

Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

*Identificação dos Estados de Alerta e Sonolência  
Usando Teste  $F$  Espectral Aplicado a Sinais  
Pupilométricos*

Valciene Caroline Gonçalves Soares

Belo Horizonte, Junho, 2014.

Universidade Federal de Minas Gerais  
Escola de Engenharia  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

IDENTIFICAÇÃO DOS ESTADOS DE ALERTA E  
SONOLÊNCIA USANDO TESTE F ESPECTRAL  
APLICADO A SINAIS PUPILOMÉTRICOS

Valciene Caroline Gonçalves Soares

Dissertação de Mestrado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica.

Orientador: Danilo Barbosa Melges

Co-orientador: Carlos Julio Tierra-Criollo

Belo Horizonte -MG

Junho de 2014.

S676i

Soares, Valciene Caroline Gonçalves.

Identificação dos estados de alerta e sonolência usando Teste F Espectral aplicado a sinais pupilométricos [manuscrito] / Valciene Caroline Gonçalves Soares. – 2014.

79 f., enc.: il.

Orientador: Danilo Barbosa Melges.

Coorientador: Carlos Júlio Tierra-Criollo.

Dissertação (mestrado) Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia.

Anexos: f.79.

Bibliografia: f. 73-78.

1. Engenharia elétrica - Teses. 2. Pupilometria – Teses. I. Melges, Danilo Barbosa. II. Tierra-Criollo, Carlos Júlio. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Engenharia. IV. Título.

CDU: 621.3(043)

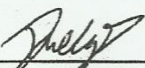
**"Identificação dos Estados de Alerta e Sonolência Usando  
Teste F Espectral Aplicado a Sinais Pupilométricos"**

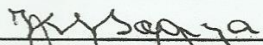
**Valciene Caroline Gonçalves Soares**

Dissertação de Mestrado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Elétrica.

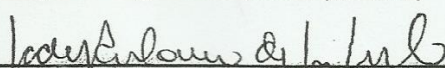
Aprovada em 04 de junho de 2014.

Por:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Danilo Barbosa Melges  
DEE (UFMG) - Orientador

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. John Kennedy Schettino de Souza  
Depto. Eletrônica (CEFET/MG)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Murilo Eugênio Duarte Gomes  
Depto. Eng. Eletrônica (UFMG)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Sady Antonio dos Santos Filho  
Eng. Elétrica (PUC-MG)

*“Assim como tu não sabes qual o caminho do vento, nem como se formam os ossos no ventre da mulher grávida, assim também não sabes as obras de Deus, que faz todas as coisas.”*

*Bíblia Sagrada; Eclesiastes 11:5*

# Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar ao meu Querido e Bom Deus, Arquiteto, que me concedeu a vida e a oportunidade de alcançar grandes sonhos.

Aos meus queridos pais, que me deram acima de tudo, seu amor compreensivo e paciente.

Aos irmãos Yasmini e Márcio, verdadeiros companheiros de caminhada e que também lutaram comigo quando necessário.

Ao meu querido Joel, pelo grande amor e pela compreensão.

Aos amigos de “longe e perto”, pelo apoio, carinho e motivação.

Aos amigos do NEPEB, que me acolheram carinhosamente e muito me ajudaram nesse período.

Aos meus orientadores Danilo e Carlos Julio, pela oportunidade de aprender, crescer e sobretudo por acreditarem em mim.

Ao professor John Kennedy Schetinno (CEFET/MG), à professora Sabine Pompeia e Giuliano Ginani da UNIFESP pela coleta de dados.

Ao CNPq, CAPES, FAPEMIG e Prpq/UFMG pelo apoio financeiro.

A todos aqueles que compartilham meus sonhos, e que acreditam em mim, a minha profunda gratidão.

# Resumo

O uso da pupilometria tem sido reportado em vários estudos como sendo um método alternativo aos atuais exames complexos e caros para avaliação de sonolência. Este exame baseia-se na análise do pupilograma que corresponde ao registro do diâmetro pupilar ao longo do tempo (Série Temporal do Diâmetro Pupilar - STDP). Devido às características do seu comportamento em diferentes condições de privação de sono, é possível empregar a STDP como medida fisiológica objetiva de estado de alerta. Durante a sonolência, o diâmetro pupilar tende a diminuir e a potência das oscilações de baixa frequência a aumentar. Assim, a proposta deste trabalho foi investigar a capacidade do Teste F espectral (TFE), técnica estatística de processamento de sinais no domínio da frequência, na diferenciação de estados de alerta e sonolência. Para tanto, sinais pupilométricos foram coletados (em parceria com o Departamento de Psicobiologia da UNIFESP) de 13 voluntários em sessões de 10 minutos, a cada 4 horas, durante um período de 36 horas de privação de sono, resultando em 10 sessões de STDP para cada indivíduo. As potências das STDP foram calculadas a partir do Periodograma de *Welch* e comparadas com a potência da primeira sessão (obtida às 8:00 h do primeiro dia de coleta após uma noite normal de sono), considerada referência de estado de alerta. Para análise inter-sessão, avaliou-se o percentual de voluntários para os quais houve aumento de potência nas sessões de análise (sessões 2 a 10) em relação à potência na referência (sessão 1). Posteriormente, estabeleceu-se a faixa de frequência mais adequada para diferenciar os estados de sonolência e alerta comparando-se a potência mediana nas sessões de análise com a da sessão de referência por meio do teste de Wilcoxon pareado para frequências até 0,8 Hz.

Além do estudo inter-sessão, foi realizada uma investigação intra-sessão para avaliar a evolução temporal do TFE, calculando-se três estimativas de TFE para uma mesma sessão de 10 minutos. Os resultados da análise inter-sessão mostraram que a partir da sessão 7 ocorreram os maiores percentuais de voluntários para os quais a potência foi estatisticamente maior que na sessão 1, com taxas acima de 90% para a maioria das frequências abaixo de 0,2 Hz. O teste de Wilcoxon evidenciou diferenças estatísticas entre potências medianas ( $p \leq 0,001$ ), obtidas para sessões a partir da sétima e frequências abaixo de 0,2 Hz. Na análise da evolução temporal, o percentual de voluntários para os quais houve diferença estatística em cada uma das sessões comparadas à primeira para a frequência de 0,0439 Hz (dentro da faixa de melhor diferenciação entre condições) não evidenciou nenhum padrão consistente de alteração de estado de alerta/sonolência para a casuística como um todo. Assim, os resultados sugerem o uso do Teste F Espectral (TFE) como técnica para diferenciar os estados de alerta e sonolência para períodos de privação de sono.

*Palavras-chave: Pupilometria, Teste F Espectral, Sonolência, Alerta, Potência.*



# Abstract

The use of pupillometry has been reported in several studies as an alternative method to current complex and expensive exams for sleepiness evaluation. This exam is based on the analysis of pupillogram which consists of recording pupil diameter variation (Time Serie of Pupil Diameter - TSPD). Due to its behavior at different conditions of sleep deprivation, the TSPD has been suggested as objective physiological measure for assessing the alertness level of an individual. During drowsiness, pupil diameter tends to decrease and the power of low frequency oscillations increases. Thus, this work aims at investigating the ability of Spectral F-Test (SFT), a frequency-domain statistical signal processing technique, to differentiate alertness and sleepiness states. For this purpose, pupillometric signals were recorded in the Psychobiology Department of UNIFESP) from 13 volunteers in 10 minutes-sessions every 4 hours, for a 36 hours-period of sleep deprivation, resulting in 10 TSPD records. The power of TSPD were calculated based on Welch Periodogram and compared with the first session power (obtained at 8 am of the first recording day after a normal night of sleep), considered as alertness reference. For inter-session analysis, the percentage of volunteers for whom the power of TSPD analysis (sessions 2-10) increased compared to the power of TSPD reference (session 1) was investigated. Then, the most suitable frequency range to differentiate the sleepiness and alertness states was established comparing the median power of TSPD in the analysis sessions with the reference by means of the Wilcoxon signed-rank test for frequencies up to 0.8 Hz. Besides of inter-session study, an intra-session investigation was performed to evaluate SFT time evolution, calculating three SFT

estimates for the same 10 minutes-session. The inter-session analysis results showed that from session 7 onwards occurred the highest percentages of volunteers for whom the power was statistically higher than in session 1, with rates above 90 % for the most frequencies below 0.2 Hz. The Wilcoxon test showed statistical differences between median powers ( $p \leq 0.001$ ), obtained from the seventh session and frequencies below 0.2 Hz. Hence, the results suggest the use of the Spectral F-Test (SFT) as a technique to differentiate the states of alertness and sleepiness during periods of sleep deprivation. For the time evolution analysis, the percentage of subjects for whom there were statistical difference for each session compared with the first for the frequency 0.0439 Hz ( within the range of better differentiating between conditions) did not show any consistent pattern of changes in alertness / drowsiness state for the whole casuistry.

*Keywords : Pupillometry, Spectral F-Test, Drowsiness, Alertness, Power.*

# Lista de Siglas e Abreviaturas

CFAR Constant False Alarm Rate

ECG Eletrocardiograma

EEG Eletroencefalograma

EMG Eletromiograma

EOG Eletro-oculograma

IMC Índice de Massa Corporal

LED Light Emitting Diode

MSLT Multiple Sleep Latency Test

NGL Núcleo Geniculado Lateral

NSQ Núcleo Supraquiasmático

PDR Pupil Diameter Ratio

PFR Pupillary Fatigue Ratio

PS Power Spectrum

PST Pupillographic Sleepness Test

PUI Pupillary Unrest Index

PVR Pupillary Variability Ratio

PVT Psychomotor Vigilance Test

REM Rapid Eyes Movement

RPL Reflexo Pupilar à Luz

SNA Sistema Nervoso Autônomo

SNC Sistema Nervoso Central

STDP Série Temporal de Diâmetro Pupilar

TFE Teste F Espectral

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

UNIFESP Universidade Federal de São Paulo

# Lista de Figuras

2.1	Anatomia geral do olho. À esquerda, vista frontal e lateral do olho; à direita, seção transversal do olho (Modificado de Bear et al., 2002).	23
2.2	Projeção da luz pelas camadas do olho até chegar aos fotorreceptores na retina (Modificado de Kandel et al., 2003).	24
2.3	Fotorreceptores do tipo cone e bastonete (Modificado de Bear et al., 2002).	25
2.4	Via de processamento de informação na retina (Modificado de Bear et al. 2002).	26
2.5	Vista da base do cérebro mostrando a projeção retinofugal (Modificado de Bear et al., 2002).	26
2.6	Projeção da retina para áreas visuais do tálamo, área pré-tectal e colículo superior (Modificado de Kandel et al., 2003).	27
2.7	A via do reflexo pupilar que provoca a constrição: a resposta consensual (Modificada de Kandel et al., 2003).	28
2.8	Localização do núcleo supraquiasmático (NSQ) (Modificado de Bear et al., 2002).	29
2.9	Localização da glândula pineal (Modificado de Bear et al., 2002).	30
2.10	Estágios de sono ao longo de uma noite (Modificado de Bear et al., 2002).	32
5.1	STDP do voluntário #11 para (a) a sessão 1(referência), (b) sessão 4, (c) sessão 7 e (d) sessão 10 (análise).	50

5.2	STDP do voluntário #1 para (a) a sessão 1(referência), (b) sessão 4, (c) sessão 7 e (d) sessão 10 (análise). . . . .	50
5.3	DEP do voluntário #11 para a sessões 1(referência), 4, 7 e 10 (análise)	51
5.4	DEP do voluntário #1 para a sessões 1(referência), 4, 7 e 10 (análise).	52
5.5	TFE do voluntário #11 para as sessões 2(a), 4(b) ,7(c) e 10(d) (análise). $\phi_{crit} = 1,349$ . . . . .	53
5.6	TFE do voluntário #1 para as sessões 2(a), 4(b) ,7(c) e 10(d) (análise). $\phi_{crit} = 1,349$ . . . . .	54
5.7	Percentual de voluntários cujas potências das sessões: (a) 2 e 3, (b) 4 e 5 foram estatisticamente superiores a potência do sinal de referência (1). . . . .	55
5.8	Percentual de voluntários cujas potências das sessões: (a) 6 e 7, (b) 8 e 9, (c) 10 foram estatisticamente superiores a potência do sinal de referência (1). . . . .	56
5.9	Resultado do teste de Wilcoxon pareado, indicando as diferenças estatísticas entre as respectivas sessões 2, 3, 4, 5 e a sessão de referência (1). Escala das ordenadas em valores logarítmicos. . . . .	57
5.10	Resultado do teste de Wilcoxon pareado, indicando as diferenças estatísticas entre as respectivas sessões 6, 7, 8, 9, 10 e a sessão de referência (1). Escala de Y em valores logarítmicos. . . . .	58
5.11	Faixa de frequências mais adequada para diferenciação entre potências medianas. . . . .	59
5.12	Percentual de voluntários para os quais houve diferença estatística em cada uma das sessões comparadas à sessão 1 para a frequência de 0,0439 Hz. . . . .	59
5.13	$TFE_{freq}$ para os voluntários (V) do grupo G1 ao longo das sessões. .	60
5.14	$TFE_{freq}$ para os voluntários (V) do grupo G2 ao longo das sessões. .	61
5.15	$TFE_{freq}$ para o voluntário (V) do grupo G3 ao longo das sessões. . .	61

5.16 DEP do voluntário #11 divididas em 3 janelas para a sessão 1 (referência) e a sessão de análise 4 . . . . .	62
5.17 DEP do voluntário #11 divididas em 3 janelas para a sessão 1 (referência) e as sessões de análise: (a) 7 e (b) 10. . . . .	63
5.18 Evolução temporal de $TFE_{freq}$ das intra-sessões para os indivíduos do grupo G1 para as três janelas da sessão 7. . . . .	64
5.19 Evolução temporal de $TFE_{freq}$ das intra-sessões para os indivíduos do grupo G2 para as três janelas da sessão 7. . . . .	65
5.20 Evolução temporal de $TFE_{freq}$ das intra-sessões para o indivíduo do grupo G3 para as três janelas da sessão 7. . . . .	65
5.21 Número de voluntários com identificação positiva de diferença estatística entre potências para $TFE_{freq}$ para três janelas das sessões 2 a 10. . . . .	66

# Lista de Tabelas

3.1	Fontes responsáveis pela variação pupilar.(Adaptada de Tryon, 1975)	38
4.1	Cronograma do protocolo experimental . . . . .	45
5.1	Classificação dos grupos a partir do $TFE_{freq}$ ao longo das 9 sessões de análise. . . . .	60



# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>19</b>
1.1	Objetivos . . . . .	21
1.1.1	Objetivo geral . . . . .	21
1.1.2	Objetivos específicos . . . . .	21
1.2	Estrutura do trabalho . . . . .	21
<b>2</b>	<b>O Sistema visual e o Ritmo Circadiano</b>	<b>22</b>
2.1	O olho . . . . .	22
2.2	O Sistema Visual Central . . . . .	25
2.3	Ritmo Circadiano e Ciclo Sono-vigília . . . . .	29
2.4	O sono . . . . .	31
<b>3</b>	<b>Pupilometria</b>	<b>34</b>
3.1	Pupilômetro . . . . .	35
3.2	Movimentos pupilares e efeito de atividades cognitivas . . . . .	36
3.3	Aplicações clínicas da pupilometria . . . . .	37
3.4	Avaliação de sonolência usando pupilometria . . . . .	39
3.4.1	Parâmetros pupilométricos . . . . .	41
<b>4</b>	<b>Metodologia</b>	<b>43</b>
4.1	Aquisição de sinais . . . . .	43
4.1.1	A Casuística . . . . .	43
4.1.2	O Exame . . . . .	44
4.2	Pré-processamento dos vídeos . . . . .	45

<i>SUMÁRIO</i>	18
4.3 Processamento . . . . .	46
4.3.1 Análise inter-sessão . . . . .	47
4.3.2 Análise intra-sessão . . . . .	48
<b>5 Resultados</b>	<b>49</b>
5.1 Séries Temporais do Diâmetro Pupilar . . . . .	49
5.2 Análise inter-sessão . . . . .	51
5.3 Análise intra-sessão . . . . .	62
<b>6 Discussão</b>	<b>67</b>
6.1 Análise inter-sessão . . . . .	68
6.1.1 Análise intra-sessão . . . . .	69
6.2 Aspectos gerais . . . . .	70
<b>7 Conclusão</b>	<b>73</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>75</b>
<b>A - Apêndice: Trabalho Publicado durante o Mestrado</b>	<b>81</b>

# Capítulo 1

## Introdução

O sono é um estado fisiológico que ocorre, em geral, para os seres vivos do reino animal, compondo parte do ritmo de atividade e repouso, chamado ciclo sono-vigília. A sonolência excessiva, porém, é um distúrbio e é considerado um problema da sociedade moderna (Curcio et al., 2001). Isso porque há um desequilíbrio nessa ritmicidade de sono e vigília, e o resultado é o sério comprometimento das atividades consideradas normais (Olejniczak et al., 2004). Assim, a quantificação do sono visa desenvolver técnicas para identificação do estado de sonolência em um indivíduo com base em evidências fisiológicas.

De forma objetiva, o diagnóstico de distúrbios de sonolência excessiva e sonolência diurna é geralmente realizado por meio do *Multiple Sleep Latency Test* (MSLT), que é o padrão ouro para medição de transição entre estados de alerta e sonolência em ambiente controlado, além de fornecer informações sobre a ocorrência de início de períodos REM (*Rapid Eye Movement*) anormais. Esta técnica se baseia na polissonografia e consiste no registro de diversos sinais fisiológicos, principalmente do eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG) e eletromiograma (EMG) submentoniano, podendo também adquirir o eletrocardiograma (ECG), o capnograma, a oximetria e um registro em vídeo do paciente durante o exame. Assim, são obtidas as informações da noite anterior de sono que, se possível, deve se aproximar do sono habitual do paciente, sem que este seja perturbado. Além disso, o paciente deve preencher formulários sobre hábitos de sono diários durante uma ou duas se-

manas anteriores ao estudo, pois os valores do MSLT podem ser influenciados pelo sono de noites anteriores. Adicionalmente, um exame sobre uso de drogas deve ser realizado, pois medicamentos conhecidos por afetar o sono (sedativos, hipnóticos, estimulantes, antidepressivos, etc.) podem influenciar os resultados e devem ser retirados por duas semanas antes do MSLT. Finalmente, durante o teste, são usados procedimentos para a indução do sono.

Dada sua complexidade, o procedimento usado no MSLT requer que o paciente permaneça no laboratório um dia inteiro, sendo o exame sensível ao seu comportamento e sua intenção de adormecer ou permanecer acordado (Carskadon et al., 1986; McLaren et al., 2002). Para tanto, o ambiente deve ser adequado aos testes - possibilitando controle de iluminação e ruído - e a presença de profissional especializado na análise do sono é indispensável, além da necessidade de equipamentos específicos para a realização da polissonografia (Carskadon et al., 1986). Toda essa infraestrutura exige um alto custo e muitas vezes torna o MSLT inviável para uma quantificação objetiva de sono.

A pupilometria, por outro lado, vem sendo estudada como um método alternativo para a quantificação de sono. Esta técnica é baseada no monitoramento da variação do diâmetro da pupila (pupilograma) (Souza, 2012), a qual é regulada pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e não pode ser controlada de forma voluntária. Quando associada a parâmetros como tempo de piscamento e resposta voluntária a um estímulo visual (teste psicofísico), tem apresentado resultados promissores na quantificação da sonolência (Souza, 2012), sendo indicada como potencial ferramenta para análise de alterações no estado de alerta (McLaren et al., 2002). Além disso, o pupilômetro, instrumento empregado neste exame, é portátil e de fácil manipulação.

Assim, a análise do pupilograma, particularmente o desenvolvimento de técnicas de processamento destes sinais, possibilitará o estabelecimento de novos métodos, mais ágeis e de mais baixo custo, que visem diferenciar indivíduos com condições normais e patológicas de sonolência e alerta.

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo principal investigar alterações no estado de alerta por meio do Teste F Espectral (TFE), técnica estatística de processamento de sinais, aplicado a pupilogramas.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- Investigar a capacidade do Teste F Espectral em diferenciar estados de alerta/sonolência para diferentes períodos de privação de sono, espaçados por algumas horas.
- Analisar variações do TFE dentro de uma mesma sessão.

## 1.2 Estrutura do trabalho

No Capítulo 2 são apresentados os princípios fisiológicos do sistema visual humano e ritmo circadiano, bem como todas as estruturas envolvidas nos mesmos. No Capítulo 3 o exame de pupilometria é descrito, citando-se algumas das principais aplicações clínicas com ênfase nos princípios da avaliação de sonolência e parâmetros pupilométricos mais usados. A metodologia do trabalho é detalhada no quarto capítulo, com descrição tanto da casuística, quanto da técnica estatística (o Teste F Espectral) de processamento empregada para processamento dos pupilogramas. Os resultados do processamento e da diferenciação entre os estados de sonolência e alerta são apresentados no Capítulo 5 e discutidos posteriormente no Capítulo 6. Finalmente, as conclusões e as propostas para trabalhos futuros são apresentadas no sétimo capítulo.

