

ESTIMAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE OS SINAIS DE EEG, ECG E
VELOCIDADE DE FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL EM RECÉM-NASCIDOS A
TERMO

Fernanda Ramos Ferreira

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 MESTRE EM CIÊNCIAS EM
ENGENHARIA QUÍMICA.

Aprovada por:

Prof. Antonio Fernando Catelli Infantosi, Ph.D.

Prof.. Jurandir Nadal, D.Sc.

Prof^a Alexandra Maria Vieira Monteiro, MD

Prof. Maurício Cagy, D. Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

ABRIL DE 2005

FERREIRA, FERNANDA RAMOS

Estimação da Correlação entre os sinais de ECG, EEG e Velocidade de Fluxo Sangüíneo Cerebral em Recém-nascidos a Termo [Rio de Janeiro] 2005

X, 76 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, M.Sc., Engenharia Biomédica, 2005)

Tese - Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE

1. Correlação entre o EEG, ECG e Fluxo Sangüíneo Cerebral.
2. Regulação do FSC.
3. Simulação de Monte Carlo.

I. COPPE/UFRJ II. Título (série)

DEDICATÓRIA

A Deus,
Aos meus queridos pais,
Ao Alexandre,
Ao meu sobrinho João Pedro.

AGRADECIMENTOS

A Deus, co-autor deste trabalho.

Aos meus queridos pais, Genésio e Neusália, pela enorme compreensão e pelo apoio durante a realização desta tese.

Aos meus irmãos, Fabiane e Fábio, pelo incentivo e amizade e ao Alexandre, pelo carinho e motivação.

Ao meu sobrinho João Pedro, pela felicidade nos momentos de tristeza.

Ao Professor Antônio Fernando Catelli Infantsi, pela disponibilidade na orientação deste trabalho e pela grande sabedoria no processo de criação.

Ao amigo Daniel Botero, por toda a ajuda dedicada no processo de realização desta tese.

Aos meus colegas de turma do PEB e aos amigos do LAPIS, em especial ao Danilo e Cagy pela colaboração na elaboração deste trabalho.

Ao Laboratório de Neurofisiologia especialmente à Aldenis pela ajuda no processo de aquisição de sinais.

Aos meus amigos da pastoral jovem da Paróquia Santa Mônica, pelas orações e amizade.

À CAPES pelo auxílio financeiro na realização desta tese

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

ESTIMAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE OS SINAIS DE ECG, EEG E VELOCIDADE DE FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL EM RECÉM-NASCIDOS A TERMO

Fernanda Ramos Ferreira

Abril/2005

Orientadores: Antonio Fernando Catelli Infantosi

Programa: Engenharia Biomédica

Disfunção na regulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), em particular em recém-nascidos (RN), pode ocasionar lesões no sistema nervoso central, produzindo seqüelas irreversíveis. O objetivo deste trabalho é investigar a existência de associação entre a atividade elétrica cardíaca (ECG) e a velocidade do FSC (VFSC) da artéria cerebral média, bem como entre o ECG e a atividade espontânea cerebral (EEG), em RN a termo. A partir do exame polissonográfico de 17 RN (exame neurológico normal), trechos dos sinais de VFSC, ECG e EEG (derivação F4-T4) no estado de sono quieto (traçado alternante – TA - e *high voltage slow* -HVS) foram selecionados. Parâmetros da VFSC (velocidade média – V_m), ECG (intervalo RR) e EEG (potências e frequências média total e nas bandas delta e teta) foram extraídos e compatibilizados para construir séries temporais com resolução de 1 s. A evolução temporal destas séries contém lacunas devido à presença de artefato nos sinais originais, tendo sido, então, a função correlação cruzada estimada (FCC) para séries temporais com dados faltando. Para a FCC entre as séries de RR e de V_m , os maiores valores foram encontrados entre 0,30 e 0,60, com RR adiantado em até 10 s em relação a V_m ($p < 0,2$, baseado em simulação de Monte Carlo) em 5 dos 10 RN em TA e 5 dos 8 RN em HVS. Para as estimativas de correlação entre RR e P_{tet} (potência em teta) obteve-se o maior número de casos significativos ($p < 0,2$) entre os parâmetros do EEG, sendo 3 em 10 para TA e 4 em 8 para HVS, com máximo de correlação positivo, porém sem que fosse possível determinar a existência de defasagem entre RR e P_{tet} .

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

ESTIMATING THE CROSS-CORRELATION FUNCTION BETWEEN ECG, EEG
AND CEREBRAL BLOOD FLOW VELOCITY PARAMETERS IN TERM
NEONATES

Fernanda Ramos Ferreira

April/2005

Advisors: Antonio Fernando Catelli Infantosi.

Department: Biomedical Engineering

Metabolic demands of oxygen and glucose in the brain are supplied by cerebral blood flow (CBF). In newborns (NB) changes in the control of CBF can lead to long-term brain damage or even death. This work aims at investigating whether there is association between the Electroencephalogram (EEG) and the Electrocardiogram (ECG), as well as between ECG and the velocity of CBF in the right medium cerebral artery of term neonates (neurologically normal). From the polysomnography of 17 NB, record segments of the CBF, ECG and EEG during quiet sleep (tracé alternant – TA and high voltage slow - HVS) state were selected. Parameters were then extracted at each second from these records: CBF - average velocity (V_m), ECG - RR interval, EEG (derivation F4-T4) - power and mean frequency in delta, theta and 0.5-8 Hz frequency ranges. The time evolution of these parameters has missing samples due to the presence of artifacts in the original signals. Hence, the cross-correlation function (CCF) was estimated for these series considering the missing data. For 5 of 10 NB during TA and 5 of 8 NB during HVS, the CCF between RR and V_m series exhibits the maximum correlation varying from 0,30 to 0,60 with RR preceding V_m at up to 10 s ($p < 0,2$, based on the Monte Carlo simulation). On the other hand, with the cross-correlation estimate between RR and P_{tet} (power in theta band) series, the number of significant cases ($p < 0,2$) were 3 of 10 during TA and 4 of 8 during HVS. Furthermore, it was not possible to identify any phase shift between RR and P_{tet} .

Índice

Capítulo 1	1
Introdução.....	1
1.1 Objetivo	3
1.2 Estrutura do Trabalho:	3
Capítulo 2 Fluxo Sangüíneo Cerebral e o ECG em Recém-Nascidos	5
2.1 Introdução.....	5
2.2 Métodos de aferição do fluxo sangüíneo cerebral.....	5
2.3 A Artéria Cerebral Média.....	9
2.4 Parâmetros extraídos do sinal de fluxo sangüíneo.....	10
2.5 O ECG Neonatal.....	12
2.6 O Intervalo <i>RR</i>	14
Capítulo 3 Eletroencefalograma em Recém-nascidos.....	17
3.1 Introdução.....	17
3.2 A Polissonografia	19
3.3 O ciclo sono-vigília em recém-nascidos.....	21
3.4 Análise espectral do EEG.....	23
3.5 Parâmetros espectrais extraídos do sinal de EEG.....	25
Capítulo 4 FSC em Recém-Nascidos: Regulação e Associação com EEG e ECG..	27
4.1 Introdução.....	27
4.2 Mecanismos de Regulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral	29
4.3 Associação entre Fluxo Sangüíneo Cerebral, EEG e ECG neonatal.....	32
Capítulo 5 Extração de Parâmetros de EEG, ECG e VFSC.....	34
5.1 Introdução.....	34
5.2 Casuística.....	34
5.3 Protocolo Experimental e Aquisição do FSC, ECG e EEG	36
5.4 Extração de Parâmetros do FSC, ECG e EEG durante Sono Quietos	39
5.5 Evolução Temporal dos Parâmetros do FSC, ECG e EEG	41
5.6 Discussão.....	47
Capítulo 6 Correlação Cruzada com Dados Faltando: Séries Temporais de Parâmetros do ECG, VFSC e EEG.....	49
6.1 Estimando a Correlação entre Parâmetros do ECG, EEG e <i>V_m</i>	50

6.1.1	Correlação entre séries de <i>RR</i> e de <i>Vm</i>	50
6.1.2	Correlação entre séries de <i>RR</i> e de Parâmetros do EEG.....	53
6.2	Determinação da Significância Estatística	58
6.3	Discussão	63
Capítulo 7	Conclusão	66
Referências Bibliográficas.....		68
APÊNDICE I.....		75

LISTA DE SÍMBOLOS E NOMENCLATURAS

μV:	Microvolts
μs:	Microsegundos
A/D:	Analógico-Digital
ACM:	Artéria Cerebral Média
Ca^{++}:	Íon Cálcio
CC:	Correlação Cruzada
CFSC:	Controle do fluxo sanguíneo cerebral
CO_2:	Dióxido de Carbono
dB:	Decibéis
DSP:	Processador Digital do Sinal
ECG:	Eletrocardiograma
EDRF:	Fator de Relaxamento Derivado do Endotélio (<i>Endothelium-Derived Relaxing Factor</i>)
EEG:	Eletroencefalograma
EMG:	Eletromiograma
EOG:	Eletro-Oculograma
<i>fb</i>:	Frequência de Borda
FC:	Frequência Cardíaca
FCC:	Função Correlação Cruzada
<i>fd</i>:	Desvio de Frequência por efeito Doppler
FFT:	Transformada Rápida de Fourier
<i>Fmdel</i>:	Frequência Média na Banda Delta
<i>Fmtet</i>:	Frequência Média na Banda Teta
<i>Fmtot</i>:	Frequência Média Total
<i>fo</i>:	Frequência Emitida pelo Sistema Doppler
<i>fr</i>:	Frequência Recebida pelo Sistema Doppler
FSC:	Fluxo Sanguíneo Cerebral
H^+:	Íon Hidrogênio
HVS:	<i>High Voltage Slow</i>
Hz:	Hertz
IFF:	Instituto Fernandes Figueira

IG:	Idade Gestacional
kΩ:	Quilo-ohm
kHz:	Quilohertz
K⁺:	Íon Potássio
LVI:	<i>Low Voltage Irregular</i>
M:	Traçado Misto
MHz:	Megahertz
NO₂:	Óxido Nitroso
NREM:	<i>Non rapid eye movement</i> - Ausência de Movimentos Oculares Rápidos
PA:	Pressão Arterial
PAM:	Pressão Arterial Média
pCO₂:	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono
Pdel:	Potência na Banda Delta
PIC:	Pressão Intracraniana
pO₂:	Pressão Parcial de Oxigênio
PPC:	Pressão de Perfusão Cerebral
Ptet:	Potência na Banda Teta
Ptot:	Potência Total
REM:	<i>Rapid Eye Movement</i> - Movimentos Oculares Rápidos
RN:	Recém-nascido
RR:	Intervalo RR
SNA:	Sistema Nervoso Autônomo
TA:	Traçado Alternante
US:	Ultra-som
VD:	Velocidade Diastólica
VFSC:	Velocidade do Fluxo Sangüíneo Cerebral
Vm:	Velocidade Média
VS:	Velocidade Sistólica

Capítulo 1

Introdução

A quantidade de sangue circulante pelo cérebro é bastante elevada, sendo superada apenas pela quantidade circulante no rim e coração. Segundo Machado (1998), em um minuto, circula pelo encéfalo um volume de sangue aproximadamente igual ao seu próprio peso. O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) normal permanece constante, do nascimento à vida adulta e em geral é de 50-60 ml/min/100g de peso corporal (Fenichel, 2000). Alterações na atividade cerebral podem causar perturbações capazes de gerar prejuízo nos mecanismos de auto-regulação do FSC. Levene *et al* (1989) observaram que, após episódios hipóxico-isquêmicos, ocorria uma diminuição na capacidade de auto-regulação do FSC. A falta de oxigenação adequada em recém-nascidos (RN) produz uma vasodilatação excessiva dos vasos de resistência, dificultando a atuação dos mecanismos efetores da regulação do FSC (Bossan, 1998, Rosas, 1999).

Com o avanço tecnológico em terapia intensiva neonatal, o índice de mortalidade nestes centros vem sendo reduzido de forma importante. A mortalidade de crianças com idade inferior a um ano, com assistência médica, no Estado do Rio de Janeiro, entre os anos de 1979 e 2001, é mostrada na Figura 1.1. Entretanto, a despeito deste avanço tecnológico, a morbimortalidade associada a lesões ocorridas no período neonatal é crescente e, dentre os principais fatores de desenvolvimento destes eventos, estão as lesões em sistema nervoso central (SNC), causadas por alterações no FSC. Observações clínicas e experimentais têm evidenciado que distúrbios no FSC são significantes na patogênese da leucomalácia periventricular (Giannakopoulou *et al.*, 2004) e nas hemorragias intracranianas (Ohlweiler *et al.*, 2003), patologias comuns na prematuridade, bem como nas lesões isquêmicas territoriais, em zonas fronteiras e núcleos da base, e edema cerebral difuso, comuns em RN a termo. Tais patologias são fortemente associadas às alterações do desenvolvimento motor, sendo, muitas vezes, pré-determinantes na manifestação das diversas formas de paralisia cerebral (Berger *et al.*, 2002).

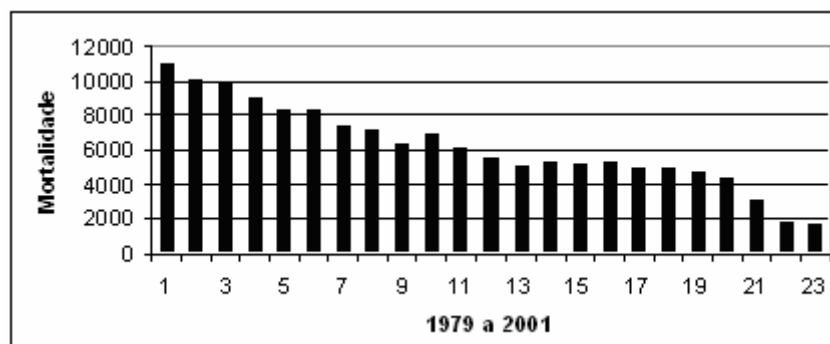


Figura 1.1: Mortalidade no estado do Rio de Janeiro na faixa etária inferior a 1 ano com assistência médica (DATASUS).

Existe concordância entre os pesquisadores em reconhecer os produtos do metabolismo cerebral e estímulos químicos desencadeados por neurotransmissores dentre os principais fatores que afetam o diâmetro dos vasos cerebrais, e como consequência o FSC (Mraovitch e Sercombe, 1996). Entretanto, há ainda um outro grupo de componentes reguladores do calibre dos vasos, os estímulos neurais, os quais, a despeito da extensiva revisão bibliográfica sobre o tema, ainda não apresentam uma clara definição de sua função (Busija, 1996 *apud* Sándor, 1999). Estes são associados aos estímulos desencadeados pela inervação presente na parede dos vasos cerebrais, sendo tal inervação parte do sistema nervoso autônomo (SNA).

Segundo Sándor (1999), ainda não há uma função definida para os estímulos neurais. Entretanto sua importância pode ser resumidamente baseada em dois tópicos. O primeiro deles está relacionado aos neurotransmissores presentes nas terminações nervosas perivasculares. O segundo tópico diz respeito à ausência de dados conclusivos relacionados às hipóteses apresentadas até o momento sobre os mecanismos de regulação do FSC, associando a inervação perivascular como potencial determinante deste processo.

Em 1938, Berger sugeriu, pela primeira vez, a possibilidade do eletroencefalograma (EEG) fornecer informação sobre o fluxo sanguíneo cerebral (Ingvar *et al.*, 1976). No entanto, somente em 1948, Kety e Schmidt desenvolveram uma técnica de depuração de óxido nítrico (NO_2), baseados no princípio de Fick, que permitiu medir o FSC (Ingvar *et al.*, 1976). A partir de então, vários estudos têm sido conduzidos para investigar a correlação entre a atividade elétrica cerebral e o FSC, envolvendo pacientes com doenças selecionadas, como transtornos psiquiátricos,

convulsões e, em situações normais, como o ciclo de sono-vigília e a cirurgia controlada. (Rosas, 1999).

A ausência de uma metodologia para avaliação do FSC é um dos principais empecilhos para a avaliação da auto-regulação cerebral, não só pela complexidade da circulação cerebral como também pela limitação da tecnologia para mensuração do FSC (Zhang, 2002). Desta forma, os estudos envolvendo a utilização da atividade elétrica encefálica através do EEG, assim como atividade elétrica cardíaca via ECG, vêm-se mostrando uma ferramenta importante, na medida em que podem sugerir alterações no FSC de forma não-invasiva, podendo ser utilizadas à beira do leito.

Recém-nascidos (RN) vêm recebendo uma especial atenção na investigação dos mecanismos de controle do FSC, porém a correlação entre o EEG de fundo e o FSC em RN normais ainda não foi devidamente investigada (Simpson *et al*, 2001). De forma semelhante, não se encontrou na literatura trabalhos que associem a atividade elétrica cardíaca ao FSC, utilizando a artéria cerebral média. A utilização do sinal Doppler transcraniano, para a mensuração da velocidade do fluxo cerebral (VFSC) permite uma resolução suficiente para acompanhar as variações dos modelos de EEG (Simpson *et al*, 2001); além disso, os trabalhos já publicados envolvendo o FSC utilizam esta metodologia, o que favorece a comparação dos resultados.

1.1 Objetivo

Este trabalho visa investigar a existência de associação entre a atividade elétrica espontânea cerebral (EEG) e o ECG, bem como entre o ECG e a velocidade do FSC (VFSC) da artéria cerebral média de recém-nascidos a termo, não-asfíxicos, contribuindo, assim, para um melhor entendimento da fisiologia da regulação do FSC.

1.2 Estrutura do Trabalho:

O segundo capítulo abrange o FSC e seus métodos de aferição; uma descrição mais detalhada é apresentada para o ultra-som Doppler, por ser este o método de aferição utilizado no presente trabalho. Além disso, inclui o ECG de recém-nascidos, evidenciando as principais características deste sinal. Os principais parâmetros extraídos destes sinais também são apresentados. O capítulo III aborda o ciclo sono-vigília e o

EEG de recém-nascidos, bem como sobre os parâmetros extraídos para futuro processamento. No capítulo seguinte, é apresentada a revisão bibliográfica sobre os mecanismos de regulação do FSC.

No capítulo V, descreve-se a casuística, o protocolo experimental, incluindo a polissonografia com vistas à classificação de padrões do estado de sono quieto. Além disso, descreve a aquisição simultânea de duas derivações EEG, do ECG e da VFSC e a extração de parâmetros destes sinais. Desta forma, apresenta a evolução temporal destes parâmetros, enfatizando, em particular, quando da presença de ruídos e artefatos, que tais séries se mostram como tendo dados faltando. Mesmo nesta situação, discutem-se as características das séries temporais destes parâmetros com a literatura. A seguir, no capítulo VI, estima-se a correlação entre as séries temporais do parâmetro cardíaco com o da velocidade do fluxo e os do EEG. O resultados de tais correlações são então discutidos com a literatura.

Capítulo 2

Fluxo Sangüíneo Cerebral e o ECG em Recém-Nascidos

2.1 Introdução

Em recém-nascidos (RN), o FSC segue as mesmas características do FSC de adultos, excetuando-se somente o volume circulante, proporcional ao tamanho do indivíduo (Machado, 1998, Mraovitch e Sercombe, 1996). A anatomia dos vasos também é semelhante, pois, mesmo antes do nascimento, o leito vascular cerebral já está todo formado (Klaus e Fanaroff, 1995). Entretanto, no que se refere a esta anatomia, os vasos passam por um processo de amadurecimento com o desenvolvimento gestacional. Desta forma, RN prematuros, por exemplo, estão mais sujeitos a eventos relacionados à lesão de tais estruturas, por apresentarem uma maior fragilidade vascular. Estas lesões, relacionadas também aos mecanismos de regulação do FSC, podem causar seqüelas motoras e cognitivas importantes em RN. Recém-nascidos a termo também podem apresentar lesões no leito vascular cerebral; entretanto, tais eventos estão associados a eventos distintos, como sofrimento fetal, perinatal ou pós-natal (Klauss e Fanaroff, 1995).

O ECG de RN, diferentemente do FSC, apresenta peculiaridades próprias da adaptação do sistema cárdio-respiratório à vida intra-uterina (Chang *et al.*,1998). Este evolui de forma marcante nos primeiros dias de vida conforme as necessidades adaptativas da função miocárdica à vida extra-uterina.

2.2 Métodos de aferição do fluxo sangüíneo cerebral

Na literatura, diferentes classificações para as técnicas de investigação da circulação cerebral podem ser encontradas. Mraovitch e Sercombe (1996) agrupam os métodos para avaliação deste fluxo em três classes: (i) métodos diretos de mensuração da perfusão tecidual, (ii) métodos indiretos de mensuração da perfusão tecidual e (iii) métodos de mensuração da atividade vasomotora local. Rosas (1999) cita em seu trabalho que os métodos de medição do FSC, em particular em RN, podem ser subdivididos em diretos e indiretos, segundo a utilização do principio de Fick.

Tal princípio descreve a variação da concentração de uma determinada substância ao longo do tempo como:

$$\frac{dQ}{dt} = FSC.(C_a - C_v) \quad (2.1)$$

onde $\frac{dQ}{dt}$ é a variação temporal da substância injetada no tecido, FSC é o fluxo sanguíneo médio no tecido, C_a e C_v são as concentrações da substância injetada na circulação arterial e venosa, respectivamente, medidas em diferentes instantes de tempo (Pryds e Edwards, 1996).

A partir do princípio de Fick, seis métodos podem ser empregados para se estimar FSC:

- Método de Key-Schmidt ou de Óxido Nitroso (NO₂);
- Método da depuração do Xenônio 133;
- Espectroscopia por luz perto do infravermelho (EPIV);
- Tomografia axial computadorizada por Xenônio;
- Ressonância Magnética (MRI); e
- Tomografia por emissão de pósitrons.

Todos estes métodos baseiam-se na difusão de uma determinada substância, radioativa ou não, na corrente sanguínea, com vistas à aferição do FSC (quantificação ou formação de imagem), conforme apontado por Mraovitch e Sercombe (1996).

Os métodos indiretos para aferição do fluxo sanguíneo utilizam as características biológicas e fenômenos físicos teciduais para estudar o volume sanguíneo cerebral. Dentre estes métodos encontram-se a pletismografia por oclusão venosa, a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e o ultra-som Doppler. O primeiro utiliza correntes elétricas que fluem através da cabeça do RN. A medição temporal da variação de impedância permite o cálculo da variação do volume sanguíneo cerebral, que por sua vez é o reflexo das mudanças no FSC. O segundo método usa uma substância radioativa, o Tecnésio 99, na forma de microesferas, para obtenção de imagem de fluxo sanguíneo. A partir do decaimento radioativo do Tecnésio 99, a radiação é captada e as imagens são formadas.

A fluxometria por ultra-som baseia-se no Efeito Doppler, descrito pela primeira vez em 1842, que consiste na mudança da frequência observada na propagação de uma

onda, quando há movimentação relativa entre a fonte emissora e o receptor (Fish, 1994). Uma onda de ultra-som, emitida por uma fonte que transmite a uma frequência fixa, pode sofrer reflexão especular, refração, absorção ou espalhamento através do meio pelo qual se propaga (Figura 2.1). No caso de alvos móveis, a onda refletida tem frequência diferente da emitida, determinando, assim, um desvio de frequência que pode ser expresso por:

$$f_d = f_r - f_o = \frac{-2.V.f_o.\cos\theta.\cos\frac{\delta}{2}}{c} \text{ (Hz)} \quad (2.2)$$

onde f_d é o desvio de frequência, f_r é a frequência refletida, f_o é a frequência transmitida, V é a velocidade dos espalhadores (células sanguíneas) ou velocidade do fluxo sanguíneo, c é a velocidade do ultra-som no meio investigado, θ é o ângulo entre a bissetriz dos feixes transmitido e recebido, e a direção do movimento, δ é o ângulo entre feixes transmitido e recebido.

