

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

SÉRGIO AUGUSTO VIEIRA CANÇADO

**AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS AUDITIVAS EVOCADAS EM
REGIME PERMANENTE NOS PACIENTES COM EPILEPSIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

BELO HORIZONTE

2016

SÉRGIO AUGUSTO VIEIRA CANÇADO

**AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS AUDITIVAS EVOCADAS EM
REGIME PERMANENTE NOS PACIENTES COM EPILEPSIA**

Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do título de **Mestre**.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Flávio Dutra Moraes.

BELO HORIZONTE

2016

043

Cançado, Sérgio Augusto Vieira.

Avaliação das respostas auditivas evocadas em regime permanente nos pacientes com epilepsia. - 2016.

91 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Márcio Flávio Dutra Moraes.

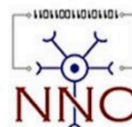
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Epilepsia - Teses. 2. Potenciais auditivos evocados - Teses. 3. Eletroencefalografia - Teses. 4. Hipersincronismo. 5. Acoplamento de fase. 6. Neurociências - Teses. I. Moraes, Márcio Flávio Dutra. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

Este trabalho foi desenvolvido no **Núcleo de Neurociências** (Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais), em cooperação com o **Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias** (NATE - Hospital Felício Rocho) e com o auxílio das seguintes agências de fomento:

- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq;
- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES;
- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG





UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

**AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS AUDITIVAS EVOCADAS EM REGIME
PERMANENTE NOS PACIENTES COM EPILEPSIA**

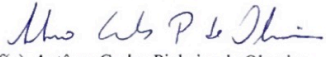
SÉRGIO AUGUSTO VIEIRA CANÇADO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 25 de maio de 2016, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Marcio Flavio Dutra Moraes - Orientador
UFMG


Prof(a). Daniel de Castro Medeiros
UFMG


Prof(a). Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira
UFMG

Belo Horizonte, 25 de maio de 2016.

Dedico este trabalho aos pacientes,
que de forma altruísta, o tornaram possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Núcleo de Neurociências da UFMG, minha casa científica há 12 anos, onde faço grandes amigos e aprendo muito mais que neurociência.

Ao Professor Dr. Márcio Moraes, pelos ensinamentos incontáveis, paciência, amizade e “HARD SCIENCE”!

Ao Dr. José Maurício Siqueira por abrir as portas para a pesquisa básico-clínica no Hospital Felício Rocho e incentivar a ciência na prática diária da medicina.

Prof. Dr. André Massensini, Profa. Dra. Grace Moraes e demais professores do NNC–UFMG obrigado pelo apoio e bons momentos ao longo desses anos.

Ao meu pai Romualdo M. D. Cançado, por toda dedicação, abnegação, incentivo e por mostrar que desistir NUNCA é uma opção!

À minha mãe Cláudia V. V. Cançado, pelo AMOR e torcida desde sempre.

À minha irmã Claudinha pelo apoio.

À Paula pela compreensão, rizadas e pelos MELHORES momentos que a cumplicidade pode proporcionar.

À família Cândido pelo incentivo e acolhimento.

À Equipe do Núcleo de Tratamento Avançado das Epilepsias – NATE parte fundamental desse projeto.

Aos amigos do NNC, em especial Vinícius Rezende e Hyorrana, sem a ajuda e os ensinamentos de vocês essa jornada não seria possível.

Ao Prof. Dr. Norberto Garcia-Cairasco da FMRP-USP pelo apoio e ensinamentos na minha jornada científica.

Aos preceptores e colegas da residência de neurocirurgia do HJXXIII e HFR pelo auxílio na difícil tarefa de conciliar o mestrado e a residência médica.

Aos amigos do CMDS, Medicina–UFMG, CIGS/EB, HJXXIII e HFR pelo incentivo e torcida.

Aos voluntários que cederam seu tempo e LFP’s para ciência.

E a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para que esse projeto se realizasse.

"O objetivo da ciência não é abrir as portas para a sabedoria infinita, mas definir um limite para o erro infinito. "

(Bertolt Brecht)

RESUMO

CANCADO, Sérgio Augusto Vieira. **Avaliação das Respostas Auditivas Evocadas em Regime Permanente nos Pacientes com Epilepsia**. 91 páginas. Trabalho de Dissertação de Mestrado em Neurociências - Universidade Federal de Minas Gerais, 2016.

Epilepsia representa um conjunto de doenças, de alta prevalência (0,5 a 2%) da população geral, associada a elevada morbidez e impacto econômico (0,7% do gasto mundial com saúde). O controle insatisfatório das crises epiléticas expõe o paciente ao risco de morte súbita inesperada, encefalopatia epilética e acidentes frequentes. A base fisiopatológica comum entre essas diversas entidades nosológicas tem a hiperexcitabilidade e sincronia excessiva entre os circuitos neurais como elementos centrais. A utilização de métodos capazes de identificar essas alterações pode ter implicações diagnósticas e terapêuticas. As respostas auditivas evocadas em regime permanente (ASSR) são respostas fisiológicas, utilizadas previamente para avaliação do limiar auditivo, geradas pelo acoplamento (i.e. *entrainment*) da atividade de circuitos neurais à oscilação imposta pela frequência de apresentação de estímulos sensitivos externos. Com o intuito de avaliar a sincronia e excitabilidade em pacientes com epilepsia, comparamos as ASSR, biaurais, nas frequências de 30, 40 e 80Hz em pacientes com epilepsia internados para investigação com VEEG, Epi. (n=8) e controles não-epilépticos da comunidade, Cont.(n=6). A análise do EEG de escalpo demonstra que pacientes com epilepsia apresentam uma maior potência do sinal na frequência das ASSR, especialmente a 40Hz, com maior intensidade em eletrodos fronto-temporais e occipitais, se comparados a indivíduos não epiléticos. O aumento da energia na frequência da ASSR em epiléticos não está associado a alteração das faixas delta, teta e beta se comparado aos controles. A análise da estabilidade de fase através do *Phase Locking Value* (PLV), nas faixas de frequência estudadas, se mostrou muito reduzida em ambos os grupos, não sendo, portanto, com a metodologia utilizada inferir sobre alterações nesse quesito. Fatores metodológicos associados a frequência de amostragem do sistema de EEG e relação sinal-ruído podem justificar tal incapacidade. Alterações no sincronismo de fase na faixa de frequência gama (30 a 100 Hz) e nas características das ASSR tem sido descrita em fenômenos patológicos como a esquizofrenia. A redução do processamento perceptual "top down" leva a uma dissociação e redução da capacidade de identificação de padrões baseados no contexto. Nossa teoria é que na epilepsia ocorre uma exacerbação desse processamento, uma facilitação do acoplamento entre osciladores, culminando com a hipersincronicidade e hiperexcitabilidade. Os resultados sugerem que as redes neurais de portadores de epilepsia, durante a ASSR, apresentam um acoplamento facilitado com os osciladores gerados pelo estímulo externo. Desta forma, este método não invasivo tem potencial para investigar anormalidades na atividade neural em epilepsia durante o período inter-ictal; o que até o momento não é possível com potenciais evocados auditivos transitórios como o P300.

Palavras-chave: Epilepsia. Resposta Auditiva Evocada em Regime Permanente. Eletroencefalografia. Hipersincronismo. Acoplamento de fase.

ABSTRACT

CANCADO, Sérgio Augusto Vieira. **Auditory Steady-State Evoked Responses Analysis in Epileptic Patients**. 91 pages. M.D. in Neuroscience Dissertation. – Universidade Federal de Minas Gerais, 2016.

Epilepsy is a group of high prevalence diseases, 0,5 to 2,0% in general population, associated with high morbidity and health cost (0,7% of world's health global burden). The poor seizure control can lead to epileptic encephalopathy, sudden death unexpected associated with epilepsy (SUDEP), accidents and decreased quality of life. Hypersynchronism and hyperexcitability of neural circuits play a main role in epilepsy's pathophysiology. The study of methods capable of quantify these alterations may imply in diagnostic and therapeutic improvement. The Auditory Steady-State Evoked Response (ASSR) is an electrophysiological method to quantify auditory threshold, It's generated by endogenous oscillatory circuits entrainment in the sensitive stimulus frequency. In order to analyze synchronism and excitability in epileptic patients, (Epi. n=8), ASSR were elicited with 30, 40 and 80Hz amplitude modulated stimulus and the results compared with non-epileptic subjects, (Cont. n=6). The EEG analysis demonstrated an increase in ASSR signal power in epileptic patients, specially in frontal, temporal and occipital regions. This difference is more evident with 40Hz amplitude modulated sound. Delta, Teta and Beta activity had no difference between the two groups who underwent the ASSR protocol. Stability in ASSR phase was measured with Phase Locking Value (PLV), being small in Epi. And Cont. Gama band frequency abnormalities has been described in different physiological an pathological processes, including schizophrenia. The reduction in 40Hz ASSR response and phase coupling in schizophrenia is associated with a reduced "top down" perceptual process. This reduction causes disconnection syndrome and patter recognition impairment. According to our results, we suggest that epileptic patients had an exacerbated "top down" processing, leading to excessive synchronization of neural circuits. 40Hz ASSR is a potential epilepsy biomarker, been capable of identify interictal disturbances in epileptic patients. Until know only post-ictal alterations were documented with auditory evoked responses such as event related potential P300.

Keywords: Epilepsy. Auditory Steady-State Evoked Responses. Electroencephalography. hypersynchronism. Phase Coupling.

IMAGENS

Imagem 1: Detalhe de MRI na sequência FLAIR em corte coronal sugestiva de esclerose hipocampal medial.....	22
Imagem 2: MRI na sequência FLAIR em corte coronal de paciente após amigdalotomia seletiva.....	23
Imagem 3: Sistema de Estimulação Auditiva.....	33
Imagem 4: Bloqueio Mecânico da Condução da Onda Sonora.....	39

FIGURAS

Figura 1: Via auditiva aferente primária simplificada.....	27
Figura 2: Evolução temporal da variância circular das ASSR na f_m 53,71Hz durante a aplicação do estímulo auditivo. Copiado com autorização da autora.....	29
Figura 3: Sistema de Estimulação Auditiva.....	35
Figura 4: Montagem dos Eletrodos de EEG no Padrão Internacional 10-20.....	36
Figura 5: Arquivo de Estimulação.....	37
Figura 6: Codificação Temporal da f_m nos Arquivos de Estimulação.....	38
Figura 7: Protocolo para Avaliação da Qualidade do Sistema de Estimulação e Registro.....	40
Figura 8: Protocolo de Obtenção da ASSR.....	41
Figura 9: Resultado do Teste Qualidade do Sistema de Estimulação e registro.....	47
Figura 10: Potência Normalizada do Sinal na Frequência das ASSR no Grupo Cont.	50
Figura 11: Efeito da Lateralização Do estímulo Auditivo na ASSR Grupo Cont.	52
Figura 12: Potência Normalizada do Sinal da ASSR no Grupo Epi.....	54
Figura 13: Eletrodos com Diferença Estatisticamente Significativa na Lateralização da Potência das ASSR, nos grupos Cont. e Epi.....	56
Figura 14: Efeito da Lateralização do estímulo Auditivo na ASSR Grupo Epi.	58
Figura 15: Eletrodos com Diferença Estatisticamente Significativa na Lateralização da Potência das ASSR, nos grupos Cont. e Epi., de acordo com o lado de apresentação do estímulo.....	59
Figura 16: Comparação da Potência Normalizada do Sinal Epi. x Cont. em Cada Um dos Eletrodos do EEG.	61

Figura 17: Eletrodos com Diferença Estatisticamente Significativa no Comparativo Epi. x Cont.....	62
Figura 18: Comparação da Potência no canal T3 das Diferentes Faixas de Frequência do EEG entre Epi. e Cont. submetidos ao Ensaio A do Protocolo 2.	63
Figura 19: Comparação da Potência no Canal FP2 nas Diferentes Faixas de Frequência do EEG entre Epi. e Cont. submetidos ao Ensaio C do Protocolo 2.....	63
Figura 20: Comparativo do PLV Normalizado do Grupo Cont. x Epi. durante o período de estimulação auditiva.....	65
Figura 21: Canais Com Diferença Estatística na comparação do PLV Entre os Grupos Epi. e Cont.....	66
Figura 22: Potência do Sinal no canal T5 em Paciente Submetido ao Protocolo 1.	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação de crises ^a	18
Tabela 2: Descritores de crises focais de acordo com grau de comprometimento durante as crises ^a	18
Tabela 3: Síndromes Eletroclínicas e outras epilepsias	19
Tabela 4: Critérios de Inclusão	32
Tabela 5: Critérios de Exclusão	33
Tabela 6: Estímulos auditivos.....	36
Tabela 7: Período Utilizado para Análise da Potência Basal do sinal de EEG.....	42
Tabela 8: Subdivisão das faixas de Frequência do EEG.....	43
Tabela 9: Características do Grupo Experimental	48

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

LISTA DE ABREVIATURAS

Ref.	Eletrodo referência
Bloq.	Bloqueado
Estím.	Estímulo
Epi.	Grupo Epilepsia
Cont.	Grupo Controle
Adim.	Adimensional
Seg.	Segundos

LISTA DE SIGLAS

MTLE	Epilepsia de Lobo Temporal Medial (mesial)
HS	Esclerose Hipocampal
AHS	Amigdaló-Hipocampectomia Seletiva
EEG	Eletroencefalografia
VEEG	Vídeo-eletroencefalografia
MRI	Ressonância Nuclear Magnética
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
MEG	Magnetoencefalografia
DBS	Estimulação Cerebral Profunda
LFP	Potencial de Campo Local
VNS	Estimulação do Nervo Vago
ASSR	Resposta Auditiva Evocada em Regime Permanente
ERP	Potencial Auditivo Transitório Relacionado ao Evento
AM	Tom Modulado em Amplitude
f_c	Senóide Carreadora
f_m	Senóide Moduladora

MMN	<i>Mismatch Negativity</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
NNC	Núcleo de Neurociências
AE	Arquivo de Estimulação
.eeg	Formato proprietário Nihon Kohden®
.edf	<i>European Data Format</i>
FFT	Transformada Rápida de Fourier
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
HFR	Hospital Felício Rocho
PLV	<i>Phase Locking Value</i>
Db	Decibéis
FP	Fronto-polar
F	Frontal
C	Central
P	Parietal
T	Temporal
O	Occipital
VPA	Ácido Valpróico
TPM	Topiramato
CBZ	Carbamazepina
CLB	Clobazam
LMT	Lamotrigina
FNB	Fenobarbital
ETX	Etossuximida
LVT	Levetiracetam
OXC	Oscarbazepina
CLN	Clonazepam

LISTA DE ACRÔNIMOS

ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
FAE	Fármaco Antiepiléptico
SUDEP	Morte Súbita Inesperada na Epilepsia

NATE	Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias
WAR	<i>Wistar Audigenic Rats</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
MPEG	<i>Moving Picture Experts Group</i>
FIR	Filtro de Resposta ao impulso finita

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. EPILEPSIA.....	17
1.2. COMORBIDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS A EPILEPSIA.....	23
1.3. BASES FISIOPATOLÓGICAS DAS EPILEPSIAS.....	24
1.4. RESPOSTAS AUDITIVAS EVOCADAS.....	26
1.5. RESPOSTAS EVOCADAS E TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS.....	27
2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	30
3. OBJETIVOS DO ESTUDO	31
3.1. OBJETIVOS GERAIS.....	31
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
4. MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1. DIRETRIZES ÉTICAS.....	32
4.2. GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	32
4.3. SISTEMA DE ESTIMULAÇÃO AUDITIVA E VEEG.....	33
4.4. ESTÍMULAÇÃO AUDITIVA.....	36
4.5. DADOS CLÍNICOS E DA PROPEDEÚTICA COMPLEMENTAR.....	38
4.6. PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS.....	39
4.6.1 Protocolo 1: Avaliação da Qualidade do Sinal.....	39
4.6.2 Protocolo 2: Obtenção das ASSR Epilepsia x Controle.....	40
4.7. ANÁLISE DOS DADOS.....	41
4.7.1 Qualidade do Sinal.....	41
4.7.2 Grupos Experimentais.....	42
4.7.3 Potência das ASSR.....	42
4.7.4 Potência das ASSR e Demais Faixas de Frequência do EEG.....	43
4.7.5 Distribuição Topográfica das ASSR.....	43
4.7.6 Variância de Fase dos LFP's na Frequência das ASSR.....	43
5. RESULTADOS	46
5.1. SISTEMA DE ESTÍMULAÇÃO.....	46
5.2. QUALIDADE DO SINAL.....	46
5.3. GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	48
5.4. POTÊNCIA DAS RESPOSTAS NO GRUPO CONT.....	49
5.4.1 Potência dos LFPs e Lateralização da ASSR.....	49
5.4.2 Potência dos LFP's em Resposta a Lateralização dos Estímulos.....	51
5.5. POTÊNCIA DAS RESPOSTAS NO GRUPO EPI.....	53
5.5.1 Potência dos LFPs e Lateralização da ASSR.....	53
5.5.2 Comparativo de Lateralização da Resposta entre Cont. e Epi.....	54
5.5.3 Potência dos LFP's em Resposta a Lateralização dos Estímulos.....	57
5.5.4 Comparativo da Potência do Sinal entre Epi. e Cont.....	60
5.6. POTÊNCIA DAS ASSR E DEMAIS FAIXAS DE FREQUÊNCIA DO EEG.....	62
5.7. DISTRIBUIÇÃO TOPOGRÁFICA DAS ASSR.....	64
5.8. ESTABILIDADE DA FASE DOS LFP'S NA FREQUÊNCIA DAS ASSR.....	64
5.9. ANÁLISE DE SUBGRUPOS.....	67
6. DISCUSSÃO	68
7. CONCLUSÕES	71
8. REFERÊNCIAS	72
9. ANEXOS	82
9.1. FFT DO TESTE DE QUALIDADE DO SINAL.....	82
9.2. PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS.....	83
9.3. PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP HOSPITAL FELÍCIO ROCHO.....	88
9.4. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	91

1. INTRODUÇÃO

1.1. EPILEPSIA

A International League Against Epilepsy (ILAE) define crise epiléptica como a ocorrência transitória de sinais e sintomas secundários a atividade neuronal síncrona excessiva no encéfalo. Epilepsia é definida como a desordem encefálica caracterizada pela predisposição permanente a ocorrência de crises epilépticas e suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (Fisher *et al.*, 2005; Berg *et al.*, 2010).

A epilepsia apresenta um impacto significativo na saúde dos indivíduos e na sociedade. No âmbito econômico é responsável por 0,7% dos encargos mundiais com saúde (Murray *et al.*, 2012). A prevalência mundial é estimada entre 0,5 e 1%, sendo maior nos países em desenvolvimento (Engel *et al.*, 2003; Tellez-Zenteno e Hernandez-Ronquillo, 2012). Os maiores estudos epidemiológicos brasileiros estimam uma prevalência de 1,19 a 2,03% da população geral (Marino Jr *et al.*, 1986; Fernandes *et al.*, 1992). No aspecto social a ocorrência de crises epilépticas aumenta o risco de acidentes e pode ser estigmatizante, limitando a capacidade laborativa e independência do indivíduo (Barry *et al.*, 2008; Baca *et al.*, 2011; Luoni *et al.*, 2011). A atrofia cortical progressiva com declínio cognitivo (Bernhardt *et al.*, 2010; Bell *et al.*, 2011; Alvim *et al.*, 2016) e a morte súbita inexplicada na epilepsia (SUDEP) são reflexos do impacto biológico da doença e conjuntamente com os outras comorbidades das epilepsias, acarretam em uma mortalidade anual 1,59% superior a da população geral (Sillanpaa e Shinnar, 2010).

O diagnóstico de epilepsia, do ponto de vista prático, é definido pela ocorrência de duas crises não provocadas com mais de 24 (vinte e quatro) horas entre os eventos (Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy, 1993). Os sinais e sintomas de crise epiléptica incluem fenômenos anormais súbitos e transitórios como alteração da consciência, eventos motores, sensitivos, autonômicos ou psíquicos percebidos pelo paciente ou um observador (Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy, 1993). A classificação revisada de 2010 da ILAE categoriza as crises epilépticas em três subgrupos de acordo com distribuição das redes epilépticas, focal quando a rede é localizada em um hemisfério, generalizada quando há um rápido envolvimento bilateral dos hemisférios cerebrais e desconhecida (**Tabela 1**). Esses grupos são subdivididos de acordo com as manifestações clínicas das crises (**Tabela 1 e Tabela 2**).

Tabela 1: Classificação de crises ^a**Crises generalizadas**

Tônico-clônicas (em qualquer combinação)
 Ausência
 Típica
 Atípica
 Ausência com características especiais
 Ausência mioclônica
 Mioclonias palpebrais
 Mioclônica
 Mioclônica
 Mioclônica atônica
 Mioclônica tônica
 Clônica
 Tônica
 Atônica

Crises focais

Vide **Tabela 2**

Desconhecido

Espasmos epilépticos

^a Crises que não podem ser claramente diagnosticadas em uma das categorias anteriores devem ser consideradas não classificadas até que informações permitam o seu diagnóstico preciso. No entanto, esta não é considerada uma categoria de classificação

Tabela 2: Descritores de crises focais de acordo com grau de comprometimento durante as crises^a.**Sem comprometimento da consciência**

Com componentes observáveis motores ou autonômicos.

Esta corresponde aproximadamente ao conceito de "crise parcial simples".

"Focal motora" e "autonômica" são termos que podem ser utilizados de acordo com as manifestações.

Subjetiva envolvendo fenômenos sensoriais ou psíquicos apenas.

Este corresponde ao conceito de aura, termo aceito no Glossário de 2001.

Com comprometimento da consciência.

Esta corresponde aproximadamente ao conceito de "crise parcial complexa".

"Discognitivo" é um termo que tem sido proposto para este conceito (Blume et al., 2001).

Evoluindo para uma crise convulsiva bilateral (envolvendo componentes

tônicos, clônicas, ou tônico-clônicos). Esta expressão substitui o termo "Crise secundariamente generalizada."

^a Para mais descritores que foram claramente definidos e recomendados para uso, consulte (Blume *et al.*, 2001).

^B O termo "convulsivo" foi considerado termo leigo no Glossário; no entanto, notamos que ele é usado em toda a medicina em várias formas e é, portanto, aprovado.

As epilepsias são classificadas de acordo com as síndromes eletroclínicas, constelações distintas, epilepsias atribuídas e organizadas por causa estrutural ou metabólica e de causa desconhecida (**Tabela 3**). A classificação das epilepsias depende da anamnese, exame físico e exames complementares específicos de acordo com a suspeita clínica, ou investigação para tratamento cirúrgico. Dentre os exames complementares destacam-se a eletroencefalografia de escalpo (EEG), vídeo-eletroencefalografia (VEEG), ressonância nuclear magnética (MRI), tomografia computadorizada de crânio (CT), tomografia por emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e, em casos selecionados, registros com eletrodos invasivos, testes genéticos, metabólicos além de magnetoencefalografia (MEG). (Berg *et al.*, 2010)

Tabela 3: Síndromes Eletroclínicas e outras epilepsias.

Síndromes eletroclínicas organizadas por faixa etária de início^a

Período neonatal

- Epilepsia familiar neonatal benigna
- Encefalopatia mioclônica precoce
- Síndrome de Ohtahara
- Lactente
- Epilepsia do lactente com crises focais migratórias
- Síndrome de West
- Epilepsia mioclônica do lactente
- Epilepsia benigna do lactente
- Epilepsia familiar benigna do lactente
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatia mioclônica em distúrbios não progressivos

Infância

- Crises febris *plus* (pode começar no lactente)
- Síndrome de Panayiotopoulos
- Epilepsia mioclônica com crises atônicas (anteriormente astáticas)
- Epilepsia benigna com espículas centrotemporais
- Epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante
- Epilepsia occipital da infância de início tardio (tipo Gastaut)
- Epilepsia com ausências mioclônicas
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Encefalopatia epiléptica com espícula-onda contínua durante o sono de ondas lentas^b
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Epilepsia ausência da infância

Adolescência - Adulto

- Epilepsia ausência juvenil
- Epilepsia mioclônica juvenil
- Epilepsia somente com crises generalizadas tônico-clônicas
- Epilepsias mioclônicas progressivas
- Epilepsia autossômica dominante com características auditivas
- Outras epilepsias familiares do lobo temporal

Correlação menos específica com a idade

Epilepsia focal familiar com focos variáveis (da infância à idade adulta)
Epilepsias reflexas

Constelações distintas

Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal
Síndrome de Rasmussen
Crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico
Epilepsia-hemiconvulsão-hemiplegia
Epilepsias que não se encaixam em nenhuma dessas categorias diagnósticas podem ser distinguidas primeiro com base na presença ou ausência de uma condição estrutural ou metabólica conhecidas (causa presumida) e em seguida, com base no principal modo de início da crise (generalizada versus focal)

Epilepsias atribuídas e organizadas por causas estrutural-metabólicas

Malformações do desenvolvimento cortical (hemimegalencefalia, heterotopias, etc.)
Síndromes neurocutâneas (complexo da esclerose tuberosa, Sturge-Weber, etc)
Tumor
Infecção
Trauma
Angioma
Insultos perinatais, acidente vascular cerebral, etc.

^aO arranjo de síndromes eletroclínicas não reflete etiologia.

^bConhecido também como estado de mal epiléptico elétrico durante o sono de ondas lentas.

