

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP)**

**ALEX TIBURTINO MEIRA**

**ANÁLISE DA ORIGEM DAS ONDAS TRIFÁSICAS UTILIZANDO A  
NEUROIMAGEM QUANTITATIVA**

**Dissertação apresentada à Universidade  
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
(UNESP) para obtenção do título de Mestre  
em Medicina.**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina.**

**Orientador: Prof. Dr. Arthur Oscar Schelp.**

**Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes  
Garcia Betting.**

**Botucatu, São Paulo**

**2018**

**ALEX TIBURTINO MEIRA**

**ANÁLISE DA ORIGEM DAS ONDAS TRIFÁSICAS UTILIZANDO A  
NEUROIMAGEM QUANTITATIVA**

**Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) para obtenção do título de Mestre em Medicina.**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina.**

**Orientador: Prof. Dr. Arthur Oscar Schelp.**

**Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting.**

**Botucatu, São Paulo**

**2018**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Tiburtino Meira, Alex.

Análise da origem das ondas trifásicas utilizando a neuroimagem quantitativa / Alex Tiburtino Meira. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Arthur Oscar Schelp

Coorientador: Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Capes: 40101070

1. Eletroencefalografia. 2. Cérebro - Doenças. 3. Mapeamento cerebral.

Palavras-chave: Eletroencefalografia; Encefalopatia; Ondas trifásicas.

**ALEX TIBURTINO MEIRA**

**ANÁLISE DA ORIGEM DAS ONDAS TRIFÁSICAS UTILIZANDO A  
NEUROIMAGEM QUANTITATIVA**

**Dissertação apresentada à Universidade  
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
(UNESP) para obtenção do título de Mestre  
em Medicina.**

**Botucatu, 14 de julho de 2018**

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting**

**Depto Neurologia, Psicologia e Psiquiatria – UNESP, Botucatu, SP**

---

**Prof. Dr. Ronaldo Fonseca Guimaraes**

**Depto Neurologia, Psicologia e Psiquiatria – UNESP, Botucatu, SP**

---

**Dra. Elaine Keiko Fujisao**

**Departamento de Pós Graduação em Educação – Instituto Paranaense de Ensino,  
Maringá, PR.**

Aos meus pais, **Euilb Tiburtino Leite** e **Marleide Meira Tiburtino Leite**,  
que tanto se esforçaram na criação e educação de seus três filhos.

Às minhas irmãs, **Anália e Adriana**, pelo companheirismo, torcida e  
encorajamentos nesta carreira médica. E também por me proporcionarem o  
prazer de ser tio de quatro sobrinhas maravilhosas: **Júlia, Thainá, Beatriz e  
Isabela**; as quais fazem meu viver ter muito mais alegria, sentido e risadas.

À minha namorada, **Maria Luísa**, por todo amor, apoio, dedicação,  
cuidado, companheirismo, paciência; além de inúmeras viagens.

Aos **familiares** e **amigos** que muito me apoiam.

## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Arthur Oscar Schelp** pela orientação nesta dissertação, por apoiar-me e encorajar-me a seguir este sonho antigo. Além de todo ensinamento durante três anos de residência médica em Neurologia.

Ao **Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting** pela co-orientação nesta dissertação, pelos ensinamentos durante os últimos três anos, que abarcam não apenas assuntos neurológicos, mas também sobre a vida. Meu agradecimento e admiração.

Ao **Prof. Dr. Luiz Antonio de Lima Resende**, professor titular aposentado, que sempre me incentivou a seguir carreira acadêmica, desde o primeiro dia de residência.

Aos demais professores da disciplina de Neurologia da UNESP: **Prof. Dr. Fernando Coronetti, Prof. Dr. Rodrigo Bazan, Prof. Dr. Ronaldo Guimarães Fonseca**. Agradeço os inúmeros ensinamentos nestes últimos três anos, consolidando a minha formação como neurologista e acrescentando à minha formação humana.

À **Profa. Dra. Maria do Desterro Leiros**, primeira professora de Neurologia a incentivar-me nesta maravilhosa área. Total admiração por este ser humano ético, humilde e inteligente.

Aos médicos contratados que passaram pela HC FMB neste período de intenso aprendizado: **Dra. Aline Braga, Ms. Breno Hulle, Ms. Camila Bonfanti, Dra. Elaine Keiko, Dr. Gabriel Braga, Dra. Laura Lopes, Dra. Márcia Polin, Ms. Vanessa Caldeira**.

Aos colegas de residência: **Inácio de Castro, Juliana Akita, Pâmela Torquato, Paulina Rodrigues, Patrícia Viana, Thais Veloso**. Verdadeiros amigos que tenho como família.

Aos **funcionários** do HC UNESP, pela amizade e por trabalharem em função de prestar melhor atendimento aos pacientes.

E aos **pacientes** que foram fontes de todo meu aprendizado durante as residências médicas e aos que confiarão em minhas mãos suas vidas.

## NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Manual de apresentação de trabalho científico: tese, dissertação e monografia / Enilze de Souza Nogueira Volpato, Rosemary Cristina da Silva, Luciana Pizzani. - Botucatu: Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação, 2014.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## RESUMO

O padrão eletroencefalográfico mais comum em pacientes críticos é o distúrbio da atividade de base. Ondas trifásicas (OTs) constituem um padrão periódico classicamente relacionado às encefalopatias metabólicas. A maioria dos pacientes com OTs tem alteração do nível de consciência, e acredita-se que este padrão represente disfunção tálamo-cortical. Entretanto, o significado exato e o mecanismo das OTs permanecem desconhecidos. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a origem das OTs utilizando o eletroencefalograma quantitativo (EEGq) e a tomografia computadorizada de crânio (TCC). 28 pacientes foram investigados. A análise dos focos das OTs foi realizada nas descargas promediadas para cada um dos indivíduos. Os mapas dos focos foram extraídos desta avaliação. As TCs foram submetidas à normalização e segmentação automática da substância cinzenta. Finalmente, uma análise de correlação voxel-a-voxel de todo o grupo foi realizada entre os mapas dos focos das OTs e as imagens da substância cinzenta. A análise do foco mostrou envolvimento principalmente do cíngulo anterior. A análise de correlação revelou áreas de correlação moderada positiva (giro do cíngulo posterior;  $r = 0,5$ ) e negativa (caudado;  $r = -0,51$ ) entre os métodos.

**Palavras-Chave:** Ondas trifásicas, Encefalopatia, Eletroencefalografia.

## ABSTRACT

The most frequent electroencephalographic pattern in critically ill patients is diffuse background slowing. Triphasic waves (TW) is a periodic pattern classically described in metabolic encephalopathic patients. Most patients with TW have altered level of consciousness, and this pattern is believed to represent thalamus-cortical dysfunction. However, the exact meaning and mechanism of TWs remains unknown. The main objective of this study was to evaluate the source of TWs using quantitative electroencephalogram (qEEG) and tomography (CT). 28 patients were investigated. Source analysis was performed in the averaged TWs for each individual. Source maps were extracted from this evaluation. CTs were submitted to normalization and automatic segmentation of gray matter. Finally, voxel-wise correlation analysis for the whole group was conducted between qEEG source maps and gray matter images. Source analysis showed involvement mainly of the anterior cingulate cortex. Correlation analysis disclosed moderate positive (posterior cingulate;  $r = 0.5$ ) and negative (caudate;  $r = -0.51$ ) correlations between the methods.

**Key Words:** Triphasic waves, Encefalopathy, Electroencephalography.

## LISTA DE ABREVIATURAS

A:	Alta.
AAL:	Automated Anatomical Labeling.
A.B.:	Atividade de base.
AVC:	Acidente Vascular Cerebral.
AVCH:	Acidente cerebral hemorrágico.
AVCI:	Acidente vascular cerebral isquêmico.
BPM:	Biological Parametric Mapping.
BZD(s):	Benzodiazepínico(s).
CA:	Giro do Cíngulo Anterior.
CLARA:	Classical LORETA Analysis Recursively Applied.
Com.:	Comorbidades.
DARTEL:	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra.
DD:	Densidade de descargas – por minuto.
DP:	Desvio-padrão.
ECG:	Escala de Coma de Glasgow.
EEG(s):	Eletroencefalograma(s).
EH:	Encefalopatia Hepática.
EHI:	Encefalopatia hipóxico-isquêmica.
EME:	Estado de Mal Epiléptico.
F:	Feminino.
FAE(s):	Fármaco(s) AntiEpiléptico(s).
GABA:	Ácido Gama-AminoButírico.
HC FMB:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.
Hz:	Hertz (frequência de um evento periódico por segundo).

Inf.:	Infecção durante a internação.
K $\Omega$ :	KiloOhms (unidade de impedância: 10 <sup>3</sup> ohms).
LORETA:	Low-Resolution brain Electromagnetic Tomography.
M:	Masculino.
MATLAB:	MATrixLABoratory.
Med.:	Medicamentos.
$\mu$ V:	MicroVolts (1,0 $\times$ 10 <sup>-6</sup> Volt).
N:	Não.
O:	Óbito.
OT(s):	Onda(s) trifásica(s).
PO:	Pós-Operatório.
qEEG:	Análise quantitativa do EEG.
RASS:	Escala de Agitação e Sedação de Richmond (do inglês: Raymond Agitation-Sedation Scale).
RNC:	Rebaixamento do nível de consciência.
S:	Sim.
SNC:	Sistema nervoso central.
TCC:	Tomografia Computadorizada de Crânio.
UTI(s):	Unidade(s) de Terapia Intensiva.
$\chi^2$ :	Teste Qui-Quadrado.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Dados clínicos e demográficos de 28 pacientes com Ondas Trifásicas no EEG. ....	24
<b>Tabela 2.</b> Principais causas de internação na UTI de 28 pacientes com Ondas Trifásicas no EEG. ....	25
<b>Tabela 3.</b> Resultados da análise visual das Tomografias Computadorizadas de Crânio de 28 pacientes com Ondas Trifásicas no EEG.....	26
<b>Tabela 4.</b> Resultados da análise qualitativa de 28 pacientes com padrão de Ondas Trifásicas no EEG. ....	27
<b>Tabela 5.</b> Localização das descargas de Ondas Trifásicas no EEG de 28 pacientes. ....	27
<b>Tabela 6.</b> Resultados da análise de correlação de voxel entre os mapas de densidade da substância cinzenta na TCC e os mapas de voltagem de localização da fonte no EEG de 28 pacientes com padrão de Ondas Trifásicas.....	28

