



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

BRUNNO MACHADO DE CAMPOS

ANÁLISE DE ATIVIDADE EPILEPTIFORME COM USO  
SIMULTÂNEO DE ELETRENCEFALOGRAMA E RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA FUNCIONAL

Botucatu

2010

BRUNNO MACHADO DE CAMPOS

**ANÁLISE DE ATIVIDADE EPILEPTIFORME COM USO  
SIMULTÂNEO DE ELETRENCEFALOGRAFIA E RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA FUNCIONAL**

Monografia apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

**Orientador:** Prof. Dr. Roberto José Maria Covolan.

Botucatu

2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *RÓSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Campos, Brunno Machado de.

Análise de atividade epileptiforme com uso simultâneo de eletrencefalografia e ressonância magnética funcional / Brunno Machado de Campos. – Botucatu, 2010

Trabalho de conclusão (bacharelado – Física médica) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu, 2010

Orientador: Roberto José Maria Covolan

Assunto CAPES: 20000006

1. Ressonância magnética. 2. Epilepsia. 3. Física médica.

Palavras-chave: Atividade epileptiforme; Conceitos físicos; Eletrencefalografia; Epilepsia; fMRI; Ressonância magnética funcional.

# Agradecimentos

Gostaria de realizar nessa seção, meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas que participaram de toda a minha graduação, minha formação pessoal e profissional, direta ou indiretamente. Gostaria de agradecer a minha família, meu pai Walter, minha mãe Maria Cristina, minha irmã Maria Paula e minha namorada Gabriela. Pessoas estas que através de paciência, compreensão e ensinamentos, me ajudaram a seguir com mais discernimento e vontade minha trajetória de vida e universitária.

Devo agradecer a todos os meus amigos de Campinas, minha cidade natal, por, apesar da distância continuaram presentes e participativos em minha vida. Aos amigos de Botucatu, por terem sido tão essenciais nas diversas etapas e barreiras que superei. Ressalto a importância da minha família de amigos de república nos quais deposito um grande mérito em meu amadurecimento pessoal e profissional estando eles presentes quase que obrigatoriamente nos momentos difíceis, alegres e ainda nos momentos em que simplesmente eram momentos. Exclamo então a importância do convívio coletivo na República primeiro CB depois Ktivero, que hoje unidas, é e sempre será minha segunda casa.

Aos docentes da Universidade Estadual Paulista, campus de Botucatu, que com toda certeza agregaram conhecimento e ensinamento durante toda minha graduação. À banca avaliadora por completa. Ao Prof. Dr. Carlos Ducatti, que desde o início do curso me atendeu com possibilidades, experiências e atividades que julgo importantes para meu curso e vida. Ao Prof. Dr. Roberto Covolan, que na reta final de minha graduação me abriu um leque de possibilidades de aprendizado e experiências, além de ter me recepcionado e apresentado ao IFGW. Agradeço ao físico Doutorando Guilherme Beltramini, também do IFGW e à Dra. Ana Carolina Coan do Departamento de Neurologia – Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp, que tiveram toda a paciência e dedicação em me guiar nas práticas de pesquisa e por me cederem parte de seus conhecimentos e experiências sem as quais jamais concluiria meu trabalho.

*“Não quero nunca renunciar  
à liberdade deliciosa  
de me enganar.”*

**Ernesto Che Guevara**

## Resumo

O uso de técnicas de neuroimagem multimodais tem auxiliado na investigação da zona epileptogênica em pacientes com epilepsias refratárias. Este trabalho visa descrever o registro de um evento ictal durante EEG-fMRI realizados simultaneamente em paciente já diagnosticado com epilepsia, um homem de 39 anos com epilepsia refratária.

O EEG foi adquirido a uma taxa de amostragem de 5kHz, utilizando o amplificador BrainAmp (BrainProducts, München, Alemanha) com 64 eletrodos Ag/AgCl compatíveis com Ressonância Magnética (RM). Aquisição foi feita concomitantemente a exame de RM realizado em aparelho de 3T, com 3 sequências de 6 minutos de imagens eco-planares (EPs) com TR=2s, sendo a última sequência interrompida após a constatação de um evento epilético. O EEG foi corrigido para artefatos de gradiente e de batimento cardíaco através do programa Vision Analyzer2 (BrainProducts), e as imagens de fMRI foram realinhadas, corrigidas devido ao tempo de aquisição de cada fatia, normalizadas e suavizadas. O instante de início das alterações ictais no traçado foi utilizado para avaliação da resposta BOLD nas imagens de RM, com uso de "teste t" com limite inferior de 5 voxels,  $p < 0,005$  e  $T > 2,5$ .

O paciente apresentou crise parcial complexa, conforme observado por neurologista. A técnica fMRI revelou resposta BOLD positiva (ativação) em áreas com lesão displásica já conhecida do paciente, porém evidenciou resposta de ativação mais significativa em áreas sem lesão, compatíveis com áreas de propagação secundária do foco epilético, provavelmente causada por reação motora também observada no momento de crise.

Como conclusão observa-se que técnica de EEG-fMRI pode detectar zona epileptogênica em pacientes com epilepsia refratária, porém áreas de difusão do foco epileptogênico primário podem apresentar ativação significativa, introduzindo dificuldades adicionais na interpretação dos resultados.

# Abstract

The use of multimodal neuroimaging techniques has been helpful in the investigation of epileptogenic zone in patients with refractory epilepsies. This work aims to describe an ictal event during EEG-fMRI performed simultaneously in a 39-year-old man with refractory epilepsy.

The EEG data were recorded at a sampling rate of 5 kHz, using a BrainAmp (BrainProducts, München, Germany) amplifier, with 64 MR (magnetic resonance) compatible Ag/AgCl electrodes. MR images were acquired using a 3T scanner in 3 sequences of 6 minutes of echo-planar images (EPIs), with TR = 2s, being the last sequence stopped after the ictal event. The EEG was corrected for gradient and pulse artifacts using the Brain Vision Analyzer2 software (BrainProducts), and the functional images were realigned, slice-timing corrected, normalized and smoothed. The start of the ictal changes was used for the evaluation of the BOLD response in MR images, using a *t*-test with a minimum cluster of 5 voxels,  $p < 0.005$  ( $T > 2.5$ ).

The patient had a partial complex seizure, as noted by neurologist. The fMRI data showed positive BOLD responses (activation) in dysplastic areas, but showed the most significant activation outside the lesion, in areas compatible with secondary spread of the epileptic focus, probably caused by motor reaction also observed during the seizure.

As a conclusion, we note that the technique of EEG-fMRI can detect the epileptogenic zone in patients with refractory epilepsy, but areas of dissemination of primary epileptogenic focus may show significant activation, introducing additional difficulties to the interpretation of the results.

# Sumário

	Página
<b>Resumo</b> .....	4
<b>Abstract</b> .....	5
<b>1. Introdução</b> .....	7
1.1 - Imageamento Por Ressonância Magnética.....	7
1.2 - Ressonância magnética Funcional.....	10
1.3 - Eletrencefalografia.....	11
1.4 - Epilepsia.....	14
<b>2. Procedimentos e Equipamentos</b> .....	16
2.1 - Procedimentos Clínicos.....	16
2.2 - Procedimentos Computacionais.....	20
<b>3. Resultados e Discussão</b> .....	22
<b>4. Conclusão</b> .....	25
<b>5. Bibliografia</b> .....	26
<b>6. Apêndice - Formulário de Consentimento Para Pesquisa Médica</b> .....	27

# 1 - Introdução

Podemos considerar o cérebro humano como um órgão no qual ainda há muito a ser estudado conhecido ou explorado. Pierre Flourens, por volta de 1825, realizou as primeiras descobertas relacionadas com o funcionamento cerebral. O mapeamento dessas funções cerebrais e a noção de localização da função, deu a ideia de que diferentes aspectos da mente humana podem ser representados em diferentes regiões do cérebro.