O EEG apresenta uma alta resolução temporal e corresponde à detecção do fluxo de corrente nas sinapses dendríticas secundário ao somatório dos potenciais excitatórios e inibitórios pós-sinápticos, em neurônios e células gliais. A quase totalidade do sinal captado é gerado pelos potenciais excitatórios pós sinápticos, em sua maioria oriundo dos neurônios piramidais (Niedermeyer e Lopes Da Silva, 2005; Buzsaki *et al.*, 2012). É um método complementar essencial para caracterização das síndromes eletroclínicas e demais epilepsias, guiando a terapêutica inicial e a necessidade de extensão da propedêutica para o diagnóstico etiológico (Maganti e Rutecki, 2013). São necessários a ativação sincrônica de no mínimo 8cm³ de córtex para gerar um potencial detectável no EEG de escalpo, portanto um EEG dentro da normalidade não exclui o diagnóstico de epilepsia(Tao *et al.*, 2005). A sensibilidade de um EEG interictal varia de 29 a 55% e a especificidade é elevada, visto que paroxismos epileptiformes são vistos em apenas 0,2 a 3% dos indivíduos normais(Pillai e Sperling, 2006; Bozorg *et al.*, 2010). Com o intuito de aumentar a sensibilidade do exame o uso da fotoestimulação, hiperventilação, privação do sono e a repetição seriada dos exames são altamente recomendados (Salinsky *et al.*, 1987; Kasteleijn-Nolst Trenite *et al.*, 2012; Maganti e Rutecki, 2013). Distúrbios metabólicos e fármacos podem alterar a atividade do EEG sem

estarem relacionados a epilepsia e devem ser sempre levados em consideração, assim como as variantes do normal não epiléticas que podem ocorrer em até aproximadamente 3% dos exames (Santoshkumar *et al.*, 2009).

Os métodos de imagem, dentre os quais se destaca a MRI, apresentam papel central no diagnóstico etiológico, principalmente nas de epilepsias com crises focais, nas quais sua realização é mandatória (Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy, 1998).

O tratamento adequado para epilepsia objetiva ausência de crises epiléticas, sendo que na maioria dos casos esse resultado é alcançado com a terapia farmacológica. A terapia com fármacos antiepiléticos (FAE's) tem eficácia aproximada de 60 a 80% (Engel *et al.*, 2003; French, 2007). A escolha do FAE é guiada pela classificação das epilepsias ou sua etiologia (Berg *et al.*, 2010). Pacientes são considerados farmacorresistentes quando não apresentam controle das crises após teste terapêutico com dose máxima, ou máxima sem eventos adversos de dois FAE's adequados para o tipo de epilepsia.

A avaliação de tratamento cirúrgico, em sua maioria, é reservada aos casos farmacorresistentes. Os procedimentos com intuito curativo dependem da identificação de uma zona epileptogênica (Luders *et al.*, 2006), passível de ressecção ou ablação. A identificação da provável zona epileptogênica depende da análise dos resultados das diversas modalidades investigativas, VEEG, MRI, SPECT, PET, MEG e registro eletrofisiológico com eletrodos invasivos (eletrodos de forame oval, estrias e placas subdurais, eletrodos de profundidade e eletrocorticografia). Nas cirurgias paliativas o objetivo é a redução da frequência e morbidade das crises, obtidos através de procedimentos de neuromodulação como a estimulação cerebral profunda (DBS) e do nervo vago (VNS), ou desconexão como no caso da calosotomia (Haneef *et al.*, 2010; Engel *et al.*, 2012; Miller e Hakimian, 2013). Neste contexto as epilepsias com etiologia estrutural (Shinnar, 2010) e a constelação das epilepsias de lobo temporal com esclerose hipocampal são as principais indicações de investigação e tratamento cirúrgicos (Li *et al.*, 1999; Engel *et al.*, 2003; Tellez-Zenteno *et al.*, 2005).

A epilepsia de lobo temporal medial (MTLE) é a constelação mais comum e que evolui de maneira frequente para farmacorresistência (Margerison e Corsellis, 1966; Wiebe *et al.*, 2001; Tellez-Zenteno *et al.*, 2005; French, 2007; Engel *et al.*, 2008; Tellez-Zenteno e Hernandez-Ronquillo, 2012). Essas características a tornam a etiologia de tratamento

cirúrgico mais prevalente, sendo a eficácia dessa modalidade de tratamento comprovada por estudo prospectivo randomizado e controlado (Wiebe *et al.*, 2001; Engel *et al.*, 2012).

O principal achado histopatológico associado à MTLE é a esclerose hipocampal (HS), caracterizada por perda das digitações da cabeça do hipocampo, redução volumétrica e da população neuronal principalmente das camadas CA-1, CA-3 e granular do giro denteado (Margerison e Corsellis, 1966). Em um pequeno grupo de pacientes, a HS pode ser bilateral ou estar associada a alterações do córtex temporal lateral ou extratemporal sendo designada como “dual pathology” (Tellez-Zenteno e Hernandez-Ronquillo, 2012). Existem métodos não invasivos para identificação de alterações sugestivas de esclerose hipocampal, sendo a MRI o mais sensível e específico (Lee *et al.*, 1998; Thammaroj *et al.*, 2005; Bernhardt *et al.*, 2010; Hashiguchi *et al.*, 2010). O diagnóstico radiológico de HS na MRI se baseia na redução volumétrica e aumento do sinal na topografia do hipocampo em sequências ponderadas em T2 (Lee *et al.*, 1998), conforme demonstrado na **Imagem 1**.

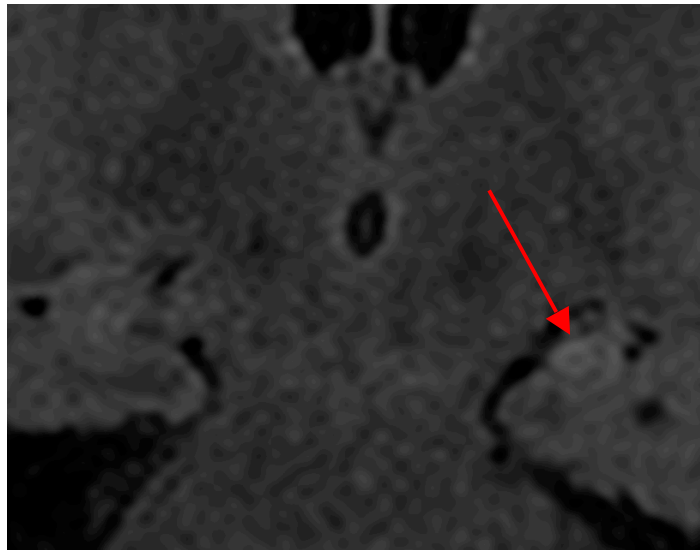


Imagem 1: Detalhe de MRI na sequência FLAIR em corte coronal sugestiva de esclerose hipocampal medial.

Imagem evidencia redução volumétrica e hipersinal T2 em hipocampo esquerdo (seta vermelha).

Analisando especificamente a MTLE, quando a investigação pré-operatória identifica apenas um dos lados como a zona epileptogênica provável, há indicação de ressecção cirúrgica por amigdaló-hipocampectomia seletiva (Niemeyer, 1958) (**Imagem 2**) ou lobectomia temporal (Wiebe *et al.*, 2001; Engel *et al.*, 2003; Engel *et al.*, 2012). Quando os dados da eletrofisiologia e imagem não são congruentes ou são sugestivos de acometimento bilateral os casos devem ser avaliados individualmente. Isto por que a ressecção bilateral é proscrita devido aos seus efeitos cognitivos e comportamentais. Quando optado pela ressecção do lado com alterações mais significativas os resultados são satisfatórios, porém

discretamente inferiores aos casos congruentes e similares aos observados em epilepsias neocorticais (Bell *et al.*, 2009; Immonen *et al.*, 2010).



Imagem 2: MRI na sequência FLAIR em corte coronal de paciente após amigdaló-hipocampectomia seletiva.

À esquerda é se observa a ressecção das estruturas temporais mediais (seta vermelha) e a via de acesso transventricular descrita por Niemeyer (seta branca).

Apesar da comprovação dos benefícios do tratamento cirúrgico da MTLE farmacorresistente (Wiebe *et al.*, 2001; Engel *et al.*, 2003; Engel *et al.*, 2012), o tempo de doença até a abordagem cirúrgica atualmente é de 22 anos com farmacorresistência comprovada há 10 (dez) anos em média (Berg *et al.*, 2003; Kwan *et al.*, 2010). Esses dados permanecem inalterados (Haneef *et al.*, 2010) mesmo após a criação de diretrizes que orientam cirurgia precoce nos casos farmacorresistentes (Engel *et al.*, 2003).

1.2. COMORBIDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS A EPILEPSIA

Inúmeros fatores podem afetar a cognição e o estado psíquico dos pacientes com epilepsia, danos secundários a recorrência de crises epiléticas ou estado de mal epilético, alterações estruturais no sistema nervoso central associadas a etiologia da epilepsia, impacto social da doença e o uso de fármacos anti-epiléticos são alguns exemplos.

Estudo com pacientes em idade adulta e epilepsia recém diagnosticada e sem tratamento evidenciou elevada frequência de déficits cognitivos, com 75% dos indivíduos apresentando déficit de atenção, função executiva ou memória (Witt e Helmstaedter, 2012). Tal fato demonstra que não apenas o controle insatisfatório da epilepsia ou uso de FAE's são

os responsáveis por tais déficits, mas provavelmente os substratos fisiopatológicos presentes nas epilepsias estão associados ao prejuízo das funções cognitivas.

Os Transtornos depressivos são 3 a 10 vezes mais comuns em pacientes com epilepsia (Lambert e Robertson, 1999) e pacientes com transtorno depressivo maior tem uma chance de apresentar uma crise epiléptica não provocada de 4 a 7 vezes maior que a população geral (Kanner, 2011).

O índice de suicídio em pacientes com epilepsia chega a ser 25 vezes maior que na população geral (Jones *et al.*, 2003), sendo a presença de transtorno depressivo associado o único fator de risco independente para suicídio em epiléticos. A severidade e frequência das crises ou redução da qualidade de vida não apresentaram associação com ideação ou tentativa de suicídio (Hecimovic *et al.*, 2012).

Transtornos psicóticos ocorrem em aproximadamente 7% dos pacientes com epilepsia farmacorresistente (Adams *et al.*, 2008). A psicose interictal apresenta características diferentes das observadas na esquizofrenia, com tendência a ser insidiosa, menos severa, com preservação do insight e personalidade, menor prevalência de sintomas negativos e com boa resposta ao tratamento farmacológico específico (Kanner, 2000).

Existem, portanto, inúmeros dados que demonstram que as alterações neuropsiquiátricas associadas a epilepsia são resultado não apenas de sequelas das crises ou impacto na qualidade de vida dos pacientes, mas de fatores associados a alterações responsáveis pela própria gênese dos eventos epiléticos.

1.3. BASES FISIOPATOLÓGICAS DAS EPILEPSIAS

A atividade neuronal coordenada entre neurônios ou populações neuronais (redes neurais) é a base de inúmeros processos fisiológicos encefálicos, especialmente os cognitivos. Nesses processos a sincronização da atividade neuronal pode ocorrer em uma escala temporal de milissegundos a horas (Uhlhaas e Singer, 2006).

Existem inúmeras doenças neurológicas e psiquiátricas secundárias a alterações na interação entre neurônios e redes neurais, sendo a epilepsia o protótipo dessas alterações (Uhlhaas e Singer, 2006).

O conceito inicial de que a crise epiléptica seria uma forma extrema de atividade neuronal síncrona (Penfield e Jasper, 1954) foi cunhado a partir das análises de amplitude e frequência do sinal de EEG de escalpo durante as crises. Corroborado por estudos invasivos e modelos animais de epilepsia, propôs-se que as células do foco epilético seriam hiperexcitáveis e uma vez ultrapassado seu limiar, as mesmas recrutariam as regiões

adjacentes por transmissão sináptica e não sináptica. Alterações da condutância aos íons Na^+ , K^+ , Ca^{2+} (mediada por receptores NMDA), resposta plásticas secundárias a lesão neuronal e deposição de íons no extracelular (como o íon ferro em lesões vasculares), são causas de hiperexcitabilidade associadas a epilepsia (epileptogênese) e envolvidas na propagação da atividade epileptiforme pelo córtex (ictogênese). No caso específico da epilepsia de lobo temporal medial, foi demonstrado em diversos modelos animais e peças cirúrgicas que o brotamento das fibras musgosas da camada granular do giro denteado, acarretando em múltiplas interconexões, teria um papel central na epileptogênese (Nadler *et al.*, 1980; Sloviter e Dempster, 1985; Traynelis e Dingledine, 1988; Babb *et al.*, 1989; Sloviter, 1992; Mcnamara, 1994). Estudos posteriores demonstraram que menos de 50% dos neurônios apresentam elevação na frequência de disparos e que o potencial de campo local (LFP) registrado pelo EEG pode estar dissociado da taxa de disparo neuronal criando uma área de penumbra (Truccolo *et al.*, 2011). Essa dissociação é secundária a inibição lateral, do inglês “surround inhibition”, desencadeada pelas células recrutadas na ictogênese e que contém a taxa de disparos das células a frente da onda epileptogênica, criando assim uma diferença entre o LFP captado pelo EEG e a frequência de disparos das células piramidais (Schwartz e Bonhoeffer, 2001). Outro dado relevante é que intervenções eficazes para inibir o brotamento sináptico das células musgosas não impediram o desenvolvimento das crises epiléticas e da MTLE (Longo e Mello, 1998; Buckmaster e Lew, 2011; Rezende *et al.*, 2015). Baseados nesses fatos o modelo de hiperexcitabilidade com recrutamento sináptico isoladamente não é capaz de explicar a fisiopatologia das crises epiléticas.

A teoria da ictogênese a partir de múltiplos micro domínios, separados espacialmente no córtex e com capacidade de alterar regiões fora do foco epilético (Bragin *et al.*, 2000), justifica o fato, aparentemente contraditório, evidenciado *in-vivo* e *in vitro* que é uma dessincronização observada no início da atividade ictal que progride para uma sincronização com a propagação da crise. Além disso, é possível explicar porque as frequências de disparo neuronal calculadas a partir do LFP em cérebros com epilepsia crônica, submetidos um estímulo pró-convulsivante, suplanta a frequência máxima de disparo individual de um neurônio, o que não ocorre em cérebros não epiléticos submetidos ao mesmo estímulo (Staba *et al.*, 2002; Jiruska *et al.*, 2010). Tal achado sugere que múltiplos neurônios disparam de forma intercalada, mas sincronizada em fase. Portanto, não há uma alteração individual isolada da excitabilidade no neuronal, mas sim uma associação com alterações de sincronia entre redes neurais.

Esses achados demonstram a importância de considerar a escala temporal e espacial quando investigando sincronia em eventos biológicos complexos e multifatoriais como a epilepsia. É importante ressaltar que os prováveis mecanismos pelos quais ocorrem a sincronização ou dessincronização podem variar dependendo do tipo de epilepsia e mesmo em uma crise isolada a presença de múltiplos sistemas torna uma métrica simples para avaliação de sincronia insuficiente para caracterizar o fenômeno.

A sincronização (em fase ou fora de fase), juntamente com os achados fisiopatológicos relacionados a hiperexcitabilidade, apresentam um papel significativo na epileptogênese/ictogênese e seu estudo tem auxiliado na elucidação destes fenômenos (Jiruska *et al.*, 2013). Portanto a análise conjunta da excitabilidade e sincronismo dos circuitos neurais são complementares na investigação das epilepsias, e como potenciais alvos terapêuticos distintos (Medeiros e Moraes, 2014).

1.4. RESPOSTAS AUDITIVAS EVOCADAS

As respostas auditivas evocadas podem ser divididas em duas categorias, os potenciais evocados auditivos transitórios relacionados ao evento (ERP's) e as respostas auditivas evocadas em regime permanente (ASSR) (Linden *et al.*, 1987; Picton, Dauman, *et al.*, 1987; Picton, Skinner, *et al.*, 1987). ERP's são alterações desencadeadas no LFP do EEG basal devido a apresentação de um estímulo auditivo súbito, que ativa a via auditiva aferente primária (**Figura 1**) com uma frequência baixa de apresentação, a qual permite o retorno da rede neural ativada a seu estado basal. Dessa forma os ERP's apresentam uma latência fixa e acoplamento de fase em relação ao estímulo (Pfurtscheller e Lopes Da Silva, 1999; Mouraux e Iannetti, 2008). A apresentação periódica e duradoura do estímulo, em uma frequência de repetição elevada, onde a rede neural é reestimulada antes de retornar ao seu estado basal, acarreta em uma resposta com amplitude e fase constantes ao longo do tempo que caracterizam a ASSR. Essa característica permite quantificar a ASSR de forma inequívoca quando avaliada no domínio da frequência em que o estímulo foi apresentado (Zhang *et al.*, 2013). Adicionalmente a taxa de estimulação, outra forma de gerar-se uma ASSR se dá pela apresentação de tons supra limiars modulados em amplitude (AM) (Picton, Dauman, *et al.*, 1987). Os AM's são gerados a partir multiplicação de duas ondas senoidais puras. A senóide de maior frequência é denominada portadora (f_c) e possui íntima relação com a região da membrana basilar que será ativada. A senóide de menor frequência é denominada moduladora (f_m) e está correlacionada a frequência de ativação de grupos neuronais recrutados pela f_c . Obtém-se, desse modo, na rede neural ativada pelo som, uma resposta periódica com

frequência de oscilação igual à frequência da senóide moduladora (f_m), pois a rede neural recrutada será forçada a oscilar na mesma frequência da modulação do estímulo sonoro – cabendo à portadora do som determinar o substrato neural recrutado. A latência para obtenção da resposta depende da intensidade, frequência carreadora e moduladora do estímulo (Azzena *et al.*, 1995; Santarelli *et al.*, 1995; Picciotti *et al.*, 2012).

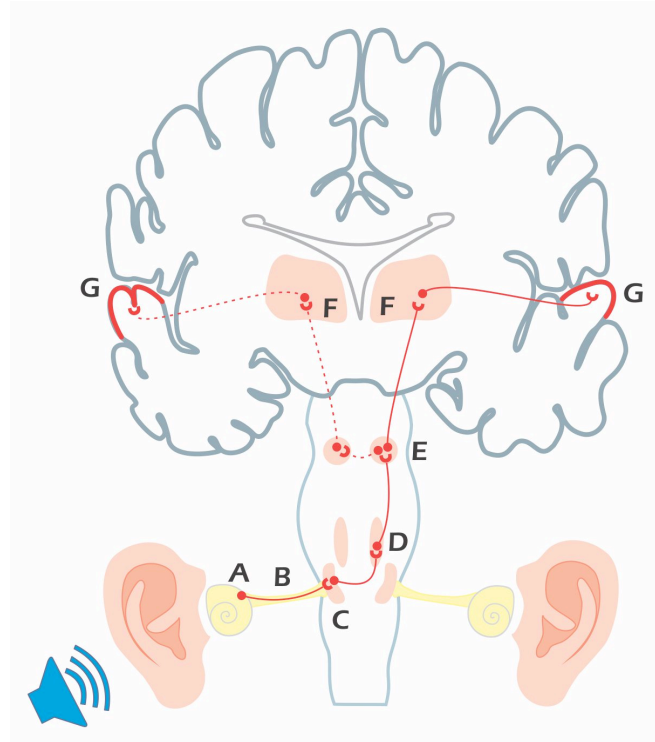


Figura 1: Via auditiva aferente primária simplificada.

A: gânglio coclear (espiral). B: nervo coclear. C: núcleo coclear. D: núcleo olivar superior. E: colículo inferior. F: corpo geniculado medial (tálamo). G: giro temporal transverso de Heschl (Broadman 41 e 42).

Apesar de algumas teorias definirem a ASSR como um somatório linear dos ERP's, a maior parte dos pesquisadores atuais concorda que as bases neurofisiológicas desses dois fenômenos não são semelhantes. Enquanto o ERP corresponde à mensuração de alterações no LFP geradas pelo estímulo auditivo (Pfurtscheller e Lopes Da Silva, 1999), a ASSR é resultado do acoplamento de uma rede neural oscilatória endógena ao ERP gerado pelo estímulo sensorial repetido de forma periódica (oscillatory entrainment mechanism) (Regan, 1966a; b; Galambos *et al.*, 1981; Azzena *et al.*, 1995; Santarelli *et al.*, 1995; Zhang *et al.*, 2013). Sendo a gênese da ASSR dependente da sincronização de circuitos neurais, ela pode representar um método não invasivo de testar o sincronismo de circuitos neurais.

1.5. RESPOSTAS EVOCADAS E TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

Os ERP's e ASSR, baseando em seu mecanismo gerador, podem ser úteis na investigação de fenômenos que afetam a sincronia entre circuitos neurais ou estruturas associadas à via auditiva primária.

A resposta evocada conhecida como “mismatch negativity” (MMN) é um ERP relacionado à memória sensitiva pré-atencional, utilizada na investigação de alterações de sincronia e excitabilidade em doenças neurológicas, dentre as quais epilepsia. Pacientes com epilepsia de lobo temporal apresentam um aumento do MMN, demonstrando prejuízo nesse domínio cognitivo (Lin *et al.*, 2007; Hara *et al.*, 2012; Hirose *et al.*, 2014), sendo que o acometimento lateralizado é maior no gerador temporal da resposta e em alguns casos com aumento da amplitude do gerador frontal (Miyajima *et al.*, 2011). Em estudo com pacientes que apresentam epilepsia farmacorresistente, o implante do VNS reverteu parcialmente as alterações do MMN evidenciadas no pré-operatório (Borghetti *et al.*, 2007). Eventualmente essas alterações desaparecem após o tratamento com medicações antiepilépticas (Cosi *et al.*, 1988; Drake *et al.*, 1989; Panjwani *et al.*, 1996).

O P300 é um ERP associado a tomada de decisão. A avaliação desse ERP no pré, pós e interictal de pacientes com MTLE, evidenciou uma redução da amplitude do mesmo que ocorre apenas no pós-ictal e ipsilateral ao foco epiléptico (Abubakr e Wambacq, 2003). Esse achado demonstra que o momento da aquisição das respostas pode influenciar significativamente seu resultado e que as alterações observadas apresentam potencial na topografia da zona epileptogênica. A alteração presente apenas no período pós-ictal limita a aplicação clínica do P300 como método diagnóstico.

A avaliação da ASSR na faixa gama (30 a 100Hz) apresenta alterações características em pacientes com esquizofrenia (Lewis *et al.*, 2005). Há uma redução significativa na intensidade das respostas mais evidente nas bandas de frequência próximas a 40 Hz (Spencer *et al.*, 2004), sendo que em frequências da faixa beta (13-29Hz) a resposta pode estar dentro dos limites da normalidade ou apenas discretamente alterada (Spencer *et al.*, 2008; Hamm *et al.*, 2012). Tais fatos demonstram que a frequência de estimulação é um fator significativo na obtenção e avaliação das ASSR em condições patológicas, assim como ocorre nas condições fisiológicas onde 40 Hz corresponde a maior resposta das ASSR em humanos (Azzena *et al.*, 1995).

No estudo das epilepsias, a avaliação das ASSR registradas por eletrodo invasivo no colículo inferior de ratos com epilepsia audiogênica (WAR) foi realizada por (Pinto, 2014). Em um dos experimentos foi analisada a energia normalizada do sinal e a variância circular (medida indireta do acoplamento de fase entre o estímulo e o LFP no Colículo inferior) no

período pré-ictal, ictal e pós-ictal de uma crise audiogênica. Os resultados referentes a variância circular (**Figura 2**) são compatíveis com os evidenciados na análise de sincronia do sinal no LFP de pacientes com epilepsia (Bragin *et al.*, 2000). Inicialmente ocorre um aumento da variância da fase (dessincronia) no LFP do colículo inferior, com gradativa redução (sincronização de fase) ao longo do período ictal.

Até o presente momento não foram publicados estudos que avaliam ASSR em pacientes com epilepsia nas bases de dados pesquisadas (PubMed, Lilacs e Web of Science). As palavras chave para busca foram: *human, epilepsy e auditory steady-state*.

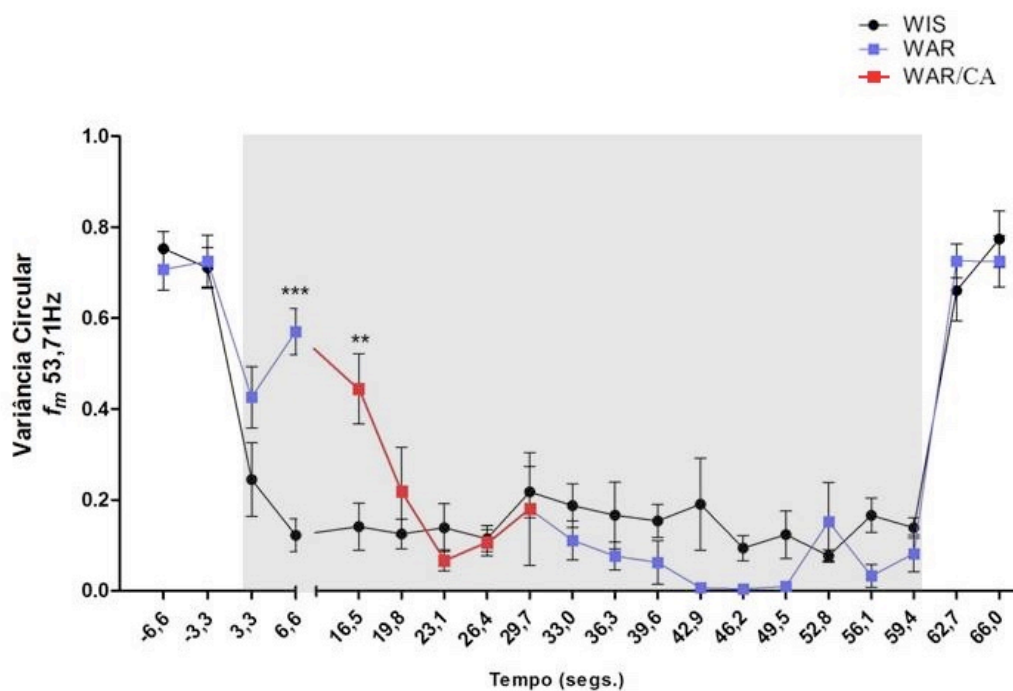


Figura 2: Evolução temporal da variância circular das ASSR na fm 53,71Hz durante a aplicação do estímulo auditivo. Copiado com autorização da autora.