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Exame de EEG do acervo demonstrando descargas generalizadas periódicas com morfologia trifásica (Ondas Trifásicas)..... 15
- Figura 2.** Resultados da análise de correlação de voxel entre os mapas de densidade da substância cinzenta na TCC e os mapas de voltagem de localização de fonte do EEG de 28 pacientes com padrão de Ondas Trifásicas.....28
- Figura 3.** Resultados da análise de correlação de voxel entre os mapas de densidade da substância cinzenta na TCC e os mapas de voltagem de localização de fonte do EEG de 28 pacientes com padrão de Ondas Trifásicas.....29

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1 Eletroencefalografia na UTI.....	14
1.1.1 Ondas Trifásicas.....	14
1.1.2 Bases Anatômicas.....	16
1.2. Tomografia Computadorizada .....	17
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	19
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	20
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	21
4.1 Seleção dos Sujeitos .....	21
4.1.1 Critérios de Inclusão.....	21
4.1.2 Critérios de Exclusão .....	21
4.2 Avaliação Clínica.....	21
4.3 Eletroencefalograma .....	22
4.4 Neuroimagem.....	22
4.5 Análise Estatística.....	23
<b>5 RESULTADOS</b> .....	24
5.1 Características Clínicas .....	24
5.2 Neuroimagem.....	26
5.3.1 Análise Qualitativa .....	26
5.3.2 Correlação .....	27
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	30
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	33
REFERÊNCIAS.....	34
ANEXOS .....	37

## 1 INTRODUÇÃO

A alteração eletroencefalográfica mais comum dos pacientes com rebaixamento do nível de consciência é o alentecimento difuso da atividade de base (BRAGA et al., 2013). Este achado é útil na avaliação de prognóstico do paciente em coma, principalmente quando a causa é conhecida. No caso de etiologia desconhecida, eletroencefalogramas (EEGs) contínuos ou seriados são mais importantes na análise da evolução do paciente e do padrão de encefalopatia apresentada (BRENNER, 2005).

### 1.1 Eletroencefalografia na UTI

O EEG é um exame bastante útil na avaliação à beira do leito de pacientes graves. Este exame mostra em tempo real a atividade elétrica cerebral (SCHOMER & LOPES DA SILVA, 2011). Sua especificidade é baixa, entretanto alguns padrões podem ser de grande valor, inclusive no diagnóstico etiológico (YOUNG, 2000). Além disso, estudos mostram que o EEG pode ser útil para definição de prognóstico de pacientes graves (RUITJER et al., 2015).

O uso do EEG nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) tem por principal objetivo diagnosticar crises epiléticas e status epilético não-convulsivo. Antes pouco diagnosticados, hoje se acredita mais no subdiagnóstico destas entidades. Porém, o uso do EEG não está restrito apenas a esta finalidade. É útil para detecção precoce de isquemia, análise de nível de sedação e avaliação de prognóstico. Além disto, é uma das ferramentas auxiliares ao diagnóstico de morte encefálica como exame complementar (RUITJER et al., 2015).

A análise quantitativa do EEG (qEEG) consiste em submeter o exame de EEG a algoritmos matemáticos através de programas de computador, com o objetivo de aumentar a sensibilidade para detecção de anormalidades. Os dados gerados podem, então, ser analisados e comparados com outros achados, com finalidades clínicas e científicas. Com este fim, a interpretação pode auxiliar na identificação de pacientes com pior prognóstico e na localização de uma região cerebral mais comprometida (KOBBERDA et al., 2013).

#### 1.1.1 Ondas Trifásicas

As Ondas trifásicas (OTs) foram descritas inicialmente por Foley et al. (1950), como achados de pacientes com doença hepática: “*blunted spike and wave*”. Posteriormente, foram relacionadas a alterações metabólicas, não sendo patognomônica de nenhuma delas, como anteriormente se acreditava (SIMSARIAN & HARNER, 1972).

OTs (Figura 1) são descargas periódicas generalizadas, com surtos de ondas com deflexões negativa-positiva-negativa, com alta amplitude (100 – 300  $\mu$ V), na frequência de 1,5 a 2 Hz, predominantemente nas regiões anteriores; apresenta atraso anterior-posterior e ocorre de forma bissíncrona. Geralmente, este padrão está associado com alentecimento da atividade de base. A mortalidade associada a este padrão é alta na maioria dos estudos relatados (BICKFORD & BUTT, 1955; BRENNER, 2005). Este padrão não ocorre em crianças ou modelos animais (BERMEO-OVALLE, 2017).

Em 2012, A *American Clinical Neurophysiology Society* realizou nova padronização da terminologia do EEG para pacientes de UTI (HIRSCH et al., 2012). Em 2016, esta terminologia foi validada para o português. Neste guideline, a nova terminologia aplicada às OT é descargas generalizadas periódicas com morfologia trifásica (CABOCLO et al., 2016). Devido ao reconhecimento amplo do termo “ondas trifásicas”, este conceito será mantido durante esta dissertação.

**Figura 1.** Exame de EEG do acervo demonstrando descargas generalizadas periódicas com morfologia trifásica (Ondas Trifásicas).



Reiher (1970), em seguida, dividiu as OTs em típicas e atípicas, conforme obedecessem todos os critérios previamente citados. Nesta época, mencionou que as OT típicas seriam características de coma hepático; e as atípicas, de outras causas, incluindo encefalopatia hepática.

Sundaram & Blume (1987) afirmaram, ainda, que o significado clínico das OTs esteja mais relacionado com nível de consciência do paciente no momento do exame, do que com a morfologia das ondas ou do aspecto da atividade de fundo.