A mensuração do fluxo sanguíneo nos diferentes órgãos de um RN, em especial o cérebro, permanece como um importante desafio, embora o ultra-som Doppler esteja se consolidando como técnica não-invasiva para o estudo do fluxo sanguíneo no interior dos vasos cerebrais de recém-nascidos (Evans *et al.*, 2002).

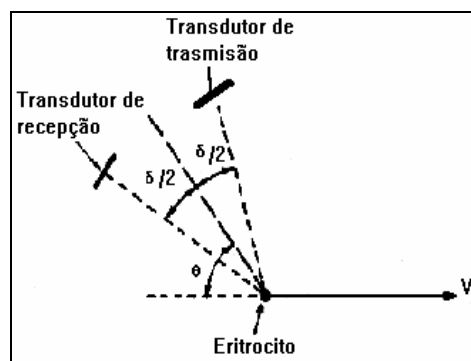


Figura 2.1: Esquema do funcionamento do ultra-som Doppler

Sob condições ideais, o perfil das velocidades das células sanguíneas tem forma similar à distribuição das frequências Doppler dentro da amostra investigada pelo sistema de ultra-som. Logo, pode-se calcular as velocidades, exibidas como um

sonograma (Figura 2.2), ou seja, a representação gráfica da potência do sinal em cada frequência, a qual 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, na escala de cores ou de tons de cinza (Fish, 1994). Segundo Schlindwein *et al.* (1988), existem várias formas de processamento do sinal obtido a partir do sinal Doppler, sendo a mais indicada a análise espectral em tempo real, onde a evolução do espectro de potência Doppler pode ser acompanhada ao longo do tempo. Estes autores citam, também, uma variedade de formas de se representar a análise espectral, sendo a mais comum o sonograma, por ser computacionalmente eficiente e produzir resultados adequados. Posteriormente, Schlindwein e Evans (1989) apontam haver limitações no sonograma, como por exemplo, pseudodescontinuidades nesta representação, que não existiriam no sinal original, podendo causar estimativa espectral errônea. Os autores então, propõem como solução, o uso da modelagem auto-regressiva em tempo real.

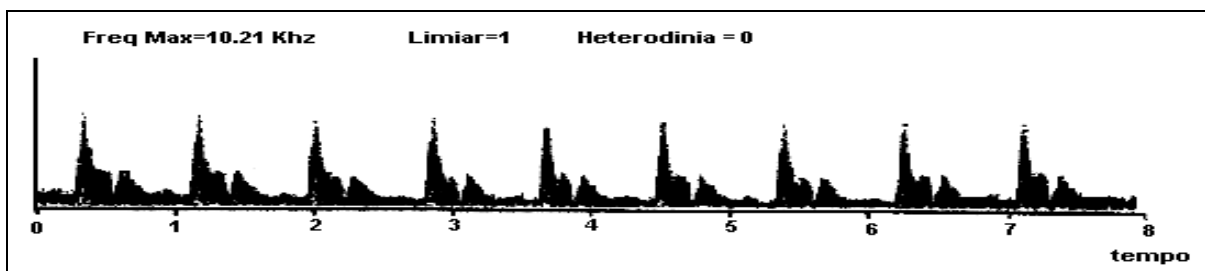


Figura 2.2: Sonograma na artéria carótida comum.

O efeito Doppler pode ser produzido de modo contínuo ou pulsátil utilizando-se transdutores piezoelétricos. No de onda contínua, dois elementos piezoelétricos são usados, um para emissão da onda contínua e o outro para recepção da onda de retorno (Fish, 1990). No caso de ondas pulsáteis, é necessário apenas um elemento que é capaz de gerar e receber as ondas. O sinal recebido pelo transdutor, após amplificação, é demodulado - misturado (soma ou multiplicação) com o sinal de referência (transmitido) - e, então, após sofrer filtragem passa-baixas, resulta no sinal Doppler (Figura 2.3). Ao comparar o desempenho do Doppler contínuo ao pulsado na mensuração da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral em RN, Lundell *et al.* (1984) mostraram que o modo pulsado resulta em valores mais próximos dos reais, além de facilitar a utilização no caso de repetidas aferições.

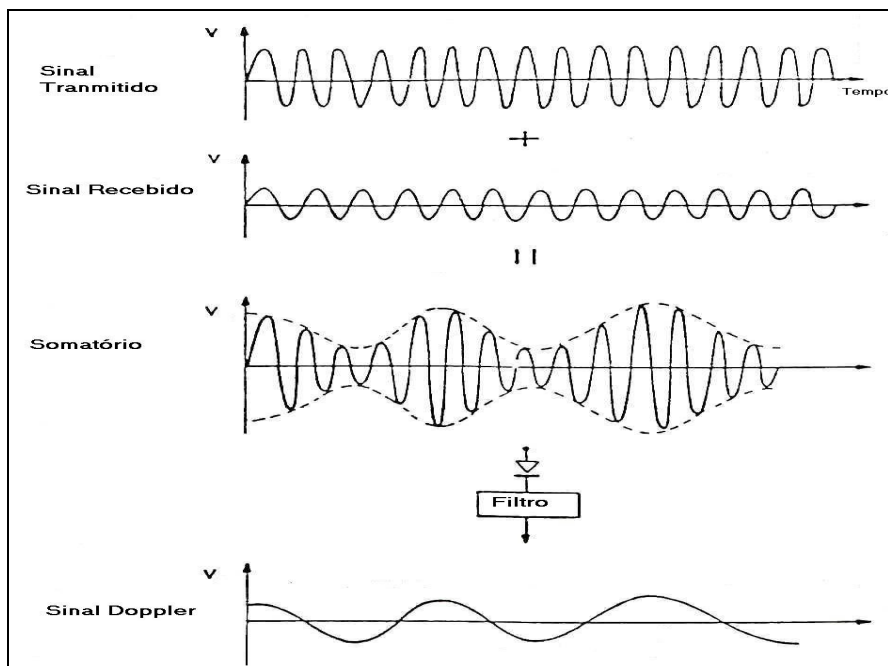


Figura 2.3: Esquema de demodulação por soma para obtenção do sinal Doppler

2.3 A Artéria Cerebral Média

Conforme ilustrado na Figura 2.2, para a aferição da VFSC, faz-se necessário o conhecimento do ângulo θ , entre a superfície insonada e o transdutor, para que se possa obter f_d (proporcional à VFSC), bem como a variação da área transversa do vaso insonado durante a coleta do sinal Doppler. A relação destas variáveis é dada por (Halliday *et alius*,1993):

$$\Delta FSC = \Delta V \cdot \Delta A \left(\frac{cm}{seg} \right) \quad (2.3)$$

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.

Entretanto, insonando a artéria cerebral media (ACM) ou a artéria cerebral anterior (ACA), para as quais se pode assumir θ como sendo nulo e a variação da área desprezível (Göran *et al.*,1994, Evans,1992), este problema pode ser resolvido. A ACA tem como desvantagem, em relação à ACM, o fato de que a insonação do ultra-som, através da fontanela anterior, dificulta a distinção dos ramos esquerdo e direito da

mesma, levando o pesquisador a cometer erros (Evans,1992). Desta forma, a opção pela ACM é a mais indicada para aquisição do sinal Doppler pois sua insonação é feita pela janela existente no osso temporal, garantindo um sinal de boa qualidade.

A ACM é um dos ramos terminais da carótida comum, após sua passagem pelo canal carotídeo, o seio cavernoso, dura-máter e a aracnóide. A ACM 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 ramos profundos dos núcleos basais, do tálamo e da cápsula interna (conforme ilustrado na Figura 2.4).

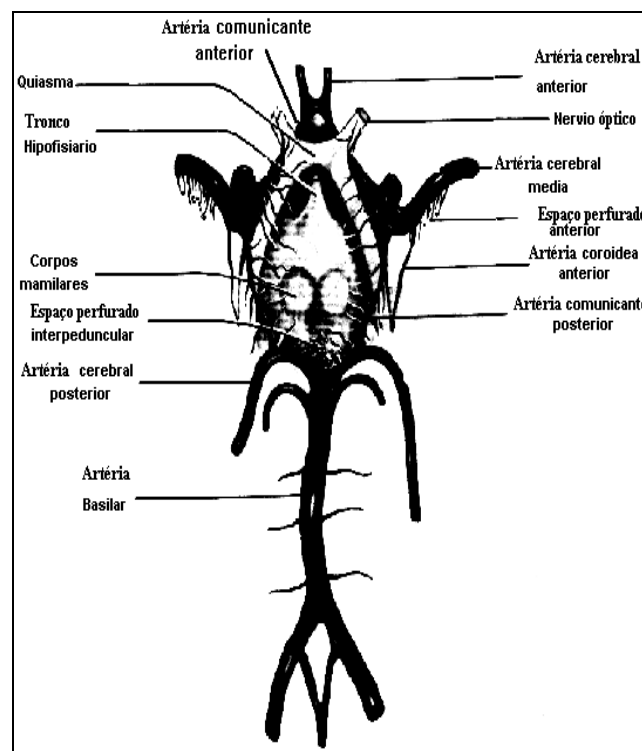


Figura 2.4: Formação do Polígono de Willis e origem da ACM

2.4 Parâmetros extraídos do sinal de fluxo sanguíneo

A análise espectral, definida como qualquer método de processamento de sinal que caracterize o conteúdo de frequência de um sinal específico (Marple, 1987), é a técnica na qual se baseia a extração dos parâmetros de fluxo sanguíneo. Segundo Ferreira (1999), o espectro instantâneo do sinal de desvio de frequência (fd) contém informações sobre a dinâmica e características do fluxo sanguíneo cerebral. Para a extração de parâmetros deste sinal, porém, se faz necessário o acoplamento do equipamento Doppler a um sistema eletrônico-digital (p. ex. *Digital Signal Processor* –

DSP e conversor A/D), para que a análise espectral possa ser realizada em tempo real. Com tal recurso, também é possível analisar a evolução temporal do espectro de potência. Tal evolução temporal, sob condições ideais, tem forma similar à distribuição de velocidade dentro da amostra investigada pelo ultra-som Doppler (Schlindwein *et al.*, 1994).

O sonograma (Figura 2.2), representação tempo-freqüência do espectro de potência do sinal, é usualmente interpretado a partir do envelope desta representação, que, portanto, contém atributos do espectro de potência. Dois tipos de técnicas podem ser utilizados para extrair o envelope: i) a partir da freqüência média, obtendo-se uma variável proporcional à velocidade média, e ii) a partir da freqüência máxima, que resulta em variável proporcional à velocidade máxima instantânea (Ferreira, 1999). Evans (1992) e Schlindwein *et al.*(1994), indicam como mais adequado o uso do envelope de freqüência máxima, o qual é diretamente proporcional à velocidade de fluxo.

Como o envelope de freqüência máxima varia a cada ciclo cardíaco, o início de cada pulso deve, portanto, ser identificado para que se analise a morfologia da velocidade de fluxo (Figura 2.5). Rosas (1999) e Ferreira (1999) citam o algoritmo descrito por Evans, denominado *pulse-foot seeking* para a detecção do início de cada ciclo cardíaco e, conseqüentemente, a extração de parâmetros e índices, obtendo, assim, uma avaliação a cada batimento cardíaco.

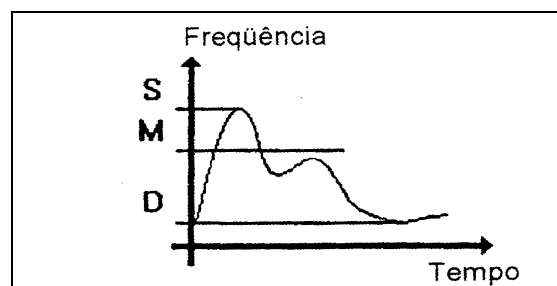


Figura 2.5: Envelope de freqüência máxima correspondente a 1 batimento cardíaco. M = velocidade média, S = velocidade máxima durante a sístole e D = velocidade mínima durante a diástole.

Rennie (1997) apresenta valores de normalidade para as VFSC obtidas através de diferentes métodos de aferição, tanto para a ACM como para a artéria cerebral anterior, para RN pré e a termo. Yoshida *et al.* (1991), citado por aquela autora,

aferiram a V_m em RN pré e a termo, na ACM, encontrando uma média de 18 cm/s, descrevendo aumentos mais evidentes na V_m durante os primeiros dias de vida.

Pode-se, ainda, mencionar dois outros parâmetros, além da velocidade média e velocidade máxima, os quais fornecem informação da forma de onda do FSC. Tais parâmetros, extraídos do desvio de frequência máxima, são o Índice de pulsatilidade e o Índice de resistência de Poucerlot.

2.5 O ECG Neonatal

O ECG neonatal é um reflexo das relações hemodinâmicas existentes intra-útero sendo, por exemplo, notável a predominância do ventrículo direito. As alterações existentes na fisiologia cardíaca, mesmo aquelas conseqüentes de patologias congênitas importantes, normalmente não tem uma repercussão significativa no traçado do ECG, por não afetar diretamente a hemodinâmica prenatal. Kishkurno *et al* (1997) descrevem as mudanças no volume e contratilidade do ventrículo esquerdo em RN a termo, relacionadas ao fechamento do canal arterial.

O batimento cardíaco normal se inicia com a despolarização do nodo sinoatrial, despolarizando em seguida o músculo atrial adjacente, causando uma onda de despolarização que se propaga através do átrio até o nodo atrioventricular. Esta onda continua até o átrio esquerdo, onde se encerra após aproximadamente 80 milissegundos de seu início, caracterizando, assim, a onda *P* do ECG. A propagação de impulso elétrico através do nodo atrioventricular é lentificada e não apresenta traçado marcante no ECG. O impulso continua a propagar-se via Feixe de Hiss, no qual tem velocidade aumentada, até alcançar todos os ramos esquerdo e direito do feixe.

O intervalo *PR* do ECG é a representação destes eventos. Finalmente, o impulso atinge as fibras de Purkinje causando a despolarização dos ventrículos, evidenciado no ECG como o complexo QRS. Este complexo está completo quando todas as células do ventrículo foram despolarizadas. A onda *T* e o intervalo *ST* são conseqüentes da repolarização dos ventrículos, o que ocorre de forma menos organizada que a despolarização, na seqüência oposta. (Figura 2.6).

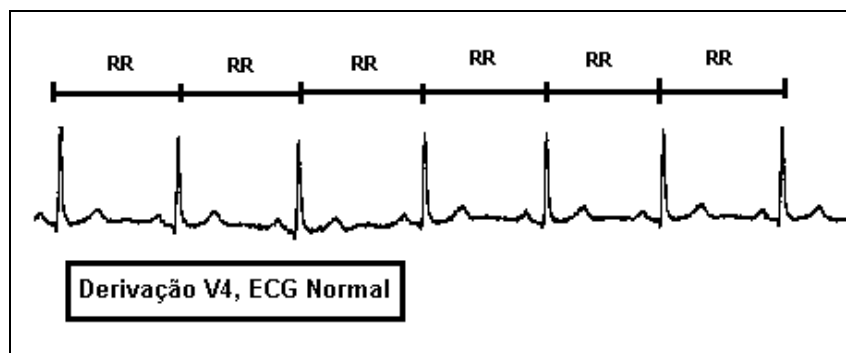


Figura 2.6: Ondas características do traçado de ECG.

O traçado do ECG se altera desde o nascimento e durante os primeiros dias de vida do RN (Tabela 2.1), de acordo com a maturação das células do miocárdio e com as mudanças na resistência vascular pulmonar, adaptando, assim, o sistema cárdio-respiratório à função de ventilação e perfusão teciduais (Cloherty e Stark, 1997). Desta forma, é essencial relacionar as características deste traçado à idade específica estudada. O ECG pode ser significativamente diferente entre um RN prematuro e um RN a termo, conforme mostra a Tabela 2.1. Mehta *et al.* (2002) e Henslee *et al.* (1997) descrevem as variações da frequência cardíaca com relação à idade gestacional (IG). A frequência cardíaca do RN prematuro é discretamente maior, com melhor resposta relacionada à atividade e variação circadiana. No que se refere à condução intracárdica, o intervalo *PR* e o complexo QRS apresentam duração menores, sendo que este complexo ainda apresenta uma amplitude menor, possivelmente devido à menor massa ventricular.

Chang *et al.* (1998) apontam que alterações morfológicas do ECG ocorrem do primeiro dia de vida até a adolescência, sendo as mudanças mais relevantes aquelas que ocorrem em três períodos distintos: i) primeiras 24 horas pós-parto, ii) primeiros dois anos de idade e iii) transição da infância para a adolescência. Com a idade, em geral, as seguintes mudanças podem ser observadas:

- Diminuição da FC;
- Aumento da onda *P* e duração do complexo QRS;
- Aumento na amplitude do complexo QRS;
- Aumento no intervalo *PR*;
- Mudança no modelo de predominância do ventrículo direito para o ventrículo esquerdo.

Tabela 2.1: Valores médios de parâmetros de ECG para RN a termo e prematuros. Entre colchete a faixa de variação (adaptado de Cloherty e Stark, 1997).

RN a termo	0 a 1 dia	1 a 3 dias	3 a 7 dias	7 a 30 dias
FC (bpm)	122 [99-147]	123 [97-148]	128 [100-160]	148 [114-177]
Eixo QRS (graus)	135 [91-185]	134 [93-188]	133 [92-185]	108 [78-152]
Intervalo PR (s)	0.11 [0.08-0.14]	0.11 [0.09-0.13]	0.10 [0.08-0.13]	0.10 [0.08-0.13]
Duração QRS	0.05 [0.03-0.07]	0.05 [0.03-0.06]	0.05 [0.03-0.06]	0.05 [0.03-0.08]
V ₁ Amplitude R	13.5 [6.5-23.7]	14.8 [7.0-24.2]	12.8 [5.5-21.5]	10.5 [4.5-18.1]
RN prematuro	0 a 1 dia	1 a 3 dias	3 a 7 dias	7 a 30 dias
FC (bpm)	141 [109-173]	150 [127-182]	164 [134-200]	170 [133-200]
Eixo QRS (graus)	127 [75-194]	121 [75-195]	117 [75-165]	80 [17-171]
Intervalo PR (s)	0.10 [0.09-0.10]	0.10 [0.09-0.10]	0.10 [0.09-0.10]	0.10 [0.09-0.10]
Duração QRS	0.04	0.04	0.04	0.04
V ₁ , Amplitude R	6.5 [2.0-12.6]	7.4 [2.6-14.9]	8.7 [3.8-16.8]	13.0 [6.2-21.6]

2.6 O Intervalo RR

O ritmo cardíaco, segundo Kamenskaya *et al* (2001), pode ser descrito pelo intervalo *RR* (intervalo de tempo entre dois “R” consecutivos de complexos QRS, Figura 2.6) e por sua variabilidade (desvio-padrão das flutuações aleatórias). O intervalo *RR* tem sido utilizado como parâmetro para análise da variabilidade da frequência cardíaca (FC), por ser considerado uma manifestação dos mecanismos neurais de controle cárdio-vascular (Rassi *et al.*, 2004). A evolução temporal da frequência cardíaca instantânea pode ser obtida por meio da série temporal de intervalos *RR*.

A literatura sobre o ritmo cardíaco em recém-nascidos, bem como sobre os métodos de mensuração, é bem menos ampla do que em adultos (Metha *et al.*, 2002). Usando análise espectral de séries temporais do intervalo *RR* na investigação da variabilidade do intervalo *RR* de crianças com idade pré-escolar realizando tarefas predefinidas, Kamenskaya *et al.* (2001) concluíram que tanto a média como o desvio padrão das variações do intervalo *RR* são menos sensíveis às mudanças do FSC.

West *et al.* (2003) analisaram o FSC usando as séries temporais dos diversos parâmetros envolvidos no complexo mecanismo de regulação do fluxo. Neste trabalho, com base em casuística de adultos normais e com enxaqueca, os autores reportam haver

diferenças significativas nas séries temporais dos parâmetros associados ao FSC, sendo estas diferenças associadas a prejuízos nos mecanismos auto-regulatórios do FSC dos adultos com enxaqueca.

A variabilidade da frequência cardíaca de 41 RN prematuros com história de apnéia da prematuridade durante o sono quieto foi investigada por Henslee *et al.* (1997), comparando-os com a literatura a respeito de RN a termo. Mesmo considerando o intervalo *RR* como um parâmetro pobre para avaliação da variabilidade da FC, estes autores utilizaram séries temporais de intervalo *RR* e a FC média. Com aproximadamente 40 semanas de IG corrigida, os RN prematuros apresentaram FC elevada, porém com baixa variabilidade, em comparação à dos RN a termo. Os resultados mostraram uma redução significativa do intervalo *RR* médio para o grupo prematuro, sendo tal achado tão evidente quanto menor a IG do prematuro. Além disso, foi constatado haver diferença entre os intervalos *RR* médios (e os desvios-padrão) dos RN a termo e prematuros. Esta evidencia foi associada à maturação das vias do SNA. Embora reconhecessem a limitação do conhecimento do efeito da prematuridade na regulação autonômica da FC, os autores sugeriram que a prematuridade pode exercer efeitos de longa duração nos mecanismos centrais e periféricos de controle da atividade cárdio-vascular.

Rassi *et al.* (2004) afirmaram que o sistema que controla a frequência cardíaca em RN e adultos pode ser explicado, de modo geral, como um sistema de múltiplas retro-alimentações, onde cada uma opera com um ganho específico e com uma constante de tempo própria. Além disso, afirmaram ser possível analisar este sistema e suas inter-relações com outros fenômenos fisiológicos usando modelagem matemática. Ao analisar as correlações entre componentes de baixa e alta frequências da variabilidade de frequência cardíaca de RN, os autores sugerem que tal correlação pode estar associada a mecanismos de controle simpato-vagais.

Lagerlund *et al.* (2005) investigaram a análise espectral de modulação lenta da amplitude do EEG e sua relação com variáveis cardiovasculares, como o intervalo *RR*, em pacientes adultos portadores da Síndrome da Taquicardia Postural. Neste estudo não houve correlação estatisticamente significativa ($p < 0,02$) entre *RR* e a amplitude modulada na banda alfa do EEG. Os autores associaram estes resultados aos mecanismos de auto-regulação cerebral, ou seja, pequenas variações na pressão arterial, ocorridas a cada sístole, poderiam ser suavizadas nesta banda de frequência.

Recentemente, Kusaka *et al.* (2005) estudaram a distribuição cerebral do débito cardíaco (DC) em 17 RN com IG média de $32,9 \pm 4,3$ semanas, tendo obtido correlação significativa ($p=0,02$) e positiva ($r=0,70$) entre o DC (determinado por densitometria contrastada de pulso) e o FSC (por espectroscopia próxima ao infra-vermelho). Os autores apontaram ser este trabalho o primeiro a demonstrar a existência de relação significativa e positiva entre DC e FSC e afirmaram ser o DC o principal fator cardiovascular a influenciar o FSC.

Capítulo 3

Eletoencefalograma em Recém-nascidos

3.1 Introdução

O Eletoencefalograma (EEG) compreende oscilações do potencial elétrico que ocorrem continuamente entre regiões monitoradas do crânio através de eletrodos acoplados a sistemas amplificadores e registradores. Este foi descrito pela primeira vez pelo neuropsiquiatra alemão Hans Berger no final do século XIX, porém os primeiros trabalhos começaram a ser publicados a partir do século XX (Duffy, 1999). Os 14 artigos publicados por Berger sobre a atividade elétrica do cérebro humano contêm grande número de informações originais sobre o EEG. Em seus trabalhos, o autor define a atividade elétrica cerebral como sendo uma mistura de flutuações de voltagens rítmicas senodais, tendo uma frequência aproximada de 1 a 60 oscilações por segundo. Segundo Ingvar (1976), a atividade elétrica neuronal permitiu que Berger, em 1938, sugerisse que a informação do metabolismo cerebral poderia ser refletida no EEG.