No grupo experimental (WAR) há uma brusca diminuição da variância no momento em que o estímulo sonoro é aplicado, se elevando no período pré-ictal, decrescendo gradualmente no período ictal (WAR/CA), estabilizando-se em valores mais baixos no período pós-ictal, retornando a alta variância quando o som é desligado. No grupo controle (WIS) os valores se mantêm estáveis durante a estimulação sonora retornando sua alta variância quando o som é desligado. Diferenças estatísticas foram encontradas nas comparações entre os grupos (RM-ANOVA de duas vias, $F_{19,209}=4.002$, $**p<0.01$; $***p<0.001$). Resultados expressos como média \pm E.P.M., $n=7$ animais por grupo. A área sombreada refere-se ao período no qual o estímulo sonoro foi aplicado, e a linha vermelha refere-se ao momento no qual a crise audiogênica ocorreu. Figura cedida gentilmente por Pinto, H.F.F.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

As epilepsias são um conjunto de doenças com grande impacto econômico, social e biológico. O controle adequado das crises epiléticas acarreta em redução da morbidez e a mortalidade relacionados a doença (Wiebe *et al.*, 2001; Engel *et al.*, 2003; Tellez-Zenteno *et al.*, 2005; Bate H Fau - Eldridge *et al.*, 2007; Choi *et al.*, 2008; Engel *et al.*, 2008; Luoni *et al.*, 2011). O principal método de diagnóstico, EEG, apresenta baixa sensibilidade no período interictal, podendo prolongar o tempo necessário para diagnóstico. O tratamento efetivo precoce reduz de forma significativa as complicações da doença, como encefalopatia epilética, SUDEP e acidentes. Existem, portanto inúmeros motivos que justificam a investigação de métodos capazes de otimizar o diagnóstico, avaliar a eficácia do tratamento e identificar alterações relacionadas a fisiopatologia da epilepsia para possíveis alvos terapêuticos.

A ASSR gerada por tons modulados em amplitude apresenta a vantagem de ter grande estabilidade, não ser um estímulo naturalmente epileptogênico e cuja a gênese envolve fenômenos biológicos que provavelmente estão alterados em pacientes epiléticos (sincronização/excitabilidade de circuitos neurais). Estas características podem fazer da ASSR um método alternativo de investigação das alterações de sincronia e excitabilidade nas epilepsias. Sua aplicabilidade comprovada em transtornos psiquiátricos (comorbidades frequente em pacientes epiléticos) e modelos animais de epilepsia são dados que corroboram essa teoria.

3. OBJETIVOS DO ESTUDO

3.1. OBJETIVOS GERAIS

Investigar as respostas auditivas evocadas em regime permanente (ASSR) em pacientes com epilepsia, como medida indireta do acoplamento anormal, hipersincronismo e hiperexcitabilidade em circuitos neurais e sua provável aplicação diagnóstica e na lateralização do foco epileptogênico.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a viabilidade da geração e detecção das ASSR biaurais (bilaterais simultâneas) durante a realização do exame de VEEG.

Avaliar o efeito de diferentes frequências moduladoras na potência das ASSR em pacientes com epilepsia.

Comparar a potência das ASSR e sua relação com as faixas de frequência basais do EEG.

Avaliar a distribuição espacial e lateralização dos geradores da ASSR nos diferentes eletrodos do EEG de pacientes epiléticos e compará-los a indivíduos não-epilépticos.

Avaliar a estabilidade da fase na frequência das ASSR nos diferentes LFP's do EEG de escalpo de pacientes.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. DIRETRIZES ÉTICAS

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a legislação brasileira para pesquisa científica em humanos (Resolução CNS 466/12), tendo sido aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Minas Gerais e Hospital Felício Rocho (**Anexos 9.2 e 9.3**). Foram incluídos no experimento apenas indivíduos que voluntariamente consentiram e oficializaram essa decisão através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Anexo 9.4**).

4.2. GRUPOS EXPERIMENTAIS

Casos (Epi.): pacientes internados para realização de vídeo-eletroencefalografia do Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias (NATE) do Hospital Felício Rocho, com diagnóstico de epilepsia definido por neurologista e ou neurofisiologista especializado em epilepsia. Critérios de inclusão e exclusão vide **Tabela 4** e **Tabela 5** respectivamente.

Controles (Cont.): pacientes voluntários da comunidade, sem história de eventos paroxísticos sugestivos de crise epiléptica, comorbidades psiquiátricas, uso de medicações pró ou antiepilépticas e que não apresentaram nenhum dos critérios de exclusão (**Tabela 5**).

Devido ao prolongado período em que o projeto permaneceu sob avaliação no CEP da UFMG (aproximadamente 07 meses), o tempo de coleta de dados foi reduzido significativamente e, portanto, o número de pacientes selecionados foi inferior ao previsto no projeto inicial.

Tabela 4: Critérios de Inclusão

Idade >12 e < 65 nos

Exame de RM com no mínimo 1.5T e protocolo para específico investigação de epilepsia.

Achados clínicos e ao EEG compatíveis com epilepsia.

Seguimento ambulatorial regular com neurologista ou neurofisiologista.

História de adesão satisfatória ao tratamento farmacológico.

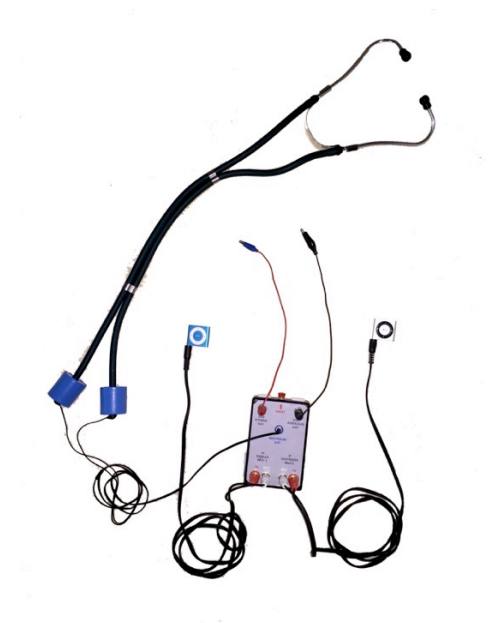
Ausência de controle satisfatório com terapia farmacológica.

Tabela 5: Critérios de Exclusão

Neurocirurgia não relacionada ao tratamento da epilepsia ou cirurgia otológica prévias
Déficit auditivo
Uso de medicações pró-convulsivantes
Idade < 12 ou > 65 anos
Sintomas psicóticos, diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno bipolar
Presença de eventos paroxísticos de origem não epilética ao VEEG
Déficit cognitivo severo
Crise epilética precedendo a estimulação auditiva em um intervalo inferior a 24 horas.
Crise epilética subsequente a estimulação auditiva em um intervalo inferior a 01 hora.

4.3. SISTEMA DE ESTIMULAÇÃO AUDITIVA E VEEG

O sistema de estimulação auditiva foi confeccionado no Núcleo de Neurociências da UFMG pelo Prof. Dr. Márcio Flávio Dutra Moraes e o autor desta dissertação (**Imagem 3**).

**Imagem 3: Sistema de Estimulação Auditiva**

A geração do estímulo auditivo foi feita individualmente para cada orelha utilizando 02 (dois) aparelhos reprodutores de arquivos MPEG-2 (.mp3) modelo iPod Shuffle® 4ª geração marca Apple Inc. Através de um cabo com plug P2 estéreo macho para RCA fêmea (Item E, **Figura 3**) onde o sinal do canal direito (**R**) de cada um dos iPod's® foi direcionado para o contato correspondente a orelha estimulada (direita ou esquerda) no conector P2 estéreo (fêmea) da caixa de registro (**Figura 3**). O canal esquerdo (**L**) de cada um dos reprodutores passa por um circuito divisor de voltagem (Item #, **Figura 3**) com o intuito de reduzir a voltagem de saída do leitor de MPEG-2 (+/- 1V) para ordem de grandeza do sistema de EEG (μV). Os resistores utilizados foram do tipo 3006P Trimpot® que permitem o ajuste da resistência e conseqüentemente a voltagem de saída do circuito. A saída do circuito (V_{out}) foi conectada a um soquete do tipo banana e posteriormente, com um cabo banana macho para conector à prova de toque do tipo DIN 42802-1, a derivação X do sistema de EEG (X1 para orelha esquerda e X2 para orelha direita). O terra do circuito eletrônico (#) e do restante do sistema de estimulação foi conectado a um soquete banana possibilitando a conexão com o terra do sistema de EEG (**Figura 3**).

A geração da onda sonora é feita pelo fone de ouvido Philips® SHE3900BK (Item G, **Figura 3**) conectado a um estetoscópio modelo Rappaport com tubo duplo da marca Glicomed® por meio de um conector de borracha de silicone Shore A11-13 customizado (Item H, **Figura 3**). Esse sistema garante que devido a distância entre o fone de ouvido e os eletrodos do EEG, não há indução de corrente elétrica mensurável nos eletrodos por ação de campo magnético do alto-falante do fone de ouvido (**Figura 3**).

O Sistema de registro eletroencefalográfico utilizado foi o Nihon-Kohden Neurofax® EEG-1200, com frequência amostral 500 Hz. Para captação do sinal do EEG foram aplicados eletrodos de superfície tipo cúpula, banhados a ouro, com 10mm de diâmetro e 3mm de altura com conector DIN 42802-1 à prova de toque, montados seguindo o padrão internacional 10-20 (**Figura 4**). A interface eletrodo escalpo era constituída por pasta condutora Nihon Kohden Elefix®. O eletrodo násio (Item E **Figura 4**) foi utilizado como referência.

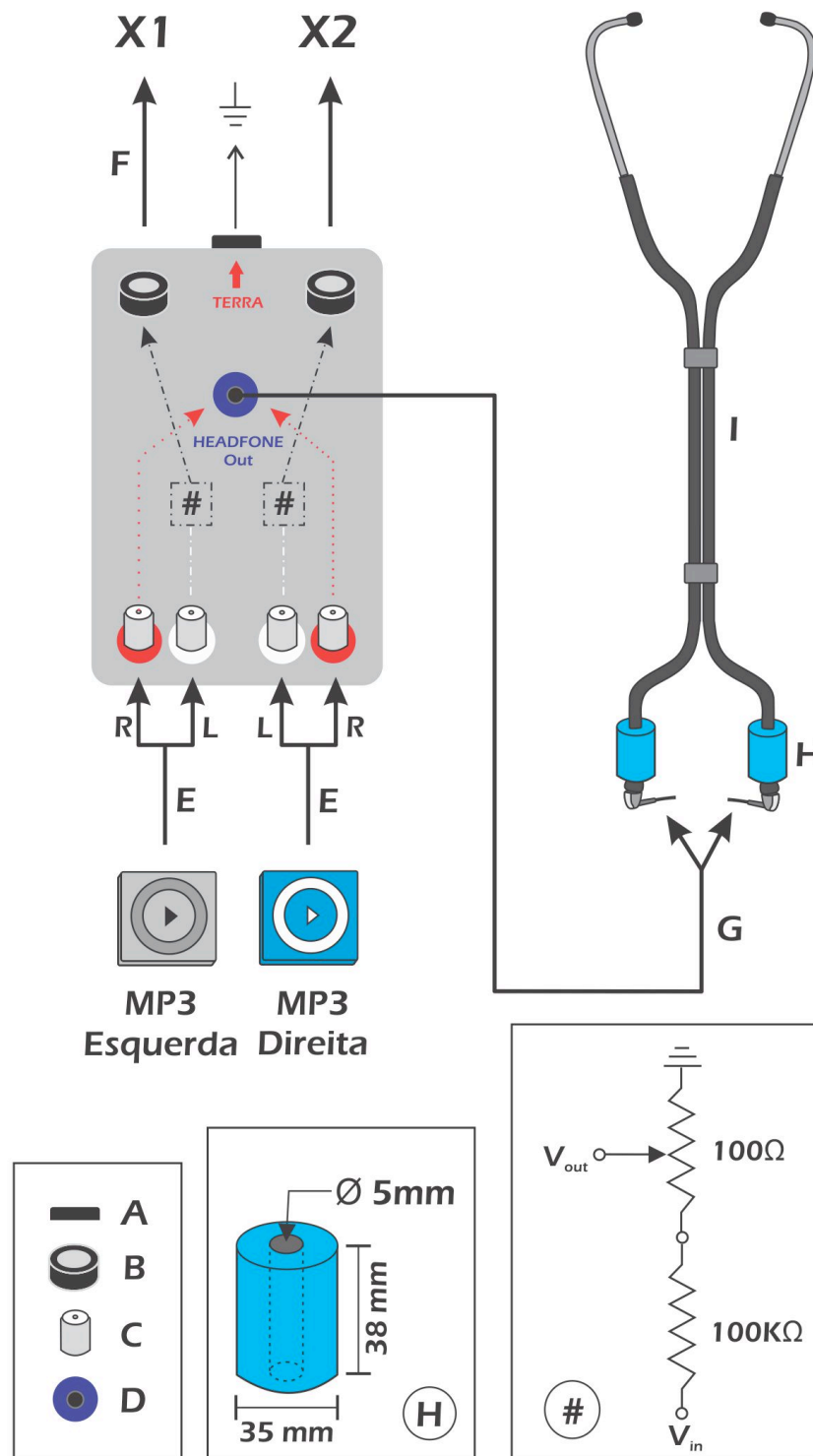


Figura 3: Sistema de Estimulação Auditiva.

A: soquete mini-banana. B: soquete banana. C: conector RCA fêmea. D: soquete P2 estéreo. E: cabo P2 estéreo para RCA. F: cabo banana para conector DIN 42802-1. G: fone de ouvido Philips® SHE 3900BK. H: conector de borracha de silicone Shore A11-13. I: estetoscópio Rappaport após a remoção da campânula / diafragma. #: circuito divisor de tensão com resistores variáveis Trimpot® 306P. MP3: Ipod Shuffle® 4ª geração. R: canal da direita no arquivo de .mp3 estéreo. E: canal esquerdo no arquivo .mp3 estéreo.

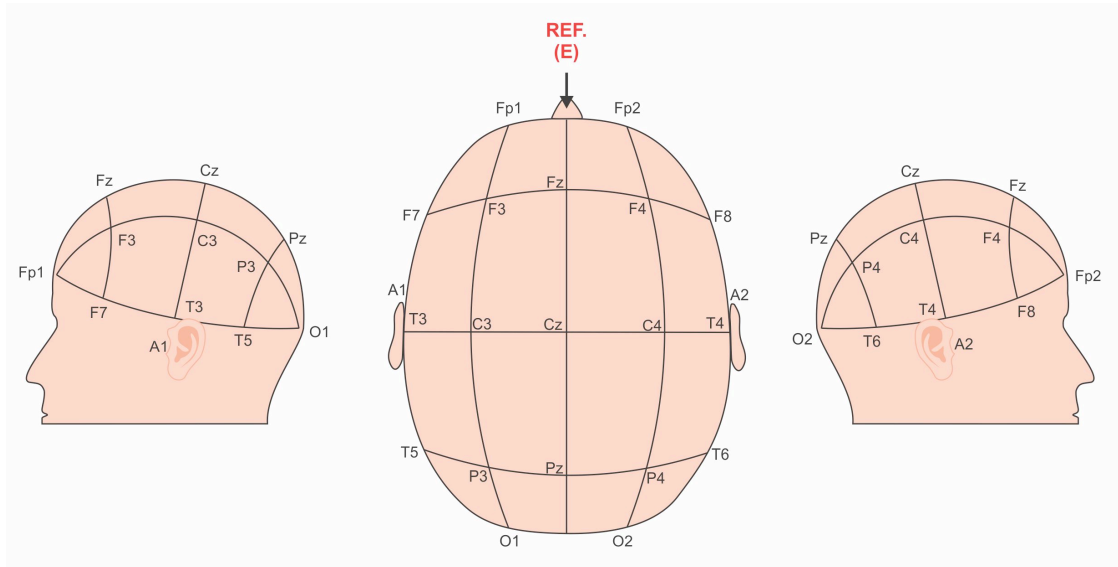


Figura 4: Montagem dos Eletrodos de EEG no Padrão Internacional 10-20.

Eletrodo referência náseo (E) na cor vermelha. Fp: fronto-polar; F: frontal; C: central; P: parietal; T: temporal; O: occipital; A: auricular. Eletrodos posicionados do lado esquerdo possuem números ímpares, à direita números pares. O sufixo z indica eletrodos posicionados na linha média.

4.4. ESTÍMULAÇÃO AUDITIVA

-Foram utilizados 03 diferentes auditivos diferentes, constituídos de um tom senoidal puro (f_c) modulado em amplitude (f_m). A f_m foi corrigida para o número primo inteiro mais próximo, na respectiva janela de amostragem, com o intuito de reduzir o espalhamento espectral (**Tabela 6**). A escolha das frequências teve como objetivo avaliar diferentes frequências dentro da faixa gama e permitir estimulação bilateral simultânea (Azzena *et al.*, 1995; Picciotti *et al.*, 2012). Devido a proximidade entre as f_m de 30 Hz e 40Hz, foi utilizada uma f_c diferente no estímulo 1 (1024 Hz) para evitar interferência entre ambas quando dos estímulos bi-aurais (Azzena *et al.*, 1995).

Tabela 6: Estímulos auditivos.

Número	Senóide Carreadora (f_c)	Senóide moduladora (f_m)	f_m Corrigida
1	1024 Hz	30 Hz	29,78 Hz
2	2048 Hz	40 Hz	40,53 Hz
3	2048 Hz	80 Hz	79,58 Hz

Os arquivos de estimulação (AE) no formato MPEG-1 (.mp3) foram criados no software Adobe Audition 3.0®. Cada arquivo é constituído por dois canais. No canal **L** é reproduzida apenas a f_m do estímulo auditivo e no canal **R** o estímulo auditivo propriamente dito (**Figura 5**). Para a gerar o estímulo auditivo é criada inicialmente a f_c , que posteriormente é modulada de acordo com a f_m , com amplitude de 100% e offset de 50%. O volume do reproduzidor foi ajustado para obter uma intensidade sonora de 85 Db.

A duração total do AE é de 360 segundos, os primeiros e últimos 30 segundos são utilizados para registro da f_m , reproduzida por 10 segundos (**Figura 5**). O estímulo auditivo é reproduzido no período de 30 a 300 segundos (**Figura 5**). A separação temporal entre o estímulo auditivo e a f_m que é enviada para o canal X do EEG tem por objetivo evitar contaminação do sinal de EEG. Essa contaminação acarretaria em uma falsa resposta na frequência da ASSR esperada.

A distribuição temporal do sinal da f_m no canal L, de forma codificada, permite identificar visualmente no EEG o período de estimulação e a f_m utilizada, facilitando a edição e processamento dos registros do EEG (**Figura 6**).

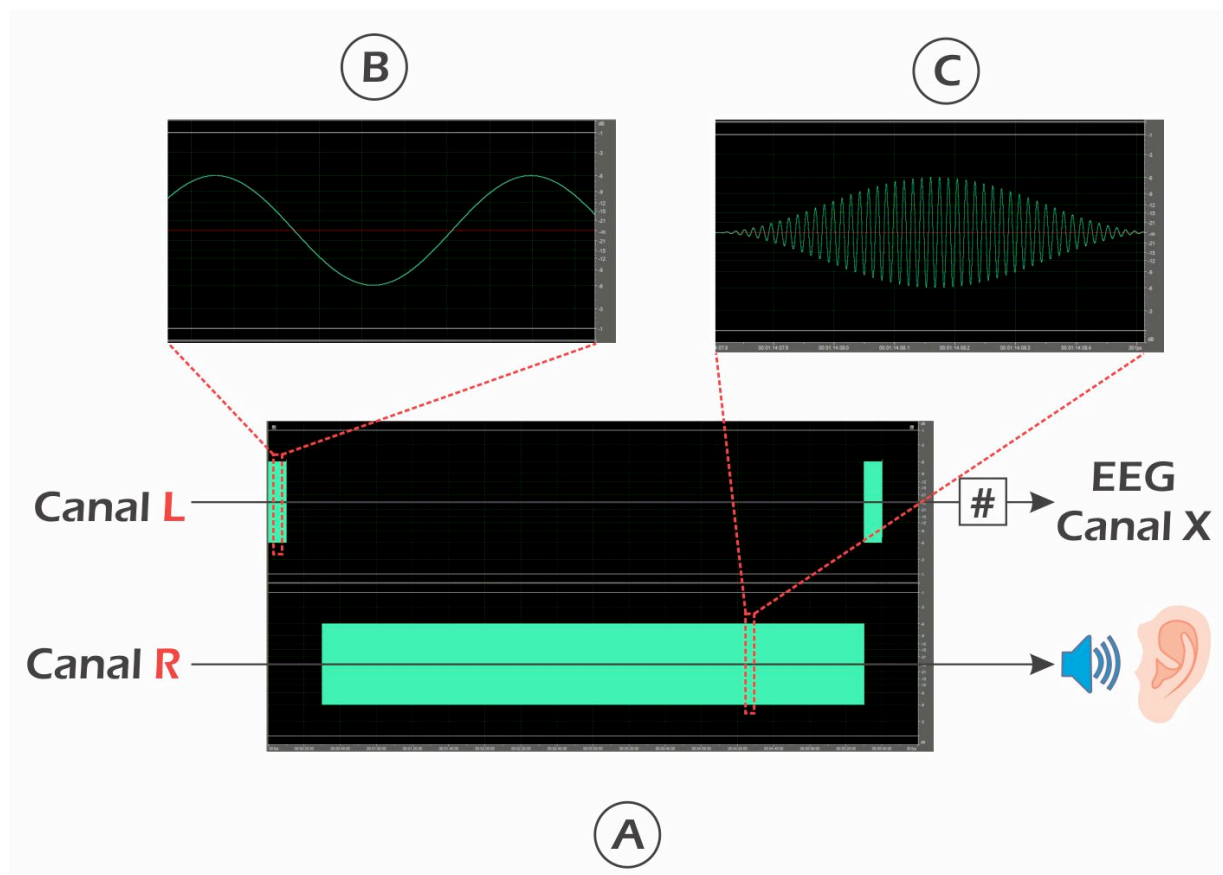


Figura 5: Arquivo de Estimulação.

A: modelo **esquemático** do arquivo MPEG-1 (.mp3) de estimulação com a distribuição temporal de seus dois canais (L e R). Canal L corresponde ao canal da direita e canal R **ao da esquerda** no arquivo de som estéreo. B: Ampliação do canal L evidenciando a f_m . C: Ampliação do canal R evidenciando a senóide do estímulo auditivo, Frequência f_c com envelope da frequência moduladora. O canal R é conectado ao alto-falante do fone de ouvido (Fone da direita ou esquerda de acordo com MP3 player em que o arquivo é tocado) e o canal L é conectado ao canal auxiliar X do EEG (X1 a esquerda e X2 a direita). A f_m enviada ao canal X (canal do EEG não relacionado aos eletrodos do sistema 10-20) é utilizada para marcar o início e final dos períodos de estimulação, além de proporcionar a conferência de qual frequência moduladora foi utilizada no registro do EEG.

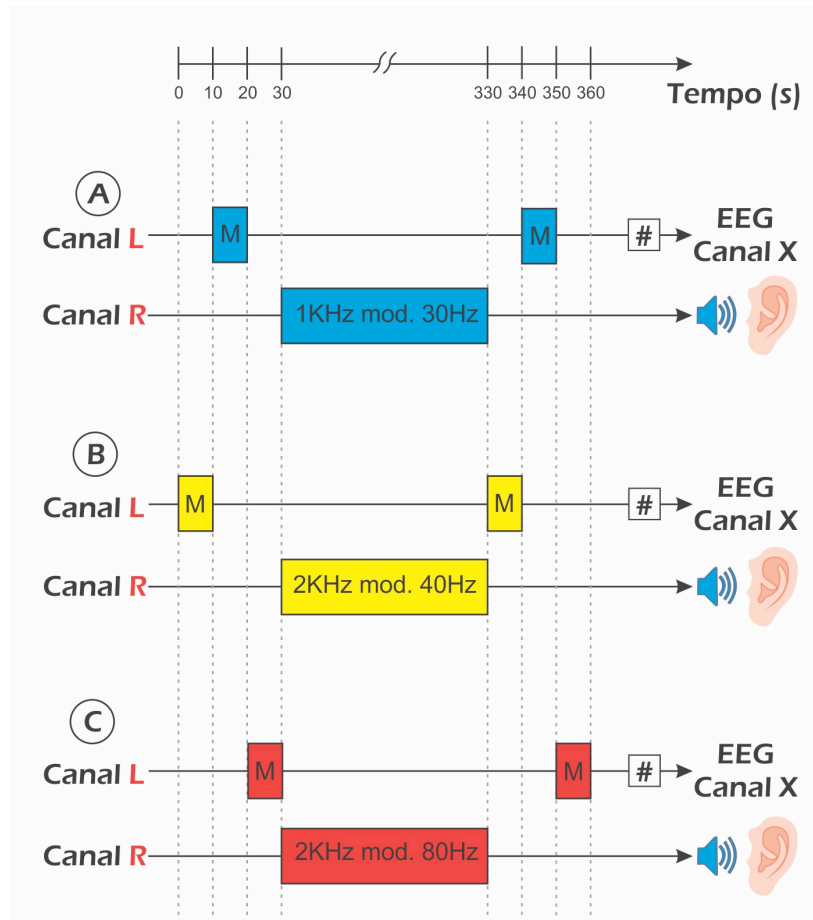


Figura 6: Codificação Temporal da f_m nos Arquivos de Estimulação.