Para Sethi (2014), esta alteração representa um composto de fatores de predisposição individuais do paciente: idade, grau de encefalopatia, alterações hidroeletrólíticas e metabólicas, disfunção hepática e/ou renal, disfunção cerebral e de substância branca (atrofia).

Mortalidade relacionada é assunto controverso. A taxa de mortalidade entre estudos varia de 19% a 50% (SUTTER & KAPLAN, 2014; YOUNG et al., 1992). Para causas específicas a mortalidade é ainda mais variável: 30% até 100% para disfunção renal, hepática ou encefalopatia anóxica (KARNAZE & BICKFORD, 1984). Alguns estudos acreditam que OT isoladamente estão associadas com pior desfecho (SUTTER et al., 2013), outros não (SUTTER & KAPLAN, 2014). A não-reatividade da atividade de fundo deste padrão foi associada com pior desfecho, em um estudo com taxa de mortalidade de 20% (SUTTER et al., 2013).

A respeito dos neurotransmissores, acredita-se que o GABA esteja envolvido. Brigo & Storti (2011) ressaltaram que a resposta a benzodiazepínicos (BZDs) e a consequente evolução do nível de consciência devem ser consideradas, quando interpretar o contexto clínico de OTs. De acordo com Fountain & Waldman (2001), este fato pode gerar inclusive erro diagnóstico com crises epiléticas não-convulsivas. Este autor estudou 10 pacientes com OTs, em que 4 reverteram de forma permanente esta manifestação ao EEG, ao ser administrado BZD, enquanto as outras 6 reverteram de forma intermitente.

São características importantes que auxiliam no diagnóstico diferencial entre as duas situações clínicas, quando levados em consideração de forma conjunta: resposta a BZDs, frequência de descargas, duração das descargas, atividade de base, componentes extra-espículas e a resposta a estimulação auditiva e dolorosa (ANDRAUS et al., 2012; KAPLAN & SUTTER, 2015).

### *1.1.2 Bases Anatômicas*

Apesar de reconhecida e estudada há mais 60 anos, as bases anatômicas para explicar o aparecimento desta manifestação no EEG ainda é motivo de controvérsia (KAPLAN & SUTTER, 2015).

Postulou-se inicialmente que as OTs representassem disfunção a nível tálamo-cortical (FOLEY et al., 1950). Bickford & Butt (1955) corroboraram este achado e afirmaram que as OT são ondas que, devido ao atraso ântero-posterior, percorrem o córtex. Karnaze & Bickford (1984) também acreditaram nesta manifestação neurofisiológica, associado à alteração do recrutamento de neurônios corticais, mais marcadamente frontais, devido às abundantes conexões tálamo-frontais.

Apesar de a maioria dos pacientes com OTs apresentarem alteração do nível de consciência, desde 1979 é reconhecido ser possível encontrá-las em pacientes conscientes. Isto sugere que tal padrão surja a partir de estruturas próximas, mas não necessariamente as mesmas que causam coma/torpor (BRITT & MORRIS, 1979).

Apesar do acordo entre autores, as postulações não foram corroboradas por estudos que comprovassem a real origem das OTs. Poucos estudos envolvendo OTs e exames de imagem são encontrados (SUTTER & KAPLAN, 2014).

Uma única fonte principal, o giro do cíngulo, foi encontrada através do estudo de EEG quantitativo, em 10 pacientes entre 12 (83,3%), em um estudo que não utilizou correlação com neuroimagem (KWON et al., 2007).

## **1.2. Tomografia Computadorizada**

O exame de Tomografia Computadorizada do crânio (TCC) é um exame que, ao contrário do EEG, dá idéia da anatomia. Trata-se de exame de imagem, portanto, é sensível para patologias que apresentam dano estrutural macroscópico [hemorragia, neoplasia, determinadas infecções, Acidente Vascular Cerebral (AVC)]. Além disso, pode-se visualizar não uma lesão estrutural (focal), mas diminuição volumétrica (difusa), demonstrando um cérebro sem reserva funcional para responder a insultos metabólicos, ou edema difuso e perda da diferenciação córtico-subcortical (como na encefalopatia hipóxico-isquêmica pós-parada cardiorrespiratória). Além disso, podemos analisar outros aspectos da lesão: localização (supra ou infratentorial; cortical ou profunda; lobo acometido), tamanho, efeitos circunvizinhos (edema, desvio de linha média, herniação), estágio (agudo, subagudo, crônico) (RAZVI, 2003).

Alterações de EEG em pacientes com lesões circunscritas do circuito tálamo-cortical foram estudadas por Tsoures et al. (2017), em que dentre 596 pacientes com lesões talâmicas, 32% apresentava alterações ao EEG. As OTs foram relacionadas com lesões

talâmicas ântero-ventro mediais. Este grupo de pacientes não apresentou alteração do achado eletroencefalográfico à administração de fármacos antiepiléticos (FAE).

Kaplan & Rossetti (2011) estudaram correlações radiológico-eletroencefalográficas de pacientes com encefalopatia. Neste estudo, descreveram que as OTs foram visualizadas em EEG de pacientes com insuficiência renal ou hepática, bem como com intoxicação por medicamentos (lítio, baclofeno). Não foram observadas alterações significativas nos exames de imagem destes pacientes. No entanto, pacientes com alterações corticais/substância branca podem facilitar a aparência de OTs nos exames, mesmo na ausência daquelas comorbidades de forma significativa.