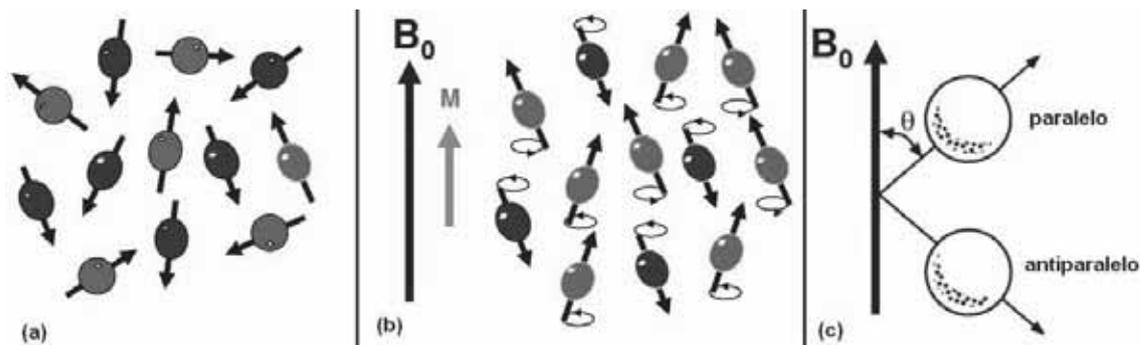
Desde então este órgão tem sido alvo de experimentos e investigações sobre seus reais métodos fisiológicos, funções e patologias. Atualmente, dentre os vários métodos de pesquisa neurológica que existem, vêm crescendo os estudos científicos aplicados às funções cerebrais com a técnica de ressonância magnética funcional (fMRI: *Functional Magnetic Resonance Imaging*), método que vem sendo aplicado por cientistas da psicologia, neurologia, radiologia entre outros.

Com o intuito de se estudar e avaliar a técnica de fMRI, este trabalho analisará atividade epiléptiforme em pacientes com histórico e já diagnosticados com epilepsia, através de dados obtidos por eletrencefalografia feita simultaneamente a fMRI.

## 1.1 - Imageamento por Ressonância Magnética

Os equipamentos de Ressonância Magnética (RM) fazem uso de campos magnéticos bastante intensos ( $B_0$ ) (Figura 1), geralmente de 1 a 4 teslas (T), já havendo estudos da aplicação médica em equipamentos de até 7T. Este campo  $B_0$  "alinha" os spins nucleares do hidrogênio gerando o movimento chamado de precessão. As imagens por ressonância magnética (MRI: *Magnetic Resonance Imaging*) são geradas utilizando-se de gradientes magnéticos variáveis e campos eletromagnéticos oscilantes, conhecidos como pulsos de radiofrequência, que interferem na magnetização gerada por  $B_0$ .

Sucintamente, para um núcleo atômico ser útil para MRI, ele deve ter um momento magnético resultante e momento angular intrínseco, ou seja, spin. Em MRI, os aparelhos trabalham principalmente com o núcleo de hidrogênio, o mais comum no corpo humano por causa da grande quantidade de água [1].



**Figura 1:** Esquematização da ordenação dos spins sujeitos a um campo magnético forte. (a) Spins desorientados em seu estado “livre”. (b) Spins orientados pelo campo  $B_0$ . (c) Representação dos estados antiparalelos e paralelos.

No caso do hidrogênio, pode-se encontrar dois estados possíveis para o spin em precessão: paralelo a  $B_0$  (menor energia, ou seja, mais estável) e antiparalelo a  $B_0$  (maior energia) – **Figura 1**. Devido a essa diferença de energia, que cresce com a magnitude de  $B_0$  (*efeito Zeeman*), há mais prótons no estado paralelo do que no estado antiparalelo. Pode-se mostrar que a diferença do número de spins nos estados paralelo e antiparalelo é:

$$N_p - N_a \cong N_s \times \frac{\Delta E}{2k_B T} \quad (01)$$

onde  $N_s$  é o número total de spins,  $\Delta E$  é a diferença de energia entre esses estados,  $k_B$  é a constante de Boltzmann e  $T$  é a temperatura [1].

O sinal que dá origem a imagem por ressonância magnética é obtido através da excitação do sistema de spins da amostra. Para isso, por um curto intervalo de tempo, aplica-se na amostra um campo eletromagnético oscilante na forma de pulsos de radiofrequência (RF). Esse fato dá origem ao fenômeno de ressonância magnética, pois, a frequência do pulso de radiofrequência é a mesma da frequência de precessão do spin em questão (*Frequência de Larmor*). O pulso faz com que os spins atinjam um estado de energia mais alta (excitação), aumentando o ângulo com que precessionam em torno do campo  $B_0$ . Esse ângulo é chamado de *ângulo de flip*, e é representado pela fórmula:

$$\Delta\theta = \gamma B_1 \tau \quad (02)$$

onde  $\gamma$  é a constante giromagnética intrínseca,  $B_1$  pulso de radiofrequência e  $\tau$  tempo de aplicação do pulso [2].

A dinâmica do sistema pode ser descrita fenomenologicamente pela equação de Bloch:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \cdot \vec{M} \times \vec{B} - \frac{M_x i + M_y j}{T_2} - \frac{(M_z + M(0))k}{T_1} \quad (03)$$

onde  $\mathbf{M}$  é a magnetização (soma vetorial dos momentos magnéticos microscópicos no objeto),  $\mathbf{B}$  o campo magnético aplicado,  $\gamma$  a razão giromagnética, e  $T_1$  e  $T_2$  são, respectivamente, os tempos de relaxação longitudinal e transversal [5].

Após terem sido excitados pelo pulso de RF, os spins retornam à sua posição de menor energia, fenômeno chamado de relaxação, devolvendo ao ambiente a energia que receberam. O fenômeno de relaxação ocorre por dois mecanismos: relaxação longitudinal (Interação Spin-Rede) e relaxação transversal (Interação Spin-Spin). A primeira caracteriza-se pelo retorno dos spins antiparalelos aos seus estados de menor energia, perdendo energia para o meio e recuperando a magnetização longitudinal (ao longo do campo  $B_0$ ) com constante de tempo  $T_1$ . A expressão para a magnetização longitudinal é dada por:

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \quad (04)$$

Já o segundo mecanismo de relaxação refere-se à defasagem dos spins no plano transversal a  $B_0$ , fenômeno causado principalmente pelas interações entre si (spin-spin), em virtude de flutuações locais de campo que causam defasagem. Isso ocorre com uma constante de tempo  $T_2$ . As expressões de magnetização transversal, devido às suas duas componentes "x" e "y", são respectivamente:

$$M_x(t) = e^{-\frac{t}{T_2}} (M_x(0) \cos \omega_0 t + M_y(0) \sin \omega_0 t) \quad (05)$$

$$M_y(t) = e^{-\frac{t}{T_2}} (M_y(0) \cos \omega_0 t - M_x(0) \sin \omega_0 t) \quad (06).$$

Inhomogeneidades em  $B_0$  também afetam a relaxação com constante de tempo adicional  $T_2'$ . Assim, obtemos  $T_2^*$ , como o tempo característico de relaxação transversal, matematicamente dado pela expressão:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (07).$$

Para o cálculo da energia devolvida ao sistema após essas etapas de relaxação, utiliza-se a *frequência de Larmor*, que é a frequência na qual o spin precessiona em torno de  $B_0$ :

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (08)[2].$$

A energia devolvida ao ambiente depende do tipo e número de núcleos ressonantes com tal frequência que existirem no objeto. Essas emissões nucleares de ondas eletromagnéticas são detectáveis através da *Lei de Indução de Faraday*, gerando o sinal que será utilizado para se gerar a imagem. Os pulsos de radiofrequência são emitidos em sequências pré-estabelecidas, de acordo com o objeto ou interesse [1].