O EEG registrado a partir dos eletrodos de superfície cranianos, representa potenciais de campo originados de potenciais pós-sinápticos (Niedermeyer e Lopes da Silva, 1999). A liberação de neurotransmissores na região sináptica, a partir de potenciais de ação pré-sinápticos, gera um fluxo iônico através da membrana pós-sináptica via canais iônicos. Mudanças no potencial de membrana promovem o surgimento de outros fluxos iônicos, os quais são os responsáveis pelo disparo do potencial de ação pós-sináptico, seguido pelo potencial de repouso da membrana. O trânsito iônico causado pela alteração no potencial de membrana desencadeia o surgimento de fluxos iônicos no meio extracelular; tais fluxos são os responsáveis pela geração do potencial de campo.

O EEG registra a variação do potencial de campo ao longo do tempo. Diversas bandas de frequência podem ser observadas neste sinal, de acordo com a atividade cerebral envolvida. Tais bandas estão, segundo Niedermeyer e Lopes da Silva (1999), na faixa de 0,3 a 35 Hz e são denominadas de ritmos delta (0,3-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz) e beta (13-35 Hz). Ainda, segundo estes autores, frequências maiores que 35 Hz são pouco comuns e geralmente têm sido associadas a estados epileptiformes. O ritmo teta ocorre principalmente nas regiões parietal e temporal de crianças, sendo de particular importância na infância, bem como nos estados de sonolência e sono

profundo do lactente, assim como em enfermidades cerebrais orgânicas graves (Niedermeyer e Lopes da Silva, 1999). Juntamente com o ritmo teta, o ritmo delta compõe a faixa de frequências mais relevante no estudo do EEG de fundo neonatal, conforme apontado por (Duffy, 1999).

Uma característica marcante do EEG neonatal é ser este marcado por descontinuidades, que tendem a diminuir com a maturação do sistema nervoso central (SNC). Além da presença de tais descontinuidades, os estados do ciclo sono-vigília determinam fortemente as características do traçado, conforme descrito por Niedermeyer e Lopes da Silva (1999). Desta forma, padrões normais em recém-nascidos podem ser patológicos em adultos, exigindo do eletroencefalografista treinamento e experiência específica para sua interpretação.

O “Sistema Internacional 10-20” é especialmente recomendado para aquisição de sinais de EEG, sendo aceito e usado por diversos hospitais e centros de pesquisa (Duffy *et al.*, 1999). Os eletrodos são colocados em distância padrão entre si, mantendo-se a devida proporção de acordo com o tamanho da cabeça do paciente. Eletrodos colocados na linha média são denominados “zero”, “z” ou “0”. Eletrodos colocados no hemicrânio esquerdo têm números ímpares e, à direita, têm números pares. Assim, por exemplo, P4 é parietal direito, P3 parietal esquerdo e F0 é frontal na linha média. O sistema internacional 10-20 é assim denominado porque os eletrodos são dispostos a cada 10% ou 20% da distância total entre um dado par de marcos ósseos (Figura 3.1). Em recém-nascidos, devido ao pequeno tamanho da cabeça, os eletrodos são fixados com colódio, de modo a permitir que a área de fixação seja a menor possível, evitando o contato entre eletrodos e interferência no sinal. Apesar do “Sistema Internacional 10-20” ser o mais utilizado em pesquisa e na prática clínica, outros sistemas modificados também têm sido empregados, tais como o de 75 posições de eletrodos, recomendado pela American EEG Society (Reilly, 1993).

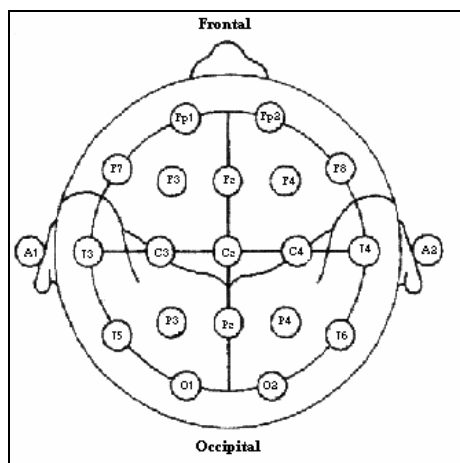


Figura 3.1: Disposição dos eletrodos segundo o Sistema Internacional 10-20.

3.2 A Polissonografia

A polissonografia é o exame no qual se registra o EEG multicanal e outras variáveis fisiológicas e comportamentais durante o ciclo sono-vigília (Broughton, 1993). 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 do EEG, 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 registro, anotando as alterações comportamentais e fisiológicas do paciente, bem como as alterações de outros registros elétricos concomitantes como o ECG e o eletromiograma ou EMG (Kamp e Lopes da Silva, 1993).

As alterações observadas durante a polissonografia servirão de base para classificação dos estágios do sono e identificação de padrões anormais do ciclo sono-vigília. Segundo Niedermeyer e Lopes da Silva (1999), durante uma noite de sono, os registros eletroencefalográficos incluem períodos que alternam entre agitação e sono profundo antes de se instalar 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*).

Após o estágio 0, cinco estágios do sono podem ser observados. O estágio 1 pode ser dividido em 1A e 1B; no estágio 1A, o ritmo alfa se difunde para a porção anterior da cabeça, de forma lenta, se fragmentando até desaparecer. Quando se atinge um percentual inferior a 20% das épocas com ritmo alfa, dando origem a frequências misturadas de média amplitude, inicia-se o estágio 1B. O estágio 2 é caracterizado por

um ou mais fusos de sono (disparos centrais de 11,5 a 15 ciclos por segundo), complexos K e uma percentagem inferior a 20 de épocas contendo ondas delta. O estágio 3 é aquele onde 20% a 50% das épocas contém ondas delta de frequência 0,5 Hz a 2,5 Hz e 75 μ V de amplitude pico a pico. Quando uma percentagem superior a 50% de épocas apresenta ondas delta, inicia-se o estágio 4. O último estágio é o sono REM (*rapid eye movement*) que contém frequências misturadas (predominantemente teta e baixa voltagem delta) de média amplitude, associadas a alterações comportamentais específicas como o movimento rápido dos olhos e redução do tônus axial. Ao longo de uma noite de sono, o paciente irá alternar entre os estágios de WASO ao sono REM diversas vezes, sendo todos os ciclos apresentados pelo paciente registrados e classificados através da polissonografia.

Em função da maturação do sistema nervoso central, alterações como a redução do número de horas de sono e variação da quantidade de fases ocorrem no ciclo sono-vigília (Figura 3.2). Recém-nascidos dormem em média 17,5 horas por dia; já na primeira infância, este número é reduzido e compensado por cochilos ao longo do dia. Com o passar dos anos, os cochilos vão desaparecendo e o número de horas de sono noturno aumenta. A maioria dos adultos mantém um modelo monofásico de sono e, com o envelhecimento, este modelo de sono novamente dá lugar a cochilos diários, com períodos de sono noturno reduzidos. Desta forma, deve-se ressaltar a distinção entre o estudo da polissonografia neonatal e o exame polissonográfico de um adulto.

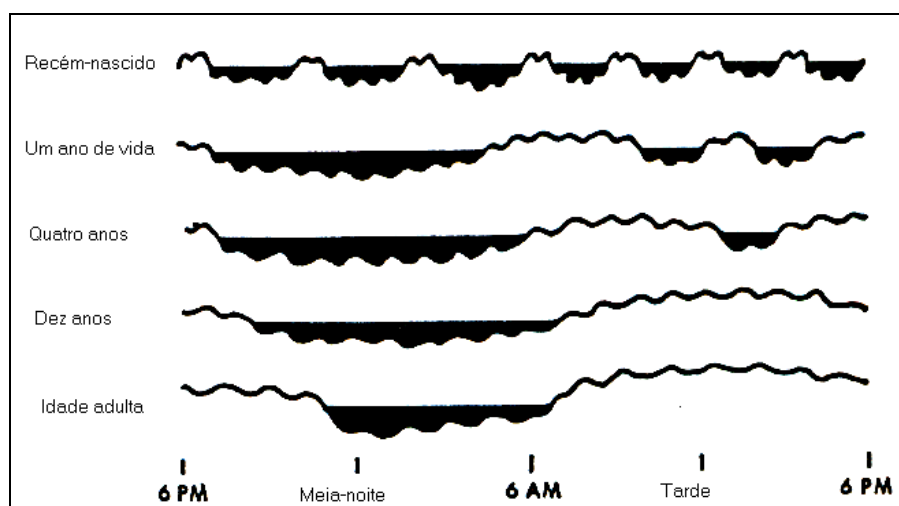


Figura 3.2: Relação ciclo sono-vigília e idade; a região preenchida em preto representa o sono e as linhas não preenchidas a vigília (adaptado de Niedermeyer e Lopes da Silva, 1999).

3.3 O ciclo sono-vigília em recém-nascidos

O ciclo sono-vigília neonatal é intimamente relacionado com a idade gestacional e idade pós-concepcional da criança. A partir do limite de viabilidade de vida (24 semanas de IG) até maturidade gestacional (37 semanas de IG), diversos padrões eletroencefalográficos podem ser visualizados. Em prematuros, um completo estagiamento do ciclo segundo os critérios já descritos é praticamente impossível. O EEG de um prematuro apresenta períodos de “silêncio elétrico” alternados com frequências variadas de alta amplitude; tal modelo é definido como traçado alternado (TA), presente até dois a três meses de idade pós-concepcional. Recém-nascidos a termo também apresentam traçado alternado, impossibilitando, assim como no caso dos prematuros, o estagiamento do ciclo.

Desta forma, o ciclo sono vigília de RN é definido por Niedermeyer e Lopes da Silva (1999), em: sono ativo (que irá originar o sono REM), sono quieto (irá originar o sono NREM), vigília e sono indeterminado, caracterizado pelos períodos de transição entre as fases do ciclo sono vigília. A classificação em sono REM e NREM só pode ser utilizada com segurança a partir de 1 ano de vida, onde a maturação do SNC já permite um estagiamento do ciclo do sono semelhante à de um adulto. Além disso, a classificação dos estados do sono, segundo Nierdemeyer, (1999), é baseada mais na presença de movimentos corporais e outras alterações fisiológicas, do que na presença do movimento rápido dos olhos em RN.

O ciclo total do recém-nascido é dividido em quatro períodos, variando entre 30 a 70 minutos no total, sendo este intervalo preenchido na sua maioria pelo sono REM (Figura 3.3). Assim como nos adultos, parâmetros fisiológicos e comportamentais também são levados em consideração na definição do ciclo sono-vigília neonatal. Os estados do ciclo sono-vigília são mostrados na tabela 3.1. Lombroso (1993) acrescenta ainda outros dois estados comportamentais, como o estado IV, com olhos abertos, movimentos bruscos porém sem choro, e o estado V, caracterizado por olhos abertos ou fechados, muita agitação e choro.

Os estados do sono em RN estão diretamente relacionados a alterações fisiológicas importantes que, muitas vezes, estão associadas a eventos patológicos. Lehtonen *et al.*(2002) associam os estados do sono a episódios de hipóxia em prematuros extremos, justificando tal achado com a redução da atividade motora durante o sono. Durante o sono também, a incidência de apnéia da prematuridade é

maior segundo Kolpeman *et al.* (1998), sendo este evento também associado às bradicardias neonatais e à morte súbita do RN.

A organização do EEG de recém-nascidos a termo é bem descrita e aceita pela literatura. Dois segmentos de sono ativo ocupam 50% do ciclo do sono, alternados com modelos de frequência variada (M) e um modelo de baixas voltagens irregulares (LVI), que inicia e finaliza o ciclo do sono. O sono quieto apresenta segmentos de alta voltagem lenta (HVS) assim como TA, ocupando 35% a 40% do ciclo. Segmentos indeterminados ocupam 10% a 15% do ciclo.

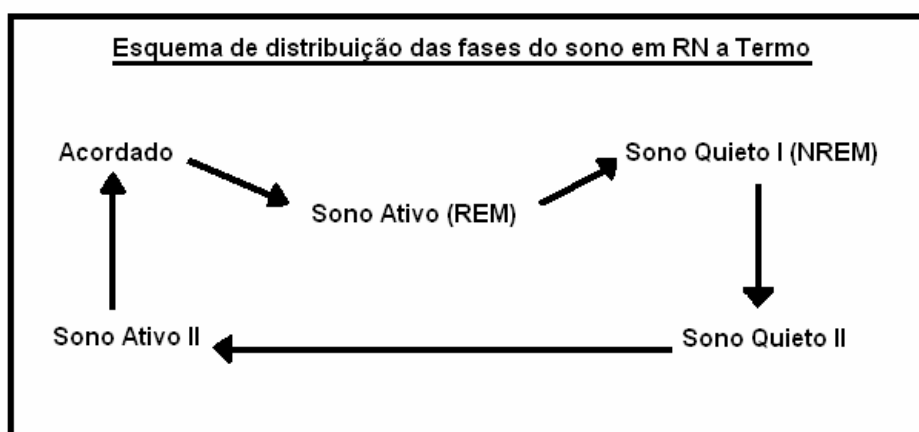


Figura 3.3: Distribuição das fases do ciclo sono vigília (Niedermeyer e Lopes da Silva, 1999).

Tabela 3.1: Ciclo sono-vigília em neonatos segundo Stockard-Pope *et al.*, (1992).

ESTADOS	VARIÁVEIS							
	COMPORTAMENTAIS				FISIOLÓGICAS			
	Olhos	Movimento corporal	Movimento Facial	Outros	Respiração	ECG	EMG	EEG
<i>Vigília (III)</i>	Abertos, piscando, brilhantes ativos	Lento, remexendo rápido, sacudindo, sobressalto espontâneo	Franze sobrançelas, somi, suga, faz caretas	Vocalizações, ereção peniana	Irregular	Presença de movimento dos olhos	fásico	LMIMS
<i>Sono ativo (II)</i>	Fechados	Lento, remexendo rápido, sacudindo, sobressalto espontâneo	Franze sobrançelas, somi, suga, faz caretas	Vocalizações, ereção peniana	Irregular	Presença REM	Nível baixo	LMIMS
<i>Sono quieto (I)</i>	Fechados	sobressalto espontâneo	Relaxado, sacode mandíbula		Regular	Ausência REM	Nível alto (fásico)	TAHMS

3.4 Análise espectral do EEG

A inspeção visual de traçados EEG é o método mais difundido no estudo da atividade elétrica encefálica neonatal. Biagioni *et al.* (1994) definiram sete índices temporais para a avaliação da maturação do SNC de 83 recém-nascidos prematuros, sendo o mais relevante a incidência das ondas “dente de serra” na região temporal. Entretanto, embora de grande importância na clínica de determinadas patologias, a inspeção visual dos traçados do EEG não é capaz de demonstrar quantitativamente alterações do sinal, bem como impossibilita a extração de parâmetros que podem ser de significância clínica para diagnóstico e monitorização de recém-nascidos. A análise quantitativa do EEG, através do uso de métodos computadorizados e técnicas de processamento de sinais, visa utilizar, segundo Bokehi (2000), de forma mais eficiente e objetiva as informações usadas na análise convencional qualitativa, além de permitir a investigação da existência de outras informações clinicamente significantes, porém não óbvias à investigação visual.

A análise espectral do EEG se torna ainda mais relevante no estudo da atividade elétrica de recém-nascidos, na medida em que combina a propriedade de compressão de dados com a distribuição de frequências. Além disso, realça os componentes rítmicos do sinal contra os transientes arrítmicos, sendo, portanto, superior à análise visual considerando-se a habilidade visual em se detectar padrões rítmicos no EEG.

Como definido por Berger, o EEG é uma mistura de flutuações de voltagens rítmicas em forma senoidal. Tais ondas porém, podem apresentar-se de forma bastante complexa, perdendo sua semelhança senoidal. Os padrões complexos encontrados no EEG podem ser simulados ou decompostos em um determinado número de ondas senoidais de diferentes frequências, amplitudes e relações de fase. Este procedimento de decomposição é conhecido como análise espectral ou análise de frequência (Duffy *et al.*, 1999). As amplitudes dos componentes da análise espectral costumam ser expressas como valores médios quadráticos; tal representação, em função das frequências específicas gera o espectro de potência do sinal analisado (Figura 3.4).

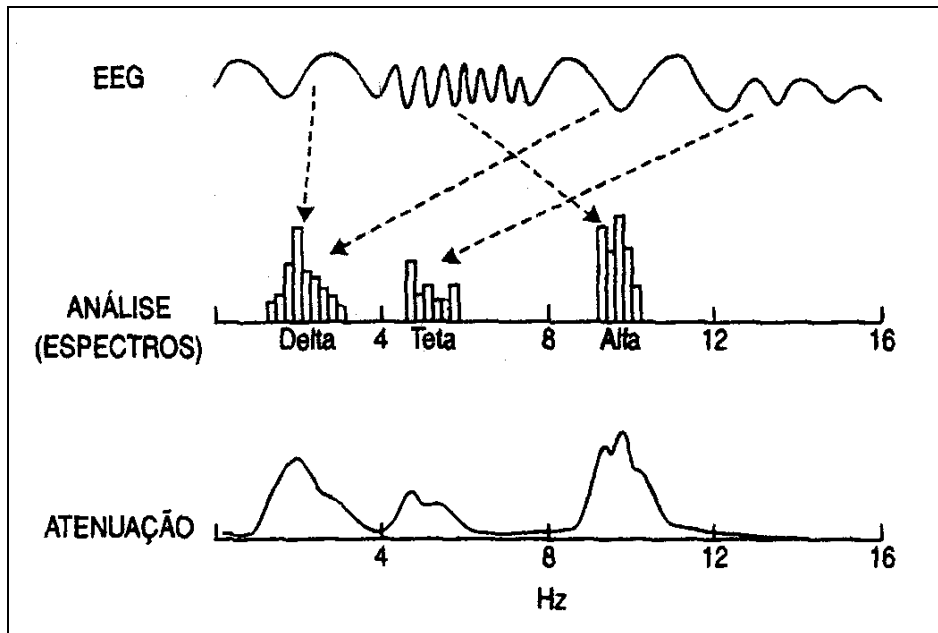


Figura 3.4: Freqüências do EEG e espectro de potência (adaptado de Duffy, 1999).

Procedimentos baseados na Transformada de Fourier são freqüentemente utilizados para a análise espectral: para tanto, pressupõe-se um sinal de características estacionárias. A estacionariedade é definida como a invariância no tempo das propriedades estatísticas do sinal, o que raramente ocorre. 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 nos quais o estado da criança não se altere. A Transformada de Fourier finita ($X(f, T)$) de $x(t)$ é definida como:

$$X(f, T) = \int_{-T/2}^{T/2} x(t) e^{-j2\pi ft} dt, \quad (3.1)$$

onde f é a freqüência e T a duração.

A Transformada de Fourier de um sinal aleatório $x(t)$ resulta em uma variável também 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 média do sinal, de forma a alcançar limites finitos. Com base no Teorema de Wiener-Kintchin (para sinais contínuos no tempo), o conceito de freqüência pode ser introduzido e,

conseqüentemente, defini-se uma nova função densidade espectral de potência (PSD), sendo esta a Transformada de Fourier da função auto-correlação para sinais fracamente estacionários. Alternativamente a função densidade espectral ($S_{xx}(f)$) de um registro de amostras $x(t)$ de duração T , é definida para sinais contínuos no tempo como (Shiavi, 1999):

$$S_{xx}(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} E \left[|X(f, T)|^2 \right] \quad (3.2)$$

onde $E[\bullet]$ o valor esperado.

3.5 Parâmetros espectrais extraídos do sinal de EEG

A extração de parâmetros do sinal é um processo matemático que visa facilitar a interpretação dos achados eletroencefalográficos. Alguns dos parâmetros utilizados para a análise do EEG são: frequência média (F_m), potência do sinal (P), frequências dominantes, a frequência de borda espectral e os coeficientes auto-regressivos (CAR).

A frequência média é calculada como uma média ponderada, onde o peso de cada frequência é a contribuição em potência desta frequência, podendo ser expressa por:

$$F_m = \frac{\sum_{f=f_1}^{f_2} \left(f \hat{S}_{xx}(f) \right)}{\sum_{f=f_1}^{f_2} \left(\hat{S}_{xx}(f) \right)} \quad (3.3)$$

onde $\hat{S}_{xx}(f)$ é a estimativa da densidade espectral de $x(t)$ e f_1 e f_2 são os limites, inferior e superior, respectivamente, da banda de frequência de interesse.

Diversos autores, como Havlicek, Bell e Scher, citados por Bokehi (2000), utilizaram a potência do sinal como parâmetro para estudar o EEG de RN no domínio da frequência. Por outro lado, a potência do sinal, bem como a potência de bandas de frequência, pode ser calculada como:

$$P_{tot} = \int_{f1}^{f2} S_{xx}(f) df \quad (3.4)$$

onde $f1$ e $f2$ são, respectivamente, iguais a zero e à metade da frequência de amostragem. Para as potências nas bandas teta e delta, $f1$ e $f2$ são os limites inferior e superior da banda.

As frequências dominantes são aquelas, segundo Bokehi (2000), onde existem picos no espectro. A localização de tais picos pode ser determinada pela posição dos pólos complexos da função de transferência do filtro auto-regressivo (AR) obtido na modelagem do sinal. O parâmetro de frequência de borda pode ser definido como aquele abaixo do qual estão concentrados 90-95% da potência do espectro, sendo considerado a frequência mais alta em que uma quantidade de energia significativa está presente no EEG durante aquele período. Segundo Drummond *et al.* (1991), citado por Bokehi (2000), a FB atua como um indicador da atividade eletroencefálica e tem sido utilizada em adultos para monitorização de anestesia. Por sua vez, os coeficientes auto-regressivos também são definidos como parâmetros para análise espectral por Bokehi (2000). Estes são estimados através de diversos métodos, como o de Yule-Walker e de Burg, objetivando-se encontrar o espectro de potência via modelagem AR.

Capítulo 4

FSC em Recém-Nascidos: Regulação e Associação com EEG e ECG

4.1 Introdução

O leito vascular cerebral é controlado por um sofisticado mecanismo regulador que trabalha objetivando manter um adequado FSC para as demandas metabólicas e funcionais do SNC (Ursino e Lodi, 1998). De maneira similar à circulação renal, coronariana e da musculatura esquelética, o leito vascular cerebral apresenta a propriedade de auto-regulação de seu fluxo sanguíneo, o que significa que o FSC se mantém aproximadamente constante apesar das variações na pressão de perfusão cerebral (PPC). (Panerai, 1998). Este mecanismo homeostático permite que o suprimento sanguíneo cerebral esteja de acordo com suas demandas metabólicas durante as atividades diárias.

O consumo de oxigênio cerebral é, segundo Matsumot *et al.* (1997), de 15% de todo o oxigênio utilizado pelo organismo (cerca de 40 ml/min). Por sua baixa capacidade de armazenar oxigênio e sua elevada taxa metabólica, o cérebro torna-se bastante vulnerável a condições hipóxico-isquêmicas. Tais condições, em RN a termo e principalmente em prematuros, podem causar seqüelas neurológicas importantes nas funções motora e cognitiva destas crianças (Klauss e Fanaroff, 1995).

Os mecanismos de regulação cerebrovascular agem na musculatura lisa das artérias piiais e arteríolas promovendo vasoconstrição ou vasodilatação da musculatura, aumentando ou reduzindo a resistência vascular à passagem do sangue. Esta ação vasoconstritora ou vasodilatadora é dependente do tipo de estímulo que chega até o vaso. Diversos sistemas participam deste processo regulador como o sistema vascular intrínseco (endotélio e músculo liso), sistema nervoso e metabolismo, reagindo de diferentes formas aos estímulos que a eles chegam (Kuschinsky, 1996). Dentre os estímulos mais relevantes, pode-se citar a pressão arterial (PA), pressão parcial de oxigênio (pO_2) e a pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2).