Outros estudos foram capazes de demonstrar áreas diferentes de acometimento. Por exemplo, Egido et al. (1996) publicaram um relato de caso lesão seletiva tálamo-mesencefálica paramediana, em que o paciente cursava com clínica de hipersonia e achado eletroencefalográfico de OTs.

Ghanem (1992) descreveu a presença de OTs em um paciente com Glioblastoma multiforme na região frontal esquerda. O tumor tinha localização subfalcina; os achados do EEG eram bifrontais, com predomínio à esquerda. Neste caso, causas metabólicas foram excluídas.

Um estudo mais recente, realizado de forma mais robusta, com metodologia caso-controle, observou que entre os pacientes com encefalopatia que apresentavam OTs, os achados principais neurorradiológicos foram alterações de substância branca (64%) e atrofia cortical/subcortical (52%) (SUTTER & KAPLAN, 2014).

Maruyama et al. (1991) descreveram um caso de um paciente esquizofrênico com intoxicação por água que desenvolveu hiponatremia e edema cerebral associado, sem outra causa para encefalopatia desenvolvida. O exame de imagem demonstrava edema cerebral difuso e o EEG, OTs; a correção da hiponatremia de forma adequada reverteu ambas as alterações.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Apesar de o tema ser estudado desde a sua descrição inicial em 1950 por Foley et al., e posteriormente mais bem caracterizada por Bickford et al. (1955), ainda não se tem certeza sobre a real origem e significado das OTs. Nosso estudo vem contribuir com o esclarecimento da origem das OTs.

### **3 OBJETIVOS**

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a fonte de OTs usando o qEEG. Os mapas de origem obtidos pela análise quantitativa do qEEG foram correlacionados com os volumes de massa cinzenta obtidos através de TCC.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa local. Com aprovação na data de 06/02/2017, após a qual os dados dos pacientes começaram a ser coletados (ANEXO A). Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os familiares ou pacientes (ANEXO B).

### **4.1 Seleção dos Sujeitos**

O presente estudo avaliou de forma retrospectiva os pacientes internados nas UTIs do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC FMB), para os quais foram solicitados exame de EEG, catalogados no banco de dados do setor de EEG.

#### *4.1.1 Critérios de Inclusão*

- 1) Indivíduos cujo exame de EEG foi solicitado durante internação na UTI, independente do motivo da solicitação, independente de idade;
- 2) Quaisquer das UTIs do Hospital das Clínicas de Botucatu (Pediátrica, Coronariana, do Pronto-Socorro, Adulta, Centro de Terapia Intensiva) foram consideradas;
- 3) Pacientes cujo exame de EEG tenha apresentado Ondas Trifásicas (OTs).
- 4) Pacientes que tenham exame de Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC) recente ao exame de EEG. Foi utilizada TCC em vez de Ressonância Magnética, devido à agilidade com que aquele exame é obtido, considerando a gravidade dos casos.

#### *4.1.2 Critérios de Exclusão*

- 1) Indivíduos em isolamento de contato (devido ao fato de que o dispositivo utilizado nestas circunstâncias é não aplicável para a análise utilizada);
- 2) Indivíduos que não tenham todos os dados necessários para coleta (exemplo: preenchimento inadequado do prontuário, não realização de exame de imagem).

### **4.2 Avaliação Clínica**

Os dados do paciente foram colhidos por meio de revisão do prontuário e incluíram: dados demográficos, avaliação clínica e neurológica no dia da realização do exame de EEG, medicamentos em uso naquela circunstância (sedativas, fármacos anti-epilépticos e outras) e TCC.

### 4.3 Eletroencefalograma

Exames de EEG foram realizados com aparelho de 32 canais (*Nicolet®* ou *Nihon Koden®*), montagem de eletrodos internacional 10-20. A taxa de amostragem foi de 500 Hz. A impedância dos eletrodos foi mantida abaixo de 10 K $\Omega$ . Os exames foram realizados na própria UTI, por um técnico habilitado para realização de exames em paciente graves.

A análise visual qualitativa dos exames de EEG foi realizada pela equipe de Epileptologia do Hospital das Clínicas de Botucatu de forma convencional em estação de trabalho, nesta etapa foi confirmada a presença de OTs. O chefe do serviço é o co-orientador desta pesquisa e analisa todos os exames solicitados no serviço. Portanto, não houve ônus ao Hospital, visto que os exames solicitados foram por indicação clínica de cada paciente, no momento em que estava sendo atendido durante a internação.

Para a análise de EEG, foi utilizado o software BESA Research 6.0 (BESA GmbH, Gräfelfing, Alemanha). Uma OT típica foi selecionada e em seguida todo o registro foi automaticamente escaneado para este padrão. Através do problema inverso eletroencefalográfico, OTs foram calculados e submetidos à localização de origem usando o algoritmo CLARA (Classical LORETA Analysis Recursively Applied; LORETA: Low-Resolution brain Electromagnetic Tomography). Dez milissegundos da porção ascendente das OTs foram selecionados usando análise de componentes principais (mantidos acima de 95%). Um modelo realístico foi usado para a localização da fonte deste padrão. Os mapas de origem foram salvos no formato ANALYZE volumétrico de 1 mm. Usando essas imagens do exame de cada paciente, foram criadas imagens médias de mapas e sobreposições para todo o grupo (RORDEN & BRETT, 2000). A localização das fontes foi realizada utilizando o mapa Automated Anatomical Labeling (AAL; TZOURIO-MAZOYER et al., 2002).

