinal (VIP) e a acetilcolina associada à liberação do óxido nítrico (NO) (LOU *et al.*, 1987; MRAOVITCH, 1996). Classicamente, mudanças no FSC têm sido bem aceitas como uma consequência de mudanças na atividade neuronal cerebral (corolário metabólico - Roy e Sherrington). No entanto, estudos recentes estabeleceram que respostas do FSC podem ser independentes de mudanças no metabolismo e que respostas deste dependem da integridade das vias anatômicas do SNC (MRAOVITCH, 1996).

Uma crise de ausência tem como característica a supressão da resposta a estímulos, da função mental, da consciência e da memória. Estudos recentes têm postulado que o distúrbio primário deve-se a uma excitabilidade anormal do córtex e de

sua interação com o tálamo e com a substância reticular do tronco cerebral (padrão ictal), e não à falta de atividade neuronal como se suponha anteriormente. DE SIMONE *et al.* (1998) gravaram 28 episódios de ataques de ausências em cinco crianças com múltiplos ataques diários. Captaram os sinais da atividade elétrica cerebral, mediante o eletroencefalograma (EEG), e da VFSC, pelo ultra-som Doppler transcraniano, observando, que a velocidade média aumenta gradualmente poucos segundos antes das manifestações clínicas e electroencefalográficas, alcançando os valores máximos de 2 a 3 s após iniciada a convulsão.

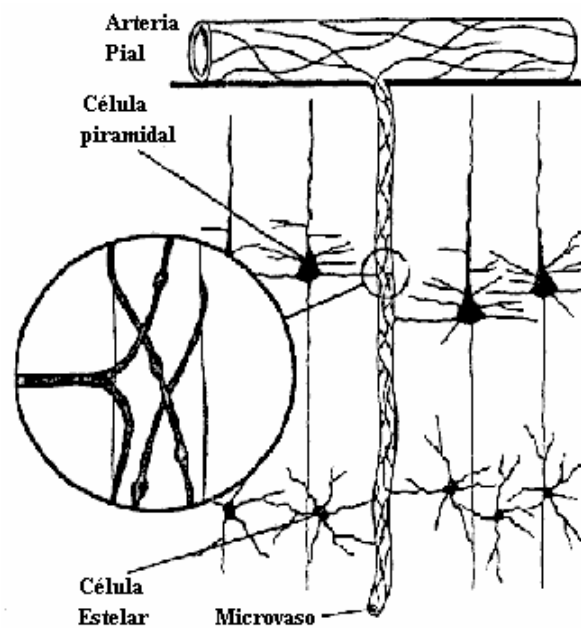


Figura. 4.4 Mecanismo de regulação intrínseco. Observa-se arborizações inervando vasos intra-parenquimatosos (extraído de PAULSON, 1990)

Posteriormente, este incremento se reduz de modo rápido, alcançando os mínimos entre 4 a 6 s após terminado o episódio. Os resultados sugerem, então, que mudanças no FSC e na atividade neuronal são bastante complexas durante crises de ausência e não estão bem correlacionadas com as manifestações clínicas e electroencefalográficas. Isto se deve, possivelmente, a incrementos graduais na ativação cerebral, que se inicia e se desenvolve progressivamente até um nível para o qual a crise ocorre. Esta hiperatividade é seguida por um período de hipoatividade, que se inicia durante a parte final da crise e continua até uns poucos segundos depois do seu término. Este padrão dual pode resultar do funcionamento de dois sistemas neurotransmissores maiores que efetuam a regulação através de um circuito tálamo-cortical.

Esta hipótese concorda com o postulado por MRAOVITCH (1996), para o qual a excitação de neurônios originados nos núcleos da base pode aumentar o FSC por meio de dois mecanismos. O primeiro ligado ao córtex e independe do consumo de glicose (vasodilatação primária) e o segundo relacionado ao metabolismo (vasodilatação secundária). Estes mecanismos acoplam-se para regular o FSC. No entanto, onde ocorre a interação entre eles ainda não foi bem estudada.

MRAOVITCH (1996) propôs três hipóteses para a interação entre os mecanismos intrínseco e metabólico. A primeira considera que o controle do metabolismo e do FSC é feito por somente uma via, que interage na zona alvo (Figura 4.5 A). A segunda afirma que o controle metabólico e do FSC se faz através de duas vias diferentes, que se acoplam na área alvo (Figura 4.5 B). A última adiciona à anterior a existência de uma interação das duas vias na área dos núcleos basais do SNC (Figura 4.5 C).

URSINO *et al.* (1998), ao modelar a interação entre a auto-regulação e a reatividade ao CO₂, consideraram uma heterogeneidade no sistema de regulação do FSC, apontando dois compartimentos: o dos vasos piais largos (radio: 15 mm) e o das artérias piais pequenas (raio = 7,5 mm). O primeiro desempenha um maior papel na resposta a mudanças moderadas da PA e o segundo atua sob vasodilatação em grande escala, quando a pressão de perfusão cerebral (PPC) é menor que o limite inferior da auto-regulação.

Para classificar as artérias piais e as arteríolas, utilizaram-se as seções do leito cérebro-vascular diretamente sob o comando dos mecanismos reguladores, fazendo uma distinção entre dois segmentos consecutivos: as artérias piais largas (segmento proximal do modelo) e as médias e pequenas artérias piais (segmento distal do modelo), justificando, desta forma, a heterogeneidade da regulação cérebro-vascular. Estes autores assumem que a auto-regulação age nas artérias piais largas e nas arteríolas pequenas por meio de dois diferentes mecanismos de *feedback*: o das artérias piais largas depende de mudanças na PPC, refletindo um mecanismo miogênico ou neurogênico, e o das pequenas artérias, que é disparado por alterações no fluxo sanguíneo do tecido de acordo com uma resposta metabólica ou dependente do endotélio.

Em contraste, assumiram que o CO₂ afeta a tensão do músculo liso em artérias piais grandes e pequenas através de um mecanismo similar, devido ao efeito do pH, que é consequência das mudanças de CO₂ no espaço perivascular. Utilizaram, para modelar

o sistema, atrasos diferentes para a auto-regulação e a regulação dependente do CO₂. Em particular, assumiram que mecanismos dependentes da pressão, agindo sobre artérias piais longas, exibem dinâmicas rápidas (aproximadamente 10 s), enquanto as respostas dependentes do fluxo das arteríolas piais são muito mais lentas (aproximadamente 20 s). Embora ainda não haja consenso, o atraso na reatividade ao CO₂ é considerada da ordem de 20 s por Severinghaus e Lassen, citados em URSINO *et al.* (1998).

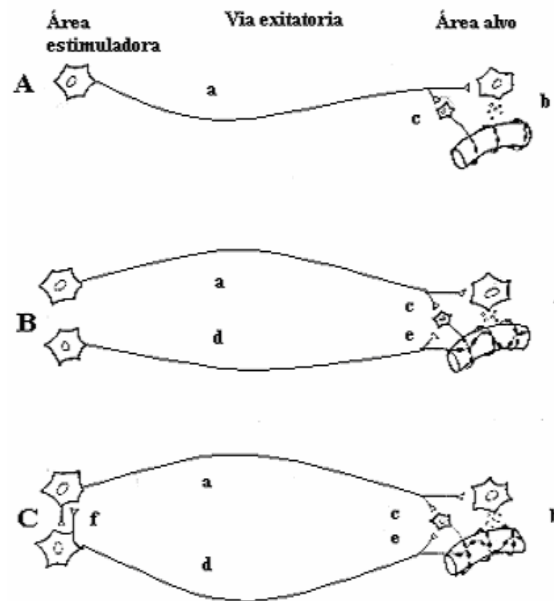


Figura 4.5 Formas de acoplamento entre o mecanismo intrínseco e o metabólico propostas por MRAOVITCH (1996). a. primeira via excitatória, b. mecanismo metabólico, c. fator de acoplamento do mecanismo neurogênico via neurônios locais (primeira via). d. segunda via excitatória, e. fator de acoplamento do mecanismo neurogênico na segunda via. f. fator de acoplamento na região da área estimuladora. A) acoplamento dos mecanismos metabólico e intrínseco numa mesma via, B) acoplamento por meio de duas vias diferentes e independentes C) acoplamento entre os neurônios na área dos núcleos basais do SNC (extraído de MRAOVITCH, 1996).

4.3 Mecanismo miogênico

Este mecanismo sugere que o músculo liso dos vasos cerebrais responde a mudanças na pressão transmural, o que faz com que as pequenas artérias e arteríolas se contraíam ou se dilatam em resposta aos incrementos ou decrementos desta pressão. De acordo com esta hipótese, mudanças na pressão intravascular alterariam o estado dos filamentos de actina e miosina nas células do músculo liso, ocasionando a contração da célula muscular e tornando este mecanismo um possível responsável pela auto-regulação (KUSCHINSKY, 1996, PAULSON *et al.*, 1990).

Halpern e colaboradores, citados por KUSCHINSKY (1996), mostraram que, sob pressão, o músculo liso das pequenas artérias cerebrais é ativado, reduzindo o diâmetro das mesmas. Esta ação foi bloqueada por remoção de íons de cálcio (Ca^{++}), o que sugere que o aumento da permeabilidade da membrana celular a estes íons permite o acoplamento dos filamentos de actina e miosina, traduzindo-se em uma resposta vasomotora de constrição. Para que este mecanismo funcione, precisa-se de um ‘sensor’ que capte o estímulo de pressão, convertendo-o em uma mensagem que produza a resposta vasomotora, que se inicia aproximadamente entre 10 e 15 s depois do estímulo (JOHANSSON, 1996, URSINO *et al.*, 1998). Postula-se que esta função seja exercida pelo endotélio vascular, que libera endotelinas (peptídeos vasoativos) ou outros derivados que abrem os canais de cálcio, permitindo a interação dos filamentos de actina e miosina necessários à contração.

Este mecanismo tem sido demonstrado convincentemente, excetuando-se em um modelo experimental, descrito por MCPHERSON *et al.* (1988), no qual, ao incrementar a pressão venosa (cinco animais), esperava-se que houvesse aumento na pressão intravascular, estimulando, desta forma, a entrada de íons Ca^{++} e gerando, assim, uma vasoconstrição. No entanto, a resposta observada foi de vasodilatação, sugerindo a presença de outro mecanismo que agiria na auto-regulação do FSC.

4.4 Mecanismo das Células Endoteliais Cérebro-Vasculares

Na vizinhança do músculo liso e do tecido conectivo, as artérias cerebrais apresentam uma linha de células endoteliais, constituindo uma interface entre a circulação sangüínea e a camada média das artérias. Estas células servem como barreira entre o sangue e o tecido, além de liberar substâncias moduladoras de reações químicas, que controlam o tono vascular e outras funções cerebrais (DORREPAL *et al.* 2001; WILSON-SMITH *et al.* 2003). Este controle se faz segundo FARACI e HEISTAD (1998) como resposta a mudanças na pressão arterial. Estas, constituem um estímulo para que o endotélio libere segundo a necessidade, um fator relaxante muscular que produza vasodilatação (EDRF), conhecido também como fator relaxante derivado do endotélio ou óxido nítrico (NO), e um fator contrátil derivado do endotélio (EDCF), que pode ser constituído por endotelinas e/ou outros peptídeos que se encontram atualmente em estudo. A liberação do EDRF por sua vez, é estimulada por fatores luminiais como ADP, trombina, acetil-colina, íons Ca^{++} e/ou por peptídeos como a substância P ou VIP.

O EDRF age sobre a guanilato ciclase, que atua sobre o GMP cíclico que por sua vez, estimula a atividade da guanilato quinase para produzir um metabólito final que age relaxando o músculo liso vascular cerebral - Figura 4.6 (PEARCE *et al.*, 1996, PAULSON *et al.*, 1990, WILSON-SMITH *et al.* 2003).

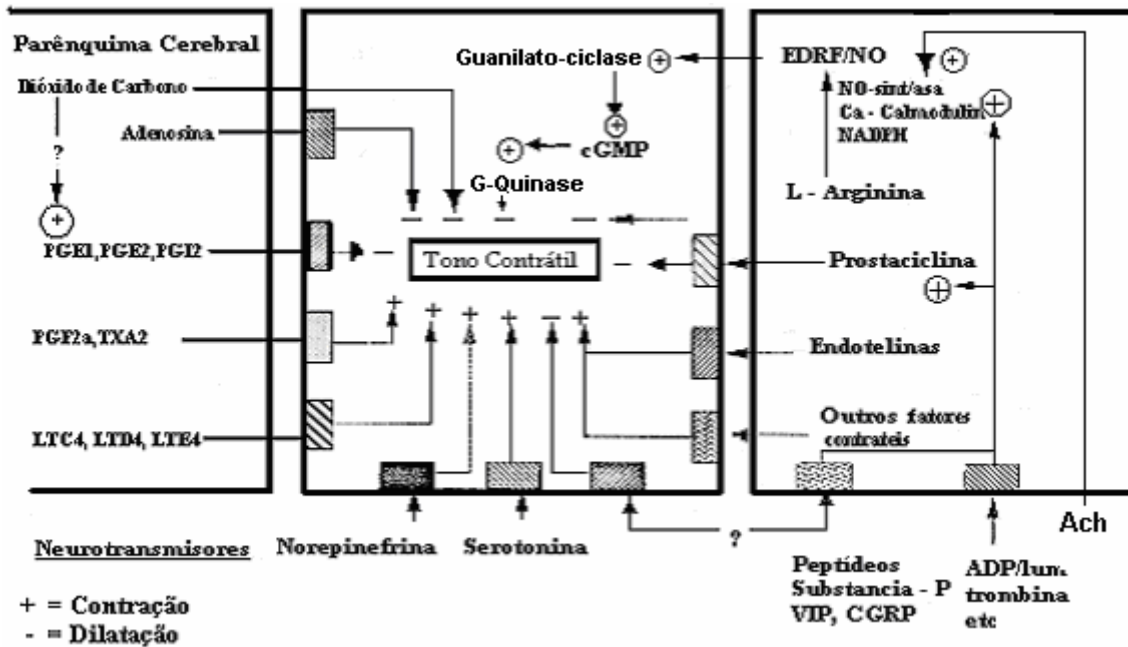


Figura 4.6 Resumo dos diferentes mecanismos envolvidos na regulação do FSC. Do lado direito, observa-se o mecanismo endotelial (extraído de MRAOVITCH, 1996).

4.5 Hipoxia e asfixia perinatal na regulação do fluxo sanguíneo cerebral

A falta de uma oxigenação adequada em RN produz vasodilatação excessiva dos vasos, dificultando, provavelmente, a atuação dos mecanismos efetores da regulação do FSC. Por este motivo, pesquisadores no mundo inteiro têm investigado as conseqüências, em termos de controle, do FSC durante episódios hipóxicos e/ou asfíxicos.

LOU, em 1979, foi o primeiro a relacionar, no recém-nascido, a auto-regulação cerebral deficiente com asfixia neonatal. Num estudo de 10 neonatos com asfixia grave, o FSC variou de forma linear com a PA, sugerindo ausência de auto-regulação. Em 1987, THIRINGER *et al.*, evidenciaram, em fetos de carneiros, que a reperfusão sanguínea gerava a liberação de radicais livres tóxicos que exacerbavam a lesão das membranas celulares, destruindo desta forma as células que conseguiram sobreviver ao insulto asfíxico inicial. Tem sido observado também que neurônios sem sinapse

glutamatérgicas ou com bloqueadores de receptores de glutamato apresentam uma maior resistência à hipoxemia e hipoglicemia. Provavelmente, devido ao aumento do glutamato extracelular liberado após a injúria isquêmica e como o mesmo é um neurotransmissor excitatório aumenta o metabolismo celular e por conseqüência o consumo de O₂. Isto em vez de melhorar os processos glicogenolíticos aumenta mais ainda a produção de íons peróxido. Outro fator adicional a este dano celular é a liberação de substâncias vasoativas (adenosina) após o episódio isquêmico; estas produzem no vaso uma perda total de seu tônus, levando este a um hiperfluxo pós-asfixia que aumenta o aporte de O₂, conseqüentemente, eleva-se a produção de íons peróxido, e desta forma aumenta-se o dano celular (LEVENE *et al.*, 1989; PRYDS *et al.*, 1990). Em modelos experimentais, ocorre um aumento na concentração de glutamato no meio extracelular, dentro de alguns minutos após a deprivação de oxigênio, devido à liberação aumentada deste neurotransmissor e à diminuição de sua captação energia-dependente pelos terminais pré-sinápticos e pelos astrócitos (AVERY *et al.*, 1999).

Em 1990, PRYDS *et al.* realizaram um estudo com 10 recém-nascidos a termo com asfixia grave no primeiro dia de vida. Este trabalho revelou ausência de autorregulação cerebral associada à lesão cerebral grave e prognóstico sombrio, com cinco óbitos e cinco pacientes com seqüelas neurológicas graves. Este mesmo autor avaliou, em 1994, o FSC, pela técnica estática de depuração do ¹³³Xe, e os níveis arteriais de oxigênio nas primeiras horas de vida (1- 48h) de prematuros. Notou que o aporte de O₂ (*cerebral oxygen delivery*, ou COD), produto do FSC pela PaO₂, era diretamente proporcional à idade gestacional e que aqueles que haviam apresentado os mais baixos níveis de COD foram os que desenvolveram hemorragia intracraniana ou leucomalácia periventricular. Apesar da avaliação do COD não representar o aporte local de O₂, isto é, não ter sido medido focalmente nas áreas lesionadas, é possível supor uma relação de hipóxia com as lesões vasculares. Não se pode concluir, porém, se o estado de baixo fluxo contribui para a lesão cerebral ou se é, justamente, um indicador de lesão já existente.

Em 1997, ROSEMBAUM *et al.* acompanharam o desenvolvimento de 26 crianças que tinham o diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica e avaliação do FSC por PET, no período de 1983 a 1989. Destes, 10 faleceram. Todos os 16 sobreviventes passaram por análises neurológicas e 14 fizeram teste de inteligência. Aqueles que

tinham maior FSC apresentaram evolução neurológica pior, com Quocientes de Inteligência (QI) mais baixos, apontando para uma forte associação entre valores de FSC altos nas três primeiras semanas de vida e desenvolvimento intelectual anormal na infância. Aproximadamente metade da variação do QI na infância poderia ser relacionada a diferenças no FSC neonatal. Assim, a determinação desta variável representaria um poderoso, indireto e quantitativo meio de avaliação da gravidade da lesão cerebral nestas crianças com encefalopatia hipóxico-isquêmica. Entretanto, outros fatores, como PaCO₂ e PaO₂, também exercem influência no FSC e deveriam ser avaliados. Além disto, os fatores pós-natais, médicos, sociais e psicológicos também deveriam ter sido levados em consideração. É por estas razões que não se aconselha ainda que se use a avaliação do FSC como um indicador prognóstico isolado para o desenvolvimento neurológico-intelectual. Também ILVES *et al* (1998) avaliaram o FSC por Doppler ultra-sônico da artéria cerebral média e anterior de neonatos pós-asfíxicos, comparando com um grupo controle de neonatos a termo saudáveis, nos primeiros dias de vida. Verificou-se que o padrão desenvolvido pelo grupo controle apresentava um pequeno aumento no FSC entre as primeiras 24-35 horas, retornando a um nível intermediário que se mantinha até as 120 horas de vida. Entre os neonatos pós-asfíxicos, houve dois comportamentos, conforme o grau de encefalopatia. Aqueles com encefalopatia leve, ou HIE I (*Hypoxic Ischemic Encephalopathy* grau I), e moderada, HIE II, apresentaram um hipofluxo (com a VFSC abaixo do limite inferior, valor médio menos dois DP). Aqueles com encefalopatia grave, HIE III mostraram um grande aumento do FSC (com a VFSC acima do limite superior, valor médio mais dois DP). As medidas foram tomadas sempre para o mesmo intervalo de tempo (as primeiras 12 ± 2 h de vida). Os autores citam que a hipoperfusão retardada, observada nos grupos HIE I e HIE II, poderia ser em função do excesso de moléculas vasoconstrictoras (tromboxano, leucotrienos) ou radicais livres, induzindo lesão vascular com progressivo acúmulo de granulócitos no tecido reperfundido, e levando a distúrbios circulatórios. Esta diminuição da VFSC só foi associada a dois casos de HIE grave, sendo que um deles apresentou um alto hiperfluxo nas 24-35 h e, a seguir, degeneração multicística cerebral. O restante dos que apresentaram hipofluxo nas primeiras horas de vida retornou aos níveis de FSC semelhante ao grupo controle na idade de 24-35 h. Desta forma, eles não associam o hipofluxo nas 12 h como sinal de mau prognóstico. Por outro lado, aqueles com HIE III apresentaram um hiperfluxo em relação ao grupo controle desde as

primeiras horas, indicando uma grave e precoce vasoplegia, lembrando os achados obtidos por PRYDS, em 1990 quando observou que RN com HIE III não tiveram diagnóstico de encefalopatia nos primeiros dias, o que só foi feito por meio de neuroimagem, três a sete dias após o nascimento, ao se observar áreas difusas císticas e evidências de atrofia cerebral. Como o estudo tomou o cuidado de excluir outras causas para as alterações na VFSC (não houve alterações da pressão arterial média, de oxigênio, de PaCO₂, de glicemia ou de hematócrito que o justificassem) pôde-se concluir que o aumento da VFSC (maior que a o limite superior, média + 2 DP), para a idade de 12 ± 2 h, está relacionado a vasoplegia cerebral grave e ao desenvolvimento de grave encefalopatia. O hipofluxo (< média - 2 DP), seguido de hiperperusão nos dias seguintes, também está associado a prognósticos ruins. Pelos resultados descritos, presume-se que o hipofluxo nas primeiras horas de vida destes neonatos seja um indicador de lesão, e, ainda mais, de uma lesão de melhor prognóstico, posto que a encefalopatia grave foi relacionada a hiperfluxo desde as primeiras horas de vida (LEVENE *et al.*, 1989). Resta saber, então, porque alguns recém-nascidos com baixo FSC evoluem para um hiperfluxo e têm pior prognóstico.

Como a maioria dos animais é mais madura ao nascimento do que o homem, os estudos feitos em animais que se extrapolam para neonatos humanos são questionáveis. Assim, muito do que já foi definido nos modelos animais vem sendo, aos poucos, com auxílio de novas técnicas de imagem e de aquisição do FSC, revisto em seres humanos. Em cães recém-nascidos, foi observado que, durante hipóxia, há um aumento relativo no FSC regional idêntico na substância branca, no córtex e nos núcleos basais, assim como um aumento pouco mais acentuado no cerebelo e no tronco encefálico. Entretanto, em graves hipotensões induzidas, ocorre uma seletiva diminuição do FSC regional na substância branca (CAVAZZUTY *et al.*, 1982; YOUNG, *et al.*, 1982). GREISEN (1997) reviram a distribuição do fluxo sanguíneo cerebral em prematuros, utilizando um sistema multidetector, especialmente desenvolvido para neonatos, que foi capaz de registrar o FSC regional (FSCr) com o marcador tecnécio 99. Concluiu-se que, no prematuro saudável, já há baixa perfusão na substância branca. Isto sugere que, no evento asfíxico, assim como no cão, o neonato humano apresenta um hipofluxo característico, que se acentua, principalmente na substância branca, o que pode explicar a alta incidência de leucomalácia periventricular encontrada nestes neonatos.