A: arquivo de estimulação 1 com $f_c = 1024\text{Hz}$ X $f_m = 29,78\text{Hz}$. B: arquivo de estimulação 2 com $f_c = 2048\text{Hz}$ X $f_m = 40,53\text{Hz}$. C: arquivo de estimulação 3 com $f_c = 2048\text{Hz}$ X $f_m = 79,58\text{Hz}$. O canal da R é conectado ao alto-falante do fone de ouvido (Fone da direita ou esquerda de acordo com MP3 player em que o arquivo é tocado) e o canal L é conectado ao canal auxiliar X do EEG (X1 a esquerda e X2 a direita). M corresponde a f_m , que é enviada ao canal X e utilizada para marcar o início e final dos períodos de estimulação, além de proporcionar a conferência de qual frequência moduladora foi utilizada no registro do EEG. # é o circuito divisor de tensão (Figura 3) que reduz a amplitude da saída do MP3 player ($\pm 1\text{V}$) para ordem de grandeza do EEG (μV).

Durante o período de estimulação o ruído ambiental foi reduzido ao máximo, através da retirada ou distanciamento de aparelhos emissores de ondas sonoras e ruídos eletromagnéticos, fechamento das portas e janelas, e isolamento do paciente no recinto de estimulação.

4.5. DADOS CLÍNICOS E DA PROPEDEÚTICA COMPLEMENTAR

Os dados clínicos e diagnóstico dos pacientes foram extraídos do prontuário eletrônico do Hospital Felício Rocho, sendo que os médicos assistentes foram cegados em relação aos participantes.

Os exames de ressonância magnética foram realizados em múltiplos serviços e o laudo oficial do radiologista foi feito previamente ao experimento.

O período de realização dos protocolos experimentais foi retirado do registro do exame de VEEG dos pacientes para cegamento dos 03 (quatro) neurofisiologista do NATE cujos pacientes foram inseridos no experimento.

4.6. PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS

Ao início dos protocolos experimentais era solicitado ao participante que executasse um gesto com a mão ipsilateral ao ouvido onde recebia o comando (Item Teste, **Figura 8**), assim era possível verificar o funcionamento do sistema de estimulação auditiva. Posteriormente, arquivos de áudio contendo orientações sobre como proceder durante a estimulação foram executados ao início e fim de cada teste (Item Info, **Figura 8**). As orientações consistiam em permanecer de olhos fechados, sem verbalizar, com atenção focada no estímulo auditivo e ao fim de cada período de estimulação retirar o estetoscópio.

4.6.1 Protocolo 1: Avaliação da Qualidade do Sinal

Com o intuito de avaliar o funcionamento do sistema de estimulação e qualidade do sinal de EEG obtido, executamos o protocolo demonstrado na **Figura 7**, em que o bloqueio mecânico a propagação da onda sonora é a única variável independente. O bloqueio a propagação foi obtido através da oclusão unilateral do estetoscópio com uso de uma pinça hemostática (Seta vermelha, **Imagem 4**). Após o controle do ruído ambiental com fechamento das janelas, portas e desligamento de equipamentos capazes de produzir som e climatização a 24 graus, um voluntário foi submetido a estimulação auditiva. A aquisição do EEG foi realizada com olhos fechados, de forma contínua, com frequência de amostragem de 500Hz.

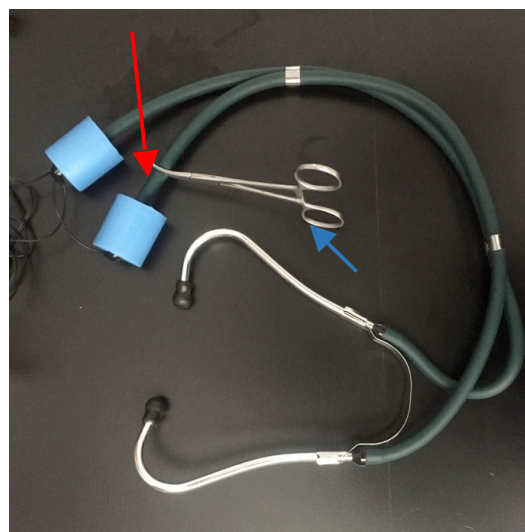


Imagem 4: Bloqueio Mecânico da Condução da Onda Sonora.

Na imagem é possível identificar a oclusão unilateral do tubo (seta vermelha) com uso de pinça hemostática (seta azul).

Figura 7: Protocolo para Avaliação da Qualidade do Sistema de Estimulação e Registro.

A: estimulação auditiva biaural por 300 segundos com $f_m = 53\text{Hz}$ à esquerda e $f_m = 79,58\text{Hz}$ à direita. B: estimulação com parâmetros similares ao item A, com bloqueio mecânico a propagação do som do lado esquerdo. C: estimulação auditiva biaural com $f_m = 29,78\text{Hz}$ à esquerda e $f_m = 40,53\text{Hz}$ à direita. E: estimulação auditiva com parâmetros similares ao item D, com bloqueio mecânico a propagação do estímulo sonoro do lado direito.

4.6.2 Protocolo 2: Obtenção das ASSR Epilepsia x Controle.

Após controle ambiental similar ao descrito no **Protocolo 1: Avaliação da Qualidade do Sinal**, os sujeitos experimentais foram submetidos a um mesmo protocolo de estimulação auditiva, composto por 03 (três) ensaios de estimulação bilateral simultânea com 85Db (**Figura 8**). O registro do VEEG foi contínuo durante todo o experimento. Cada período de estimulação teve duração de 05 (cinco) minutos (Itens A, B e C, **Figura 8**) com 03 (três) minutos de pausa entre os mesmos. Com o intuito de reduzir os artefatos, o paciente era orientado a permanecer com os olhos fechados e sem verbalizar durante o período de estimulação (Item Info, **Figura 8**). Antes do início da estimulação um arquivo .MP3 com o comando para levantar o braço direito ou esquerdo é reproduzido no respectivo MP3 player (Item Teste, **Figura 8**). Essa medida permite confirmar o adequado posicionamento da oliva

do estetoscópio no conduto auditivo do paciente e se o lado do estetoscópio corresponde ao lado do MP3 player.

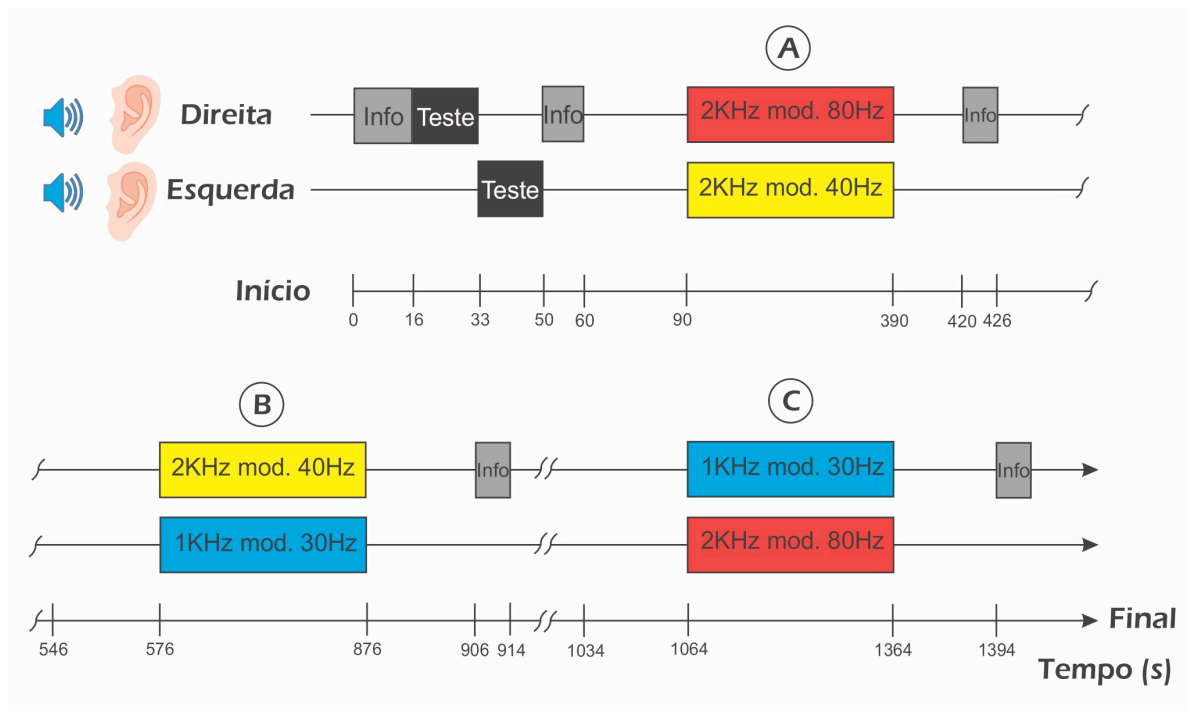


Figura 8: Protocolo de Obtenção da ASSR.

Ensaio A: estimulação auditiva da orelha **direita** com $f_c = 2048\text{Hz} \times f_m = 79,58\text{Hz}$ e orelha **esquerda** com $f_c = 2048\text{Hz} \times f_m = 40,53\text{Hz}$. **Ensaio B:** estimulação auditiva da orelha **direita** com $f_c = 2048\text{Hz} \times f_m = 40,53\text{Hz}$ e orelha **esquerda** com $f_c = 1024\text{Hz} \times f_m = 29,78\text{Hz}$. **Ensaio C:** estimulação auditiva da orelha **direita** com $f_c = 1024\text{Hz} \times f_m = 29,78\text{Hz}$ e orelha **esquerda** com $f_c = 2048\text{Hz} \times f_m = 79,58\text{Hz}$. O tempo de estimulação em cada ensaio foi de 300 segundos com 180 segundos de intervalo entre os estímulos. **Info** corresponde orientação sobre como o paciente deve proceder durante o experimento e ao término de cada ensaio de estimulação auditiva (A, B ou C). No item **Teste** um comando solicitando que o paciente levante o braço direito ou esquerdo e reproduzido unilateralmente apenas nos respectivos canais do estetoscópio. Esse método permite a conferência da correta adaptação do estetoscópio ao canal auditivo, bem como se os lados do estetoscópio coincidem com o MP3 player.

4.7. ANÁLISE DOS DADOS

Os registros eletroencefalográficos armazenados em arquivos no formato proprietário da Nihon Kohden® (.eeg) foram convertidos no European Data Format (.edf) utilizando o software EDF Browser®. A análise dos dados foi realizada no software MathWorks MatLab R2015a® utilizando duas bibliotecas, EEGLab (Delorme e Makeig, 2004) e CircStat (Berens, 2009).

4.7.1 Qualidade do Sinal

Após a execução do **Protocolo 1**, o registro do EEG obtido foi submetido a um filtro digital rejeita faixa de frequência (*notch filter*) 60Hz, passa alta 01 Hz e passa baixa 100Hz. O EEG foi analisado na íntegra, sem remoção de artefatos, sendo rejeitados os 2(dois) segundos iniciais e finais de cada teste de estimulação a fim de garantir a ausência de contaminação do

registro pelas f_m enviadas aos canais X1 e X2 do EEG (utilizada para marcar o início e término de cada estímulo auditivo). A análise da potência das faixas de frequência do EEG foi obtida através da transformada rápida de Fourier (FFT).

$$\frac{1}{2\pi} x(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} X(\omega) e^{j\omega t} d\omega \stackrel{\mathcal{F}}{\Leftrightarrow} X(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) e^{-j\omega t} dt \quad 1)$$

4.7.2 Grupos Experimentais

A seleção dos pacientes foi feita de forma sequencial sem qualquer informação prévia sobre diagnóstico, exceto aquelas relacionadas aos critérios de inclusão e exclusão (**Tabela 4 e Tabela 5**). O grupo experimental (**Epi.**) inicialmente apresentava **n=10** e o grupo controle (**Cont.**) **n=09**.

4.7.3 Potência das ASSR

Com o intuito de avaliar a potência do sinal das diversas f_m nos grupos Epi e Cont., foram selecionados os trechos de EEG do segundo 32 ao 328 de cada ensaio de estimulação (Itens A, B e C. **Figura 8**), com posterior aplicação de um filtro digital passa alta de **01 Hz**, rejeita faixa de frequência (*notch*) **60Hz** e passa baixa **100Hz**. Foram retirados das análises os 02 (dois) segundos iniciais e finais de cada registro, com intuito descartar interferência do período de transição entre as fases do experimento. Os períodos utilizados para o cálculo da potência basal nas frequências das ASSR testadas estão descritos na **Tabela 7**. Aos registros basais foram aplicados os mesmos filtros do período de estimulação auditiva.

Tabela 7: Período Utilizado para Análise da Potência Basal do sinal de EEG.

Ensaio	f_m Orelha Esquerda	f_m Orelha Direita	Tempo Registro Basal
A	40,53 Hz	79,58 Hz	Seg. 12 a 18
B	29,78 Hz	40,53 Hz	Seg. 22 a 28
C	79,58 Hz	29,78 Hz	Seg. 02 a 08

Utilizando a FFT (**Fórmula 1**), foi calculada a **potência** do sinal, na frequência das f_m utilizadas no respectivo ensaio. Para fins de comparação, foram consideradas as **potências do sinal normalizadas pelo período basal (Tabela 7)**. Essa análise foi feita individualmente para cada canal ativo do EEG.

Devido ao **n** reduzido (**n<30**) foram utilizados métodos estatísticos paramétricos baseados na análise da **mediana**. Comparações entre os grupos **Epi.** e **Cont.** utilizaram o

método **Mann-Whitney** e análise entre eletrodos de um mesmo grupo (pareadas) o teste **Wilcoxon**.

4.7.4 Potência das ASSR e Demais Faixas de Frequência do EEG.

A avaliação da potência **normalizada** nas diferentes faixas de frequência do EEG foi obtida com a FFT no período de 32 a 328 segundos, subdivididas conforme a **Tabela 8**, normalizadas pela potência da mesma faixa período pré-estímulo (**Tabela 7**). Os filtros e período avaliados foram semelhantes aos utilizados no item 4.7.1. Foi optado por não incluir na análise frequências limítrofes entre as bandas para evitar contaminação da banda adjacente.

A análise estatística foi feita através do teste de variáveis paramétricas não pareadas de **Mann-Whitney**.

Tabela 8: Subdivisão das faixas de Frequência do EEG.

	Faixa de Frequência
Delta	1,0 a 3,0 Hz
Teta	4,0 a 7,0 Hz
Alfa	8 a 12 Hz
Beta	13 a 29 Hz
Gama	30 a 100 Hz

4.7.5 Distribuição Topográfica das ASSR

A topografia das ASSR se baseou na distribuição espacial do **sistema internacional 10-20 (Figura 4)**. Eletrodos posicionados à esquerda do indivíduo apresentam numeração ímpar, à direita numeração par e na linha média o sufixo **Z**. A distância entre os eletrodos é padronizada tendo como referência a distância **násio-íneo** no plano sagital e a linha entre os pontos **pré-auriculares** no plano coronal.

4.7.6 Variância de Fase dos LFP's na Frequência das ASSR

Para avaliação da variância de fase foi utilizado o índice PLV (Phase Locking Value) (Tass *et al.*, 1998; Lachaux *et al.*, 1999; Kreuz *et al.*, 2007). Ao contrário de métodos tradicionais como coerência espectral, o cálculo do PLV separa os componentes de fase e amplitude do sinal, podendo ser diretamente interpretado no âmbito da integração neuronal.

No cálculo tradicional do PLV dois sinais/canais são filtrados (f_m) com um filtro FIR com frequências de corte ao redor da ASSR ($\pm 5\text{Hz}$) e ordem igual a 3 comprimentos de onda

da banda de corte inferior. O filtro é aplicado em direções opostas para eliminar distorções de fase (*zero phase filtering*).

Por meio da Transformada de Hilbert

$$s_H(t) = \frac{1}{\pi} P.V \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{s(\tau)}{t-\tau} d\tau \quad 2)$$

Onde $s_H(t)$ é a Transformada de Hilbert do sinal $s(t)$. P.V é o valor principal de Cauchy. A amplitude instantânea do sinal é dada por $A(t)$, e a fase instantânea por $\phi(t)$ são calculadas as séries de fase instantânea ($\phi_1(t)$ e $\phi_2(t)$) de cada sinal filtrado, que após serem “desenroladas” (*unwrapped*) e subtraídas entre si, resultam na série de fase relativa $\phi_{1,2}(t) = \phi_{1_{unwr}}(t) - \phi_{2_{unwr}}(t)$. De $\phi_{1,2}(t)$, calculamos a fase cíclica relativa $\psi_{1,2}(t)$, limitada em $[0 \ 2\pi]$:

$$\psi_{1,2}(t) = \phi_{1,2}(t) \bmod(2\pi) \quad 3)$$

Com $\psi_{1,2}(t)$, é possível analisar o grau de acoplamento (inversamente relacionado à dispersão dos valores de fase) por:

$$PLV_{raw} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\psi_{1,2}(t_j)} = 1 - VC \quad 4)$$

Onde N é o número total de amostras de $\psi_{1,2}(t)$. Este índice é relacionado com a variância circular (VC) da distribuição da fase relativa cíclica. Outras medidas desta dispersão incluem entropia de Shannon e probabilidade condicional da distribuição de $\psi_{1,2}$

Para evitar índices de acoplamento falsos devido a ruído e distribuições de fase individuais não-uniformes, é comum a utilização de índices validados estatisticamente por meio de séries substitutas (*surrogates*). Estas são geradas ao “embaralhar” uma das séries de fase, preservando as características de sua distribuição, mas destruindo sua relação temporal com a outra série. Assim, vários índices substitutos são obtidos “embaralhando” uma série de fase ϕ_1 e calculando o respectivo índice PLV_{surr} a cada iteração. O índice normalizado de PLV é então calculado Kreuz 2007:

$$PLV_{norm} = \begin{cases} 0, & \text{se } PLV_{raw} < \overline{PLV_{surr}} \\ \frac{PLV_{raw} - \overline{PLV_{surr}}}{1 - \overline{PLV_{surr}}} & \end{cases} \quad 5)$$

Onde $\overline{PLV_{surr}}$ é a média dos valores substitutos de PLV. Os valores de PLV_{norm} são limitados de 0 (ausência de acoplamento) até 1 (fases totalmente acopladas).

Como não há registro simultâneo do sinal da f_m durante a estimulação auditiva, ao invés da permutação e análise de distribuição da fase relativa entre o EEG e o sinal da f_m , como ocorre em (Lachaux *et al.*, 1999), os valores de PLV da ASSR foram obtidos de acordo com a distribuição de fase ao longo do tempo em cada ensaio, e séries substitutas foram geradas permutando a ordem das amostras de cada sinal individual, de modo semelhante ao empregado em (Tass *et al.*, 1998; Kreuz *et al.*, 2007).

A definição da escala de tempo para análise de sincronismo, pode interferir no resultado do índice. Como exemplo, uma resposta esteja fortemente acoplada ao estímulo, mas com a lenta adição de atrasos ao longo do tempo. Neste caso, a fase relativa seria estável em trechos menores (alto PLV), mas sua “deriva” resultaria em menores valores de PLV se grandes trechos fossem selecionados. Devido ao objetivo de avaliar respostas em escalas menores, de modo que o valor de PLV de cada ensaio é dado pela média dos PLVs calculados em janelas deslizantes (de 5 segundos) em cada trecho.

5. RESULTADOS

5.1. SISTEMA DE ESTÍMULAÇÃO

A confecção do sistema de estimulação auditiva teve um custo aproximado de R\$720,00 (dezembro de 2014). O mesmo se mostrou confiável sem necessidade de manutenção ou substituição dos componentes durante toda a realização desse projeto.

5.2. QUALIDADE DO SINAL

A análise da potência normalizada do sinal no eletrodo **T5**, na frequência de **40,53Hz** durante a estimulação auditiva (**Figura 9**) apresenta um aumento aproximado de **50%** em relação ao basal no **ensaio A e C**. Nos ensaios em que o estímulo de **40,53Hz** são bloqueados (**B e D, Figura 9**) a potência retorna ao nível basal (**potência normalizada = 1**). Tal resultado demonstra que o sistema é capaz desencadear a ASSR, visto que qualquer contaminação do sistema de registro pelo campo magnético do sistema de estimulação, ou artefato matemático de processamento do sinal iriam acarretar na persistência do incremento de potência mesmo com o bloqueio mecânico do estímulo.

A avaliação da resposta na frequência de **29,78Hz**, avaliada no eletrodo **T6**, não apresentou alteração detectável de potência normalizada com a estimulação, exceto no período de 180 a 210 segundos (ensaio C). Provavelmente a ausência de detecção se deve ao fato de frequência ser próxima às predominantes fisiológicas do EEG basal, que apresentam energia muito superior com oscilações que suplantam o sinal da ASSR.

A potência normalizada na frequência de **79,58Hz** persistiu similar ao período basal nos dois testes (**A e B**) não sendo, portanto, detectada ASSR nessa faixa de frequência no indivíduo analisado.

A análise das potências do espectro de 1 (um) a 100 (cem) Hz em cada um dos ensaios está representada nos **ANEXOS**. A estimulação bilateral com f_m de **40,53Hz** à esquerda e **79,58Hz** a direita apresenta um pico de potência em 40,55Hz e 79,61Hz (Item A, **Figura 22**), superiores ao registro de base do EEG. Ao impedir a propagação do som com $f_m = 40,53Hz$ para a orelha esquerda, o pico de 40,55Hz desaparece, mas o de **79,61Hz** se mantém (Item B, **Figura 22**).

A diferença mínima observada entre a f_m utilizada e a frequência em que ocorreram os picos de potência no EEG (0,005%) pode ser justificada pela compactação do arquivo de áudio (.mp3) associada a precisão dos fones de ouvido utilizados. É importante ressaltar que a

análise dos registros de EEG realizados em pacientes e controles submetidos ao Protocolo 2, obteve respostas nas mesmas frequências que o Protocolo 1, portanto, essa diferença é invariável em todos os pacientes submetidos a estimulação auditiva. As f_m de **79,58Hz** e **29,78Hz** apresentaram comportamento semelhante ao da **40,53Hz**, porém com amplitude (potência) inferior a mesma.

A análise ampla do espectro demonstra que a ASSR representa uma parte mínima do sinal global do EEG, dessa forma não acarretando em sobreposição as principais faixas de frequência do EEG.

O tempo de duração dos testes do **protocolo 1** se mostrou muito próximo ao da tolerância individual (em estudos piloto realizados na fase de elaboração do projeto) para utilização do sistema de estimulação auditiva. Isso tornou tecnicamente inviável a realização do mesmo precedendo o **Protocolo 2**.

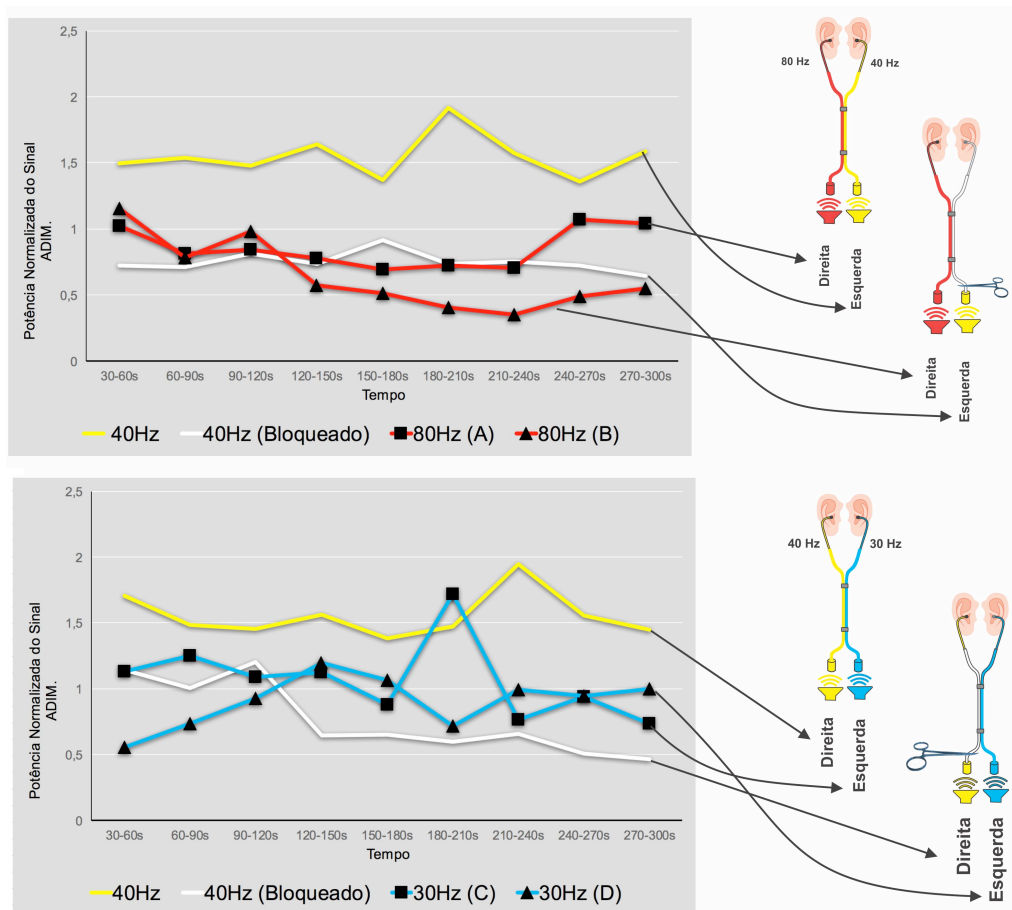


Figura 9: Resultado do Teste Qualidade do Sistema de Estimulação e registro

Registro de voluntário saudável ($n=1$) submetido ao **protocolo experimental 1**. Análise da potência normalizada na frequência de **40,53 (amarelo)** e **79,58Hz (vermelho)**, do eletrodo **T5** nos Ensaios A e B. Potência normalizada do sinal nas frequências de **40,53 e 29,78Hz (azul)** no eletrodo **T6** em C e D. Dados representados valores da potência normalizada em cada janela de 30 segundos durante o período de **30 a 330 seg**. Períodos em que o estímulo foi bloqueado mecanicamente estão representados na cor branca. Estimulação binaural em 85Db com AM conforme diagrama da figura.