A habilidade de examinar múltiplas propriedades biologicamente interessantes dos tecidos faz da RM uma ferramenta clínica poderosa e flexível. As principais vantagens da MRI sobre as outras técnicas de imagem são a alta resolução espacial para tecidos moles e osso, o uso de radiação não ionizante e a possibilidade de se obter imagens em qualquer plano do corpo.

## 1.2 - Ressonância Magnética Funcional

O objetivo do imageamento funcional é obter imagens que sejam sensíveis ao funcionamento do cérebro. Para tanto, precisamos entender como se dá a atividade neural e os processos relacionados a ela. Existem métodos eletrofisiológicos que medem a atividade neural diretamente, mas são muito invasivos. Por outro lado, apesar de não invasiva, fMRI gera imagens de efeitos correlacionados com a atividade neural.

A imagem de fMRI registra o resultado de uma cadeia de eventos, baseada em processos sensitivos, motores ou cognitivos que causam a ativação de um conjunto de neurônios. Esse mecanismo é descrito a seguir.

Os neurônios necessitam de energia na forma de ATP (adenosina trifosfato) para realizar suas atividades celulares e principalmente para restaurar os gradientes de concentração dos íons na membrana. Como o cérebro não armazena energia, a ATP deve ser formada principalmente através da oxidação da glicose (o cérebro consome cerca de 10% da glicose do sangue). Experimentos mostram que esse consumo se concentra nas regiões que apresentam aumento da atividade neural.

O aumento do fluxo sanguíneo acarreta um maior transporte de glicose e oxigênio para o local a fim de suprir as necessidades energéticas das células nervosas. Entretanto há um atraso de chegada dos suprimentos celulares, fazendo com que as células, por consumirem

inicialmente a glicose e o oxigênio local, causem uma desoxigenação e conseqüente perda de sinal. Isso ocorre até que o organismo supra as demandas aumentando o fluxo sanguíneo para este local, implicando na diminuição da concentração de desoxiemoglobina (hemoglobina desoxigenada) e no aumento da concentração de oxiemoglobina (hemoglobina oxigenada), alterando a resposta magnética da região e aumentando o sinal de ressonância magnética.

Essa resposta magnética aumentada se dá pelo fato de a oxiemoglobina ser diamagnética (exibe fraca repulsão em um campo magnético) e a desoxiemoglobina ser paramagnética (exibe atração por um campo magnético). Mais detalhadamente, o que ocorre é que as moléculas de desoxihemoglobina criam gradientes no campo magnético dentro dos vasos que irrigam o tecido, gerando uma defasagem dos spins das moléculas de água e reduzindo  $T_2^*$ . Percentualmente, sabe-se que o sangue completamente desoxigenado tem maior susceptibilidade magnética (grau de magnetização de um material em resposta a um campo magnético aplicado), em torno de 20% maior do que a do sangue oxigenado. [1]

Os spins se localizam no próprio vaso (componente intravascular do chamado sinal) e no tecido que o cerca, o parênquima (componente extravascular). O sinal que é a soma dessas duas componentes é o que chamamos de sinal BOLD (do inglês *Blood-Oxygenation-Level Dependent*) e é a base para a fMRI.

O nome BOLD se justifica, pois, o contraste é dependente do nível de oxigenação do sangue. Explicando por outros parâmetros, podemos dizer que com a diminuição  $T_2^*$ , devido às distorções no campo magnético local, um sinal dependente desse parâmetro cai. E quanto mais oxigenado for o sangue, maior será o sinal, pois, maior será  $T_2^*$  devido à melhor magnetização. Concluindo, o sinal BOLD permite estudar a atividade cerebral, uma vez que esta causa mudanças na taxa de consumo de oxigênio, no fluxo e no volume sanguíneo [1].

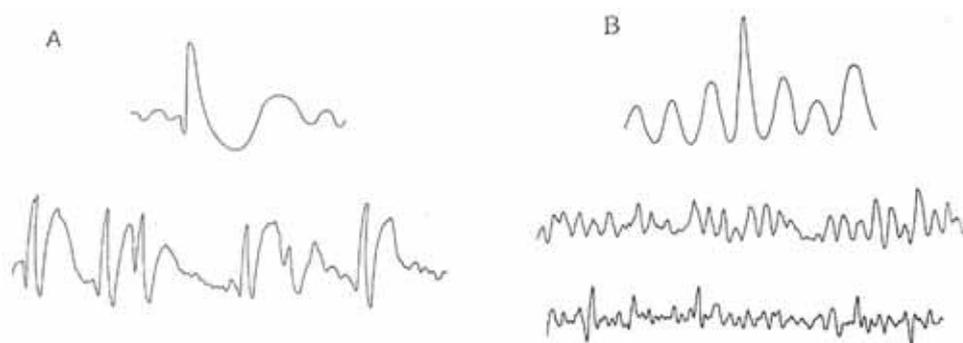
### 1.3 - Eletrencefalografia (EEG)

Os neurônios têm a capacidade de se comunicarem de forma rápida e precisa, por longos trajetos. Em média, um neurônio forma mil sinapses e recebe mais de 10 mil conexões. A integração sináptica neuronal ocorre por meio de dois mecanismos: elétrico e químico. Quase todas as sinapses que ocorrem no sistema nervoso humano são químicas.

O eletrencefalograma é um mecanismo de registro das atividades elétricas cerebrais, que faz uso de princípios de eletrônica, física, química e biologia. De forma geral, o registro eletrencefalográfico consiste na captação de atividade elétrica cerebral pelos eletrodos, a qual é transmitida para amplificadores, e nos casos mais modernos como o deste estudo, para receptores digitais como computadores. Os amplificadores de EEG não só aumentam a amplitude da atividade que vai ser registrada, mas também excluem os potenciais semelhantes presentes nos eletrodos pela rejeição do modo comum. Isso implica no não registro de potenciais que não interessam na análise das atividades cerebrais feitas em EEG. Além desse controle, os filtros também regulam as frequências de interesse. A faixa de frequência usual é pré-determinada entre 1 Hz e 70 Hz. Essa filtragem, baseada em filtros de passa-baixa e passa-alta, deve ser sempre bem regulada a fim de não mascarar os registros obtidos.

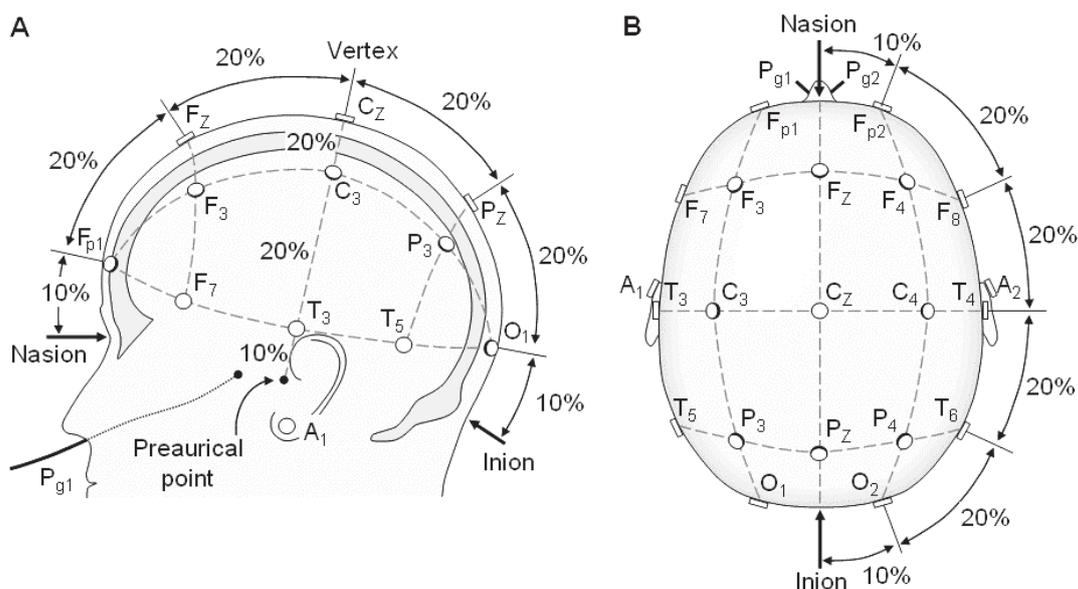
A importância do EEG no diagnóstico das epilepsias, caso focalizado neste estudo, está no fato de o método oferecer sinais de distúrbio epileptiforme causado por disfunção neuronal durante o período em que o paciente se encontra assintomático, ou seja, entre crises. A diferenciação entre elementos epileptiformes e não-epileptiformes nem sempre é simples e um dos fatores mais importantes para essa análise é a experiência do eletrencefalografista. Apesar da grande variabilidade na apresentação dos diversos tipos de ondas cerebrais, alguns critérios morfológicos podem ajudar na diferenciação entre atividade epileptiforme ou não epileptiforme, como mostrado na **figura 2**.