PASTERNAK *et al.* (1998) também avançaram ao realizar estudos em modelos humanos, usando ressonância magnética e tomografia computadorizada. Eles verificaram os padrões de lesão cerebral em 11 neonatos a termo que haviam sofrido asfixia ao término do parto (quadro caracterizado por bradicardia persistente periparto e convulsões neonatais registradas por EEG), sendo identificada lesão dos núcleos subcorticais, incluindo o tálamo, núcleos basais e do tronco encefálico. Em contraste, o córtex cerebral e a substância branca haviam sido poupados. Quatro deles apresentaram encefalopatia mais grave que incluía lesões predominantes no tronco cerebral. Os outros sete tiveram encefalopatia moderada, sendo três destes consistentes em distonia com lesão dos núcleos basais. Os sete obtiveram uma evolução neurológica benigna. Em todos os 11, a lesão de outros órgãos diferentes ao cérebro foi insidiosa. A distribuição da lesão, nestes pacientes, refletiu a hierarquia de necessidades metabólicas que o organismo impõe na ocorrência súbita da interrupção do suprimento, como na asfixia grave aguda. Desta forma, é que se notou relativa preservação dos outros órgãos em comparação com o cérebro. Similarmente, a alta taxa metabólica do núcleo subcortical (maior quantidade de receptores para glutamato) comparado com os hemisférios cerebrais explica a prevalência do comprometimento subcortical. Esta apresentação clínica e radiológica observada no estudo de PASTERNAK *et al.* (1998) contrasta com a observada na asfixia intrauterina prolongada mais ou menos grave, em que há tempo para que o mecanismo de centralização se instale. Neste caso, o desvio de fluxo dos hemisférios para o tálamo, tronco cerebral e cerebelo e dos outros órgãos para o cérebro, deixa estes órgãos “menos nobres” e os hemisférios cerebrais mais vulneráveis. Conclui-se deste estudo que uma encefalopatia não acompanhada de lesão em outros órgãos (ou seja, não houve centralização da circulação fetal) pode ser muito mais grave do que se imagina, por se tratar de uma asfixia aguda e grave, com comprometimento subcortical. Pelo anterior os neonatos com maior risco de disfunção auto-regulatória da circulação cerebral são muitas vezes os prematuros sem diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica, provavelmente vindo a ter este diagnóstico somente ao final da primeira semana de vida, já com sérias seqüelas neurológicas.

Todos os trabalhos descritos até aqui, presupõem que ainda não se sabe se esta síndrome hipóxico-asfíxica se deve a uma deficiência na camada muscular das arteríolas cerebrais, à associação freqüente de hipercarbica e/ou hipoxemia nestes RN, à existência de auto-regulação apenas para um estreito intervalo de pressão arterial média (PAM),

ou, ainda, se a uma combinação destes fatores. O fato é que os prematuros têm frequentemente seu mecanismo de auto-regulação quebrado (AVERY *et al.*, 1999). Deste modo, devido à incapacidade de se estabelecer, precocemente, o diagnóstico desta síndrome, algumas medidas de segurança foram tomadas nas unidades de cuidado neonatal, nos últimos anos, em relação a qualquer neonato prematuro (p. ex. controle da PAM). Atualmente, ainda não é possível, na prática clínica, realizar, rotineiramente, exames para avaliação do FSC. Para evitar hipoperfusão cerebral nos neonatos prematuros, convencionou-se manter a PAM acima de um determinado padrão. Muitas autoridades sugeriram PAM mínima de 30 mmHg em neonatos internados na Unidade Intensiva, apesar de haver pouca evidência que dê suporte a este valor específico. Tornou-se prática nos CTIs neonatais manter a PAM acima de 30 mmHg, usando expansores plasmáticos e agentes vasopressores, visando atingir perfusão adequada aos órgãos e, principalmente, ao cérebro. Contudo, os efeitos diretos dos vasopressores, como a dopamina, na vasculatura cerebral dos pré-termos, ainda não foram bem investigados e podem até provocar vasoconstrição e a conseqüente hipoperfusão cerebral, apesar do aumento da PAM. Assim, medidas terapêuticas, como o uso de vasopressores, para manutenção da PAM, em níveis arbitrários, podem não ser apropriadas ou até mesmo prejudiciais.

TYSZCZUK *et al.* (1998) estudaram a dependência do FSC com a PAM de pré-termos na terapia intensiva dividindo-os em 2 grupos: aqueles que se mantinham com PAM abaixo de 30 mmHg e aqueles cuja PAM se apresentava acima de 30 mmHg. Verificaram que não houve diferença na manutenção do FSC numa faixa de PAM de 23,7 a 39,3 mmHg. Observaram também uma correlação positiva entre o PaCO₂ e o FSC, provando que a hipoperfusão e a conseqüente isquemia cerebral, vista em pré-termos, está condicionada a outros fatores, como a hipocarbica. Cuidados a serem tomados com pré-termos, e que estão sob investigação, dizem respeito a medidas terapêuticas comumente usadas no período neonatal imediato. A administração rotineira de alta concentração de oxigênio imediatamente após o nascimento produz uma vasoconstrição em prematuros, enquanto que o uso de oxigênio suplementar com indicação clínica não mostrou ter influência sobre o FSC (LUNDSTROM *et al.*, 1995). Em geral, recomenda-se o manuseio mínimo destes RN, a fim de evitar episódios de hipóxia, causados muitas vezes por choro espontâneo ou sucção. A administração de surfactante artificial e a oxigenação extracorpórea da membrana são as mais novas

modalidades de tratamento para estes RN comumente portadores de doença da membrana hialina (AVERY *et al.*, 1999). Estudos com surfactantes animal e artificial ainda não se mostraram conclusivos sobre a influência direta no FSC. MURDOCH *et al.* (1995) ressalta que o efeito benéfico de ambos na ventilação é indiscutível. Entretanto, a rápida ação do surfactante animal apresenta um custo cardiovascular na medida em que se observou queda da VFSC, interpretada como consequência de um efeito vasodilatador direto pelo uso desta substância. Nos casos em que é necessário obter um efeito rápido sobre a ventilação, estes neonatos podem receber surfactante animal, desde que acompanhado de monitorização cardiovascular adequada.

Em 2000, BOYLAN *et al.*, atribuíram maior importância à monitorização eletroencefalográfica. Num trabalho de grande relevância, avaliaram a resposta auto-reguladora em neonatos com síndrome convulsiva (grupo de alto risco), que estavam sob tratamento na Unidade Intensiva, e os compararam com um grupo controle, que não apresentava evidência de doença neurológica; usaram como critério de separação entre estes dois grupos traçados eletroencefalográficos tipicamente anormais. Durante a realização do EEG, a VFSC foi registrada, a partir da artéria cerebral média, pelo ultrassom-Doppler ultra-som, fixado sobre a pele. Simultaneamente, realizou-se aquisição da PAM, por meio de um cateter arterial umbilical ou periférico. Posteriormente, realizou-se o cálculo da média coerente, que objetiva reduzir a influência de variações aleatórias da PA (ruído) e da VFSC. Os traçados eletroencefalográficos apenas com alterações espontâneas foram escolhidos para este estudo como os mais representativos do paciente. Nesta técnica, a auto-regulação cerebral intacta produz uma resposta característica, consistindo num breve período em que a VFSC acompanha a PAM, para logo rapidamente retornar a seus valores basais; enquanto que, na ausência de resposta auto-regulatória, observa-se uma curva de VFSC espelhando a curva de PAM intimamente. Os resultados deste estudo mostraram que a auto-regulação estava ausente em todos os neonatos que apresentaram convulsões (durante e nos intervalos interictais), independente de sua idade gestacional. Isto esclarece o fato de que pré-termos estão relacionados a acidentes vasculares cerebrais como uma consequência da idade gestacional. Em concordância com outros trabalhos já citados, este também evidenciou pior evolução nos pacientes com alterações mais graves do EEG e alta relação deste grupo com a asfixia perinatal (a maioria dos neonatos a termo do grupo de alto risco teve convulsões secundárias a encefalopatia

hipóxico-isquêmica). Definitivamente, deve-se ressaltar o fato de que o estudo da auto-regulação é muito complexo e se requerem duas condições para que os resultados sejam aceitos com confiança. A primeira é a realização de múltiplas medidas de PA no mesmo objeto de estudo, para que uma alteração de fluxo relacionado a PA elevada não seja compreendida, de antemão, como uma disfunção da auto-regulação, principalmente, ao levar-se em consideração a estreita faixa de PA para a qual existe auto-regulação. A segunda condição se refere ao mecanismo pelo qual a indução da mudança de pressão é realizada. Métodos mecânicos de manipulação da pressão, como, por exemplo, oclusão arterial, aumento da pressão intracraniana, são incômodos e, por vezes, antiéticos, mas os resultados inequívocos. O uso de drogas vasoconstritoras, no entanto, confunde os resultados na medida em que pode alterar, simultaneamente, o metabolismo (p. ex. catecolaminas), aumentando, por si só, o FSC pela maior demanda e não por alteração da auto-regulação.

Deste modo, o estudo realizado por LOU *et al.* (1979), sempre citado como aquele que evidenciou, pela primeira vez, a disfunção da auto-regulação em prematuros após asfixia (induzida por compressão do cordão umbilical), tem sua credibilidade posta em discussão pelo fato de ter avaliado, em somente um momento, o FSC, pela técnica de depuração do Xenônio¹³³, que só permitia uma avaliação estática. Outros estudos posteriores usaram o Xe¹³³, a pletismografia oclusiva da jugular e o ultra-som Doppler e tiveram suas dificuldades específicas. Como visto na descrição dos métodos de investigação, no Capítulo 2, a técnica do Xenônio marcado não pode ser usada para fazer avaliações rápidas e repetidas do FSC, o que é requerido para capturar a resposta auto-reguladora clássica.

Desta forma, estudos que avaliam alterações espontâneas e contínuas e que monitoram, simultaneamente, o FSC e outras variáveis envolvidas no seu controle (PAM, PaCO₂ e EEG de fundo) vêm ganhando maior importância no meio científico (ROSAS *et al.*, 2003).

CAPÍTULO 5

EXTRAÇÃO DOS PARÂMETROS DO EEG E DA VFSC QUANDO FALTAM DADOS

Na última década questões relativas aos mecanismos neuronais envolvidos no controle das funções neurovegetativas e cognitivas têm-se tornado tema de grande relevância. Algumas respostas a esses questionamentos têm como fundamento a teoria oscilatória proposta por BASAR *et al.* (1980). Até os anos 70s, a informação contida no EEG era subutilizada na clínica, pois a sua interpretação era usualmente feita por inspeção visual. Na década seguinte, com a introdução do EEG quantitativo, este exame tornou-se, em alguns casos, indispensável na neurofisiologia, pois permite a extração de parâmetros, tais como a potência média em bandas de interesse, bem como o estudo objetivo do comportamento oscilatório do encéfalo. O sistema nervoso, segundo BASAR e SCHÜRMAN (2001), encontra-se organizado em redes neuronais que oscilam nas bandas delta, teta, alfa, beta e gama. Segundo BIAGIONI *et al.* (1994) e GALHANONE (1995), os RN concentram a energia oscilatória destas redes nas bandas de baixa frequência (Figura 6.1), talvez devido ao fato destas redes estarem, ainda, em processo de maturação, organizando novas sinapses interneuronais (BELL *et al.* 1991).

Sinais com dados faltando de VFSC e EEG de 20 RN foram processados com vistas a se investigar algumas de suas características (parâmetros) mais relevantes. Para a VFSC, foi obtida a V_m a cada segundo e, para o EEG, foram extraídas a potência e a frequência média nas bandas delta (0.5 - 4 Hz), teta (4 - 8 Hz), alfa (8 - 13 Hz), beta (13 - 35 Hz) e a frequência de borda. No processamento destes sinais, empregou-se o aplicativo desenvolvido por FERREIRA (1999), capaz de extrair parâmetros espectrais de potência e frequência, assim como permite-se obter as velocidades sistólica, diastólica e média em cada ciclo cardíaco e a cada segundo a partir do sinal Doppler.

Baseado em GALHANONE (1995), o parâmetro espectral do EEG de recém-nascido, referido como banda total, considera somente a faixa de frequência que inclui as bandas delta e teta do EEG, conforme ilustrado na Figura 6.1 para o RN #7.

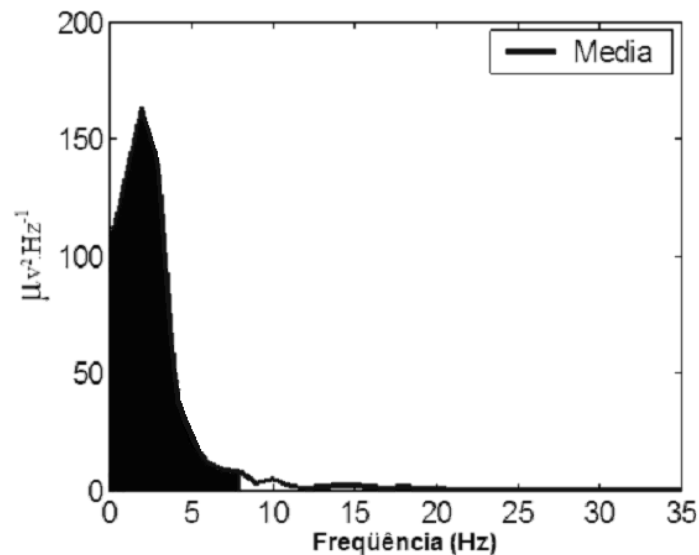


Figura 6.1 média da DEP extraída do EEG a cada segundo no RN #7. A concentração da energia evidencia-se principalmente nas bandas delta e teta.

5.1 Casuística

Foram incluídos no presente estudo recém-nascidos saudáveis (normalidade dos exames físico e neurológico), adequado-para-a idade-gestacional (AIG), com idade gestacional variando de 37 a 42 semanas, Apgar ≥ 8 no primeiro e quinto minuto. Foram excluídos os recém-nascidos que apresentaram malformações congênitas aparentes e/ou qualquer injúria no período perinatal. Os critérios de seleção utilizados, para incluir o RN no estudo, foram a normalidade dos exames físico e neurológico, o Apgar superior ou igual a oito no primeiro e quinto minuto após o nascimento, IG entre 37 e 42 semanas, ausência de alterações neurológicas no exame físico pós – nascimento, ausência de indicativos de alteração neurológica (RN com síndromes aparentes, história de sofrimento fetal) e RN grandes para a idade gestacional. O consentimento livre e esclarecido (Apêndice I) que forma parte do processo de pesquisa autorizado pelo comitê de ética e pesquisa do Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ-MS/BRASIL) foi obtido da mãe ou responsável pelo RN. Devido à dificuldade em se encontrar RN que atendessem a este conjunto de critérios, o número de RN incluídos foi de somente 47. Tal dificuldade decorre também do fato do Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ-MS/BRASIL) ser hospital de referência para parturientes de risco, o que resulta em número bastante acentuado de RN prematuros ou com alguma característica que os exclui da casuística.

5.2 Protocolo Experimental e aquisição dos sinais

Antes da aquisição dos sinais polissonográficos, incluindo a *VFSC*, o RN foi alimentado com leite materno por aproximadamente 20 minutos, o que conduziria o RN a entrar em sono fisiológico. Na aquisição da polissonografia utilizou-se um eletroencefalógrafo *Neurofax-Nihon Kohden 5414* ajustado com filtro passa-baixa (frequência de corte 70 Hz), filtro passa-alta (frequência de corte 0,5 Hz) e impedância entre eletrodos menor que 10 K Ω , e velocidade do registro de 15 mm/seg. Os traçados obtidos e impressos em papel, coletados de cada um dos RN, contem os registros simultâneos dos sinais de 10 derivações EEG (Sistema Internacional 10-20 modificado para neonatos esquematizado na Figura 6.2), o ECG (derivação D2), o EOG (2 derivações) e o EMG dos músculos da região submentoniana. Nestes, segmentos com artefatos foram apontados. Um exemplo destes traçados pode ser observado para o RN #7 na Figura 6.3.

Concomitantemente, o sinal de *VFSC* na artéria cerebral média foi obtido através fontanela temporal do hemisfério em estudo. Para tal, um sistema de ultra-som Doppler com transdutor de 9.56 MHz, tipo caneta, ou de 4 MHz, tipo botão, (ambos desenvolvidos pela *Leicester Royal Infirmary* do Reino Unido) foi utilizado (Figura 6.4). Este sistema necessita sempre de operador humano, devendo-se manter o transdutor sempre firme e com inclinação apropriada para se obter sinal de boa qualidade (para verificar a adequação do sítio utilizou-se também do sinal sonoro da *VFSC*). Micro-despertares com movimentos corporais somados ao cansaço do operador, após segurar o transdutor por vários minutos, podem ocasionar perda do sinal Doppler durante longos períodos de tempo.

Trechos de *VFSC*, considerados inadequados, bem como trechos do EEG que continham artefatos foram eliminados. Devido aos critérios de aquisição anteriormente mencionados somente 20 RN foram estudados (Tabela 6.1) e somente os sinais EEG fronto-parietal (F4 - P4), fronto-temporal (F4 - T4) e ECG foram digitalizados (Figura 6.4) à frequência de amostragem (*fs*) de 200 Hz (conversor A/D de 12 bits). O sinal Doppler foi digitalizado nesta mesma frequência, por meio de uma placa DSP (digital signal processor) que fornece o sonograma (até uma frequência de 40 kHz) com uma FFT do sinal a cada cinco milisegundos e o envelope da frequência máxima (FERREIRA, 1999).

No início de cada exame, com o RN em decúbito lateral esquerdo e durante o processo de digitalização, foram adquiridos e armazenados sinais de calibração do EEG e ECG para seu posterior uso. Três a quatro sessões de coleta dos sinais do lado direito para cada RN foram realizadas, com uma duração de até 12 minutos (devido às limitações técnicas do equipamento). O tempo médio de pausa entre uma sessão e outra foi de cerca de 5 minutos, permitindo a recuperação muscular do operador. Finalmente, estes sinais foram armazenados no disco rígido de um computador para logo ser processados em forma *off-line* (Figura 6.5).

Tabela 6.1 Distribuição da casuística de RN com peso adequado para a idade gestacional no período compreendido entre março de 1998 e outubro de 2003.

<i>Recem-nascido</i>	<i>DT</i>	<i>Tipo de parto</i>	<i>APGAR</i>	<i>Idade Gestacional</i>	<i>SEXO</i>
1	1	Normal/forceps	9/10	40sem 4d	F
2	3	Normal	9/10	39sem4d	F
3	4	Cesariana	8/10	38sem5d	M
4	2	Cesariana	9/10	39sem4d	F
5	3	Normal	8/9	40sem0d	M
6	2	Cesariana	8/9	39sem2d	F
7	6	Normal	8/10	38sem2d	M
8	2	Normal	9/10	40sem2d	F
9	3	Normal	9/10	39sem0d	F
10	1	Cesariana	9/10	37sem1d	F
11	4	Cesariana	8/9	37sem0d	M
12	1	Normal	9/10	37sem1d	F
13	2	Cesariana	9/10	37sem1d	M
14	2	Cesariana	8/9	39sem 6d	F
15	2	Cesariana	8/9	41sem	M
16	2	Cesariana	9/9	37sem 2d	F
17	3	Normal	8/9	39sem 6d	F
18	4	Normal	9/9	38sem 3d	M
19	6	Cesariana	8/10	41sem	F
20	9	Normal	8/10	40sem	F

DT: dias transcorridos desde o nascimento até a data da coleta, **APGAR:** avaliação de APGAR no primeiro e no quinto minuto após o nascimento, **Idade gestacional** ao nascer em semanas (sem) e dias (d), **SEXO:** Sexo do RN, (F) feminino, (M) masculino.

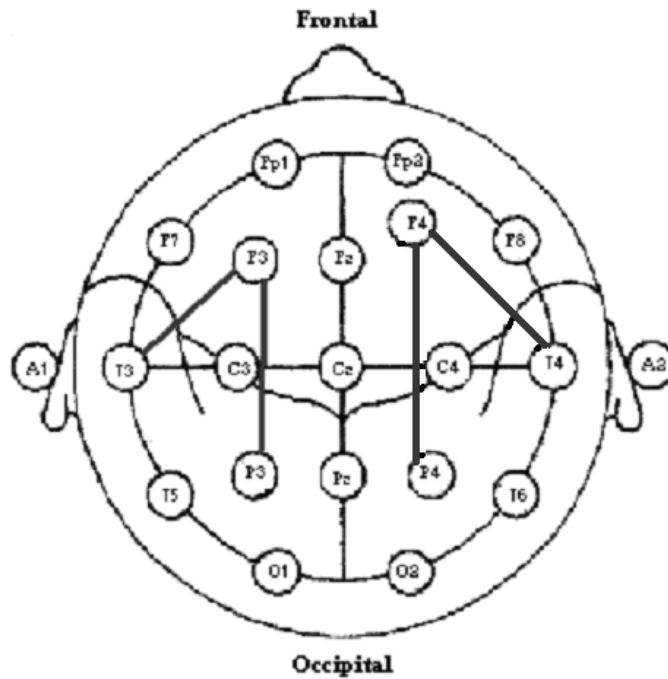


Figura 6.2 Montagem do sistema internacional 10-20 modificado para neonatos e utilizado para a aquisição dos sinais do EEG e VFSC deste trabalho. No lado direito observa-se a modificação feita na montagem após deslocamento anterior do eletrodo em F4.