A imaturidade do SNC é proporcional à IG; desta forma, prematuros apresentam uma imaturidade neuronal maior do que RN a termo. Tal fato pode ser comprovado, segundo Nierdermeyer e Silva (1999), não só pelos traçados característicos do EEG, como também pelo exame físico neurológico. Mulaart *et al.* (1996) estudaram a VFSC em 14 RN prematuros saudáveis, através da fluxometria Doppler na carótida interna,

concluindo que a IG, a idade pós-natal e a persistência do canal arterial contribuem para as variações intra e interindividuais no FSC em RN.

Entretanto, a prematuridade não é só desvantajosa ao sistema nervoso, o sistema cardíco-pulmonar também se apresenta em formação. RN com IG inferior a 36 semanas apresentam uma formação pulmonar ainda incompleta e, além disso, na maioria dos casos, há a ausência/deficiência do surfactante pulmonar. Desta forma, RN prematuros apresentam uma maior dificuldade ventilatória, o que causa uma redução na pO_2 e aumentos na pCO_2 (Kolpeman *et al.*, 1998). A deficiência ventilatória destas crianças afeta de forma direta o FSC, pois, conforme discutido acima, as pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono são estímulos relevantes no processo de regulação do fluxo. Gianakopolou *et al.*, (2004) associa a hipocarbica (baixa pCO_2) a alterações do FSC e conseqüente desenvolvimento da leucomalácia periventricular em prematuros. RN a termo estão menos sujeitos a desordens do sistema cardíco-pulmonar por apresentarem um pulmão melhor formado porém, quando em situações extremas como pneumonias e sepse, também podem alterar seus gases arteriais, influenciando o FSC (Kolpeman *et al.*, 1998, Klauss *et al.*, 1995).

As alterações do FSC também estão associadas à transição da circulação fetal para a circulação neonatal. Nas primeiras horas de vida, diversos ajustes cardíco-respiratórios ocorrem com vistas a permitir que o recém-nascido se adapte à ventilação gasosa, no meio extra-uterino. As variações que ocorrem no fluxo sangüíneo sistêmico e na PA nos primeiros instantes de vida, juntamente com os mecanismos do parto podem contribuir para eventuais lesões no SNC por alterações no FSC (Klauss e Fanaroff, 1995). Dentre estas lesões, pode-se citar a hemorragia intraventricular, mais freqüente em RN com IG inferior a 34 semanas (Klauss e Fanaroff, 1995, Cloherty e Stark, 1998) e as lesões hipóxico-isquêmicas (Lauterbach, *et al.*, 2001), encontradas com maior incidência em RN a termo.

A literatura atual apresenta evidências de que a regulação cerebral pode ser controlada por mecanismos miogênicos, neurogênicos ou metabólicos, possivelmente atuando em conjunto (Panerai, 1998). Ursino e Lodi (1998) consideram também, além da resposta regulatória da vasculatura cerebral e do estímulo desencadeador, os mecanismos pelos quais tais respostas regulatórias são obtidas. Estes autores sugerem dois mecanismos distintos de retroalimentação capazes de gerar resposta regulatória: o mecanismo nas artérias Piais (dependente das mudanças na PPC, refletindo o mecanismo miogênico ou neurogênico) e o mecanismo que ocorre nas pequenas

arteríolas, disparado por alterações no aporte sanguíneo para os tecidos cerebrais, de acordo com a resposta metabólica ou endotélio dependente.

Independente do tipo de estímulo desencadeador da ação regulatória e da via através da qual a resposta é efetivada, mudanças na PPC promovem ajustes vasomotores na resistência vascular cerebral permitindo que o FSC se mantenha relativamente constante (Panerai, 1998). Ainda segundo Panerai (1998), a auto-regulação pode ser classificada de acordo com seus métodos de análise em estática ou dinâmica. A análise estática normalmente envolve um número limitado de observações do FSC e PAM extraídas de intervalos de tempo fixos. A auto-regulação dinâmica, descrita pela primeira vez com este nome por Aaslid (citado por Panerai, 1998), utiliza a resolução temporal do ultra-som Doppler para uma análise contínua das mudanças na velocidade do FSC, associada a alterações no transiente da PA média (Panerai *et al*, 1995 apud Panerai *et al*, 1999). Tal avaliação é vantajosa pois os mecanismos de ajuste vascular das alterações do fluxo (miogênico, metabólico ou neurogênico) ocorrem através da liberação de metabólitos e outros estímulos químicos que exigem um pequeno intervalo de tempo para produzirem efeitos na RVC. Partindo desta premissa, pode-se esperar que o retorno às condições iniciais do FSC, quando ocorrem mudanças repentinas na pressão arterial média (PAM), demore algum tempo para acontecer (Panerai, 1998).

4.2 Mecanismos de Regulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral

Metabólico

O Mecanismo metabólico é aquele que relaciona o fluxo sanguíneo cerebral com o metabolismo local, sendo este avaliado de diversas formas, como por exemplo o consumo de glicose pelos tecidos (Figura 4.1). 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 O₂ 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. Guyton (1992) descreve pelo menos três fatores metabólicos capazes de produzir efeitos potentes na regulação do FSC: a concentração de dióxido de carbono (CO₂), a concentração dos íons hidrogênio (H⁺), e a concentração de oxigênio. Guyton (1992) e Mraovitch e Sercombe (1996) destacam a importância do CO₂ e do íon H⁺ na regulação do FSC por estes exercerem influência

direta no aumento ou redução do fluxo quando as concentrações destas substâncias estão respectivamente mais elevadas ou mais baixas.

Mraovieth e Sercombe (1996) descrevem que as mudanças na regulação do FSC através das alterações da PCO_2 são conseqüências diretas das alterações de pH. Neste caso, os íons H^+ têm um papel vasoativo, exercendo ação vasodilatadora quando em concentrações aumentadas (maiores concentrações de PCO_2 e conseqüentemente menores valores de pH) e ação vasoconstritora quando em concentrações reduzidas. Estes autores descrevem ainda uma ação indireta do pH na regulação do FSC através de efeitos secundários, como a influência adrenérgica, capaz de alterar a reatividade cerebrovascular ao pH e a reatividade ao CO_2 através da anidrase carbônica.

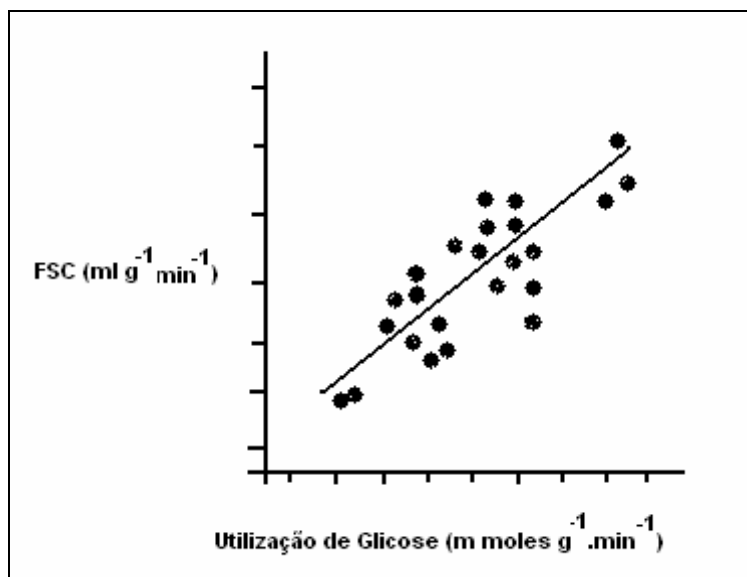


Figura 4.1: Concentração de glicose por FSC ao longo do tempo. Adaptado de Matsumot *et al.* (1997)

Miogênico

Por mecanismo miogênico pode-se definir a resposta da musculatura lisa dos vasos cerebrais a mudanças na pressão transmural, o que faz com que as pequenas artérias e arteríolas se contraíam ou dilatam em resposta a alterações desta pressão. Halpern e colaboradores, citados por Kuschinsky (1996), mostraram que, sob pressurização, o músculo liso das pequenas artérias cerebrais é ativado, reduzindo o diâmetro das mesmas. Esta ação foi bloqueada por remoção de 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.

Mecanismo das células endoteliais cérebro-vasculares

O mecanismo das células endoteliais cérebro-vasculares pode ser entendido pelo envolvimento de tais células na liberação de substâncias moduladoras de reações químicas que controlam o tônus vascular e outras funções cerebrais. As células endoteliais estão dispostas entre a parede da musculatura lisa das artérias cerebrais e o tecido conectivo adjacente, formando assim uma barreira entre o sangue e as artérias. Existem dois fatores principais que são liberados por estas células. O primeiro deles é um fator relaxante, que produz vasodilatação, derivado do endotélio e chamado ERDF. O segundo deles é um fator contrátil, também derivado do endotélio, constituído por endotelinas e outros peptídeos.

Neurogênico

O mecanismo neurogênico ocorre pela interação de neurônios extrínsecos e intrínsecos com os vasos sanguíneos cerebrais extra e intra - parenquimatosos. Segundo Mraovitch e Sercombe (1996), o mecanismo extrínseco envolve o SNA, através do sistema simpático, parassimpático e sistema trigêmeo. Estímulos ou denervações destes sistemas causam diferentes alterações no FSC. Por outro lado, o mecanismo intrínseco se refere a circuitos de fibras nervosas intrínsecas, com poder sensorial, que controlam rapidamente o tônus dos vasos intraparenquimatosos, de forma a ajustar o calibre dos vasos às necessidades metabólicas locais.

Sándor, (1999) leva em consideração a origem e as principais vias de inervação periférica que alcançam os vasos cerebrais da seguinte forma: vias simpáticas, vias parassimpáticas e vias do sistema trigêmeo. A atuação principal de cada via sobre o fluxo sanguíneo, assim como seus principais neurotransmissores são observados na Tabela 4.1. Este autor enfatiza também a importância do conhecimento da neuroanatomia das principais vias de inervação cérebro-vascular, assim como faz considerações sobre os principais neurotransmissores envolvidos no processo. O autor aponta estes dois tópicos como complementares e fundamentais para o melhor entendimento dos mecanismos de controle do FSC. A probabilidade de neurotransmissores, originados de nervos não perivasculares, exercerem efeito sobre os

vasos cerebrais, tanto no repouso como em condições patológicas, é relatada por Busija (1996).

Tabela 4.1. Efeito e ação dos principais neurotransmissores das vias do SNA. A flecha com sentido para cima indica aumento.

Vias	Efeito da estimulação sobre o Controle do FSC	Principais neurotransmissores
Simpáticas	↓	Noradrenalina, NPY, PPY
Parassimpáticas	↑	Acetilcolina, VIP
Sistema Trigêmeo	↑	Substância P

4.3 Associação entre Fluxo Sangüíneo Cerebral, EEG e ECG neonatal

Estudos dinâmicos da regulação da circulação cerebral são difíceis de realizar à beira do leito e até então foram limitados a pacientes adultos. Verma *et al.* (2000) realizaram um estudo objetivando classificar as respostas auto-regulatórias da circulação cerebral, após um pequeno aumento no transiente pressórico em neonatos. Os autores realizaram uma mensuração contínua da PA através de cateter umbilical, assim como sinal de ultra-som Doppler para aferição da VFSC. As respostas obtidas evidenciaram a presença de relação significativa entre as respostas auto-regulatórias e idade gestacional, idade pós-natal e PCO₂ através da análise da regressão linear.

Rosas *et al.* (1999) investigaram a correlação entre a VFSC (medida através do ultra-som Doppler) e a atividade elétrica de fundo de córtex através do EEG em RN durante o sono quieto (Traçado Alternante do EEG) encontrando correlações significativas entre os sinais com atrasos de 5 s da VFSC em relação ao EEG. Simpson *et al.* (2001) realizou um trabalho semelhante, utilizando a análise da coerência entre estes mesmos sinais, encontrando correlações mais expressivas nas frequências em torno de 0,1 Hz. Ambos os trabalhos sugerem a existência de correlação entre a VFSC e alguns parâmetros do EEG de RN em sono quieto.

Boylan *et al.* (1999) observaram aumento na velocidade do FSC em RN que sofreram crises convulsivas através de achados eletroencefalográficos. Em alguns recém-nascidos, o aumento da VFSC não foi associado a um aumento da PA. Estes

achados preliminares sugerem que crises eletrográficas são associadas com distúrbios do metabolismo cerebral.

Hajak *et al.* (1993) realizaram um estudo em doze voluntários adultos utilizando o ultra-som Doppler para aferição da VFSC e o exame polissonográfico para classificação dos estados do sono. Os resultados mostraram que a VFSC média foi reduzida durante o sono NREM e aumentou rapidamente durante o sono REM, correspondentes às mudanças no funcionamento cerebral. Embora o estudo tenha sido realizado em adultos, seus achados são concordantes com a literatura respectiva para recém-nascidos.

O ECG neonatal, apesar de se apresentar como uma ferramenta útil para avaliação da atividade cardíaca à beira do leito, não é utilizado até o momento pela literatura para análise do FSC. Associações entre a função cardíaca e o FSC são pouco descritas, e até o momento, se restringem à análise do FSC via artérias carótidas com US Doppler e sua comparação com a débito sistólico. O trabalho de Molicki *et al.* (2000) é um exemplo disto; o autor compara índices de contratilidade miocárdica com a forma da onda de velocidade de FSC via US Doppler em RN a termo e prematuros.

Capítulo 5

Extração de Parâmetros de EEG, ECG e VFSC

5.1 Introdução

A aquisição de sinais de FSC, ECG e EEG foi realizada no Laboratório de Neurofisiologia do Instituto Fernandes Figueira /FIOCRUZ, Rio de Janeiro, através da coleta de sinais de RN do berçário da mesma instituição. A partir de tal coleta, os sinais foram processados com vistas à extração de características de interesse dos sinais em estudo. Para o processamento dos sinais de EEG, ECG e VFSC, foi empregado o software desenvolvido por Ferreira (1999), capaz de extrair parâmetros espectrais de potência e frequência, assim como obter as velocidades sistólica, diastólica e média em cada ciclo cardíaco a partir do sinal Doppler.

5.2 Casuística

Os critérios de inclusão de RN no estudo compreenderam:

- normalidade no exame físico e neurológico;
- APGAR de primeiro e quinto minuto igual ou superior a oito;
- idade gestacional entre 37 e 42 semanas, avaliado pelo índice Ballard;
- ausência de alterações neurológicas no exame físico pós-nascimento;
- ausência de indicativos de alteração neurológica (RN com síndromes aparentes, história de sofrimento fetal, parto normal com uso de fórceps);

Devido à dificuldade em se encontrar RN que atendessem a este conjunto de critérios, o número de RN incluídos foi de somente 17 (Tabela 5.1) Tal dificuldade decorre também do fato do IFF ser hospital de referência para parturientes de risco, o que resulta em número bastante acentuado de RN prematuros ou com alguma característica que o exclua da casuística. Após a identificação dos RN capazes de participar do exame, os pais foram esclarecidos sobre os procedimentos a serem realizados e, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IFF, os RN foram submetidos ao protocolo de estudo.

A polissonografia foi realizada cerca de 30 minutos após a amamentação do RN, de modo a não interferir no repouso do lactente, além de permitir um exame com menos interferência e presença de artefatos. Imediatamente após o RN entrar em sono, este era colocado no berço em decúbito lateral esquerdo e os eletrodos de EEG (Figura 5.1) e ECG posicionados de acordo com as derivações de interesse. Então, o transdutor Doppler era fixado na janela temporal direita, em região onde era possível melhor se identificar o sinal de VFSC. Após a aquisição e armazenamento dos sinais de calibração, os sinais polissonográficos eram adquiridos por cerca de 12 minutos, assim como o sinal de VFSC, procedimento este repetido por mais duas vezes.

Tabela 5.1: Base de Dados dos Recém-nascidos

RN	Tipo de traçado	IG (Ballard)	Tipo de parto	Dias de vida transcorridos	APGAR
#1	HVS	38s e 3 dias	Normal	1	9/10
#2	HVS	39s e 0 dias	Normal	1	8/9
#4	HVS	38s e 5 dias	Normal	1	8/9
#5	HVS	40s e 6 dias	Cesáreo	1	8/9
#6	HVS	39s e 4 dias	Cesáreo	2	9/10
#7	HVS	39s e 4 dias	Normal	2	9/10
#8	HVS	37s e 1 dia	Normal	1	9/10
#9	HVS	40s e 0 dias	Cesáreo	1	9/9
#1	TA	37s e 1 dia	Cesáreo	2	9/10
#3	TA	37s e 2 dias	Cesáreo	1	9/9
#4	TA	39s e 6 dias	Cesáreo	2	8/9
#5	TA	38s e 3 dias	Normal	2	9/9
#7	TA	40s e 4 dias	Normal	1	9/10
#8	TA	39s e 2 dias	Normal	2	8/9
#10	TA	40s e 2 dias	Normal	1	9/10
#11	TA	40s e 3 dias	Cesáreo	1	8/9
#12	TA	38s e 1 dia	Normal	1	8/9
#13	TA	39s e 2 dias	Normal	1	9/9

5.3 Protocolo Experimental e Aquisição do FSC, ECG e EEG

Para a aquisição dos sinais de EEG e ECG, utilizou-se o eletroencefalógrafo Neurofax-Nihon Kohden 5414, com 18 canais, tendo sido empregados os filtros passa-baixa (frequência de corte 70 Hz) e passa-alta (frequência de corte 0,5 Hz) deste equipamento, sensibilidade de 10 $\mu\text{V}/\text{mm}$, constante de tempo 0,3 s e registro em papel (15 mm/s). Eletrodos de superfície Ag–AgCl, não polarizados, foram usados na aquisição do EEG, ECG, além dos sinais de eletro-oculograma (EOG) e eletromiograma (EMG), tendo sido a impedância da interface eletrodo-tecido monitorada de modo a permanecer inferior a 5 k Ω .

Os sinais de EEG, ECG, EMG e EOG adquiridos simultaneamente com a VFSC de cada RN foram registrados em papel, para posterior análise por um especialista para à classificação dos estados do ciclo sono-vigília. Os sinais EOG (duas derivações na região lateral do músculo orbicular) e EMG (uma derivação sobre o músculo submentoniano) foram adquiridos apenas para facilitar a classificação, não tendo sido posteriormente digitalizados. Para digitalização dos sinais, foram selecionadas as derivações EEG fronto-parietal (F4-P4) e fronto-temporal (F4-T4) direita, além da derivação D2 do ECG. As derivações do EEG foram escolhidas por melhor representarem a atividade elétrica na região da artéria cerebral média direita.

O sinal da VFSC foi adquirido utilizando-se um instrumento de ultra-som Doppler pulsátil bidirecional (mod. 806-C, *Parks Electronics Lab*), com transdutor de 9,56 MHz, atenuação de 4 dB, frequência de repetição de pulso de 6,02 kHz, duração do pulso de transmissão de 10 μs , cujo transdutor foi posicionado na escama do temporal do hemisfério em estudo (Figura 5.1). O transdutor utilizado, em forma de disco, foi fixado na janela temporal do RN com um adesivo, após a identificação do sítio com o melhor sinal através do sinal sonoro captado através de fones de ouvido.

Além das derivações do EEG e do transdutor Doppler, também foi adaptado um pequeno circuito analisador de gases na narina do RN. Este estava ligado a um capnógrafo (Capncheck Plus – BCI), monitorando de forma contínua a curva de CO₂ expirado pelo RN. Entretanto este sinal, apesar de adquirido simultaneamente com os demais sinais, não foi utilizado neste estudo.

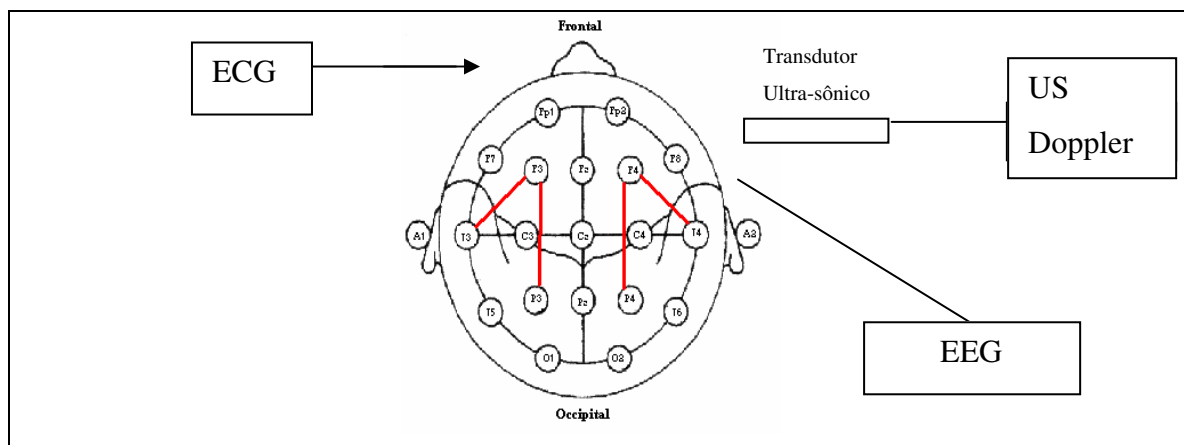


Figura 5.1: Esquema de aquisição de sinais de ECG, EEG e US Doppler.

O sistema de aquisição e digitalização dos sinais de EEG, ECG e VFSC, disponíveis no IFF, é constituído por dois módulos (Figura 5.2). No primeiro, os sinais bioelétricos são adquiridos através do eletroencefalógrafo e, então, digitalizados à frequência de amostragem de 200 Hz e resolução de 12 bits (após sofrer uma FFT). No segundo, o sinal do sinal ultra-som Doppler passa por uma placa DSP (*digital signal processor*), da Leicester Royal Infirmary (Inglaterra), que digitaliza o sinal à frequência de 40 kHz, e fornece o sonograma com resolução de 200 Hz (Ferreira, 1999). O envelope de velocidade máxima é, então, formado como representativo da VFSC. No início de cada exame, foram adquiridos e armazenados os respectivos sinais de calibração para posterior uso. Cada sessão teve a duração média de aproximadamente 12 minutos, havendo interrupções de cerca de cinco minutos para a repetição da coleta (duas a três vezes).

Cada uma das polissonografias neonatais foi posteriormente avaliada por especialista para a identificação dos trechos do ciclo sono-vigília livres de artefatos e conseqüente classificação dos estados de sono. A Figura 5.3 exemplifica a polissonografia do RN #9, em TA e HVS. No primeiro, observa-se a presença de pacotes de elevada amplitude e frequência, intercalados por períodos de baixa amplitude, característicos do traçado alternante. Em HVS, percebem-se frequências mais baixas porém com maiores amplitudes. Em ambos os casos, os traçados de EOG e EMG apresentam baixas amplitude e frequências, características do sono quieto. Todos os traçados encontrados neste estado do sono apresentam as mesmas características daqueles descritos por Niedermeyer e Lopes da Silva (1999) e sumariados no Capítulo 3.