O registro de atividade epileptiforme interictal (entre crises) consiste na resultante da soma de vários potenciais pós-sinápticos, tanto inibitórios quanto excitatórios, ou seja, de um grupo grande de neurônios. A descarga epileptiforme registrada no EEG de superfície é consequência da sincronização de pelo menos 6 cm<sup>2</sup> de córtex. Durante uma descarga epileptiforme, a membrana celular próxima do corpo neuronal, atinge voltagens altas, o que produz uma despolarização relativamente prolongada que acaba por gerar um potencial de ação. Nesse momento o EEG de escalpo registra a atividade espicular e após a despolarização, uma hiperpolarização limita a duração do paroxismo interictal gerando no registro eletrencefalográfico uma onda lenta [3,7].



**Figura 2: Características da atividade epileptiforme.** Em (A), as características de uma onda aguda epileptiforme: onda assimétrica seguida por onda lenta. Abaixo, um traçado eletrencefalográfico com várias ondas agudas seguidas de ondas lentas. Em (B), onda aguda não epileptiforme. Abaixo traçados de exames em pacientes que não apresentam atividade epileptiforme [7].

Existem diversos tipos de eletrodos, cada um com suas vantagens e desvantagens, adaptáveis de acordo com as necessidades de detecção da atividade. No estudo, foram utilizados eletrodos não invasivos, superficiais ao escalpo. Esses eletrodos eram dispostos segundo o sistema internacional 10-20, que consiste em pontos anatômicos específicos (pré-auriculares, glabella (espaço compreendido entre as sobrancelhas) e protuberância occipital), que servem como referência para a determinação do local de colocação de cada eletrodo, com distância entre cada, na ordem de 10% ou 20% da distância total entre os pontos de referências.



**Figura 3: Esquematisação do Sistema internacional 10-20 para equipamento de EEG com 21 Eletrodos [4].**

O mecanismo de condução da eletricidade do escalpo para o eletrodo consiste na condução da corrente pelos íons presentes no gel-pasta condutor, entre eletrodo e escalpo. A corrente elétrica é conduzida pelos íons na solução da mesma forma que a corrente é “carregada” pelos elétrons “frouxamente” ligados a um condutor metálico. Existem parâmetros que medem o nível de condução ou resistência elétrica entre o escalpo e o eletrodo. A grandeza que regula este fenômeno é a impedância elétrica, na ordem de kilohms [6].

## 1.4 - Epilepsia

Não há uma definição completamente satisfatória de epilepsia. Epilepsia não é, naturalmente, uma doença específica, ou mesmo uma única síndrome. Sob esta denominação, compreende-se ampla categoria de sintomas complexos decorrentes de funções cerebrais alteradas que podem ser secundárias a um grande número de processos patológicos.

Admite-se epilepsia como um grupo de doenças que tem em comum, crises epiléticas que ocorrem na ausência de condição tóxico-metabólica, febril, ou como reação a situações específicas, tais como: após efeito de determinadas drogas. Pressupõe-se que as crises sejam não provocadas [9].

Crises epiléticas são eventos clínicos que refletem disfunção temporária de um conjunto de neurônios de parte do encéfalo (crises focais) ou de área mais extensa envolvendo os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas). Os sintomas de uma crise dependem das partes do cérebro envolvidas na disfunção.

A crise epilética é causada por descarga elétrica anormal excessiva e transitória das células nervosas, decorrente de correntes elétricas que são fruto da movimentação iônica através da membrana celular. Pode ser identificada por manifestações clínicas, por registro eletrencefalográfico (EEG) ou por ambos [9].

As crises epiléticas possuem diferentes classificações, tendo em conta a região, os sintomas pré-crise e até mesmo pelas reações que ocorrem durante a crise, avaliadas

visualmente ou por algum exame diagnóstico. Um resumo das classificações das crises epiléticas é apresentado a seguir:

## **1. Crises Parciais (ou focais)**

### **Crises parciais simples (CPS)**

- Com sinais motores
- Com sinais sensitivos somatossensoriais ou especiais
- Com sinais ou sintomas autonômicos
- Com sintomas psíquicos

### **Crises parciais complexas (CPC)**

- Início de crise parcial simples seguida por alteração da consciência
- Alteração de consciência no início

### **Secundariamente generalizadas**

- CPS evoluindo para crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG)
- CPS evoluindo para CTCG
- CPS evoluindo para CPC e, então, para CTCG

## **2. Crises Generalizadas (desde o início)**

- CTCG
- Crises de ausência
- Crises de ausência atípica
- Crises mioclônicas
- Crises tônicas
- Crises clônicas
- Crises atônicas

## **3. Crises não classificáveis (informações incompletas ou inadequadas)**

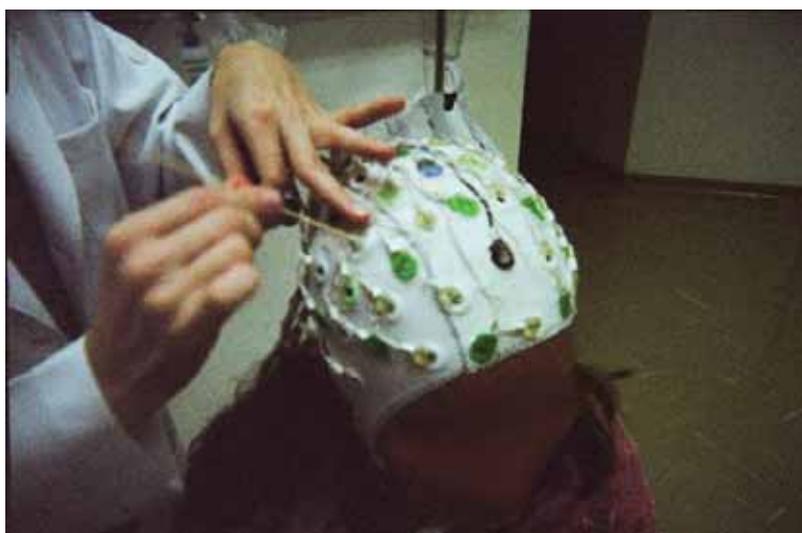
O caso que será retratado nesse estudo abordará um paciente com epilepsia refratária, com crises parciais complexas e com lesão displásica. A epilepsia refratária é o nome que se dá aos casos geralmente crônicos de epilepsia, que não respondem a medicamentos. A displasia cortical focal é uma lesão no córtex, geralmente ocasionada nas fases embrionárias do feto. Na verdade, este tipo de lesão, localizável por RM, baseia-se em região cortical onde os neurônios são basicamente imaturos. É possível ter epilepsia sem ter displasia, porém, pacientes com esse tipo de lesão quase que certamente terão crises epiléticas [9].