5.3. GRUPOS EXPERIMENTAIS

Na fase de análise dos prontuários, dois pacientes foram excluídos das análises. O primeiro por não apresentar crise epiléptica durante o VEEG, ou evidências clínicas e eletroencefalográficas compatíveis com o diagnóstico de epilepsia. O segundo executou abertura ocular e piscamento palpebral durante os protocolos de estimulação, comprometendo de forma significativa os registros obtidos.

As características do grupo experimental (**Epi.**) estão representadas na (**Tabela 9**).

Tabela 9: Características do Grupo Experimental

INICIAIS	IDADE	CRISES	VEEG interictal	VEEG Ictal	MRI	MEDICAÇÕES	HP	EPILEPSIA	
1	BGA	17 anos	FOCAIS (FRONTAL A DIREITA?)	AB normal Atividade interictal fronto-temporal bilateral principalmente a direita.	01 crise focal com rápida generalização (início frontal a direita?).	1.5T Normal	VPA 500+500mg TPM 100+150mg	Hipoglicemia Neonatal.	ETIOLOGIA DESCONHECIDA
2	MAM	46 anos	FOCAIS (LOBO TEMPORAL MEDIAL A ESQUERDA)	AB normal Atividade interictal em região temporal esquerda.	Sete crises eletroclínicas a esquerda.	1.5T Esclerose hipocampal a esquerda	TPM 100mg 12/12h CBZ 400+400+800mg CLB 10+20mg	Crise epiléptica generalizada quando lactente.	MTLE COM HS
3	LMF	27 anos	FOCAIS (JUNÇÃO TEMPORO-PARIETAL DIREITA)	AB normal Sem paroxismos interictais.	Oito crises epilépticas com semiologia semelhante corresponder a crise da junção temporo-parietal.	3.0T Pequena área de glicose / encefalomalácea parietal a direita.	TPM 100mg+100mg CBZ CR 600mg 12/12h CLB 10mg 12/12h	-	EPILEPSIA DE ETIOLOGIA ESTRUTURAL
4	GAG	16 anos	FOCAIS (L. FRONTAL ESQUERDO)	AB normal Atividade epileptiforme parassagittais frontais e centrais (máxima negatividade em Fz e Cz).	Crises eletroclínicas com início pouco claro e indícios de localização nas áreas mediais do lobo frontal esquerdo.	1.5T Extensa área atrofica em hemisfério cerebral esquerdo (giro frontal inferior, porção inferior do giro pre e pos central, lobo parietal inferior e porção superior da insula) provavelmente secundária a injúria intra-útero.	LMT 100+ 100+100mg VPA 500+500+500mg CLB 10+10+20mg	-	EPILEPSIA DE ETIOLOGIA ESTRUTURAL
5	RGF	29 anos	GENERALIZADAS	AB normal Atividade epileptiforme generalizada em baixa incidência no traçado, acentuada pela fotoestimulação (resposta fotonaroxística).	Sem crises registradas (no exame atual).	1.5T Assimetria hipocampo com redução volumétrica a esquerda.	OCX 600+1200mg FNB 0+100mg	-	ETIOLOGIA GENÉTICA (EGI)
6	TGB	22 anos	GENERALIZADAS	AB Normal Descargas tipo PO e poliponta-onda generalizados ativados pela fotoestimulação (resposta fotoparoxística). Não foram observadas mioclonias.	Não foram observadas crises eletrográficas.	1.5T Normal	Sem FAE	Crise Febril	ETIOLOGIA GENÉTICA (EGI)
7	MAA	28 anos	FOCAIS (BITEMPORAIS)	AB normal paroxismos epileptiformes focais isolados ou em trens, bilaterais síncronos ou independentes, envolvendo as regiões fronto-polares temporais anteriores com predomínio a direita.	03 crises semelhantes. início pouco característico com atividade rítmica bitemporal evoluindo com rápida propagação e posterior predomínio anterior a direita. 06 crises parciais com comprometimento da consciência. Atividade teta rítmica temporal esquerda.	1.5T Hipocampo D<E sem alteração de sinal	ETX 500+500+1000mg AVP 500mg 08/08h CLB 10mg+0mg LVT 1000+1000mg	VNS em 2014	PROVÁVEL ETIOLOGIA ESTRUTURAL
8	ACRC	52 anos	FOCAIS (LOBO TEMPORAL ESQUERDO)	AB normal Atividade epileptiforme interictal temporal bilateral.	06 crises parciais com comprometimento da consciência. Atividade teta rítmica temporal esquerda.	2011: 1.5T HS bilateral 2016: 1.5T HS a direita e sinais pós-operatórios de AHS a esquerda.	CBZ CR 400+200+400mg CLN 2+0+4mg	AHS em 2012	EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL MEDIAL COM HS.

Três dos nove indivíduos do grupo controle (**Cont.**) foram retirados da análise por apresentaram artefatos diversos no período de registro basal do EEG, em pelo menos uma das séries de estimulação.

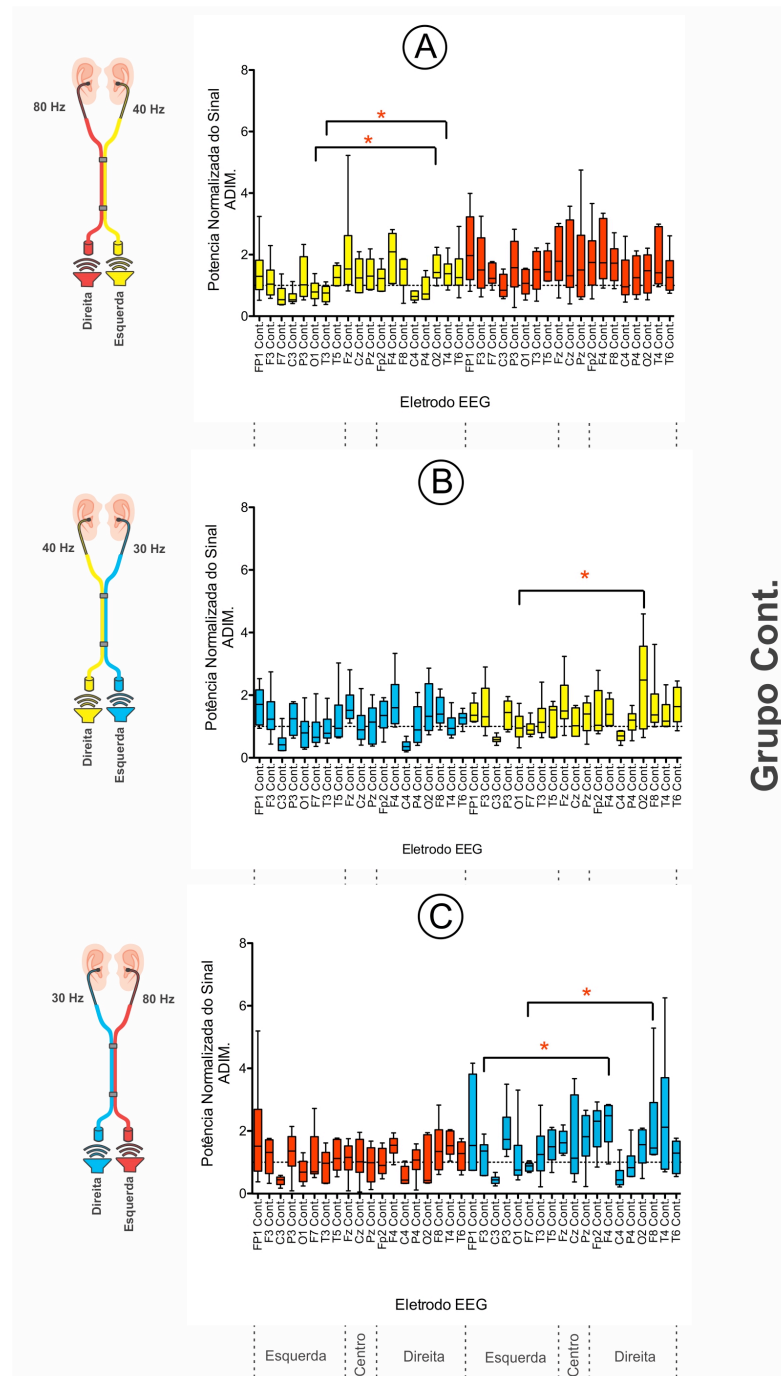
A mediana da idade no grupo controle foi **28,8 anos** e se comparada a do grupo Epi. (30,5 anos) não há diferença estatística ($p=0,7458$; teste U de Mann-Whitney=21). Tal fato exclui a influência da perda auditiva associada a idade como fator de confusão na análise dos grupos.

Todos os pacientes (**Epi.**) e controles (**Cont.**) avaliados apresentam dominância manual à direita.

5.4. POTÊNCIA DAS RESPOSTAS NO GRUPO CONT.

5.4.1 Potência dos LFPs e Lateralização da ASSR.

A avaliação da potência do sinal de EEG, do grupo controle, nas frequências correspondentes a f_m do estímulo auditivo está representada na **Figura 10**. As f_m de **40,53** e **29,78Hz** estão relacionadas a um aumento na potência do sinal principalmente em eletrodos fronto-temporais e occipitais. Os eletrodos centrais apresentaram redução da potência na estimulação com ambas f_m . Independente do lado onde foi aplicado o estímulo há um aumento maior na mediana das potências em eletrodos situados na parte direita do escalpo. Com f_m de **40,53Hz** essa diferença foi estatisticamente significativa nos eletrodos **T₄** e **O₂** quando o estímulo foi aplicado na orelha esquerda e em **O₂** quando aplicado na orelha direita, se comparados aos eletrodos homólogos contralaterais (**T₃** e **O₁**). A f_m **29,73Hz**, aplicada na orelha direita, apresentou um aumento estatisticamente significativo da energia nos eletrodos **F₄** e **F₈** se comparados a **F₃** e **F₄**. Estímulo sonoro com AM com f_m de **79,58Hz** segue um padrão similar de respostas das demais, porém o aumento da energia normalizada é menor que com as demais frequências sendo superior ao basal em um percentual menor de eletrodos. Não existe diferença estatisticamente significativa na potência do sinal entre eletrodos homólogos quando da estimulação na f_m de **79,58Hz**. A análise da potência normalizada nos diferentes canais evidencia que os principais geradores da ASSR são registrados em eletrodos frontais, temporais e occipitais. Há uma lateralização da resposta para o hemisfério cerebral direito, sendo esta estatisticamente significativa e consistente nos eletrodos occipitais quando da estimulação com f_m de **40,53Hz**.



Grupo Cont.

Figura 10: Potência Normalizada do Sinal na Frequência das ASSR no Grupo Cont.

Comparativo da potência normalizada do sinal nos eletrodos do EEG no grupo Cont. (n=6). Período do registro avaliado **32 a 328** segundos de cada ensaio do protocolo 2. Estímulos binaurais nas frequências de **29,78** (azul), **40,53** (amarelo) e **79,58**Hz (vermelho). Gráficos à direita representam estimulação da orelha direita e gráficos à esquerda da orelha respectiva. Eletrodos pares situados à direita do escalpo, ímpares à esquerda e com sufixo Z na linha média. Diferenças estatisticamente significativas analisadas pelo método de Wilcoxon são identificadas por asterisco, resultados expressos como boxplot com as barras de erro correspondendo aos valores mínimo e máximo. Linha pontilhada identifica o valor de potência normalizada igual a 1 (μm).

Ensaio A: f_m 40,53 Hz à esquerda, O1 x O2 e T3 x T4 com $p < 0,0313$.

Ensaio B: f_m 40,53Hz à direita, O1 x O2 com $p < 0,313$. f_m 29,78 Hz à esquerda.

Ensaio C: f_m 29,78 Hz à direita, F3 x F4 e F7x F8 com $p < 0,0313$.

5.4.2 Potência dos LFP's em Resposta a Lateralização dos Estímulos

A comparação das respostas no EEG do grupo Cont. de um mesmo estímulo aplicado em lados diferentes é representada na **Figura 11**. Nos AM com f_m 40,53 e 29,78Hz não há diferença na resposta entre os lados de apresentação do estímulo. Assimetria na resposta é vista apenas com a f_m 40,53Hz, sendo a resposta com potência superior nos eletrodos C3, Fz e Cz quando o estímulo auditivo é aplicado no ouvido direito.

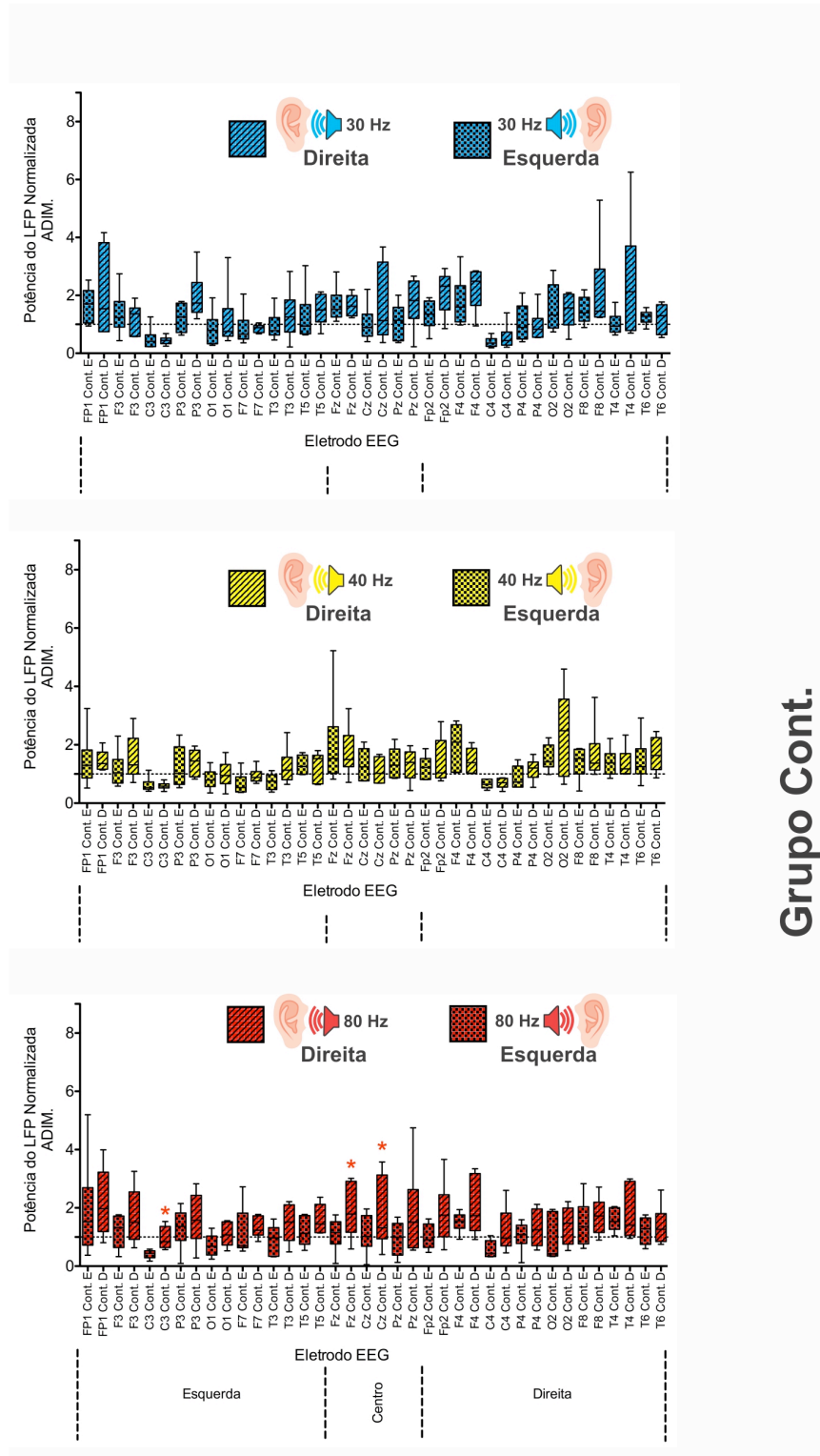


Figura 11: Efeito da Lateralização Do estímulo Auditivo na ASSR Grupo Cont.

Comparativo da potência normalizada do sinal nos eletrodos), quando da estimulação na **orelha direita x orelha esquerda**, no grupo **Cont.** (n=6). Período do registro avaliado **32 a 328** segundos de cada ensaio do protocolo 2. Freqüências de estímulo: **29,78** (azul), **40,53** (amarelo) e **79,58Hz** (vermelho). Eletrodos com sufixo **D** representam estimulação da orelha **direita** e sufixo **E** a da esquerda. Eletrodos com numeração par situados à direita do escalpo, ímpares à esquerda e com **Z** na linha média. Diferenças estatisticamente significativas analisadas pelo método de Wilcoxon são identificadas por asterisco, resultados expressos como boxplot com as barras de erro correspondendo aos valores mínimo e máximo. Linha pontilhada identifica o valor de potência normalizada igual a 1 (μm). f_m **79,58 Hz**: **C3 cont. E x C3 Cont. D**; **Fz Cont. E x Fz Cont. D** e **Cz Cont. E x Cz Cont. D** com $p=0,0313$.

5.5. POTÊNCIA DAS RESPOSTAS NO GRUPO EPI.

5.5.1 Potência dos LFPs e Lateralização da ASSR.

A a potência normalizada nas f_m da estimulação auditiva do **Protocolo 2**, no grupo **Epi.**, estão representadas na **Figura 12**. Na estimulação com f_m de **40,53Hz** na orelha esquerda, há um aumento na mediana do sinal em todos os canais com exceção de **C₄**. Há assimetria com maior potência evidenciada nos canais à direita do escalpo, sendo estatisticamente significativa na estimulação com f_m de **40, 53Hz** à esquerda e f_m **79,53Hz** à direita em eletrodo **O₂** (se comparado ao eletrodo **O₁**). A potência de resposta inferior ou igual ao período basal, nos eletrodos centrais (**C₃** e **C₄**) persiste em todos os ensaios. Há uma assimetria nesses dois eletrodos, com redução à direita estatisticamente menor quando do estimulada a orelha direita com f_m de **29,48Hz**.

Figura 12: Potência Normalizada do Sinal da ASSR no Grupo Epi.

Comparativo da potência normalizada do sinal nos eletrodos do EEG no grupo Epi. (n=8). Período do registro avaliado **32 a 328** segundos de cada ensaio do protocolo 2. Estímulos binaurais nas frequências de **29,78** (azul), **40,53** (amarelo) e **79,58Hz** (vermelho). Gráficos à direita representam estimulação da orelha direita e gráficos à esquerda da orelha respectiva. Eletrodos pares situados à direita do escalpo, ímpares à esquerda e com sufixo Z na linha média. Diferenças estatisticamente significativas analisadas pelo método de Wilcoxon são identificadas por asterisco, resultados expressos como boxplot com as barras de erro correspondendo aos valores mínimo e máximo. Linha pontilhada identifica o valor de potência normalizada igual a 1 (um).

Ensaio A: f_m **40,53 Hz** à esquerda, O1 x O2 com $p < 0,0391$. f_m **79,58 Hz** à direita, O1 x O2 com $p < 0,0234$.

Ensaio C: f_m **79,58 Hz** à esquerda. f_m **29,78 Hz** à direita, C3 x C4 com $p < 0,0341$.

5.5.2 Comparativo de Lateralização da Resposta entre Cont. e Epi

Quando comparados, os grupos Epi. e Cont. apresentam respostas semelhantes nos eletrodos **O₁** e **O₂** quando da estimulação com f_m **40,53Hz** à esquerda. Nesse mesmo ensaio observa-se que o Grupo **Epi** tem um aumento na energia do eletrodo **T3** com ausência de

lateralização, ao contrário do grupo **Cont.** A estimulação com f_m **79,58Hz** à direita apresenta aumento da mediana com diferença estatística entre **O1** e **O2**, o que não ocorre no grupo **Cont.**, porém há um aumento da dispersão associado. As f_m de **40,53** e **29, 78Hz** à direita não apresentam diferença estatisticamente significativa nos eletrodos frontais e occipitais como no grupo **Cont.** A diferença entre os eletrodos **F3, F4** e **F7, F8** no ensaio **C** do grupo **Cont.** são consistentes e desaparecem no grupo controle. O grupo **Epi** por sua vez tem a potência no eletrodo **C3** superior à de **C4**, porém ambos os níveis de energias são inferiores ao período basal (**Figura 13**).

Figura 13: Eletrodos com Diferença Estatisticamente Significativa na Lateralização da Potência das ASSR, nos grupos Cont. e Epi.

Comparativo dos eletrodos com potência normalizada estatisticamente diferente nas análises de lateralização das ASSR nos grupos **Epi.** (n=8) e **Cont.** (n=6). Período do registro avaliado **32 a 328** segundos de cada ensaio do protocolo 2. Estímulos binaurais nas frequências de **29,78** (azul), **40,53** (amarelo) e **79,58Hz** (vermelho). Gráficos à direita representam o grupo **Epi.** e gráficos à esquerda o **Cont.** Eletrodos pares situados à direita do escalpo, ímpares à esquerda e com sufixo Z na linha média. Diferenças estatisticamente significativas analisadas pelo método de Wilcoxon são identificadas por asterisco, resultados expressos como boxplot com as barras de erro correspondendo aos valores mínimo e máximo. Linha pontilhada identifica o valor de potência normalizada igual a 1 (um).

Grupo Cont. (à esquerda da figura):

f_m **40,53 Hz** à esquerda, O1 x O2 e T3 x T4 com $p < 0,0313$.

f_m **40,53Hz** à direita, O1 x O2 com $p < 0,313$.

f_m **29,78 Hz** à direita, F3 x F4 e F7x F8 com $p < 0,0313$.

Grupo Epi. (à direita da figura):

f_m **40,53 Hz** à esquerda, O1 x O2 com $p < 0,0391$.

f_m **79,58 Hz** à direita, O1 x O2 com $p < 0,0234$.

f_m **29,78 Hz** à direita, C3 x C4 com $p < 0,0341$.

5.5.3 Potência dos LFP's em Resposta a Lateralização dos Estímulos

A comparação entre as respostas de potência do grupo **Epi.**, obtidas com um mesmo estímulo auditivo aplicado em lados diferentes, demonstra que há diferença estatisticamente significativa na resposta, de acordo com o lado de apresentação do estímulo. f_m **29,78Hz**: C4 E x C4 D com $p= 0,0078$. f_m **40,53Hz**: F7 E x F7 D com $p= 0,0234$ e T5 E x T5 D com $p=0,0078$. f_m **79,58 Hz**: Cz E x Cz D com $p= 0,0234$; O2 E x O2 D com $p= 0,0234$; F8 E x F8 D com $p= 0,0078$. Cabe ressaltar que na f_m **29,78Hz** os eletrodos que apresentaram diferença estatística não apresentaram aumento da potência normalizada em relação ao período pré-estimulação (**Figura 14**).

Os eletrodos de ambos os grupos que apresentaram alteração estatisticamente significativa foram representados na **Figura 15** para facilitar a comparação dos resultados.

Figura 14: Efeito da Lateralização do estímulo Auditivo na ASSR Grupo Epi.

Comparativo da potência normalizada do sinal nos eletrodos, quando da estimulação na **orelha direita x orelha esquerda**, no grupo **Epi**. (n=8). Período do registro avaliado **32 a 328** segundos de cada ensaio do protocolo 2. Frequências de estímulo: **29,78** (azul), **40,53** (amarelo) e **79,58Hz** (vermelho). Eletrodos com sufixo **D** representam estimulação da orelha **direita** e sufixo **E** a da esquerda. Eletrodos com numeração par situados à direita do escalpo, ímpares à esquerda e com **Z** na linha média. Diferenças estatisticamente significativas analisadas pelo método de Wilcoxon são identificadas por asterisco, resultados expressos como boxplot com as barras de erro correspondendo aos valores mínimo e máximo. Linha pontilhada identifica o valor de potência normalizada igual a 1 (um).

f_m 29,78Hz: C4 E x C4 D com $p= 0,0078$.

f_m 40,53Hz: F7 E x F7 D com $p= 0,0234$ e T5 E x T5 D com $p = 0,0078$.

f_m 79,58 Hz: Cz E x Cz D com $p= 0,0234$; O2 E x O2 D com $p= 0,0234$; F8 E x F8 D com $p= 0,0078$.