# Capítulo 2

## O Sistema visual e o Ritmo

### Circadiano

O sistema visual humano se inicia no olho. A percepção visual passa por alguns estágios até que seja possível formar imagens nítidas do mundo à volta, permitindo a detecção de objetos minúsculos e próximos, assim como objetos grandes e distantes. Esse processo requer a reflexão da luz pelos objetos para promover distinção entre formas, tamanhos e ambientes que cercam um indivíduo (Bear et al., 2002).

#### 2.1 O olho

O olho é o órgão especializado na detecção da luz e sua localização no meio, tal como sua conversão em impulsos elétricos para serem enviados ao cérebro (Bear et al., 2002). As suas principais estruturas são mostradas na Figura 2.1.

A pupila é a abertura que orienta a passagem de luz no olho até a retina. A quantidade de luz que entra no olho é proporcional à área da pupila, e essa quantidade pode mudar devido à alteração da abertura pupilar. A pupila do olho humano pode aumentar até cerca de 8 milímetros de diâmetro e diminuir até 1,5 milímetros (Bear et al., 2002; Guyton e Hall, 2006). A estrutura pigmentada que cerca a pupila é a íris e é responsável pela alteração do seu tamanho por meio de dois músculos antagonistas, o esfíncter da íris e o dilatador pupilar, que se contraem ou relaxam,

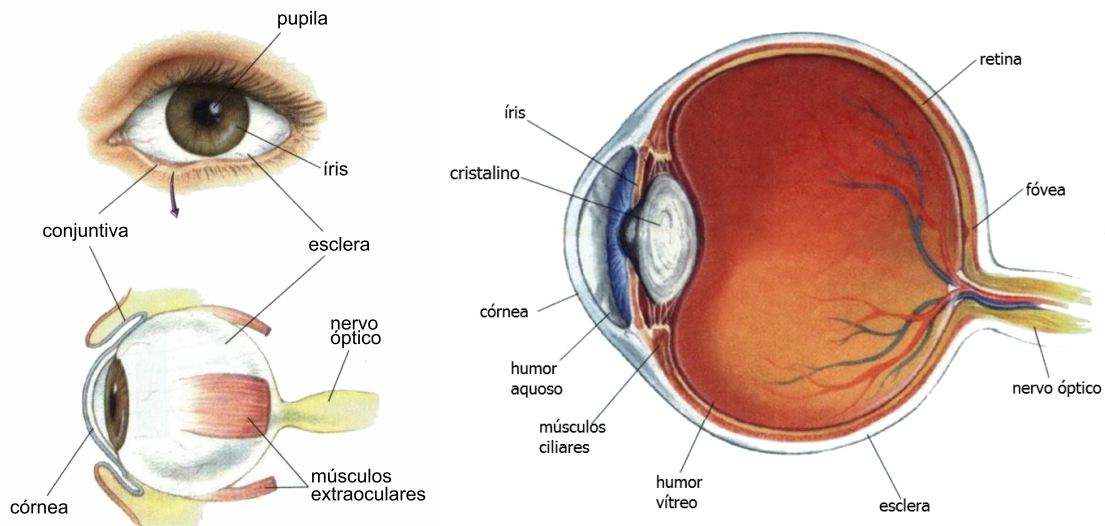


Figura 2.1: Anatomia geral do olho. À esquerda, vista frontal e lateral do olho; à direita, seção transversal do olho (Modificado de Bear et al., 2002).

regulando a quantidade de luz que entra no olho, através de mecanismos reflexos (Guyton e Hall, 2006).

O olho é innervado por fibras nervosas parassimpáticas e simpáticas. A estimulação dos nervos parassimpáticos excita o músculo esfíncter da pupila, diminuindo seu diâmetro – a miose – e a estimulação dos nervos simpáticos excita as fibras radiais da íris, provocando a dilatação pupilar – a midríase (Guyton e Hall, 2006). Assim, o tamanho da pupila é regulado por esses dois músculos antagonistas, através do sistema nervoso autônomo (SNA). Quando a luz incide sobre os olhos e as pupilas se contraem, provoca uma reação chamada *Reflexo Fotomotor*. Se a luz atinge apenas um olho, provoca a constrição das pupilas em ambos os olhos – a resposta consensual. Assim que a luz invade a retina, alguns impulsos secundários depois de passarem pelo nervo óptico voltam através dos nervos parassimpáticos para a contração do esfíncter da íris - aumento da atividade parassimpática. No escuro, esse reflexo é inibido, causando a dilatação da pupila, determinada pela atividade simpática. A função do reflexo pupilar é ajustar a pupila às condições de luminosidade de forma rápida (Bear et al., 2002; Guyton e Hall, 2006).

Atrás da íris se encontra o cristalino, uma superfície transparente associada ao ajuste do foco para formação de imagens. Em seguida temos o humor vítreo, cuja

pressão mantém o formato do globo ocular (Bear et al., 2002). No fundo do olho, após o humor vítreo, encontra-se a retina, e nela os vasos sanguíneos formam uma região chamada papila óptica que demarca onde as fibras do nervo óptico deixam a retina. Mais ao centro, existe uma região chamada mácula lútea, responsável pela visão central, e a fóvea, que marca o centro da retina (Bear et al., 2002).

A córnea e a esclera constituem a camada externa do olho e são ligadas por meio da membrana chamada conjuntiva. A córnea é a superfície vítrea que cobre a pupila e a íris, nutrida pelo o humor aquoso (o fluido existente atrás dela). A esclera é a “parede branca” do globo, que possui *músculos extraoculares*, responsáveis pelo movimento ocular. A Figura 2.2 mostra como a luz incidente converge por meio de dois estágios refrativos principais, a córnea e o cristalino, e é projetada até a retina na parte posterior do olho (Kandel et al., 2003).

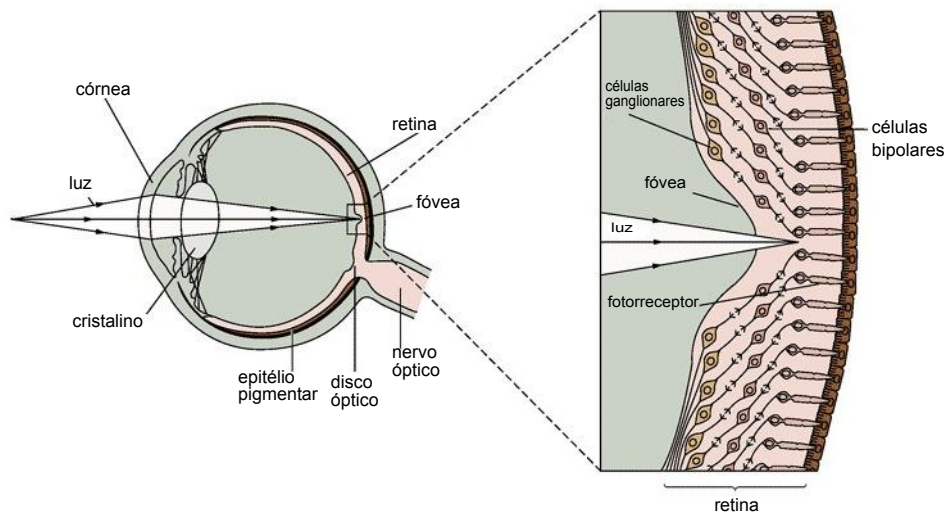


Figura 2.2: Projeção da luz pelas camadas do olho até chegar aos fotorreceptores na retina (Modificado de Kandel et al., 2003).

A conversão de luz em sinais neurais é feita pelos 125 milhões de fotorreceptores encontrados na retina. Cada fotorreceptor (Figura 2.3) tem em sua estrutura fotopigmentos sensíveis à luz, que ao ser absorvida promove alterações em sua membrana (Bear et al., 2002). Existem dois tipos de fotorreceptores: cones e bastonetes. Os bastonetes são mais sensíveis a informação de claro-escuro e contribuem para a visão noturna, enquanto que os cones são mais sensíveis ao comprimento de onda e



contribuem para a visão diurna (Bear et al., 2002; Kandel et al., 2003).

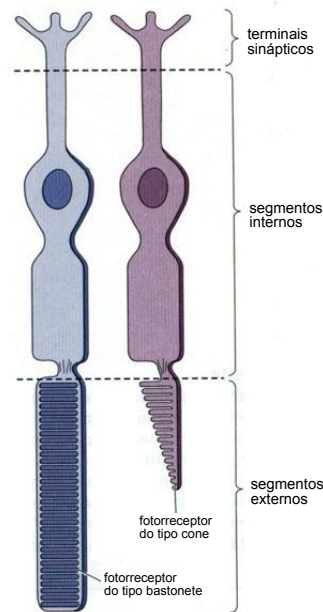


Figura 2.3: Fotorreceptores do tipo cone e bastonete (Modificado de Bear et al., 2002).

A luz segue uma “via de processamento de informação” (Figura 2.4). A via direta para o fluxo de informação sai dos fotorreceptores, segue para as células bipolares e destas para as células ganglionares, que formam o nervo ótico e são responsáveis por projetar os sinais elétricos até os centros superiores do cérebro para posterior processamento, o qual é necessário para a percepção visual. Como mostrado na Figura 2.4, células amácrinas e horizontais fazem conexões laterais para influenciar as respostas das células bipolares e ganglionares (Bear et al., 2002; Kandel et al., 2003).

## 2.2 O Sistema Visual Central

O sistema visual humano consiste em um circuito neural complexo que analisa as informações extraídas pela retina. O fluxo de informação visual é dividido em duas etapas: primeiro da retina para o mesencéfalo e tálamo, e em seguida, do tálamo para o córtex visual primário (Bear et al., 2002; Kandel et al., 2003).

Ao deixar a retina, a informação passa pela via neural chamada de projeção

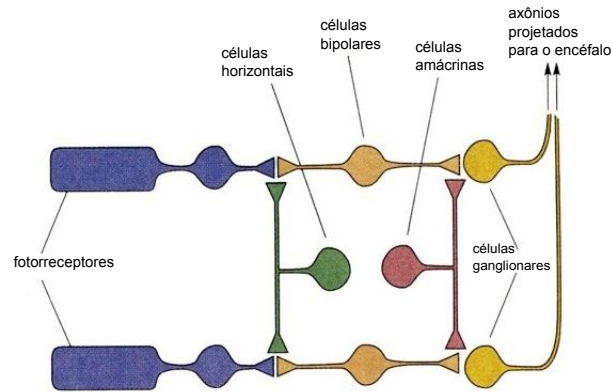


Figura 2.4: Via de processamento de informação na retina (Modificado de Bear et al. 2002).

retinofugal (Figura 2.5), composta pelos nervos ópticos que deixam ambos os olhos para formarem o quiasma óptico, na base do encéfalo. O quiasma óptico é composto a partir de axônios originados nas retinas nasais que cruzam, formando uma decussação da projeção retinofugal e formando, em seguida, os tractos ópticos (Bear et al., 2002).

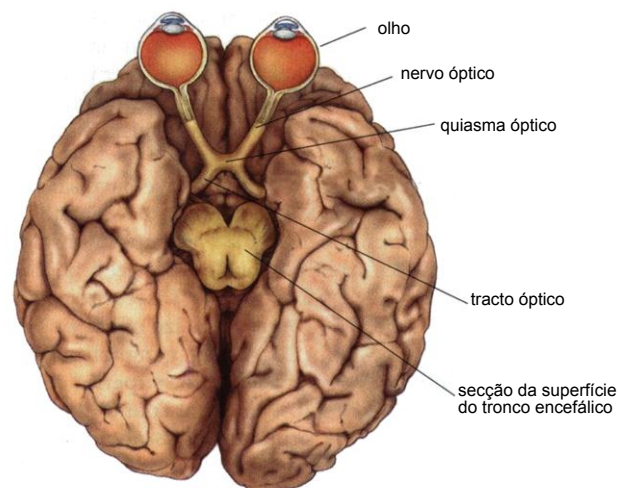


Figura 2.5: Vista da base do cérebro mostrando a projeção retinofugal (Modificado de Bear et al., 2002).

A Figura 2.6 mostra o esquema da projeção da retina para áreas visuais. A maior parte dos axônios do tracto óptico inerva o núcleo geniculado lateral (NGL) do tálamo dorsal. Os axônios do NGL se projetam para o córtex visual primário,

constituindo a radiação óptica. Também há projeções de axônios a outras estruturas, como a uma parte do hipotálamo permitindo a sincronia de ritmos biológicos (como sono e vigília, a partir do ciclo claro-escuro). Projeções para a área pré-tectal (no mesencéfalo) controlam o tamanho da abertura pupilar e movimentos oculares (Bear et al., 2002).

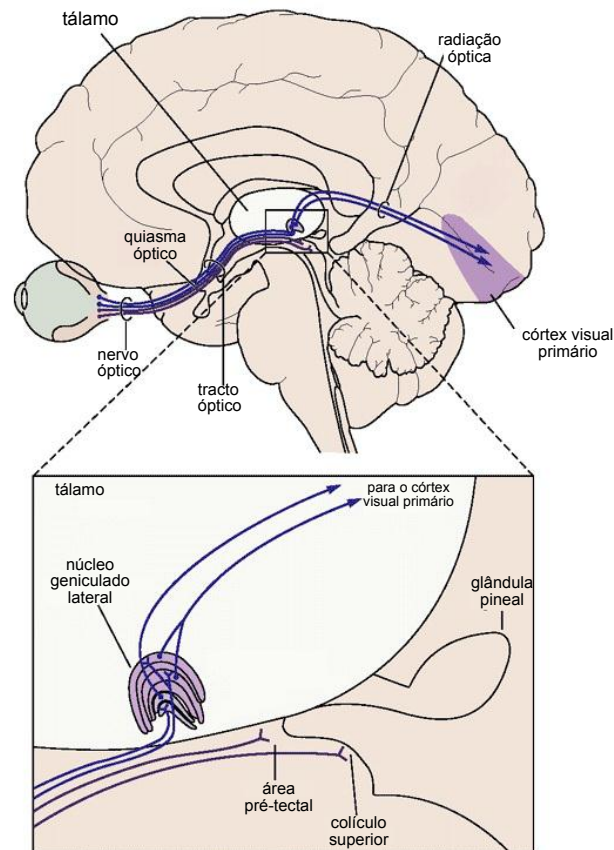


Figura 2.6: Projeção da retina para áreas visuais do tálamo, área pré-tectal e colículo superior (Modificado de Kandel et al., 2003).

O reflexo pupilar controla a abertura pupilar em resposta à intensidade da luz que incide sobre a retina. Como ilustrado na Figura 2.7, esse reflexo começa nas células ganglionares da retina que se projetam pelo nervo óptico até área pré-tectal do mesencéfalo. A partir da área pré-tectal os axônios são projetados para neurônios pré-ganglionares parassimpáticos do núcleo Edinger-Westphal e direcionados para os nervos oculomotores, que fazem sinapse com o gânglio ciliar. O músculo liso do es-

fíncter pupilar, que provoca contração, é inervado pelos neurônios pós-ganglionares. O músculo pupilar radial da íris é inervado pelas vias simpáticas, responsáveis pela dilatação pupilar (Kandel et al., 2003).

O estado funcional de vias aferentes e eferentes pode ser avaliado por meio da resposta aos reflexos pupilares. A luz que incide sobre o olho esquerdo de um indivíduo, provoca uma resposta consensual no olho direito. Porém, se a luz for direcionada ao direito, e não há resposta no olho esquerdo, o nervo óptico (via aferente) está intacto, mas a via eferente para o olho esquerdo está danificada, indicando uma possível lesão do nervo oculomotor. Por outro lado, se o nervo aferente óptico é danificado parcialmente, a luz sobre o olho afetado não causará nenhuma mudança em qualquer pupila, ao passo que a luz sobre o olho normal provocará respostas consensuais nos dois olhos. Em um paciente inconsciente, a ausência de reflexos pupilares é um sintoma de lesão na região onde os nervos oculomotores se originam, o mesencéfalo (Kandel et al., 2003).

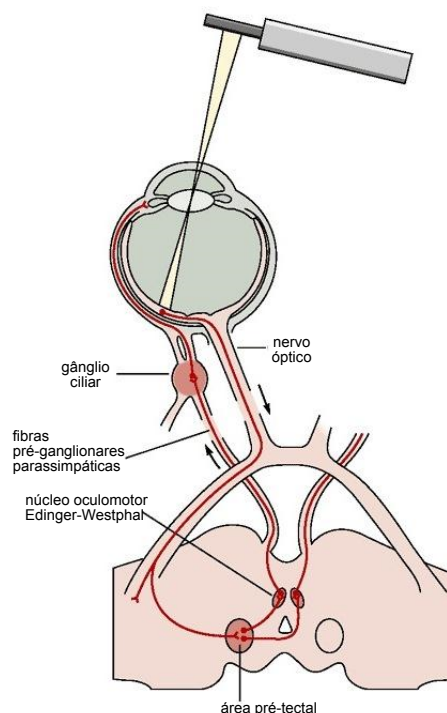


Figura 2.7: A via do reflexo pupilar que provoca a constrição: a resposta consensual (Modificada de Kandel et al., 2003).

## 2.3 Ritmo Circadiano e Ciclo Sono-vigília

O ritmo circadiano corresponde ao ciclo metabólico que envolve sono, vigília, atividade digestiva, produção de hormônios, regulação térmica e outros processos do organismo que se repetem todos os dias, aproximadamente nos mesmos horários ao longo de 24 horas, numa espécie de relógio biológico para todo ser vivo influenciado pela luz solar. Este ritmo influencia, portanto, o ciclo sono-vigília, o qual se constitui na alternância rítmica entre esses dois estados, a qual é controlada pelo sistema nervoso central (SNC), particularmente pelos núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo, localizados na base do cérebro, acima do quiasma óptico e próximos ao terceiro ventrículo ( Figura 2.8) (Bear et al., 2002).

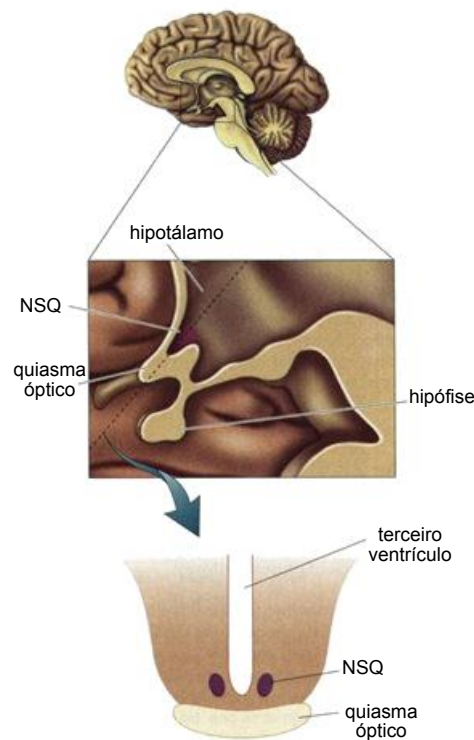


Figura 2.8: Localização do núcleo supraquiasmático (NSQ) (Modificado de Bear et al., 2002).

Diversos elementos externos e internos interagem para a manutenção do ritmo circadiano, permitindo ao indivíduo adequar seu ciclo sono-vigília ao ciclo noite-dia. Fatores como temperatura ambiental, variações de incidência de luz no decorrer do dia e sons são elementos que condicionam o corpo a manter um ritmo de ati-

vidade alternada com repouso e intercalada com funções de ingestão e eliminação (Fernandes, 2006).

A informação de claridade-escuridão (considerado o mais importante fator ambiental sincronizador dos ritmos biológicos) é transmitida da retina para o núcleo supraquiasmático (NSQ) (via tracto retino-hipotalâmico) - que funciona como um relógio biológico. Nesse processo, neurônios das células ganglionares da retina fazem sinapse com neurônios do NSQ. Os campos receptivos do NSQ são grandes e bem mais sensíveis à luz do que qualquer outro neurônio da via visual e a aferência proveniente da retina é suficiente para estabelecer esse ciclo (Bear et al., 2002). Assim, do NSQ, a informação segue para a glândula pineal ou epífise, que regula a secreção de melatonina.

A glândula pineal ( Figura 2.9) está situada entre os dois hemisférios cerebrais, anterior ao cerebelo. Suas células são formadas pelo mesmo tecido que dá origem à retina e têm características funcionais de fotorreceptores associadas à função endócrina, sendo a produção do hormônio controlada pela iluminação ambiental (Tufik, 2008). Durante a noite, a inervação simpática da pineal é ativada e, devido à atividade rítmica do NSQ, libera noradrenalina. Esta ativa a síntese de melatonina e aumenta sua concentração na circulação em pelo menos 10 vezes, como um padrão controlado. Isso quer dizer que esse processo de síntese não é contínuo, depende do ritmo circadiano, e é exclusivamente noturno (Machado, 2004).