### 4.4 Neuroimagem

Todos os pacientes foram submetidos à TCC como parte propedêutica da avaliação. Foi utilizado aparelho *Toshiba Aquilion®*. Sequências volumétricas com máximo de 1 mm de voxel isotrópico foram obtidas.

Os programas Clinical Toolbox® (RORDEN et al., 2012) e SPM12® (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) foram utilizados na plataforma MATLAB® (MATrixLABoratory; MATLAB, 2012) de forma a processar a neuroimagem. As imagens foram padronizadas no espaço. Em seguida, submetemos a segmentação unificada através do algoritmo DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie

algebra; ASHBURNER & FRISTON, 2005). As substâncias cinzenta e branca foram automaticamente segmentadas, um modelo personalizado foi criado para todo o grupo e, finalmente, mapas individuais da substância cinzenta foram registrados no modelo. As imagens da substância cinzenta foram moduladas; suavizadas com uma largura de filtro especificada em 8 mm pela largura meia altura da função Gaussiana (do inglês, FWHM: Full Width at Half Maximum), filtro utilizado com objetivo de reduzir ruídos de movimento; e armazenadas como mapas volumétricos de 1 mm. A qualidade da segmentação foi acessada e confirmada individualmente.

#### **4.5 Análise Estatística**

Para análise estatística de dados demográficos, foi utilizado o Teste Qui-Quadrado ( $\chi^2$ ) com correção Yates para avaliar proporções, e teste t para comparação de médias.

Análise de correlação de voxel entre mapas de origem e imagens de substância cinzenta foram realizadas com a caixa de ferramentas BPM (Biological Parametric Mapping; CASANOVA et al., 2007).

O intervalo de confiança utilizado foi de  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

No acervo do serviço de Eletroencefalografia do HC FMB, foram encontrados 28 indivíduos que preencheram critérios de inclusão para o estudo.

### 5.1 Características Clínicas

Os dados de todos os pacientes são mostrados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Dados clínicos e demográficos de 28 pacientes com Ondas Trifásicas no EEG.

Paciente	Gênero	Idade	Desfecho	Diagnóstico Principal	Inf.	Com.	ECG	Med.
#01	F	87	O	Sepse	S	3	12	1
#02	F	66	O	EH	S	2	7	6
#03	F	89	O	Sepse	S	3	9	3
#04	F	68	A	EH	N	8	15	11
#05	M	83	O	Sepse	S	8	10	7
#06	F	94	O	Metabólico	S	3	8	4
#07	F	64	O	Neoplasia SNC	N	0	15	12
#08	M	85	A	Sepse	S	7	12	7
#09	M	90	O	Metabólico	S	6	9	6
#10	F	79	A	RNC a/e	N	4	11	5
#11	F	90	O	Sepse	S	5	9	5
#12	F	74	O	Metabólico	S	6	11	11
#13	F	71	A	Sepse	S	7	9	6
#14	M	63	O	Sepse	S	4	12	9
#15	F	87	O	RNC a/e	N	8	14	10
#16	F	72	O	PO Macroadenoma	S	4	6	9
#17	M	68	O	EHI	N	3	-3*	6
#18	F	72	A	EME	N	3	14	7
#19	M	80	A	AVCI	N	4	3	10
#20	F	78	O	Meningite bacteriana	S	3	3	8
#21	F	22	O	EHI	N	1	3	4
#22	M	62	O	AVCH	S	4	-5*	4
#23	M	57	O	Infecção SNC	S	8	10	10
#24	F	73	O	AVCI	N	3	13	3
#25	F	92	A	EME	N	5	10	5
#26	F	76	O	AVCI	S	4	9	12
#27	F	84	O	EME	S	3	10	7
#28	M	64	A	EME	S	6	10	5

A (Alta); a/e (A esclarecer); AVCH (Acidente cerebral hemorrágico); AVCI (Acidente vascular cerebral isquêmico); Com. (Comorbidades); ECG (Escala de coma de Glasgow); EEG (Eletroencefalograma); EH (Encefalopatia hepática); EHI (Encefalopatia hipóxico-isquêmica); EME (Estado de mal epilético); F (Feminino); Inf. (Infecção durante a internação); M (Masculino); Med. (Medicamentos); N (Não); O (óbito); PO (Pós-Operatório); RNC (Rebaixamento do nível de consciência); S (Sim); SNC (Sistema nervoso central).

\* Os pacientes #17 e #22 estavam sob ventilação mecânica, em uso de drogas sedativas, apresentavam RASS (Escala de Agitação e Sedação de Richmond) de -3 e -5, respectivamente.

Este estudo contou com a participação de 28 pacientes, média de idade de  $74,6 \pm 14,6$  anos (22–94, mediana 75). Deste total, 19 (67,9%) eram mulheres. Durante a internação hospitalar, 20 pacientes (71,4%) faleceram; destes, 15 eram do sexo feminino.

Os pacientes tiveram doença neurológica como diagnóstico principal em 13 dos casos (46,4%). Infecção foi observada em 18 (64%) dos pacientes, não se observou maior taxa de óbito nos pacientes que apresentaram esta intercorrência ( $p = 0,1515$ ). Os pacientes apresentaram, em média,  $4,5 \pm 2,5$  comorbidades (0–8).