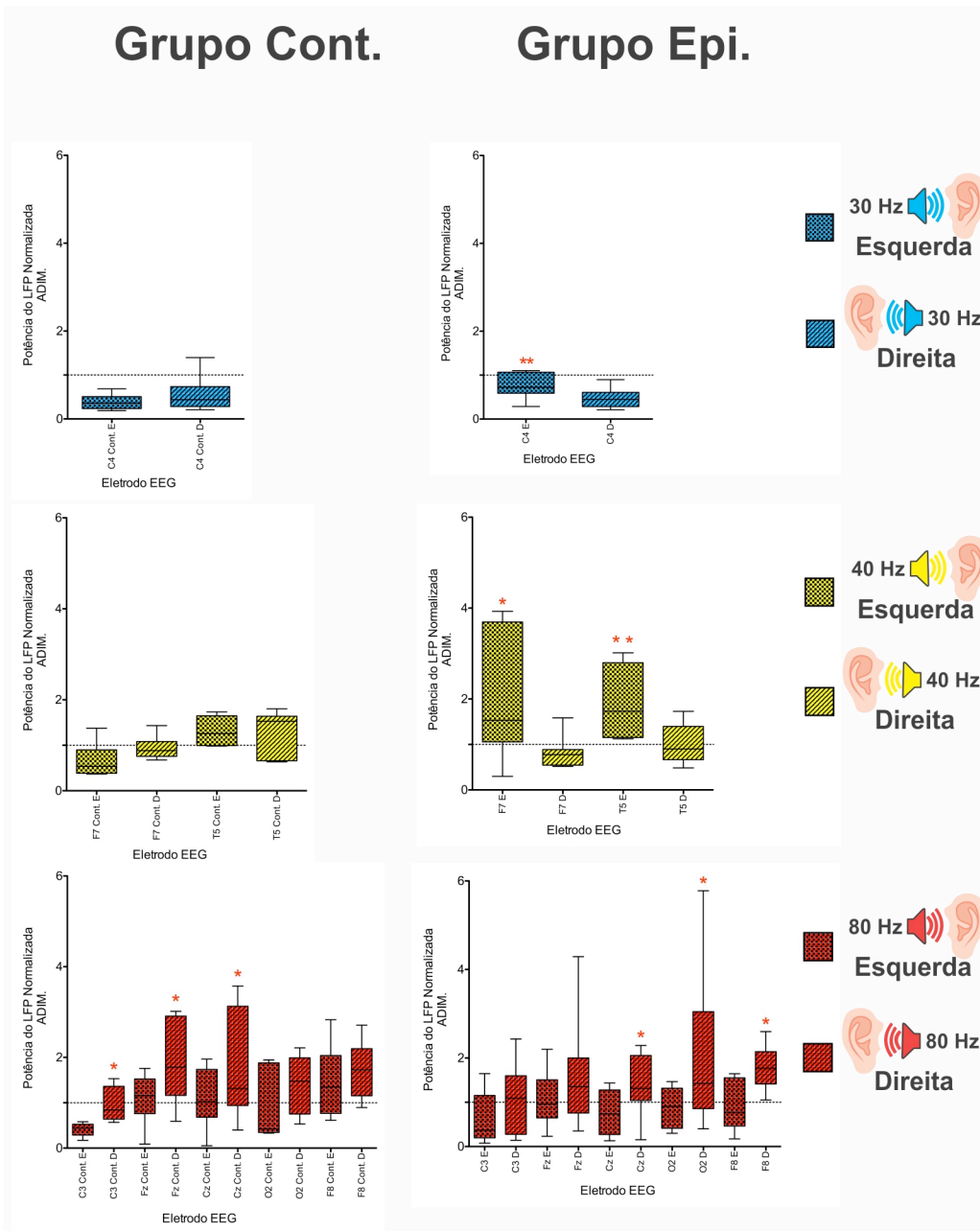


Figura 15: Eletrodos com Diferença Estatisticamente Significativa na Lateralização da Potência das ASSR, nos grupos Cont. e Epi., de acordo Com o Lado de apresentação do estímulo.

Comparativo dos eletrodos com potência normalizada estatisticamente diferente nas análises de lateralização das ASSR nos grupos **Epi.** ($n=8$) e **Cont.** ($n=6$). Período do registro avaliado **32 a 328** segundos de cada ensaio do protocolo 2. Estímulos biaurais nas frequências de **29,78** (azul), **40,53** (amarelo) e **79,58 Hz** (vermelho). Gráficos à direita representam o grupo **Epi.** e gráficos à esquerda o **Cont.** Eletrodos pares situados à direita do escalpo, ímpares à esquerda e com sufixo **Z** na linha média. Diferenças estatisticamente significativas analisadas pelo método de Wilcoxon são identificadas por asterisco, resultados expressos como boxplot com as barras de erro correspondendo aos valores mínimo e máximo. Linha pontilhada identifica o valor de potência normalizada igual a 1 (μ m).

Grupo Epi.: f_m **29,78 Hz:** C4 E x C4 D com $p=0,0078$.

f_m **40,53 Hz:** F7 E x F7 D com $p=0,0234$ e T5 E x T5 D com $p=0,0078$.

f_m **79,58 Hz:** Cz E x Cz D com $p=0,0234$; O2 E x O2 D com $p=0,0234$; F8 E x F8 D com $p=0,0078$.

Grupo Cont.: f_m **79,58 Hz:** C3 cont. E x C3 Cont. D; Fz Cont. E x Fz Cont. D e Cz Cont. E x Cz Cont. D com $p=0,0313$.

5.5.4 Comparativo da Potência do Sinal entre Epi. e Cont.

Na análise de potência normalizada do sinal no **ensaio A**, a mediana da resposta à f_m de **40,53Hz** é superior a energia basal em todos os eletrodos registrados no grupo **Epi**, com significância estatística se comparada ao grupo **Cont.** em **C3** e **T3** (**Figura 16**). Na resposta à f_m de **79,58Hz**, apesar da mediana ser superior na maioria dos eletrodos do grupo **Epi**, não há significância estatística (**Figura 16**).

O **ensaio B**, em que a f_m **40,53Hz** foi aplicada na orelha direita, demonstra padrão de resposta similar ao observado no **ensaio A**, apresentando significância nos eletrodos **C3** e **C4**, porém com a potência normalizada do eletrodo **O2** sendo inferior ao controle. A f_m **29,78Hz** acarreta em uma potência superior na resposta do grupo **Epi**. captada, exceto nos eletrodos **O2** e **F4**, sendo inferior com significância estatística no primeiro. Nas medianas superiores do Grupo **Epi.**, **F3** e **C4** apresentam $p < 0,05$ (**Figura 17**).

O **ensaio C** evidencia uma tendência a inferioridade na potência normalizada das respostas do grupo **Epi.** em relação aos controles, quando submetidos a f_m **79,58Hz**. Em **F8** e **Pz** essa inferioridade é estatisticamente significativa. O estímulo com $f_m = 29,78Hz$ gera uma resposta com potência normalizada inferior em praticamente todos os eletrodos, sendo **Fp2** o único com significância (**Figura 17**).

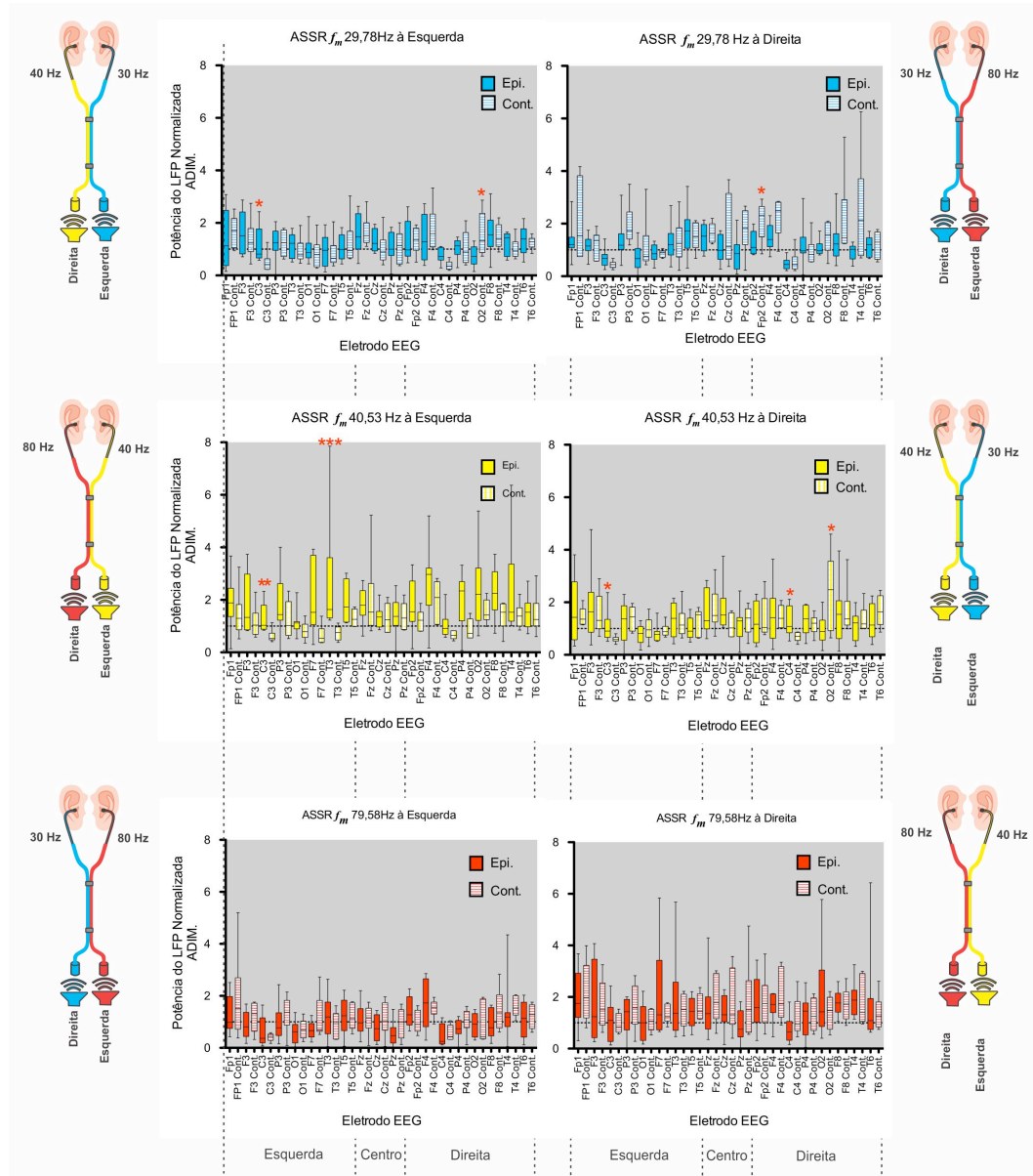


Figura 16: Comparação da Potência Normalizada do Sinal Epi. x Cont. em Cada Um dos Eletrodos do EEG.

Comparativo da potência normalizada nas frequências de **29,78** (azul), **40,53** (amarelo) e **79,58Hz** (vermelho), no período de estimulação auditiva (**32 a 328 seg.**), nos diferentes eletrodos do EEG do grupo **Epi.** ($n=8$) versus **Cont.** ($n=6$). Gráficos à direita representam o grupo **Epi.** e gráficos à esquerda o **Cont.** Eletrodos pares situados à direita do escalpo, ímpares à esquerda e com sufixo **Z** na linha média., no período de estimulação auditiva, Diferenças estatisticamente significativas no teste-U de Mann-Whitney são indicadas por asterisco. Resultados expressos como boxplot com as barras de erro correspondendo ao mínimo e máximo. Linha pontilhada identifica o valor de potência normalizada igual a 1 (μ). **ASSR f_m 29,78Hz à esquerda:** F3 x F3 Cont. (Mann-Whitney $U=6$, $p=0,02$). O2 x O2 Cont (Mann-Whitney $U=8$, $p=0,042$). **ASSR f_m 29,78Hz à direita:** Fp2 x Fp2 Cont. (Mann Whitney $U=8$, $p=0,0426$). **ASSR f_m 40,53Hz à esquerda:** C3 x C3 Cont. (Mann-Whitney $U=4$, $p=0,008$), T3 x T3 Cont. (Mann-Whitney $U=0$, $p=0,0007$). **ASSR f_m 40,53Hz à direita:** C3 x C3 Cont. (Mann Whitney $U=7$, $p=0,0243$). C4 x C4 Cont. (Mann Whitney $U=7$, $p=0,0243$). O2 x O2 Cont. (Mann Whitney $U=7$, $p=0,0243$).

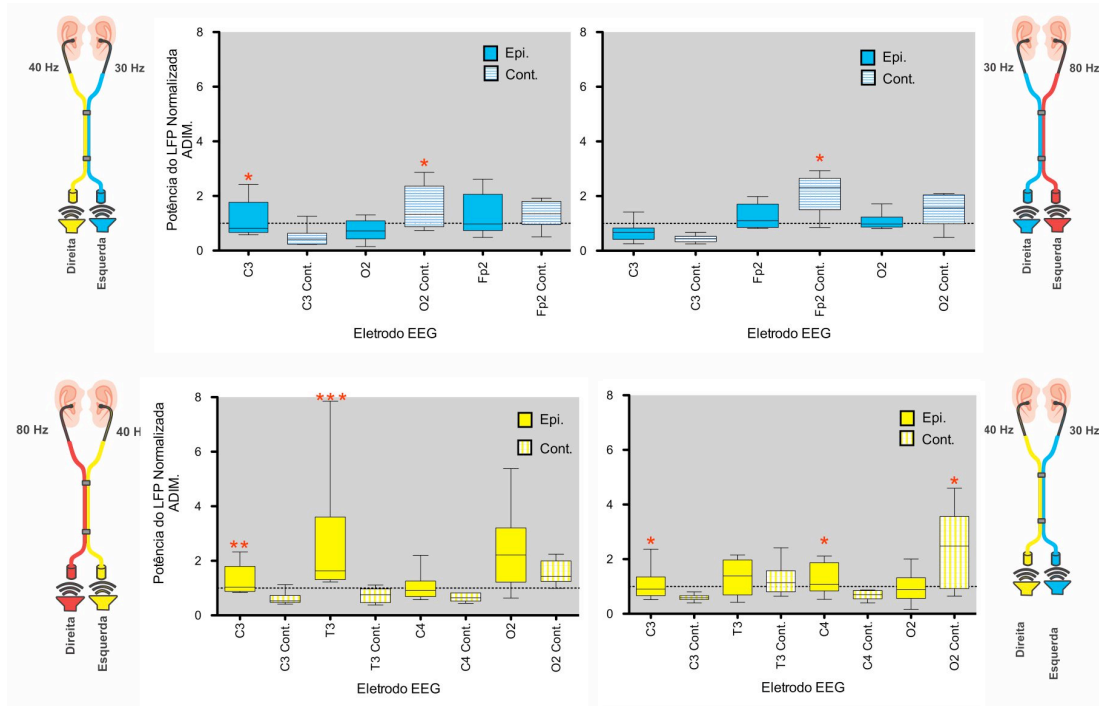


Figura 17: Eletrodos com Diferença Estatisticamente Significativa no Comparativo Epi. x Cont.

Representação dos eletrodos com diferença estatisticamente significativa nas frequências de **29,78** (azul) e **40,53Hz** (amarelo), nos diferentes eletrodos do EEG do grupo **Epi.** ($n=8$) versus **Cont.** ($n=6$), de acordo com o período de estimulação auditiva (**32 a 328 seg**). Gráficos à direita representam o grupo **Epi.** e gráficos à esquerda o **Cont.** Eletrodos pares situados à direita do escalpo, ímpares à esquerda e com sufixo **Z** na linha média. Diferenças estatisticamente significativas no teste-U de Mann-Whitney são indicadas por asterisco. Resultados expressos como boxplot com as barras de erro correspondendo ao mínimo e máximo. Linha pontilhada identifica o valor de potência normalizada igual a 1 (μ). f_m **29,78Hz à esquerda:** F3 x F3 Cont. (Mann-Whitney $U=6$, $p=0,02$). O2 x O2 Cont (Mann-Whitney $U=8$, $p=0,042$). f_m **29,78Hz à direita:** Fp2 x Fp2 Cont. (Mann-Whitney $U=8$, $p=0,0426$). f_m **40,53Hz à esquerda:** C3 x C3 Cont. (Mann-Whitney $U=4$, $p=0,008$), T3 x T3 Cont. (Mann-Whitney $U=0$, $p=0,0007$). f_m **40,53Hz à direita:** C3 x C3 Cont. (Mann-Whitney $U=7$, $p=0,0243$). C4 x C4 Cont. (Mann-Whitney $U=7$, $p=0,0243$). O2 x O2 Cont. (Mann-Whitney $U=7$, $p=0,0243$). As estimulações com f_m **79,58Hz**, não estão representadas visto que não apresentaram diferença estatística entre **Epi.** e **Cont.**

5.6. POTÊNCIA DAS ASSR E DEMAIS FAIXAS DE FREQUÊNCIA DO EEG

Devido a diferença estatística entre os grupos **Epi.** e **Cont.** e consistência no aumento da potência do sinal nas séries de estimulação, os canais correspondente ao eletrodo **T3** e **FP2** foram selecionados para análise da potência das diversas faixas de frequência do EEG e das ASSR testadas. O registro do eletrodo **T3** foi selecionado no ensaio **A** ($f_m = 40\text{Hz}$ à esquerda e 80Hz à direita) de **Fp2** no ensaio **C** ($f_m = 80\text{Hz}$ à esquerda e 30Hz à direita). O período avaliado foi do segundo **32 ao 328**. As frequências foram subdivididas conforme a tabela **Tabela 8**.

Não foi evidenciada diferença significativa entre o grupo **Epi.** e **Cont.** na análise de potência das frequências basais do EEG (representadas em cinza). A potência da ASSR de **40Hz** (amarela) foi estatisticamente superior ao grupo controle e a de **30Hz** (Azul) foi inferior ao mesmo (**Figura 18 e Figura 19**).

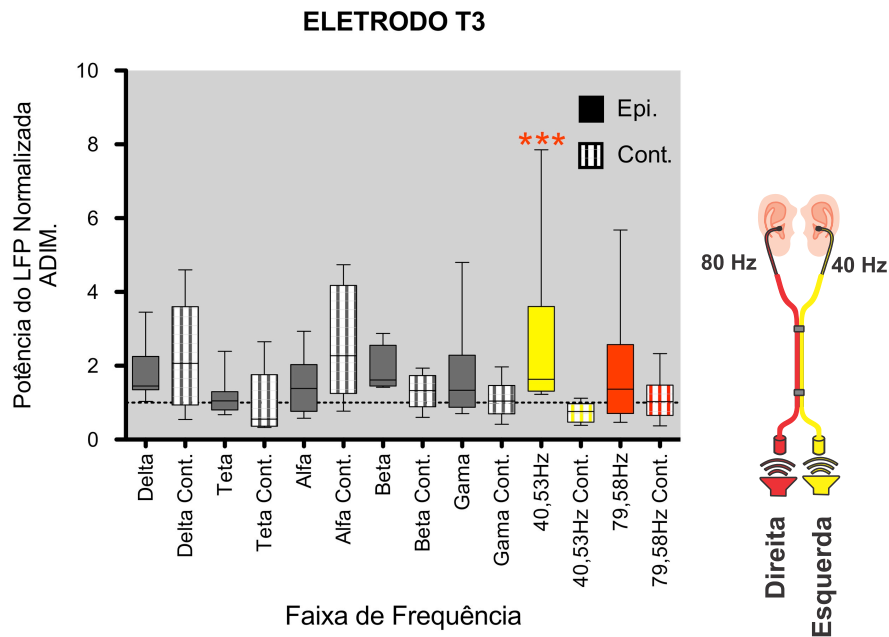


Figura 18: Comparação da Potência no canal T3 das Diferentes Faixas de Frequência do EEG entre Epi. e Cont. submetidos ao Ensaio A do Protocolo 2.

Comparativo da Potência Normalizada nas diferentes faixas de frequência do EEG (**delta, teta, alfa, beta e gama**) e nas frequências das ASSR **40,53** (amarelo) e **79,58Hz** (vermelho), no período de estimulação auditiva (**32 a 328 seg.**), de grupo **Epi** (n=8) x **Cont.** (n=6). Não Epilépticos. Diferenças estatisticamente significativas no teste-U de Mann-Whitney são indicadas por asterisco. **ASSR f_m 40,53Hz Epi x Cont.** (Mann Whitney U=5, $p = 0,0063$). Resultados expressos em boxplot mediana, mínimo e máximo. Linha pontilhada identifica o valor de potência normalizada igual a 1 (μm).

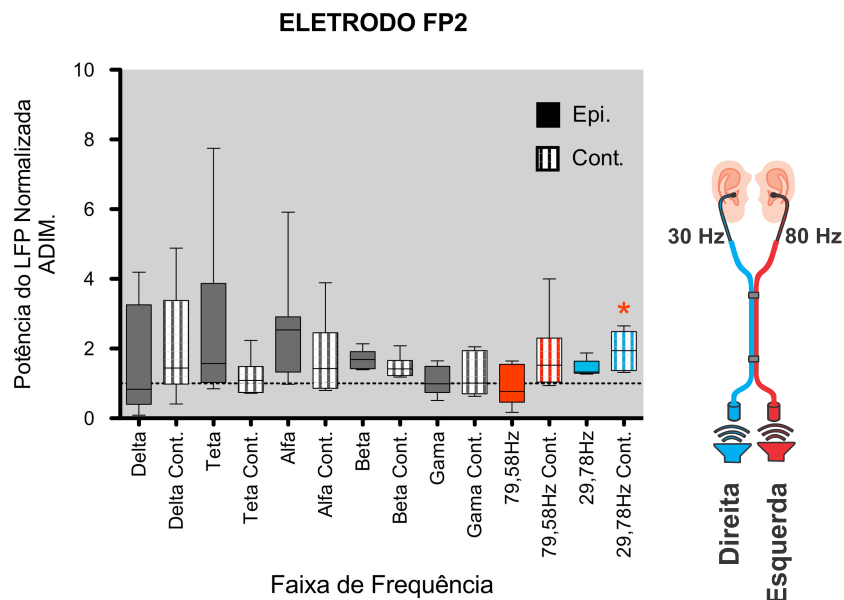


Figura 19: Comparação da Potência no Canal FP2 nas Diferentes Faixas de Frequência do EEG entre Epi. e Cont. submetidos ao Ensaio C do Protocolo 2.

Comparativo da Potência Normalizada nas diferentes faixas de frequência do EEG (**delta, teta, alfa, beta e gama**) e nas frequências das ASSR **40,53** (amarelo) e **29,78Hz** (azul), no período de estimulação auditiva (**32 a 328 seg.**), de pacientes do Grupo **Epi** (n=8) x **Cont.** (n=6). Diferenças estatisticamente significativas no teste-U de Mann-Whitney são indicadas por asterisco. **ASSR f_m 29,78Hz Epi x Cont.** (Mann Whitney U=7, $p = 0,0293$). Resultados expressos em mediana, mínimo e máximo. Linha pontilhada identifica o valor de potência normalizada igual a 1 (μm).

5.7. DISTRIBUIÇÃO TOPOGRÁFICA DAS ASSR

Os dados do grupo **Cont.** demonstram que a estimulação auditiva com **AM**, está associada a um aumento de potência na frequência da fm, sendo esse incremento mais evidente nos eletrodos frontais, temporal e occipitais. Independente do lado estimulado. No Grupo **Epi** o aumento na potência do lado esquerdo com a estimulação auditiva e reverteu a assimetria.

5.8. ESTABILIDADE DA FASE DOS LFP'S NA FREQUÊNCIA DAS ASSR

A análise do PLV apresentou valores extremamente baixos em ambos os grupos **Epi.** e **Cont.** Na **Figura 20** estão os valores de PLV normalizado obtidos em cada canal analisando o período de estimulação auditiva (**35 à 325s**). Os detalhes dos LFP's que apresentaram diferença estatisticamente significativa (**Figura 21**), demonstram que os valores de PLV foram superiores no grupo controle porém como os valores absolutos são muito pequenos, tal fato sugere ausência de plausibilidade fisiológica para esse achado.

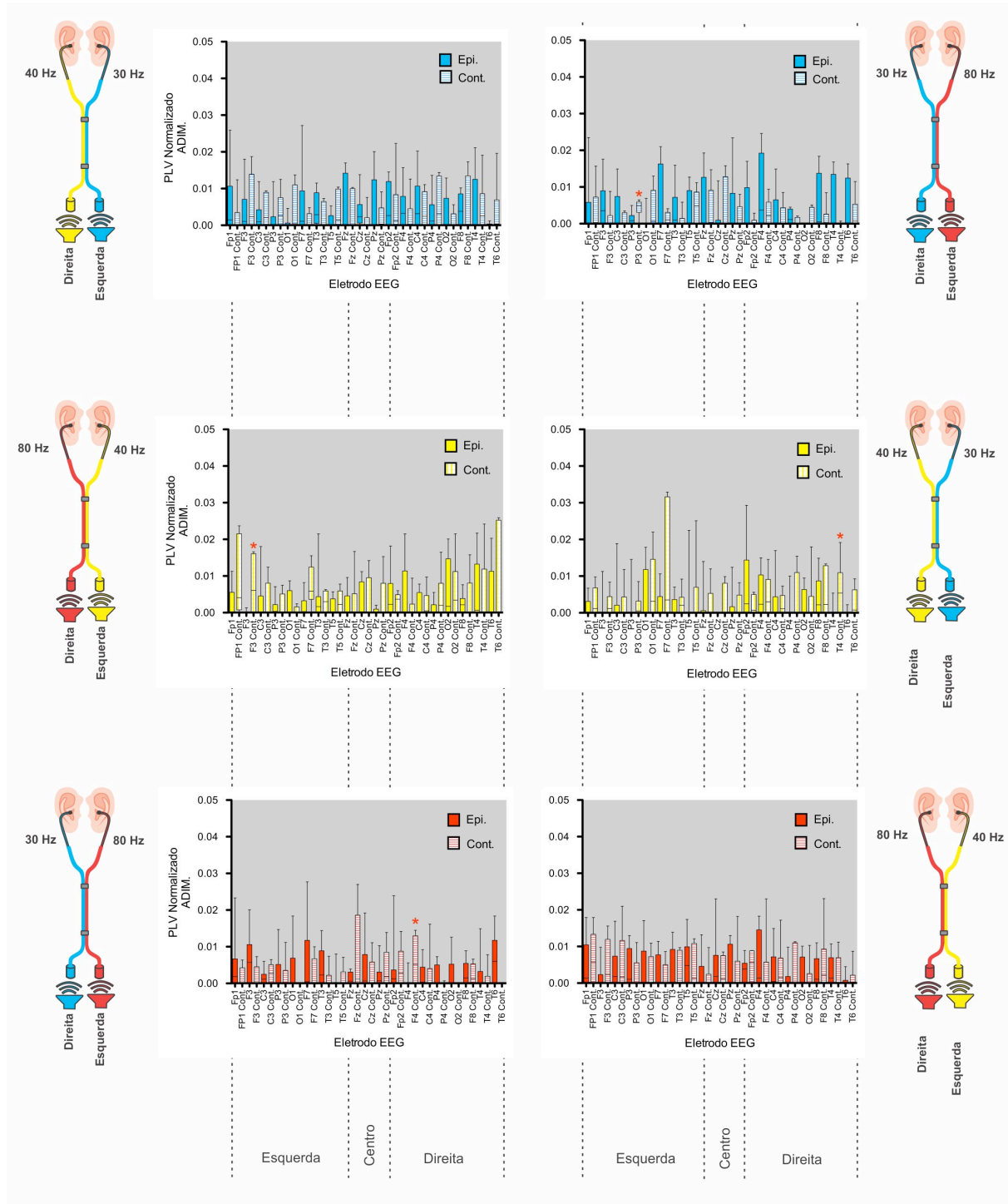


Figura 20: Comparativo do PLV Normalizado do Grupo Cont. x Epi. durante o período de estimulação auditiva.