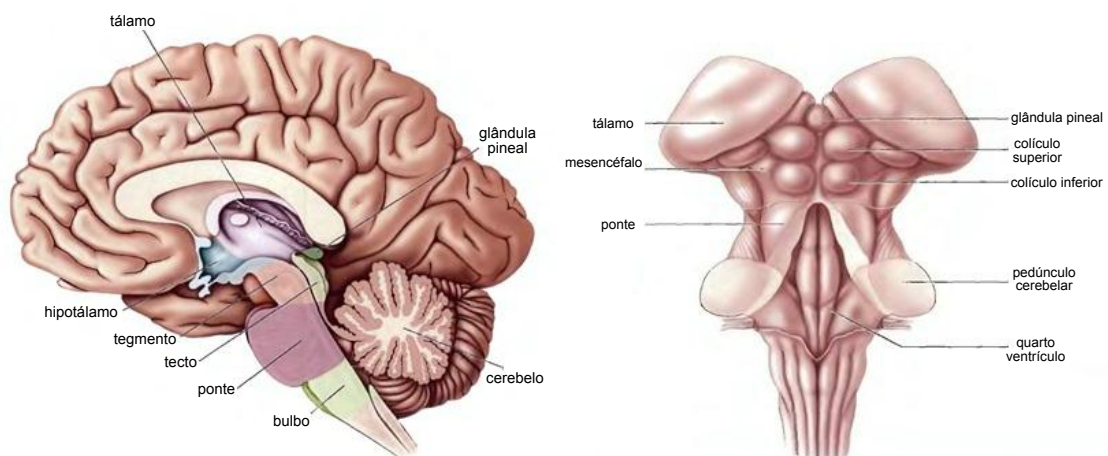


Figura 2.9: Localização da glândula pineal (Modificado de Bear et al., 2002).

## 2.4 O sono

A secreção de alguns hormônios e neurotransmissores está ligada ao ciclo sono-vigília. A melatonina, apesar de não ser única a determinar este ciclo, é considerada um dos mais importantes neuro-hormônios indutores do sono ((Machado, 2004; Fernandes, 2006)). O sono, por sua vez, pode ser caracterizado como um estado fisiológico cíclico, universal entre os vertebrados superiores, em que a interação com o meio ambiente se torna reduzida (Bear et al., 2002; Fernandes, 2006).

Existem dois mecanismos envolvidos na arquitetura do sono. O primeiro é o mecanismo circadiano, controlado pelo relógio biológico. O segundo é a homeostase do sono, processo que procura equilibrar o tempo acordado e o tempo gasto dormindo. Durante o dia, esses mecanismos atuam em oposição para promover a vigília. Logo, pela manhã, após o período de sono, há pouca pressão homeostática para o sono e pouca pressão circadiana para vigília, é um curto período de “inércia do sono”. Porém, ao longo do dia, a pressão homeostática para o sono se acumula e a pressão circadiana para vigília aumenta. À noite, antes de adormecer, a pressão circadiana para vigília diminui gradualmente e a pressão homeostática continua a se acumular. Assim, o indivíduo, sob condições apropriadas (deitado, por exemplo), inicia o estado de sono. Durante o sono, as duas pressões diminuem e estabelece-se a consolidação do mesmo. Na parte da manhã, a pressão circadiana aumenta novamente, excedendo a pressão homeostática, e o ciclo se repete (Van Dongen e Dinges, 2005).

Um indivíduo normal experimenta cinco estágios de sono ao longo de uma noite (Figura 2.10). Tais estágios podem ser diferenciados através das características de registro do eletroencefalograma (EEG). Assim, um registro contendo atividade encefálica intensa (mais parecida com a vigília do que com o sono), com alto consumo de energia, apesar do corpo imobilizado (exceto músculos dos olhos, do ouvido interno, da respiração e coração), é chamado de sono REM (*Rapid Eyes Movement*). Este corresponde a apenas 25% do sono (Bear et al., 2002). Os outros quatro estágios estão ligados ao sono não-REM, em que a atividade neuronal é baixa, e a taxa me-

tabólica e temperatura corporal são reduzidas. No sono não-REM, o EEG apresenta ondas lentas e de grande amplitude (Kandel et al., 2003). O ciclo normal do sono corresponde a passar pelos estágios de sono não-REM, depois do REM e de volta ao não-REM, com uma duração média entre 6,5 e 8,5 horas em adultos (Bear et al., 2002). Uma explicação para a verdadeira função do sono é a necessidade de descanso e recomposição do corpo e também do encéfalo, preparando o indivíduo para uma nova vigília. A privação de sono, portanto, pode desencadear sérios problemas físicos ou comportamentais, como sintomas de fadiga, irritação, perda parcial de cognição, déficit de atenção e sonolência excessiva diurna (Bear et al., 2002; Kandel et al., 2003).

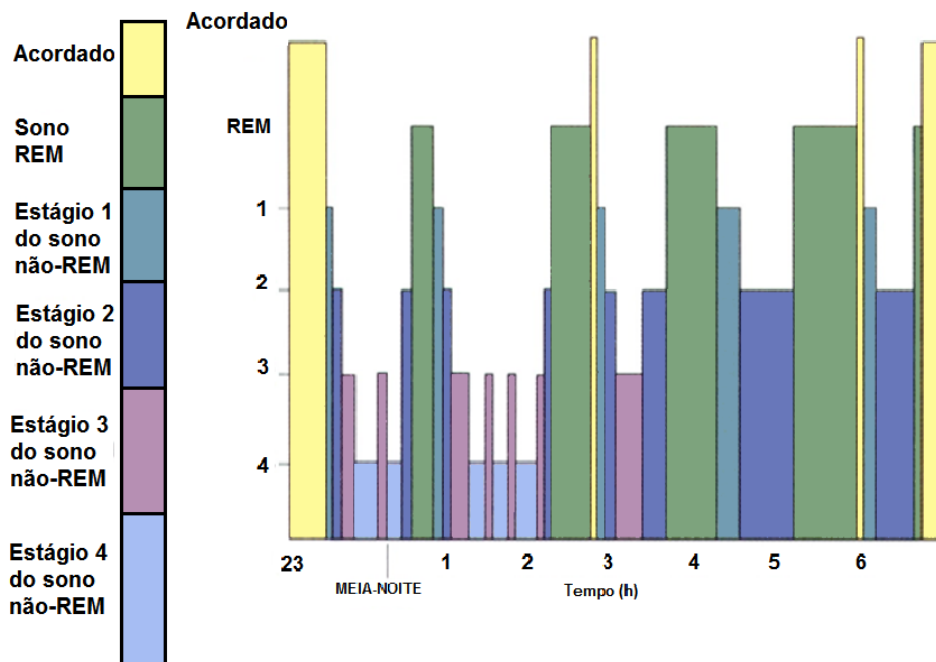


Figura 2.10: Estágios de sono ao longo de uma noite (Modificado de Bear et al., 2002).

A sonolência excessiva é ocasionada pelo desequilíbrio do ritmo circadiano (mais especificamente dos processos responsáveis pelos estados de sono e vigília), devido a distúrbios do sistema nervoso, transtornos mentais e/ou comportamentais. Tais distúrbios podem ser facilitados por fatores como atividade profissional de turno, jornada excessiva de trabalho e uso de medicamentos e/ou ingestão de alimentos que



inteferem no ciclo sono-vigília (Olejniczak et al., 2004). Assim, dentre as consequências geradas por doenças ligadas ao distúrbios de sono, pode-se citar a baixa qualidade de vida, baixa produtividade e aumento do risco de acidentes no trabalho e na direção de veículos. A narcolepsia e a apnéia obstrutiva do sono são dois exemplos deste tipo de patologia. A primeira é caracterizada pela propensão de adormecer quando se deve manter acordado ao longo do dia e por interrupções do sono ao longo da noite. Na segunda, há ocorrência de episódios de paradas respiratórias durante o sono.

Como mencionado anteriormente, a modulação central das atividades simpáticas e parassimpáticas resulta no equilíbrio dinâmico do tamanho da pupila. A atividade simpática ativa os músculos dilatadores. Em estado de alerta, os impulsos excitatórios que surgem a partir do córtex cerebral atravessam o sistema de ativação reticular e hipotálamo para causarem dilatação da pupila. De fato, quando as influências (como vigília ou emoção, por exemplo) da via simpática central diminuem, ocorrem as oscilações pupilares e a miose. Assim, a atividade parassimpática aumenta concomitantemente à inibição de atividade simpática central, que acompanha a redução do estado de alerta, sendo a sonolência caracterizada pela instabilidade da atividade simpática central, resultando na diminuição do tamanho da pupila e no aumento espontâneo das oscilações pupilares lentas (Wilhelm et al., 2001; Merritt et al., 2004). Assim, o comportamento pupilar pode ser usado como indicador de estado de alerta ou sonolência, obtido através da pupilometria ao se observar as flutuações de seu diâmetro em frequências abaixo de 0,5 ou 0,8 Hz (Wilhelm et al., 2001, 2009).

## Capítulo 3

# Pupilometria

A pupilometria se baseia na análise das oscilações de baixa frequência do diâmetro da pupila com variações de amplitude próximas de 3 mm (Wilhelm et al., 1998). Este exame é realizado por meio de um pupilômetro e tem como objetivo quantificar a sonolência com base nas flutuações do tamanho da pupila, sendo realizado em um ambiente com níveis de luminosidade e ruído controlados. A pupilometria automática viabiliza esta análise, fornecendo medidas mais consistentes e sem vícios do examinador. Além disso, os pupilômetros comerciais usualmente registram paralelamente parâmetros como latência de resposta voluntária a um estímulo visual e tempo de fechamento palpebral, e possibilitam o armazenamento do exame para futuras análises, permitindo um melhor entendimento fisiológico de patologias (Wilhelm e Wilhelm, 2003).

O equilíbrio do sistema nervoso autônomo pode ser avaliado mediante sua associação com o ciclo sono-vigília e com a atividade pupilar. Enquanto a constrição pupilar durante a fadiga foi primeiramente descrita por Crawford em 1936, os estudos pioneiros sobre atividade pupilar na escuridão total durante a vigília e o sono foram feitas por Lowenstein (Lowenstein e Loewenfeld, 1958 apud McLaren et al., 2002), que descreveu as chamadas ondas de fadiga pupilares - baixas oscilações de tamanho da pupila com amplitudes elevadas. Posteriormente, Yoss *et al.* (Yoss et al., 1969 apud McLaren et al., 2002) estudaram a atividade pupilar na escuridão total em sujeitos em condições normais e em pacientes narcolépticos, descrevendo

vários estágios de vigilância com base no pupilograma, variando do estado de alerta total até sonolência extrema. Suas observações são importantes referências para o estudo de pupilometria até os dias atuais, visto que observaram que a medida que o sujeito se torna sonolento, o diâmetro pupilar médio diminui e começa a oscilar com frequência mais baixa e maior amplitude (McLaren et al., 2002).

### 3.1 Pupilômetro

O pupilômetro é o equipamento usado na medição do tamanho da pupila, composto de um módulo de aquisição de imagens, usualmente uma câmera analógica ou digital, conectada a um módulo de processamento de imagens e sinais. Existe uma série de fatores externos que influenciam a qualidade do exame realizado, tais como iluminação, ruídos sonoros, artefatos na imagem e resoluções temporal e espacial da câmera (Souza, 2012).

O módulo de processamento, em sua grande maioria, é constituído de um sistema microprocessado e trabalha nos modos *online* e *offline*. O modo *offline*, que é o mais comum nos pupilômetros, captura uma sequência de imagens e a armazena em vídeo para posterior processamento, enquanto que o *modo on-line* armazena diretamente o diâmetro da pupila ao longo do tempo, o que inviabiliza o emprego de um processamento diferente sobre a imagem.

Assim, o pupilômetro realiza a filmagem da pupila e seu diâmetro é estimado para cada quadro do vídeo com o uso de técnicas de processamento de imagens, resultando em uma série temporal de diâmetro pupilar (STDP). Com base na STDP são aplicadas ferramentas analíticas para se obter indicadores de sonolência (Bitsios et al., 2006; Wilhelm et al., 2009). Dentre os procedimentos que costumam ser empregados para o estudo da sonolência por meio da pupilometria, pode-se citar:

- Reflexo Pupilar à Luz (RPL), que consiste no registro da resposta transitória da pupila a um estímulo luminoso (Victor e Ropper, 2000), sendo esta usada como indicador de sonolência (Lowenstein et al., 1963).
- Dinâmica pupilar: neste exame, a STDP é investigada como indicador de

vigília, uma abordagem proposta por Helmut Wilhelm e sua equipe (Wilhelm et al., 1998), cuja técnica foi denominada *Pupillographic Sleepness Test* (PST), considerada como um método objetivo para medida de sonolência.

Cabe salientar que a detecção da pupila e a estimação automática de seu diâmetro não estão isentas de erros. Problemas como movimentação dos olhos, iluminação do sistema, ou obstrução parcial da pupila, podem gerar estimativas erradas (Souza, 2012). Sendo assim, o pupilômetro deve incluir como funcionalidade a verificação de quadros contendo informações duvidosas, possibilitando a correção desses possíveis erros.

## 3.2 Movimentos pupilares e efeito de atividades cognitivas

Conforme descrito anteriormente, os movimentos pupilares são determinados pelo estado da musculatura da íris, controlada pelas vias simpáticas e parassimpáticas do sistema nervoso autônomo (SNA). Alguns movimentos pupilares são principalmente de natureza óptica. Por exemplo, o reflexo pupilar envolve os movimentos que mudam o tamanho da pupila para acomodá-la em função de variações de luz, e a resposta de acomodação envolve movimentos na mudança da curvatura do cristalino para controle de foco. Ao contrário disso, existem movimentos pupilares que não estão relacionados com distância focal ou luz, mas sim com eventos emocionais, sensoriais ou psicofísicos - em outras palavras, existem respostas pupilares a vários estímulos sensoriais e cognitivos. O fenômeno do *hippus* pupilar, por exemplo, também conhecido como agitação pupilar, descreve os movimentos de dilatação e constrição contínuos (normalmente com frequência até 0,04 Hz), que ocorrem independentes da mudança de iluminação ou de movimento dos olhos. Assim, *hippus* é uma condição normal da pupila humana e pode refletir o processamento cerebral com base na resposta pupilar evocada (Beatty e Lucero-Wagoner, 2000).

O trabalho de Steinhauer (2002) é um histórico de grande importância no campo

da psicofisiologia e pupilografia, em que a resposta pupilar foi correlacionada com fenômenos psicológicos. De fato, diversos estudos tem mostrado que as mudanças no tamanho da pupila pode ser um indicador de atenção ou esforço mental (Beatty e Lucero-Wagoner, 2000; Steinhauer, 2002), tais como emoção, motivação ou interesse, relatados detalhadamente no trabalho de Goldwater (1972). Neste estudo, Goldwater afirma que o sistema pupilar é, de fato, útil como índice de excitação e atividade, sendo o seu comportamento uma importante variável para estudos psicofisiológicos (Goldwater, 1972 apud Steinhauer, 2002). Adicionalmente, algumas das principais fontes de variação pupilar foram catalogadas por Tryon, em 1975, e estão resumidas na Tabela 3.1.

### 3.3 Aplicações clínicas da pupilometria

Além da pupilometria ser utilizada atualmente para análise de fadiga (Hovagimian et al., 2012) e sonolência (McLaren et al., 2002), existem diferentes aplicações clínicas. Na oftalmologia, por exemplo, a pupilometria faz parte de vários exames que requerem exatidão no registro pupilar em ambiente escotópico, como em cirurgias refrativas para determinar a zona de ablação (Kohnen et al., 2004; Wilhelm e Wilhelm, 2003). Em pacientes com retinite pigmentosa, o registro do pupilograma se constitui em um método não invasivo para acompanhamento do estado funcional da retina (Kardon et al., 2009). O diagnóstico de glaucoma tem se tornado eficiente com a aplicação de estímulos padronizados junto ao monitoramento pupilométrico (Link et al., 2006).

Como a resposta pupilar também pode refletir a atividade do sistema nervoso, é possível avaliar, por meio da pupilometria, doenças causadas por lesões do nervo óptico e vias ópticas, tais como: identificação de lesão pupilar aferente (Wilhelm e Wilhelm, 2003), avaliação da extensão da anormalidade pupilar na detecção de neuropatias autonômicas (Bremner e Smith, 2006; Capão Filipe et al., 2003; Ferrari et al., 2010), e da esclerose múltipla (Frauscher et al., 2005; Pozzessere et al., 1997), além de fornecer informações sobre os efeitos do uso de fármacos colinérgicos e

adrenérgicos no sistema nervoso (Wilhelm e Wilhelm, 2003).

Fonte	Breve Descrição
Reflexo à luz	Constricção pupilar com o aumento da intensidade luminosa e dilatação com a redução
Reflexo à escuridão	Dilatação momentânea ao interromper uma fonte de luz constante
Reflexo consensual	A estimulação de um olho afeta os dois olhos igualmente
Reflexo de acomodação	Constricção devido à diminuição do ponto focal
Reflexo de fechamento de pálpebra	Constricção momentânea seguida de redilatação
<i>Hippus</i>	Mudanças contínuas no diâmetro pupilar
Reflexo psiconsensorial	Restauração de reflexos reduzidos devido a estimulação externa
Idade	Redução do diâmetro e maior variabilidade com a idade
Hábitos	Diâmetro pupilar e a magnitude do reflexo diminuem, a velocidade de constricção aumenta
Fadiga	Diâmetro pupilar decresce, amplitude e frequência do <i>hippus</i> aumentam
Alerta e relaxamento	Alerta sugere redução e relaxamento sugere aumento do tamanho da pupila
Soma binocular	Maior constricção quando os dois olhos são estimulados.
Comprimento de onda	Estímulo cromático provoca maior dilatação do que estímulo acromático; maior constricção da pupila é provocada por menores comprimentos de onda.
Consumo de álcool	A pupila dilata proporcionalmente ao percentual de álcool no sangue
Preferência sexual	Dilatação em função da estimulação sexual
Diagnóstico psiquiátrico	Respostas pupilares anormais em esquizofrênicos e neuróticos
Tamanho pupilar	Estímulos envolvendo pupilas maiores provocam mais dilatação.
Política	Dilatação por preferências políticas
Estímulo semântico	Pequenos diâmetros pupilares são associados com altos limiares de reconhecimento.
Paladar	Sabor agradável provoca dilatação
Carga de processamento de informação	Aumento da dilatação com o aumento da dificuldade do problema
Resposta de relevância da tarefa	Respostas motoras aumentam as respostas pupilares
Incentivo	Aumento do diâmetro da pupila para problemas fáceis

Tabela 3.1: Fontes responsáveis pela variação pupilar.(Adaptada de Tryon, 1975)

Outras anormalidades pupilares tem sido correlacionadas com outras disfunções como: a doença de Alzheimer e Parkinson, em que a pupilometria permitiu investigar déficits colinérgicos que levam à perda de memória e cognição (Fotiou et al., 2009) e avaliação pupilar em pacientes depressivos ao realizarem o teste neuropsicológico de Stroop, a fim de examinar seu desempenho cognitivo (Siegle et al., 2004).

### 3.4 Avaliação de sonolência usando pupilometria

A sonolência é causada a partir do desequilíbrio dos mecanismos circadiano e de homeostase. De fato, dois tipos de sonolência foram classificadas e permitiram desenvolver métodos diagnósticos para distúrbios do sono: i) Sonolência subjetiva como uma auto-avaliação e ii) objetiva como avaliação do estado de vigília, por meio de parâmetros comportamentais e fisiológicos. Assim, três avaliações foram propostas por Curcio et al. (2001):

1. Avaliação Subjetiva: baseada em escalas de auto-avaliação física e cognitiva em que o paciente indica seu próprio estado no momento proposto, sendo subdividida em:
  - Momentânea: Análise de condições momentâneas causadas pela variação do estado de vigília diária, através de escalas que informam o nível de sonolência do paciente. Ex: SSS (*Stanford Sleepiness Scale*) e VAS (*Visual Analog Scale*)
  - Permanente: Avalia condições de sonolência regulares e constantes, através de questionários que avaliam sonolência crônica. Ex: ESS (*Epworth Sleepiness Scale*)
2. Avaliação Objetiva: baseada na performance comportamental, permite a identificação de queda de desempenho em tarefas que exigem atenção. Dentre os testes realizados neste tipo de avaliação, tem-se:

- Testes psicomotores: consistem na execução de tarefas motoras, para as quais são capturados os tempos de resposta a um dado estímulo (e.g.: piscar de um LED (*Light Emitting Diode*)).
  - Testes cognitivos: baseados na execução de atividades que envolvem memória, esforço cognitivo e/ou coordenação de atividades motoras.
3. Avaliação Objetiva (Fisiológica): consiste no registro de variações espontâneas de vários parâmetros fisiológicos (e.g.: ciclo respiratório, batimentos cardíacos, eletrooculograma, condutância da pele e temperatura) durante o período de maior propensão ao sono.

Dentre os testes de desempenho comportamental, um dos mais empregados é o teste de vigiância psicomotora (PVT, de *Psychomotor Vigilance Test*), que se tem mostrado muito sensível à privação de sono. Este exame consiste no monitoramento do tempo de reação (ou resposta) a um estímulo e avaliação deste parâmetro com o aumento do sono.

O parâmetro de propensão (ou tendência) ao sono tem no MSLT a técnica mais usada atualmente, seguida das técnicas baseadas em eletroencefalografia (Curcio et al., 2001). Entretanto, o MSLT e o EEG são relativamente complicados de se realizar, analisar e ainda exigem o acompanhamento de profissional especializado durante horas de exame. Embora esses procedimentos sejam mais custosos e demorados, ainda são adotados como referência na quantificação objetiva do sono (Merritt et al., 2004; Bitsios et al., 2006; Liu et al., 2008). Neste sentido, a pupilometria vem sendo estudada como uma solução alternativa a esses procedimentos, ao se empregar técnicas de processamento digital de sinais tal como o *espectro de potência* e parâmetros pupilométricos com vistas a distinguir sujeitos normais e indivíduos com distúrbios do sono (Lüdtke et al., 1998; McLaren et al., 1992; Souza et al., 2012).