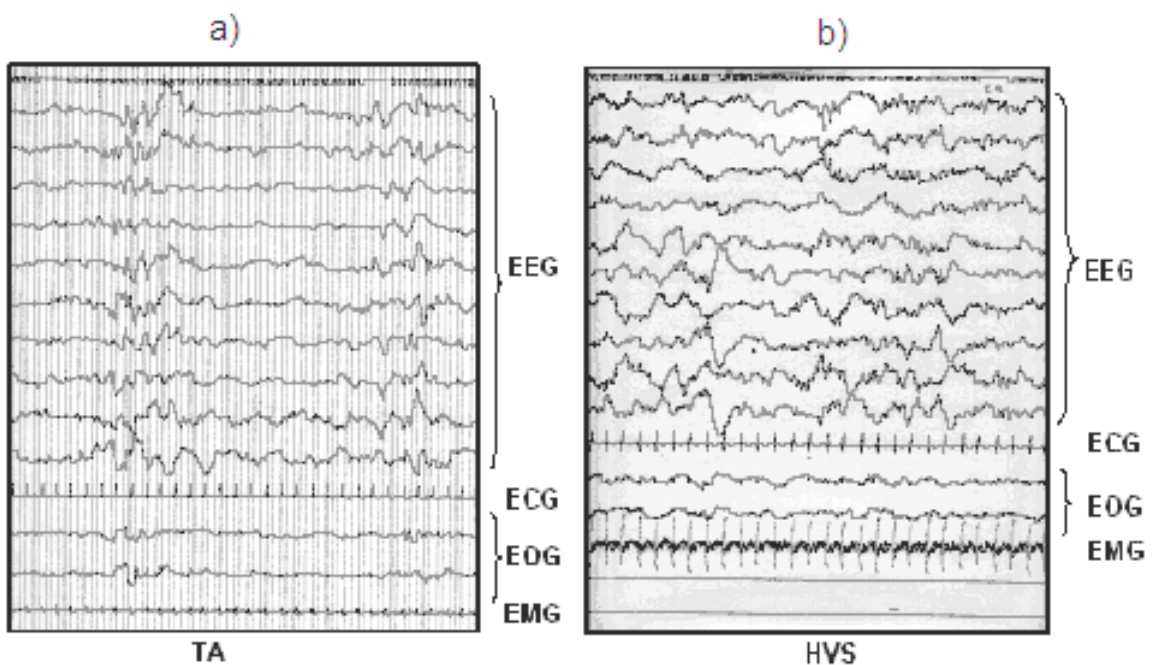


Figura 6.3 Registro em papel de trechos da polissonografia do RN #7, sendo 10 derivações EEG (traçados de 2 a 11 de cima para baixo), ECG, duas derivações EOG e EMG. Durante TA a) e em HVS b).

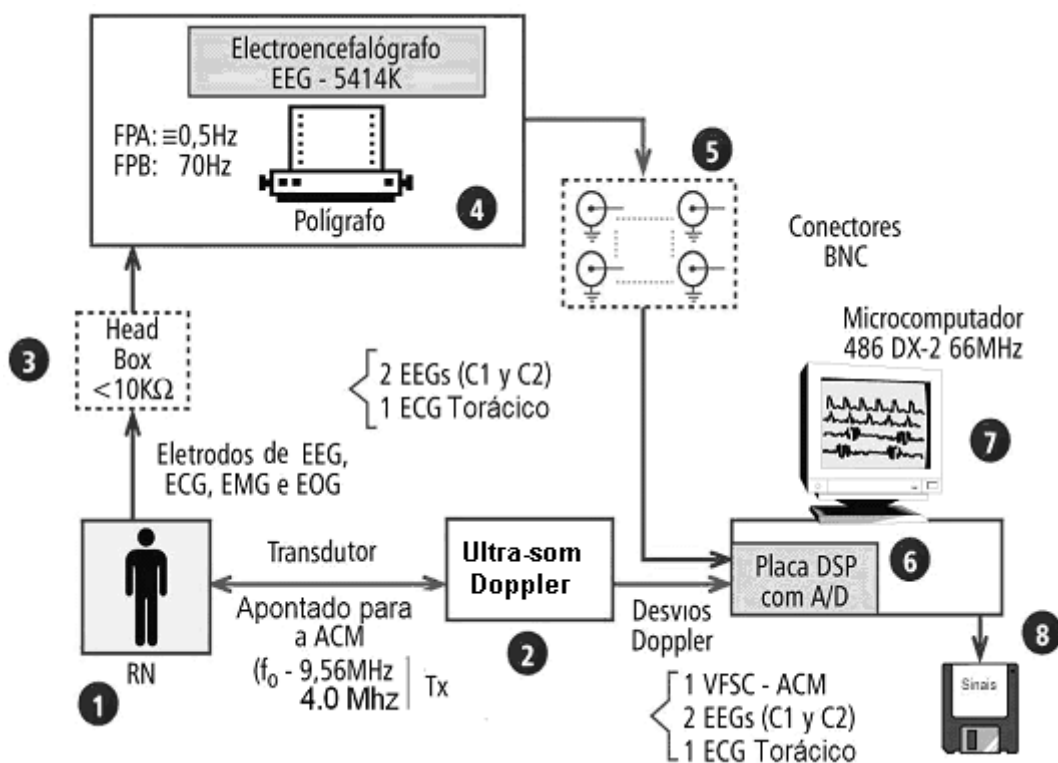


Figura 6.4 Esquema da montagem experimental do sistema de aquisição dos sinais de EEG e VFSC (extraído de ROSAS *et al.*, 2003).

5.3 Seleção dos trechos de sinal livres de artefatos

Cada uma das 20 polissonografias neonatais selecionadas para análise foi avaliada por um especialista para classificação quanto aos padrões eletroencefalográficos do EEG durante sono quieto: Traçado Alternante (TA) e High Voltage Slow (HVS). A Figura 6.3 exemplifica a polissonografia do RN #7, em TA e HVS. No primeiro, observa-se a presença de pacotes de ondas de múltiplas frequências de elevada amplitude, intercalados por períodos de baixa amplitude, característica do traçado alternante. Em HVS (Figura. 6.3b), percebe-se também uma mistura de ondas de baixa frequência, porém com maiores amplitudes. Em ambos os casos, os traçados de EOG e EMG apresentam baixa amplitude e baixas frequências, características do sono quieto. Todos os traçados encontrados neste estado do sono apresentam as mesmas características daqueles descritos por NIEDERMEYER (1999a) e sumarizados no Capítulo 2.

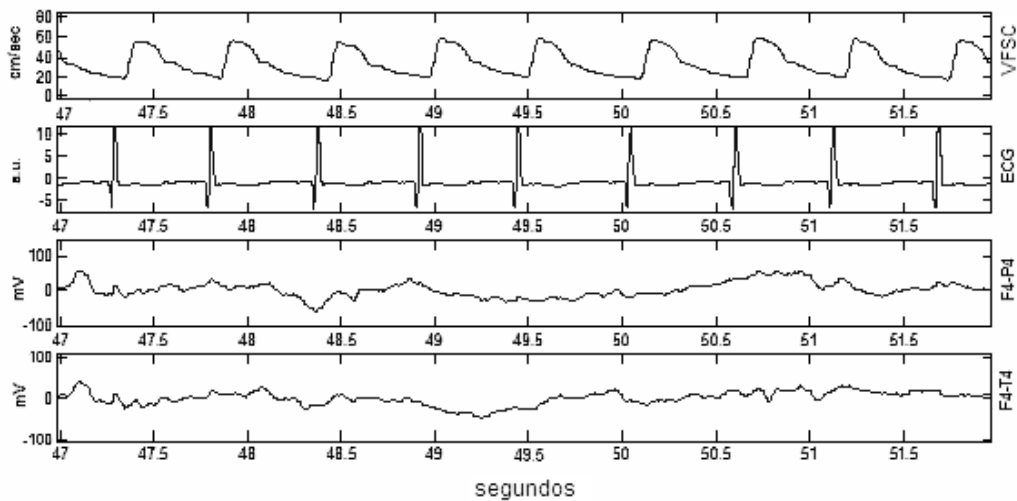


Figura 6.5 De cima para baixo observam-se um trecho dos sinais digitalizados e guardados para posterior análise *off-line* da VFSC, do ECG e do EEG (F4-P4 e F4-T4).

Trechos de EEG (sono quieto) livres de artefatos e trechos de sinal de VFSC livres de ruído foram marcados e indicados para posterior utilização (Figura 6.6). Para este estudo, foram escolhidos os trechos de sinal sem artefatos que tivessem duração igual ou superior a 60 s. Aqueles trechos contaminados por artefatos foram substituídos por NaN (Not a Number) como descrito por (SIMPSON *et al.* 2001) com auxílio do aplicativo Matlab® (Figura 6.6). Na Figura. 6.7, observa-se um trecho de sinais EEG com artefatos, de VFSC com ruído e das series temporais dos parâmetros extraídos destes sinais. Evidenciam-se nas series temporais os trechos que foram substituídos por NaN.

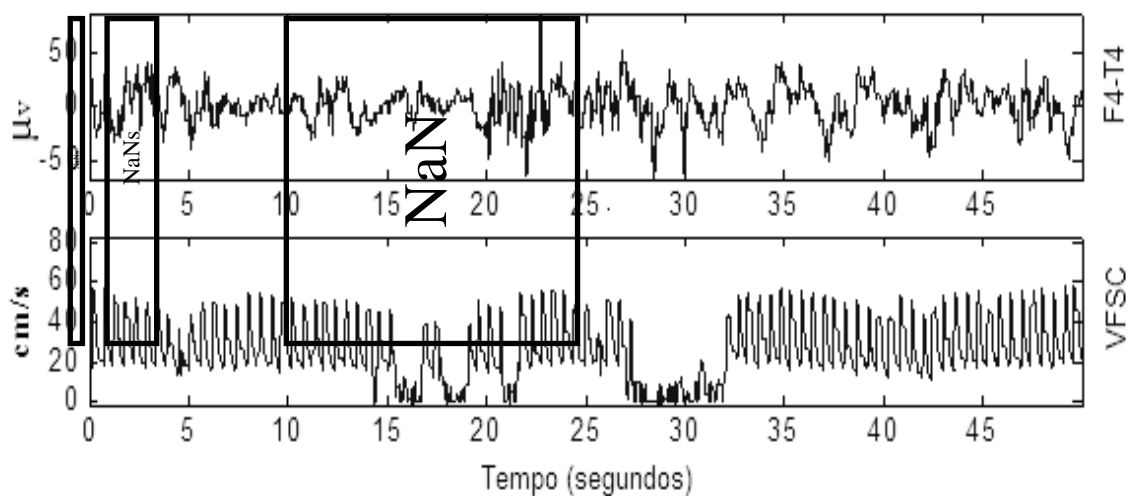


Figura 6.6 Trechos do sinal de EEG (F4-T4) e VFSC que foram substituídos por NaNs para posterior análise.

Como resultado final e após avaliação dos sinais desde o ponto de vista dos mesmos não possuir artefatos e ter duração maior a 60 s, gravações de 27 RN foram eliminadas; dos exames restantes, onze apresentaram somente TA, dois continham segmentos de TA e HVS, e oito só HVS.

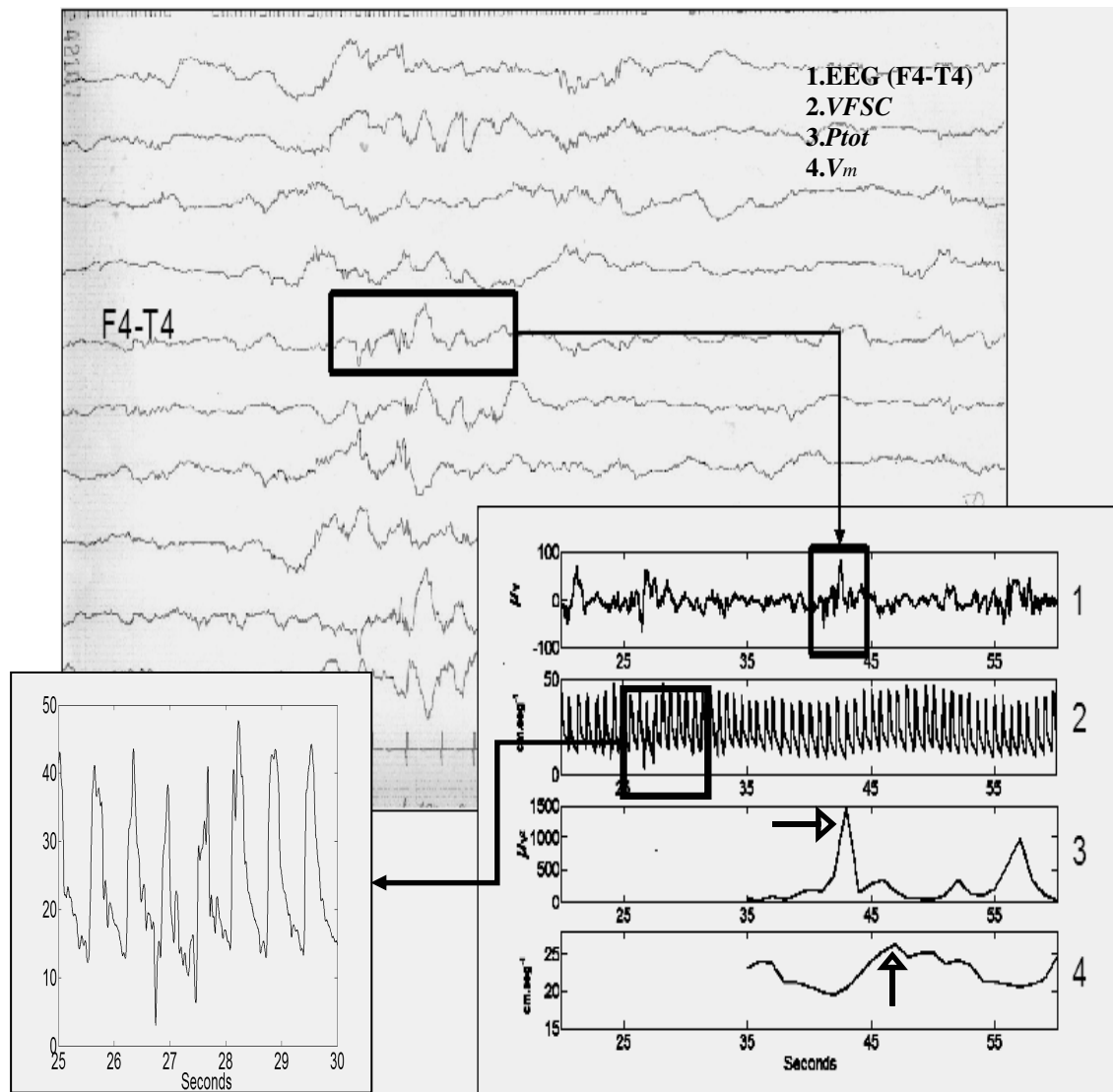


Figura 6.7 Polissonografia no papel durante TA do RN #7, com sua respectiva representação digital de EEG (F4-T4), a VFSC e os parâmetros de P_{tot} e V_m são observados. No requadro à esquerda evidencia-se um trecho ruim do sinal de VFSC. Alternância no aumento e diminuição da amplitude de P_{tot} característico do TA é observado no canal 3; no canal 4 evidencia-se o comportamento da V_m com um atraso de aproximadamente 5 s quando comparada à P_{tot} (setas).

5.4 Estimação dos Parâmetros do EEG e da VFSC

Berger define o EEG como uma mistura de flutuações de voltagens rítmicas em forma senoidal. Tais ondas, porém, podem se apresentar de forma bastante complexa, perdendo sua semelhança sinusoidal. Os padrões complexos encontrados no EEG podem ser simulados ou decompostos em um determinado número de ondas sinusoidais de diferentes frequências, amplitudes e relações de fase. Este procedimento de decomposição é conhecido como análise espectral ou análise em frequência (DUFFY *et al.*, 1999). As amplitudes dos componentes da análise espectral costumam ser expressas como valores ao quadrado da média; tal representação, em função das frequências específicas gera o espectro de potência do sinal analisado (Figura 6.8).

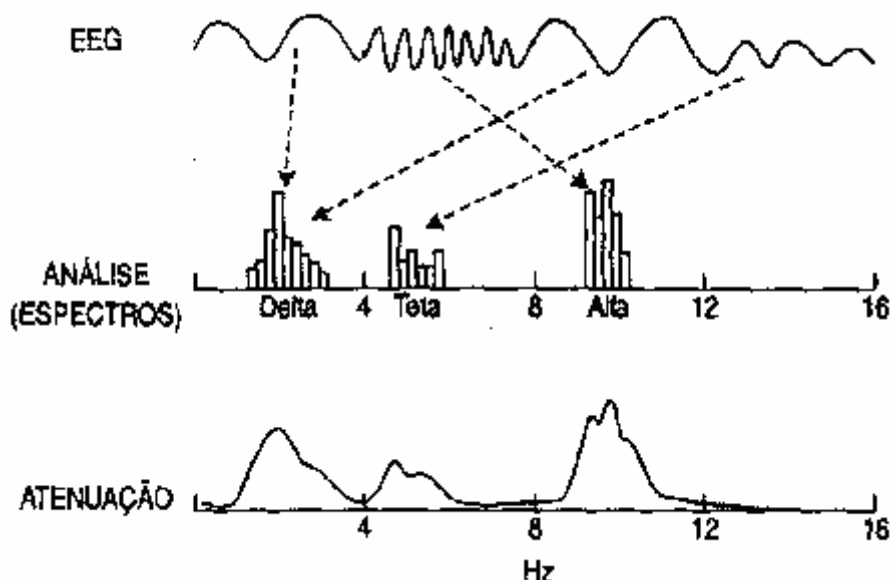


Figura 6.8: Frequências do EEG e espectro de potência (adaptado de DUFFY *et al.*, 1999).

Procedimentos baseados na Transformada de Fourier são frequentemente utilizados para a análise espectral e foram implementados no software desenvolvido por FERREIRA (1999). Para tanto se pressupõe um sinal de características estacionárias. A estacionariedade é definida como a invariância no tempo das propriedades estatísticas do sinal, o que raramente ocorre com sinais. Desta forma, para que se possa realizar a análise espectral dos sinais de EEG neonatal, utilizando-se como instrumento a Transformada de Fourier, deve-se considerar o sinal de EEG como estacionário em trechos, sendo tais trechos suficientemente curtos (com mínimo de 2 s) porque o estado da criança não se altere (MCEWEN & ANDERSON, 1975). A Transformada de Fourier finita ($X(f, T)$) de $x(t)$ é definida como:

$$X(f, T) = \int_{-T/2}^{T/2} x(t) e^{-j2\pi ft} dt, \quad (6.1)$$

onde f é a frequência e T , a duração do sinal. A transformada de Fourier de um sinal aleatório $x(t)$ gera uma variável aleatória $X(f)$. Uma condição para que a Transformada possa ocorrer é que a energia do sinal seja finita, porém, pela definição, se um sinal for minimamente estacionário sua energia é infinita. Para que se possa, portanto, utilizar tal transformada a partir de um sinal aleatório estacionário, trabalha-se com a potência do sinal, de forma a alcançar limites finitos. A partir de então, recorrendo ao Teorema de Wiener-Kintchin, o conceito de frequência pode ser introduzido e, conseqüentemente, define-se a função densidade espectral de potência (DEP), sendo esta a Transformada de Fourier da função autocorrelação para sinais fracamente estacionários. A função densidade espectral de um registro de amostras $x(t)$ de duração T , é definida como:

$$S_{xx}(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} E \left[|X(f, T)|^2 \right] \quad (6.2)$$

5.4.1 Parâmetros Espectrais de Potência

Após calibração dos valores amostrados, convertidos para unidades digitais e μV , e considerando que frequências superiores a 35 Hz não são de interesse para o estudo do EEG de fundo, os sinais de EEG nas derivações F4-P4 e F4-T4, para cada um dos RN, foram filtrados com um passa-baixas *Butterworth* aplicado em forma bidirecional (fase zero), ordem 14 e frequência de corte em 35 Hz. A seguir, efetuou-se análise espectral para séries temporais com dados faltando a partir da Transformada Discreta de Fourier (DFT) das funções de autocorrelação (Apêndice II: SIMPSON, D.M., INFANTOSI, A.F.C., BOTERO ROSAS, D.A., 2001), para trechos subseqüentes deslocados de uma amostra ($T = 0,005$ s), representando isto o valor acumulado da contribuição em potência de cada uma das frequências nas bandas delta, teta e total. Sobre as séries temporais dos parâmetros (ST) obtidas aplicou-se um filtro *anti-aliasing Butterworth* aplicado em forma bidirecional (fase zero), ordem quatro e frequência de corte 0,4 Hz, considerando que a banda compreendida entre zero e 0,4 Hz contem a informação da regulação do FSC (ZHANG *et al.* 1998). Como a estimativa das séries temporais

(potência nas bandas delta, teta e total) foi feita a uma frequência de 200 Hz; realizou-se então uma subamostragem a cada segundo, para se obter a ST de potência na banda segundo a segundo. Posteriormente, removeu-se a média para cada uma das séries temporais de parâmetros. A estimativa da potência numa determinada banda é definida por:

$$P_{banda} = \Delta f \cdot \sum_{kf=f_{inf}}^{f_{sup}} \hat{S}_{xx}(kf) \quad (6.3)$$

onde f_{inf} e f_{sup} são, respectivamente, a frequência superior e a inferior da banda em estudo, $\Delta f = 1$ Hz corresponde à resolução em frequência, $k = 0, 1, 2, \dots, N/2$, $N = 200$ amostras do EEG espaçadas de $\Delta t = 1/fs$. $\hat{S}_{xx}(kf)$ é o espectro de potência estimado por:

$$\hat{S}_{xx}(kf) = 2 \cdot |X(kf)| \cdot |X^*(kf)| \quad (6.4)$$

Onde o símbolo * indica o complexo conjugado e $|X(kf)|$ é a magnitude da DFT de trechos do EEG, calculada por:

$$X(kf) = \Delta t \sum_{i=0}^{N-1} x(i\Delta t) \cdot e^{-j \frac{2\pi k i}{N}} \quad (6.5)$$

onde i é o índice da amostra.

Na Figura 6.9, observa-se um trecho de sinal de EEG, derivação F4-T4, assim como a serie temporal do parâmetro P_{tot} , após substituição dos trechos de sinal ruim por NaNs. Na Figura 6.10, observam-se as series temporais dos parâmetros de potência para um trecho de sinal de EEG do RN #7.

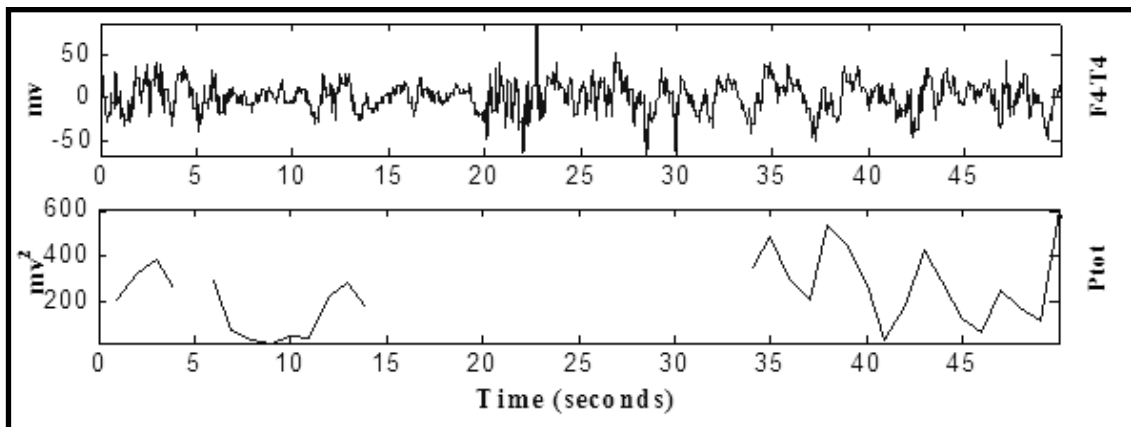


Figura 6.9 Evolução temporal do sinal EEG, derivação F4-T4, e de seu parâmetro P_{tot} , quando faltam dados RN #7.