Comparação do Phase Locking Value (PLV) nas frequências das respectivas f_m 29,78 (azul), 40,53 (amarelo) e 79,58 Hz (vermelho), no período de estimulação auditiva (35 a 335 seg.), nos diferentes eletrodos do EEG do grupo Epi. (n=8) x Cont. (n=6). Gráficos à direita representam estimulação auditiva na orelha direita, e gráficos à esquerda estímulo ipsilateral. Eletrodos pares situados à direita do escalpo, ímpares à esquerda e com sufixo Z na linha média., no período de estimulação auditiva, Diferenças estatisticamente significativas no teste-U de Mann-Whitney são indicadas por asterisco. Resultados expressos como boxplot com as barras de erro correspondendo ao mínimo e máximo. f_m 29,78 Hz à direita P3 Epi x P3 Cont., (Mann-Whitney U=8,5, $p = 0,05$). f_m 40,53 Hz à direita T3 Epi x T3 Cont., (Mann-Whitney U=8,5, $p = 0,05$). f_m 40,53 Hz à esquerda F3 Epi x F3 Cont., (Mann-Whitney U=10, $p = 0,0422$). f_m 79,58 Hz à direita F4 Epi x F4 Cont., (Mann-Whitney U=10, $p = 0,0422$).

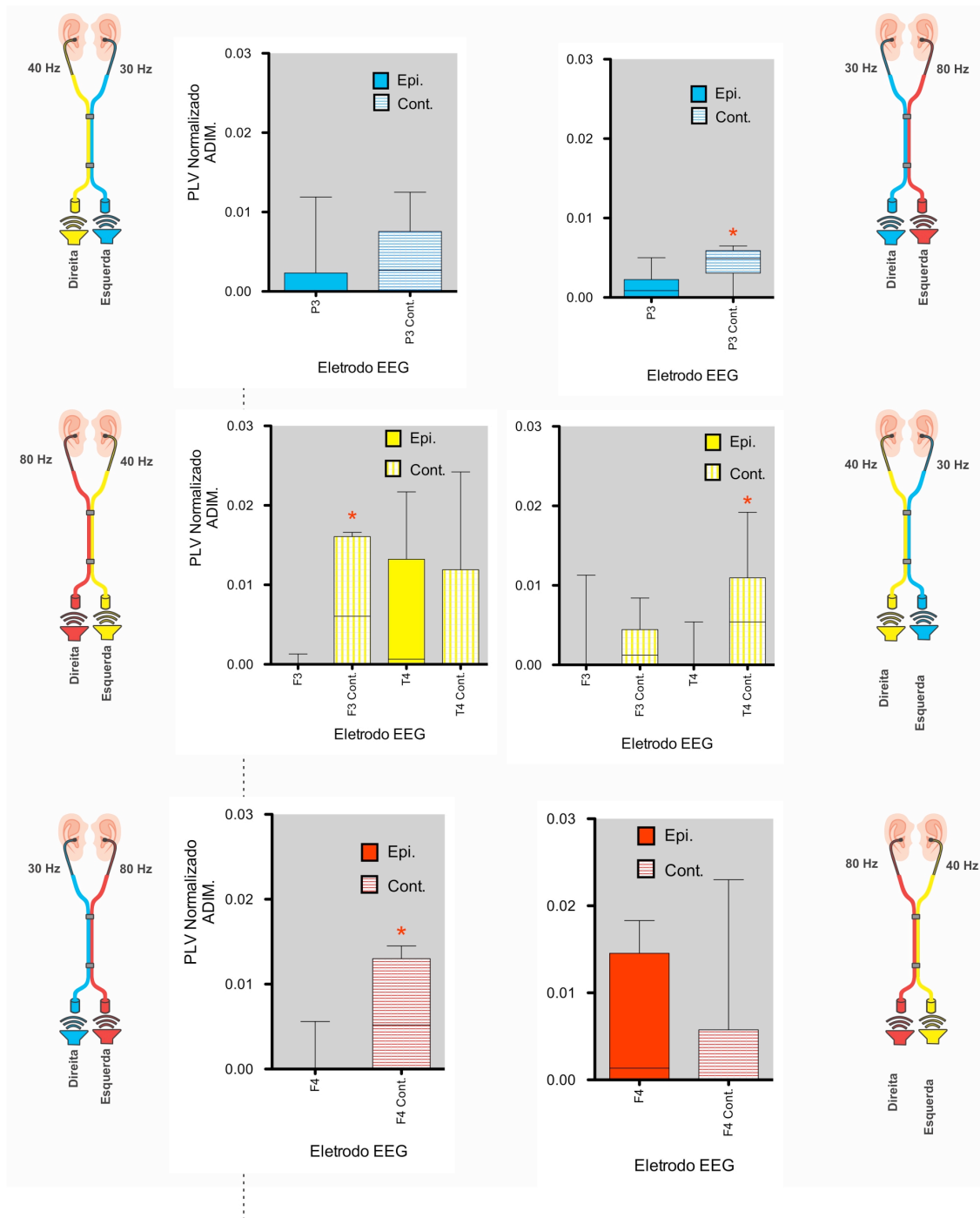


Figura 21: Canais Com Diferença Estatística na comparação do PLV Entre os Grupos Epi. e Cont.

Canais com diferença estatística nos valores do Phase Locking Value (PLV), nas frequências das respectivas f_m 29,78 (azul), 40,53 (amarelo) e 79,58 Hz (vermelho), no período de estimulação auditiva (35 a 335 seg.), nos diferentes eletrodos do EEG do grupo Epi. (n=8) x Cont. (n=6). Gráficos à direita representam estimulação auditiva na orelha direita, e gráficos à esquerda estímulo ipsilateral. Eletrodos pares situados à direita do escalpo, ímpares à esquerda e com sufixo Z na linha média., no período de estimulação auditiva, Diferenças estatisticamente significativas no teste-U de Mann-Whitney são indicadas por asterisco. Resultados expressos como boxplot com as barras de erro correspondendo ao mínimo e máximo. f_m 29,78 Hz à direita P3 Epi x P3 Cont., (Mann-Whitney U=8.5, $p = 0,05$). f_m 40,53 Hz à direita T3 Epi x T3 Cont., (Mann-Whitney U=8.5, $p = 0,05$). f_m 40,53 Hz à esquerda F3 Epi x F3 Cont., (Mann-Whitney U=10, $p = 0,0422$). f_m 79,58 Hz à direita F4 Epi x F4 Cont., (Mann-Whitney U=10, $p = 0,0422$).

5.9. ANÁLISE DE SUBGRUPOS

O grupo **Epi.** se mostrou heterogêneo em relação as etiologias, portanto a avaliação dos seus subgrupos, mesmo sem possibilidade de análise estatística tradicional, permite observar tendências particulares dessas entidades.

A estimulação auditiva contralateral ao foco nos casos de epilepsia de lobo temporal medial unilateral (**P02** e **P08**) apresenta resposta quase idênticas e apresenta o maior ganho de potência de todos os pacientes avaliados. Os principais eletrodos envolvidos são os temporais posteriores e fronto-polares a esquerda (hemisfério dominante e ipsilateral ao foco epiléptico). Nesses casos ocorre uma inversão da assimetria da resposta com o maior ganho de potência na frequência da ASSR do lado esquerdo, independente do lado estimulado. A paciente submetida a AHS a esquerda (**P08**) tem padrão de resposta similar aos controles quando a estimulação é contralateral ao lado da ressecção. **P07** com crises temporais bilaterais e em tratamento com VNS apresentou resposta semelhante aos controles com a estimulação do hemisfério não dominante e no geral uma potência bem inferior aos outros paciente com acometimento do lobo temporal.

O subgrupo de epilepsias generalizadas preserva a assimetria hemisférica quanto as potências na faixa de frequência da ASSR e mantém o mesmo padrão de distribuição topográfica da resposta independente do lado estimulado assim como observado nos controles.

6. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos com o sistema de estimulação auditiva associado ao VEEG foram adequadamente validados pelo protocolo 1, com geração e detecção das ASSR de satisfatória e consistente em ambos os grupos experimentais. Esse fato é sustentado pelo aumento consistente nas potências normalizadas com boa reprodutibilidade entre os diversos ensaios realizados.

Os critérios de seleção dos grupos permitiram uma restrição importante de fatores de confusão e apresentaram uma taxa de exclusão dos participantes de 22%, o principal responsável pela retirada de participantes do estudo foi a presença de artefatos no EEG pré-estímulo auditivo, o que pode ser evitado utilizando um período maior de registro nessa fase.

No grupo de indivíduos não epiléticos a estimulação com **AM** para obtenção da ASSR acarretou em um aumento da energia do sinal na banda de frequência da f_m , que predomina nos eletrodos frontais e temporo-occipitais. Há uma assimetria na potência normalizada em todas as f_m testadas, com um incremento de potência superior nos eletrodos posicionados à direita. A cóclea estimulada não interfere no padrão da assimetria da resposta cortical, o que demonstra que a ASSR não é gerada unicamente pela atividade dos neurônios do córtex auditivo primário, reforçando a teoria do acoplamento de circuitos oscilatórios na gênese da mesma.

Comparando a potência normalizada na frequência das ASSR geradas por f_m de 20,78 e 40,53Hz no grupo **Epi** e **Cont.**, detectou-se um aumento estatisticamente significativo da energia do sinal nos pacientes epiléticos. Essa significância foi superior no eletrodo **T3** quando da f_m de **40,53 Hz** à esquerda e em **Fp2**, quando da f_m de **29,78Hz a direita**. A superioridade da frequência de **40 Hz** para detecção da ASSR já foi demonstrada previamente na literatura (Picton, Dauman, *et al.*, 1987; Picciotti *et al.*, 2012). Até o presente momento, a detecção de alterações significativas em pacientes epiléticos através de potenciais evocados auditivos só foi demonstrada no período pós-ictal (Abubakr e Wambacq, 2003). O que demonstra que o uso da ASSR pode ser uma ferramenta útil no diagnóstico de indivíduos epiléticos no período interictal.

Durante o estímulo auditivo com o **AM** as faixas de frequência basal do EEG (delta, teta, alfa, beta e gama) não apresentaram diferença entre os grupos experimentais. Isso demonstra que o nível de consciência dos indivíduos avaliados foi semelhante, descartando a influência dessa variável na obtenção das ASSR, o que é descrito previamente (Picciotti *et al.*,

2012). Além disso, descarta a contaminação da faixa gama como responsável pelo aumento da energia na frequência das ASSR. A justificativa para o aumento na potência das demais faixas de frequência não foi objeto do presente estudo.

A análise da distribuição topográfica dos componentes das ASSR permite concluir que existem diferenças entre epiléticos e não epiléticos nos principais LFP's geradores das respostas. A heterogeneidade do grupo experimental, composto por indivíduos com crises focais, generalizadas e de múltiplas topografias de foco epilético, associada ao n reduzido, não permitem avaliar estatisticamente alterações topográficas específicas dos circuitos geradores das ASSR em diferentes subgrupos. A análise dos dados de potência individuais comparados ao grupo Cont., permite fazer algumas inferências. A estereotipia da topografia observada no mapa de frequência dos indivíduos com MTLE unilateral, com reversão da assimetria da resposta observada no grupo controle, bem como a resposta similar aos controles quando da estimulação contralateral ao foco após tratamento com AHS, demonstra um provável potencial lateralizatório da ASSR na investigação do foco epilético nessa etiologia de epilepsia.

A elevada variância de fase, avaliada pelo PLV, na frequência da ASSR obtida com todas as f_m em ambos os grupos, demonstra que em nosso protocolo não foi possível avaliar esse fator de forma satisfatória. Causas prováveis para tal fato são relação sinal ruído, ausência de seleção para exclusão de artefatos em cada janela temporal do cálculo do PLV e a frequência de amostragem utilizada (apesar de satisfatória nas f_m menores, tem uma sensibilidade reduzida para frequências elevadas como 80Hz e é menor se comparada as frequências utilizadas nos estudos de ASSR para análise auditiva).

As perturbações no acoplamento e variância da fase evidenciada em modelos animais de epilepsia (WAR)(Pinto, 2014) e outras patologias, reforçam que a não detecção de alterações significativas em nosso estudo é provavelmente secundária a fatores analíticos e pré analíticos do método.

O estudo da atividade neuronal na faixa de frequência gama tem ganhado destaque devido a sua relação com processos cognitivos e patológicos, portanto a identificação de alterações na ASSR evocada por uma AM com $f_m = 40 \text{ Hz}$ e demais frequências dessa faixa significa uma nova forma de avaliar, diagnosticar e eventualmente tratar as epilepsias e comorbidades associadas.

Como citado na introdução, esquizofrênicos apresentam uma redução na amplitude das ASSR de **40Hz** e redução do acoplamento de fase, sendo que essas alterações são correlacionadas ao déficit cognitivo e síndrome de dissociação. A relação de fase entre

circuitos neurais oscilatórios distantes tem sido responsabilizada pela interação entre esses circuitos durante o processamento sensorial. Tais fatos sugerem que mudança de fase das oscilações de um LFP é um mecanismo de processamento “top-down” (padrão de reconhecimento da informação sensitiva baseado nas informações contextuais) no direcionamento de informação pelos circuitos sensoriais (Lachaux *et al.*, 1999; Engel *et al.*, 2001).

O que propomos é que no período interictal da epilepsia, ao contrário da redução do processamento “*top-down*” evidenciada na esquizofrenia (que dificulta, por exemplo, o reconhecimento de mooney faces ou inversão visual da profundidade), ocorre uma exacerbação desse processo. Desta forma há um aumento na sincronização entre os diversos circuitos neurais oscilatórios que aumentam a amplitude da ASSR e o *entrainment* dos circuitos endógenos em comparação a indivíduos não epiléticos.

7. CONCLUSÕES

O sistema criado para estimulação auditiva é capaz de gerar **ASSR** de forma eficiente e as mesmas podem ser detectadas com a monitorização utilizada para o VEEG, sem a necessidade de alterações.

A f_m de 40,53Hz apresenta o maior incremento de potência e por conseguinte melhor detecção das respostas, se comparada as f_m de 79,58Hz e 40,53Hz.

A estimulação com **AM** com $f_m = 40,53\text{Hz}$ para obtenção da ASSR em pacientes epiléticos está associada a um aumento significativo da potência normalizada do sinal, se comparado a indivíduos não epiléticos.

A distribuição espacial dos componentes principais das ASSR pode ser modificada em pacientes com epilepsia se comparados a indivíduos normais, porém não foi possível detectar um padrão característico baseado no subgrupo da epilepsia (focal, generalizada ou por topografia).

A estabilidade da fase nas **ASSR** detectadas com o protocolo utilizado foi muito pequena em ambos os grupos (Epi. e Cont). Tal fato se deve provavelmente à insuficiência técnica do método utilizado, sendo necessárias correções e novas análises para conclusões satisfatórias.

Diferentemente dos potenciais auditivos transitórios, a **ASSR** foi capaz de detectar diferenças entre o grupo **Epi.** e **Cont.** no período interictal.

Tais achados demonstram o potencial da **ASSR** como biomarcador para testar (*probe*) um sistema epilético, com a vantagem de não ser um estímulo potencialmente epileptogênico.

Novos estudos com número superior de sujeitos experimentais, correções no método de análise de fase e divisão por subgrupos de epilepsia são necessários para definir critérios e a possibilidade de sua utilização como método preditor de crise, lateralização, marcador de resposta terapêutica ou manobra de sensibilização do EEG.

8. REFERÊNCIAS

- ABUBAKR, A.; WAMBACQ, I. The localizing value of auditory event-related potentials (P300) in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 4, n. 6, p. 692-701, Dec 2003. ISSN 1525-5050 (Print) 1525-5050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14698703> >.
- ADAMS, S. J. et al. Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. **Br J Psychiatry**, v. 192, n. 6, p. 464-9, Jun 2008. ISSN 0007-1250 (Print) 0007-1250 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18515901> >.
- ALVIM, M. K. M. et al. Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, p. n/a-n/a, 2016. ISSN 1528-1167. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13334> >.
- AZZENA, G. B. et al. Generation of human auditory steady-state responses (SSRs). I: Stimulus rate effects. **Hear Res**, v. 83, n. 1-2, p. 1-8, Mar 1995. ISSN 0378-5955 (Print) 0378-5955 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7607975> >.
- BABB, T. L. et al. Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. **J Neurosci**, v. 9, n. 7, p. 2562-74, Jul 1989. ISSN 0270-6474 (Print) 0270-6474 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2501460> >.
- BACA, C. B. et al. Psychiatric and medical comorbidity and quality of life outcomes in childhood-onset epilepsy. **Pediatrics**, v. 128, n. 6, p. e1532-43, Dec 2011. ISSN 1098-4275 (Electronic) 0031-4005 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22123895> >.
- BARRY, J. J. et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. **Epilepsy Behav**, v. 13 Suppl 1, p. S1-29, Jul 2008. ISSN 1525-5069 (Electronic) 1525-5050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502183> >.
- BATE H FAU - ELDRIDGE, P. et al. The seizure outcome after amygdalohippocampectomy and temporal lobectomy. **European Journal of Neurology**, n. 1468-1331 (Electronic), 2007.
- BELL, B. et al. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. **Nat Rev Neurol**, v. 7, n. 3, p. 154-64, Mar 2011. ISSN 1759-4766 (Electronic) 1759-4758 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304484> >.
- BELL, M. L. et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. **Epilepsia**, v. 50, n. 9, p. 2053-60, Sep 2009. ISSN 1528-1167 (Electronic) 0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389144> >.
- BERENS, P. CircStat: A MATLAB Toolbox for Circular Statistics. **Journal of Statistical Software; Vol 1, Issue 10 (2009)**, 09/23/ 2009. Disponível em: < <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v03i10> >

<http://dx.doi.org/10.18637/jss.v031.i10> >.

BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676-85, Apr 2010. ISSN 1528-1167 (Electronic) 0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20196795> >.

BERG, A. T. et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? **Neurology**, v. 60, n. 2, p. 186-90, Jan 28 2003. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12552028> >.

BERNHARDT, B. C. et al. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. **Neurology**, v. 74, n. 22, p. 1776-84, Jun 1 2010. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20513813> >.

BLUME, W. T. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. **Epilepsia**, v. 42, n. 9, p. 1212-8, Sep 2001. ISSN 0013-9580 (Print) 0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11580774> >.

BORGHETTI, D. et al. Mismatch negativity analysis in drug-resistant epileptic patients implanted with vagus nerve stimulator. **Brain Res Bull**, v. 73, n. 1-3, p. 81-5, Jun 15 2007. ISSN 0361-9230 (Print) 0361-9230 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499640> >.

BOZORG, A. M.; LACAYO, J. C.; BENBADIS, S. R. The yield of routine outpatient electroencephalograms in the veteran population. **J Clin Neurophysiol**, v. 27, n. 3, p. 191-2, Jun 2010. ISSN 1537-1603 (Electronic) 0736-0258 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20461015> >.

BRAGIN, A.; WILSON, C. L.; ENGEL, J., JR. Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. **Epilepsia**, v. 41 Suppl 6, p. S144-52, 2000. ISSN 0013-9580 (Print) 0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999536> >.

BUCKMASTER, P. S.; LEW, F. H. Rapamycin Suppresses Mossy Fiber Sprouting But Not Seizure Frequency in a Mouse Model of Temporal Lobe Epilepsy. **The Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 6, p. 2337-2347, 2011. Disponível em: < <http://www.jneurosci.org/content/31/6/2337.abstract> >.

BUZSAKI, G.; ANASTASSIOU, C. A.; KOCH, C. The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes. **Nat Rev Neurosci**, v. 13, n. 6, p. 407-20, Jun 2012. ISSN 1471-0048 (Electronic) 1471-003X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595786> >.

CHOI, H. et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. **JAMA**, v. 300, n. 21, p. 2497-505, Dec 3 2008. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19050193> >.

COSI, V. et al. Effect of vigabatrin (gamma-vinyl-GABA) on visual, brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in epileptic patients. **Eur Neurol**, v. 28, n. 1, p. 42-6, 1988. ISSN 0014-3022 (Print)
0014-3022 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3130253> >.

DELORME, A.; MAKEIG, S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. **J Neurosci Methods**, v. 134, n. 1, p. 9-21, Mar 15 2004. ISSN 0165-0270 (Print)
0165-0270 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15102499> >.

DRAKE, M. E., JR. et al. Effect of anti-epileptic drug monotherapy and polypharmacy on visual and auditory evoked potentials. **Electromyogr Clin Neurophysiol**, v. 29, n. 1, p. 55-8, Jan-Feb 1989. ISSN 0301-150X (Print)
0301-150X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2702959> >.

ENGEL, A. K.; FRIES, P.; SINGER, W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. **Nat Rev Neurosci**, v. 2, n. 10, p. 704-16, Oct 2001. ISSN 1471-003X (Print)
1471-003X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584308> >.

ENGEL, J., JR. et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. **JAMA**, v. 307, n. 9, p. 922-30, Mar 7 2012. ISSN 1538-3598 (Electronic)
0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396514> >.

ENGEL, J. et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. **Neurology**, v. 60, n. 4, p. 538-547, February 25, 2003 2003. Disponível em: < <http://www.neurology.org/content/60/4/538.abstract> >.

ENGEL, J. J.; WILLIAMSON, P. D.; WIESER, H.-G. Mesial Temporal Lobe Epilepsy. In: JR., J. E.; PEDLEY, T., *et al* (Ed.). **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. 2nd. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2008. p.2479-2486.

FERNANDES, J. G. et al. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. **Epilepsia**, v. 33, n. Suppl 3, p. S132, 1992.

FISHER, R. S. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-2, Apr 2005. ISSN 0013-9580 (Print)
0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15816939> >.

FRENCH, J. A. Refractory epilepsy: clinical overview. **Epilepsia**, v. 48 Suppl 1, p. 3-7, 2007. ISSN 0013-9580 (Print)
0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316406> >.

GALAMBOS, R.; MAKEIG, S.; TALMACHOFF, P. J. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 78, n. 4, p. 2643-7, Apr 1981. ISSN 0027-8424 (Print)
0027-8424 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6941317> >.

Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. **Epilepsia**, v. 34, n. 4, p. 592-596, 1993. ISSN 1528-1167. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x> >.

Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, v. 39, n. 12, p. 1375-6, Dec 1998. ISSN 0013-9580 (Print) 0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9860078> >.

HAMM, J. P.; GILMORE, C. S.; CLEMENTZ, B. A. Augmented gamma band auditory steady-state responses: support for NMDA hypofunction in schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 138, n. 1, p. 1-7, Jun 2012. ISSN 1573-2509 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542616> >.

HANEEF, Z. et al. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. **Neurology**, v. 75, n. 8, p. 699-704, Aug 24 2010. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733145> >.

HARA, K. et al. Mismatch negativity for speech sounds in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 23, n. 3, p. 335-41, Mar 2012. ISSN 1525-5069 (Electronic) 1525-5050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22377331> >.

HASHIGUCHI, K. et al. Utility of 3-T FLAIR and 3D short tau inversion recovery MR imaging in the preoperative diagnosis of hippocampal sclerosis: Direct comparison with 1.5-T FLAIR MR imaging. **Epilepsia**, v. 51, n. 9, p. 1820-1828, 2010. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02685.x> >.

HECIMOVIC, H. et al. Depression but not seizure factors or quality of life predicts suicidality in epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 24, n. 4, p. 426-9, Aug 2012. ISSN 1525-5069 (Electronic) 1525-5050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22683245> >.

HIROSE, Y. et al. Changes in the duration and frequency of deviant stimuli engender different mismatch negativity patterns in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 31, p. 136-42, Feb 2014. ISSN 1525-5069 (Electronic) 1525-5050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412859> >.

IMMONEN, A. et al. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 51, n. 11, p. 2260-9, Nov 2010. ISSN 1528-1167 (Electronic) 0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175607> >.

JIRUSKA, P. et al. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses. **J Physiol**, v. 591, n. Pt 4, p. 787-97, Feb 15 2013. ISSN 1469-7793 (Electronic) 0022-3751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23184516> >.

JIRUSKA, P. et al. Epileptic high-frequency network activity in a model of non-lesional temporal lobe epilepsy. **Brain**, v. 133, n. Pt 5, p. 1380-90, May 2010. ISSN 1460-2156 (Electronic)

0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400525> >.

JONES, J. E. et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 4 Suppl 3, p. S31-8, Oct 2003. ISSN 1525-5050 (Print)

1525-5050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14592638> >.

KANNER, A. M. Psychosis of Epilepsy: A Neurologist's Perspective. **Epilepsy Behav**, v. 1, n. 4, p. 219-227, Aug 2000. ISSN 1525-5069 (Electronic)

1525-5050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609438> >.

_____. Depression and epilepsy: A bidirectional relation? **Epilepsia**, v. 52 Suppl 1, p. 21-7, Jan 2011. ISSN 1528-1167 (Electronic)

0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21214536> >.

KASTELEIJN-NOLST TRENITE, D. et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. **Epilepsia**, v. 53, n. 1, p. 16-24, Jan 2012. ISSN 1528-1167 (Electronic)

0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22091642> >.

KREUZ, T. et al. Measuring synchronization in coupled model systems: A comparison of different approaches. **Physica D: Nonlinear Phenomena**, v. 225, n. 1, p. 29-42, 1/1/ 2007. ISSN 0167-2789.

Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167278906003836> >.

KWAN, P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v. 51, n. 6, p. 1069-77, Jun 2010. ISSN 1528-1167 (Electronic)

0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889013> >.

LACHAUX, J. P. et al. Measuring phase synchrony in brain signals. **Hum Brain Mapp**, v. 8, n. 4, p. 194-208, 1999. ISSN 1065-9471 (Print)

1065-9471 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619414> >.

LAMBERT, M. V.; ROBERTSON, M. M. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. **Epilepsia**, v. 40 Suppl 10, p. S21-47, 1999. ISSN 0013-9580 (Print)

0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10609603> >.

LEE, D. H. et al. MR in temporal lobe epilepsy: analysis with pathologic confirmation. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 19, n. 1, p. 19-27, Jan 1998. ISSN 0195-6108 (Print)

0195-6108 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9432153> >.

LEWIS, D. A.; HASHIMOTO, T.; VOLK, D. W. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. **Nat Rev Neurosci**, v. 6, n. 4, p. 312-24, Apr 2005. ISSN 1471-003X (Print)

1471-003X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15803162> >.

LI, L. M. et al. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. **Brain**, v. 122, n. 5, p. 799-805, 05/01 1999. Disponível em: <

<http://brain.oxfordjournals.org/content/122/5/799.abstract> >.

LIN, Y. Y. et al. Plastic phase-locking and magnetic mismatch response to auditory deviants in temporal lobe epilepsy. **Cereb Cortex**, v. 17, n. 11, p. 2516-25, Nov 2007. ISSN 1047-3211 (Print)

1047-3211 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17204819> >.

LINDEN, R. D. et al. Human auditory steady-state evoked potentials during selective attention. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 66, n. 2, p. 145-59, Feb 1987. ISSN 0013-4694 (Print)

0013-4694 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2431879> >.

LONGO, B. M.; MELLO, L. E. Supragranular mossy fiber sprouting is not necessary for spontaneous seizures in the intrahippocampal kainate model of epilepsy in the rat. **Epilepsy Res**, v. 32, n. 1-2, p. 172-82, Sep 1998. ISSN 0920-1211 (Print)

0920-1211 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9761318> >.

LUDERS, H. O. et al. The epileptogenic zone: general principles. **Epileptic Disord**, v. 8 Suppl 2, p. S1-9, Aug 2006. ISSN 1294-9361 (Print)

1294-9361 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012067> >.

LUONI, C. et al. Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. **Epilepsia**, v. 52, n. 12, p. 2181-91, Dec 2011. ISSN 1528-1167 (Electronic)

0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136077> >.

MAGANTI, R. K.; RUTECKI, P. EEG and epilepsy monitoring. **Continuum (Minneapolis)**, v. 19, n. 3 Epilepsy, p. 598-622, Jun 2013. ISSN 1538-6899 (Electronic)

1080-2371 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23739100> >.

MARGERISON, J. H.; CORSELLIS, J. A. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. **Brain**, v. 89, n. 3, p. 499-530, Sep 1966. ISSN 0006-8950 (Print)

0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5922048> >.

MARINO JR, R. et al. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 44, n. 2, p. 243-54, 1986.

MCNAMARA, J. O. Cellular and molecular basis of epilepsy. **J Neurosci**, v. 14, n. 6, p. 3413-25, Jun 1994. ISSN 0270-6474 (Print)

0270-6474 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8207463> >.

MEDEIROS, D. D. C.; MORAES, M. F. D. Focus on desynchronization rather than excitability: A new strategy for intraencephalic electrical stimulation. **Epilepsy & Behavior**, v. 38, p. 32-36, 2014. ISSN 1525-5050. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.034> >. Acesso em: 2016/04/08.

MILLER, J. W.; HAKIMIAN, S. Surgical treatment of epilepsy. **Continuum (Minneapolis)**, v. 19, n. 3 Epilepsy, p. 730-42, Jun 2013. ISSN 1538-6899 (Electronic)

1080-2371 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23739107> >.

MIYAJIMA, M. et al. Abnormal mismatch negativity for pure-tone sounds in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Res**, v. 94, n. 3, p. 149-57, May 2011. ISSN 1872-6844 (Electronic) 0920-1211 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367585> >.

MOURAUX, A.; IANNETTI, G. D. Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond. **Magn Reson Imaging**, v. 26, n. 7, p. 1041-54, Sep 2008. ISSN 0730-725X (Print) 0730-725X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18479877> >.

MURRAY, C. J. L. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2197-2223, 12/15/ 2012. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612616894> >. Acesso em: 2013/1/4/.

NADLER, J. V.; PERRY, B. W.; COTMAN, C. W. Selective reinnervation of hippocampal area CA1 and the fascia dentata after destruction of CA3-CA4 afferents with kainic acid. **Brain Res**, v. 182, n. 1, p. 1-9, Jan 20 1980. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7350980> >.

NIEDERMEYER, E.; LOPES DA SILVA, F. H. **Electroencephalography : basic principles, clinical applications, and related fields**. 5th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. xiii, 1309 p. ISBN 9780781751261 0781751268.

NIEMEYER, P. The transventricular amygdala-hippocampectomy in temporal lobe epilepsy. In: M., B. e P., B. (Ed.). **The temporal lobe epilepsy**. 482. Springfield, IL.: Charles C. Thomas, 1958. p.461-482.

PANJWANI, U. et al. Brainstem auditory evoked potentials in epileptics on different anti-epileptic drugs. **Indian J Physiol Pharmacol**, v. 40, n. 1, p. 29-34, Jan 1996. ISSN 0019-5499 (Print) 0019-5499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8864768> >.

PENFIELD, W.; JASPER, H. H. **Epilepsy and the functional anatomy of the human brain**. 1st. Boston,: Little, 1954. 896 p.

PFURTSCHELLER, G.; LOPES DA SILVA, F. H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. **Clin Neurophysiol**, v. 110, n. 11, p. 1842-57, Nov 1999. ISSN 1388-2457 (Print) 1388-2457 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10576479> >.

PICCIOTTI, P. M. et al. Steady state auditory evoked potentials in normal hearing subjects: evaluation of threshold and testing time. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec**, v. 74, n. 6, p. 310-4, 2012. ISSN 1423-0275 (Electronic) 0301-1569 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23258317> >.

PICTON, T. W.; DAUMAN, R.; ARAN, J. M. [Responses evoked in "steady state" in man by means of a sinusoidal frequency modulation]. **J Otolaryngol**, v. 16, n. 3, p. 140-5, Jun 1987. ISSN 0381-6605 (Print)
0381-6605 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3599166> >.

PICTON, T. W. et al. Potentials evoked by the sinusoidal modulation of the amplitude or frequency of a tone. **J Acoust Soc Am**, v. 82, n. 1, p. 165-78, Jul 1987. ISSN 0001-4966 (Print)
0001-4966 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3624637> >.

PILLAI, J.; SPERLING, M. R. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. **Epilepsia**, v. 47 Suppl 1, p. 14-22, 2006. ISSN 0013-9580 (Print)
0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17044820> >.

PINTO, H. P. P. **AVALIAÇÃO DA VIA ACÚSTICA ATRAVÉS DE RESPOSTAS AUDITIVAS EVOCADAS EM REGIME PERMANENTE NOS RATOS WISTAR AUDIOGÊNICOS** Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Biofísica, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 71f. 2014

REGAN, D. An effect of stimulus colour on average steady-state potentials evoked in man. **Nature**, v. 210, n. 5040, p. 1056-7, Jun 4 1966a. ISSN 0028-0836 (Print)
0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5914904> >.

_____. Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 20, n. 3, p. 238-48, Mar 1966b. ISSN 0013-4694 (Print)
0013-4694 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4160391> >.

REZENDE, G. H. S. et al. Protein-caloric dietary restriction inhibits mossy fiber sprouting in the pilocarpine model of TLE without significantly altering seizure phenotype. **Epilepsy Research**, v. 117, p. 85-89, 2015. ISSN 0920-1211. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2015.08.011> >. Acesso em: 2016/04/21.

SALINSKY, M.; KANTER, R.; DASHEIFF, R. M. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. **Epilepsia**, v. 28, n. 4, p. 331-4, Jul-Aug 1987. ISSN 0013-9580 (Print)
0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3622408> >.

SANTARELLI, R. et al. Generation of human auditory steady-state responses (SSRs). II: Addition of responses to individual stimuli. **Hear Res**, v. 83, n. 1-2, p. 9-18, Mar 1995. ISSN 0378-5955 (Print)
0378-5955 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7607994> >.

SANTOSHKUMAR, B. et al. Prevalence of benign epileptiform variants. **Clin Neurophysiol**, v. 120, n. 5, p. 856-61, May 2009. ISSN 1872-8952 (Electronic)
1388-2457 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362516> >.

SCHWARTZ, T. H.; BONHOEFFER, T. In vivo optical mapping of epileptic foci and surround inhibition in ferret cerebral cortex. **Nat Med**, v. 7, n. 9, p. 1063-7, Sep 2001. ISSN 1078-8956 (Print)

1078-8956 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533712> >.

SHINNAR, S. The new ILAE classification. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 715-7, Apr 2010. ISSN 1528-1167 (Electronic)

0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394644> >.

SILLANPAA, M.; SHINNAR, S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. **N Engl J Med**, v. 363, n. 26, p. 2522-9, Dec 23 2010. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175314> >.

SLOVITER, R. S. Possible functional consequences of synaptic reorganization in the dentate gyrus of kainate-treated rats. **Neurosci Lett**, v. 137, n. 1, p. 91-6, Mar 16 1992. ISSN 0304-3940 (Print)

0304-3940 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1625822> >.

SLOVITER, R. S.; DEMPSTER, D. W. "Epileptic" brain damage is replicated qualitatively in the rat hippocampus by central injection of glutamate or aspartate but not by GABA or acetylcholine. **Brain Res Bull**, v. 15, n. 1, p. 39-60, Jul 1985. ISSN 0361-9230 (Print)

0361-9230 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2862970> >.

SPENCER, K. M. et al. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 101, n. 49, p. 17288-93, Dec 7 2004. ISSN 0027-8424 (Print)

0027-8424 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546988> >.

SPENCER, K. M. et al. Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. **Biol Psychiatry**, v. 64, n. 5, p. 369-75, Sep 1 2008. ISSN 1873-2402 (Electronic)

0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400208> >.

STABA, R. J. et al. Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. **J Neurophysiol**, v. 88, n. 4, p. 1743-52, Oct 2002. ISSN 0022-3077 (Print)

0022-3077 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364503> >.

TAO, J. X. et al. Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes. **Epilepsia**, v. 46, n. 5, p. 669-76, May 2005. ISSN 0013-9580 (Print)

0013-9580 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857432> >.

TASS, P. et al. Detection of n:m Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography. **Physical Review Letters**, v. 81, n. 15, p. 3291-3294, 10/12/ 1998.

Disponível em: < <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.81.3291> >.

TELLEZ-ZENTENO, J. F.; DHAR, R.; WIEBE, S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. **Brain**, v. 128, n. Pt 5, p. 1188-98, May 2005. ISSN 1460-2156 (Electronic)

0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758038> >.

TELLEZ-ZENTENO, J. F.; HERNANDEZ-RONQUILLO, L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Res Treat**, v. 2012, p. 630853, 2012. ISSN 2090-1356 (Electronic) 2090-1348 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22957234> >.

THAMMAROJ, J.; SANTOSH, C.; BHATTACHARYA, J. J. The Hippocampus: Modern Imaging of its Anatomy and Pathology. **Practical Neurology**, v. 5, n. 3, p. 150-159, 06/01 2005. Disponível em: < <http://pn.bmj.com/content/5/3/150.abstract> >.

TRAYNELIS, S. F.; DINGLEDINE, R. Potassium-induced spontaneous electrographic seizures in the rat hippocampal slice. **J Neurophysiol**, v. 59, n. 1, p. 259-76, Jan 1988. ISSN 0022-3077 (Print) 0022-3077 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343603> >.

TRUCCOLO, W. et al. Single-neuron dynamics in human focal epilepsy. **Nat Neurosci**, v. 14, n. 5, p. 635-41, May 2011. ISSN 1546-1726 (Electronic) 1097-6256 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441925> >.

UHLHAAS, P. J.; SINGER, W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. **Neuron**, v. 52, n. 1, p. 155-68, Oct 5 2006. ISSN 0896-6273 (Print) 0896-6273 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015233> >.

WIEBE, S. et al. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 5, p. 311-318, 08/02 2012/07/21 2001. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200108023450501> >.

WITT, J.-A.; HELMSTAEDTER, C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. **Journal of Neurology**, v. 259, n. 8, p. 1727-1731, 2012// 2012. ISSN 1432-1459. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2> >.

ZHANG, L. et al. Distinct features of auditory steady-state responses as compared to transient event-related potentials. **PLoS One**, v. 8, n. 7, p. e69164, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23874901> >.

9. ANEXOS

9.1. FFT DO TESTE DE QUALIDADE DO SINAL

Figura 22: Potência do Sinal no canal T5 em Paciente Submetido ao Protocolo 1.

Potência do sinal (em $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) no canal T5 do EEG representada no domínio da frequência, utilizando a metodologia FFT, após aplicação de um filtro de frequência rejeita faixa (*notch filter*) 60 Hz, passa alta 01 Hz e passa baixa 100Hz. Registro de paciente único submetido ao ensaio A e B do protocolo experimental 1. A coluna da direita corresponde ao EEG do período 32 a 328 segundos. Seta amarela corresponde a pico de potência na frequência de 40,55 Hz. Seta vermelha representa pico de potência na frequência de 79,61Hz.

9.2. PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS AUDITIVAS EVOCADAS EM REGIME PERMANENTE NOS PACIENTES COM EPILEPSIA

Pesquisador: Marcio Flávio Dutra Moraes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 47223915.2.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.303.000

Apresentação do Projeto:

A epilepsia é responsável por 1% os encargos mundiais com saúde e acomete 0,5 a 1% da população sendo a prevalência maior em países em desenvolvimento como é o caso do Brasil.

O tratamento farmacológico é a escolha inicial para a maioria dos diversos tipos de epilepsia com eficácia aproximada de 60 a 80% segundo a literatura. A persistência de crises epilépticas aumenta o risco de acidentes, pode acarretar em atrofia cortical progressiva com declínio cognitivo, expõe o paciente ao risco de morte súbita inesperada associada à epilepsia (SUDEP), estando associada a uma mortalidade anual 1,59% superior a da população geral. Uma vez obtido sucesso no controle das crises há redução importante morbidade e a mortalidade retorna a níveis semelhantes ao da população geral.

Existem portanto inúmeros motivos que justificam a investigação e discussão de tratamentos alternativos ao farmacológico, quando o mesmo não proporciona a remissão total das crises epilépticas. Dentre essas modalidades destaca-se o tratamento cirúrgico.

O tratamento cirúrgico, em sua maioria, depende da identificação de um foco epiléptico passível de ressecção, sendo assim as epilepsias focais de etiologia estrutural [19] são as principais entidades nosológicas que se beneficiam do mesmo. A epilepsia de lobo temporal medial (ELTM) é a epilepsia focal mais comum e evoluiu de maneira frequente para farmacoresistência. Essas

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.303.000

características a tornam a etiologia de tratamento cirúrgico mais prevalente, sendo a eficácia dessa modalidade de tratamento comprovada por estudo prospectivo randomizado e controlado. A definição do provável foco epiléptico para ressecção cirúrgica depende da análise combinada da semiologia e múltiplos exames complementares como o vídeo- eletroencefalograma (VEEG), ressonância magnética (MRI), tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), registro eletroencefalográfico invasivo (eletrodos profundos, de forame oval, placas corticais e eletrocorticografia) e magnetoencefalografia (MEG). Quando a avaliação semiológica, por imagem, e eletrofisiológica são concordantes a indicação cirúrgica é consensual desde que não existam contraindicações sociais, psiquiátricas ou devido à eloquência da área a ser ressecada. Analisando especificamente a ELTM, quando a investigação pré-operatória identifica um dos lados como área epileptogênica, há indicação de ressecção cirúrgica (amigdaló-hipocampectomia seletiva ou lobectomia temporal), porém quando os dados são divergentes ou bilaterais os casos devem ser avaliados individualmente. Isto por que a ressecção bilateral é proscrita devido a seus efeitos cognitivos e comportamentais. Quando da optado pela ressecção do lado com alterações mais significativas os resultados são satisfatórios, porém discretamente inferiores aos casos convergentes e similares aos observados em epilepsias neocorticais. Apesar da comprovação dos benefícios do tratamento cirúrgico da ELTM farmacorresistente, o tempo de doença até a abordagem cirúrgica atualmente é de 22 anos com farmacorresistência comprovada há 10 (dez) anos em média. Esses dados permanecem inalterados mesmo após a criação de diretrizes que orientam cirurgia precoce nos casos farmacorresistentes. A divergência entre as recomendações da literatura científica e a prática no tratamento da ELTM pode ser justificada por diferentes hipóteses como o elevado custo da investigação pré-operatória e o desconhecimento dos pacientes, profissionais da atenção básica e nível secundário sobre essa possibilidade de tratamento. A utilização de métodos complementares que favoreçam um diagnóstico precoce e a definição sobre lateralização do foco epileptogênico pode reduzir o custo financeiro da investigação pré-operatória e auxiliar na abordagem cirúrgica com benefício na assistência ao paciente e no âmbito da saúde pública. Com o intuito de investigar de forma indireta as alterações de sincronização dos circuitos neurais em pacientes com ELTM, o autor propõe a utilização das respostas auditivas evocadas em regime permanente (RAERP) utilizando tons senoidais puros modulados em amplitude nos pacientes com epilepsia de lobo temporal farmacorresistente.

Critério de Inclusão:

- Casos: pacientes com diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, em investigação pré-operatória por vídeo-eletroencefalografia (VEEG) no Núcleo Avançado de Tratamento das

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.303.000

Epilepsias (NATE) do Hospital Felício Rocho. (N=12).

- Controles: pacientes voluntários da comunidade, sem histórico de epilepsia, neurocirurgia prévia, déficit auditivo, exposição ocupacional a ruído, doenças crônicas ou uso de medicações que sabidamente alteram o eletroencefalograma (EEG). (N=24).

Critério de Exclusão: neurocirurgia, cirurgia otológica, traumatismo cranioencefálico moderado/grave, déficit auditivo ou exposição ocupacional a ruído prévios. Alterações estruturais do conduto auditivo e ouvido médio a otoscopia, déficit cognitivo severo (avaliado pelo teste neuropsicológico) e alterações extratemporais na ressonância magnética que possam ser associadas a crises epiléticas.

Os arquivos com registro do EEG e frequências moduladoras são convertidos em formato European Data Format (.EDF) utilizando o software EDF Browser®. Um examinador que não participou da coleta de dados ou teve acesso aos dados/vídeo do paciente, utilizando a Biblioteca EEGLab® para o software MATLAB® da MathWorks®, avalia as latências para obtenção das respostas auditivas e para o acoplamento de fase entre as respostas captadas nos eletrodos temporais e a frequência moduladora para análise. Por ser tratar de variável paramétrica, independente com número de amostrar superior a 30 (trinta) indivíduos, os resultados serão comparados utilizando o teste t-student.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Investigar métodos de testar o hipersincronismo em circuitos neurais epiléticos e utilizá-los como preditores de crise epilética, lateralização do foco epilético e resposta a terapia farmacológica.

Objetivos Secundários: Comparar as latências para obtenção das respostas auditivas em regime permanente e o acoplamento de fase em pacientes com epilepsia de lobo temporal com indivíduos não epiléticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Existe um desconforto mínimo causado pelo som e uso do fone de ouvido. Os demais riscos são relacionados ao exame de vídeo- eletroencefalografia e não são alterados pela pesquisa.

Benefícios: Não existem garantias de que o paciente irá se beneficiar diretamente dos resultados, porém caso os resultados sejam positivos, será possível no futuro melhorar o tratamento dos pacientes com epilepsia de difícil controle.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 1.303.000

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas - UFMG.

Em relação ao trabalho existe relevância clínica uma vez que os resultados podem indicar redução no custo final e novas alternativas de tratamento. Devido ao hipersincronismo associado a gênese da epilepsia espera-se que com baixas frequências (20 Hz) moduladoras a latência até o acoplamento e obtenção das ASSR's seja inferior a dos controles. Em altas frequências (100Hz) a hiperexcitabilidade faz com que os casos apresentem respostas contínuas, não mais oscilando de acordo com a frequência moduladora.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pesquisa relevante para a área de Neurociências. O Hospital Felício Rocho/MG é coparticipante, sendo responsável Prof. Dr. José Mauricio Siqueira. Previsão de término da pesquisa em 2016.

Recomendações:

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação do projeto "AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS AUDITIVAS EVOCADAS EM REGIME PERMANENTE NOS PACIENTES COM EPILEPSIA" do Pesquisador Responsável Prof. Dr. Márcio Flávio Dutra Moraes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_529929.pdf	26/06/2015 12:53:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE RAERP Final assinado.pdf	26/06/2015 12:52:12		Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.303.000

Outros	Parecer Consubstanciado.pdf	26/06/2015 12:51:35		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_529929.pdf	02/06/2015 15:24:53		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto Final 02_06.pdf	02/06/2015 15:22:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Mestrado RAERP 2015.pdf	01/06/2015 20:21:52		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 29 de Outubro de 2015

Assinado por:

Telma Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

9.3. PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP HOSPITAL FELÍCIO ROCHO

HOSPITAL FELÍCIO
ROCHO/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS AUDITIVAS EVOCADAS EM REGIME PERMANENTE NOS PACIENTES COM EPILEPSIA

Pesquisador: Marcio Flávio Dutra Moraes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 47223915.2.3001.5125

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.393.805

Apresentação do Projeto:

Apresentação apropriada. Introdução, relevância do problema, metodologia e bibliografia descritas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo especificado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos especificados e esclarecidos, compatíveis com a metodologia proposta.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nota-se o pareamento em 1:2 de casos e controles, com um tamanho da amostra reduzido. Devido a especificidade do tema de estudo, a pequena amostragem pode ser aceita. Idealmente deve ser mostrado como o pesquisador chegou ao tamanho amostral.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória estão apropriados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Endereço: Avenida do Contorno, 9.530

Bairro: Barro Preto

CEP: 30.110-934

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3514-7626

Fax: (31)3514-7626

E-mail: cep@feliciorocho.org.br

HOSPITAL FELÍCIO ROCHO/MG



Continuação do Parecer: 1.393.805

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se a aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar ao CEP/HFR relatórios semestrais sobre o andamento do estudo e relatório final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_529929.pdf	26/06/2015 12:53:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE RAERP Final assinado.pdf	26/06/2015 12:52:12		Aceito
Outros	Parecer Consubstanciado.pdf	26/06/2015 12:51:35		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_529929.pdf	02/06/2015 15:24:53		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto Final 02_06.pdf	02/06/2015 15:22:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Mestrado RAERP 2015.pdf	01/06/2015 20:21:52		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 25 de Janeiro de 2016

Assinado por:
Selme Silqueira de Matos
(Coordenador)

Endereço: Avenida do Contorno, 9.530

Bairro: Barro Preto

CEP: 30.110-934

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3514-7626

Fax: (31)3514-7626

E-mail: cep@feliciorocho.org.br

9.4. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: **Avaliação das respostas evocadas auditivas em regime permanente nos pacientes com epilepsia de lobo temporal.**

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS: Os motivos que nos levam a estudar as diferentes formas de epilepsia são o risco de lesões e o sofrimento causado por essas doenças aos seus portadores e familiares. A pesquisa se justifica para tentar melhorar os resultados do tratamento. O objetivo desse projeto é identificar diferentes formas de testar a chance do cérebro desenvolver crises convulsivas. Os dados para essa pesquisa serão coletados em uma entrevista durante a internação para realizar a vídeo-eletroencefalografia e uma pequena parte do exame, que já é gravado habitualmente, será utilizada para análise. No caso dos controles saudáveis os dados da entrevista serão coletados imediatamente antes da realização de vídeo-eletroencefalografia.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: Existe um desconforto mínimo causado pelo som e uso do fone de ouvido. Os demais riscos são relacionados ao exame de vídeo-eletroencefalografia e não são alterados pela pesquisa. Não existem garantias de que o paciente irá se beneficiar diretamente dos resultados, porém caso os resultados sejam positivos, será possível no futuro melhorar o tratamento dos pacientes com epilepsia de difícil controle.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: A participação na pesquisa não altera a investigação, realização do exame de vídeo-eletroencefalografia ou tratamento do paciente. A entrevista e o teste com o estímulo sonoro serão realizados durante 45 (quarenta e cinco) minutos podendo ser repetido uma vez durante o período de internação sem prolongar o mesmo. No caso dos voluntários saudáveis será realizada apenas uma análise de 40 (quarenta e cinco) minutos e não há riscos específicos visto que a vídeo-eletroencefalografia é um exame não invasivo e não há relatos de crises epiléticas desencadeadas por estímulo sonoro em indivíduos saudáveis.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O(s) pesquisador (es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da análise da vídeo-eletroencefalografia serão entregues para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Núcleo de Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais e outra será fornecida a

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS

DANOS: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. No caso você sofrer algum dano decorrente dessa pesquisa será prestada assistência médica necessária durante a internação hospitalar e em consultas ambulatoriais caso necessário.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE: Eu,

_____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O professor orientador Márcio Flávio Dutra Moraes e o pesquisador Sérgio Augusto Vieira Cançado certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei chamar a pesquisador Sérgio Augusto Vieira Cançado no telefone (31) 99216-0698 ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sito à Av. Antônio Carlos, 6627, 2^o andar, Unidade Administrativa II, Sala 2005, Campus Pampulha, telefax (31) 3409-4592, e-mail coep@prpq.ufmg.br, Belo Horizonte – MG, CEP 31270-901.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	Data
------	----------------------------	------

Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
------	---------------------------	------

Nome	Assinatura da Testemunha	Data
------	--------------------------	------