### 3.4.1 Parâmetros pupilométricos

A Pupilometria Dinâmica para o estudo da sonolência se baseia em duas categorias distintas de parâmetros: *hippus* (oscilação da pupila) e *miosis* (constricção da pupila) (McLaren et al., 1992). As técnicas mais usadas para avaliação do parâmetro *Hippus* são:

- *Power Spectrum* (PS): este indicador baseia-se no cálculo do periodograma, ou seja, na média dos espectros de potência calculados a partir da Transformada de Fourier de  $N$  segmentos do sinal, na banda de frequência até 0,8Hz (Lüdtke et al., 1998). Na vigília, a potência nestas frequências é usualmente menor que no estado de sonolência (McLaren et al., 1992).
- *Sum of Squares* (SS): a energia de um segmento é calculada no tempo após a filtragem do STDP (filtro elíptico passa banda de 3<sup>a</sup> ordem) em uma determinada banda de  $f_1$  a  $f_2$  (McLaren et al., 1992), conforme a seguinte Equação:

$$SS(f_1, f_2) = \sum_{i=1}^k d_i^2; \quad (3.1)$$

onde  $k$  é o número de amostras do segmento e  $d_i$  é a  $i$ -ésima amostra de um dado segmento de STDP filtrado.

- *Pupillary Unrest Index* (PUI): é a medida de oscilação da pupila calculada como a soma dos movimentos lentos do diâmetro pupilar na escuridão. Um maior valor de PUI corresponde a um registro mais instável do diâmetro pupilar. Em estado de alerta, este valor é tipicamente baixo, apresentando valores elevados nos estágios de sonolência, quando há maior instabilidade do diâmetro pupilar (Wilhelm et al., 1998, 2001). O cálculo de PUI é dado por:

$$PUI = \frac{1}{(N - 16) \cdot \Delta t} \sum_{i=2}^{\frac{N}{16}} |d_i - d_{i-1}|; \quad (3.2)$$

em que o resultado é a média de 16 amostras consecutivas de uma janela com

$N$  amostras, sendo  $N$  um múltiplo inteiro de 16. Na Equação 3.2,  $|d_i - d_{i-1}|$  é o valor absoluto da diferença de diâmetro pupilar de duas amostras consecutivas normalizadas pelo tempo  $\Delta t$ , e os valores de PUI são dados em mm/min (Warga et al., 2009).

Algumas das técnicas mais usadas para avaliação do parâmetro *Miosis* são:

- *Pupil Diameter Ratio (PDR)*: é a razão entre a média do diâmetro pupilar do segmento  $i$  e a média do diâmetro pupilar do primeiro segmento do período em análise (Morad et al., 2000).
- *Pupillary Variability Ratio (PVR)*: é a razão entre a variância do diâmetro pupilar do segmento  $i$  e a variância do diâmetro pupilar do primeiro segmento do período em análise (Morad et al., 2000).
- *Pupillary Fatigue Ratio (PFR)*: é a razão entre a média do diâmetro da pupila e o desvio padrão do diâmetro da pupila (Morad et al., 2000).

# Capítulo 4

## Metodologia

Este capítulo é referente a descrição dos métodos e materiais usados no desenvolvimento de uma técnica para diferenciação de estados de alerta/sonolência, por meio do processamento de sinais pupilométricos. São descritos, resumidamente, o procedimento para aquisição de sinais, a casuística, bem como o protocolo experimental. Também são apresentadas as análises a serem realizadas empregando-se o Teste F Espectral.

### 4.1 Aquisição de sinais

Os vídeos contendo a dinâmica pupilar de voluntários durante o experimento com privação do sono foram coletados no Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), usando o pupilômetro implementado por Souza et al. (2013), em projeto desenvolvido em parceria com o Núcleo de Estudos e Pesquisas em Engenharia Biomédica (NEPEB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP (parecer 0763/10).

#### 4.1.1 A Casuística

A casuística foi constituída por 19 homens com idade entre 18 e 30 anos, sem histórico de doenças neurológicas ou psiquiátricas, sem dependência de drogas ou proble-

mas clínicos, sem déficits auditivos ou visuais, não fumantes, não trabalhadores de turno, com IMC (Índice de Massa Corporal) entre 20 e 25 kg/m<sup>2</sup>, e com o mínimo de 12 anos de escolaridade (Português como primeira língua). Além disso, os voluntários garantiram não haver viajado em vôos transmeridianos no mês anterior ao experimento, não terem sido submetidos a medicação durante o estudo, não terem consumido mais de 200 mg de cafeína por dia e apresentarem padrão de sono normal (6 a 9 horas/noite e, geralmente, adormecer entre as 23:00 h e 01:00 h) (Souza et al., 2013). Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 4.1.2 O Exame

O experimento foi realizado durante um período de 36 horas, em que os participantes permaneceram acordados sob supervisão contínua. Às 7:00 h do primeiro dia, os voluntários chegaram ao laboratório e ingeriram um desjejum padronizado, sem cafeína. Os testes (com duração de cerca de uma hora), se iniciaram uma hora após a chegada dos participantes e foram repetidos a cada 4 horas, num total de 10 sessões até as 20:00 h do dia seguinte ( Tabela 4.1). Em cada sessão, registrou-se 10 minutos de vídeo do olho direito de cada voluntário na taxa de 120 quadros/s. O pupilômetro usado neste trabalho foi constituído de um computador pessoal e uma câmera de infra-vermelho, que realizaram a captura e digitalização da imagem (Souza et al., 2013).

Adicionalmente, nas 10 sessões foi realizado o PVT (*Psychomotor Vigilance Test*), que se constitui em uma avaliação psicométrica de estado de sonolência. Neste teste, mediu-se o tempo de reação do sujeito (o pressionar de um botão) a um estímulo visual por LED, monitorando-se a queda de desempenho com o aumento do sono (Souza et al., 2013).

Refeições (também padronizadas) foram realizadas às 7:00, 13:00 e 19:00 h, com lanches entre esses períodos. Durante o experimento, a temperatura e a luminosidade da sala de testes foram mantidas constantes. Os voluntários foram mantidos no laboratório por todo o período de exame, mas tiveram acesso a estímulos externos,

como o brilho e a hora do dia (Souza et al., 2013). Dos 19 voluntários, 6 foram descartados devido a falhas no registro pupilométrico ou pela falta de sessões para análise.

Sessão	Hora	Dia	Privação de sono (em horas)
1 <sup>a</sup>	08:00	1 <sup>o</sup>	—
2 <sup>a</sup>	12:00	1 <sup>o</sup>	4
3 <sup>a</sup>	16:00	1 <sup>o</sup>	8
4 <sup>a</sup>	20:00	1 <sup>o</sup>	12
5 <sup>a</sup>	00:00	2 <sup>o</sup>	16
6 <sup>a</sup>	04:00	2 <sup>o</sup>	20
7 <sup>a</sup>	08:00	2 <sup>o</sup>	24
8 <sup>a</sup>	12:00	2 <sup>o</sup>	28
9 <sup>a</sup>	16:00	2 <sup>o</sup>	32
10 <sup>a</sup>	20:00	2 <sup>o</sup>	36

Tabela 4.1: Cronograma do protocolo experimental

## 4.2 Pré-processamento dos vídeos

O próprio sistema de aquisição dos sinais pupilométricos realiza a identificação da pupila e a estimativa do seu diâmetro, dando origem a Série Temporal do Diâmetro Pupilar (STDP). Durante esse processo, o número de perda de quadros pela câmera foi variável. Assim, para essas ocorrências e para períodos de piscamentos (onde não foi possível medir o diâmetro pupilar), o valor foi substituído por meio de interpolação linear usando amostras adjacentes (Souza et al., 2013). Além destas etapas, há erro de estimação para quadros em que a pálpebra se encontra semi-cerrada. Para estes casos, procedeu-se o ajuste manual, corrigindo a estimação do diâmetro, onde foi identificado mais de 50% da pupila exposta, usando o *software* desenvolvido por Souza et al. (2013) em LabVIEW (*National Instruments*) para ser empregado juntamente com o pupilômetro.

Ainda como etapa de pré-processamento, a STDP foi filtrada por um filtro Butterworth passa-baixa, de 4<sup>a</sup> ordem com frequência de corte de 2 Hz e fase zero, com

auxílio do *software* MATLAB (MathWorks).

### 4.3 Processamento

Conforme descrito em trabalhos anteriores (Lüdtke et al., 1998; McLaren et al., 1992; Souza et al., 2012), as oscilações do diâmetro da pupila em baixas frequências se constituem em um importante indicador do estado fisiológico de um indivíduo. Assim, para este estudo também foi empregada a análise da potência das oscilações pupilares, considerando-se as frequências até 0,8 Hz, usando-se uma técnica estatística, o Teste F Espectral (TFE), para diferenciação dos estados de alerta e sonolência.

O TFE permite avaliar se os espectros de potência de dois sinais distintos pertencem a uma mesma população. Assim, comparando-se estatisticamente as potências de sessões distintas de STDP em uma mesma banda de frequência (Infantosi et al., 2007; Simpson et al., 2000), pode-se inferir sobre o estado de um indivíduo, assumindo-se que uma das séries corresponde ao estado de alerta, tomada como referência. Este teste pode ser matematicamente descrito por:

$$\hat{\phi}(f) = \frac{\hat{P}_{yy}(f)}{\hat{P}_{xx}(f)} \quad (4.1)$$

onde  $\hat{P}_{xx}(f)$  e  $\hat{P}_{yy}(f)$  são as densidades espectrais de potência (DEP) - estimadas por meio do Periodograma de Welch - dos sinais  $x[n]$  e  $y[n]$ , respectivamente,  $f$  é o índice de frequência, “ $\hat{\phantom{x}}$ ” denota estimação e  $M$  é o número de épocas.

Assim, considerando as STDP nas duas condições ( $x[n]$  e  $y[n]$ ) como sinais aleatórios gaussianos e de média zero, tanto o numerador quanto o denominador da Equação 4.1 seguem uma distribuição  $\chi_{2M}^2$ , e a razão tende assintoticamente para uma distribuição F central com  $2M_x$  e  $2M_y$  graus de liberdade ( $F_{2M_x, 2M_y}$ ):

$$\frac{M_y}{M_x} \phi(f) \sim F_{2M_x, 2M_y} \quad (4.2)$$

Logo, assumindo-se que  $\hat{P}_{xx}(f)$  e  $\hat{P}_{yy}(f)$  pertencem à mesma população, pode-se estabelecer a hipótese nula ( $H_0$ ) de igualdade entre potências. Assim, os valores críticos para um dado nível de significância  $\alpha$ ,  $M_x$  e  $M_y$  janelas dos sinais  $x[n]$  e  $y[n]$ , respectivamente, podem ser calculados por:

$$\phi_{crit} = F_{(2M, 2M, \alpha)} \quad (4.3)$$

Para o processamento das STDP também foi usado o MATLAB e a análise foi realizada para comparações de potências inter-sessão e intra-sessão, conforme detalhado adiante.

### 4.3.1 Análise inter-sessão

Esta análise foi realizada comparando-se a potência dos pupilogramas para duas sessões distintas para cada um dos indivíduos. Para tanto, o TFE foi calculado conforme a Equação 4.1, onde  $\hat{P}_{xx}(f)$  é a potência da 1ª sessão, determinada como STDP de referência, devido ao fato de ser o registro realizado após uma noite normal de sono, logo após a chegada ao laboratório (conforme a Tabela 4.1), considerado como sinal durante estado de alerta. Todas as outras foram consideradas como sessões de análise, em que se deseja detectar o estado de alerta/sonolência do voluntário.

$\hat{P}_{yy}(f)$  e  $\hat{P}_{xx}(f)$  da Equação 4.1 foram calculados a partir do Periodograma de Welch para 8 minutos de registro, desprezando-se os primeiros 2 minutos de cada sessão, em que efeitos correspondentes a manipulação do voluntário para colocação do aparato de registro podem influenciar seu estado de alerta. O registro de 8 minutos foi segmentado em janelas de 2 minutos, para a qual se pôde garantir gaussianidade. Assim, obteve-se uma resolução espectral de 0,0083 Hz. Adotou-se 95% de sobreposição entre janelas, resultando em  $M_x = M_y = 61$  janelas. O nível de significância  $\alpha = 0,05$  foi utilizado na Equação 4.3 para o cálculo do valor crítico.

Assim, a diferença estatística entre potências é observada quando a estimativa de TFE excede o valor crítico para uma dada frequência, levando à rejeição da hipótese

nula de igualdade entre potência:

$$\hat{\phi}(f) > \phi_{crit} \quad (4.4)$$

### 4.3.2 Análise intra-sessão

A análise intra-sessão foi realizada avaliando-se a evolução temporal do TFE ao longo dos 10 minutos de registro.

A STDP de cada sessão foi dividida em 3 segmentos com duração de 3 minutos e 20 segundos. Para cada uma das janelas, a DEP também foi calculada a partir do Periodograma de *Welch*. O TFE foi calculado conforme a Equação (4.1), onde  $\hat{P}_{xx}(f)$  é a potência da 1<sup>a</sup> janela de 3 minutos e 20 segundos da sessão (referência) e  $\hat{P}_{yy}(f)$  corresponde a cada uma das janelas subsequentes da STDP. Cada segmento foi subdividido em janelas de 2 minutos com sobreposição de 95% , resultando em  $M_x = M_y = 14$  janelas para cada segmento. Assim, para cada sessão, foram avaliadas 3 estimativas de TFE. O valor crítico foi calculado para nível de significância  $\alpha = 0,05$ .



# Capítulo 5

## Resultados

Neste capítulo são apresentados os resultados referentes ao processamento dos pupilogramas para a diferenciação entre os estados de alerta e sonolência a partir do Teste F Espectral (TFE), tanto para análise entre sessões distintas, quanto dentro de uma mesma sessão.

### 5.1 Séries Temporais do Diâmetro Pupilar

A Figura 5.1 apresenta os pupilogramas (STDP) pós-filtragem para o voluntário #11 para as sessões 1 (referência, considerada em estado de alerta), 4, 7 e 10 (sessões de análise). Como se pode observar, as sessões 7 e 10 (Figuras 5.1c e 5.1d) claramente apresentam variações de frequências mais baixa e de amplitude mais elevada do que as sessões 1 e 4 (Figuras 5.1a e 5.1b). Dos treze voluntários, onze (84%) apresentaram alterações similares aos pupilogramas da Figura 5.1 ao longo das sessões. Os outros dois voluntários, por outro lado, apresentaram seus pupilogramas semelhantes a Figura 5.2 (voluntário #1), com variações significativas de amplitude apenas na sessão 7 (Figura 5.2c) e amplitude reduzida nas outras sessões (Figuras 5.2a, 5.2b e 5.2c).

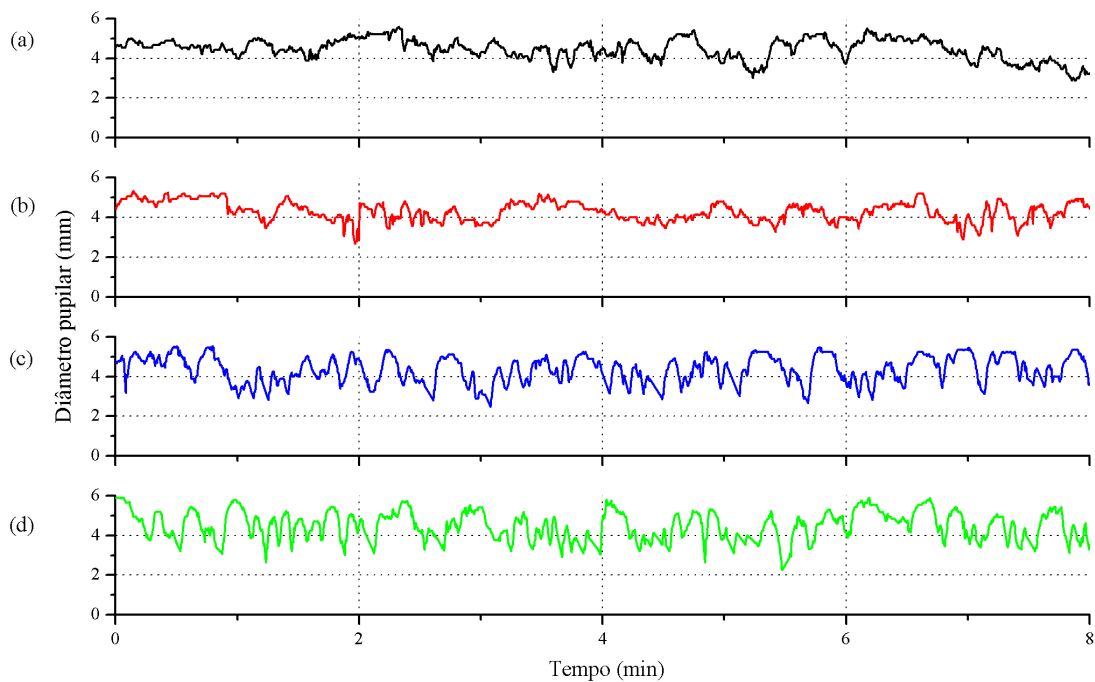


Figura 5.1: STDP do voluntário #11 para (a) a sessão 1(referência), (b) sessão 4, (c) sessão 7 e (d) sessão 10 (análise).

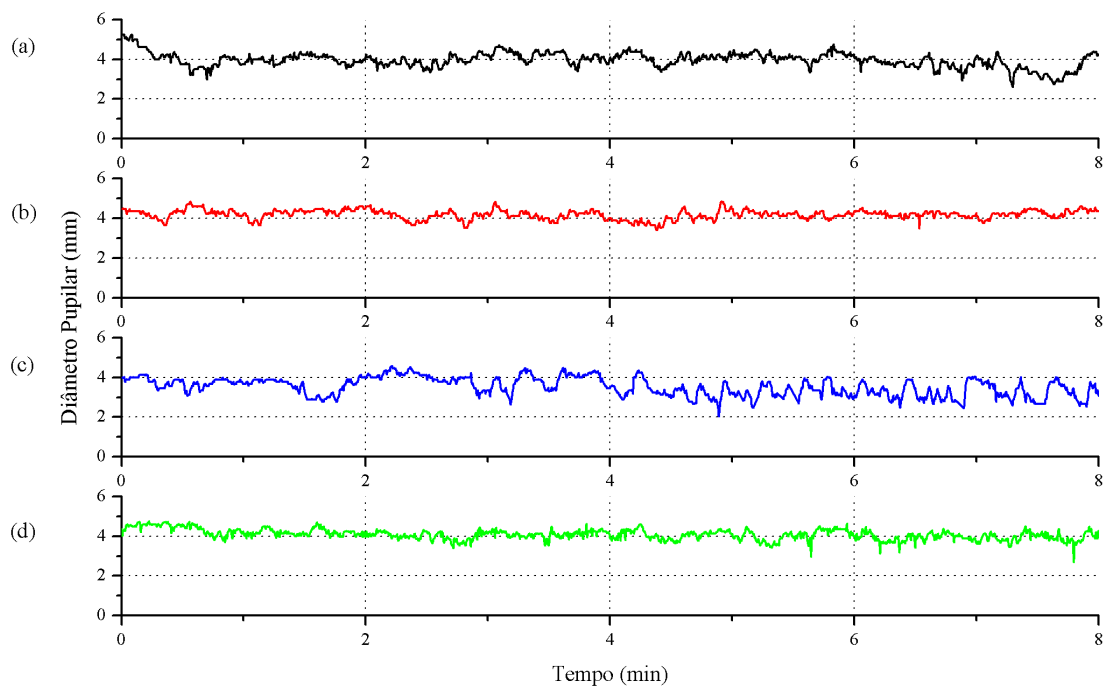


Figura 5.2: STDP do voluntário #1 para (a) a sessão 1(referência), (b) sessão 4, (c) sessão 7 e (d) sessão 10 (análise).

## 5.2 Análise inter-sessão

A Densidade Espectral de Potência (DEP) para as STDP do voluntário #11 são mostradas na Figura 5.3 para frequências até 0,8 Hz (F08). No entanto, é possível notar pela figura que para frequências abaixo de 0,2 Hz (F02) ocorre a maior contribuição em potência. Além disso, a DEP para a sessão 4 apresenta características mais próximas da sessão 1, enquanto as potências para sessões 7 e 10 são maiores, especialmente para F02. Este comportamento para frequência foi observado para 8 voluntários (61%).

A Figura 5.4 apresenta as DEP para as mesmas sessões, porém para o voluntário #1. Como se pode verificar, para este indivíduo, a potência apresenta maiores valores para as sessões 1 e 7 na maioria das frequências abaixo de 0,2 Hz.