Foi realizada análise de subgrupos, quanto ao diagnóstico principal (neurológico x não-neurológico), sem resultados significativos quanto: gênero ( $p = 0,7942$ ), idade ( $p = 0,674$ ), desfecho ( $p = 0,9218$ ,  $\chi^2 = 0,010$ ), infecção ( $p = 0,6812$ ,  $\chi^2 = 0,169$ ), medicamentos ( $p = 1,0000$ ). Além disso, os resultados da TCC, do EEG, a origem das OTs e de correlação não demonstraram diferenças estatisticamente significativas.

Os principais diagnósticos foram agrupados e são mostrados na Tabela 2 abaixo.

**Tabela 2.** Principais causas de internação na UTI de 28 pacientes com Ondas Trifásicas no EEG.

Causa	N	%
Sepse	7	25
Acidente vascular cerebral	4	14,3
Estado de mal epiléptico	4	14,3
Distúrbios metabólicos	3	10,7
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	2	7,1
Infecção do SNC	2	7,1
Neoplasia do SNC	2	7,1
Encefalopatia hepática	2	7,1
Redução do nível de consciência	2	7,1

EEG (Eletroencefalograma); SNC (Sistema Nervoso Central); UTI (Unidade de Terapia Intensiva).

O nível de sedação foi avaliado através da Escala de Coma de Glasgow (ECG), para pacientes não sedados farmacologicamente, e pela Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), para pacientes submetidos a medicamento sedativo. A média da ECG foi de  $9,8 \pm 3,4$  (3–15, mediana 10). Os pacientes que evoluíram para óbito não apresentaram diferença daqueles que foram de alta ( $p = 0,4479$ ), o mesmo pode ser dito em relação aos pacientes que apresentaram infecção (0,2137). Quando avaliados subgrupos de pacientes que evoluíram a óbito ou alta, em relação à variável infecção, não houve diferença estatística ( $p = 0,0752$  e  $0,9205$ , respectivamente).

Três pacientes estavam em ventilação mecânica, durante a avaliação clínica. Destes, 2 recebiam drogas sedativas: Etomidato, Midazolam e Fentanil em 1 dos casos (RASS -3) e Midazolam apenas no outro caso (RASS -5). O terceiro paciente não estava em sedação (ECG 3).

No dia da avaliação, 9 (64,2%) pacientes estavam em uso de fármacos antiepilépticos (FAEs), média de  $0,8 \pm 0,7$  FAEs por paciente (0–2). O número médio de medicamentos prescritos foi de  $6,9 \pm 2,8$  (3–12). Os FAEs utilizados foram: Fenitoína (6), Carbamazepina (4), Clobazan (1).

## 5.2 Neuroimagem

Os principais achados da análise visual das TCCs encontram-se na Tabela 3.

**Tabela 3.** Resultados da análise visual das Tomografias Computadorizadas de Crânio de 28 pacientes com Ondas Trifásicas no EEG.

Resultados	N	%
Atrofia	20	71,4
Microangiopatia	18	64,3
Lesões isquêmicas (agudas ou crônicas)	14	50
Ateromatose	10	35,7
Aumento ventricular	6	21,4
Calcificações intracerebrais	2	7,1

EEG (Eletroencefalograma).

## 5.3 Eletroencefalograma

Os exames de EEG foram realizados com os aparelhos *Nicolet*® (11 pacientes) e *Nihon Koden*® (17 pacientes), não houve diferenças entre os grupos. A duração média foi de  $90,3 \pm 127,5$  minutos (7–437, mediana 20). A média de OTs por exame foi de  $312 \pm 319$  (21–1186, mediana 196). A densidade de descargas (DD) foi de  $10,8 \pm 13,9$  OTs por minuto (0,1–54, mediana 6,05).

### 5.3.1 Análise Qualitativa

Os principais achados, além das OTs (28, 100%), na análise qualitativa dos EEGs podem ser observados na Tabela 4 abaixo.

**Tabela 4.** Resultados da análise qualitativa de 28 pacientes com padrão de Ondas Trifásicas no EEG.

Results	N	%
<b>Distúrbio grave da A.B.</b>	15	53,6
<b>Distúrbio moderado a grave da A.B.</b>	7	25
<b>Descargas periódicas generalizadas</b>	6	21,4
<b>Descargas epileptiformes lateralizadas</b>	6	21,4
<b>Descargas periódicas lateralizadas</b>	3	10,7
<b>Distúrbio moderado da A.B.</b>	2	7,1
<b>Padrão surto-supressão</b>	2	7,1
<b>Descargas periódicas bilaterais síncronas</b>	1	3,6

EEG (Eletroencefalograma); A.B. (Atividade de base).

### 5.3.2 Correlação

A análise de fonte indicou que as descargas de OTs foram mais comuns no cíngulo anterior (CA). Outros locais foram encontrados, como pode ser visto na Tabela 5, porém com menor representatividade. Quando comparados os grupos em que as descargas emergiram da CA em relação aos de outras localidades, não houve diferença estatística entre eles em relação a: gênero ( $p = 0,7703$ ), idade ( $p = 0,4101$ ), desfecho ( $p = 0,3651$ ,  $\chi^2 = 0,820$ ), volume ( $p = 0,4460$ ), taxa de altas ( $p = 0,0783$ ), infecção ( $p = 0,3332$ ,  $\chi^2 = 0,937$ ), medicamentos ( $p = 0,5423$ ) ou GCS ( $p = 0,8814$ ).