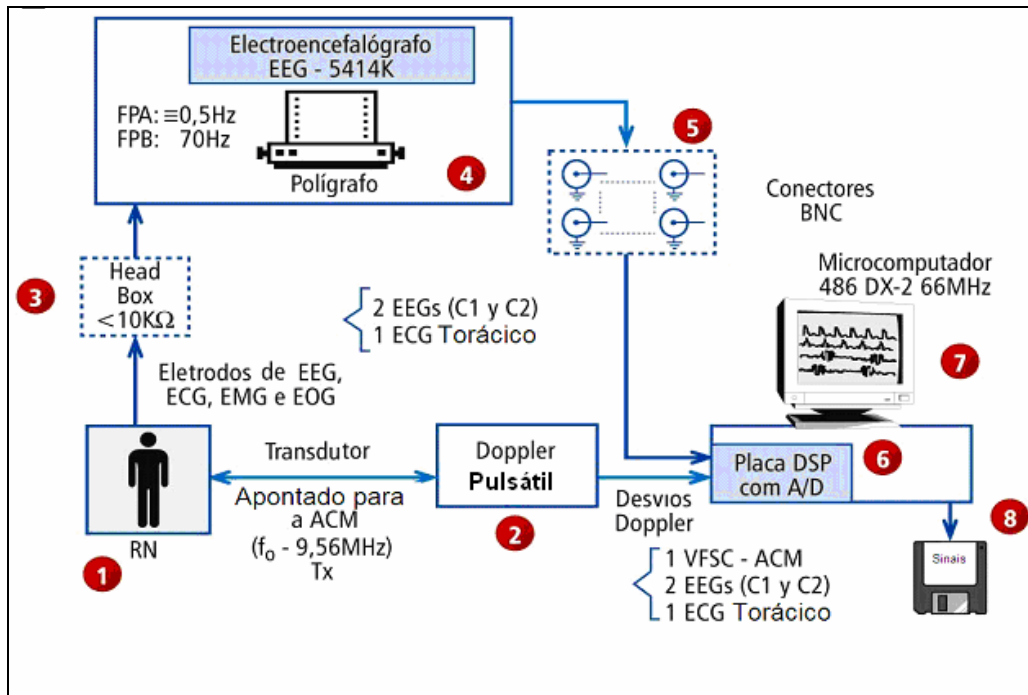


Figura 5.2: Esquema de aquisição e digitalização de sinais (Rosas *et al.*, 2003)

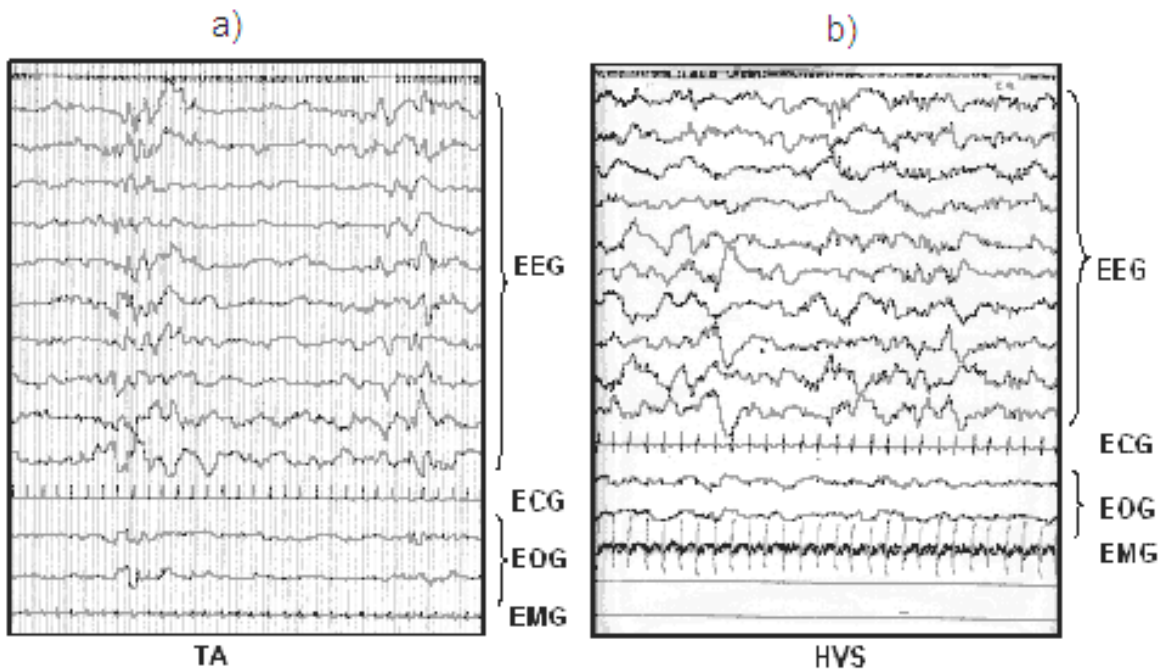


Figura 5.3: Trechos da polissonografia do RN #9 classificados com Sono Quietos, sendo a) TA, b) HVS. Traçados superiores (2 a 11) referem-se a 10 derivações EEG e a seguir, ao ECG, duas derivações EOG e EMG.

5.4 Extração de Parâmetros do FSC, ECG e EEG durante Sono Quietos

Os parâmetros dos sinais EEG, ECG e VFSC de trechos para os quais o RN foi considerado como estando no estado de sono quieto do ciclo sono-vigília, mais especificamente para os padrões TA e HVS, foram estimados utilizando-se as expressões descritas nas seções 2.3, 3.3 e 3.4. Na estimativa e extração destes parâmetros utilizou-se o programa desenvolvido por Ferreira (1999).

Inicialmente, as derivações do EEG utilizadas neste estudo (F4-P4 e F4-T4, Figura 5.3) sofreram uma filtragem adicional passa-baixas com frequência de corte em 35 Hz, uma vez que frequências superiores a esta não são de interesse deste estudo. Estimativas espectrais (equação 3.1) foram realizadas para trechos EEG de 1 s de duração (janela de 200 amostras), sendo tal janela deslizante com passo de 0.005 s (uma amostra). Os parâmetros espectrais extraídos foram às potências total (P_{tot}) e nas bandas teta e delta (P_{tet} , P_{del}), as frequências médias (F_m) e nas bandas delta e teta (F_{tet} , F_{del}), além da frequência média total (F_{mtot}) e da frequência de borda. Para os parâmetros de potência, utilizou-se a equação 3.4 e para os de frequência, a equação 3.3. A potência total representa o somatório das potências na banda teta e delta (logo, de 0,3 a 8 Hz).

Do sinal de ECG foi extraído o intervalo RR a partir da detecção da onda R (Figura 5.4) a cada ciclo cardíaco, utilizando-se o algoritmo *pulse-foot-seeking* (Evans, 1988). Este algoritmo permite utilizar janelas de tamanho variável de acordo com a FC e utiliza nove passos para a determinação do início de cada ciclo. Para a identificação de R, o algoritmo busca pelo valor máximo no intervalo entre dois inícios de ciclo. Caso um pico abrupto apareça na série de intervalos RR , o *software* permite que o usuário faça uma edição, removendo este valor espúrio que, provavelmente, resultou de artefato no ECG. Ao final deste processo, tem-se a série temporal de intervalos RR , cuja base de tempo esta de acordo com a FC do RN em estudo.

Para a obtenção dos parâmetros da VFSC, inicialmente, o envelope de frequências máxima e média e a transformação de unidades digitais em cm/seg foram determinados a partir do sonograma (Figura 2.2). Considerando que frequências superiores a 20 Hz não são de interesse neste estudo, o sinal de VFSC sofreu filtragem passa-baixas - *Butterworth*, quarta ordem, bidirecional (fase zero), e frequência de corte em 20 Hz. Exemplo do sinal de VFSC após filtragem é mostrado na Figura 5.5. Entretanto, picos espúrios (artefatos de curta duração) não compatíveis com o envelope

de frequência máxima da VFSC podem ainda estar presentes (Figura 5.6). A remoção de tais picos foi realizada utilizando-se procedimento descrito por Ferreira (1999), ou seja, i) determinação dos extremos do pico, ii) estabelecimento de limiares entre tais extremos (largura do pico - LP), iii) estimação da diferença central média (estimativa da localização do pico - i_c) e iv) interpolação do trecho ($i_c - LP$) a ($i_c + LP$).

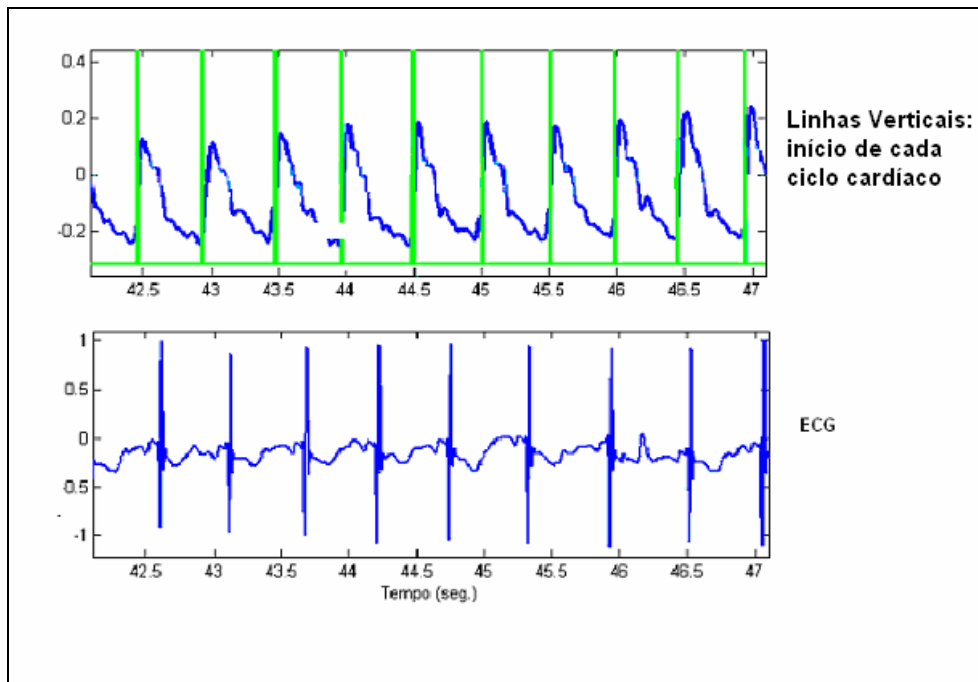


Figura 5.4: Marcação dos instantes iniciais de cada pulso da VFSC a partir do sinal de ECG.

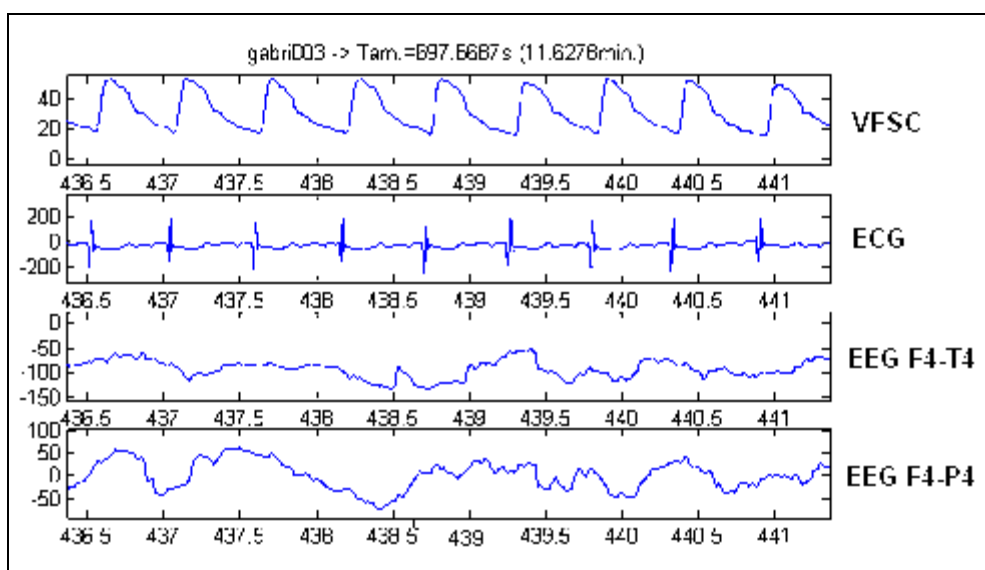


Figura 5.5: Exemplo de trechos de sinais fisiológicos do RN #2 em HVS

Na estimação das velocidades máxima (V_m), média e mínima a cada ciclo cardíaco, utilizou-se o procedimento de detecção do intervalo RR , descrito anteriormente. Para cada intervalo RR , foram então estimadas as velocidades, inclusive a sistólica (V_s) e a diastólica (V_d), no sinal de VFSC (figura 2.5). A V_m foi calculada como a média de VFSC no intervalo RR .

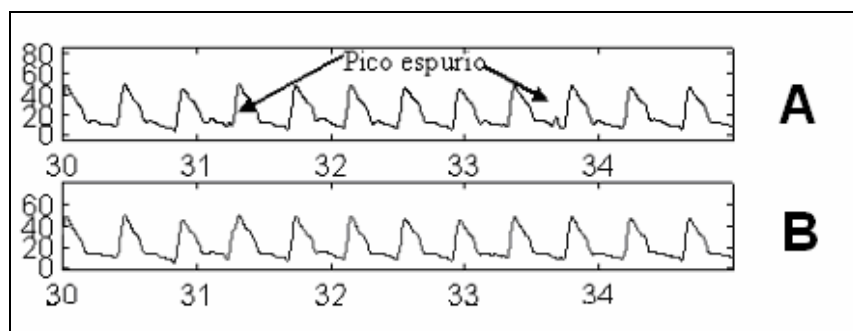


Figura 5.6: Exemplo de sinal de VFSC: a) com a presença de picos espúrios, b) após a remoção destes.

5.5 Evolução Temporal dos Parâmetros do FSC, ECG e EEG

Em decorrência do descrito anteriormente, as séries temporais de parâmetros espectrais (P_{tot} , P_{del} , P_{tet} , F_{mtot} , F_{mt} , F_{md}) do EEG é constituída por valores igualmente espaçados no tempo (0.005 s). A estas séries aplicou-se filtragem *anti-aliasing* mediante o uso de filtro *Butterworth* passa-baixa de 2ª ordem, bidirecional e com frequência de corte em 0,4 Hz. O procedimento final consistiu em realizar a decimação (a cada 200 amostras), com vistas a se obterem séries temporais com amostras espaçadas de 1 s.

Os valores de V_m e RR foram estimados a cada ciclo cardíaco e, portanto, suas séries temporais são constituídas de valores não equidistantes no tempo. Considerando a necessidade de que todas as séries temporais tenham a mesma base de tempo, adequando-as à aplicação de técnicas de processamento de sinais com vistas ao estudo de possível associação entre estas, para as séries temporais de V_m e RR adotou-se o seguinte procedimento: i) interpolação *spline* cúbica, ii) re-amostragem a 5 Hz, iii) filtragem *anti-aliasing* a 0,5 Hz e iv) sub-amostragem a 1 Hz. Cabe ressaltar que a frequência respiratória de RN a termo pode ser superior a 30 ciclos por minuto (Kitney e Rompleman, 1987), portanto maior que 0,5 Hz. Assim, a filtragem *anti-aliasing* em

0,5 Hz e a sub-amostragem a 1 Hz da série *RR*, remove a componente respiratória da variabilidade da frequência cardíaca.

Mesmo após a filtragem dos sinais originais (EEG, ECG e VFSC), ruídos e artefatos indesejáveis ainda podem estar presentes, o que conduziria a erro na estimativa dos parâmetros de interesse. Para tais trechos, os parâmetros não foram calculados, constituindo-se em dados faltando nas respectivas séries temporais, tendo sido então rotulados como *NaN* (*not a number*).

Exemplos de séries temporais com dados faltando de intervalo *RR* para os recém-nascidos #3 e #1, em TA e HVS, respectivamente, são mostrados na Figura 5.7a e b. Nos quase 12 minutos da evolução temporal de *RR* com o RN #3 em TA, nota-se que a duração dos trechos com dados faltando, como era de se esperar, não apresenta consistência. No primeiro trecho, *RR* varia entre cerca de 0,50 e 0,56 s, com valor médio de 0,54 s, enquanto que, para o segundo e terceiro trechos, a variabilidade é maior, porém com valor médio quase inalterado. Os últimos dois trechos, de menor duração, mostram valor médio de cerca de 0,52 e 0,51 s, respectivamente. A série *RR* do RN #1 em HVS (Figura 5.7b) também evidencia trechos com dados faltando com duração bastante distinta, sendo que o conjunto de trechos de *RR* exhibe variabilidade (desvio-padrão de 0,06) e valor médio (0,50) próximos dos valores obtidos para este mesmo RN, porém em TA ($0,51 \pm 0,07$), conforme mostrado na Tabela 5.2.

Na Figura 5.8, são mostrados exemplos de séries temporais de *V_m* também com dados faltando, porém para os recém-nascidos #8 e #1, respectivamente em TA e HVS. Durante os cerca de 8 minutos da evolução temporal de *V_m* do RN #8 em TA (Figura 5.8a), este parâmetro mostra uma tendência de diminuir com o tempo, até cerca de 320 s, havendo variação de cerca de ± 2 cm/s em torno desta tendência. O segundo trecho de sinal exhibe características similares ao primeiro. A série *V_m* do RN #1 em HVS (Figura 5.8b) não exhibe a tendência notada na série de *V_m* em TA. Por outro lado, exhibe maior variabilidade (desvio-padrão de 2,38 cm/s) com valor médio de 30,80 cm/s. Na Tabela 5.3 nota-se que o RN #5 em TA apresenta valor médio de *V_m* (41,72 cm/s) superior a todos os dos demais RN. Observação similar pode ser feita para este RN em HVS. Assim, caso não se inclua este RN nos cálculos dos valores médio e dos desvios-padrão de *V_m*, tem-se em TA desvio-padrão de 7,4 cm/s e, em HVS, 2,6 cm/s, logo menor variabilidade inter-individual em HVS do que em TA.

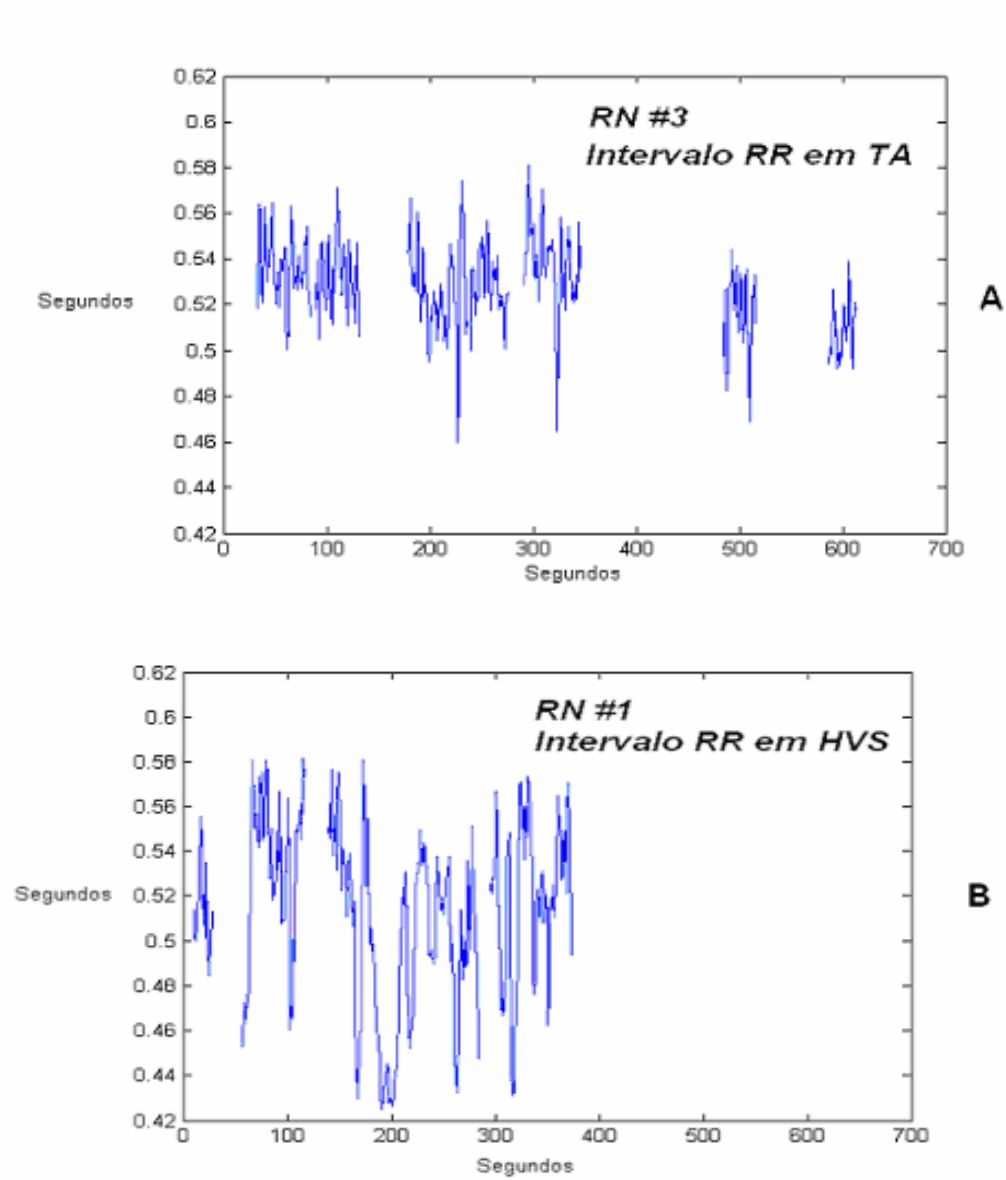


Figura 5.7: Exemplos de série temporal com dados faltando de intervalo RR. a) TA no RN #3 e b) HVS no RN #1.

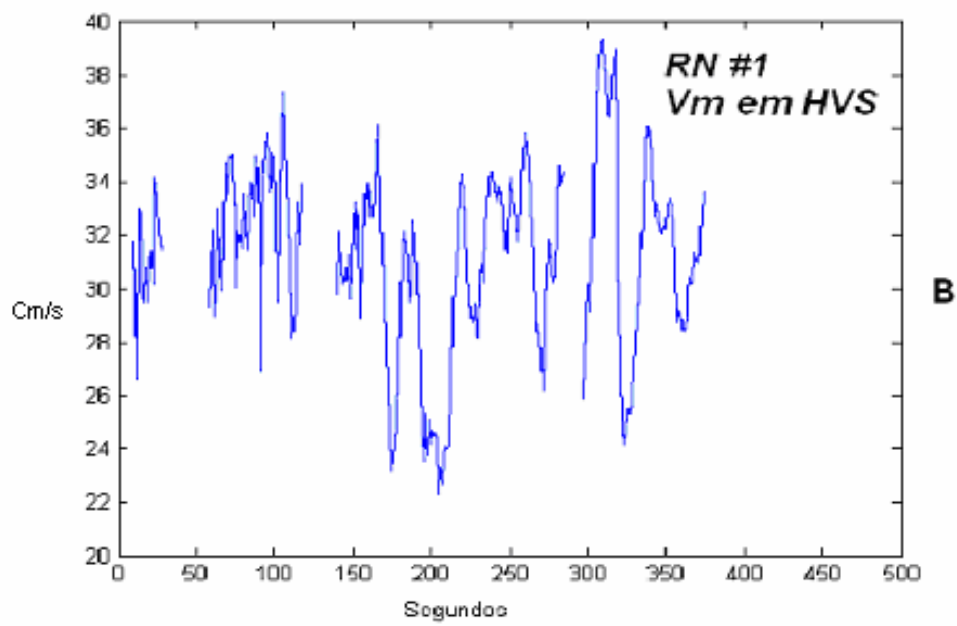
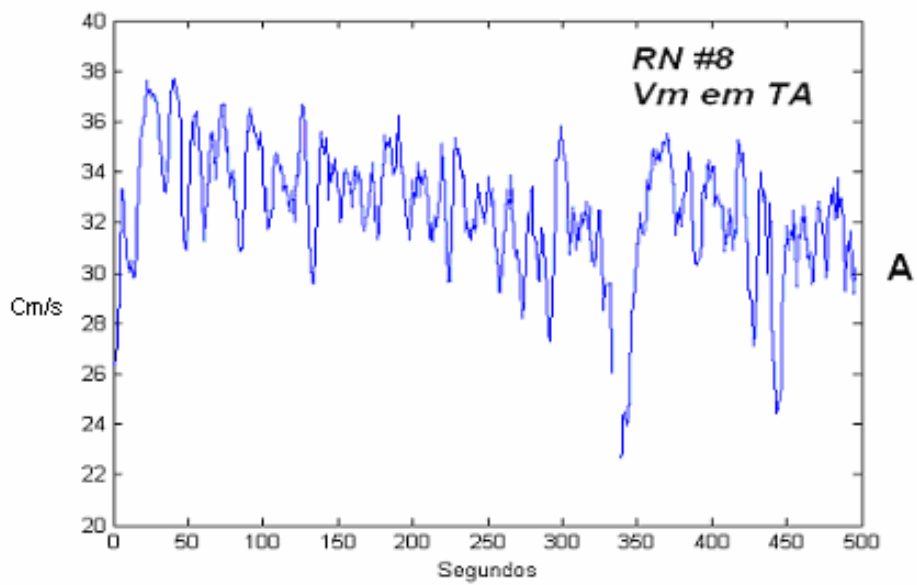


Figura 5.8: Exemplo de série temporal com dados faltando de V_m . a) TA no RN #8 e b) HVS no RN #1.