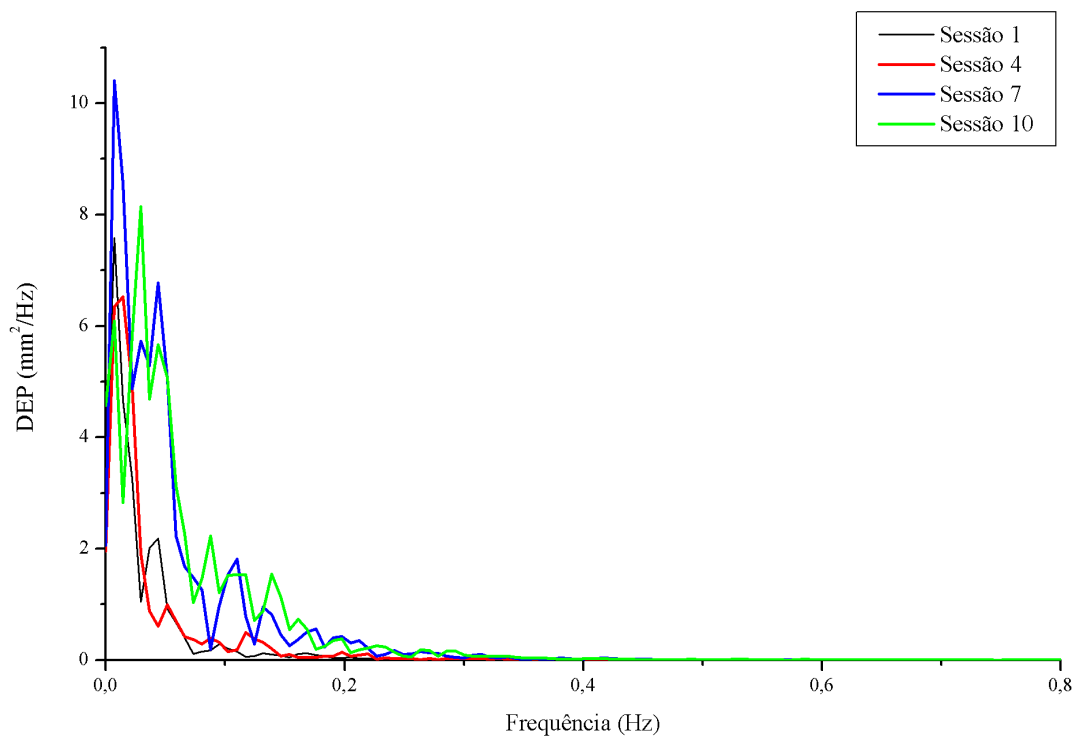


Figura 5.3: DEP do voluntário #11 para a sessões 1(referência), 4, 7 e 10 (análise)

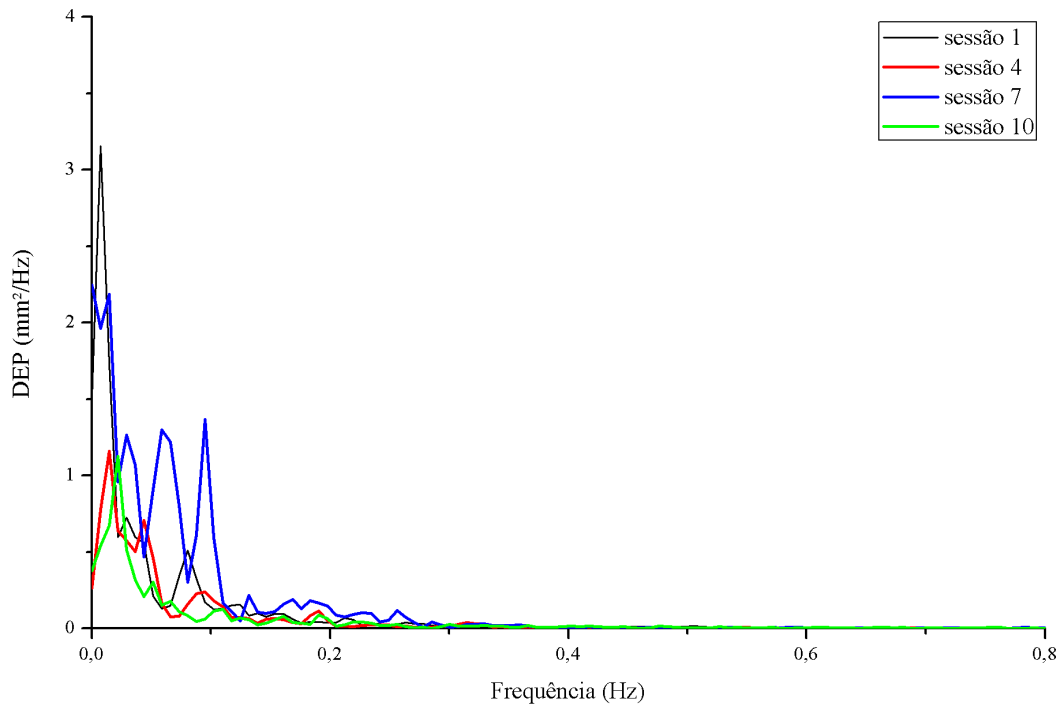


Figura 5.4: DEP do voluntário #1 para a sessões 1(referência), 4, 7 e 10 (análise).

O resultado do Teste F espectral (TFE) é apresentado na Figura 5.5a para frequências até 0,8 Hz, comparando-se as potências das STDP do voluntário #11 nas sessões 1 e 2. Como se pode observar, as frequências para as quais as estimativas de TFE superam o valor crítico indicam haver diferença estatística entre as potências para poucas frequências da banda F08. O TFE comparando as sessões 1 e 4 (Figura 5.5b) também apresentou o mesmo comportamento. Por outro lado, nota-se que há diferença significativa ao se comparar a sessão 1 com a sessão 7 (Figura 5.5c) e com a sessão 10 (Figura 5.5d) para praticamente todas as frequências de F08. Isto indica que a potência nas sessões 7 e 10 são estatisticamente maiores do que a potência na sessão de referência (sessão 1). De maneira similar, o resultado do TFE para o voluntário #1 é mostrado na Figura 5.6, a partir da qual se pode notar um maior número de estimativas TFE que superam o valor crítico se comparada ao TFE do voluntário #11 para a sessão 2 (5.6a). Entretanto, nota-se um menor número de estimativas de TFE superando o limiar para as sessões 4 (Figura 5.6b), 7 (Figura 5.6c) e 10 (Figura 5.6d).

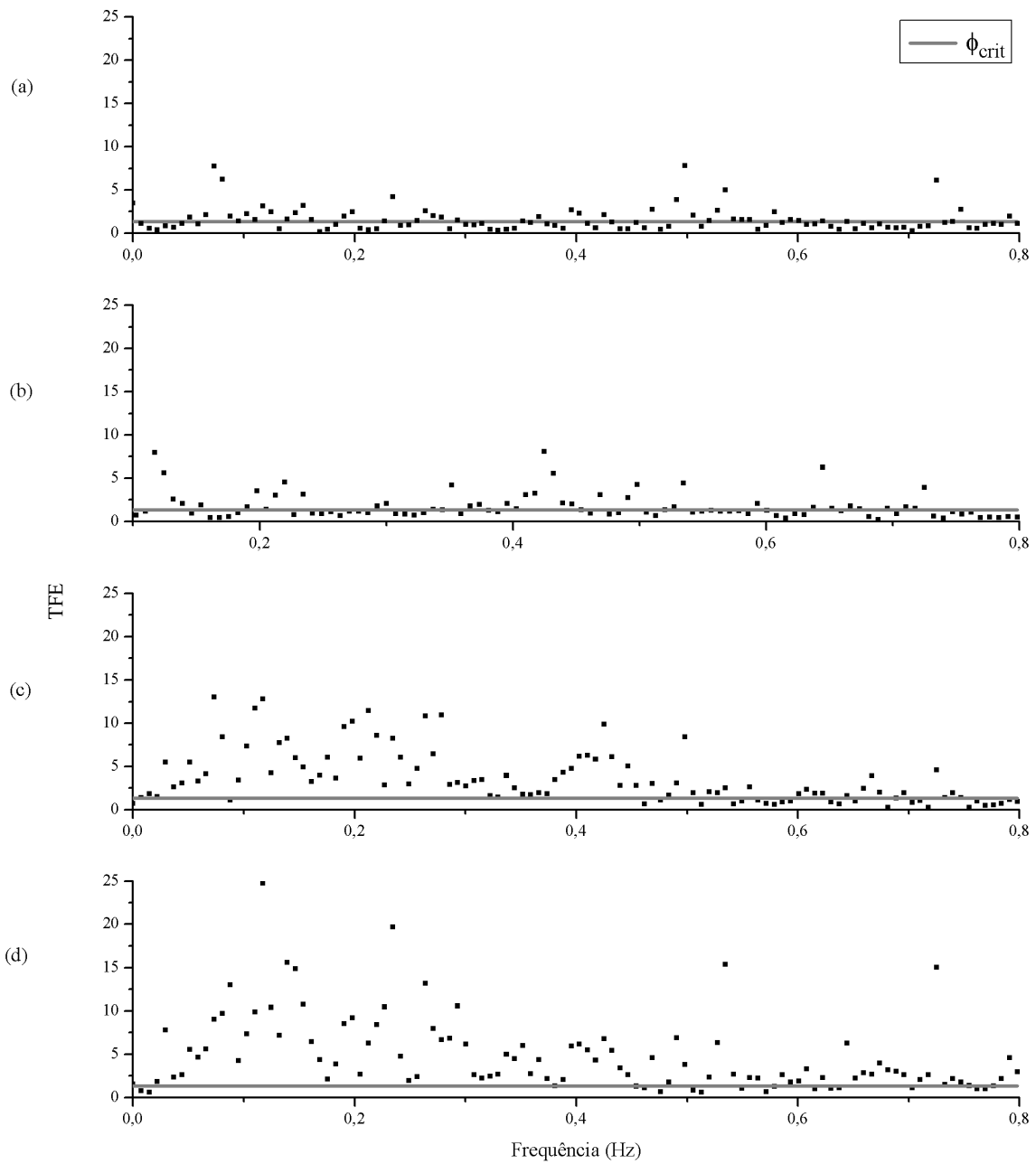


Figura 5.5: TFE do voluntário #11 para as sessões 2(a), 4(b), 7(c) e 10(d) (análise).  $\phi_{crit} = 1,349$ .

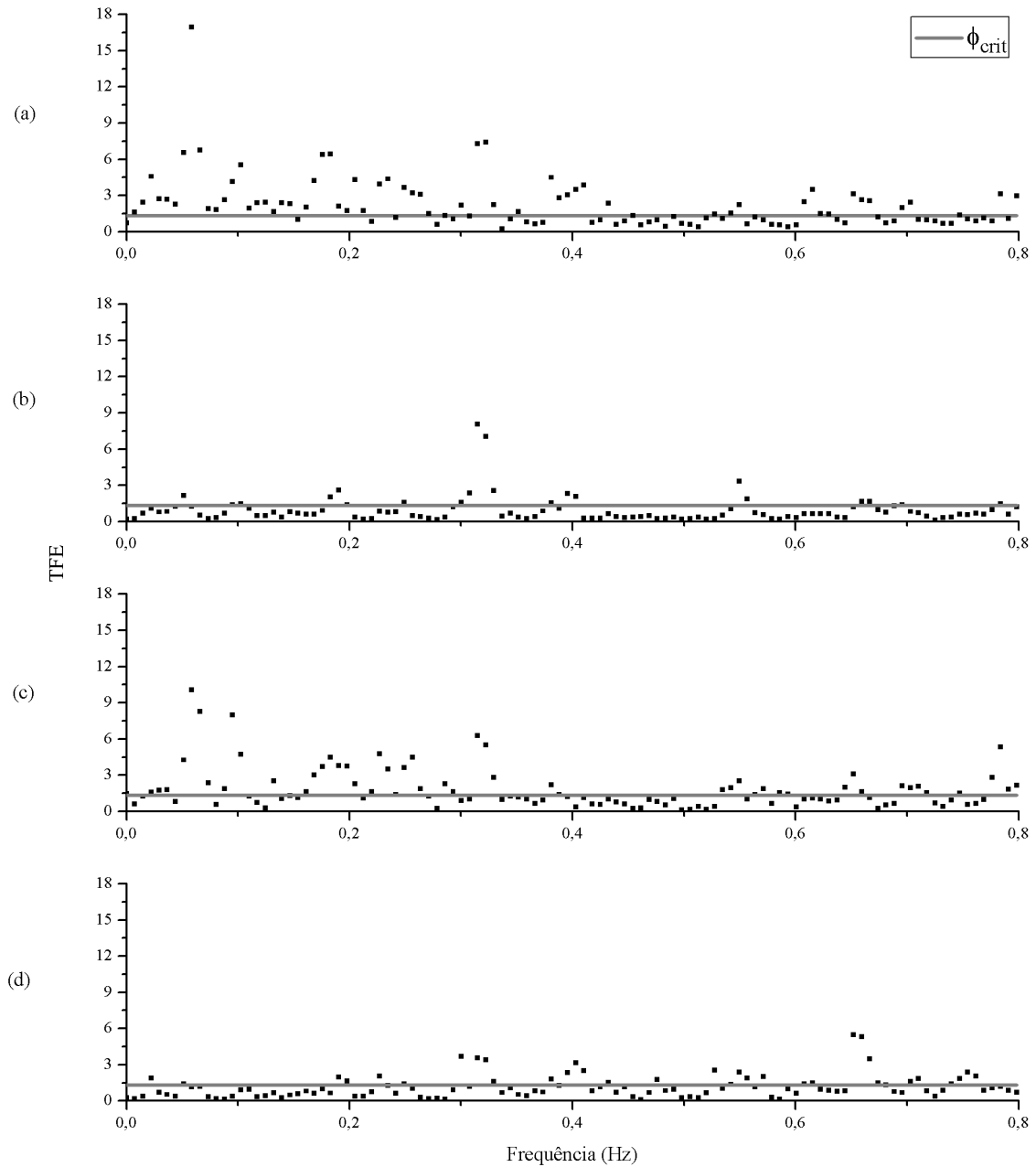


Figura 5.6: TFE do voluntário #1 para as sessões 2(a), 4(b), 7(c) e 10(d) (análise).  $\phi_{crit} = 1,349$ .

Visando identificar as frequências que permitem melhor diferenciar potências nas sessões de análise da de referência, foi traçado o percentual de voluntários para os quais a potência nas sessões de 2 a 5 foram estatisticamente superiores à potência na sessão 1.

Nota-se que, para a sessão 2 (Figura 5.7a), porcentagens superiores a 70% foram

comuns abaixo 0,2 Hz, com taxas de 90% para duas frequências (0,051 e 0,117 Hz). Para a sessão 3, foram observadas percentuais menores que 70% para todo o espectro.

Os percentuais foram sempre menores que 54% para a sessão 4, e menores que 75% para a maioria das frequências na sessão 5 (Figura 5.7b). Por outro lado, a partir da sessão 6 (Figura 5.8a), taxas maiores que 80% e 90% ocorrem para várias frequências. Frequências como 0,395 e 0,52 Hz apresentaram diferenciação entre potências para 100% do voluntários, assim como aquelas acima de 0,732 Hz.

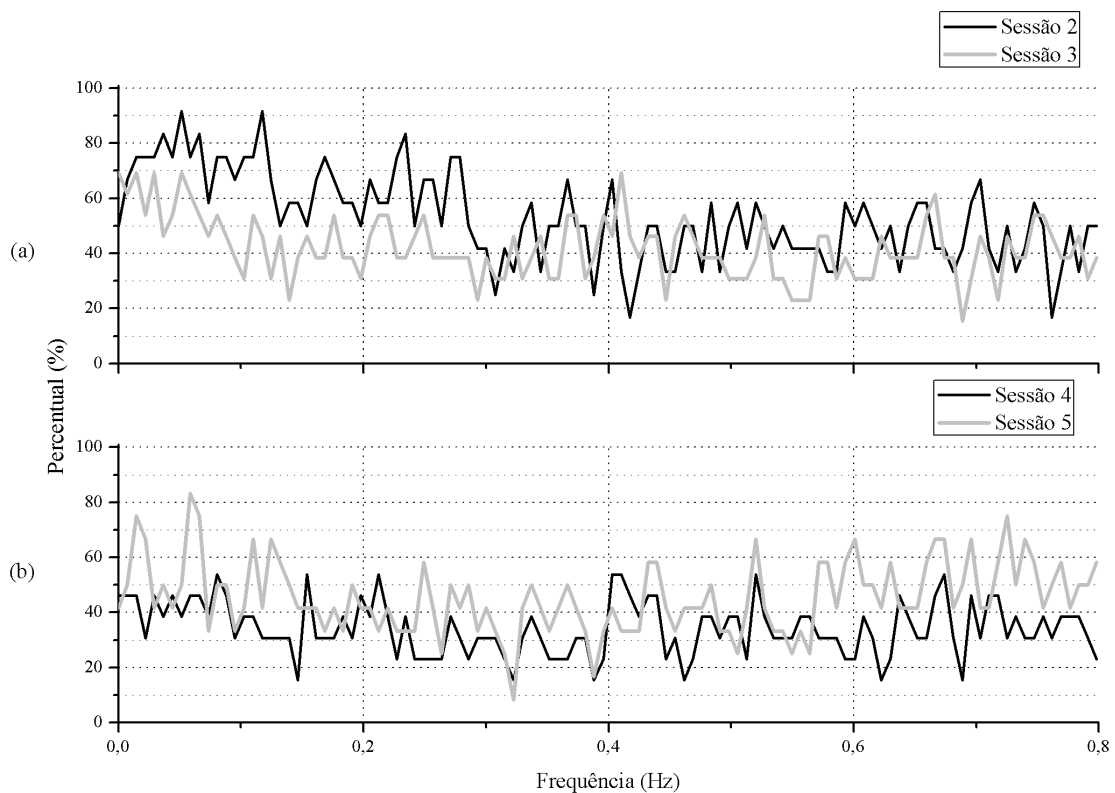


Figura 5.7: Percentual de voluntários cujas potências das sessões: (a) 2 e 3, (b) 4 e 5 foram estatisticamente superiores a potência do sinal de referência (1).

Para a sessão 7 (Figura 5.8a), percentuais acima de 80% foram obtidos principalmente para frequências abaixo de 0,2 Hz. A sessão 8 (Figura 5.8b) apresenta várias frequências com taxas acima dos 70% e duas faixas (0,051- 0,058 Hz e 0,212-0,219 Hz ) com o percentual acima de 90%. Resultados similares aos da sessão 8 podem ser observados para 9 e 10 (Figura 5.8c).

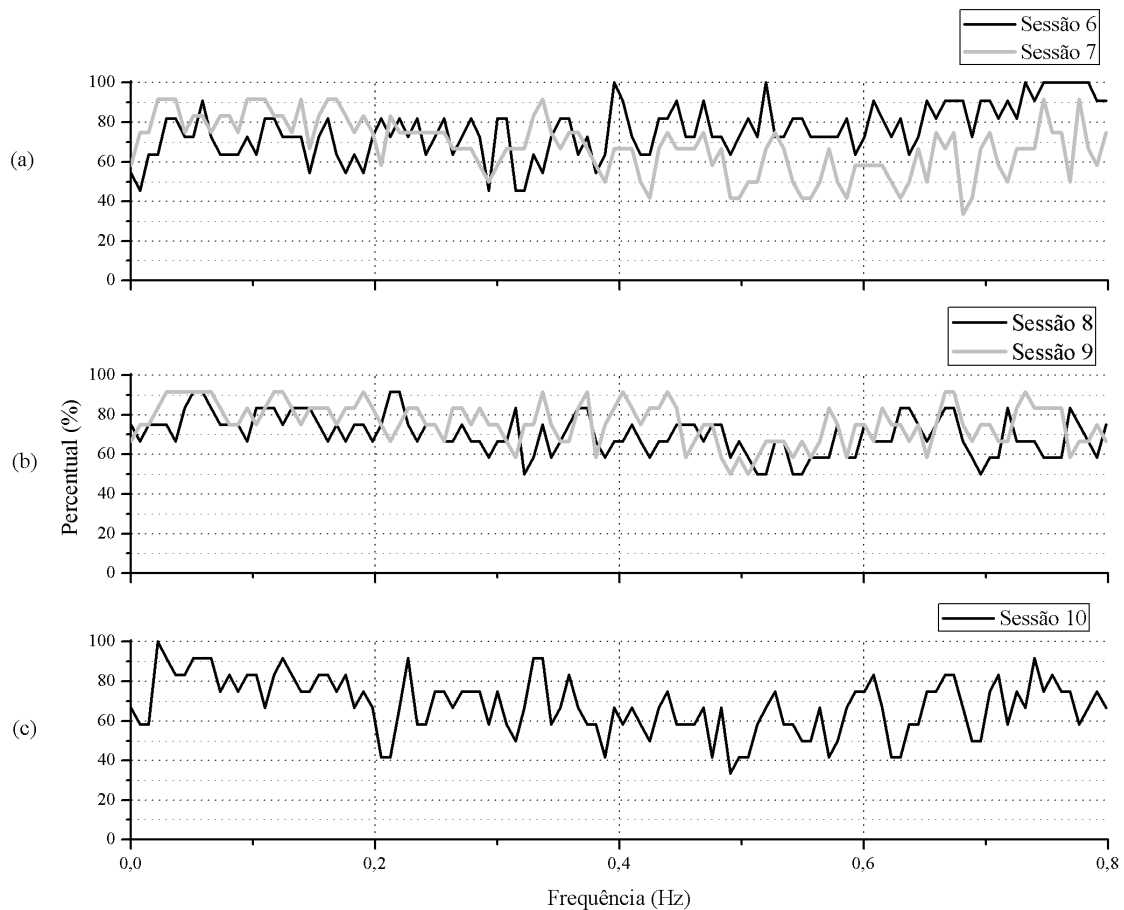


Figura 5.8: Percentual de voluntários cujas potências das sessões: (a) 6 e 7, (b) 8 e 9, (c) 10 foram estatisticamente superiores a potência do sinal de referência (1).