5.4.2 Parâmetros Espectrais de Frequência

Outros parâmetros espectrais, como a frequência média (fm) em cada banda, podem ser mais sensíveis a protocolos experimentais específicos ou a disfunções do sistema nervoso central (GALHANONE,1995). A fm pode ser calculada através de:

$$fm_{banda} = \frac{\sum_{kf=f_{inf}}^{f_{sup}} [kf \cdot \hat{s}_{xx}(kf)]}{\sum_{kf=f_{inf}}^{f_{sup}} [\hat{s}_{xx}(kf)]}, \quad (6.6)$$

onde f_{inf} e f_{sup} são, respectivamente, a frequência superior e a inferior da banda em estudo, $k = 0, 1, 2, \dots, N/2$, $N = 200$ amostras do EEG espaçadas de $\Delta t = 1/fs$ e $\hat{S}_{xx}(kf)$ é o espectro de potência dado pela expressão (6.3). Além destes parâmetros, também foi calculada a frequência de borda, que é definida como a frequência abaixo da qual está contida 95% da energia do sinal.

Os resultados do pré-processamento para calcular os parâmetros de frequência a cada segundo são apresentados na Figura 6.11, onde se observa a evolução temporal da frequência média na banda total ($Fmtot$), frequência média na banda delta ($Fmdel$), frequência média na banda teta ($Fmtet$) e frequência de borda ($Fbord$) para as derivações F4-P4 e F4-T4.

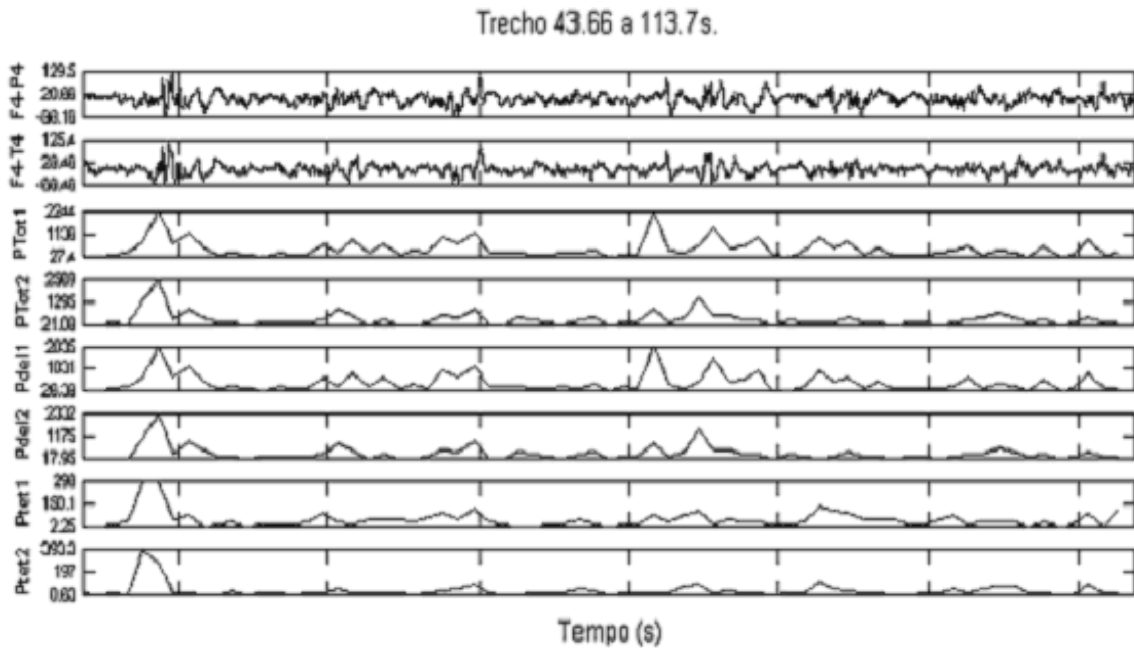


Figura 6.10 Trecho da evolução temporal do sinal EEG nas derivações F4-P4 e F4-T4 e dos parâmetros $Ptot$, $Pdel$ e $Ptet$ nas derivações F4-P4 (1) e F4-T4 (2) para o RN #7.

5.4.3 Parâmetro da Velocidade do Fluxo Sangüíneo Cerebral

A partir do envelope de frequência máxima obtido do sistema desenvolvido na *Leicester Royal Infirmary* do Reino Unido, determinou-se a transformação de unidades digitais para cm/s. Considerando que frequências superiores a 20 Hz não são de interesse para este estudo, o sinal de *VFSC* foi filtrado, utilizando um filtro passa-baixas *Butterworth*, ordem oito, bidirecional (fase zero) e frequência de corte em 20 Hz.

Durante a aquisição do sonograma, picos espúrios (duração entre 15 e 25 ms) apareceram fora da faixa da variação do envelope de frequência máxima, constituindo um problema para sua análise. Para remoção destes picos, foi empregado um procedimento automático baseado no cálculo da derivada local, identificação dos valores superiores à metade da amplitude pico a pico e interpolação linear entre as amostras inicial e final, conforme descrito por PANERAI *et al.* (1993). Na Figura 6.12, observam-se dois picos espúrios, que foram removidos, conforme mostrado no segundo canal. Para picos que não puderam ser retirados automaticamente, utilizou-se um procedimento manual de interpolação (FERREIRA, 1999).

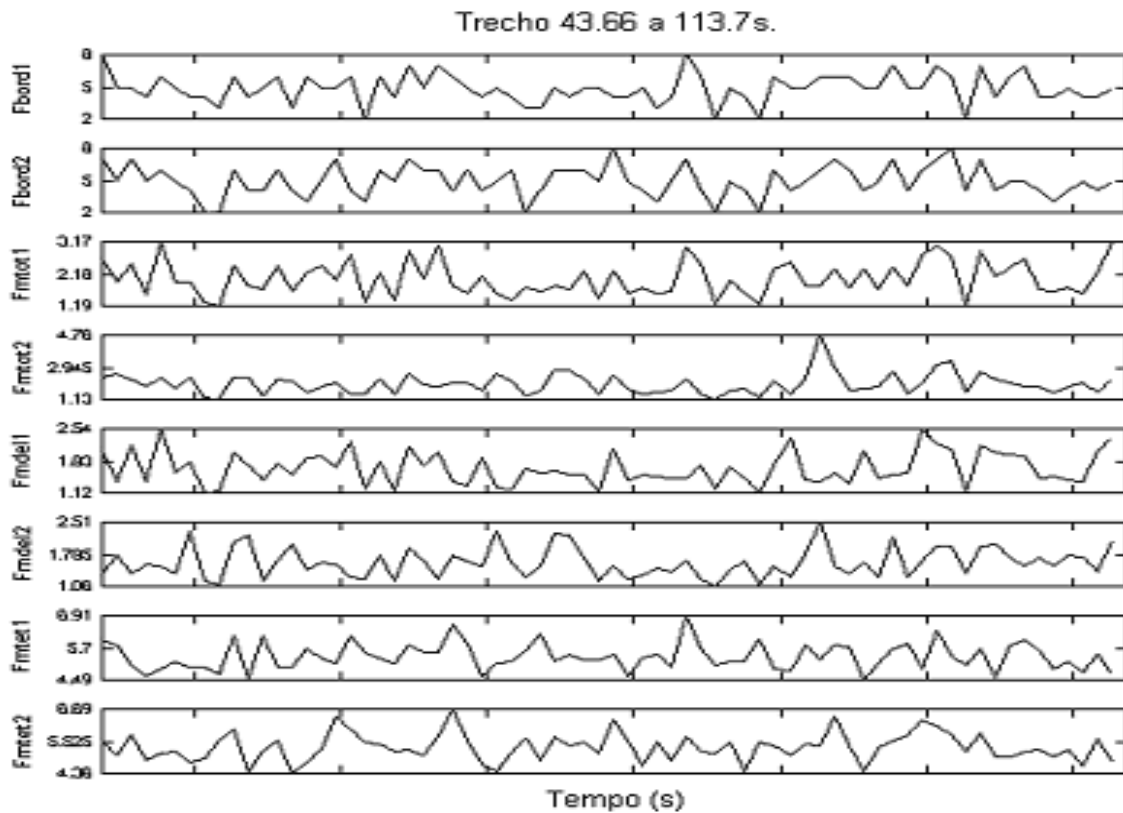


Figura 6.11 Trecho da evolução temporal dos parâmetros *Fmtot*, *Fmdel*, *Fmet* e *Fbord* nas derivações *F4-P4* (1) e *F4-T4* (2) para o RN #7.

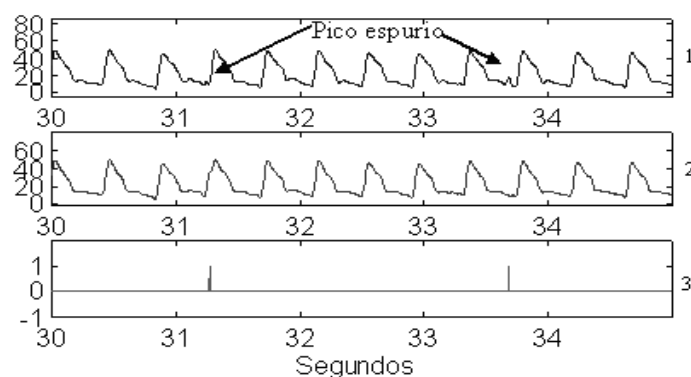


Figura 6.12 Remoção automática de picos espúrios mediante a utilização do algoritmo de PANERAI (1993).

Para a obtenção da série temporal de V_m , a cada segundo, aplicou-se, ao sinal de VFSC livre de picos espúrios, um procedimento denominado *pulse-foot seeking*, descrito por EVANS (1988), que permite a utilização de janelas de tamanho variável, de acordo com a frequência cardíaca. Este procedimento consiste de três etapas. Na primeira, o máximo da velocidade (envelope) de um dado batimento é localizado. Na segunda, a primeira derivada do envelope, a partir deste máximo, é calculada no sentido retrogrado e seu valor máximo identificado, em um intervalo de 185 ms. A terceira etapa consiste em calcular a segunda derivada em um intervalo de 100 ms a partir do máximo da primeira, ainda no sentido reverso identifica-se então o maior gradiente entre a primeira e segunda derivada. Este valor representa a taxa máxima de mudança do gradiente correspondente ao início do pulso de velocidade. Desta forma, o tamanho da janela, em cada ciclo, é definido pela diferença entre os instantes iniciais de dois pulsos subsequentes (Figura 6.13). A serie temporal de V_m , para cada batimento, é dada, então, pela média dos valores dentro desta janela.

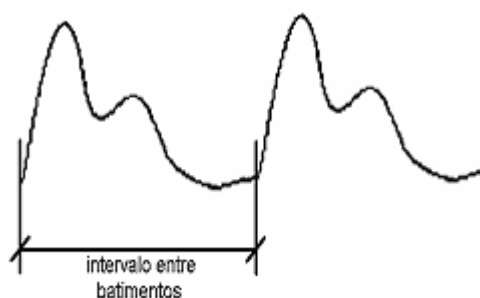


Figura 6.13 Envelope de frequência máxima com a marcação do início de cada batimento cardíaco no sinal de VFSC.

O fato destes parâmetros terem sido calculados em janelas de diferentes tamanhos implica se ter a série de V_m com valores não equidistantes no tempo. Para se obter então a V_m a cada segundo, se faz necessário executar os seguintes procedimentos: i) interpolação *spline* cúbica, ii) reamostragem a 5 Hz, que respeita a frequência de Nyquist (frequência de batimento cardíaco neonatal de até 150 bat/min ≈ 2.5 bat/s), iii) aplicação de filtro *anti-aliasing* em 0,5 Hz, iv) subamostragem a 1 Hz. Similarmente ao que foi realizado para parâmetros do EEG, a média de V_m foi removida (mVFSC). Na Figura 6.14, observa-se a envelope da VFSC e a serie temporal de V_m quando faltam dados num trecho do sinal de VFSC no RN #7.

Nas Figura 6.15 e 6.16 são mostrados exemplos das séries temporais de V_m , P_{del} e P_{tet} com dados faltando, para os RN #9 e #11, respectivamente, durante o tempo que transitam por TA e HVS. No primeiro RN observa-se na série de V_m dois trechos de características parecidas. No primeiro, evidencia-se uma tendência à diminuição durante aproximadamente 8 minutos. O segundo inicia-se logo após e apresenta características similares. A média desta série foi de 25,09 cm/seg e o desvio padrão (DP) de 2,7 cm/seg. A série da V_m deste mesmo RN durante HVS apresenta uma média maior (27,06 cm/seg) com um DP menor (1,7 cm/seg), não exibindo a tendência notada na série de V_m durante o TA. No RN #11 evidencia-se claramente, durante HVS, uma tendência ao aumento. Outras observações similares às do RN #9 também podem ser feitas (Figura. 6.15 e Tabela 6.2).

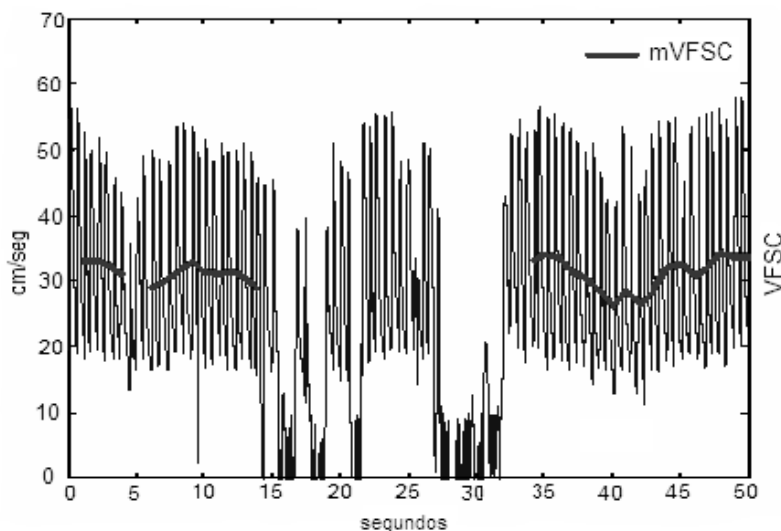


Figura 6.14 Evolução temporal do sinal de VFSC e da serie temporal de seu parâmetro V_m quando faltam dados (RN #7)

Por outro lado, nas séries temporais de potência pode-se comprovar que *Pdel* durante TA para o RN #9 tem uma média menor que durante HVS (Tabela 6.2). Para o RN #11 estas observações não são validas, no entanto, nos últimos 20 s da ST evidencia-se um acréscimo na potência deste parâmetro. Na *Ptet* nota-se um acréscimo da potência média durante TA, para os dois RN (Tabela 6.2).

5.5 Resultados

Inicialmente, na evolução temporal dos parâmetros de potência, nota-se para uma mesma derivação que a série temporal de *Pdel* apresenta características similares a de *Ptot* (Figura. 6.10), observação esta já apontada em trabalhos anteriores (ROSAS *et al.*, 2003, SIMPSON *et al.*, 2001, SIMPSON *et al.*, 2005). Tal constatação pode também ser feita para todos os trechos de um mesmo RN e para o conjunto destes durante TA e HVS. No que tange aos parâmetros espectrais de frequência (Figura 6.11), não é evidente a similaridade da evolução temporal para uma mesma derivação.

Tabela 6.2 Médias da evoluçãotemporal dos parâmetros do EEG e da VFSC durante sono quieto

RN	TA						HVS					
	<i>Vm</i>		<i>Pdel</i>		<i>Ptet</i>		<i>Vm</i>		<i>Pdel</i>		<i>Ptet</i>	
	<i>média</i>	<i>DP</i>	<i>média</i>	<i>DP</i>	<i>média</i>	<i>DP</i>	<i>média</i>	<i>DP</i>	<i>média</i>	<i>DP</i>	<i>média</i>	<i>DP</i>
9	25,09	2,7	358,62	271,8	35,01	32,0	27,06	1,74	416,95	389,9	32,81	25,4
11	23,16	1,7	533,53	479,3	61,04	60,3	26,46	1,98	352,13	276,4	35,92	29,2

Quanto à *VFSC*, o parâmetro *Vm* parece ser o mais robusto, tendo sido utilizado por FERREIRA (1999), ROSAS (1999, 2003) e SIMPSON *et al.* (2001, 2005). No presente trabalho, a *Vm* foi também usada como parâmetro para análise do FSC em RN durante os padrões TA e HVS do sono quieto.

As séries temporais de *Vm* em TA apresentaram tendência a diminuir ao longo do tempo. Tal tendência não foi observada em *Vm* durante HVS, aspecto este apontado por FERREIRA (2005). A variação dos valores de *Vm* entre os dois padrões de sono quieto poderia ser explicada pela variabilidade inter-individual da idade gestacional, em particular devido a casuística do presente estudo incluir RN com até 72 horas de vida. Esta interpretação baseia-se em YOSHIDA *et al.* (1991), os quais descreveram maiores valores de *Vm* na artéria cerebral média de RN pré-termo e a termo nos primeiros dias de vida. MRAOVICHTH & SERCOMBE (1996), investigando os estados de vigília e

sono ativo, concluíram que maiores velocidades de FSC seriam requeridas quando mais intensa fosse a atividade elétrica cerebral.

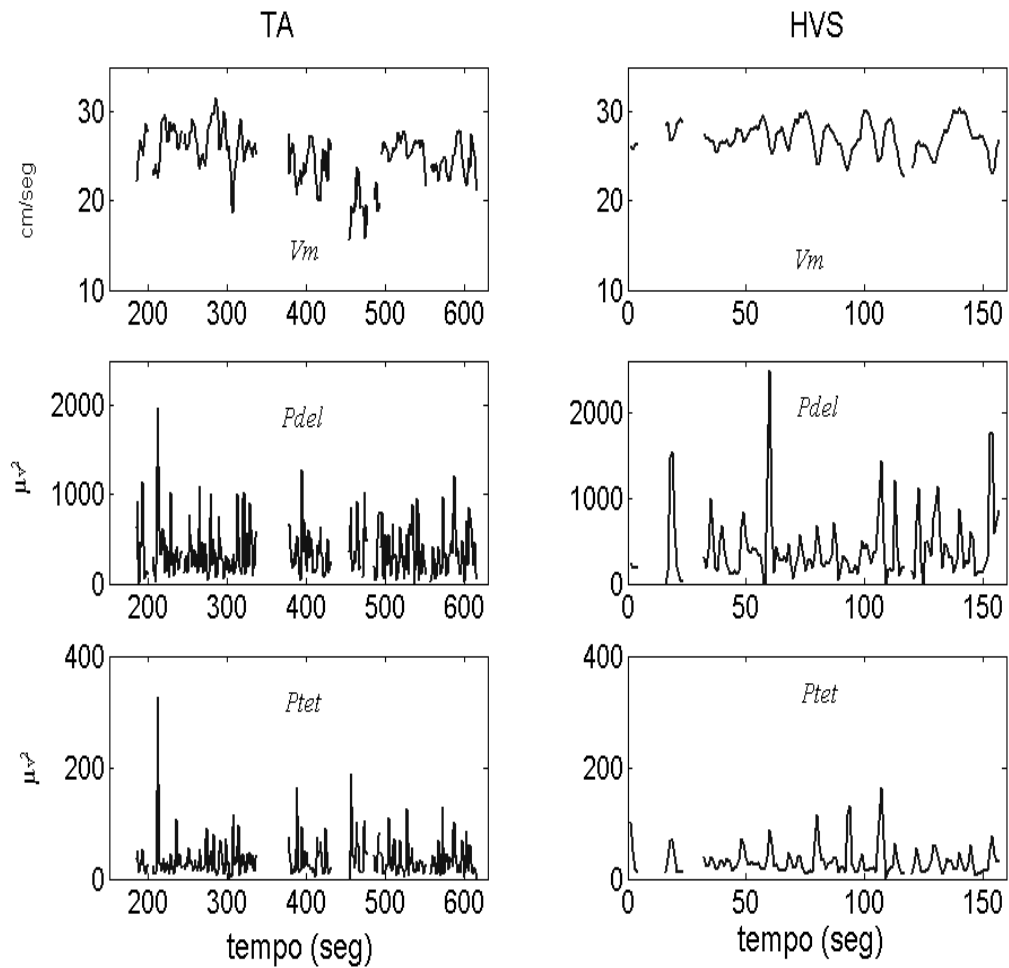


Figura 6.15 Observam-se as series temporais com dados faltando de *Vm*, *Pdel* e *Ptet* do RN #9 durante TA e HVS.