## 2 - Procedimentos e Equipamentos

### 2.1 - Procedimentos Clínicos

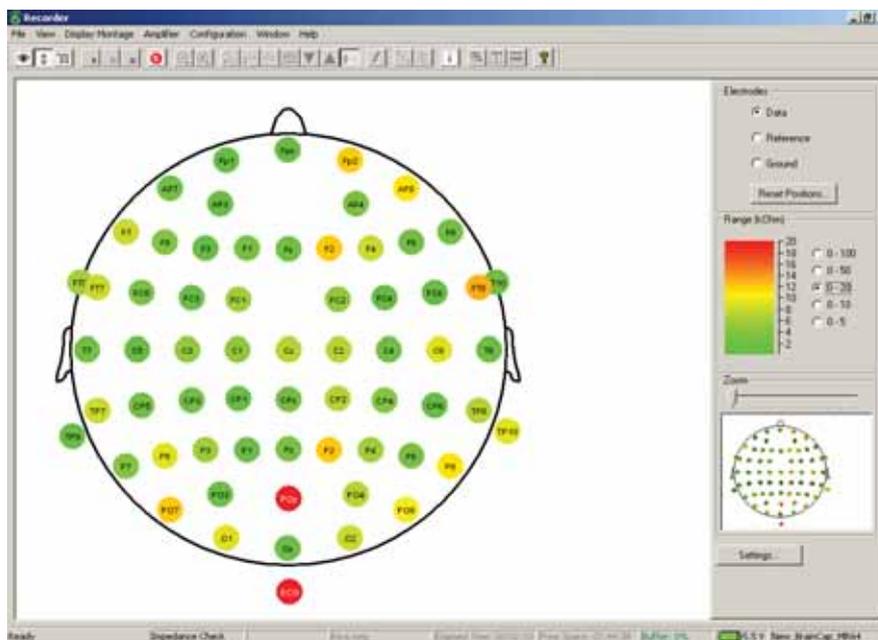
Os procedimentos envolvidos na preparação do experimento podem ser divididos em três etapas: 1- Seleção e consentimento de um voluntário - paciente, que se adeque aos requisitos e que tenha todas as condições físicas e legais para se submeter ao procedimento; 2- Preparação, montagem e obtenção de resultados de referência do aparelho de EEG ainda fora da sala de ressonância; 3- Acomodação dentro do aparelho de ressonância magnética, e realização do exame funcional em sincronia com o EEG.

Após a seleção de um voluntário, este, e os responsáveis pela pesquisa, assinam o Termo de Consentimento (**Apêndice 1**), aceitando os procedimentos que serão realizados. O paciente então é encaminhado para uma sala de preparação, onde se inicia o processo de colocação da touca do eletrencefalograma. O posicionamento da touca, com 64 eletrodos, segue o padrão de disposição do sistema internacional 10-20. Esse processo necessita de um bom acoplamento dos eletrodos, o que seria, segundo a bibliografia, uma impedância elétrica menor que 5 kilo-ohms. A alta quantidade de eletrodos viabiliza localizar espacialmente as atividades nervosas mais precisamente já que o exame discrimina a atividade de cada eletrodo.



**Figura 4: Posicionamento e ajuste da impedância da touca de EEG.** É necessária uma preparação individual de cada um dos 64 eletrodos para um bom acoplamento, para tanto, a pasta é inserida no orifício de cada eletrodo e cuidadosamente posicionada.

O equipamento de EEG (BrainProducts, München, Alemanha) é montado, para se verificar as impedâncias, corrigir os eletrodos defeituosos e garantir o funcionamento adequado do exame. Após a obtenção de uma impedância adequada, verificada através do software *Brain Vision Recorder* (BrainProducts), é então dado início à realização de um exame de referência, em condições normais.



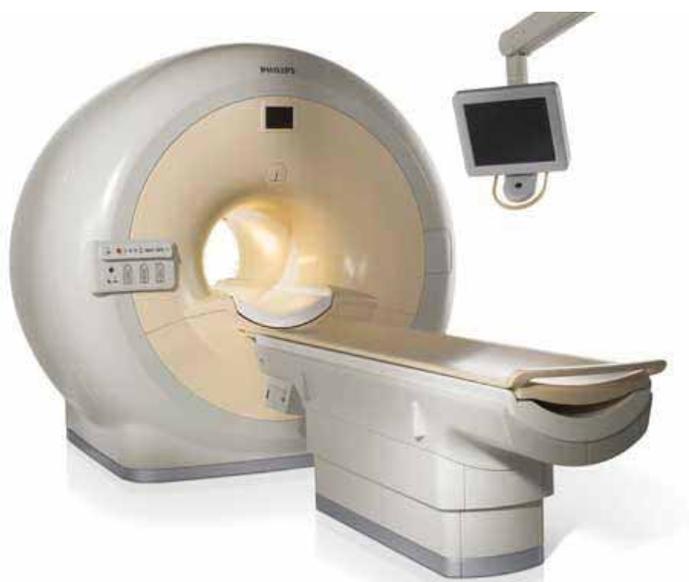
**Figura 5:** Tela de Verificação em tempo real das impedâncias de cada eletrodo. A escala de cor no lado direito da imagem é regulável. Na foto, a escala varia de 0-20, onde os melhores contatos são representados por tons verdes e as piores por tons de vermelho.

O paciente então é encaminhado para a sala de ressonância magnética onde é acomodado ao aparelho de ressonância, *Phillips Achieva* de 3 teslas (**figura 7**), ainda com a touca. Vale lembrar que todos os procedimentos de segurança são tomados para evitar danos gerados pelo campo magnético forte, levando em conta as roupas, acessórios de moda, macas e cadeiras, garantindo a não entrada de materiais ferromagnéticos. Todo o equipamento de EEG é posto junto ao paciente no *bore* (cavidade do magneto onde entra o paciente) (**figura 8**) da ressonância e conectado à touca. Para tal processo é necessário aparato específico, no caso, equipamento *BrainProducts BrainAmp MR Plus* e *BrainProducts Powerpack*, pois todo o sistema de amplificação do sinal, condução e alimentação de energia devem ser diamagnéticos ou no máximo paramagnéticos sofrendo assim um pequeno efeito do campo  $B_0$ .



**Figura 6: Equipamento de EEG.** *BrainProducts BrainAmp MR Plus* e *BrainProducts Powerpack*, ligados a computador de recepção de sinal, através de conversor óptico-USB também *BrainProducts*.

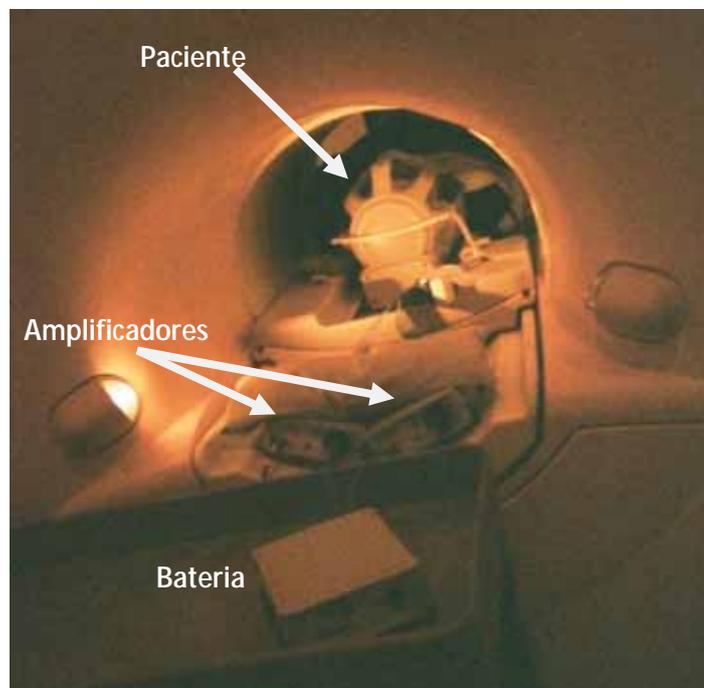
Após o posicionamento confortável do paciente, pluga-se a touca aos amplificadores e estes à bateria. O sinal de EEG é transmitido através de um longo cabo de fibra ótica para a sala de controle, onde o sistema é interligado ao computador de recepção e ao *trigger* da ressonância. Este, responsável pela sincronia no tempo, gerando a simultaneidade entre cada instante em ambos os exames.