O teste de Wilcoxon pareado foi aplicado a fim de verificar se existem diferenças significativas entre as potências medianas na banda de interesse (frequências menores que 0,8 Hz) para duas condições distintas (sessão 1, referência, e sessões de análise) e todos os voluntários.

A Figura 5.9 apresenta o resultado do Teste de Wilcoxon para as sessões 2, 3, 4 e 5. Como se pode observado na sessão 2, para frequências até 0,2 Hz, concentram-se valores-p entre 0,1 e 0,01, embora apareçam valores abaixo de 0,001. Diferente disso, para comparações realizadas com as sessões 3,4 e 5, a maioria dos valores-p estão acima de 0,1, indicando não haver diferença estatística entre a potência mediana do sinal nestas sessões se comparada a potência mediana na sessão 1.



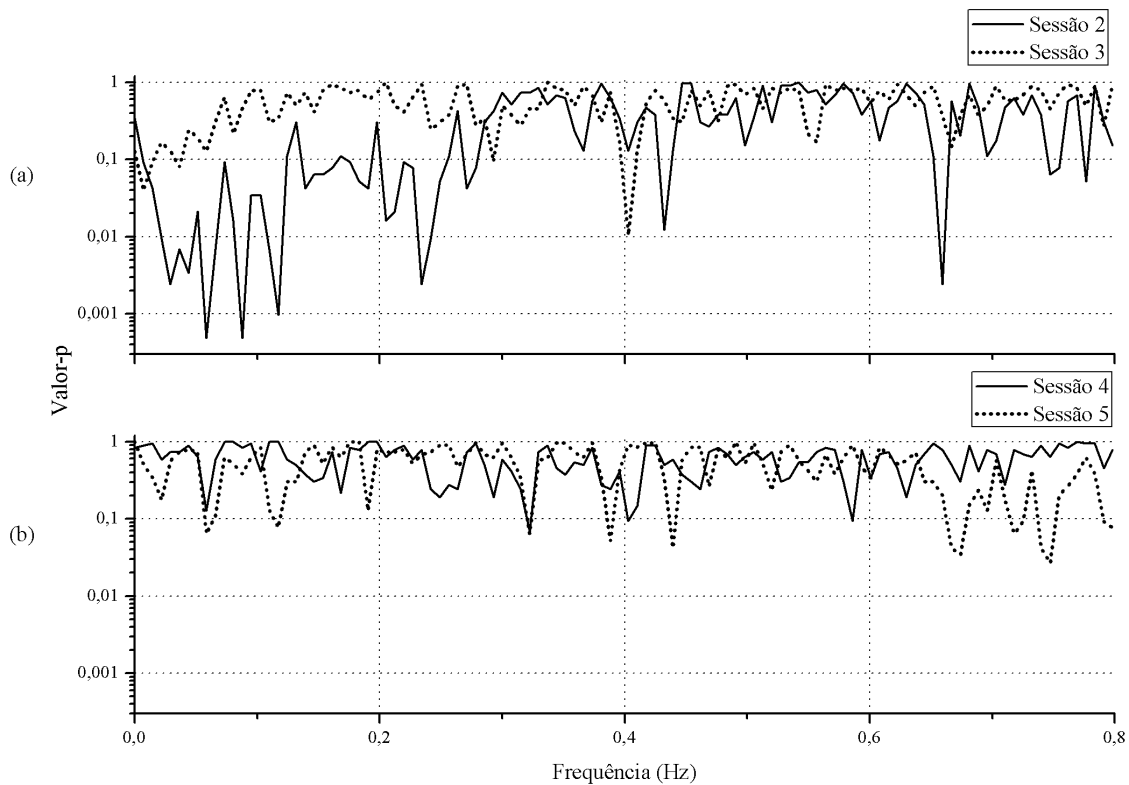


Figura 5.9: Resultado do teste de Wilcoxon pareado, indicando as diferenças estatísticas entre as respectivas sessões 2, 3, 4, 5 e a sessão de referência (1). Escala das ordenadas em valores logarítmicos.

Por outro lado, o teste evidencia diferenças entre as potências medianas para as sessões 6 e 7 (Figura 5.10a) comparadas à de referência, pois fornece faixas de frequências (entre 0,03955 e 0,7837 Hz para a sessão 6 e entre 0,0219 e 0,3369 Hz para a sessão 7) cujos vários valores-p estão abaixo de 0,001. Para a sessão 6, estes estão concentrados principalmente entre 0,6 e 0,8 Hz, enquanto que, para a sessão 7, se apresentam abaixo de 0,2 Hz. Para as sessões 8, 9 e 10 (Figuras 5.10b e 5.10c), nota-se que há variando entre 0,1 e 0,001, indicando, portanto diferenças estatísticas de potência mediana apenas para alguns valores de frequência.

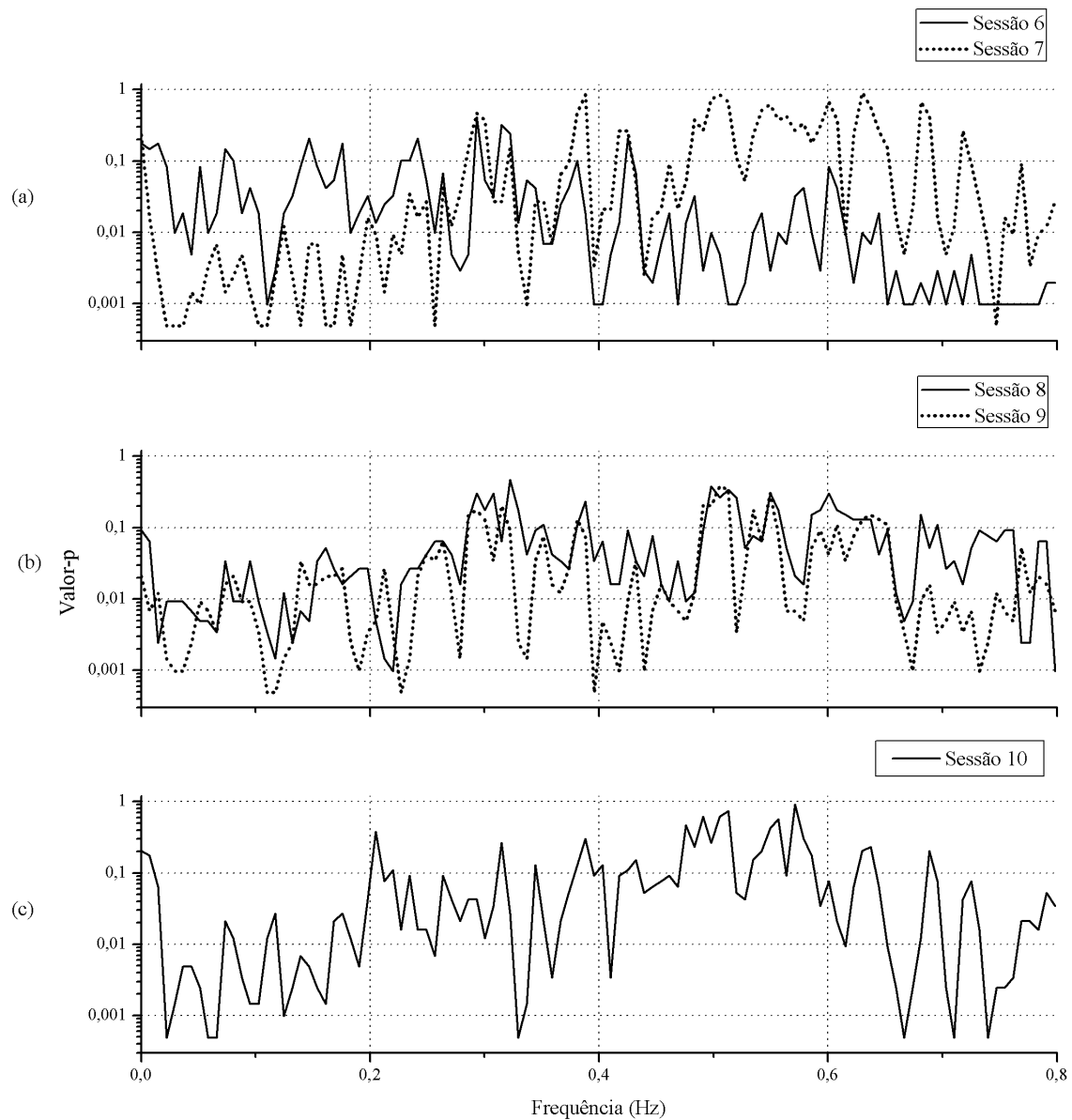


Figura 5.10: Resultado do teste de Wilcoxon pareado, indicando as diferenças estatísticas entre as respectivas sessões 6, 7, 8, 9, 10 e a sessão de referência (1). Escala de Y em valores logarítmicos.

Com vistas a identificar a faixa de frequências que melhor diferencia a potência mediana entre a sessão de referência e aquelas sessões após 24 horas de privação de sono (sessões 7 a 10), atribuiu-se valor 1 às frequências para as quais os foram inferiores a 0,01 para todas as sessões de 7 a 10 (lógica AND). A Figura 5.11 apresenta o resultado deste procedimento, sendo a faixa de frequências entre 0,0146-0,0732 Hz considerada a mais adequada para diferenciação entre potências.

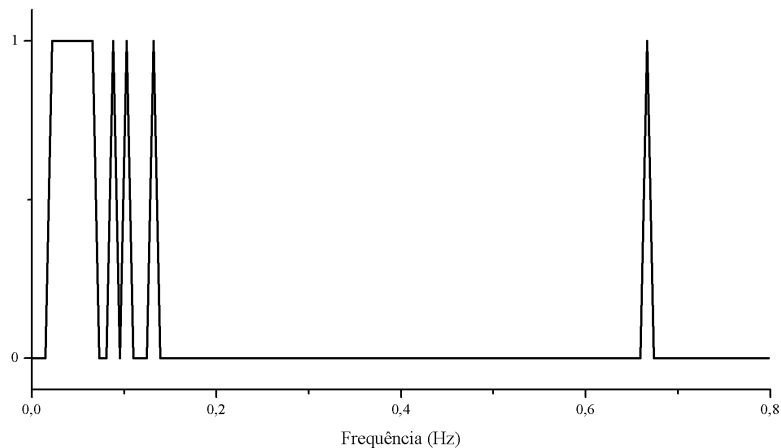


Figura 5.11: Faixa de frequências mais adequada para diferenciação entre potências medianas.

Por fim, a Figura 5.12 apresenta o percentual de voluntários para os quais houve diferença estatística em cada uma das sessões comparadas à sessão 1 para a frequência específica de 0,0439 Hz ( $TFE_{freq}$ ). O maior percentual é observado na 10<sup>a</sup> sessão com 100% dos valores identificados maiores que o limiar. No entanto, pode-se notar o aumento do percentual a partir da 7<sup>a</sup> até a 10<sup>a</sup> sessão, com taxas de 63,7, 72,7, 81,8 e 100%, respectivamente. É importante ressaltar que também houve um percentual considerável para a 2<sup>a</sup> sessão com taxa maior que 80%.

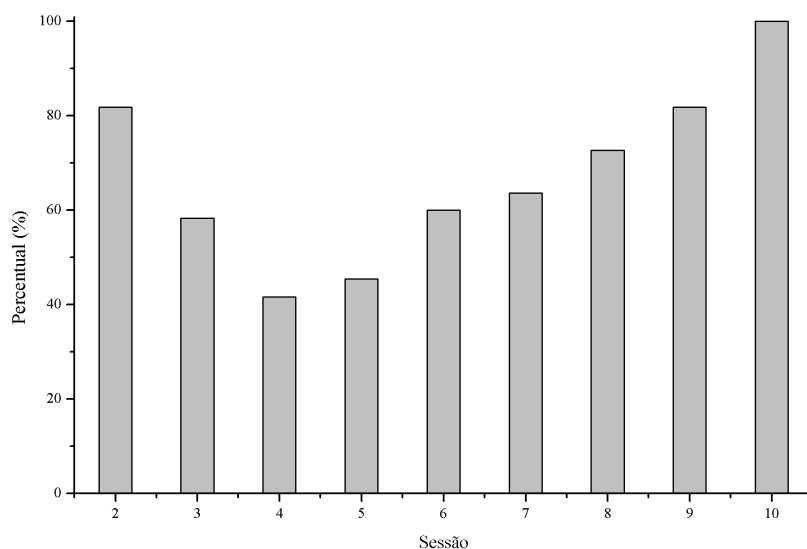


Figura 5.12: Percentual de voluntários para os quais houve diferença estatística em cada uma das sessões comparadas à sessão 1 para a frequência de 0,0439 Hz.

Os voluntários (V) foram categorizados de acordo com as variações observadas na STDP ao longo das 9 sessões de análise. Os resultados permitiram a classificação em 3 grupos com base na estimativa do Teste F Espectral para a frequência de 0,0439 Hz ( $TFE_{freq}$ ) ao longo das sessões:

Grupo	Número de voluntários	Descrição
G1	9	Voluntários que apresentaram diferença estatística entre potências para a maioria das sessões a partir da 6ª sessão (figura 5.13)
G2	3	Voluntários com $TFE_{freq}$ ultrapassando o $\phi_{crit}$ para praticamente todas as sessões (figura 5.14)
G3	1	Voluntários cujos pupilogramas não apresentaram diferença estatística entre potências para as diferentes sessões comparadas à sessão 1 (figura 5.15)

Tabela 5.1: Classificação dos grupos a partir do  $TFE_{freq}$  ao longo das 9 sessões de análise.

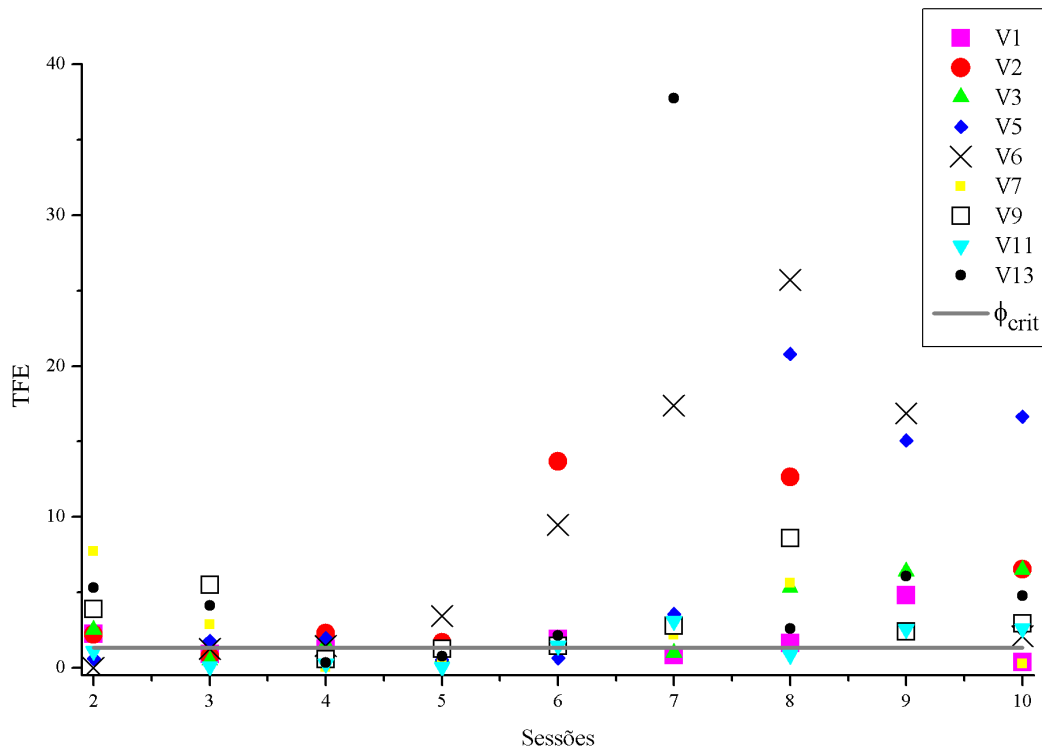


Figura 5.13:  $TFE_{freq}$  para os voluntários (V) do grupo G1 ao longo das sessões.

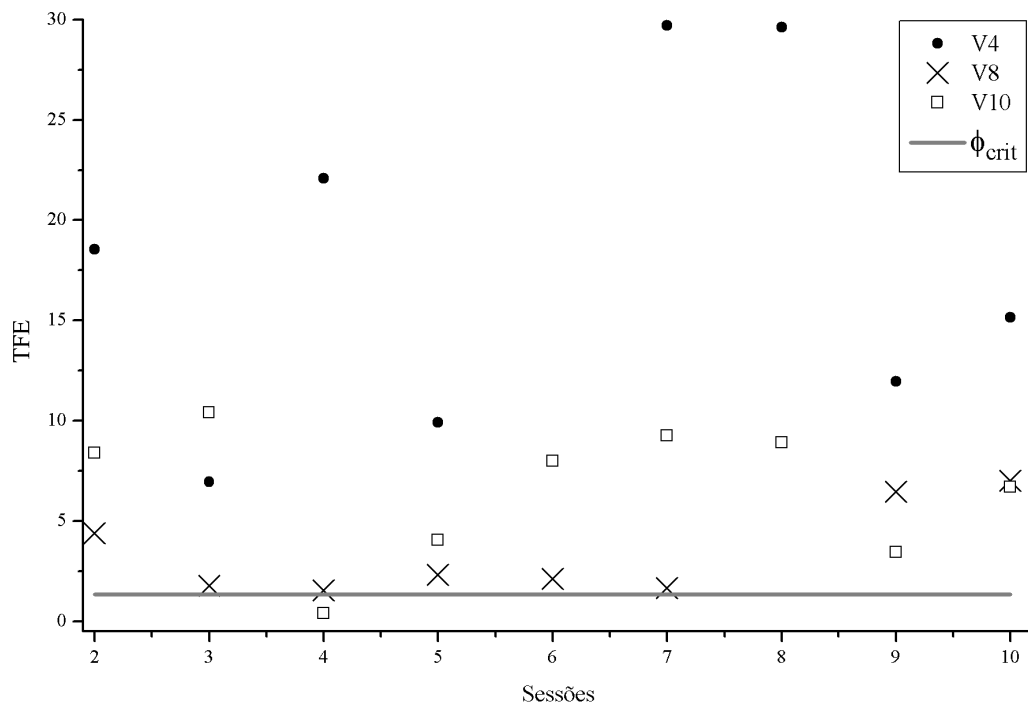


Figura 5.14:  $TFE_{freq}$  para os voluntários (V) do grupo G2 ao longo das sessões.

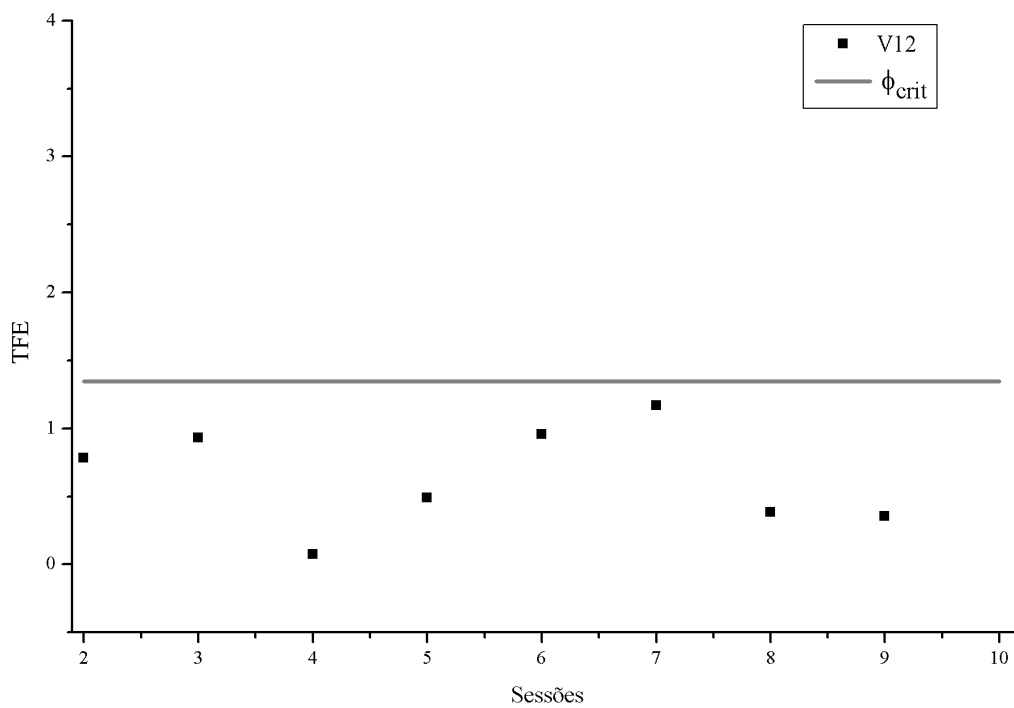


Figura 5.15:  $TFE_{freq}$  para o voluntário (V) do grupo G3 ao longo das sessões.