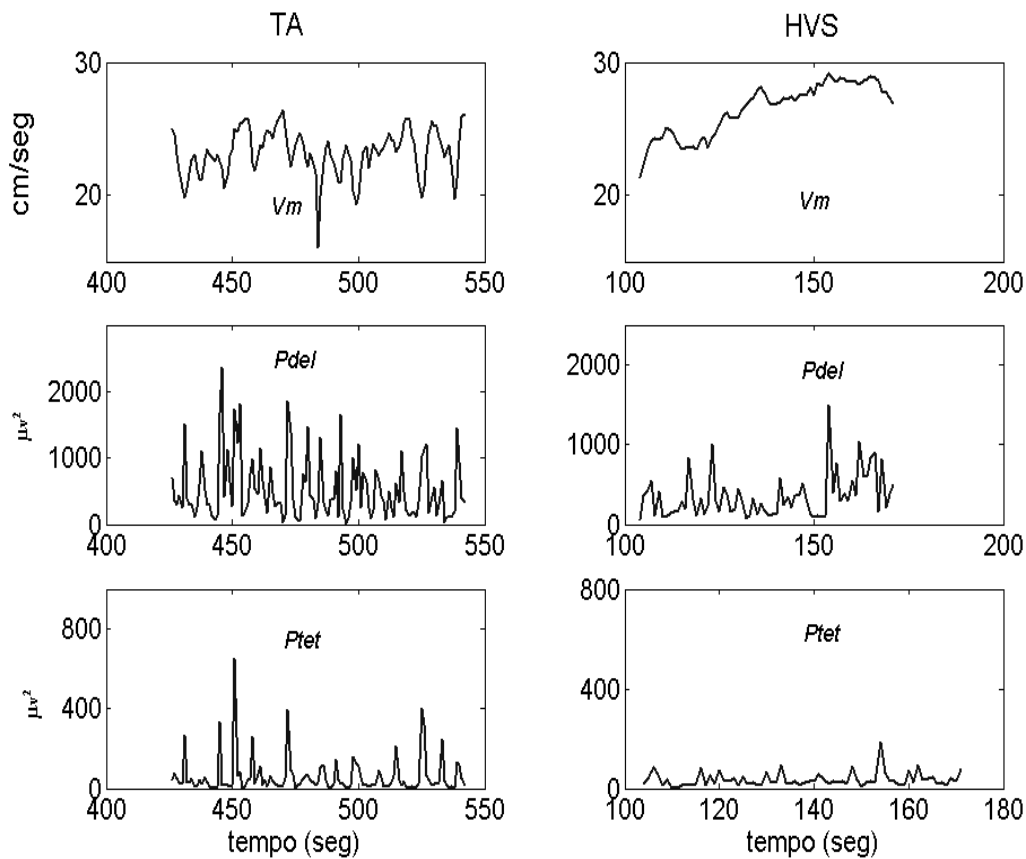


Figura 6.16 Observam-se as series temporais com dados faltando de *Vm*, *Pdel* e *Ptet* do RN #11 durante TA e HVS.

Para o sono quieto (padrões TA e HVS), conforme apontado por NIEDERMEYER (1999a), o TA se caracteriza por disparos quasi-periódicos de elevada amplitude (50 a 200 μV) alternado com atividade de baixa amplitude (20 a 50 μV), enquanto que HVS apresenta maiores amplitudes ($>200 \mu\text{V}$) embora com ondas de frequências próximas às de TA. Diante de tal observação, poder-se-ia dizer que a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (e por conseqüência, a demanda metabólica) seria superior em HVS do que em TA.

Para o RN #9 da casuística em estudo, observou-se aumento da potência média de delta quando da passagem do padrão de sono de HVS para TA (Tabela 6.2). Tal evidência não foi observada no RN #11, talvez devido a sua menor idade gestacional e, portanto, menor maturação do sistema nervoso. Tais evidências concordam com o descrito por MERICA *et al.* (1997), os quais, ao analisarem 24 registros do EEG durante o aprofundamento do sono quieto, observaram diminuição da potência na banda delta, atribuído este decréscimo a um aumento na hiperpolarização das células que formam parte da rede cortico-talâmica que controla o sono. Assim, provavelmente, existiria um

mecanismo relacionado ao metabolismo cerebral que dependeria da idade gestacional para atuar corretamente.

Em relação à evolução temporal de *Ptet* durante HVS e TA, observou-se para estes dois RN um aumento da potência média durante TA. Esta constatação concorda com as de MRAOVICTH e SERCOMBE (1996), os quais propuseram a existência de um mecanismo neurogênico de controle do FSC que não estaria relacionado ao metabolismo cerebral. Os achados do presente trabalho sugerem a banda teta como a provável faixa oscilatória em que este mecanismo exerceria a sua função.

Embora o FSC adquirido com ultra-som Doppler tenha permitido estudar a evolução temporal desta variável fisiológica em recém-nascidos, o sistema ainda apresenta dificuldade de operação. O transdutor em forma de disco parece ser mais eficiente que o de caneta, pois pode ser fixado na cabeça do RN com maior facilidade, diminuindo, assim, a perda de sinal.

CAPÍTULO 6

ESTIMATIVA DA CORRELAÇÃO CRUZADA: EEG x VFSC

Entre as séries temporais dos parâmetros do EEG (PEEG) tanto de potência (PP_{EEG}) como de frequência (PF_{EEG}) e a velocidade média do FSC, pode-se estudar a sua relação linear no tempo por meio da função correlação cruzada normalizada (FCC). Quando o valor é elevado (entenda-se o valor como próximo a 1), pode-se afirmar que a variação do P_{EEG} no tempo é acompanhada quase de forma idêntica pela V_m , mas com um determinado atraso.

FERREIRA (1999) e SIMPSON *et al.* (2001) apontam a FCC como um bom estimador da relação temporal existente entre as variações do FSC e a potência dos osciladores neurológicos nas bandas eletroencefalográficas correspondentes a delta e teta. Estes por sua vez, e no mesmo trabalho, desenvolveram uma técnica que permite obter a FCC e a função de autocorrelação (AC) quando faltam dados. Desta forma a FCC e a AC podem ser estimadas por:

$$\hat{FCC}_{V_m, PEEG}[l] = \frac{\hat{R}_{V_m, PEEG}[l]}{\sqrt{\hat{R}_{V_m, V_m}[0] \cdot \hat{R}_{PEEG, PEEG}[0]}} \quad (7.1)$$

onde,

$$\hat{R}_{V_m, PEEG}[l] = \frac{1}{N-l} \cdot \sum_{i=0}^{N-l-1} [V_m[i] - \bar{V}_m] \cdot [PEEG[i+l] - \bar{PEEG}] \quad (7.1a)$$

$$\hat{R}_{V_m, V_m}[0] = \frac{1}{N-l} \cdot \sum_{i=0}^{N-l-1} [V_m[i] - \bar{V}_m]^2 \quad (7.1b)$$

$$\hat{R}_{PEEG, PEEG}[0] = \frac{1}{N-l} \cdot \sum_{i=0}^{N-l-1} [PEEG[i+l] - \bar{PEEG}]^2 \quad (7.1b)$$

\hat{R} representa a estimativa da correlação cruzada entre as séries temporais determinadas no sub-índice; l é o *lag* ou atraso (em amostras) entre estas duas séries e N o número total de amostras utilizadas, assim $N-l$ é o número total de amostras válidas para a estimativa de \hat{R} . Esta expressão é então uma estimativa não-tendenciosa da correlação cruzada (SIMPSON *et al.* 2001).

6.1 Correlação entre séries temporais com dados faltando:

6.1.1 Parâmetros do EEG x FSC

A partir das séries dos parâmetros obtidos neste trabalho, conforme descrito no capítulo anterior, foram estimadas as FCC entre a Vm e os PEEG. Para definir os atrasos, foi adotado o descrito por URSINO *et al.* (1998) quando sugere que atrasos ou *lags* de até $\pm 20s$ (atrasos negativos significam que o parâmetro do EEG encontra-se adiantado em relação à Vm) são suficientes para analisar a relação que existe entre o EEG e o FSC.

Nos casos em que foi obtida mais de uma gravação por RN no mesmo padrão eletroencefalográfico, a média das $F\hat{C}C$ foi calculada e utilizada para representar o respectivo RN. Na Figura 7.1 observam-se as $F\hat{C}C$ obtidas entre os PP_{EEG} e Vm de 13 RN durante TA. Ressalta-se a mediana da $F\hat{C}C$ (mFCC) a qual atinge o maior valor absoluto em torno do *lag* -5 s em todos os PP_{EEG} . Também se observa que os maiores valores da mFCC no entanto baixos, são atingidos tanto em $Ptet$ F4-P4 como em $Ptet$ F4-T4 (0.189 e 0.243). Nos parâmetros de frequência, evidencia-se uma elevada variabilidade interindividual, com uma mFCC apresentando valores muito próximos de zero, independentemente do atraso considerado (Figura 7.2). Durante HVS e para os parâmetros de potência observou-se uma alta variabilidade interindividual, com o máximo da mFCC próximo de zero, e em diferentes atrasos, no entanto na morfologia observam-se semelhanças à mFCC entre os PP_{EEG} e Vm durante TA (Figura 7.3). A Figura 7.4 descreve o comportamento dos parâmetros da frequência, sobre os quais, observações similares às de TA podem ser feitas.

Para estabelecer o nível de significância do pico observado nas $F\hat{C}C$ foi utilizada a metodologia implementada por FERREIRA (1999) e SIMPSON *et al.* (2001), a qual se fundamenta na simulação de Monte Carlo. Nesta, pode-se observar a seguinte seqüência: 1) Tomam-se as séries temporais dos PEEG e de Vm com dados faltando, para em seguida estimar o espectro de amplitude (EA), 2) Geram-se 500 espectros de fase aleatória independentes, 3) A partir do EA e dos espectros de fase obtêm-se 499 sinais simulados não correlacionados por meio da transformada inversa discreta de Fourier, 4) calculam-se as $F\hat{C}C$ dos 499 pares de sinais simulados, 5) Os máximos da $F\hat{C}C$ original são comparados com a distribuição das $F\hat{C}C$ simuladas e 6) A fração de

máximos simulados que fica além do valor original calculado estima o valor-p (Figura. 7.5).

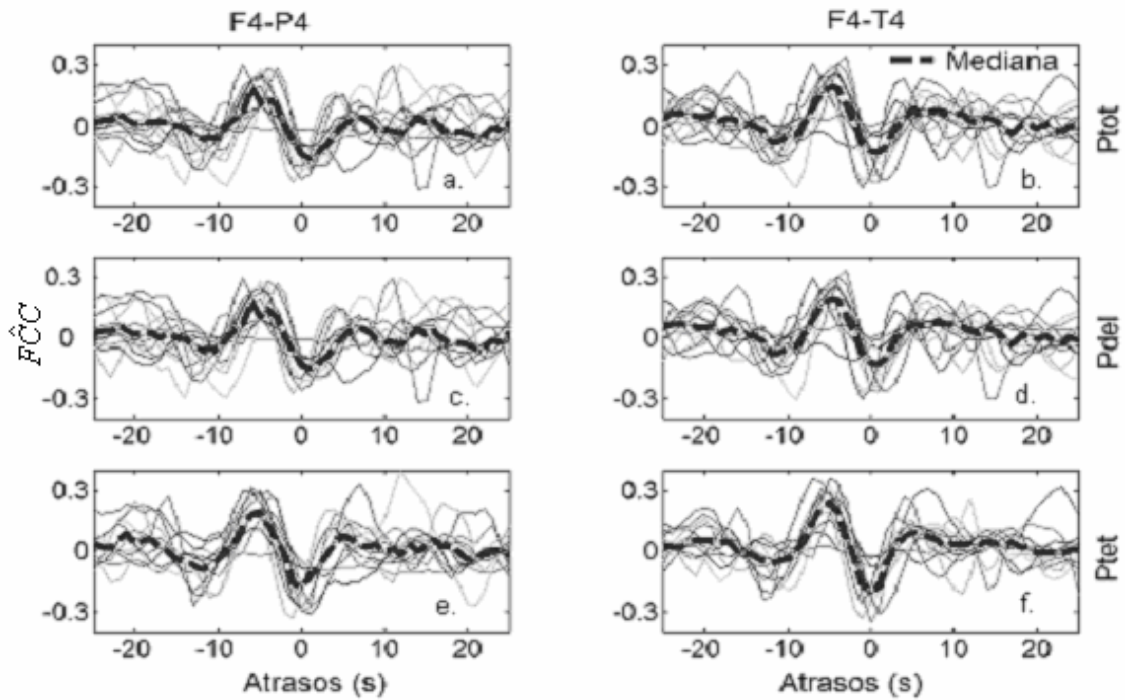


Figura 7.1 Correlogramas de 13 RN e suas médias durante TA para *Ptot* F4-P4 (a.), *Ptot* F4-T4 (b.), *Pdel* F4-P4 (c.), *Pdel* F4-T4 (d.), *Ptet* F4-P4 (e.) e *Ptet* F4-T4 (f.)

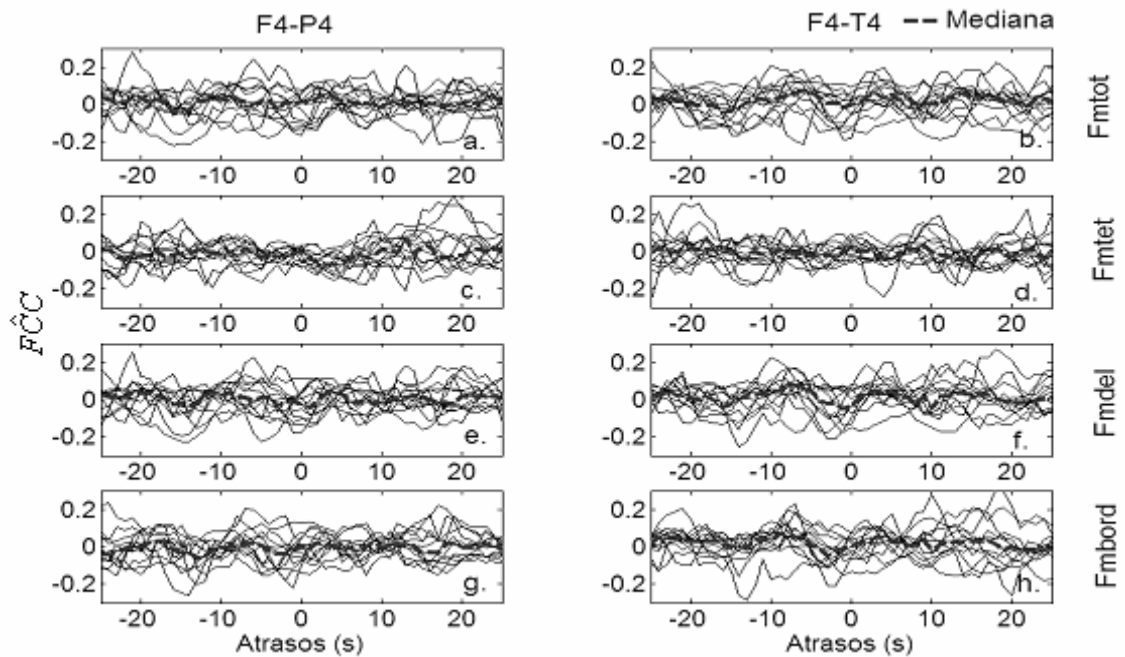


Figura 7.2 Correlogramas de 13 RN e suas médias durante TA para *Fmtot* F4-P4 (a.), *Fmtot* F4-T4 (b.), *Fmtet* F4-P4 (c.), *Fmtet* F4-T4 (d.), *Fmdel* F4-P4 (e.) e *Fmdel* F4-T4 (f.), *Fbord* F4-P4 (g.), *Fbord* F4 - T4 (h.).

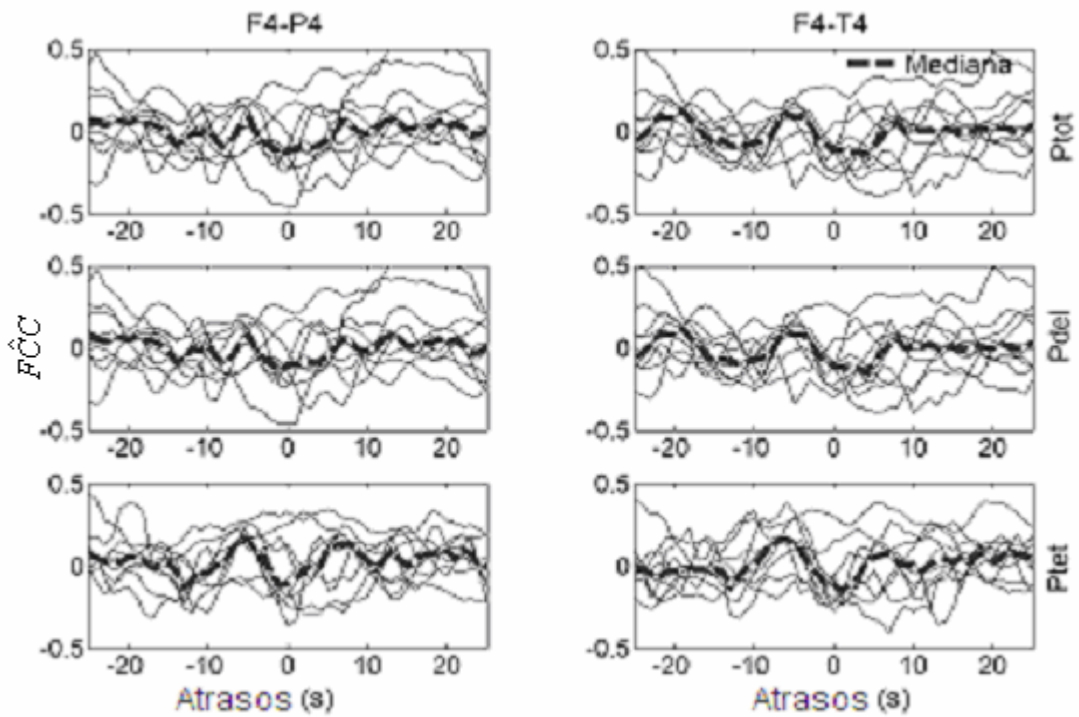


Figura 7.3 Correlogramas de 10 RN e suas médias durante HVS para P_{tot} F4-P4 (a.), P_{tot} F4-T4 (b.), P_{del} F4-P4 (c.), P_{del} F4-T4 (d.), P_{tet} F4-P4 (e.) e P_{tet} F4-T4 (f.).

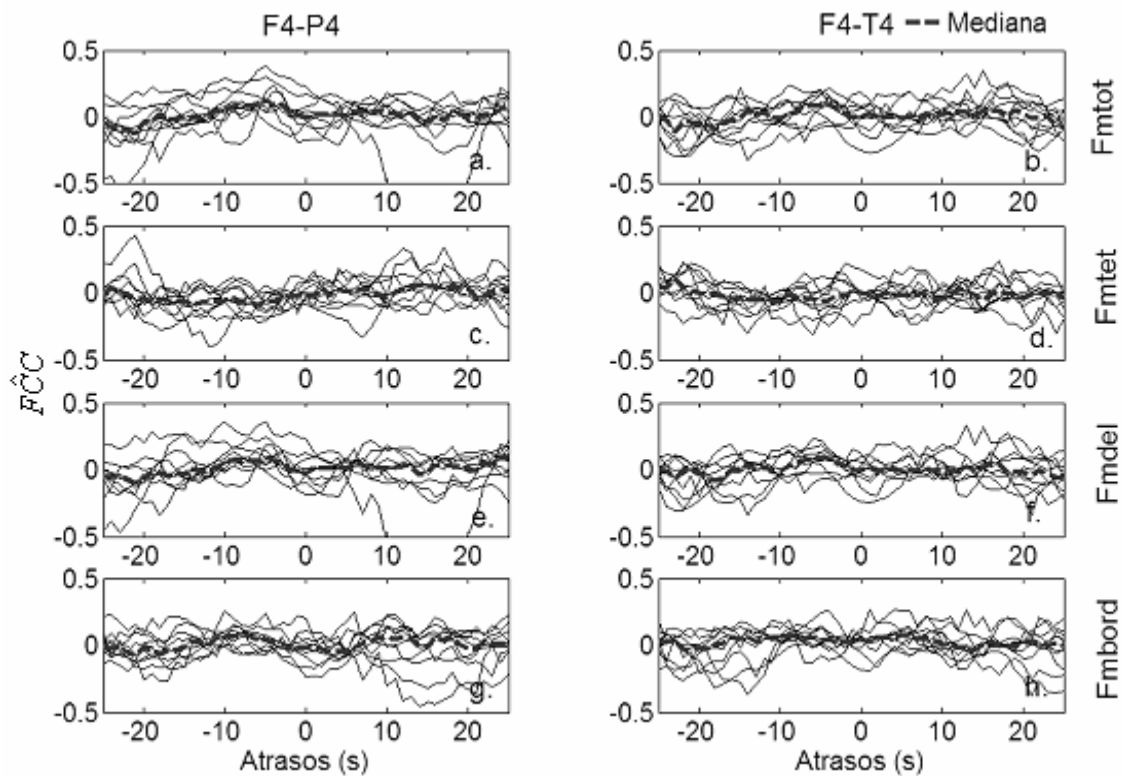


Figura. 7.4 Correlogramas de 10 RN e suas médias durante TA para Fmtot F4-P4 (a.), Fmtot F4-T4 (b.), Fmtet F4-P4 (c.), Fmtet F4-T4 (d.), Fmdel F4-P4 (e.) e Fmdel F4-T4 (f.), Fbord F4-P4 (g.), Fbord F4-T4 (h.).

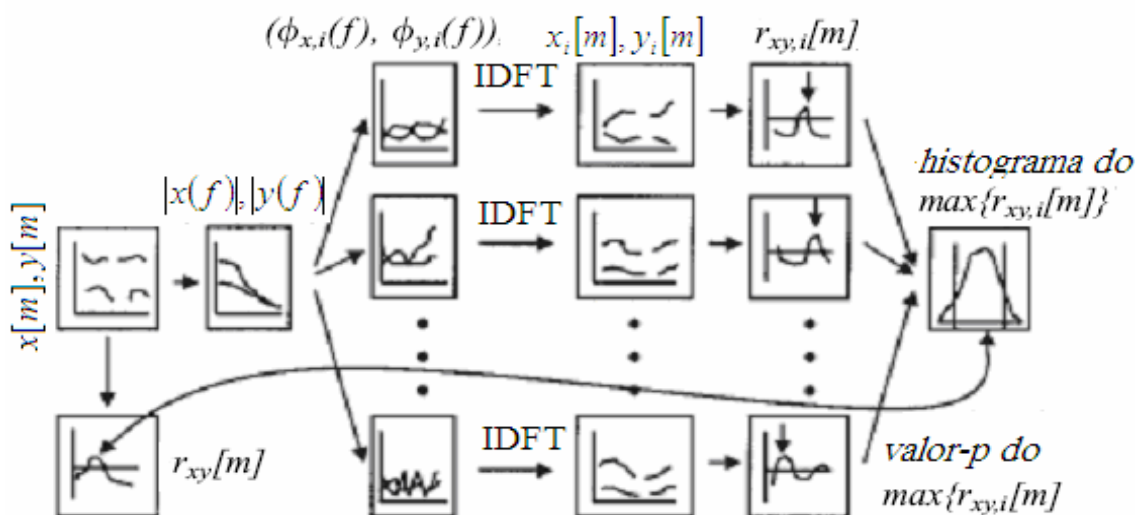


Figura. 7.5 Gráficos da metodologia implementada para a determinação da significância estatística do máximo da FCC original. $x[m], y[m]$ representa as séries temporais dos parâmetros obtidos do EEG e da VFSC, $|x(f)|, |y(f)|$ corresponde aos espectros de amplitude (EA) dos sinais originais. $\Phi_{x,i}(f), \Phi_{y,i}(f)$ são os 499 pares de espectros de fase simulados. Estes espectros por meio da IDFT permitem obter os sinais simulados $(x_i[m], y_i[m])$. Assim, as FCC $(r_{xy,i}[m])$ dos sinais simulados são calculadas e seu histograma obtido. Posterior comparação do máximo da FCC original $(r_{xy}[m])$ com o histograma do máximo das FCC simuladas permite obter o valor-p (extraído de SIMPSON *et al.* 2001).