**Figura 7: Aparelho de Imageamento por ressonância magnética *Phillips Achieva* de 3 teslas.**

No procedimento de montagem do exame é de grande importância a imobilização máxima de todo sistema condutor não óptico e do paciente. Essa necessidade se deve às micro

vibrações as quais esses cabos estão sujeitos, podendo gerar mais ruído ao sinal. Sacos de areia da própria sala de ressonância ajudam nessa tarefa, além de “ancorar” como garantia o sistema amplificador, que é levemente atraído pelo campo  $B_0$  (Figura 8).



**Figura 8:** Imagem da esquematização do equipamento de EEG já dentro da RM, vista por trás da máquina. Nota-se que os dois amplificadores de sinal se encontram dentro do *bore* da RM ancorados por peso de areia e conectados a cabos que saem da touca do paciente (já posicionado também dentro do *bore*). A bateria do EEG se encontra mais afastada, pois, em prática notou-se uma influência do campo magnético  $B_0$  sobre a duração da carga.

O exame de fMRI se inicia juntamente com o início da gravação do EEG. Uma varredura anatômica padrão, chamada de localizador é iniciada, para orientação e reconhecimento espacial da máquina de RM. Essa sequência obtém imagem nas três dimensões, possui voxel  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ , com duração total de 3 minutos e FOV de  $240 \times 240 \times 180 \text{ mm}^3$ . O tempo de eco (TE) e o tempo de Repetição (TR) da sequência localizadora são os menores possíveis, sendo seus valores 3.2 e 6.9 ms respectivamente e ponderação por  $T_1$ .

Como continuidade do exame de RM, da-se início às sequências de interesse, os EPI (*Echo planar imaging*). Em média 6 sequências de 6 minutos cada são realizadas, dependendo das condições do paciente ou de eventuais emergências. O uso do EPI se deve ao fato de o estudo das funções do cérebro obrigar os métodos de imagem a adquiri-las aproximadamente

na mesma velocidade das mudanças fisiológicas de interesse. A técnica de EPI faz a varredura através de fortes gradientes, de uma maneira retangular, como mostra a **Figura 9** e atende às necessidades do exame. As sequências de EPI, possuíam TE de 30 milissegundos (ms) e TR de 2 segundos (s). O FOV destas aquisições são de  $240 \times 240 \times 111 \text{ mm}^3$ , sendo 37 fatias e voxel de  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ .

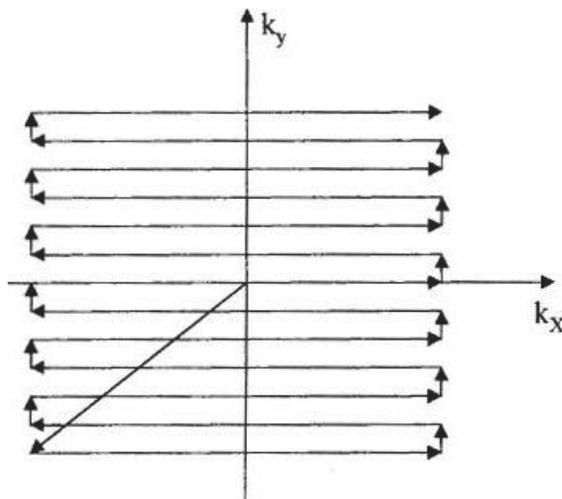


Figura 9: Varredura do espaço-k em EPI. [2]

A cada nova aquisição de RM o trigger vindo da ressonância “marca” na gravação do EEG o instante de início. Após terminadas as sequências, o paciente é removido do equipamento de RM e encaminhado para fora da sala onde com ajuda de enfermeiras dá-se início à retirada da touca.

## 2.2 - Procedimentos Computacionais

O EEG é corrigido para artefatos de gradiente e de batimento cardíaco através do programa *Brain Vision Analyzer2* (BrainProducts, München, Alemanha). Os artefatos de gradientes são o somatório da interferência gerada no EEG pelos gradientes de campo e pelos pulsos de radiofrequências. Estes geram nos eletrodos corrente elétrica, devido a indução eletromagnética, prevista pela *Lei de Indução de Faraday*, mascarando o sinal. Os artefatos de batimento cardíaco são basicamente artefatos de movimento gerados por

micro oscilações do paciente por conta do fluxo sanguíneos e do próprio batimento cardíaco.

A correção para artefatos de gradiente é automatizada pelo Analizer2, porém alguns parâmetros devem ser configurados. O método utilizado pelo programa para correção é o AAS: *Average Artifact Subtraction*, onde parâmetros que se repetem em todos os TR (intervalo) como a interferência gerada pelas sequências de pulso, são subtraídos pela média de 21 intervalos, removendo parâmetros redundantes de interferência. Concluindo, esse método é eficaz, do mesmo modo que se faz possível, pois, as interferências possuem características repetidas em cada intervalo.

A correção para artefatos cardíacos da-se do mesmo modo (AAS), com ligeiras diferenças. Outro tratamento comum em exames de EEG é a filtragem de frequência para valores inferiores 0.5 Hz e superiores a 70 Hz, com o intuito de realçar ainda mais as características relevantes do sinal e eliminar artefatos remanescentes.

O processamento e análise dos dados de fMRI se dão da seguinte forma: as imagens de fMRI são realinhadas, corrigidas devido ao tempo de aquisição de cada fatia, normalizadas e suavizadas. Para análise das imagens de RM utiliza-se o programa SPM8 (*Statistical Parametric Map* - Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, Londres, Inglaterra) para Matlab.

O realinhamento de imagens de fMRI é feito para, como o próprio nome diz, alinhar os 180 volumes obtidos durante o exame sob um mesmo referencial cartesiano, ou seja coincidir as coordenadas dos voxels. A correção devido ao tempo é necessária por existir um *Slice Timing*, ou tempo de aquisição de cada fatia. Ela deve ser feita, pois, os modelos estatísticos supõem que todas as fatias são adquiridas no mesmo instante.

A normalização das imagens é uma correção essencial principalmente ao se comparar exames de pessoas diferentes, pois cada uma teria um tamanho e forma de cérebro. Essa correção trata a imagem alongando-a e "distorcendo-a" a fim de se manter um padrão dimensional e de coordenadas entre imagens de mesma fatia em exames diferentes. Por fim as imagens são suavizadas. Neste processo as imagens passavam por um filtro Gaussiano a fim de atenuar discrepâncias muito acentuadas entre voxels vizinhos.

Após os procedimentos de ajuste dos resultados serem feitos para ambos os exames, o EEG é analisado por uma especialista, com o intuito de se localizar ondas características de atividade epileptiforme no traçado. Depois de identificada, a atividade é marcada no próprio traçado e têm seus instantes gravados. Cobia agora, equiparar os momentos demarcados no EEG com suas imagens equivalentes de fMRI.

### 3 - Resultados e Discussão

Os resultados da análise do EEG apresentados pela neurologista foram basicamente os esperados. Além de algumas atividades interictais, o paciente apresentou crise parcial complexa durante a realização dos exames. Mesmo abortando as aquisições de RM e de EEG, foram gravados instantes iniciais à crise que apresentaram uma boa resposta BOLD e clara identificação eletrencefalográfica.