Tabela 5.2: Valores mínimo, máximo e médio de *RR* em TA e HVS

Traçados em TA	<i>RR</i> mínimo (s)	<i>RR</i> máximo (s)	<i>RR</i> médio (s)
#1	0,42	0,53	0,47
#2	0,46	0,51	0,48
#3	0,44	0,58	0,51
#4	0,53	0,88	0,70
#5	0,56	0,59	0,57
#6	0,55	0,61	0,58
#7	0,47	0,58	0,52
#8	0,50	0,65	0,57
#9	0,54	0,79	0,66
#10	0,43	0,67	0,55
#11	0,49	0,52	0,50
#12	0,45	0,53	0,49
#13	0,44	0,53	0,48

Traçados em HVS	<i>RR</i> mínimo (s)	<i>RR</i> máximo (s)	<i>RR</i> médio (s)
#1	0,42	0,58	0,50
#2	0,45	0,81	0,63
#3	0,39	0,58	0,48
#4	0,50	0,60	0,55
#5	0,45	0,58	0,51
#6	0,47	0,58	0,52
#7	0,45	0,96	0,70
#8	0,42	0,69	0,55

Tabela 5.3: Valores mínimo, máximo e médio de VFSC em TA e HVS

Traçados em TA	<i>V_m</i> mínimo (cm/s)	<i>V_m</i> máximo (cm/s)	<i>V_m</i> médio (cm/s)
#1	19,03	31,07	25,05
#2	17,11	34,34	25,72
#3	20,97	36,68	28,82
#4	13,05	28,97	21,01
#5	37,84	45,60	41,72
#6	24,98	40,43	32,70
#7	20,02	47,80	33,91
#8	11,34	18,80	15,07
#9	16,04	28,93	22,48
#10	14,52	22,23	18,37
#11	11,26	19,58	15,42
#12	12,24	21,79	17,01
#13	6,96	16,71	11,82

Traçados em HVS	<i>V_m</i> mínimo (cm/s)	<i>V_m</i> máximo (cm/s)	<i>V_m</i> médio (cm/s)
#1	22,26	39,35	30,80
#2	15,86	36,91	26,38
#3	21,37	39,01	30,19
#4	21,16	32,89	27,02
#5	22,97	45,37	34,17
#6	24,58	32,56	28,57
#7	20,10	27,30	23,70
#8	13,72	39,45	26,58

5.6 Discussão

A extração de parâmetros dos sinais de VFSC, ECG e EEG de RN foi realizada usando-se um protocolo de aquisição que permite o armazenamento simultâneo de quatro sinais fisiológicos durante no máximo 12 minutos, devido à capacidade de armazenamento da memória RAM do microcomputador. Este protocolo foi repetido diversas vezes, para um mesmo RN, até que se obtivessem trechos de sinais em sono quieto o menos contaminados possível por artefatos. Os sinais de EEG sofreram contaminação de fontes diversas, devido à movimentação ocular, principalmente durante o sono ativo, contração muscular e artefatos relativos à frequência de rede (60 Hz).

Para a aquisição do sinal de VFSC, o transdutor utilizado foi em forma de disco, fixado na pele do RN, sobre a janela temporal direita conforme descrito na Seção 2.3. Este mesmo transdutor foi utilizado por Panerai *et al.* (2002), tendo sido considerado mais eficiente do que o transdutor tipo caneta. Nos trabalhos de Ferreira (1999) e Rosas (1999), um transdutor tipo caneta foi mantido focado manualmente sobre a ACM durante a aquisição. Devido a este procedimento, que pode implicar em deslocamento do foco do transdutor e, portanto, resultar em perda parcial do sinal de interesse, outros ruídos biológicos podem contaminar o sinal, por exemplo, a própria frequência cardíaca do profissional que está operando o transdutor.

Quanto à VFSC, o parâmetro V_m parece ser o mais robusto, tendo sido utilizado por Ferreira (1999), Rosas (1999, 2001) e Simpson (2003). No presente trabalho, a V_m foi usada como parâmetro para análise do FSC em RN durante os padrões TA e HVS do sono quieto. As séries temporais de V_m em TA apresentaram uma tendência a diminuir ao longo do tempo. Tal aspecto não foi observado durante HVS, sendo o valor médio de V_m de $27,60 \pm 2,6$ cm/s, enquanto que em TA obteve-se $22,28 \pm 7,4$ cm/s. Mraovitch e Sercombe (1996), investigando os estados de vigília e sono ativo, reportaram que maiores velocidades de FSC são requeridas quando mais intensa a atividade elétrica cerebral. Para o sono quieto (padrões TA e HVS), conforme apontado Niedermeyer e Lopes da Silva (1999), o TA se caracteriza por disparos quasi-periódicos de elevada amplitude (50 a 200 μ V) alternados com atividade de baixa amplitude (20 a 50 μ V). Por outro lado, HVS apresenta maiores amplitudes (>200 μ V), mesmo se comparado a trechos de disparo de TA, além de frequências próximas ao de TA. Logo, a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (e por consequência, a demanda metabólica) ser superior

em HVS do que em TA concorda com a atividade elétrica no primeiro ser mais intensa que no segundo. Entretanto, como a casuística deste estudo incluiu RN com até 72 horas de vida, a variação entre os valores de V_m para os dois padrões de sono quieto poderia ser explicada pela variabilidade inter-individual da idade gestacional. Esta interpretação baseia-se em Yoshida *et al.* (1991), os quais indicam maiores valores de V_m na artéria cerebral média de RN pré e a termo nos primeiros dias de vida.

A evolução temporal de RR em recém-nascidos tem sido investigada basicamente quanto à variabilidade da frequência cardíaca (FC: número de intervalos RR por minuto) e sua associação com a prematuridade (West *et al.*, 2003 e Kamenskaya *et al.*, 2001) ou com algumas doenças desenvolvidas no período pós-natal, tais como apnéia da prematuridade (Henslee *et al.*, 1997). Neste trabalho, o intervalo RR médio para as séries temporais do conjunto de recém-nascidos a termo normais em TA foi de 0,54 s, valor este bastante próximo do obtido em HVS (0,55 s). As séries temporais em HVS apresentam uma maior variabilidade ($\pm 0,14$) que em TA ($\pm 0,08$), embora ambos sejam padrões do sono quieto. Stockard-Pope *et al.* (1992) e Niedermeyer e Lopes da Silva (1999) também encontraram maior variabilidade para frequência cardíaca, porém em sono ativo do que em sono quieto. Para a frequência cardíaca média, estes autores apontaram ser esta maior em sono ativo. Alterações importantes em FC média e em sua variabilidade durante o sono quieto têm sido reportadas quando da comparação entre RN com diferentes IG, conforme apresentado na Tabela 2.1.

Capítulo 6

Correlação Cruzada com Dados Faltando: Séries Temporais de Parâmetros do ECG, VFSC e EEG

Considerando o ECG, VFSC e EEG, bem como os parâmetros extraídos desses sinais, como variáveis fisiológicas que variam com o tempo, torna-se relevante investigar se ocorre atraso entre as diferentes séries temporais desses parâmetros, o qual provavelmente refletiria o tempo necessário para que os mecanismos de ajuste fisiológicos pudessem agir. Na investigação da existência de atrasos entre variáveis, pode-se utilizar a função correlação cruzada $r(\tau)$, a qual pode ser estimada por (Shiavi, 1999):

$$\hat{r}_{x,y}[m] = \frac{1}{N-m} \cdot \sum_{k=0}^{N-m-1} x[k] \cdot y_j[k+m] \quad (6.1)$$

onde $x(k)$ é a série temporal RR e $y_j(k)$ é a evolução temporal de V_m ($j=1$) ou de parâmetros extraídos do EEG, ou seja, P_{tot} ($j=2$), P_{tet} ($j=3$), P_{del} ($j=4$), F_{mtot} ($j=5$). N é a duração total das séries temporais e m é o *lag*. Como em (6.1) utiliza-se $(N-m)$ esta é uma estimativa não-tendenciosa da correlação cruzada (FCC).

No presente estudo, desde a extração de parâmetros dos sinais para formar as séries temporais desses até o cálculo da significância estatística de FCC utilizou-se o procedimento desenvolvido por Ferreira (1999), que consiste em: (i) trechos de sinal com artefatos ou ruídos indesejáveis foram considerados como tendo dados faltando e, então, marcados como *NaN* (*not-a-number*); (ii) a estimativa da função auto-correlação para séries com dados faltando foi calculada usando-se a expressão (6.1), conforme Simpson *et al.* (2001), (iii) a significância estatística de FCC foi obtida usando-se simulação de Monte Carlo, na qual séries temporais foram geradas a partir de sinais originais, conforme descrito por Manly (1991) e apontado na seção 6.6.

6.1 Estimando a Correlação entre Parâmetros do ECG, EEG e V_m

Conforme descrito no capítulo anterior, os sinais ECG, VFSC e EEG foram pré-processados e os parâmetros de interesse extraídos, formando séries temporais que foram então colocadas na mesma base de tempo (amostras equidistantes). A função $r(\tau)$ foi estimada usando-se em (6.1) as séries de RR e V_m ou de RR e dos diferentes parâmetros do EEG. Para tal, aos trechos marcados como NaN , após identificação, aplicou-se uma máscara de modo a não serem considerados na estimativa de (6.1). Logo, com este procedimento, somente para os trechos válidos estimou-se $r(\tau)$, conforme descrito em Simpson *et al.* (2001).

Inicialmente, foram utilizados trechos de séries temporais de modo a se obter lag máximo de + 25 s e lag mínimo de - 25 s, com base no proposto por Ursino (1998) quanto a eventos relacionados à correlação com o FSC. Posteriormente, $r(\tau)$ foi estimada somente para o lag no intervalo de ± 15 s, tendo em vista permitir a análise das características de interesse.

6.1.1 Correlação entre séries de RR e de V_m

Na estimativa da correlação entre as séries de RR e de V_m da Figura 6.1 para o RN #11 em TA e RN #5 em HVS, nota-se que os valores de máxima correlação cruzada ocorrem em cerca de 6 s, porém para HVS o valor da correlação é de 0,307 enquanto que para TA é de 0,011 (tabela 6.1). Neste caso, tem-se que o intervalo RR está adiantado em relação à V_m . O mínimo de correlação ocorre no lag zero e com valores próximos de -0,40 para ambas as estimativas de $r(\tau)$ entre RR e V_m em TA e HVS.

Para os dez RN em TA, as estimativas de $r(\tau)$ entre as séries RR e V_m , conforme Figura 6.2, mostram máximo de correlação cruzada (CC), em geral, entre os lags de 5 s e 15 s, com valores de 0,01 a 0,4. Neste padrão do sono quieto, a média das estimativas de $r(\tau)$ indica haver um pico em torno de 10 s, porém com uma correlação média máxima de 0,17. A correlação mínima ocorre no lag zero com valor de -0,18. Em HVS, as estimativas de $r(\tau)$, evidenciam de modo mais consistente o máximo de CC (0,18 a 0,60) ocorrendo entre 5 s e 14 s para os sete RN, com valor mínimo no lag zero de -0,11. A média dessas estimativas de $r(\tau)$ mostra máximo de 0,33 próximo 6 s.

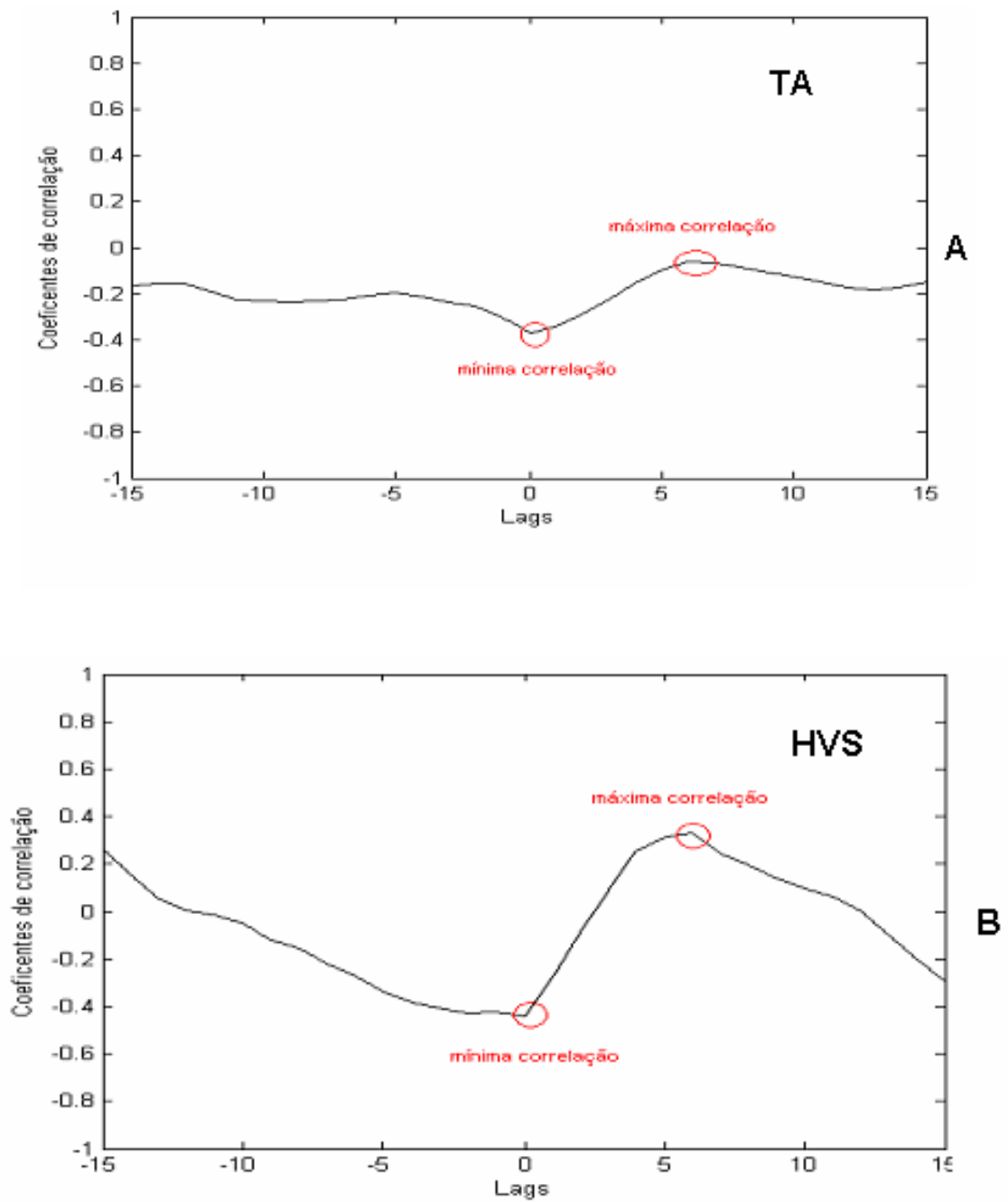


Figura 6.1. Correlograma entre intervalo RR e V_m para a) RN #11 em TA e b) RN #5 em HVS

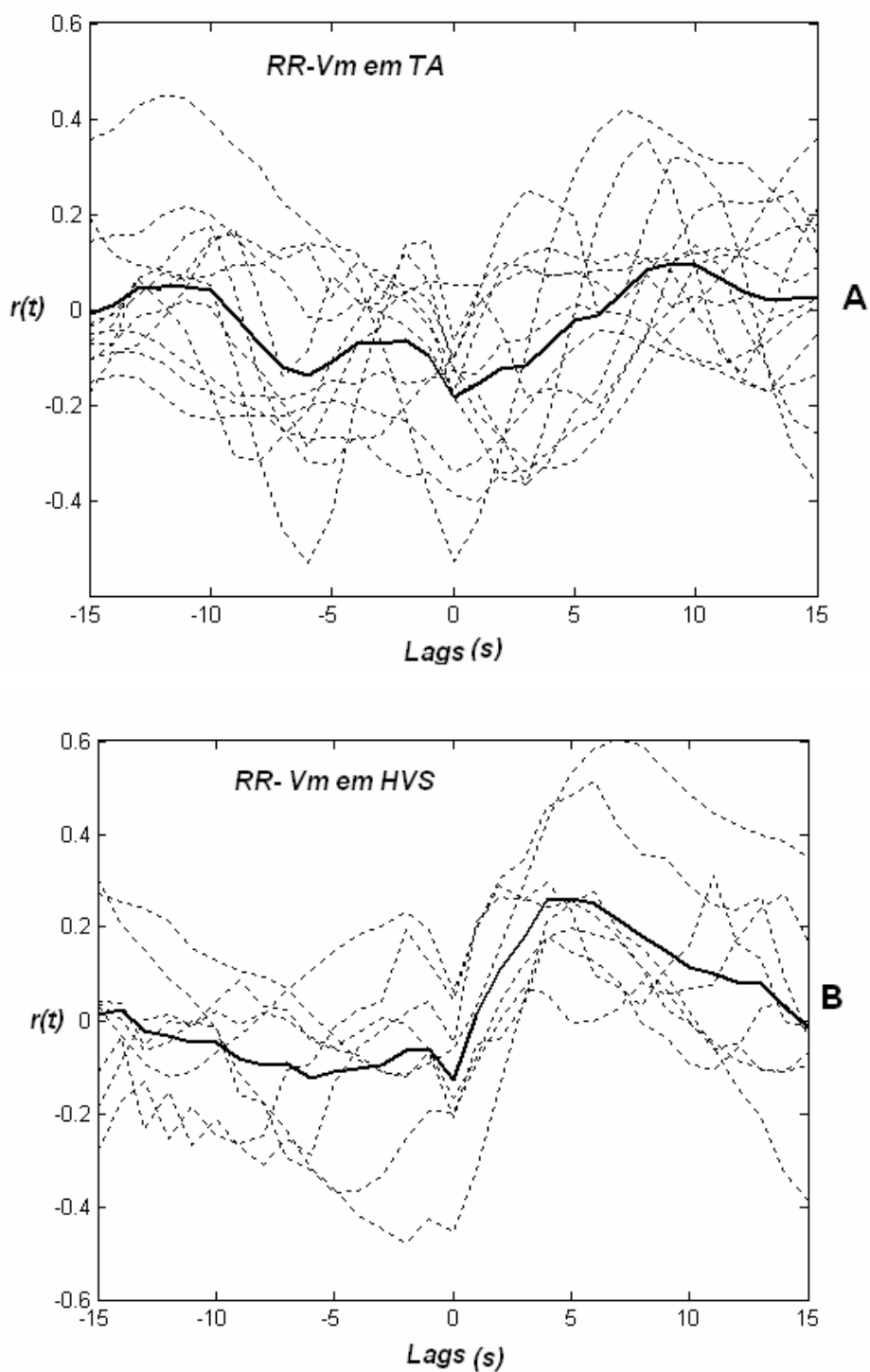


Figura 6.2: Estimativas da correlação entre séries de RR e Vm , a) TA, b) HVS (a média encontra-se em destaque).

6.1.2 Correlação entre séries de *RR* e de Parâmetros do EEG

De forma similar à estimação da FCC entre *RR* e *Vm*, as estimativas de $r(\tau)$ entre a série temporal do intervalo *RR* e de cada um dos diferentes parâmetros do EEG foram obtidas usando-se a expressão 6.1, para a derivação *F4-P4*. Os correlogramas de *RR* com *Ptot*, durante TA, conforme mostrado na Figura 6.3a, variam entre $-0,4$ e $0,3$ e apresentam grande variabilidade inter-individual (e mesmo num mesmo RN) quanto aos vales e picos, em particular para *lags* inferiores a cerca de -5 s e superiores a cerca de 2 s. Neste intervalo, o correlograma médio sugere haver alguma consistência nos FCC individuais, que resulta no máximo ($0,021$) em -4 s e mínimo ($-0,088$) em -1 s. O correlograma médio de *RR* com *Ptot*, porém durante HVS (Figura 6.3b), sugere haver maior consistência inter-individual nos vales e picos, conformando cerca de quatro a cinco vales e picos, com máximo ($0,154$) em -2 s e mínimo ($-0,185$) em 2 s.

O correlograma médio de *RR* com *Pdel*, durante TA (Figura 6.4a), varia entre $\pm 0,02$, com valor máximo ($0,013$) ocorrendo em -7 s, não evidenciado a estrutura de uma única oscilação ocorrendo entre -5 e 2 s presente em $r(\tau)$ de *RR* com *Ptot* (Figura 6.3a). Durante HVS, no correlograma médio de *RR* com *Pdel* (Figura 6.4b) nota-se a presença de vales e picos, porém não tão evidentes como os da Figura 6.3b.

Ambos os correlogramas médios de *RR* e *Ptet* durante TA e HVS (Figura 6.5) resultaram em estruturas similares às obtidas para as estimativas de $r(\tau)$ médio de *RR* com *Ptot* (Figura 6.3). Durante TA (Figura 6.5a), $r(\tau)$ de *RR* e *Ptet* evidencia flutuação entre ± 6 s, com máximo de $0,101$ em 3 s e mínimo com valor absoluto próximo ao do máximo, porém ocorrendo em -2 s. Para HVS (Figura 6.5b), neste mesmo intervalo (± 6 s) mostra dois máximos, um em -3 s e outro em 4 s, respectivamente com $0,110$ e $0,075$. Além disso, observa-se mínimo de $0,05$ em 1 s.

Os $r(\tau)$ de *RR* com *Fmtot* durante TA (figura 6.6a) apresentam grande variabilidade inter-individual, resultando em correlograma médio variando somente entre $-0,03$ e $0,05$. Durante HVS, a correlação média varia entre $-0,04$ e $0,12$, com máximo ($0,12$) em 3 s.