Na tabela 7.1 observa-se que em $Ptet$ (F4-T4) durante TA os picos máximos da $F\hat{C}C$ têm moda em -5 s e foram significativos ($p \leq 0.05$) pelo menos em um trecho para onze dos treze RN (84,6%). Nos outros parâmetros e na outra derivação a porcentagem destes com trechos significativos foi menor.

Durante HVS a moda ocorreu em torno de -5s e a porcentagem de RN em todos os parâmetros foi baixa, sendo que, novamente $Ptet$ (F4-T4) atingiu o maior valor (40%) dos RN com pelo menos um trecho significativo.

6.2 Significância estatística da função correlação cruzada normalizada

Perda esporádica de dados é um problema extremamente comum dentro do processamento de sinais biológicos, até mesmo quando estes são obtidos com o maior cuidado possível. A técnica aqui implementada permite extrair informação útil destes sinais que, em outras situações, teriam sido descartados. A técnica de Monte Carlo simula sinais com as características estatísticas apropriadas, sendo o método conhecido tecnicamente como “*surrogate data*” (THEILER *et al.*, 1992 e SIMPSON *et al.*, 2001).

A detecção alcançada com estas simulações foi quase idêntica à obtida pela transformação normalizada. No entanto a taxa de falsos positivos aumenta quando diminui o número de amostras validas (<50%) para a $F\hat{C}C$ (SIMPSON *et al.* 2001).

O excesso na taxa de falsos positivos pode ser devido à falta de informação (amostras) para a estimação dos espectros de amplitude a partir das autocorrelações. Para resolver este problema THEILER e PRICHARD (1996) propõem a utilização da modelagem ARMA, sendo que a escolha da ordem merece atenção especial (SIMPSON *et al.* 2001). Variações nos padrões da VFSC nos diferentes estados do sono têm sido registradas em adultos (KLINGELHÖFER *et al.*, 1995) e em neonatos (FERRARI *et al.*, 1994), mas, como aporte ao conhecimento, este trabalho é o primeiro que estuda a correlação entre a VFSC e a atividade espontânea do EEG neonatal em um determinado estado de sono durante os diferentes padrões eletroencefalográficos que o caracterizam.

Todos os PP_{EEG} apresentaram, em suas correlações médias, uma morfologia similar, apontando a existência de uma associação, que, embora seja baixa, é mais significativa estatisticamente que a obtida para parâmetros de frequência. Dentre os PP_{EEG}, destaca-se *Ptet* (F4-T4) durante TA por ter a maior mFCC (0,243) e um número elevado de casos significativos. A baixa correlação observada nas $F\hat{C}C$ pode ser explicada, provavelmente, pela presença simultânea dos diversos mecanismos que agem na regulação do FSC (MRAOVICHTH & SERCOMBE, 1996; ROSAS *et al.* 1999 e 2003).

Durante TA observa-se a existência de maiores correlações entre a atividade neuronal e o FSC. É provável que o aumento nestas seja devido à diminuição das atividades encefálicas altas, o que permitiria observar melhor a atividade elétrica dos centros neuronais que controlam as funções cardiovasculares. Este achado esta de acordo com o descrito por KAREL *et al.* (2003) que apontam para uma diminuição da potência do EEG do RN quando este transita no sono quieto TA. Uma outra opção pode se associar ao observado por BLABER *et al.* (1997) e ROSAS *et al.* (2003) quando descrevem a existência de um provável mecanismo neural que controlaria o FSC com atrasos de poucos segundos.

Este seria mais evidente durante TA, posto que os outros mecanismos de controle do FSC se tornariam menos eficientes nesta fase do sono. O mecanismo neurogênico surge, então, como o principal candidato a explicar estes resultados, pois o aumento

prévio da potência dos osciladores neuronais (5s) na banda teta ocasionaria uma mudança no FSC.

Finalmente, pode-se dizer que a série temporal do parâmetro $Ptet$ (F4 - T4) apresenta os maiores indícios da existência de uma correlação entre o EEG de fundo e o FSC. Assim, $Ptet$ (F4-T4) foi selecionado para análise no domínio da frequência.

Tabela 7.1 Função correlação cruzada normalizada e sua significância estatística em 21 RN durante sono quieto na derivação F4-T4

<i>RN/Trecho</i>	<i>F\hat{C}C</i> entre <i>Ptet</i> e <i>Vm</i> (TA)				<i>F\hat{C}C</i> entre <i>Ptet</i> e <i>Vm</i> (HVS)			
	<i>%</i>	<i>P</i>	<i>máximo</i> <i>r</i>	<i>atrasos</i> <i>(s)</i>	<i>%</i>	<i>p</i>	<i>máximo</i> <i>r</i>	<i>atrasos</i> <i>(s)</i>
1 / 1	63,6	0,34	0,033	-7	=====	=====	=====	=====
1 / 2	47,8	0,11	0,164	-6	=====	=====	=====	=====
2 / 1	53,6	0,34	0,018	-6	=====	=====	=====	=====
3 / 1	45,2	0,00	0,362	-7	=====	=====	=====	=====
4 / 1	90,8	0,05	0,280	-6	=====	=====	=====	=====
4 / 2	49,9	0,00	0,265	-7	=====	=====	=====	=====
5 / 1	88,6	0,00	0,304	-6	=====	=====	=====	=====
6 / 1	80,8	0,01	0,318	-5	=====	=====	=====	=====
7 / 1	99,0	0,00	0,253	-5	=====	=====	=====	=====
7 / 2	89,9	0,01	0,274	-4	=====	=====	=====	=====
8 / 1	79,9	0,00	0,153	-5	=====	=====	=====	=====
8 / 2	65,0	=====	=====	=====	83,4	0,00	0,293	-5
9 / 1	100	0,01	0,290	-4	=====	=====	=====	=====
9 / 2	98,0	=====	=====	=====	100	0,06	0,341	-3
10/1	100	0,00	0,297	-5	=====	=====	=====	=====
11/1	77,0	=====	=====	=====	85,5	0,03	0,332	-10
11/2	69,4	0,01	0,194	-5	=====	=====	=====	=====
12/1	38	0,00	0,479	-5	=====	=====	=====	=====
12/2	82,1	0,06	0,249	-4	=====	=====	=====	=====
13/1	100	0,01	0,243	-5	=====	=====	=====	=====
14/1	63,0	=====	=====	=====	83,1	0,06	0,149	0
15/1	74,0	=====	=====	=====	43,1	1,00	0,175	-6
16/1	63,6	=====	=====	=====	85	0,68	-0,043	0
17/1	72,7	=====	=====	=====	100	0,64	-0,052	-5
18/1	55,6	=====	=====	=====	100	0,08	0,149	-4
19/1	61,2	=====	=====	=====	100	0,05	0,181	-6
20/1	67,9	=====	=====	=====	100	0,00	0,384	-6

CAPÍTULO 7

A COÊRENCIA ESPECTRAL ENTRE O EEG (*Ptet*) E O FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL

A função densidade espectral de potência (DEP) e a Magnitude Quadrática da Coerência (MSC) permitem investigar o comportamento dos sinais biológicos no domínio da frequência. Como descrito no capítulo anterior, a correlação entre as séries temporais de *Ptet* em F4-T4 e as de *Vm* do FSC resultaram em um número elevado de casos significativos, sugerindo a existência de uma correlação entre o EEG de fundo e o FSC. Neste sentido, é fundamental investigar a possível associação entre estas variáveis biológicas no domínio da frequência.

7.1 Estimando as densidades espectrais de potência DEP de *Ptet* e *Vm*

A DFT é apontada como o método mais comumente utilizado para obter a DEP de um sinal. Uma vez que este método para ser aplicado requer todas as amostras em cada janela de tempo (CARTER *et al.* 1973), o mesmo torna-se um instrumento inviável para a análise dos sinais coletados neste trabalho. Então, para resolver este problema e obter a DEP de *Ptet* e *Vm* foi aplicado o teorema de Wiener-Khintchin, que se baseia na aplicação da DFT às funções de autocorrelação dos respectivos sinais (MARPLE, 1987, SIMPSON *et al.*, 2005). Em essência, esta é a base do método desenvolvido neste trabalho para estimar a coerência entre os sinais de *Ptet* e *Vm* quando faltam dados (Apêndice II: SIMPSON, D.M., BOTERO ROSAS, D.A., INFANTOSI, A.F.C., 2005). FERREIRA (1999) e SIMPSON *et al.* (2001) descreveram em seus trabalhos uma metodologia para obter as funções de autocorrelação e função correlação cruzada normalizada de sinais quando faltam dados. Isto possibilitou a obtenção das autocorrelações de *Ptet* e *Vm* durante o TA e HVS a partir dos sinais coletados (Apêndice III: SIMPSON, D.M., INFANTOSI, A.F.C., 2001).

Na Figura 8.1 apresenta-se a mediana da DEP de *Ptet* F4-T4 durante TA. Nesta, o maior valor é atingido em 0,10 Hz ($3458,5 \mu\text{V}^2/\text{Hz}^2$) e a maior concentração de energia observada na banda das baixas frequências (BF = 0,08 Hz – 0,2 Hz) descritas por ZHANG *et al.* (2002). Durante HVS o máximo valor é atingido em 0,18 Hz

($1918,7 \mu\text{V}^2/\text{Hz}^2$), sendo que a banda das BF apresenta energias similares em todas as frequências que a compõem. Adicionalmente, neste mesmo padrão, e, ao se comparar com TA observa-se uma diminuição da energia nas frequências desta banda, sendo a mais acentuada em 0,10 Hz ($1676,8 \mu\text{V}^2/\text{Hz}^2$).

Com respeito à mediana da DEP na V_m durante TA, o máximo da atividade oscilatória ocorre em 0,04 Hz atingindo um valor de $18,46 (\text{cm}/\text{seg})^2/\text{Hz}^2$. Durante HVS observa-se um aumento da energia nas muito baixas frequências (MBF = 0,02 - 0,08 Hz) apontadas por ZHANG *et al.* (2002), especialmente em 0,06 Hz, onde atinge um valor de $24,7 \text{ cm}/\text{seg}^2 \cdot \text{Hz}^2$. Adicionalmente, e ao se comparar novamente com TA, comprova-se que, nas baixas frequências, a energia se mantém estável, sendo 0,10 Hz a única frequência que registra um ligeiro aumento ($0,17 \text{ cm}^2/\text{seg}^2$).

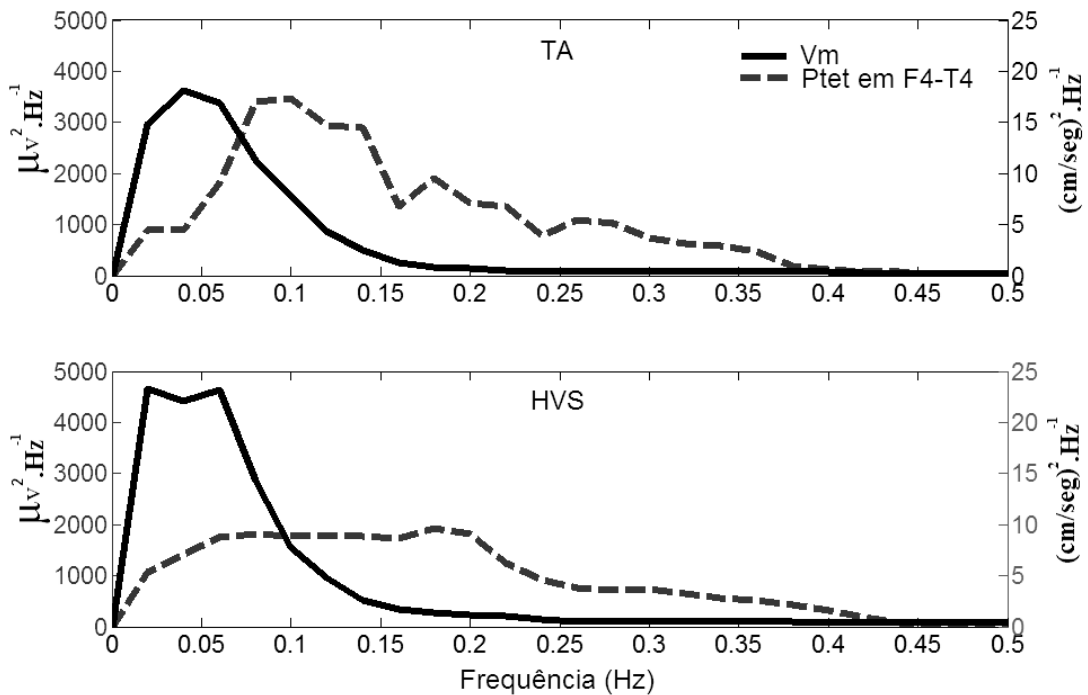


Figura. 8.1 Medianas das DEP das séries temporais dos parâmetros P_{tet} e V_m durante TA e HVS

7.2 Estimação da função magnitude quadrática da coerência (MSC)

No domínio da frequência a relação linear entre duas séries temporais é estudada a partir da estimativa da MSC. Neste trabalho foram escolhidas as series de P_{tet} e V_m pelos motivos apontados no capítulo 6. Assim, a MSC pode ser definida como:

$$MSC(f) = \frac{|P_{V_m, P_{tet}}(f)|^2}{P_{V_m, V_m}(f) \cdot P_{P_{tet}, P_{tet}}(f)} \quad (8.1)$$

onde $P_{V_m, V_m}(f)$ e $P_{Ptet, Ptet}(f)$ são as DEP dos sinais V_m e $Ptet$, respectivamente e $P_{V_m, Ptet}(f)$ de seu espectro cruzado.

Após obter as autocorrelações e correlação cruzada pelo método descrito anteriormente no Capítulo 7, se observa a presença de um *leakage* espectral, o qual recebeu tratamento com uma janela Hanning, também conhecida como *lag - window* (MARPLE, 1987). Então, a $\hat{P}_{v_m, ptet}(f)$ foi obtida por:

$$\hat{P}_{V_m, Ptet}(f) = DFT\{\hat{R}_{V_m, Ptet}[l] \cdot w[l]\} / fs_c, \quad (8.2)$$

onde $w[l]$ é a lag-window, e $fs_c=1s$ é a frequência de amostragem da função correlação cruzada. Posteriormente e visando o estudo do comportamento da coerência foi calculada a mediana da MSC e os quartis durante TA e HVS. Na Figura 8.2a evidencia-se em TA um pico em torno de 0,10 Hz com valor mediano de 0,385. Entretanto, durante HVS (Figura. 8.2b) notam-se dois picos, o primeiro nas muito baixas frequências (valor de 0,226 em 0,02 Hz) e o segundo nas baixas frequências (valor de 0,151 em 0,1 Hz). Com respeito aos valores-p, concentrou-se a atenção na banda das baixas frequências, por que esta é apontada como a faixa em que se encontraria o controle neurológico do FSC (ZHANG *et al*, 2002). Durante TA (Figura 8.2c) observa-se claramente o mínimo do valor - p na mesma banda de frequências em que se encontram os valores medianos com $p \leq 0,05$. Em HVS (Figura 8.2d) o valor-p mediano tem valores elevados tanto na banda das muito baixas frequências como das baixas frequências, no entanto merece destaque o mínimo do valor mediano ocorrendo em torno de 0,1 Hz.

7.3 Determinação da Significância Estatística

Testes de significância para o estimador convencional da coerência têm sido bem estabelecidos. No entanto, estes não podem ser adaptados aos casos em que faltam dados. Para resolver este problema SIMPSON *et al.* 2005 implementaram uma nova metodologia baseada na modelagem autoregressiva e no método de Monte Carlo (Apêndice II: SIMPSON, D.M., BOTERO ROSAS, D.A., INFANTOSI, A.F.C., 2005).

7.3.1 Modelagem autoregressiva na geração dos sinais simulados de $Ptet$ e V_m

A modelagem autoregressiva (AR) aplicada a uma seqüência de dados não correlacionados pode gerar séries estruturadas que respeitam as características de

estacionariedade e a DEP do sinal original (SHIAMI, 1999). A modelagem AR apresenta-se então como uma ferramenta apropriada no desenvolvimento deste trabalho, possibilitando assim a geração de sinais simulados que respeitem as características do sinal original (SIMPSON *et al.* 2005). Para o desenvolvimento do método implementado neste trabalho foram seguidos os seguintes passos (Figura 8.3): 1) a partir da autocorrelação do sinal original, se obtiveram os parâmetros para a implementação de um filtro autoregressivo, 2) posteriormente foram gerados ruídos branco, e sobre estes se aplicaram os filtros para obter sinais simulados com a mesma DEP do original. 3) A partir destes sinais, foi realizada uma comparação dos valores da MSC obtidos para uma determinada banda de freqüências, com os valores obtidos do sinal original, finalmente o valor-p é obtido através da metodologia descrita por SIMPSON *et al.* (2001).

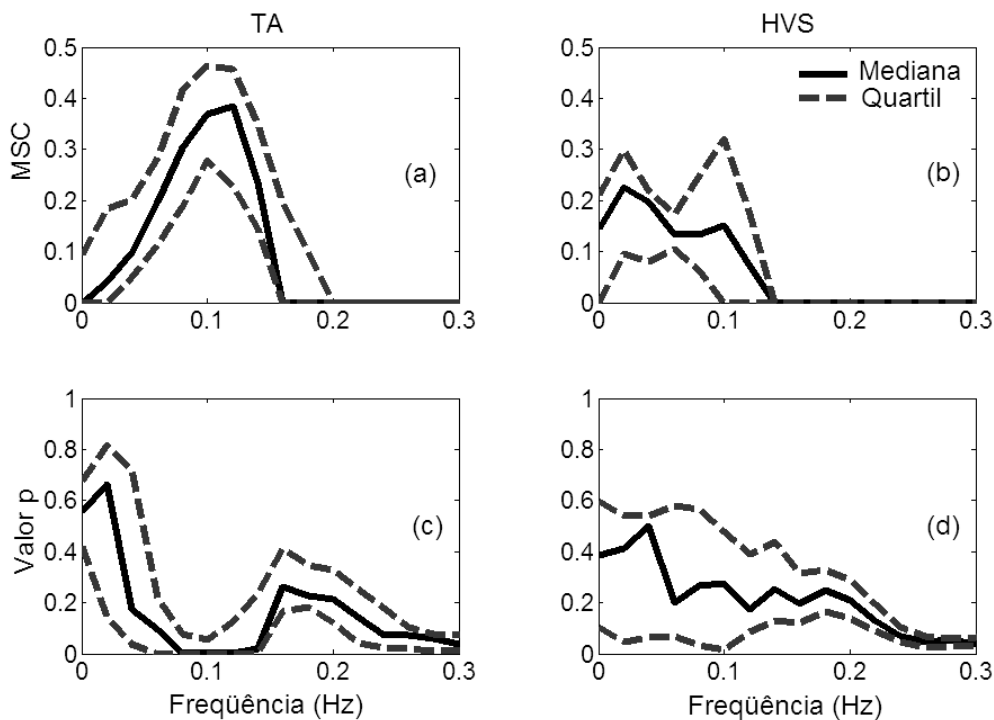


Figura 8.2 Comportamento da mediana e quartis superior e inferior da MSC para 13 RN durante HVS (a) e 10 RN durante TA (b). O comportamento da mediana do valor p e seus quartis para HVS e TA são observados em (c) e (d) respectivamente.

- **Obtenção dos parâmetros de um filtro auto-regressivo a partir da autocorrelação dos sinais originais.**

Após obter as autocorrelações como descrito no capítulo anterior, prosseguiu-se a implementação do sistema de equações de YULE-WALKER e do critério de informação

de Akaike. Isto permite obter a variância (σ^2), os coeficientes e a ordem do filtro a partir das autocorrelações (BOKEHI, 2000).

Observou-se que, para representar os sinais originais, as ordens obtidas pelo coeficiente de Akaike apontavam uma faixa de 1 até 14 (principalmente abaixo de 10). Este fato concorda com o apontado deste critério, pois, se sabe que o mesmo subestima a ordem real dos dados, pois a presença de múltiplos mínimos sugere um número considerável de ordens ideais para o filtro com a mesma qualidade (SIMPSON *et al.* 2005).

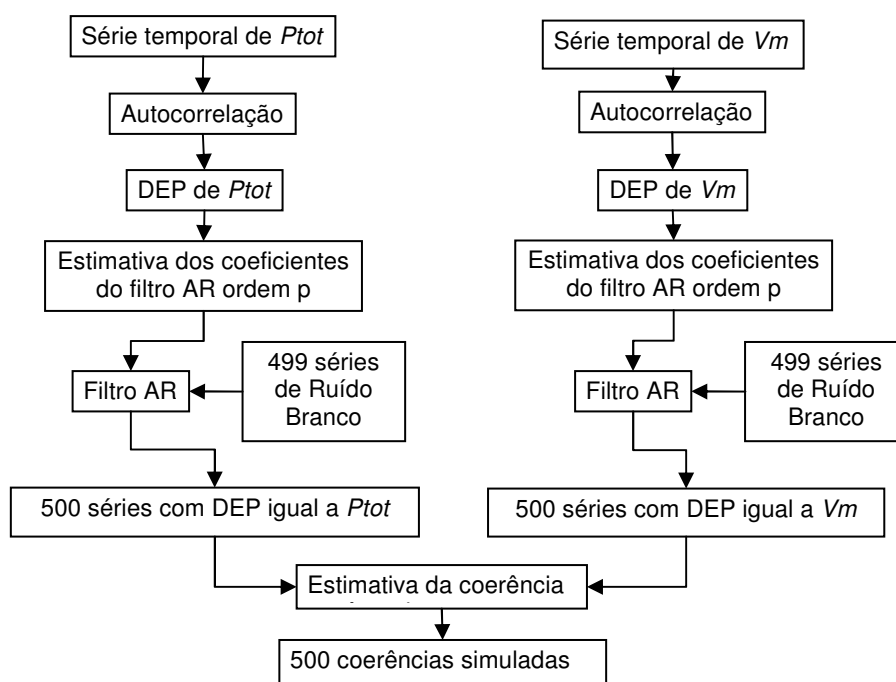


Figura 8.3 Diagrama de fluxo para obter 500 coerências simuladas.