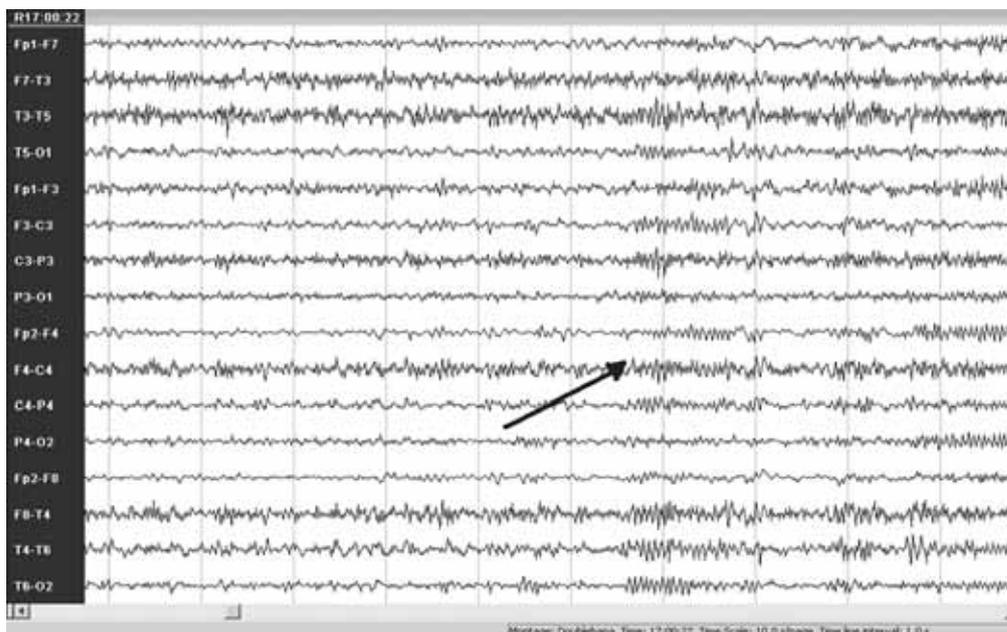
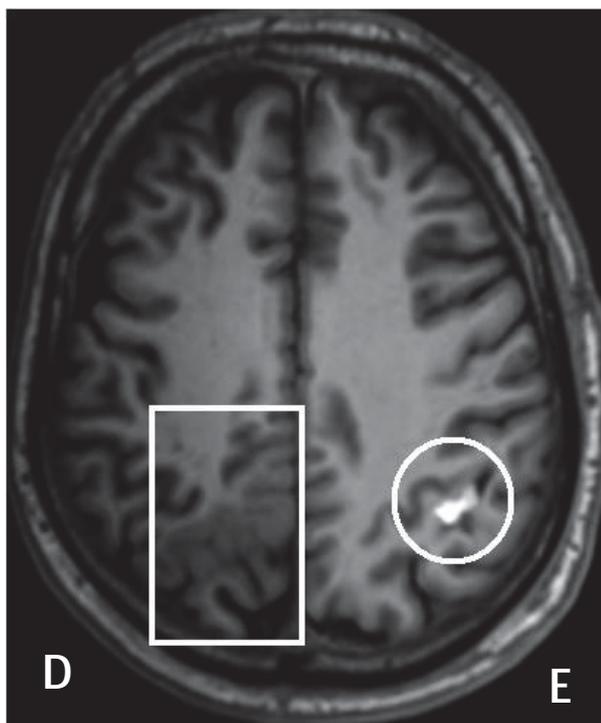


Figura 10: Parte do traçado eletrencefalográfico com apontamento de onda aguda característica da crise, segundo eletrencefalografista.

As imagens de ressonância magnética possibilitaram ver claramente a região displásica do paciente, além de um hematoma causado por uma queda do mesmo.



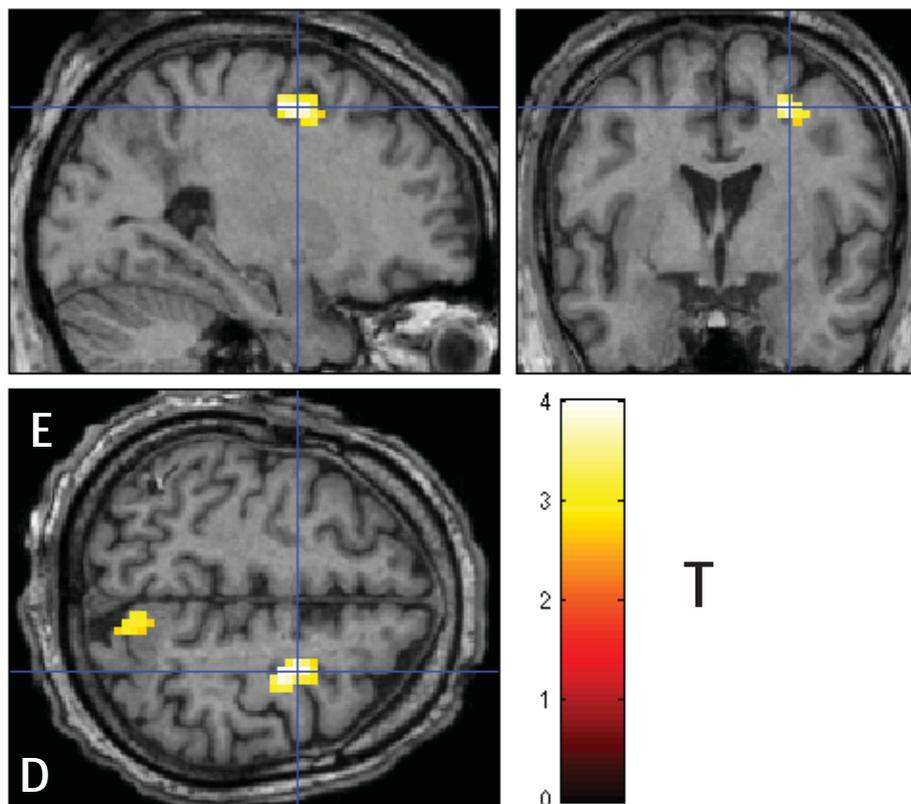
**Figura 11:** Imagem de corte axial ponderada por  $T_2^*$ . Destacado pelo retângulo, nota-se a displasia cortical focal, como uma mancha acinzentada que borra a substância branca do córtex. No círculo, hipersinal gerado por acúmulo de sangue de hematoma gerado por uma queda do paciente.

O instante de início das alterações ictais no traçado do EEG foi utilizado para avaliação da resposta BOLD nas imagens de RM. O tratamento estatístico dos dados foi feito através do modelo linear geral (GLM: General Linear Model), em que se faz necessário criar a design matrix. Nessa matriz de desenho experimental, cada linha corresponde a um volume EPI adquirido, ou seja, a um TR, e cada coluna corresponde a um parâmetro que se deseja incluir no modelo. Todo o processamento foi realizado no software SPM8.

Optou-se por incluir como *confounds* na *design matrix* 6 parâmetros de movimento obtidos através do realinhamento (3 translações e 3 rotações), pois artefatos de movimento residuais podem contaminar as imagens de fMRI mesmo após a correção de movimento no pré-processamento. Além da crise, o paciente apresentou quatro atividades epileptiformes interictais (AEIs), que também foram incluídas no modelo.

Devido à baixa razão sinal-ruído, não foi possível encontrar voxels com sinal correlacionado com as AEIs. Através de um teste t de Student, obteve-se o mapa estatístico

paramétrico, que é mostrado na figura 12 sobreposto à imagem estrutural. O limiar utilizado foi  $T > 2.5$  ( $P < 0.005$ , não corrigido), com cluster mínimo de cinco voxels.



**Figura 12: Resultado apresentado pelo SPM8.** Apesar da escala na figura ser de 0 a 4, os resultados só eram destacados caso obtivessem correlação estatística com os parâmetros escolhidos maior que 2,5.