### 5.3 Análise intra-sessão

A Figura 5.16 apresenta as DEP para instantes diferentes dentro das sessões 1 e 4. Em geral, pode-se dizer que há um aumento na potência para diversas frequências abaixo de 0,2 Hz, ao se comparar as DEP de diferentes janelas da sessão 4 com a sessão 1. Entretanto, o valor de máximo para a sessão de análise foi de 0,0293; 0,0293 e 0,00732 Hz, respectivamente para as janelas 1, 2 e 3. O aumento da potência da sessão de análise, quando comparada à sessão 1 é ainda mais evidente para as sessões 7 (Figura 5.17a) e 10 (Figura 5.17b), para as quais os valores de máximo também sofrem alteração.

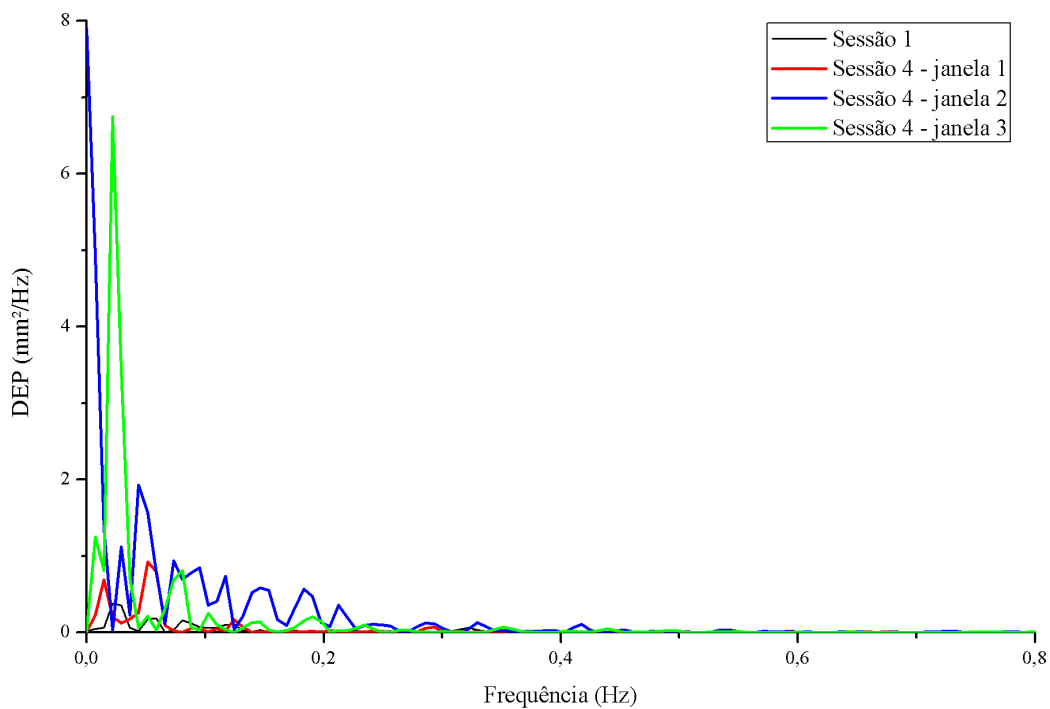


Figura 5.16: DEP do voluntário #11 divididas em 3 janelas para a sessão 1 (referência) e a sessão de análise 4

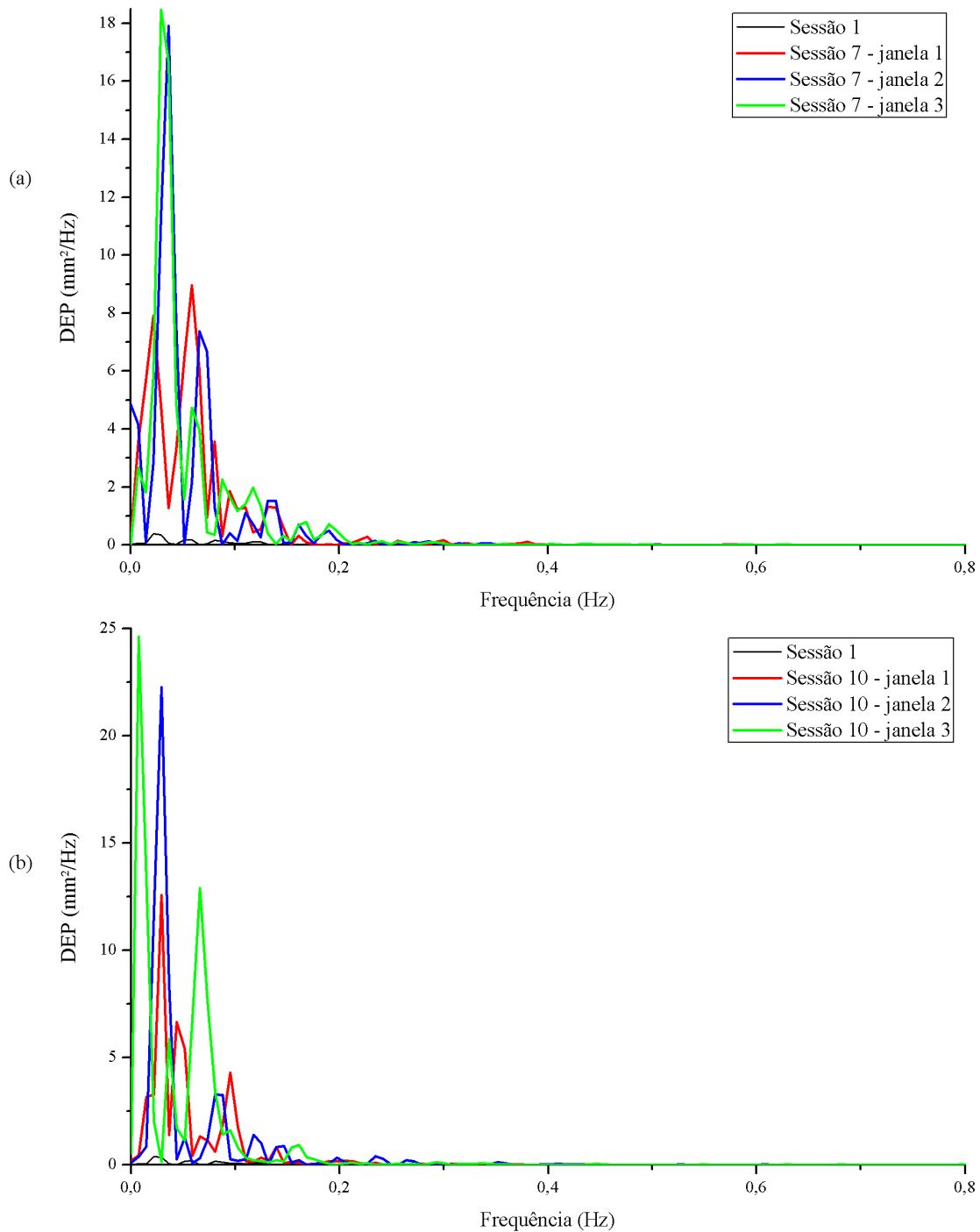


Figura 5.17: DEP do voluntário #11 divididas em 3 janelas para a sessão 1 (referência) e as sessões de análise: (a) 7 e (b) 10.

A Figura 5.18 apresenta estimativas de  $TFE_{freq}$  para as três janelas da sessão 7 comparada à sessão 1, para os voluntários de G1. Apenas para a 3ª janela da sessão 7, todos os voluntários apresentaram diferença entre as potências com relação a sessão 1. Para as outras duas janelas, dois voluntários não mostraram diferença

estatística. Ainda para a mesma sessão, as estimativas de  $TFE_{freq}$  são apresentadas para voluntários de G2 (Figura 5.19). Como se pode notar, somente para a 3ª janela do voluntário P4 não houve diferença com relação à potência da STDP de referência. Por fim, para o único voluntário de G3 (Figura 5.20) somente não se identificou diferença entre potências para a janela 1 da sessão 7.

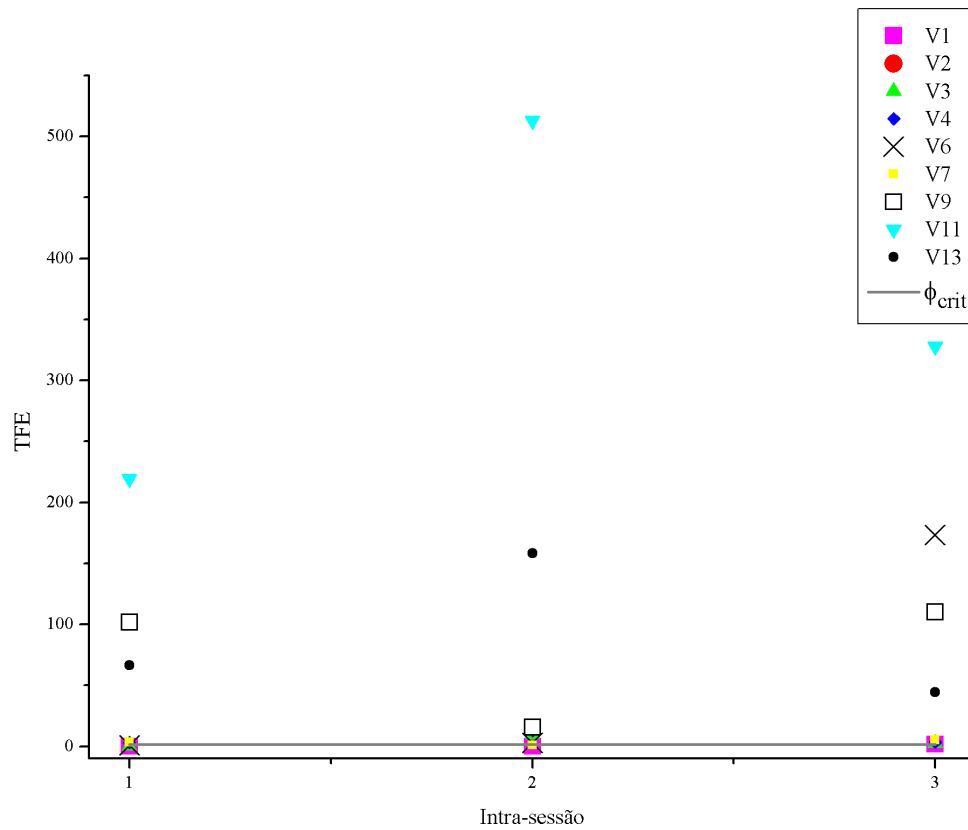


Figura 5.18: Evolução temporal de  $TFE_{freq}$  das intra-sessões para os indivíduos do grupo G1 para as três janelas da sessão 7.



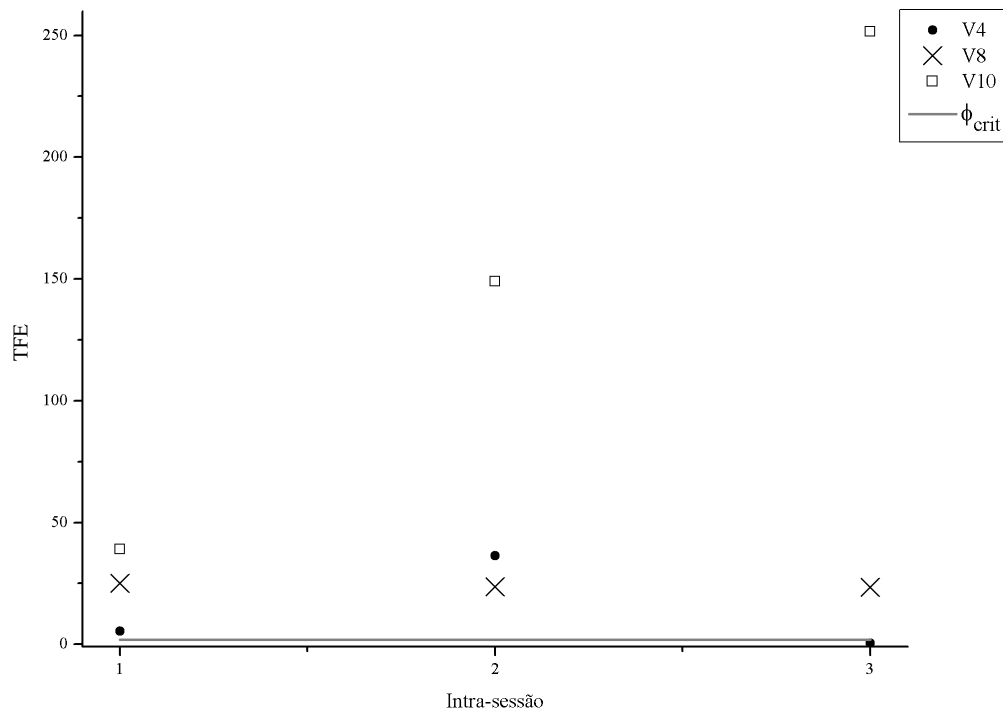


Figura 5.19: Evolução temporal de  $TFE_{freq}$  das intra-sessões para os indivíduos do grupo G2 para as três janelas da sessão 7.

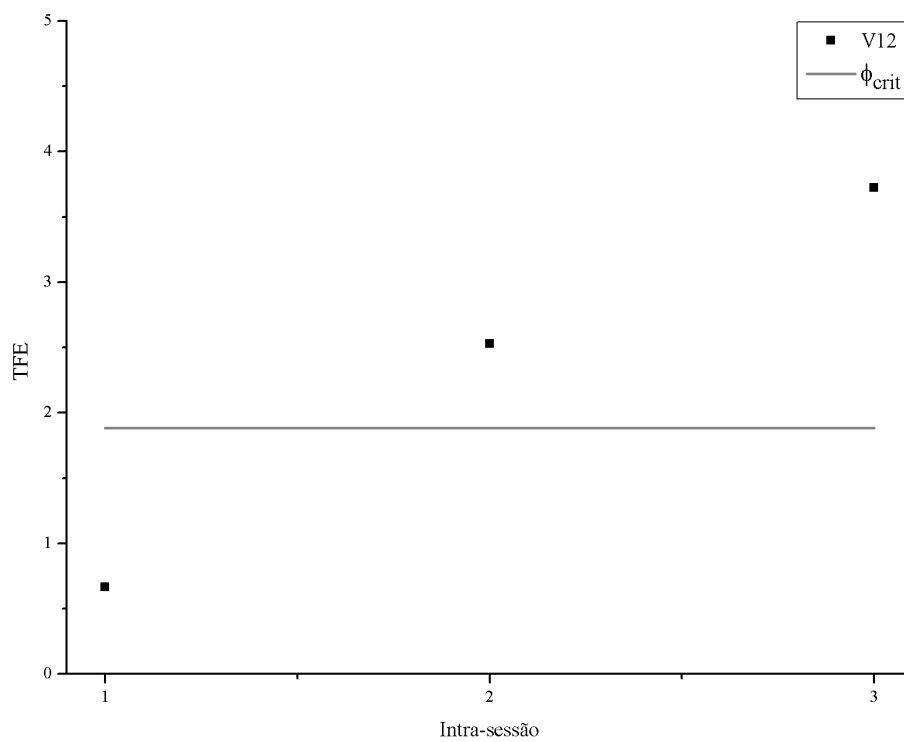


Figura 5.20: Evolução temporal de  $TFE_{freq}$  das intra-sessões para o indivíduo do grupo G3 para as três janelas da sessão 7.

Os gráficos da Figura 5.21 apresentam para cada uma das janelas intra-sessão o número de voluntários cuja estimativa de TFE excede o valor crítico ( $\phi_{crit}$ ) para  $TFE_{freq}$  para as sessões 2-10. De uma forma geral, o maior número para as sessões 7 (3ª janela) e 9 (1ª e 2ª janelas) foi de 11 indivíduos. Por outro lado, o menor número de voluntários (6) foi encontrado nas sessões 4 (3ª janela) e 6 (2ª janela). Ao se aplicar o Teste de Proporções aos percentuais correspondentes à Figura 5.21, não foram encontradas diferenças significativas (valor- $p > 0,20$  para toda comparação) entre as janelas de uma mesma sessão, ou seja, não se observa aumento ou redução de percentuais de voluntários identificados em estado de sonolência para os diferentes momentos intra-sessão.

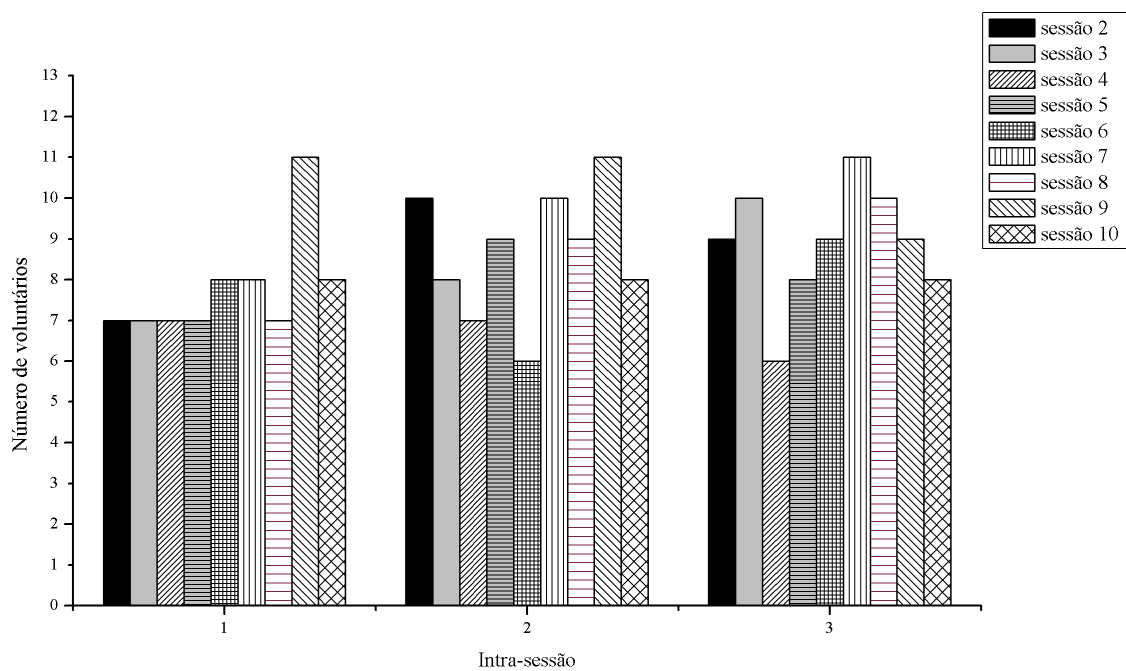


Figura 5.21: Número de voluntários com identificação positiva de diferença estatística entre potências para  $TFE_{freq}$  para três janelas das sessões 2 a 10.

# Capítulo 6

## Discussão

Embora o fenômeno conhecido como “ondas de fadiga” pupilares tenha sido o estudo pioneiro da atividade pupilar (Lowenstein e Loewenfeld, 1958 apud McLaren et al., 2002), estudos posteriores (Lüdtke et al., 1998; McLaren et al., 1992, 2002; Morad et al., 2000) tornaram-se importantes referências para descrever as oscilações em baixas frequências.

Neste estudo foi usada a potência dessas oscilações (STDP) para diferenciar o estado de alerta de um voluntário, observando seu comportamento para frequências abaixo de 0,8 Hz, assim como no trabalho de Lüdtke et al. (1998). As séries temporais do diâmetro pupilar (STDP) para as sessões 7 (24 horas de privação) a 10 (36 horas de privação) apresentaram um comportamento semelhante ao descrito por Lüdtke et al. (1998), ou seja, as oscilações apresentaram amplitude elevada em baixas frequências. A partir da análise das STDP, a diferença em amplitude e frequência foi notada ao se comparar visualmente pupilogramas das sessões 4 (12 horas de privação) e 7 (24 horas), conforme relatado por Morad et al. (2000).

A densidade espectral de potência (DEP) para cada uma das STDP foi investigada até 0,8 Hz, banda de frequência também empregada e sugerida em trabalhos de McLaren et al. (1992, 2002) e Wilhelm et al. (1998), que utilizaram os parâmetros PPO (*Power of Pupillary Oscillations*), o PUI (*Pupillary Unrest Index*) e o MPD (*Mean Pupil Diameter*) como indicadores de sonolência. Porém, os resultados para a DEP, sugerem que a maior contribuição em potência dos sinais de pupilografia

encontra-se abaixo de 0,2 Hz. Além disso, esses resultados mostram que os valores de potência tendem a aumentar a partir da 7<sup>a</sup> sessão.

Neste trabalho, porém, diferente dos supracitados, as potências das STDP foram comparadas usando-se o teste F espectral (TFE), que foi aplicado às sessões distintas, para cada um dos voluntários. A análise foi subdividida em duas, permitindo a comparação entre as 10 sessões (inter-sessão) e a observação da evolução temporal dentro de uma mesma sessão (intra-sessão).

## 6.1 Análise inter-sessão

O TFE foi empregado para comparar estatisticamente potências de pupilogramas de duas sessões distintas na mesma banda de frequência até 0,8 Hz (F08).