Por isto, foi implementada a simulação de Monte Carlo para a obtenção da significância estatística com a ordem ideal estabelecida pelo critério de Akaike e adicionalmente as ordens 5, 10 e 14. Os resultados mostraram semelhanças nas características principais dos espectros obtidos com os filtros auto-regressivos nas diferentes ordens. Como é de se esperar, quanto maior for a ordem maiores são os detalhes, no entanto, em muitos dos casos a ordem ótima, resultou surpreendentemente em alisamento e perda dos traços característicos do espectro. Isto é esperado, pois como foi mencionado anteriormente, a melhor ordem pode ser subestimada (Figura 8.4). Definitivamente, a obtenção desta ordem do modelo continua sendo um problema em muitas das aplicações para as quais o modelo AR é utilizado, sendo que uma solução totalmente satisfatória parece não ter sido encontrada ainda. No entanto, mais

importante que o espectro neste trabalho são os resultados dos testes de significância. Na Figura 8.5 é mostrado valor-p como função da frequência para o RN #9, utilizando a ordem ótima dada pelo coeficiente de Akaike e a ordem 10, onde os resultados claramente são similares. Por estes motivos e para efeitos deste trabalho, implementou-se um filtro auto-regressivo de ordem 10.

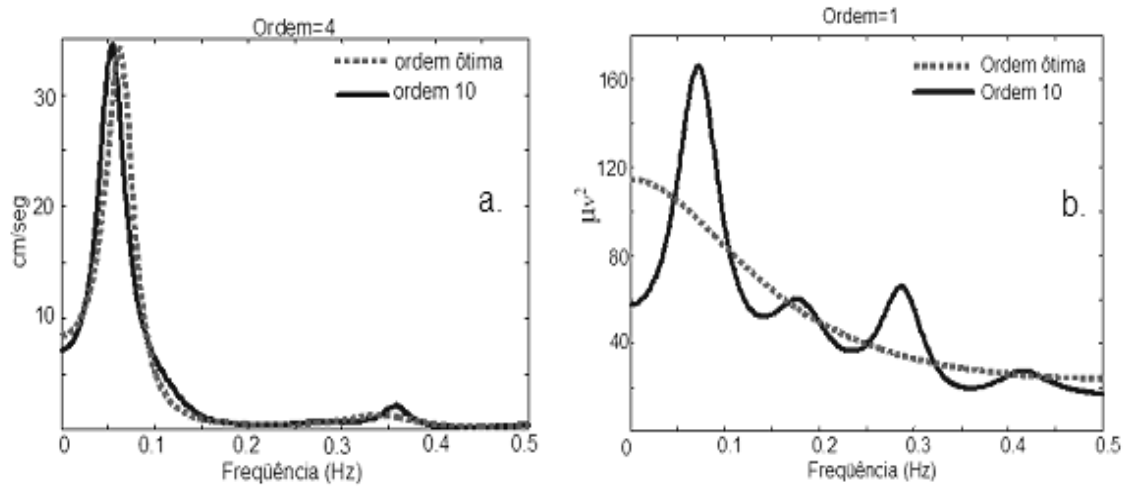


Figura 8.4 Observam-se as características principais dos espectros obtidos do RN #9 pela ordem apontada no critério de informação de Akaike (---) e na ordem 10, para a série temporal de V_m (a.) e para P_{tet} (b.). Evidencia-se um alisamento com perda dos traços característicos do espectro na ordem ótima para P_{tet} .

- **Geração de ruído branco, aplicação do filtro auto-regressivo e estimação do valor-p**

Após definir, os coeficientes do filtro auto-regressivo, a variância e a ordem do modelo, foram gerados 499 sinais de ruído branco Gaussiano. Em seguida, aplicou-se sobre estes sinais um filtro auto-regressivo, para assim obter sinais simulados com características similares às do original. Para evitar transitórios no início, modelos AR decrescentes e de ordem menor que p foram implementados (KAY, 1988; SIMPSON *et al.*, 2005).

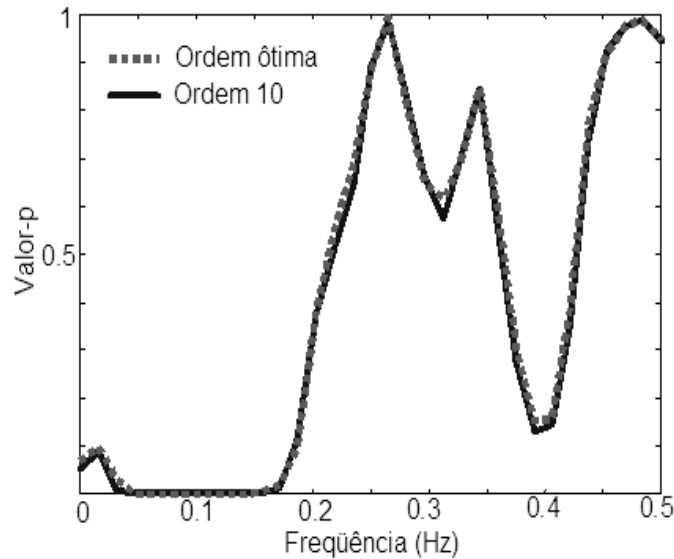


Figura 8.5 Valor-p como função da frequência para o RN #9, utilizando a ordem ótima dada pelo coeficiente de informação de Akaike e a ordem 10, onde os resultados claramente são similares.

Dando prosseguimento, foi calculada a MSC de cada um dos pares de sinais simulados, para posterior aplicação da *lag-window* (similar ao feito nas correlações cruzadas e autocorrelações). Posteriormente, e tomando-se a hipótese nula (H_0) que as séries temporais dos parâmetros P_{tet} e V_m são independentes, contando-se o número de valores da MSC simulados superiores ao valor máximo obtido a partir dos sinais originais, tem-se o valor p (SIMPSON *et al.*, 2001, SIMPSON *et al.*, 2005).

Na Tabela 8.1 e durante o TA, observa-se que o valor máximo da MSC ocorre em 13 dos 17 trechos nas frequências de 0,10 e 0,12 Hz para a banda de baixas frequências, com significância estatística $p \leq 0,05$ em 12 dos 13 RN (92,3%). Durante HVS a moda continua na mesma banda de frequências, no entanto a significância se reduz para 5 dos 10 RN (50%).

7.4 Discussão

O comportamento dos parâmetros de potência obtidos neste trabalho concorda com o observado por SCHER *et al.* (1994) quando descreve o arquétipo eletroencefalográfico de HVS como um padrão formado predominantemente por ondas lentas de elevada amplitude (delta e teta) misturadas em menor grau com ondas de atividade rápida (ritmo beta) de baixa amplitude. O TA, diferentemente do HVS, alterna frequências de atividade lenta (delta e teta) com atividade rápida (beta). Assim, a análise

espectral do EEG neonatal apresenta uma maior concentração da energia nas bandas lentas delta e teta.

Tabela 8.1 MSC e sua significância estatística em 20RN durante sono quieto

RN/Trecho	MSC entre <i>Ptet</i> e <i>Vm</i> (TA)			MSC entre <i>Ptet</i> e <i>Vm</i> (HVS)		
	MSC máximo (0,08 – 0,2 Hz)	Freq. do MSC máximo (Hz)	p-fmax	MSC máximo (0,08 – 0,2 Hz)	Freq. do MSC máximo (Hz)	p-fmax
1/1	0,182	0,16	0,07			
1/2	0,310	0,10	0,04			
2/1	0,228	0,10	0,04			
3/1	0,412	0,08	0,00			
4/1	0,798	0,14	0,01			
4/2	0,525	0,08	0,00			
5/1	0,556	0,12	0,00			
6/1	0,512	0,12	0,02			
7/1	0,425	0,08	0,00			
7/2	0,477	0,12	0,00			
8/1	0,397	0,12	0,00			
8/2				0,500	0,10	0,00
9/1	0,491	0,10	0,01			
9/2				0,001	0,08	0,56
10/1	0,340	0,10	0,00			
11/1				0,383	0,20	0,19
11/2	0,427	0,10	0,00			
12/1	0,238	0,08	0,11			
12/2	0,342	0,10	0,20			
13/1	0,458	0,10	0,00			
14/1				0,173	0,12	0,01
15/1				0,338	0,10	0,01
16/1				0,176	0,08	0,03
17/1				0,249	0,08	0,35
18/1				0,229	0,18	0,17
19/1				0,321	0,10	0,02
20/1				0,137	0,08	0,18

Considerando-se agora os resultados obtidos no domínio da frequência, um novo aporte deste trabalho pode ser citado. As DEP de *Ptet* e da *Vm* evidenciam diferenças no comportamento oscilatório que compõem o ritmo teta durante os padrões eletroencefalográficos HVS e TA. Uma maior e mais uniforme concentração da energia de *Ptet* na banda de baixas frequências foi observada durante HVS. Em contraste, durante TA, esta energia perde sua uniformidade e aumenta fortemente sua potência em torno de 0,1 Hz. Os múltiplos mecanismos que regulam o FSC provavelmente não têm o mesmo peso durante as diferentes fases do sono. PEDEMONTE *et al.* (2003) associou o TA à modulação do sistema nervoso autônomo, quando este recebe informação da pressão arterial por parte dos baroreceptores. SMITH *et al.* (2004) e NAKAMURA *et al.* (2005) apontam que o sistema nervoso simpático oscila na banda de frequência compreendida entre 0,02 Hz e 0,2 Hz. Tal resultado apontaria a possível existência de um mecanismo oscilatório neural, provavelmente associado ao sistema simpático, que geraria o ritmo teta (próximo a 0,1 Hz) o qual que aumentaria seu peso no controle do FSC durante o TA.

De forma similar ao feito com *Ptet*, na análise da *Vm* e observou-se que a energia se concentra nas frequências muito baixas (0,02-0,06 Hz) e baixas, tanto em HVS como em TA concordando isto com o observado por ZHANG *et al.* (1998 e 2002).

Durante HVS, observaram-se valores maiores que durante TA, no entanto, a partir de 0,1 Hz estes valores pouco se modificam. A provável explicação para este fenômeno pode vir de autores como PAULSON (1990) e SANDOR (1999), que apontam a existência de um mecanismo neurológico de ação rápida que regularia o FSC, provavelmente aumentando a potência dos osciladores neurogênicos no ritmo teta com uma ciclicidade próxima a 0,1 Hz. Isto evitaria que o FSC caísse em excesso quando o RN esta em TA. As frequências muito baixas podem estar associadas a outros mecanismos de controle como o endotelial, miogênico e/ou metabólico, os quais, provavelmente, diminuem sua atividade durante o TA (ZHANG *et al.* 2002).

A coerência também evidenciou um aumento importante durante TA em torno de 0,1Hz. Isto confirma o apontado anteriormente pelas DEP tanto de *Ptet* como de *Vm* e reforça a idéia da existência de um mecanismo oscilatório (próximo a 0,1 Hz) provavelmente neurológico, que assumiria um papel de destaque durante o TA. Em HVS observa-se também a existência deste mecanismo regulatório do FSC (pico em 0,1 Hz), o qual perderia importância regulatória no momento em que o RN aumenta sua vigília. Estes achados concordam com o descrito por ZHANG *et al.* (1998 e 2002) e apontam a banda de baixas frequências como aquela em que a regulação do FSC é afetada severamente quando se interfere na ação do sistema neurovegetativo. STERIADE (2005) observou, durante o sono, um aumento da sincronização da rede neuronal córtico-talâmica que produz o ritmo teta. Isto reforçaria mais ainda a hipótese de um aumento no sincronismo durante TA dos mecanismos oscilatórios neurais (em torno de 0,1 Hz) que regulariam o FSC. No entanto, outra interpretação pode ser apontada. A existência de um outro oscilador pode influenciar tanto a atividade neuronal em *Ptet* como o FSC. Este achado provavelmente foi mais evidente durante TA devido à diminuição das funções corticais altas.

A análise da significância estatística confirmou a importância dos picos observados na mediana da MSC, pois os maiores níveis de significância são observados para os maiores valores da MSC (Figura. 8.2), embora se tenha obtido baixos valores de coerência. Foram observados valores $p \leq 0,05$ para o pico na banda de BF em pelo

menos uma gravação para 12 dos 13RN (92,3%) em TA e para 5 dos 10 (50%) durante HVS.

CAPÍTULO 8

CONCLUSÃO

O estudo da associação entre a atividade elétrica e o sinal de fluxo sanguíneo cerebrais em recém-nascidos (RN), devido à dificuldade em se adquirirem sinais livres de artefatos, exigiu o desenvolvimento de técnica de processamento de sinais que considerasse haver perda de amostras nos sinais originalmente adquiridos. Assim, foram desenvolvidas técnicas no domínio do tempo, estimativa da função correlação, e da frequência, estimativa da coerência espectral, para sinais com amostras faltando. Tais técnicas não são específicas para os sinais em estudo, podendo vir a ser aplicadas a outros sinais que também apresentem perda de amostras.

Considerando-se o problema em estudo, foram coletados simultaneamente o EEG (derivação fronto-temporal direita) e a velocidade do FSC (artéria cerebral média) de 20 RN normais a termo, tendo então sido selecionados trechos durante sono quieto (padrões *Tracé Alternant*, TA, e *High Voltage Slow*, HVS). Do EEG foram extraídos parâmetros espectrais, tais como a potência na banda teta ($P_{tet} = 4-8$ Hz), a cada segundo. Para o FSC, extraiu-se a velocidade média (V_m) a cada ciclo cardíaco. As séries temporais de V_m foram então transformadas para terem a mesma base de tempo que as séries dos parâmetros espectrais do EEG, de uma amostra por segundo. Trechos destas séries temporais, para os quais se considerou o sinal original como contendo artefatos, foram substituídos por NaN (not-a-number) e os sinais processados como possuindo amostras faltando.

A estimativa da função correlação cruzada entre as séries de P_{tet} e de V_m durante TA, embora tenha resultado em correlação baixa, apresentou valor máximo de mediana de 0,243 próximo de -5 s (P_{tet} adiantado em relação V_m) para 84,6% dos RN com $p \leq 0,05$ (significância estatística testada com simulação de Monte Carlo). Os demais parâmetros extraídos do EEG, em particular os de frequência, durante TA ou HVS, não indicaram haver correlação estatisticamente significativa com V_m .

Assim, no domínio da frequência investigou-se a associação entre as séries temporais de P_{tet} e V_m . A função de coerência também foi estimada para estas séries com amostras faltando. Durante TA, a estimativa da coerência, embora baixa, indicou a existência de uma banda de frequência (0,08-0,20 Hz) estatisticamente significativa,

com máximo ocorrendo em torno de 0,10 Hz, em 92,3% dos RN ($p \leq 0,05$). Este máximo de coerência concorda com a periodicidade definida na literatura para TA, i.e., trechos de elevada amplitude ocorrendo aproximadamente a cada 10 s. Esta mesma banda de frequência também foi observada durante HVS, porém em somente 5 dos 10 recém-nascidos pôde-se considerar como estatisticamente significativo. Cabe salientar que a estimativa espectral da série temporal de *Ptet* indicou haver aumento relevante na contribuição relativa de potência em torno de 0,10 Hz quando o RN encontra-se em TA, diferentemente do observado durante HVS, no qual a contribuição mantém-se praticamente constante. Por outro lado, a estimativa espectral de potência de *Vm*, tanto durante TA quanto HVS, não difere substancialmente em torno de 0,10 Hz.

Todos estes achados sugerem a existência de um provável sistema de controle neurológico na regulação do FSC em recém-nascido, o qual atuaria com base no ritmo teta para controlar o FSC durante o sono quieto, em particular em TA, o estado de sono mais profundo do RN. Nesta fase do sono, os outros mecanismos de controle diminuiriam sua influência sobre o controle do FSC, permitindo uma atuação direta deste mecanismo neurológico. Alternativamente, poderia haver uma outra variável fisiológica que estaria influenciando tanto a atividade neuronal como o FSC, variável esta, que se tornaria mais evidente durante o TA.

Os mecanismos que atuam na regulação do FSC não são ainda totalmente conhecidos. Neste sentido, este trabalho constitui-se em mais uma etapa na busca de um melhor entendimento da regulação do fluxo sanguíneo cerebral, em especial em recém-nascidos. A metodologia desenvolvida pode ser usada com vistas a se estudar a associação entre o FSC e a atividade elétrica cerebral durante outras fases do sono, ou mesmo, entre esta última e outras variáveis fisiológicas, tais como a pressão parcial de CO₂ e a pressão arterial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEIXO, F.C., 1985, “Técnica da eletroencefalografia”, In Aleixo F.C. (ed), *Compêndio de eletroencefalografia*, 1 ed., chapter 3, Rio de Janeiro, Brasil, Colina Editora.
- ASERINSKY, E., 1996, “The discovery of REM sleep.” *J Hist Neurosci.*, v. 5, n. 3, pp. 213-227.
- AVERY, G.B., 1999, “Neonatologia- fisiopatologia e tratamento do recém-nascido”, In Avery, G.B. (ed), *Perspectivas em neonatologia*, 1ed, chapter 49, Rio de Janeiro, Medsi.
- BASAR, E, GONDER, A, UNGAN, P., 1980, “Comparative frequency analysis of single EEG evoked potential records”, *J Biomed Eng.*, v. 2, n. 9, pp. 9-14.
- BASAR, E., SCHURMANN. M., 2001, “Toward new theories of brain function and brain dynamics.” *Int J Psychophysiol.*, v. 39, n. 2, pp. 87-89.
- BEAR, M.F., CONNORS, B.W., PARADISE, M.A., 1999, “Rhythms of the Brain”, In: Bear, M.F. (ed), *Neuroscience: Exploring the Brain*, 2ed., chapter 17, Baltimore, Williams&Wilkins.
- BELL, A.H., MC CLORE, B.G.,MC CULLAGN, P.J., MC CLELLAND ,R.J., 1991, “Variation in power spectral analysis of the EEG with gestational age”, *J Clin Neurophysiol.*, v. 8, n. 3, pp. 312-319.
- BELL, A.H., SKOV, L., LUNDSTROM K.E., SAUGSTAD O.D., GREISEN G., 1994, “Cerebral Blood Flow and Plasma Hipoxanthine in Relation to Susfactant treatment”. *Act Paediatr.* n. 83, pp. 910-914.
- BENDA, G.I., ENGEL, R.C., ZHANG, Y.P., 1989, “ Prolonged inactive phases during the discontinuous pattern of prematurity in the electroencephalogram of very-low-birthweight infants.” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, v. 72, n. 3, pp. 189 - 197.
- BIAGIONI, E., BARTALENA, L., BOLDRINI, A., CIONI, G., GIANCOLA, S., IPATA A.E., 1994, “Background EEG activity in preterm infants: correlation of outcome with selected maturational features”, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, v.91, n. 3, pp. 154-162.

- BJERRE, I., HELLSTRÖM-VESTAS, L., ROSÉN, I., SVENNINGSEN, N., 1983, “Monitoring of Cerebral Function After Severe Asphyxia in Infancy”, *Arch Dis Childhood*, n. 58, pp. 997-1002.
- BLABER, A.P., BONDAR, R.L.; FLO, S.; DUNPHY, P.T.; MORADSHAHI, P.; MAHMOOD, S.K., FREEMAN, R., 1997, “Transfer Function Analysis of Cerebral Autoregulation Dynamics in Autonomic Failure Patients”; *Stroke*, n. 28, pp. 1686 - 1692.
- BODE, H., 1992, “Intracranial blood flow velocities during seizures and generalized epileptic discharges”. *Eur J Pediatr*. v. 151, pp. 706-709.
- BOKEHI, J.R., 2000, *Parâmetros espectralis da modelagem AR adaptativa para a monitorização do EEG neonatal*. Tese de D.Sc, programa de engenharia biomédica-COPE / UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil..
- BOSSAN M.C, 1998, *Estudo da relação entre os sinais de pressão arterial e velocidade do fluxo sanguíneo cerebral em recém – nascidos*. Tese de D.Sc., programa de Engenharia Biomédica, COPPE / UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- BOYLAN, G.B., YOUNG, K., PANERAI, R.B., RENNIE, J.M., EVANS, D.M., 2000, “Dynamic cerebral autoregulation in sick newborn infants”, *Pediatr Res.*, v. 48, n. 1, pp. 12-17.
- BUSTAMANTE , J., 1978, “La formación reticular”, In: Bustamante, J. (ed), *Neuroanatomia funcional*, 1 ed, Chapter 26, Medellin, Colômbia, Interamericana.
- CARTER, G. C., KNAPP, C. H., AND NUTTALL, A. H., 1973, "Estimation of the magnitude-squared coherence function via overlapped fast Fourier transform processing," *IEEE Trans Audio Electroacoust.*, v. AU-21, n. 4, pp. 337-344.
- CAVAZZUTI, M., 1982 “Regulation of local cerebral blood flow in normal and hypoxic newborn dogs”. *Ann Neurol.*, v.11, pp: 247-257.
- DANG-VU, T.T., DESSEILLES, M., LAUREYS, S., DEGUELDRE, C., PERRIN, F., PHILLIPS, C., MAQUET, P., PEIGNEUX, P., 2005, “Cerebral correlates of delta waves during non-REM sleep revisited”, *Neuroimage*. v. 28, n. 1, pp. 14-21.
- DE SIMONE, R., SILVESTRINI, M., MARCIANI, M.G., CURATOLO, P., 1998, “Changes in Cerebral Blood Flow Velocities During Childhood Absence Seizures”, *Pediatr Neurol.*, v.18, n. 2, pp. 132-135.

- DORREPAAL, C.A., STEENDIJK, P., BAAN, J., BELC, F.V., 2001, "Inhibition of nitric oxide synthesis following severe hypoxia-ischemia restores autoregulation of cerebral blood flow in newborn lambs", *Early Hum Dev.*, n.60, pp.159-170.
- DREYFUS-BRISAC, C., 1975, "Neurophysiological studies in human premature and full-term newborns", *Biol Psychiatry*, v.10, n. 5, pp. 485-496.
- DUFFY, F.H., IYER, V.G., SURWILLO W.W., 1999, "Brain electrical activity: An introduction to EEG Recording", In: Duffy, F.H. (ed), *Clinical Electroencephalography and Topographic Brain Mapping*, 1 ed, Chapter 1, New York, Springer-Verlag Inc.
- EVANS, D.H., 1988, "A pulse-foot-seeking algorithm for Doppler ultrasound waveform", *Clin Phys Physiol Meas.*, v.9, pp 267-271.
- EVANS, D.H., 1992, "Doppler ultrasound and the neonatal cerebral circulation: methodology and pitfalls", *Biol neonate*, v.62, pp 271-279.
- FARACI, F.M., HEISTAD, D.D., 1998, "Regulation of the Cerebral Circulation: Role of Endothelium and Potassium Channels", *Physiol Rev*, v. 78, n. 1, pp. 53-97.
- FERRARRI, F., KELSALL, A.W.R., RENNIE J.M., EVANS D.H., 1994, "The Relationship between Cerebral Blood Flow Velocity Fluctuations and Sleep State in Normal Newborns". *Pediatr Res.*, v: 35, pp. 50 – 54.
- FERREIRA, F.R., 2005, *Estimação da correlação entre os sinais de ECG, EEG e Velocidade de Fluxo Sanguíneo Cerebral em recém-nascidos*. Tese de M.Sc programa de engenharia biomédica- COOPE / UFRJ. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- FERREIRA, P.A., 1999, *Metodologia de aquisição e processamento digital de sinais EEG e da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral em recém-nascidos*. Tese de M.Sc programa de engenharia biomédica- COOPE / UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- FISH, P., 1990a, "Doppler ultrasound physics and instruments", *Physics and instrumentation of Diagnostic medical ultrasound.*, chapter 11, Chichester, John Wiley & Sons.
- FISH, P., 1990b, "Bioeffects, dosimetry and safety", In Fish P. (ed), *Physics and instrumentation of Diagnostic medical ultrasound.*, chapter 16, Chichester, John Wiley & Sons.