A **figura 12** mostra o resultado obtido pela análise estatística. Duas regiões foram destacadas, pois se enquadraram nos parâmetros exigidos. Nota-se na imagem que uma das zonas de ativação BOLD coincide exatamente com a região displásica do paciente, porém, a região com maior correlação, apontada pela cruz, não está na região displásica, de onde provém o início da crise. A resposta de ativação mais significativa em áreas sem lesão é compatível com áreas de propagação secundária do foco epiléptico. Constatou-se que essa região corresponde à zona de ativação motora referente ao braço direito do paciente. Já era constatada, no histórico clínico do voluntário, a reação espontânea de levantar o braço direito durante as crises e esse fato foi observado no momento em que ela se iniciou durante aquisição dos dados dentro da RM.

## 4 - Conclusão

Como mostrado nesse estudo, medidas simultâneas de fMRI e EEG fornecem informações adicionais que complementam o resultado de um exame de EEG convencional, feito na rotina clínica, podendo auxiliar na tarefa de encontrar a zona epileptogênica. Como consequência, pode auxiliar na cirurgia de ressecção de área epileptogênica, procedimento quem tem o objetivo de livrar o paciente das crises, pois ajuda na localização do foco epileptogênico.

A fMRI apresentou resposta BOLD positiva (ativação) em na lesão displásica já conhecida, porém evidenciou resposta de ativação mais significativa em região sem lesão, compatíveis com áreas de propagação secundária do foco epiléptico, provavelmente causada por reação motora também observada no momento de crise. A técnica de EEG-fMRI pode detectar zona epileptogênica em pacientes com epilepsia refratária, porém áreas de difusão do foco epileptogênico primário podem apresentar ativação significativa, introduzindo dificuldades adicionais na interpretação dos resultados.

A epilepsia é o mais frequente transtorno neurológico sério. Cerca de 2% da população mundial é acometida. Ela pode provocar consequências profundas, incluindo morte súbita, ferimentos, problemas psicológicos e transtornos mentais. Por ser tão freqüente e por ter grande impacto na vida dos acometidos e de seus familiares, é de grande valia a implantação e o desenvolvimento de técnicas que possam avaliar ou ainda, melhor direcionar a avaliação de cada caso, aumentando as possibilidades de cura ou melhorando a qualidade de vida dos pacientes [6,8].

## 5 - Bibliografia

[1] BUXTON, R.B.. **Introduction to functional Magnetic Resonance Imaging: principles and techniques**. New York, USA: Cambridge University Press. 2000. 523 p.

[2] HAACKE, M.E. et al. **Magnect Ressonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design**. 1ed. New York, USA. A Jhon Wiley & Sons, INC., Publication, 1999. 914p.

[3] COOPER, R. et al. **Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man**. *Eletroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 18:217-28

[4] Disponível em:<<http://i62.photobucket.com/albums/h104/DanielFBorges/10-20.gif>>.

[5] GUIMARÃES, A.P. - **Revista Brasileira de Ensino de Física**, vol. 22, no.3, 2000.

[6] MARCHETTI, R.L. et al. **Transtornos mentais associados à epilepsia**. *Rev. siquiatr. clín.*. 2005, vol.32, n.3, pp. 170-182. ISSN 0101-6083.

[7] MONTENEGRO, M. A. et al. **EEG na Prática Clínica**. 1.ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2001. 303p.

[8] SCOTT, R.A. et al. **The Treatment of Epilepsy in Developing Countries: Where do we go from Here?** *Bull World Health Organ* 79(4):344-51, 2001.

[9] GUERREIRO, C. A. M. et al. **Epilepsia**. 1.ed. São Paulo: EPM - Editora de Projetos Médicos Ltda, 2004. 142p

## 6 - Apêndice - Formulário de Consentimento Para Pesquisa Médica



Universidade Estadual de Campinas  
Departamento de Neurologia

### FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA,

Título do projeto: **Eletroencefalografia e Ressonância Magnética funcional**

Investigador principal: Dra. Ana Carolina Coan

Orientador: Dr. Fernando Cendes

#### **OBJETIVO DA PESQUISA:**

Eu \_\_\_\_\_ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia. O objetivo geral do estudo é o de determinar a utilidade do uso conjunto dos exames de Eletroencefalografia e Ressonância Magnética, para identificar e quantificar alterações relacionadas às descargas neuronais. A identificação e quantificação dessas anormalidades no cérebro, pode eventualmente melhorar o diagnóstico e levar a um melhor tratamento dessa doença. As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia. Podendo assim ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisa sobre as epilepsias. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

A ressonância magnética é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução (nitidez) anatômica, assim como informações sobre a bioquímica dos tecidos. A ressonância magnética produz imagens em cortes que são parecidos com as imagens produzidas pela tomografia computadorizada, porém com maior resolução (nitidez) e sem a exposição aos raios X.

A eletroencefalografia é uma técnica capaz de avaliar a atividade neuronal, através do registro da corrente elétrica cerebral por eletrodos colocados no couro cabeludo. Permite observar descargas de ondas anormais que ocorrem em indivíduos com epilepsia.

#### **PROCEDIMENTO:**

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e de minha família. Eu serei submetido a um exame físico neurológico para estabelecer meu estado clínico. Hospitalização não será necessária.

Antes de entrar no aparelho de ressonância magnética, entendo que serei submetido à colocação de eletrodos no couro cabeludo, fixados com gel e faixa, da mesma forma como é realizado o exame de eletroencefalografia habitualmente. Esses eletrodos ficarão conectados a uma caixa (amplificador), que será apoiada em uma mesa, próxima a minha cabeça, durante o exame.

O procedimento de ressonância magnética é semelhante a uma tomografia. Eu fui informado que eu serei colocado em uma maca e serei movido lentamente para dentro do aparelho de ressonância magnética. Um alto falante dentro do campo

magnético possibilita a minha constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode me ver e ouvir, e eu posso ser removido(a) se for preciso. O procedimento pode durar entre 45 a 90 minutos. Durante esse tempo, eu irei ouvir ruídos, tipo marteladas, enquanto o aparelho faz as imagens do meu cérebro.

#### **VANTAGENS:**

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com epilepsia, possibilitando um melhor diagnóstico e um tratamento mais adequado. Os resultados do meu exame de ressonância magnética e eletroencefalografia ficarão a disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

### **FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA,**

Título do projeto: **Eletroencefalografia e Ressonância Magnética funcional**

Investigador principal: Dra. Ana Carolina Coan

Orientador: Dr. Fernando Cendes

#### **RISCO E DESCONFORTO:**

Os desconfortos relacionados a este exame são o inconveniente de sujar o cabelo com o gel dos eletrodos (que é facilmente removido após lavagem), e o ruído intermitente do aparelho de ressonância magnética. O pessoal técnico providenciará tapa-ouvidos para me deixar mais confortável.

Uma das principais vantagens da ressonância magnética é que esta não utiliza raios X ou outro tipo de radiação ionizante, ao contrário de outros tipos de exame radiológicos. As imagens são obtidas graças a um campo magnético (ímã), um transmissor e receptor de ondas de rádio e um computador que é utilizado para obter as informações bioquímicas e imagens da anatomia interna. Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética ou com o registro do eletroencefalograma dentro das condições utilizadas atualmente.

#### **REQUERIMENTOS**

É  **muito importante** informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso eu tenha um **marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em meu corpo**, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em meu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um ímã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético.

#### **SIGILO:**

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

#### **FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:**

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A Dra. Ana Carolina Coan, tel (19) 3521-9217, estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contactar a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (19) 3521-7232.

#### **RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:**

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP. Eu reconheço também que a Dra. Ana Carolina Coan pode interromper a minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

**FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA,**

Título do projeto: **Eletroencefalografia e Ressonância Magnética funcional**

Investigador principal: Dra. Ana Carolina Coan

Orientador: Dr. Fernando Cendes

Eu confirmo que o(a) Dr(a) \_\_\_\_\_ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante ou responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante ou responsável

\_\_\_\_\_  
data

\_\_\_\_\_  
Nome da testemunha

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

\_\_\_\_\_  
data

**RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:**

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador ou associado

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador ou associado

\_\_\_\_\_  
data