Os resultados de todas sessões individuais foram condensadas numa só informação pelo cálculo do percentual de voluntários para os quais as potências das duas sessões foram estatisticamente diferentes. Assim, as potências das sessões 6 a 10 foram consideradas estatisticamente maiores que a potência da sessão de referência (1) para a maioria dos voluntários e das frequências de F08. Esses resultados concordam com trabalhos anteriores que também usaram como parâmetro a potência de oscilações pupilares (Lüdtke et al., 1998; McLaren et al., 2002; Wilhelm et al., 1998; Souza et al., 2012), sugerindo a identificação de sonolência, para a maioria dos voluntários, a partir da 6<sup>a</sup> sessão. Além disso, o emprego do Teste de Wilcoxon, permitiu identificar diferenças estatísticas entre potências medianas de cada sessão comparada à de referência.

Enquanto para as sessões 3, 4 e 5 os valores-p foram próximos de 1, indicando não haver diferença estatística, a partir da 6<sup>a</sup> sessão foram encontrados valores-p abaixo de 0,01, indicando diferença entre potências. Este resultado corrobora os encontrados por Souza et al., 2012, que também encontrou diferença estatística (teste de Wilcoxon) entre as potências totais (0,014 a 0,8 Hz) das sessões 1 e 10. De fato, neste experimento, onde foram usadas todas as sessões do intervalo de 36 horas, observou-se até 0,2 Hz maiores percentuais de voluntários cujas potências a partir

da 6<sup>a</sup> sessão foram estatisticamente maiores do que a 1<sup>a</sup> sessão, com percentuais de 80, 90 e até 100%. Esse resultado, em particular, sugere que a faixa de frequências até 0,2 Hz seja ainda mais apropriada para diferenciar estados de alerta e sonolência, ao invés de 0,5 Hz (Wilhelm et al., 2009) ou 0,8 Hz (Lüdtke et al., 1998; McLaren et al., 2002; Wilhelm et al., 1998) descritos em trabalhos anteriores. Embora Morad et al. (2000) não tenha usado diretamente esse indicador de potência das oscilações nos seus estudos, também encontrou diferença estatística significativa entre os parâmetros pupilares PDR (*Pupil Diameter Ratio*), PVR (*Pupillary Variability Ratio*) e SSS (*Stanford Sleepiness Scale*), quando o sujeito é privado de sono.

Na sequência de análise, estabeleceu-se um novo intervalo de frequência baseado na presença dos p-valores abaixo 0,01 considerando-se as sessões de 7 a 10. O novo intervalo encontrado foi 0,0146-0,0732 Hz e a frequência de 0,0439 Hz ( $TFE_{freq}$ ) foi escolhida para determinação de estado de sonolência com base no TFE. De fato, o percentual de voluntários para os quais houve diferença estatística, sugere um possível indicador de estado de sonolência, entre as 24 e 36 horas de privação de sono, que acompanhou o aumento gradativo percentual ao longo das sessões 7 a 10.

### 6.1.1 Análise intra-sessão

A DEP para diferentes instantes dentro das sessões também apresentou a maior contribuição em potência para frequências abaixo de 0,2 Hz (F02). Posteriormente, a evolução do TFE calculado para 0,0439 Hz ( $TFE_{freq}$ ) foi usado para dividir a casuística em três grupos. Os pacientes do grupo 1 apresentaram diferença significativa entre potências consistente abaixo de 0,2 Hz, isto é, tendência de sonolência a partir da 6<sup>a</sup> sessão. O grupo 2 abrange os pacientes com identificação de sonolência na maioria das sessões. O 3<sup>o</sup> não se encaixou em nenhum dos casos descritos. Porém, as estimativas obtidas a partir do TFE para o  $TFE_{freq}$  dentro das sessões não acompanhou o comportamento da classificação anterior. Também, os resultados que envolvem o número de voluntários cuja estimativa de TFE excede o valor crítico ao longo das janelas intra-sessões, não apresentaram consistência. A média

de voluntários por janela, não teve um aumento considerável para se afirmar uma tendência à sonolência e nem assegurar qual seja o estado do paciente nos primeiros 3.3 minutos da coleta (1ª janela). Porém, o maior número de voluntários que foram encontrados nas sessões 7 e 9, poderiam sugerir a ocorrência de picos de sonolência durante o exame.

## 6.2 Aspectos gerais

De forma geral, o papel do ritmo circadiano é promover a vigília durante o dia e consolidar o sono durante a noite, permitindo que haja uma distribuição temporal desses períodos. A maioria dos indivíduos apresenta o seguinte comportamento do ritmo circadiano: (1) redução do estado de alerta no meio do dia por volta das 14:00 e 16:00 horas (correspondente a 2ª e 3ª sessões neste trabalho), seguido de (2) um aumento no estado de alerta com o pico nas primeiras horas da noite (4ª sessão) e (3) declínio em seus níveis mais baixos entre 4:00 e 6:00 horas (entre a 6ª e 7ª sessão) (Barion e Zee, 2007). Esses eventos podem ser comparados aos resultados encontrados em estudos cujo protocolo está baseado no confinamento e supervisão de indivíduos durante algumas horas. O recente estudo de Mairesse et al. (2013), por exemplo, considerou o efeito da privação de sono, e foi evidenciado um aumento dos níveis de sonolência durante a noite biológica (entre 22:00 e 6:00 horas), e no dia seguinte a presença de um pico no meio do dia (Mairesse et al., 2013). Também, nos achados de Wilhelm et al. (2001), esse “pico de sonolência” diurna (ou diminuição do estado de alerta) esteve presente no grupo de indivíduos avaliados, por volta das 15:00, semelhante ao de Richardson et al. (1982) que encontrou esse mesmo pico diurno (Richardson et al., 1982 apud Wilhelm et al., 2001). No presente trabalho, os resultados correspondentes à 2ª sessão sugerem a existência desse “pico de sonolência”, pois o Teste de Wilcoxon pareado também apresentou diferenças significativas na potência mediana (para frequências até 0,2 Hz), indicando uma queda no estado de alerta nas sessões com mais de 20 horas de privação de sono. Entretanto, o “pico de sonolência” neste trabalho difere do de Wilhelm et al. (2001), pois ocorreu por

volta das 12:00 horas, talvez, em decorrência de os registros pupilométricos terem sido realizados de 4 em 4 horas. Por outro lado, as sessões 4 e 5 não apresentaram diferença estatística de potência e correspondem às sessões das primeiras horas da noite (20:00 e 00:00 horas). Também há um declínio do estado de alerta entre a 6<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> sessão (4:00 e 8:00, respectivamente), aproximadamente dentro das faixas de horário indicadas no trabalho de Barion e Zee (2007).

Os resultados do presente trabalho se aproximam mais dos achados de Akerstedt e Gillberg (1990). Seu trabalho utilizou a análise espectral de potência do sinal de eletroencefalograma (EEG) (Akerstedt e Gillberg, 1990), e reportou que as potências na banda alfa (8-12 Hz) e teta (4-8 Hz) correlacionam-se diretamente com o comportamento de sono ou vigília (Curcio et al., 2001; Bear et al., 2002). Assim, o espectro de potência desses ritmos (alfa e teta), mostrou ser sensível ao aumento da sonolência, avaliados durante uma noite sem dormir e com um pico de vigília reduzido entre 5:00 e 09:00 horas (Akerstedt e Gillberg, 1990). Tal resultado concorda com a atual análise da potência dos sinais pupilométricos, em que a tendência de sonolência entre a 6<sup>a</sup> (20 horas de privação) e 7<sup>a</sup> sessão (24 horas de privação), acontece exatamente dentro do intervalo reportado.

Outro fato a ser considerado é a realização da tarefa cognitiva por meio do *Psychomotor Vigilance Test* (PVT) enquanto o tamanho da pupila foi medido. O trabalho de Souza (2012) empregou para identificação de sonolência, além da potência de oscilação pupilar, outros dois parâmetros: lapsos (tempos de reação maiores que 600 ms no teste psico-físico) e ocorrência de piscamentos com duração maior que 400 ms, resultando em um marcador mais robusto de estado de alerta. Nesta mesma direção, trabalhos como os de Goldwater (1972) e Stanners et al. (1979), mostraram que as respostas motoras e cognitivas podem aumentar a resposta pupilar. Portanto, é possível que o esforço cognitivo em diferentes níveis de excitação tenha influenciado algumas das mudanças pupilares registradas, conforme relatado por Beatty e Lucero-Wagoner (2000) e Souza (2012). Além disso, mais tarde, o trabalho de Fulcher et al. (2010) afirmou ser necessário um “esforço adicional de

alerta” para o indivíduo se manter acordado durante o período de privação de sono. Assim, este fator pode ter influenciado a dinâmica pupilar na medida em que as horas de privação de sono aumentavam, condição em que ele pode ter realizado um importante esforço para se manter em estado de vigília.



# Capítulo 7

## Conclusão

Os resultados do presente trabalho, sugerem o uso do Teste F Espectral (TFE) como técnica para diferenciar os estados de alerta e sonolência. Um primeiro ponto a ser considerado é a identificação de uma faixa de frequência mais limitada para a observação das mudanças de potência entre as sessões. O intervalo mais adequado seria até 0,2 Hz, onde são encontradas as frequências consideradas significativas para se avaliar o comportamento do espectro de potência. De fato, trabalhar com as frequências adequadas em conjunto com uma técnica de detecção CFAR (*Constant False Alarm Rate*) como o TFE pode representar uma importante ferramenta de avaliação de sonolência. Isso porque tal técnica permitiu diferenciar os sinais pupilométricos (STDP) entre sessões realizadas em diferentes horários do experimento. Essas diferenças de horário foram associadas a distintos estados de alerta/sonolência do voluntário, levando-se em consideração o ritmo circadiano e a privação do sono. Sabendo que o ritmo circadiano é promotor da vigília durante o dia (junto com todos ciclos metabólicos) e do sono pela noite, então a análise pupilométrica evidenciou a influência desse ritmo principalmente ao se observar o declínio significativo de alerta entre 20 e 24 horas de privação de sono. Assim, com base nos resultados obtidos na análise inter-sessão, pode-se dizer que o TFE identificou as sessões onde houve diferença estatística, indicando estado de sonolência.

O objetivo da análise intra-sessão foi identificar as transições alerta-sonolência, por meio da evolução do TFE dentro de uma mesma sessão. Os resultados porém,

não mostraram resultados tão expressivos quanto a análise inter-sessão. A métrica adotada não identificou diferença entre potências de uma janela para outra durante a sessão.

Também é importante ressaltar que a amostra foi constituída de 13 indivíduos saudáveis. Futuramente, os trabalhos poderiam agregar uma amostra maior de indivíduos saudáveis, além de indivíduos com algum distúrbio de sono.

Outro aspecto a ser analisado de forma mais detalhada seria a influência do teste psicométrico PVT (*Psychomotor Vigilance Test*), conforme utilizado por Souza (2012), buscando correlacioná-lo com os resultados deste trabalho.

# Referências Bibliográficas

- Akerstedt, T. e M. Gillberg (1990, May). Subjective and objective sleepiness in the active individual. *The International journal of neuroscience* 52(1-2), 29–37.
- Barion, A. e P. Zee (2007). A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep medicine* 8(6), 566–577.
- Bear, M. F., B. W. Connors, e M. A. Paradiso (2002). *Neurociências: desvendando o sistema nervoso* (2 ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Beatty, J. e B. Lucero-Wagoner (2000). The pupillary system. *Handbook of psychophysiology* (2nd), 142–162.
- Bitsios, P., S. E. Schiza, S. G. Giakoumaki, K. Savidou, A. K. Alegakis, e N. Sifakas (2006, November). Pupil miosis within 5 minutes in darkness is a valid and sensitive quantitative measure of alertness: application in daytime sleepiness associated with sleep apnea. *Sleep* 29(11), 1482–8.
- Bremner, F. e S. Smith (2006, October). Pupil findings in a consecutive series of 150 patients with generalised autonomic neuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 77(10), 1163–8.
- Capão Filipe, J. a. a., F. Falcão Reis, J. Castro-Correia, e H. Barros (2003, February). Assessment of autonomic function in high level athletes by pupillometry. *Autonomic Neuroscience* 104(1), 66–72.
- Carskadon, M., W. Dement, e M. Mitler (1986). Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*, 519–524.

- Curcio, G., M. Casagrande, e M. Bertini (2001, July). Sleepiness: evaluating and quantifying methods. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 41 (3), 251–63.
- Fernandes, R. M. F. (2006). O SONO NORMAL. 39(2), 157–168.
- Ferrari, G. L., J. L. B. Marques, R. a. Gandhi, S. R. Heller, F. K. Schneider, S. Tesfaye, e H. R. Gamba (2010, January). Using dynamic pupillometry as a simple screening tool to detect autonomic neuropathy in patients with diabetes: a pilot study. *Biomed Eng Online* 9, 26.
- Fotiou, D. F., V. Stergiou, D. Tsiptsios, C. Lithari, M. Nakou, e A. Karlovasitou (2009, August). Cholinergic deficiency in Alzheimer’s and Parkinson’s disease: evaluation with pupillometry. *Int J Psychol* 73(2), 143–9.
- Frauscher, B., R. Egg, E. Brandauer, H. Ulmer, T. Berger, W. Poewe, e B. Högl (2005, November). Daytime sleepiness is not increased in mild to moderate multiple sclerosis: a pupillographic study. *Sleep Med* 6(6), 543–7.
- Fulcher, B. D., a. J. K. Phillips, e P. a. Robinson (2010, May). Quantitative physiologically based modeling of subjective fatigue during sleep deprivation. *Journal of theoretical biology* 264 (2), 407–19.
- Goldwater, B. C. (1972, May). Psychological significance of pupillary movements. *Psychological bulletin* 77(5), 340–55.
- Guyton, A. C. e J. E. Hall (2006). *Tratado de fisiologia médica* (11 ed.). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Hovagimian, H., C. Walker, D. Granquist-Fraser, e J. Turkovich (2012, March). Development of a remote pupillometer system for non-invasive, distant analysis. *NEBEC* 1, 153–154.
- Infantosi, A. F. C., A. M. F. L. Miranda de Sá, e A. T. S. F.-t. Sft (2007). A Statistical Test for Evaluating the Event-Related Synchronization / Desynchro-

- nization and its Potential use in Brain-Computer-Interfaces. *IV Latim Am C Biomed Eng* 2(1), 1122–1126.
- Kandel, E. R., J. H. Schwartz, e T. M. Jessell (2003). *Princípios da neurociência* (4 ed.). Barueri: Manole.
- Kardon, R., S. C. Anderson, T. G. Damarjian, E. M. Grace, E. Stone, e A. Kawasaki (2009, August). Chromatic pupil responses: preferential activation of the melanopsin-mediated versus outer photoreceptor-mediated pupil light reflex. *Ophthalmology* 116(8), 1564–73.
- Kohnen, E.-M., A. a. Zubcov, e T. Kohnen (2004, January). Scotopic pupil size in a normal pediatric population using infrared pupillometry. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 242(1), 18–23.
- Link, B., A. Jünemann, R. Rix, O. Sembritzki, A. Brenning, M. Korth, e F. K. Horn (2006, November). Pupillographic measurements with pattern stimulation: the pupil's response in normal subjects and first measurements in glaucoma patients. *Invest Ophth Vis Sci* 47(11), 4947–55.
- Liu, D., Z. Pang, e S. R. Lloyd (2008, February). A neural network method for detection of obstructive sleep apnea and narcolepsy based on pupil size and EEG. *IEEE transactions on neural networks / a publication of the IEEE Neural Networks Council* 19(2), 308–18.
- Lowenstein, O., R. FEINBERG, e I. I. E. LOEWENFELD (1963, April). Pupillary Movements During Acute and Chronic Fatigue A New Test for the Objective Evaluation of Tiredness. *Investigative Ophthalmology & ...* 2(1), 138–158.
- Lowenstein, O. e I. E. Loewenfeld (1958, March). Electronic Pupillography: A New Instrument and Some Clinical Applications. *Arch Ophthalmol* 59(3), 352–363.
- Lüdtke, H., B. Wilhelm, M. Adler, F. Schaeffel, e H. Wilhelm (1998, October).

- Mathematical procedures in data recording and processing of pupillary fatigue waves. *Vision Res* 38(19), 2889–96.
- Machado, A. B. M. (2004). *Neuroanatomia Funcional*. Number 2<sup>a</sup> Ed.
- Mairesse, O., E. D. Valck, e S. Quanten (2013). Sleepiness phenomics: Modeling individual differences in subjective sleepiness profiles. *International Journal of Psychophysiology*, 12.
- McLaren, J. W., J. C. Erie, e R. F. Brubaker (1992, March). Computerized analysis of pupillograms in studies of alertness. *Invest Ophth Vis Sci* 33(3), 671–6.
- McLaren, J. W., P. J. Hauri, S.-C. Lin, e C. D. Harris (2002, July). Pupillometry in clinically sleepy patients. *Sleep Med* 3(4), 347–52.
- Merritt, S. L., H. C. Schnyders, M. Patel, R. C. Basner, e W. O’Neill (2004, March). Pupil staging and EEG measurement of sleepiness. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 52(1), 97–112.
- Morad, Y., H. Lemberg, N. Yofe, e Y. Dagan (2000, July). Pupillography as an objective indicator of fatigue. *Curr eye res* 21(1), 535–42.
- Olejniczak, P. W., S. M. McGuire, e B. J. Fisch (2004, March). A discussion of sleep. *Primary care* 31(1), 149–174.
- Pozzessere, G., P. Rossi, E. Valle, C. P. Froio, a. F. Petrucci, e C. Morocutti (1997, December). Autonomic involvement in multiple sclerosis: a pupillometric study. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 7(6), 315–9.
- Richardson, G. S., M. A. Carskadon, E. J. Orav, e W. C. Dement (1982, January). Circadian variation of sleep tendency in elderly and young adult subjects. *Sleep* 5 Suppl 2, S82–94.

- Siegle, G. J., S. R. Steinhauer, e M. E. Thase (2004, March). Pupillary assessment and computational modeling of the Stroop task in depression. *Int J Psychol* 52(1), 63–76.
- Simpson, D. M., C. J. Tierra-Criollo, R. T. Leite, E. J. Zayen, e A. F. Infantosi (2000). Objective response detection in an electroencephalogram during somatosensory stimulation. *Annals of biomedical engineering* 28(6), 691–698.
- Souza, J. K. S. (2012). *Construção de uma plataforma configurável para aquisição de imagens com aplicações pupilométricas*. Ph. D. thesis, Universidade Federal de Minas Gerais.
- Souza, J. K. S., G. Ginani, S. Pompéia, e C. Tierra-Criollo (2013). Equipamento portátil para ensaios simultâneos de teste de vigilância psicomotora e pupilometria. *Rev Bras Eng Biomed* 29, 97–109.
- Souza, J. K. S., G. E. Ginani, S. Pompéia, J. Baron, e C. J. T. Criollo (2012). Identificação de privação de sono utilizando pupilômetro. *XXIII Congr Bras Eng Biomed*, 5.
- Stanners, R., M. Coulter, A. Sweet, e P. Murphy (1979). The pupillary response as an indicator of arousal and cognition. *Motiv Emotion* 3(4).
- Steinhauer, R. (2002). Pupillary Responses, Cognitive Psychophysiology and Psychopathology. *On line paper* (1975).
- Tryon, W. (1975). Pupillometry: A survey of sources of variation. *Psychophysiology* 12(1).
- Tufik, S. (2008). *Medicina E Biologia Do Sono*. Manole.
- Van Dongen, H. P. a. e D. F. Dinges (2005, April). Sleep, circadian rhythms, and psychomotor vigilance. *Clinics in sports medicine* 24(2), 237–49, vii–viii.
- Victor, M. e A. H. Ropper (2000). *Principles Of Neurology*. McGraw-Hill Professional.

- Warga, M., H. Lüdtke, H. Wilhelm, e B. Wilhelm (2009, February). How do spontaneous pupillary oscillations in light relate to light intensity? *Vision Res* 49(3), 295–300.
- Wilhelm, B., H. Giedke, H. Ludtke, E. Bittner, A. Hofmann, e H. Wilhelm (2001). Daytime variations in central nervous system activation measured by a pupillographic sleepiness test.
- Wilhelm, B. J., A. Widmann, W. Durst, C. Heine, e G. Otto (2009, June). Objective and quantitative analysis of daytime sleepiness in physicians after night duties. *Int J Psychol* 72(3), 307–313.
- Wilhelm, H., H. Lüdtke, e B. Wilhelm (1998, October). Pupillographic sleepiness testing in hypersomniacs and normals. *Graef Arch Clin Exp* 236(10), 725–9.
- Wilhelm, H. e B. Wilhelm (2003). Clinical Applications of Pupillography. 23(1), 42–49.
- Yoss, R. E. M., N. J. R. Moyer, e K. N. P. Ogle (1969). The pupillogram and narcolepsy: A method to measure decreased levels of wakefulness. *Clinical Medicine. Life & Biomedical Sciences*.



# Apêndice A

## - Apêndice: Trabalho Publicado durante o Mestrado

[[dx.doi.org/10.1088/1742-6596/477/1/012027](https://doi.org/10.1088/1742-6596/477/1/012027)] **SOARES, V.C.G; SOUZA, J.K.S; GINANI, G.E; POMPÉIA, S; TIERRA-CRIOLLO, C.J.; MELGES, D.B.** Identification of drowsiness and alertness conditions by means of Spectral F-Test applied to pupillometric signals. **Journal of Physics. Conference Series (Print)**, v. 477, p. 012027, 2013.