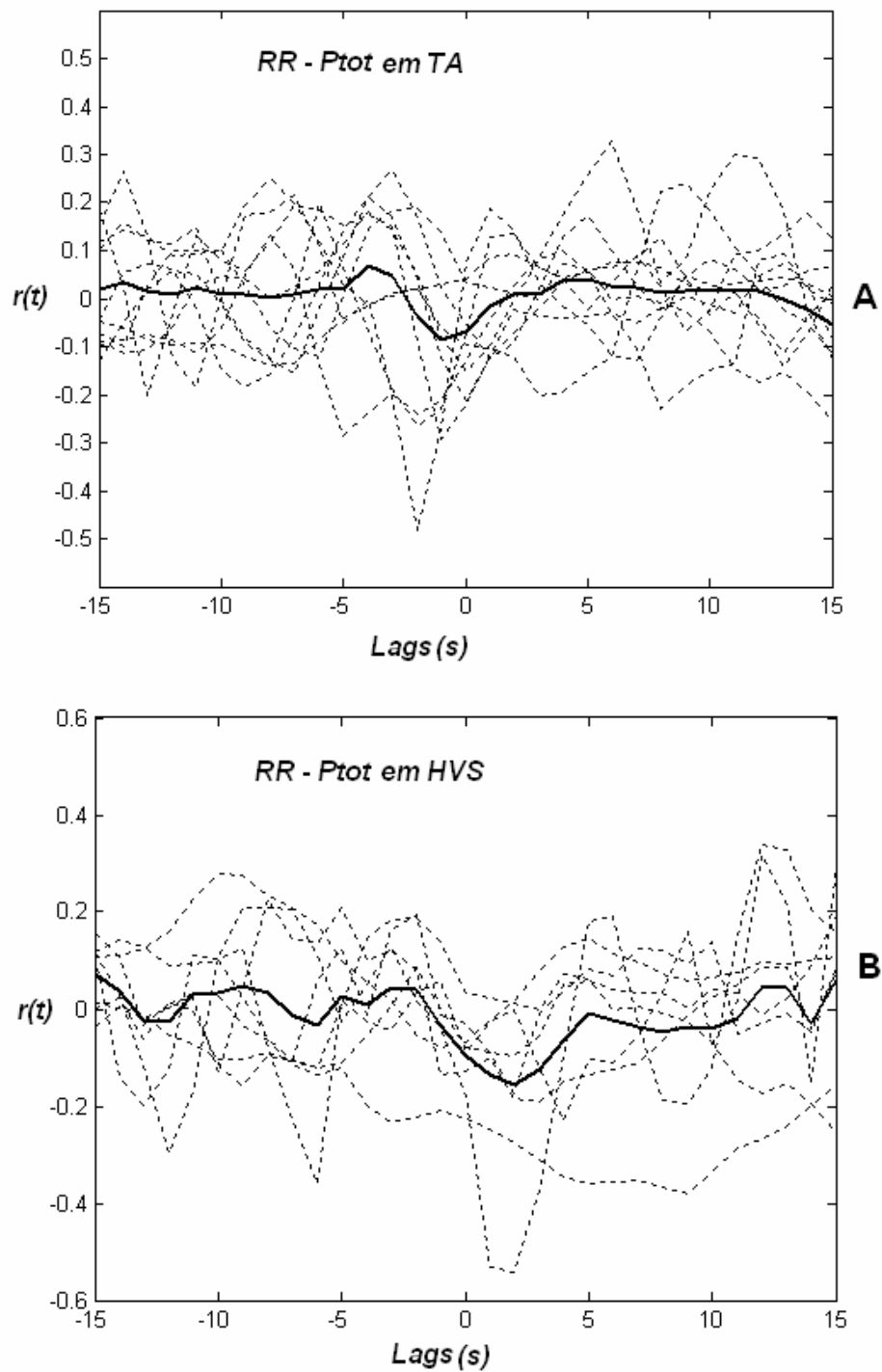


Figura 6.3: Estimativa da correlação entre séries de RR e P_{tot} , a) TA, b) HVS (a média encontra-se em destaque).

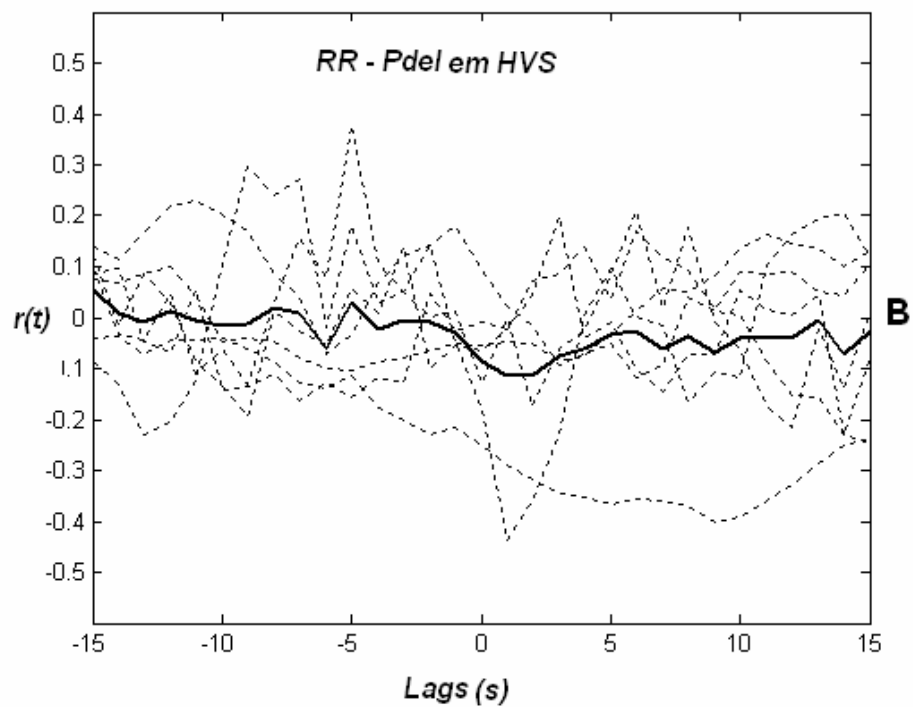
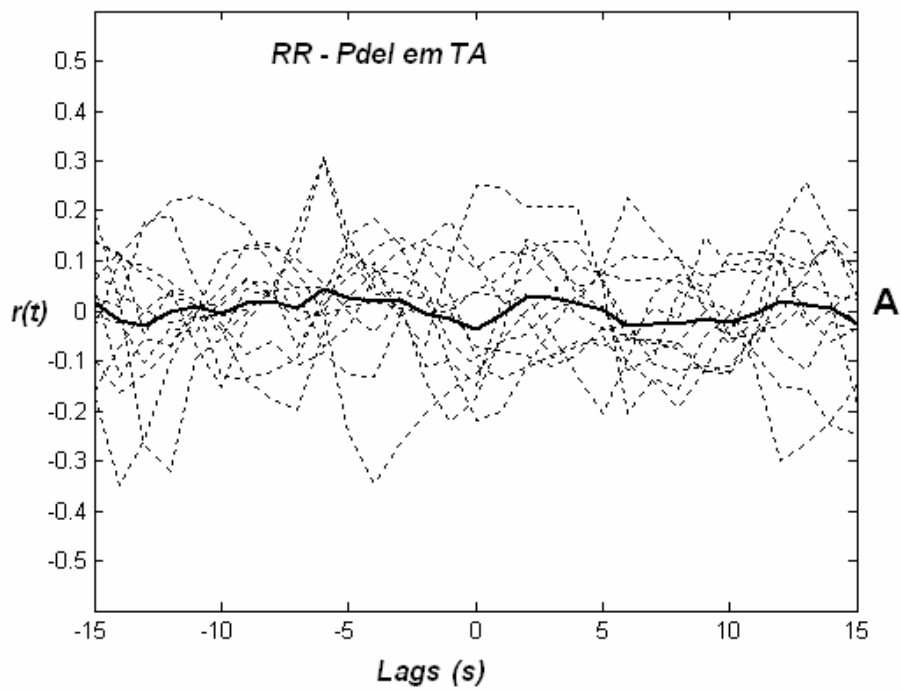


Figura 6.4: Estimativa da correlação entre séries de *RR* e *Pdel*, a) TA, b) HVS (a média encontra-se em destaque).

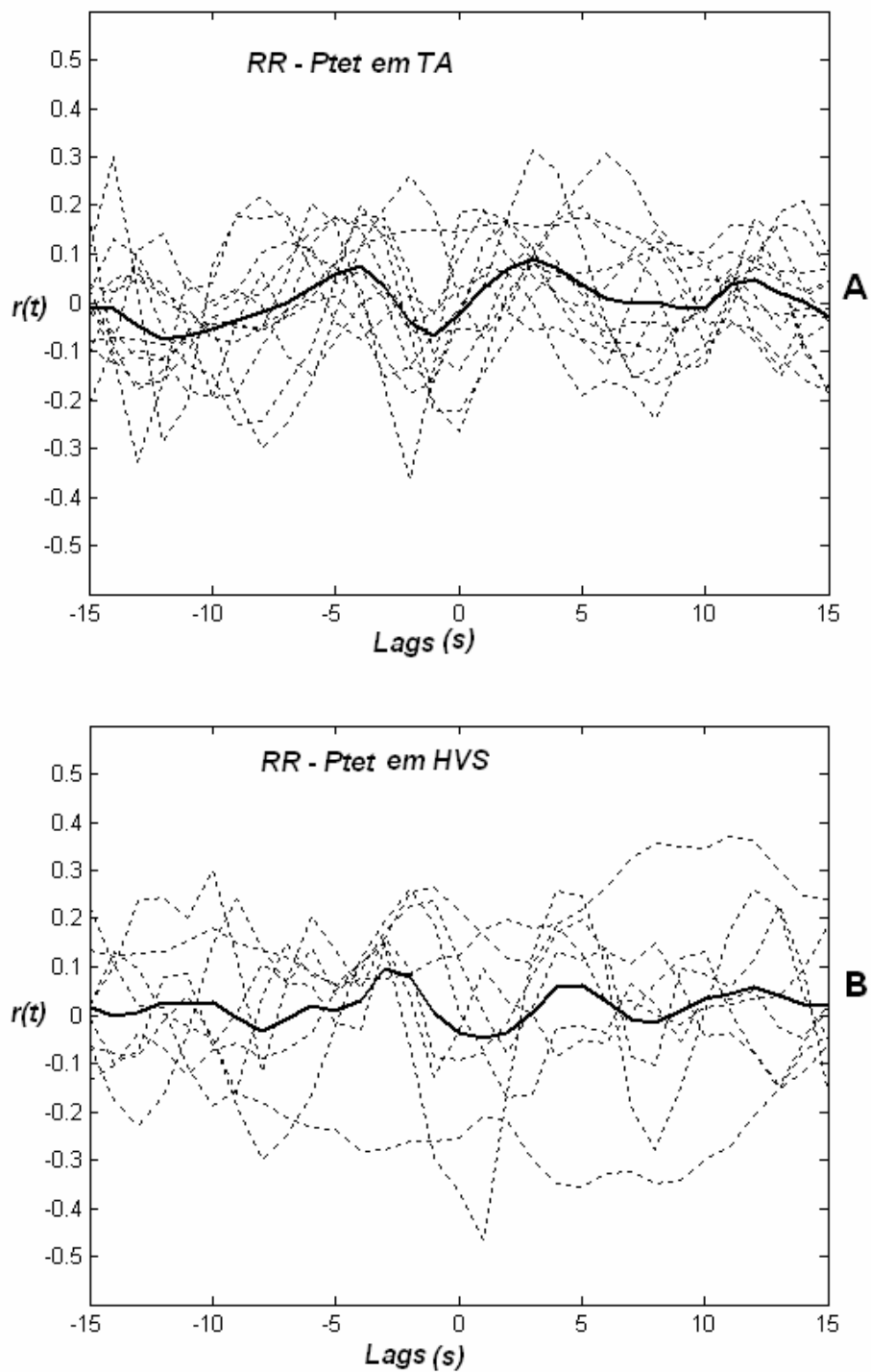


Figura 6.5: Estimativa da correlação entre séries de RR e $Ptet$, a) TA, b) HVS (a média encontra-se em destaque).

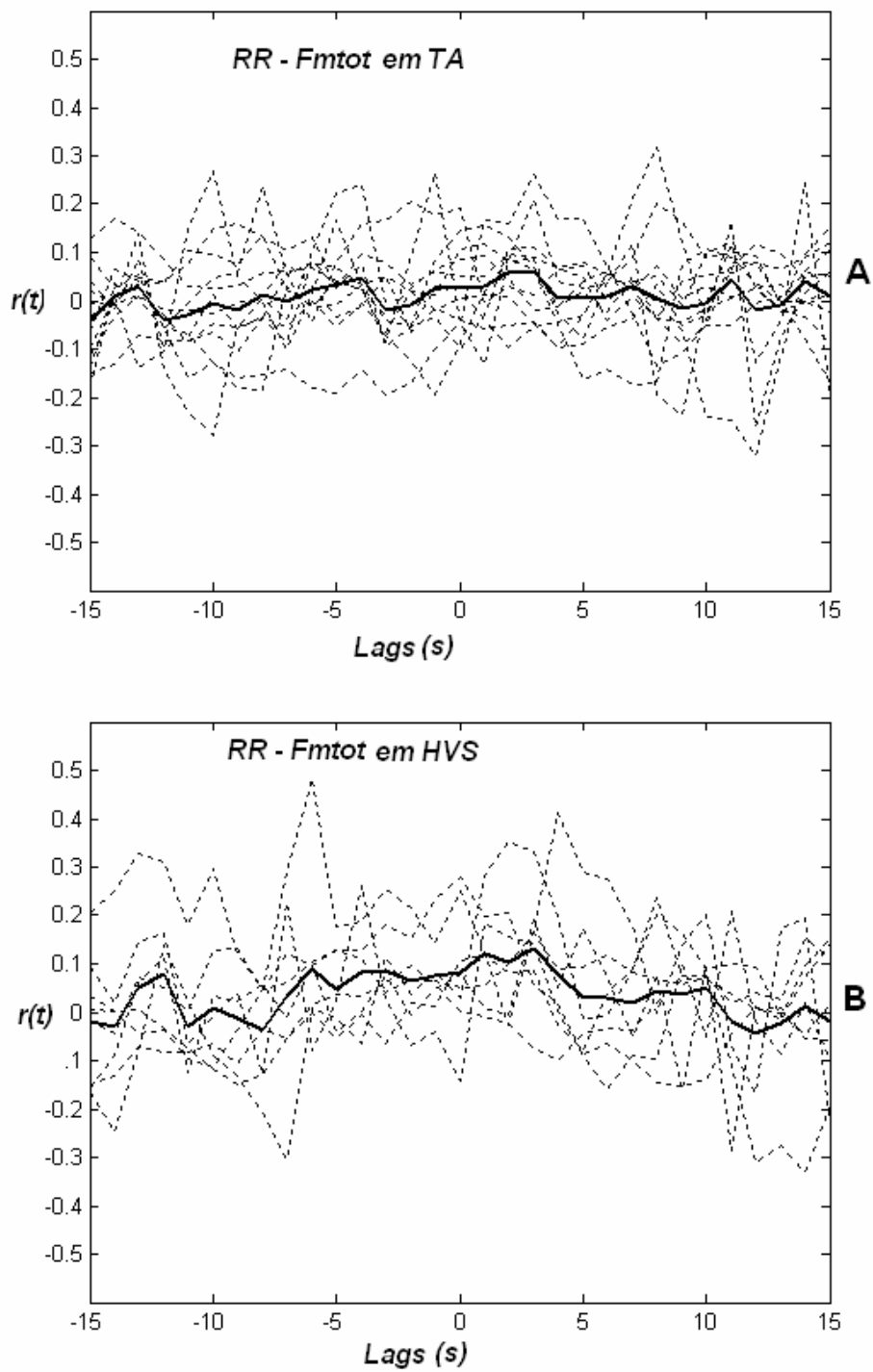


Figura 6.6: Estimativa da correlação entre séries de RR e $Fmtot$, a) TA, b) HVS (a média encontra-se em destaque).

6.2 Determinação da Significância Estatística

Ferreira (1999) aponta que testes, tais como o Z de Fisher, não podem ser empregados para análise estatística de sinais com elevada correlação serial entre amostras, pois ao investigar auto-correlação observou que tais sinais têm comportamento não-Gaussiano. Assim, este autor sugeriu a utilização da simulação de Monte Carlo para a análise estatística de sinais aleatórios, porém com elevada correlação serial, como os deste trabalho. Tal simulação utiliza amostras geradas aleatoriamente, a partir dos próprios sinais originais (Manly, 1997), conforme ilustrado na Figura 6.7.

A partir de uma dada série temporal dos diferentes parâmetros utilizados, estimou-se o espectro de magnitude. Mantendo-se este espectro de magnitude e usando-se espectros de fases aleatórios, a Transformada Inversa Discreta de Fourier foi aplicada com vistas a gerar sinais aleatórios, porém de mesma amplitude da série temporal original. Os 1000 sinais assim simulados são independentes e de características estacionárias, tendo, entretanto, espectros de potência (periodograma) e funções auto-correlação idênticas ao do sinal original (Simpson *et al.*, 2001).

A FCC entre RR e cada um dos demais parâmetros foi estimada para cada um dos sinais simulados, sendo os valores máximos, mínimos e absolutos, então, determinados e ordenados. Tomando-se como hipótese nula (H_0) que as séries temporais de RR e de Vm , bem como de RR e dos parâmetros do EEG são independentes, e contando-se o número de valores simulados de correlação superiores ao valor máximo estimado para um dado neonato (portanto, obtido para as séries originais), obtem-se o valor p (no caso, p_{max} , pois o teste refere-se ao valor máximo de correlação), que estabelece a significância da hipótese de dependência (logo, rejeição da hipótese nula).

Assim, por exemplo, para o RN #5 (HVS), cuja máxima correlação entre as séries temporais de RR e de Vm foi de 0,307 em 6 s, o valor p é de 0,102 (Tabela 6.1), ou seja, existem apenas 102 valores simulados de $r(\tau)$, dentre as 1000 simulações, superiores ao valor original e, portanto, significância $p=10,2\%$ de existir dependência. Para outro RN #4 (HVS), máxima correlação de 0,182 em 4 s, obteve-se valor p de 0,414, logo, 414 sinais simulados resultaram em valores superiores ao original. Neste segundo caso, a hipótese nula de independência das séries temporais de RR e de Vm não pode ser rejeitar para nível de significância de, por exemplo, $\alpha =20\%$.

A Tabela 6.1 mostra que em TA, para $r(\tau)$ entre as séries de RR e de Vm , 5 em 10 dos casos analisados tiveram significância estatística inferior a 0,2, sendo o valor médio das máximas correlações de 0,282. Em HVS, 5 dos 8 casos resultaram em significância estatística inferior a 0,2, sendo o valor médio das máximas correlações de 0,397. Para a estimativa de $r(\tau)$ entre as séries de RR e $Ptot$, 3 em 8 casos em HVS e apenas 2 em 10 para TA resultaram significativos para $p < 0,2$ (Tabela 6.2), sendo que para $r(\tau)$ entre RR e $Pdel$, o número de casos significativos foi ainda menor (2 em 8 casos para HVS e 1 em 10 para TA). Por outro lado, $r(\tau)$ entre as séries de RR e $Ptet$ (Tabela 6.3) resultou em um maior número de casos significativos (4 em 8 para HVS e 3 em 10 para TA). Conforme Tabela 6.4, para a estimativa de $r(\tau)$ entre RR e $Fmtot$, 3 em 8 casos em HVS foram significativos, enquanto que para TA, 3 em 10 foram significativos.

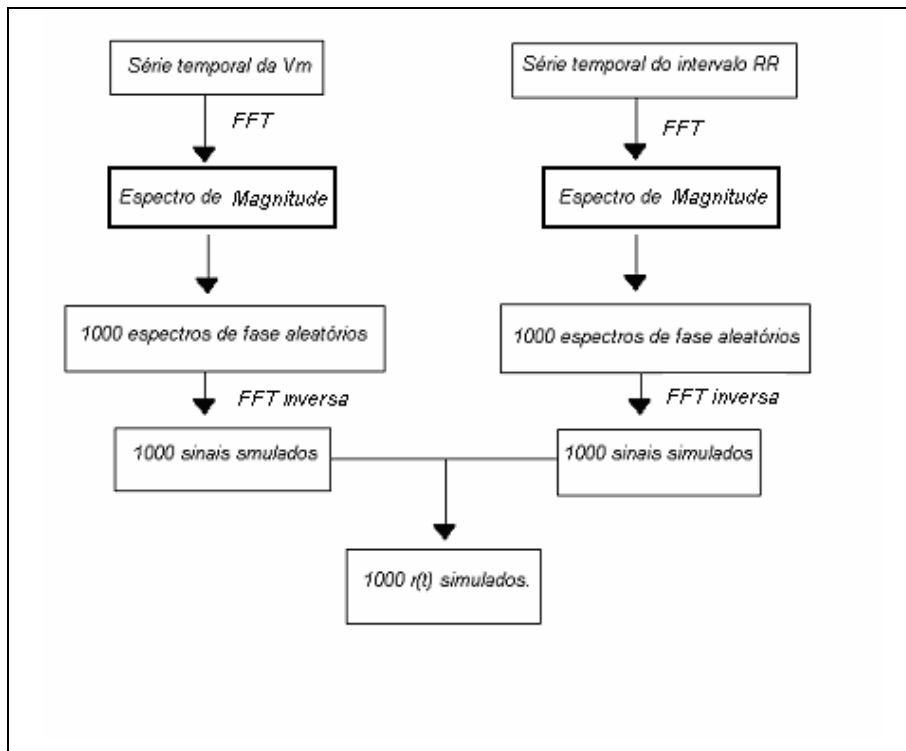


Figura 6.7 – Exemplo do diagrama de fluxo para obter os 1000 $r(\tau)$ simulados entre as séries de Vm e RR .

Tabela 6.1 - Significância estatística da correlação máxima entre séries de intervalo RR e de Vm em HVS e TA, para lags entre ± 15 . Os valores p em negrito são os significativos ($p < 0,2$).

RN (HVS)	Duração trecho (s)	% Dados válidos	p	CC máxima	Lag (s)
#1	304	83	0,002	0,605	7
#2	232	84	0,100	0,291	2
#3	63	100	0,916	0,312	11
#4	158	100	0,414	0,382	4
#5	140	100	0,102	0,307	6
#6	188	100	0,606	0,580	6
#8-1	108	92	0,170	0,271	3
#8-2	75	85	0,036	0,515	6
RN (TA)					
#1	352	63	0,024	0,142	10
#2	280	47	0,296	0,476	- 11
#3	586	53	0,004	0,429	6
#5	76	90	0,392	0,246	14
#6	607	49	0,168	0,103	8
#7	120	80	0,026	0,359	8
#9	356	38	0,008	0,381	7
#10	112	82	0,614	0,319	9
#11	631	100	0,216	0,011	5
#13	132	87	0,998	0,237	12

Tabela 6.2 - Significância estatística da correlação máxima entre séries de intervalo RR e de Ptot em HVS e TA, para lags entre ± 15 . Os valores p em negrito são os significativos ($p < 0,2$).

RN (HVS)	Duração trecho (s)	% Dados válidos	p	CC máxima	Lag (s)
#1	304	83	0,068	0,280	-10
#2	232	84	0,480	0,032	-10
#3	63	100	0,020	0,337	12
#4	158	100	0,390	0,196	-3
#5	140	100	0,772	0,189	-2
#6	188	100	0,174	0,190	-2
#8-1	108	92	0,998	0,318	12
#8-2	75	85	0,838	0,227	-8
RN (TA)					
#1	352	63	0,912	0,094	2
#2	280	47	0,664	0,198	14
#3	586	53	0,282	0,185	3
#5	76	90	0,052	0,268	5
#6	607	49	0,684	0,163	-14
#7	120	80	0,004	0,212	-5
#9	356	38	0,658	0,151	-8
#10	112	82	0,584	0,326	6
#11	631	100	0,322	0,273	11
#13	132	87	0,520	0,012	-5

Tabela 6.3 - Significância estatística da correlação máxima entre séries de intervalo RR e de *Ptet* em HVS e TA, para lags entre ± 15 . Os valores *p* em negrito são os significativos ($p < 0,2$).