- FONSECA, S.C., COUTINHO, E.S.F., 2004, “Pesquisa sobre mortalidade perinatal no Brasil: revisão da metodologia e dos resultados”. *Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro*. v.20, s. 1, pp. S7-S19.
- GALHANONE, P.R., 1995, “Análise multivariada aplicada a sinais fisiológicos neonatais: estudo das fases de sono-vigília”. *Tese de M.Sc programa de engenharia biomédica- COOPE / UFRJ*. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- GILLER, C.A., MUELLER, M., 2003, “Linearity and non-linearity in cerebral hemodynamics”, *Med Eng Phys.*, v. 25, pp. 633-646.
- GOADSBY, P.J., SERCOMBE, R., 1996, “ Neurogenic Regulation of Cerebral Blood Flow; Extrinsic Neural Control”, In Mraovitch, S., Sercombe, R. (eds), *Neurophysiological Basis of cerebral blod flow control*, 1 ed, chapter 11, London, John Libbey.
- GOEL,V.,BRAMBRINK, A.M.,BAYKAL, A., KOEHLER, R.C., HANLEY D.F., THAKOR N.V., 1996, ”Dominant Frequency Analysis of EEG reveals Brain’s Response During Injury and Recovery”. *IEEE Trans Biomed Eng.*, v. 43, n.11, pp.1083-1091.
- GÖRAN, H., KLINGELHÖFER, J., SCHULZ-VARSZESI, M., MATZANDER, G., SANDER, D., CONRAD, B., RÜTHER, E., 1994, “Relationship between cerebral blood flow velocities and cerebral electrical activity in sleep”. *Sleep*, v.17, n.1, pp. 11-19.
- GREISEN G., 1997, “Cerebral blood flow and energy metabolism in the newborn”, *Clin Perinatol.*, v.24, n.3, pp. 531-545.
- GREISEN G., 2005, “Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies”, *Early Hum Dev.*, n. 81, pp. 423-428.
- HALLIDAY, P.,RESNICK ,R., 1993, “Ondas sonoras”, In Halliday, P. (ed), *Fundamentos de Física*, 2 ed., Chapter 18, Bueno Aires, Argentina, Interamericana.
- HILFIKER, P., EGLI, M., 1992, “Detection and Evolution of Rhythmic Components in Ictal EEG Using Short Segment Spectra and Discriminant Analysis”, *Eletroencephalogr Clin Neurophysiol.*, v. 82, pp. 255-265.
- HODDE, K., SERCOMBE, R., 1996, “The anatomy of the brain vasculature”, In Mraovitch, S., Sercombe, R. (eds), *Neurophysiological Basis of cerebral blod flow*

- control*, 1 ed, chapter 5, London, John Libbey.
- HOGUE, R., ATKINSON, J., GILL, B., 2002, "Flow-metabolism regulation during brain activation and respiratory manipulations", *International Congress Series*, n.1235, pp. 33–38.
- ILVES, P., TALVIK R. & TALVIK, T., 1998, "Changes in Doppler ultrasonography in asphyxiated term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy" *Acta Paediatr.*, pp. 680-684.
- INGVAR, D.H., SJÖLUND, B., ARDÖ A., 1976, "Correlation between dominant EEG frequency, cerebral oxygen uptake and blood flow". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, n. 41, pp. 268-276.
- JOHANSSON, B.B., 1996, "Clinical implications (1):Stroke, Subarachnoid haemorrhage and epilepsy", In Mraovitch, S., Sercombe, R. (eds), *Neurophysiological Basis of cerebral blood flow control*, 1 ed, chapter 13, London, John Libbey.
- KAREL, P.; KRAJCA, V., ZDENEK, R., MELICHARA, J., SVOJMIL, P.; 2003, "Comparison of quantitative EEG characteristics of quiet and active sleep in newborns", *Sleep Med.*, v.4, n.6. pp. 543-552.
- KAY, S. M., 1988, *Modern spectral estimation: theory and application*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.
- KILOH, L.G., 1981a "Depressive illness masquerading as dementia in the elderly." *Med J Aust.*, v. 14, n. 2(10), pp. 550-553.
- KILOH, L.G., MCCOMAS, A.J., OSSELTON, J.W.L, UPTON, A.R.M., 1981b, "Normal findings", In: KILOH, L.G. (ed), *Clinical electroencephalography*, 4 ed, Chapter 4, London, Butterworths.
- KLINGELHÖFER, J., HAJAK, G., MATZANDER, G., SCHULZ-VARSZEGI, M., SANDER, D., RÜTHER, E., CONRAD, B., 1995, "Dynamics of cerebral blood flow velocities during normal human sleep", *Clin Neurol Neurosurg.*, n. 97, pp. 142–148.
- KUSCHINSKY, W., 1996, "Regulation of cerebral blood flow : an overview", In Mraovitch, S., Sercombe, R. (eds), *Neurophysiological Basis of cerebral blood flow control*, 1 ed, chapter 9, London, John Libbey.

- LACOMBE, P, DIKSIC M., 1996, “Methods of investigation of cerebral circulation and energy metabolism”, In Mraovitch, S., Sercombe, R. (eds), *Neurophysiological Basis of cerebral blod flow control*, 1 ed, chapter 8, London, John Libbey.
- LAMBLIN, M.D., ANDRÉ M., CHALLAMEL M.J., 1999, “Électroécephalographie du nouveau-né premature et là terme. Aspects maturatifs et glossaire”, *Neurophysiol Clin.*, v. 29, pp. 123-219.
- LANSKY, S., FRACA, E., LEAL, M.C., 2002, “Perinatal mortality and evitability: a review”. *Rev. Saúde Pública.* v.36, n.6, pp. 759-772.
- LEAL, M.C., SZWARCOWALD, C.L., 1996, “Evolução da mortalidade Neonatal no Estado do Rio de Janeiro, Brasil (1979-1983): Análise pôr Causa Segundo Grupo de Idade e Região de Residência”, *Cad de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, pp. 243-252.
- LEVENE, M.I., FENTON, A.C., EVANS, D.H, ARCHER, L.N.J., SHORTLAND, D.B., GIBSON N.A., 1989, “Severe birth asphyxia and abnormal cerebral blood-flow velocity”, *Dev Med Child Neurol.*, v. 31, pp. 427 -434.
- LOU, H.C.; LASSEN, N.A., HANSEN, B., 1979, “Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant” *Journ Pediatr.*, v. 94, pp.118-121.
- LOU, H.C., EDVINSSON, L, MACKENZIE, E.T., 1987, “The concept of coupling blood flow to brain function: Revision Required”, *Ann Neurol.*, v. 22, n. 3, pp. 289-297.
- LUNDSTROM, K.E., PRYDS, O., GREISEN, G., 1995, “Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants”, *Arch Dis Child Fetal Neonatal.*, v. 73, pp. F81-86.
- MACHADO, C.J., 2004, “Mortalidade Infantil no Estado de São Paulo, 1999: uma análise das causas múltiplas de morte a partir de componentes principais”, *Rev Bras Epidem.*, v. 7, n. 1, pp. 11-21.
- MANLY, B.F.J., 1991, “Monte Carlo and other computer – intensive methods”, In: Manly, B.F.J. (ed), *Randomization and Monte Carlo Methods in Biology*, 2ed, Chapter 2, Boca Raton, Florida, USA, Chapman & Hall.
- MARPLE, S.L.Jr., 1987, “Autoregressive Spectral Estimation: Block Data Algorithms”,

Digital Spectral Analysis, 1ed, chapter 6, New Jersey, Prentice-Hall.

- MCEWEN, J.A., ANDERSON, G.B., 1975, “Modeling the stationarity and Gaussianity of spontaneous electroencephalographic activity”, *IEEE Trans Biomed Eng.*, v. 22, n. 5, pp. 361-369.
- MCPHERSON, R. W., KOEHLER, R.C., TRAYSTMAN, R.J, 1988, “Effect of jugular venous pressure on cerebral autoregulation in dogs”, *Am J Physiol.*, v. 255, pp. H1516-1524.
- MERICA, H., BLOIS, R., FORTUNE, R.D., GAILLARD, J.M., 1997, “Evolution of delta activity within the non REM sleep episode: a biphasic hypothesis”, *Physiol Behav.*, v. 62, n. 1, pp. 213-219.
- MOORE, K.L., 1999, “A cabeça”, In Moore, K.L., *Anatomia orientada para a clínica*, 3 ed, Chapter 7, São Paulo, Guanabara Koogan.
- MRAOVITCH., S., 1996, “Neurogenic Regulation of Cerebral Blood Flow : Intrinsic Neural Control”, In Mraovitch, S., Sercombe, R. (eds), *Neurophysiological Basis of cerebral blod flow control*, 1 ed, chapter 12, London, John Libbey.
- MURDOCH, D.G; CONNELL, J.A., 1995, “Neonatal electroencephalography”, In Levene, M.I., Chervenak, F.A., Wittle, M. (eds), *Fetal and Neonatal neurology and Neurosurgery*, 2 ed, chapter 9, New York, Churchill Livinstone.
- MURRO, A.A., 1999, “Clinical Neurophysiology” <http://www.neuro.mcg.edu/amurro/cnphys/index.html>, *Medical College of Georgia*.
- NAKAMURA, T., HIROYUKI, H., MIYASHITA, M., CHIBA, Y., SATO, S., 2005, “Identification of development and autonomic nerve activity from heart rate variability in preterm infants”, *Biosystems*, n. 79, pp. 117–124.
- NEHLIG, A., 1996, “Metabolism of the central nervous system”. In Mraovitch, S., Sercombe, R. (eds), *Neurophysiological Basis of cerebral blod flow control*, 1 ed, chapter 7, London, John Libbey.
- NIEDERMEYER, E., 1999a, “Maturation of the EEG: Development of waking and sleep patterns”, In: Niedermeyer, A. e Lopes da Silva, F. (eds), *Electroencefalography – Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, 4 ed., chapter 11, Baltimore: William & Wilkins.
- NIEDERMEYER, E., 1999b, “Sleep and EEG”, In: Niedermeyer, A. e Lopes da Silva,

- F. (eds), *Electroencefalography – Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, 4 ed., chapter 10, Baltimore: William & Wilkins.
- PANERAI, R. B., COUGHTREY, H., RENNIE, J. M., 1993, "A model of the instantaneous pressure-velocity relationships of the neonatal cerebral circulation", *Physiol Meas.*, v. 14, n. 4, pp. 411-418.
- PANERAI, R.B., MARINATO, M.N.V., RAMOS, E.G., LOPES, J.M.A., NADAL, J., SIMPSON, D.M., 2001, "Recentes avanços em Neonatologia", *Clinica de Perinatologia*, v. 1, n. 3, pp. 469-497.
- PASTERNAK, J.F., GOREY, M.T., 1998, "The syndrome of acute near-total intrauterine asphyxia in the term infant". *Pediatr Neurol.*, v. 18, n. 5, pp. 391-398.
- PAULSON, O.B, STRANDGAARD, S.E, EDVINSSON, L., 1990, "Cerebral Autoregulation", *Cerebrovasc Brain Metab Rev.*, v.2, n.2, pp.161-192.
- PEARCE, W.J, HARDER, D.R; 1996, " Cerebrovascular smooth muscle and endothelium". *Neurophysiological Basis of cerebral blod flow control.*, C:6, pp 145-173.
- PEDEMONTE, M., GOLDSTEIN-DARUECH, N., VELLUTI, R.A., 2003, "Temporal correlations between heart rate, medullary units and hippocampal theta rhythm in anesthetized, sleeping and awake guinea pigs"., *Auton Neurosci.*, v. 107, n. 2, pp. 99-104.
- PRYDS, O., EDWARDS A.D., 1996, "Cerebral blood flow in the newborn infant", *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, v. 74, n. 1, pp. 63-69.
- ROSAS, D.A.B., 1999, *Correlação entre EEG de Fundo e Velocidade do Fluxo Sanguíneo Cerebral em Recém – Nascidos*, Tese de M.Sc programa de engenharia biomédica- COOPE / UFRJ. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- ROSAS, D.A.B., INFANTOSI, A.F.C., SIMPSOM, D.M., 2003, "Software para investigar la regulación del flujo sanguíneo cerebral en recién nacidos", *Saludarte.* v.3, n.9, p.39 – 50.
- ROSEMBAUM, J.L., ALMLI, C.R., YUNDT, K.D., ALTMAN, D.I., POWERS, W.J., 1997, "Higher neonatal cerebral blood flow correlates with worse childhood neurologic outcome", *Neurol.*, v. 49, pp. 1035-1041.
- SANDOR, P., 1999, "Nervous control of the cerebrovascular system: doubts and facts" *Neurochem Int.* , v.35, n. 3, pp. 237-259.

- SCHER, M.S., SUN, M.,STEPPE D.A., GUTHRIE, R.D., SCLABASSI, R.J., 1994, “Comparisons of EEG spectral and correlation Measures between healthy term and preterm infants”. *Pediatr Neurol.* v. 10, n. 2, pp. 104-108.
- SCHER, M.S., 1998, “Understanding Sleep Ontogeny to Assess Brain Dysfunction in Neonates and Infants”, *J Clin Neuroph.*, v. 13, n. 10, pp. 467-474.
- SCHER, M.S., 1999, “Electroencephalography of the Newborn: Normal and Abnormal Features”, In: Niedermeyer, A. e Lopes da Silva, F. (eds), *Electroencefalography – Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, 4 ed., chapter 51, Baltimore: William & Wilkins.
- SCHLINDWEIN, F.S.C., SMITH, M.J., EVANS, D.H., 1988, “Spectral analysis of Doppler signals and computation of the normalized first moment in real time using a digital signal processor”, *Med Biol Eng Comput.*, v:26, pp: 228-232.
- SHAW, J.C., 1984, “Correlation and coherence analysis of the EEG: A selective tutorial review”. *Int J Psychophys.*, v.1, pp. 255-266.
- SHIAVI, R., 1999, “Random signals, linear systems, and power spectra”, In. Bronzino, J. (ed), *Applied Statistical Signal Analysis*, 2 ed, chapter 4, San Diego, Academic Press.
- SIMPSON, D.M., INFANTOSI, A.F.C., BOTERO-ROSAS, D.A., 2001, “Estimation and significance testing of cross-correlation between cerebral blood flow velocity and background electro-encephalograph activity in signals with missing samples”, *Med Biol Eng Comput.*, v. 39, pp. 428-433.
- SIMPSON, D.M., BOTERO-ROSAS, D.A., INFANTOSI, A.F.C., 2005 “Estimation of coherence between blood flow and spontaneous EEG activity in neonates”, *IEEE Trans Biomed Eng*, v. 52, n. 5, pp. 852-858.
- SMITH, S.L., ALEXA, K., DUDLEY, D.W., 2004, “Characteristics of Heart Period Variability in Intubated Very Low Birth Weight Infants with Respiratory Disease”, *Biol Neonate.* n.86, pp.269–274.
- STERIADE, M., AND DESCHENES, M., 1988, “Intrathalamic and brainstem-thalamic networks involved in testing and alert stages.” In. Bentivoglio, M., Spreafico, R., (Eds), *Cellular Thalamic Mechanisms*, 1 ed, Chapter 6, Amsterdam, Elsevier.

- STERIADE, M, 2005, "Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons", *Trends Neurosci.*, Review, v.28, n.6, pp.317-324.
- STOCKARD-POPE, J.E., WERNER, S.S., BICKFORD, R.G., CURRAN, J.S., 1992, "Recording the Neonatal Electroencephalogram", *Atlas of Neonatal Electroencephalography*, 2 ed, New York, Raven Press.
- THEILER, J., EUBANK, S., LONGTIN, A., GALDRIKIAN, B., and FARMER, J. D., 1992, "Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data", *Physic Dev.*, v. 58, pp. 77-94.
- THEILER, J., PRICHARD, D., 1996, "Constrained-realization Monte Carlo method for hypothesis testing", *Physic Dev*, v. 94, pp. 221-235.
- THIRINGER, K., HRBEK, A., KARLSSON, K., ROSEN, K.G., KJELLMER, I., 1987, "Postasphyxial cerebral survival in newborn sheep after treatment with oxygen free radical scavengers and a calcium antagonist", *Pediatr Res.*, v.22, n.1, pp. 62 -66.
- TIERRA-CRIOLLO, C.J, 1993, *Derivação da fonte com modelo esférico da cabeça: Aplicação no mapeamento da atividade elétrica cerebral*. Tese de M.Sc programa de engenharia biomédica- COOPE / UFRJ. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- TYSZCZUK, L., MEEK, J., ELWELL, C. & WYATT, J.S., 1998, "Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care", *Pediatrics*, v. 102, pp.337-341.
- URSINO, M. E., LODI, C.A., 1998, "Interaction among autoregulation, CO₂ reactivity, and intracranial pressure: a mathematical model", *Am J Physiol.*, pp. H1715-H1728.
- VALENTINUZZI, M.E., MORUCCI J.P., FELICE C.J, 1996, "Bioelectrical Impedance Techniques in Medicine. Part II: Monitoring of Physiological Event by Impedance. *Crit Rev Biomed Eng.* v. 24, n. I 4-6, pp. 353-466.
- VOLPE, J.J., 1998, "Neurologic outcome of prematurity", *Arch Neurol*, v. 55, n.3, pp. 33-68.
- VOLPE, J.J., 2001, " The developing Nervous System: A series of Review Articles", *Pediatr Res.*, v.50, n.5, pp. 553-562.
- WADA, Y., NANBU, Y., SHIMADA, Y AND HASHIMOTO,T., 1996, "Inter-and intrahemispheric EEG coherence during light drowsiness", *Clin Electroencephalogr.*, n. 27, pp. 24-88.

- WERTHEIM, D., MERCURY, E., FAUNDEZ, J.C., RUTHERFORD.M., ACOLET, P, DUBOWITZ, L., 1994, “Prognostic value of continuous electroencephalographic recording in full term infants with hipoxic ischaemic encephalopathy”. *Arch Dis Child.*, v. 71, pp. f97 - f 102.
- WILSON-SMITH, E., KARSLI, C., LUGINBUEHL, I., BISSONNETTE, B., 2003, “Effect of nitrous oxide on cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in children during sevoflurane anaesthesia”, *Br J Anaesth.*, v. 91, n. 2, pp.190 -195.
- YOSHIDA, H., YASHURA, A., KOBAYASHI, Y., 1991, “Transcranial Doppler sonographic studies of cerebral blood flow velocity in neonates”, *Pediatr Neurol.*, v. 7, pp. 105-110.
- YOUNG, R.S.K., 1982, “Selective reduction of blood flow to white matter during hypotension in newborn dogs: a possible mecanism of periventricular leucomalacia”, *Ann Neurol.*, v. 12, pp. 445-448.
- ZHANG, R.,GILLER, C.A., LEVINE B.D., 1998, “Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans”. *Am J Physiol.*, 274 (*Heart Circ. Physiol.* v. 43, pp. H233–H241.
- ZHANG, R, ZUCKERMAN, J.H, IWASAKI, K., Wilson, T.E., 2002, “Autonomic Neural Control of Dynamic Cerebral”, *Circulation.*, v.106, pp. 1814-1820.

APÊNDICE I



Av. Rui Barbosa, 716, Flamengo. CEP 22250-020
Tel: (21) 2553-0052, Rio de Janeiro, Brasil

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do Recém-nascido:

Nome da Mãe: _____

Nº do Prontuário:

Na qualidade de responsável pelo menor acima citado, declaro que me foi explicado, detalhadamente, os objetivos do estudo de polissonografia neonatal, baseada no eletroencefalograma (EEG) de recém-nascidos, constante do projeto de pesquisa “Análise do EEG Neonatal Baseada em Técnicas Quantitativas”.

Fui informado de que este estudo visa aprofundar o conhecimento sobre o exame do EEG em recém-nascidos, com vistas a estabelecer novos métodos para acompanhamento neurológico. O envolvimento neste estudo não implicará em nenhum tipo de custo para mim ou minha família, bem como não receberei nenhum benefício monetário ou gratificação.

A participação do bebê será na realização da polissonografia (eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma, eletrocardiograma e ventilação pulmonar), e exame de ultra-som Doppler, não havendo nenhuma interferência em seu tratamento ou risco para ele. Adicionalmente, se estiver sendo monitorizada a pressão arterial e/ou a pressão de CO₂ no ar respirado, estas informações também serão colhidas. Dados clínicos pertinentes também serão

adquiridos a partir do prontuário do bebê. Tais exames serão realizados no Laboratório de Neurofisiologia Clínica do Instituto Fernandes Figueira.

Este procedimento envolverá a colocação de eletrodos de superfície na pele, usando pasta de fixação de fácil remoção com água. Estes eletrodos serão ligados a um aparelho de EEG. Simultaneamente será realizado o ultra-som Doppler utilizando um sensor de ultra-som e gel na cabeça do bebê (similar ao exame pré-natal da mãe). O exame terá a duração de aproximadamente uma hora e meia, e com minha permissão poderá ser repetido em outros dias, enquanto o bebê permanecer no hospital. Durante o procedimento, o recém-nascido será acompanhado por o especialista que conduzirá o exame.

Os resultados deste estudo serão considerados confidenciais, podendo ser divulgados em comunicação científica sem identificação do paciente, garantindo, assim, a privacidade do bebê. Tais resultados não beneficiarão o bebê diretamente, mas poderão, no futuro, beneficiar outras crianças.

O técnico responsável colocou-me a par destas informações, estando à disposição para responder minhas perguntas sempre que eu julgar necessário. Também tenho toda a liberdade para retirar o bebê do estudo a qualquer hora e, para isto não terei que dar explicações ou justificativas. Esta decisão não implicará em nenhum prejuízo para o acompanhamento e atendimento do bebê nesta instituição.

Nome do Responsável: _____

Assinatura: _____

Grau de parentesco: _____

Nº Identidade: _____

Rio de Janeiro, __ de _____ de 200__.

Carimbo e assinatura do responsável
Pesquisadores responsáveis no IFF
Dr. José Maria de Andrade Lopes
Drª Maria Elisabeth Moreira

APÊNDICE II

APÊNDICE III