RN (HVS)	Duração trecho (s)	% Dados válidos	<i>P</i>	CC máxima	Lag (s)
#1	304	83	0,002	0,370	11
#2	232	84	0,052	0,039	-11
#3	63	100	0,080	0,261	12
#4	158	100	0,564	0,150	-3
#5	140	100	0,704	0,264	-1
#6	188	100	0,014	0,260	-2
#8-1	108	92	0,788	0,288	-5
#8-2	75	85	0,850	0,132	-14
RN (TA)					
#1	352	63	0,792	0,201	5
#2	280	47	0,720	0,209	-5
#3	586	53	0,002	0,306	3
#5	76	90	0,242	0,300	-14
#6	607	49	0,380	0,211	-4
#7	120	80	0,404	0,189	12
#9	356	38	0,836	0,219	-8
#10	112	82	0,574	0,307	6
#11	631	100	0,152	0,178	1
#13	132	87	0,074	0,288	-2

Tabela 6.4 - Significância estatística da correlação máxima entre séries de intervalo RR e de *Fmtot* em HVS e TA, para lags entre ± 15 . Os valores *p* em negrito são os significativos ($p < 0,2$).

RN (HVS)	Duração trecho (s)	% Dados válidos	<i>P</i>	CC máxima	Lag (s)
#1	304	83	0,368	0,098	-2
#2	232	84	0,552	0,162	3
#3	63	100	0,378	0,252	2
#4	158	100	0,132	0,162	-4
#5	140	100	0,024	0,278	1
#6	188	100	0,330	0,201	8
#8-1	108	92	0,998	0,483	-6
#8-2	75	85	0,122	0,192	3

RN (TA)					
#1	352	63	0,334	0,158	-9
#2	280	47	0,724	0,235	-8
#3	586	53	0,854	0,080	-7
#5	76	90	0,282	0,105	10
#6	607	49	0,728	0,169	-10
#7	120	80	0,190	0,171	-14
#9	356	38	0,162	0,317	8
#10	112	82	0,430	0,110	3
#11	631	100	0,094	0,263	3
#13	132	87	0,552	0,162	14

6.3 Discussão

O aumento dos resíduos metabólicos neuronais como íons H^+ , K^+ e adenosina, pode ser relacionado com o aumento da atividade metabólica, acarretando uma elevação do FSC. Entretanto, conforme Sándor (1999), tal elevação do fluxo não poderia ser justificada somente por alterações nos resíduos metabólicos, uma vez que a regulação

do fluxo ocorre de forma instantânea e, portanto, não compatível com a velocidade de produção destes resíduos. Além disso, alterações no FSC podem ser observadas sem que ocorram alterações no metabolismo local. Desta forma, o autor sugere os estímulos neurais, desencadeados por terminações nervosas perivasculares, como ferramentas rápidas para o ajuste instantâneo das necessidades metabólicas do parênquima cerebral, denominando este processo de mecanismo neurogênico de ajuste do FSC.

Da estimativa de $r(\tau)$ entre as séries RR e Vm , constatou-se que a correlação máxima pode ser considerada significativa ($p < 0,2$) para 5 dos 8 casos em HVS e para 5 dos 10 casos em TA (Tabela 6.1), sendo que, para o primeiro, esta ocorre entre os *lags* de 2 e 7 s, enquanto que, para TA, varia entre 6 e 10 s. O máximo valor da média das estimativas das $r(\tau)$ individuais, ocorreu em 6 s para HVS e em 10 s para TA. Logo, lembrando que TA e HVS são padrões do sono quieto, pode-se apontar que, neste estado de sono, RR teria correlação positiva (em geral entre 0,30 e 0,60) com relação à Vm e estaria adiantado em até 10 s. Além disso, notou-se que, para ambos os padrões, ocorreram correlações negativas nos valores de *lag* iguais a zero.

Kusaka *et. al.* (2005) obtiveram coeficiente de correlação de 0,70 ($p=0,002$) entre o débito cardíaco (DC) e o FSC em RN (pré e a termo) e concluíram ser o DC o mais importante fator cardiovascular a influenciar o FSC. O DC está diretamente relacionado com a frequência cardíaca (número de intervalos RR por minuto), i.e., $DC = (\text{volume de ejeção sistólica} \times FC)$, mecanismo este conhecido como controle intrínseco da atividade cardíaca (Guyton, 1992), portanto varia inversamente com RR (intervalo entre dois R consecutivos), ou seja, redução da FC é equivalente a aumento de RR . Assim, com base em Kusaka *et. al.* (2005), caso o volume de ejeção sistólica fosse mantido constante, a FC influenciaria (correlação positiva) o FSC. No presente trabalho, constatamos que RR estaria adiantado (até 10 s) em relação à Vm , havendo correlação em geral entre 0,30 e 0,60 ($p < 0,2$) entre RR e Vm , diferentemente aos achados de Kusaka *et al.* (2005). Entretanto, cabe salientar que a casuística do trabalho aqui desenvolvido é constituída somente de RN a termo em sono quieto, enquanto que Kusaka *et. al.* (2005) incluíram pré-termo e não reportam o estado de sono dos RN. Lembrando que o DC também é regulado de forma direta pelo volume de ejeção sistólica, o adiantamento de RR em relação à Vm talvez possa ser compensado por ajustes no volume de ejeção sistólica. Cabe ainda ressaltar que os valores de correlação no *lag* zero (ou seja, sem atraso ou adiantamento), foram negativos tanto em TA como em HVS. Logo, Vm estaria variando inversamente com RR e aumentos instantâneos da FC (redução de RR) estariam

acontecendo simultaneamente à diminuição da V_m , conforme sugerido por Kusaka *et al.* (2005).

Para as estimativas de correlação máxima entre RR e P_{tot} , 3 em 8 casos em HVS e 2 em 10 em TA apresentaram resultados significativos ($p < 0,2$). Se ao invés de P_{tot} , o parâmetro utilizado para a estimativa da correlação cruzada fosse P_{del} , o número de casos significativos seria ainda menor (um único caso em TA e 2 em HVS). Por outro lado, a correlação máxima entre RR e P_{tet} resultou em 4 casos significativos ($p < 0,2$) para HVS e três para TA. Para o primeiro padrão EEG, a correlação máxima varia entre 0,04 e 0,37, ocorrendo entre os *lags* -11 s e 12 s enquanto que para o padrão TA, o máximo encontrava-se entre 0,18 e 0,31 no intervalo de -2 a 3 s. Com base nestes resultados, para o estado de sono quieto o máximo da correlação entre RR e P_{tet} seria positivo, sem que se fosse possível determinar a existência de defasagem entre as variáveis. Os resultados descritos se referem a parâmetros extraídos da derivação EEG bipolar F4-P4, pois os da derivação F4-T4 são similares.

Paul *et al.* (2003) reportaram que, para RN a termo, dentre vários parâmetros do EEG, a raiz quadrada da densidade espectral de potência na banda delta-2 (1,6 a 3 Hz) seria um dos mais relevantes na diferenciação entre sono ativo e sono quieto. Tais resultados concordam com os de Pan e Ogawa (1999), que investigaram em RN prematuro e concluíram ser a banda delta a de mais elevada potência. Por outro lado, diferem dos resultados obtidos por Scher *et al.* (1997) para RN pré-termo, que concluíram que a potência na banda teta é distinta para diferentes estados de sono. No presente trabalho, o máximo de $r(\tau)$ médio apresentou maiores valores de correlação, estatisticamente significativos ($p < 0,2$), para RN a termo durante TA e HVS para as estimativas de $r(\tau)$ entre as séries RR e P_{tet} , indicando a importância da banda teta. Logo, tal constatação difere do apontado por Paul *et al.* (2003), concordando, porém com Scher *et al.* (1997), embora estes autores tenham casuística de RN prematuro. As estimativas $r(\tau)$ entre as séries temporais de RR e dos parâmetros do EEG apresentaram baixos valores de correlação, significativa ($p < 0,2$) para menos de 50% dos casos de RN durante TA e HVS, à exceção da estimativa $r(\tau)$ entre RR e P_{tet} . Lagerlund *et al.* (2005) também encontraram baixos valores de correlação entre séries temporais do EEG e a modulação em frequência de RR (não significativo para $p < 0,02$), porém para adultos portadores da Síndrome da Taquicardia Postural.

Capítulo 7

Conclusão

No presente trabalho, a casuística consistiu de recém-nascidos (RN) a termo, com exame neurológico normal e APGAR maior ou igual a 8. A aquisição de sinais de cada RN foi realizada durante duas a três sessões de aproximadamente 12 minutos, após a dieta dos RN, os quais foram mantidos posturados em berço, em decúbito lateral esquerdo, com vistas a facilitar o acesso à janela temporal direita. A velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (VFSC) na artéria cerebral média (ACM) direita e o ECG da derivação D2 foram adquiridos simultaneamente com os sinais EEG das derivações F4-P4 e F4-T4. Tais derivações EEG são as que melhor registram a atividade elétrica cerebral na região irrigada pela ACM. A partir da polissonografia de 17 RN, foram selecionados segmentos de sinais durante sono quieto (10 em traçado alternante (TA) e 8 em HVS), para os quais foram extraídos os intervalos *RR* do ECG, *V_m* da VFSC e as potências total e nas bandas teta e delta, além da frequências média total, do EEG. Devido à ocorrência de contaminação dos sinais originais pela presença de artefatos e ruídos, a evolução temporal destes parâmetros apresentaram dados faltando.

A associação entre séries temporais do *RR* e da velocidade média (*V_m*) do VFSC e entre séries *RR* e de diversos parâmetros extraídos do EEG de recém-nascidos foi investigada usando-se a estimativa da função correlação cruzada para sinais com dados faltando. As estimativas da correlação (FCC) entre as séries *RR* e *V_m*, ambas com dados faltando, indicaram adiantamento, de até 10 s, deste parâmetro cardíaco em relação à velocidade média do fluxo, tendo sido este achado evidente para ambos os padrões do sono quieto, significativo ($p < 0,2$) para 5 de 8 recém-nascidos em HVS, e para 5 de 10 RN em TA. Para as FCC entre a série de *RR* com as dos diversos parâmetros do EEG, as de *RR* com *Ptet* foram as que resultaram em maior número de recém-nascidos com correlação máxima significativa ($p < 0,2$), i.e. 4 em 8 RN em HVS e 3 em 10 RN em TA.

Os mecanismos que atuam na regulação do FSC ainda não estão bem estabelecidos; em particular para recém-nascidos. Para esta faixa etária, o estudo da relação entre as atividades cardíaca e elétrica cerebral (EEG) tem se baseado fundamentalmente na velocidade do fluxo sanguíneo das artérias carótidas de adultos. Espera-se que os resultados alcançados com este trabalho, venham a contribuir para o entendimento do mecanismo de regulação do FSC em recém-nascidos, para os quais

este processo encontra-se em desenvolvimento. O aumento do conhecimento sobre a regulação do fluxo sanguíneo cerebral pode ter implicação na prática clínica, por exemplo, contribuindo no diagnóstico precoce e prognóstico de doenças que tenham a regulação do FSC comprometida, tais como as decorrentes de processos hipóxico-asfíxicos. Embora a casuística deste trabalho seja ainda pequena e com recém-nascidos a termo, a metodologia empregada permitiu se obter resultados estatisticamente significativos e, talvez, possa ser usada em recém-nascidos que tenham alterações de fluxo sanguíneo cerebral decorrente de processos patológicos.

Algumas das propostas de continuação deste trabalho podem ser sumariadas pela (i) ampliação da casuística de RN a termo, e (ii) aplicação da metodologia desenvolvida a padrões eletrográficos de outros estados do sono.

Referências Bibliográficas

- BERGER, R., GARNIER, Y., JENSEN, A., (2002), “Perinatal Brain Damage: Underlying Mechanisms and Neuroprotective Strategies”, *J. Soc. Gynecol. Investigation*, v. 9, pp. 319-328.
- 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”, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 91, pp. 154 – 162.
- BOKEHI, J., R., (2000), *Parâmetros Espectrais da Modelagem AR Adaptativa para Monitorização do EEG Neonatal*. Tese de Doutorado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro.
- BOSSAN, M. C., (1998), *Estudo da relação entre os sinais de pressão arterial e velocidade do fluxo sanguíneo cerebral em recém – nascidos*. Tese de Doutorado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro.
- BROUGHTON, R. J., (1993), “Polysomnography: Principles and Applications in Sleep and Arousal Disorders”, In: Nierdermeyer, E., LOPES DA SILVA, F., *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Field*, 3 ed., chapter 47, Baltimore, Williams & Wilkins.
- BOYLAN, G., B., *et al.* (1999), “Cerebral blood flow velocity during neonatal seizures”, *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, v. 80, pp. 105 – 110.
- CLOHERTY, J. P., STARKY, A., (1998), *Manual of Neonatal Care*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- DUFFY, F. H., IYER, V. G., SURWILLO, W. W., (1999), *Eletroencefalografia Clínica e Mapeamento Cerebral Topográfico*. Rio de Janeiro: Revinter.
- EVANS, D.H., (1992) “Doppler ultrasound and the neonatal cerebral circulation: methodology and pitfalls”, *Biology of the neonate.*, v:62, pp 271-279.

- EVANS, N., KLUCKOW, M., OSBORN, D., (2002), “Which to measure, systemic or organ blood flow? Middle cerebral artery and superior vena cava flow in very preterm infants”, *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, v. 87, pp. 181-184.
- FENICHEL, G., M., (2000), *Neurologia Pediátrica* 3ª Edição. Rio de Janeiro: Revinter.
- 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 Mestrado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro.
- FISH, P., (1994), *Physics and Instrumentation of Diagnostic Medical Ultrasound*. England: John Wiley & Sons Ltd.
- GIANNAKOPOLOU, C., KORAKAKI, E., MANOURA, A., BIKOUVARAKIS, S., PAPAGEORGIU, M., GOURGIOTIS, D., HATZIDAKI, E., (2004), “Significance of Hypocarbica in the Development of Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants”, *Pediatrics International*, v. 46, pp. 268-273.
- 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.
- GUYTON, A. C., (1992), *Tratado de Fisiologia Médica* 8ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- HENSLEE, J. A., SCHECHTMAN, V. L., LEE, M. Y., HARPER, R. M., (1997), “Developmental patterns of heart rate and variability in prematurely-born infants with apnea of prematurity”, *Early Human Developmental*, v.47, pp. 35-50.
- INGVAR, D., H., (1976), “Correlation Between Dominant EEG Frequency, Cerebral Oxygen Uptake and Blood Flow”, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 41, pp. 268 –276.
- KAMENSKAYA, V. G., MUZALEVSKAYA, N. N., ZVEREVA, S. V., TOMANOV, L. V.(2001) Characteristics of Cardiointerval Fluctuations in Preschool Age

Children at Various Functional States”, *Human Physiology*, v. 27, n. 3, pp. 338-343.

KAMP, A., LOPES DA SILVA, F., (1993) *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Field*, 3 ed., chapter 43, Baltimore, Williams & Wilkins.

KITNEY, R. I., ROMPELMAN, °, (1987), *The Beat-by-beat Investigation of Cardiovascular Function, Measurement, Analysis and Application* 1ª Edição. Oxford: Clarendon Press.

KISHKURNO, S., TAKAHASHI, Y., HARADA, K., ISHIDA, A., TAMURA, M., TAKADA, G., (1997), “Posnatal Changes in Left Ventricular Volume and Contractility in Healthy Term Infants”, *Pediatric Cardiology*, v. 18, pp. 91-95.

KLAUS, M. H., FANAROFF A. A., (1995), *Alto Risco em Neonatologia* 4º Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.

KOLPEMAN, B., MIYOSHI, M, GUINSBURG, R. (1998) *Distúrbios Respiratórios no Período Neonatal*. São Paulo: Atheneu.

KUSAKA, T., OKUBO, K, NAGANO, K., ISOBE, K., ITOH, S. (2005), “Cerebral distribution of cardiac output in newborn infants”, *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*, v. 90, pp. 77-78.

KUSCHINSKY, W., (1996), “Regulation of Cerebral Blood Flow: an overview”, *Neurophysiological Basis of Cerebral Blood Flow Control*, C. 9, pp. 245-258.

LAGERLUND, T. D., LOW, P. A., NOVAK, V., NOVAK, P., HINES, S. M., McPHEEE, B., BUSACKER, N. E., (2005), “ Spectral analysis of slow modulation on EEG amplitude and cardiovascular variables in subjects with postural tachycardia syndrome”, *Autonomic Neuroscience: Basic Clinical*, v. 117, pp. 132-142.

LAUTERBACH, M. D., RAZ, S., (2001), “Neonatal Hypoxic Risk in Preterm Birth Infants: The influence of the Sex and the Severity of the Respiratory Distress on Cognitive Recovery”, *Neuropsychology*, v. 15, n° 3, pp. 411-420.

LEHTONEN, L., JOHNSON, M. W., BAKDASH, T., MARTIN, R. J., MILLER, M. J., SCHER, M. S., (2002), “ Relation of sleep state to hypoxemic episodes in

ventilated extremely-low-birth-weight infants”, *Pediatric Journal*, v. 141, pp. 363-369.

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”, *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 31, pp. 427 – 434.

LOMBROSO, C.T. (1993), “Neonatal EEG Polygraphy in Normal and Abnormal Newborns”, *Electroencefalography-Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, third Edition, Baltimore, William&Wilkins, pp: 803-875.

LOU, H., G., EDVINSSON, L., MACKENZIE, E., T., (1987), “The Concept of Coupling Blood Flow to Brain Function: Revision Required?”, *Ann Neurology*, v. 22, pp. 289 – 297.

LUNDELL, B. P. W., LINDSTROM, D. P., ARNOLD, T. G., (1984), “ Neonatal cerebral blood flow velocity I – an in vitro validation of the pulsed Doppler technique”, *Acta Paediatrica Scand.*, v. 73, pp. 810 – 815.

MACHADO, A. B. M., (1998), *Neuroanatomia Funcional 2ª Edição*. São Paulo: Atheneu.

MANLY, B. F. J.,(1997), *Randomization, Bootsrap and Monte Carlo Methods in Biology*, 2 ed., London, Chapman & Hall.

MARPLE, S. L. J. R., (1997), “Autoregressive Spectral Estimation: Block Data Algorithms”. *Digital Spectral Analysis*, New Jersey, Prentice-Hall, pp 206-237.

METHA, S. K., SUPER, D. M., CONNUCK, D., SALVATOR, A., SINGER, L., FRADLEY, L. G., HARCAR-SEVCIK, R. A., KIRCHNER, H. L., KAUFMAN, E. S., (2002) “Heart Rate Variability in Healthy Newborn Infants”, *American Journal of Cardiology*, v. 89, pp. 50-53.

MRAOVITCH, S., SERCOMBE, R., (1996), *Neurophysiological Basis of Cerebral Blood Flow Control: an Introduction*. England: John Libbey & Company.

MULLAART, R. A., HOPMAN, J. C. W., ROTTEVEEL, J. J., STOELINGA G. B. A., DE HAN, A. F. J., DANIËLS, O., (1997), “Determinants of cerebral blood

flow velocity in healthy preterm newborns”, *European Journal of Ultrasound*, v. 5, pp. 85 – 92.

NIEDERMEYER, E., SILVA, F. L., (1999), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. 4ª Edição. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

OHLWEILER, L., SILVA, A. R., BARROS, S. V., RIESGO, R., ROTTA, N. T., (2003), “ Influence of Intracranial Hemorrhage and Neonatal Seizures on the Neurological and Psychomotor Development of Premature Infants at Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Brazil”, *Arq Neuropsiquiatria*, v. 61 (4), pp. 902-905.

PAN, X.L., OGAWA, T., (1999), “Microstructure of longitudinal 24 hour electroencephalograms in healthy preterm infants”, *Pediatric Int.* v.41, pp. 18-27.

PANERAI, R. B., (1998), “Assessment of Cerebral Pressure Auto regulation in Humans – a Review of Measurement Methods”, *Physiol. Meas.*,v. 19, pp. 305 – 338.

PANERAI, R. B., DEVERSON, S. T., HAYES, P., EVANS, D. H., (1999), “Effect of CO₂ on dynamic cerebral auto regulation measurement”, *Physiol. Meas.*, v. 20, pp. 265 – 275.

PAUL, K., KRAJCA, V., ROTH, Z., MELICHAR, J., PETRANEK, S., (2003), “Comparison of quantitative EEG characteristics of quiet and active sleep in newborns”, *Sleep Medicine*, v. 4, pp. 543 – 552.

PRYDS, O. EDWARDS, A. D., (1996), “Cerebral Blood Flow in Newborn Infant”, *Arch Dis Child*, v. 74, pp. 63 – 69.

RASSI, D. MISHIN, A., ZHURALEV, Y.E., MATTHES, J., (2005), “ Time domain correlation analysis of heart rate variability in preterm neonates”, *Early Human Development*, v. 81, (4), pp. 341 – 350.

REILLY, E. L., (1993), “EEG Recording and Operation of the Apparatus”, In: Nierdermeyer, E., Lopes da Silva, F., *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Field*, 3 ed., chapter 5, Baltimore, Williams & Wilkins.

- ROSAS, D. A. B., (1999), *Correlação entre EEG de Fundo e Velocidade do Fluxo Sanguíneo Cerebral em Recém –Nascidos*. Tese de Mestrado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro.
- SÁNDOR, P., (1999), “Nervous control of the cerebrovascular system: doubts and facts”, *Neurochemistry International*, v. 35, pp. 237 – 259.
- SCHER, M. STEPPE, DOKIANAKIS, S. G., STEPPE, D. A., *et al.*, (1997), “Computer classification of state in healthy preterm neonates”, *Sleep*, v.11, pp.132-141.
- SCHLINDWEIN, SMITH, M. J., F. S., 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.
- SCHLINDWEIN, F. S., EVANS, D. H., (1989), “A real – time autoregressive spectrum analyzer for Doppler ultrasound signals”, *Ultrasound in Med. & Biol.*, v. 15, nº 3, pp. 263 – 272.
- SCHLINDWEIN, F. S., VIEIRA, M. H., VASCONCELOS, C. F. M., SIMPSON, D. M., (1994), “Real-Time Digital Processing of Doppler Ultrasound Signals and Calculation of Flow Parameters”, *Medical Progress through Tecnology*, v. 20, pp. 81 – 89.
- SHIAVI, R., (1999), *Introduction to Applied Statistical Signal Analysis – Biomedical Engineering S*. 2ª Edição. England: Academic Press.
- SIMPSON, D. M., INFANTOSI, A. F. C., ROSAS, D. A. B., (2001), “Estimation and significance testing of cross – correlation between cerebral blood flow velocity and background electroencephalograph activity in signals with missing samples”, *Medical & Biological Engineering & Computing*, v. 39, pp. 428 – 433.
- URSINO, M., LODI, C. A., (1998), “Interaction among auto regulation, CO₂ reactivity and intracranial pressure: a mathematical model”, *Am. J. Physiology*, v. 274, pp. H 1715 – H. 1728.

- VERMA, P., K., PANERAI, R., B., RENNIE, J., M., EVANS, D., H., (2000), “Grading of Cerebral Auto regulation in Preterm and Term Neonates”, *Pediatric Neurology*, v. 23, n° 3, pp. 236 – 242.
- WEST, B. J., LATKA, M., GLAUBIC_LATKA, M., LATKA, D. (2003), “Multifractality of Cerebral Blood Flow”, *Physica A*, v. 318, pp. 453 – 460.
- YOSHIDA, H., YASHURA, A., KOBAYASHI, Y., (1991), “Transcranial Doppler sonographic studies of cerebral blood flow velocity in neonates”, *pediatric Neurology*, v. 7, pp. 105-110.
- ZHANG, R., LEVINE, B. D., (2002), “Autonomic Neural Control of Dynamic Cerebral Auto regulation in Humans”, *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: _____ N° 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