**Tabela 5.** Localização das descargas de Ondas Trifásicas no EEG de 28 pacientes.

Localização	N (%)	Volume $\pm$ DP (Min-Max)	DD $\pm$ DP (Min-Max)
<b>Cíngulo anterior</b>	16 (57,1)	7132,5 $\pm$ 1995,4 (4081-9973)	11,1 $\pm$ 10,2 (2-39,6)
<b>Língula</b>	3 (10,7)	4988,3 $\pm$ 5542,7 (1366-11369)	3 $\pm$ 2,4 (0,8-5,6)
<b>Ínsula</b>	2 (7,1)	7456 $\pm$ 3293,7 (5127-9785)	3,7 $\pm$ 3,6 (1,2-6,3)
<b>Fusifforme</b>	2 (7,1)	10302 $\pm$ 1284,1 (9394-11210)	10,6 $\pm$ 6,3 (6,1-15)
<b>Frontal superior medial</b>	2 (7,1)	5589 $\pm$ 3091,5 (3403-7775)	2 $\pm$ 1,6 (0,9-3,2)
<b>Hipocampo</b>	1 (3,6)	6113	18,9
<b>Frontal medial</b>	1 (3,6)	2823	1,1
<b>Putâmen</b>	1 (3,6)	5223	4,3

DD (Densidade de descargas – por minuto); DP (Desvio-padrão); EEG (Eletroencefalograma); Min-Max (Mínimo-Máximo).

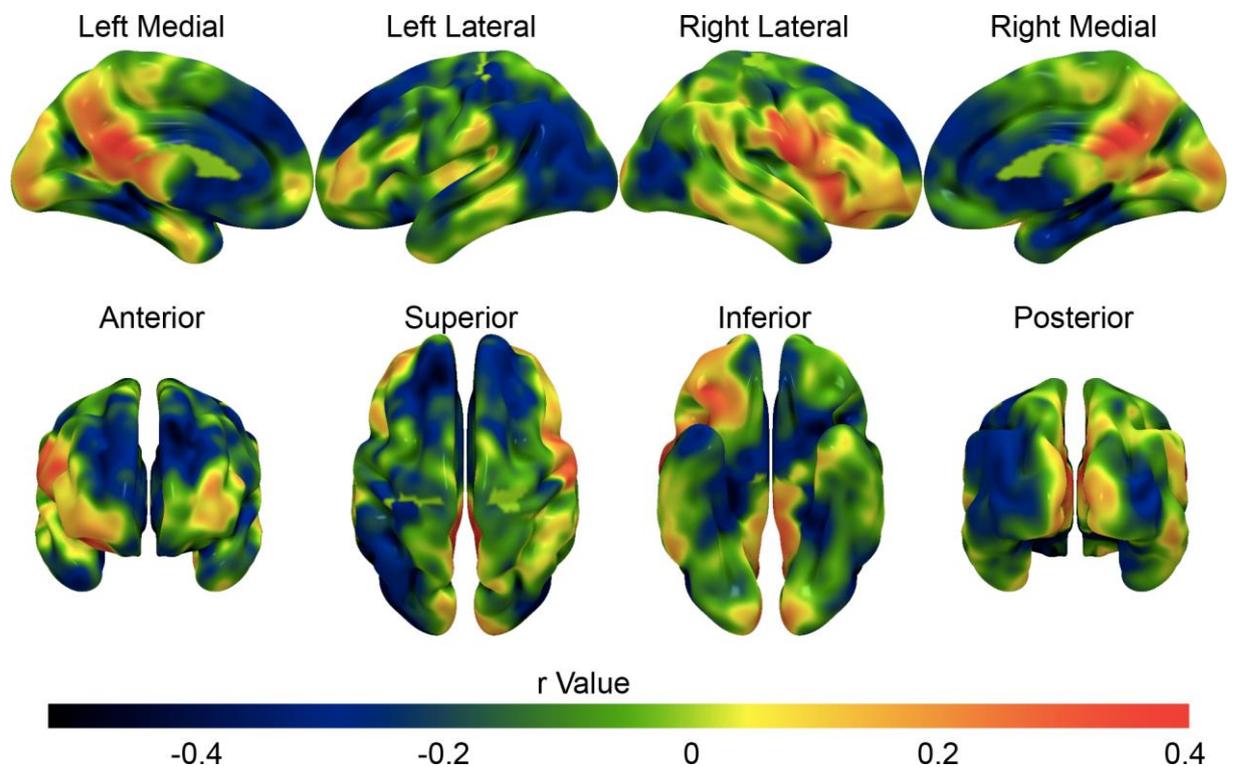
Os resultados da análise de correlação de voxel entre os mapas de densidade da substância cinzenta na TCC e os mapas de voltagem de localização da fonte no EEG podem ser vistos na Tabela 6 e Figuras 2 e 3.

**Tabela 6.** Resultados da análise de correlação de voxel entre os mapas de densidade da substância cinzenta na TCC e os mapas de voltagem de localização da fonte no EEG de 28 pacientes com padrão de Ondas Trifásicas.

Localização	Lado	Valor de T	Volume (mm <sup>3</sup> )	Valor de r
Cíngulo posterior	D	3,19	2132	0,53
Giro pós-central	D	2,91	18451	0,50
Fusiforme	D	2,85	19698	0,49
Opérculo rolândico	D	2,85	10073	0,49
Pré-cúneos	D	2,70	23178	0,47
Caudado	D	-3,03	451	-0,51
Giro para-hipocampal	D	-2,88	986	-0,49
Hipocampo	D	-2,88	881	-0,49
Frontal superior	E	-2,80	742	-0,48
Lingual	D	-2,70	954	-0,47

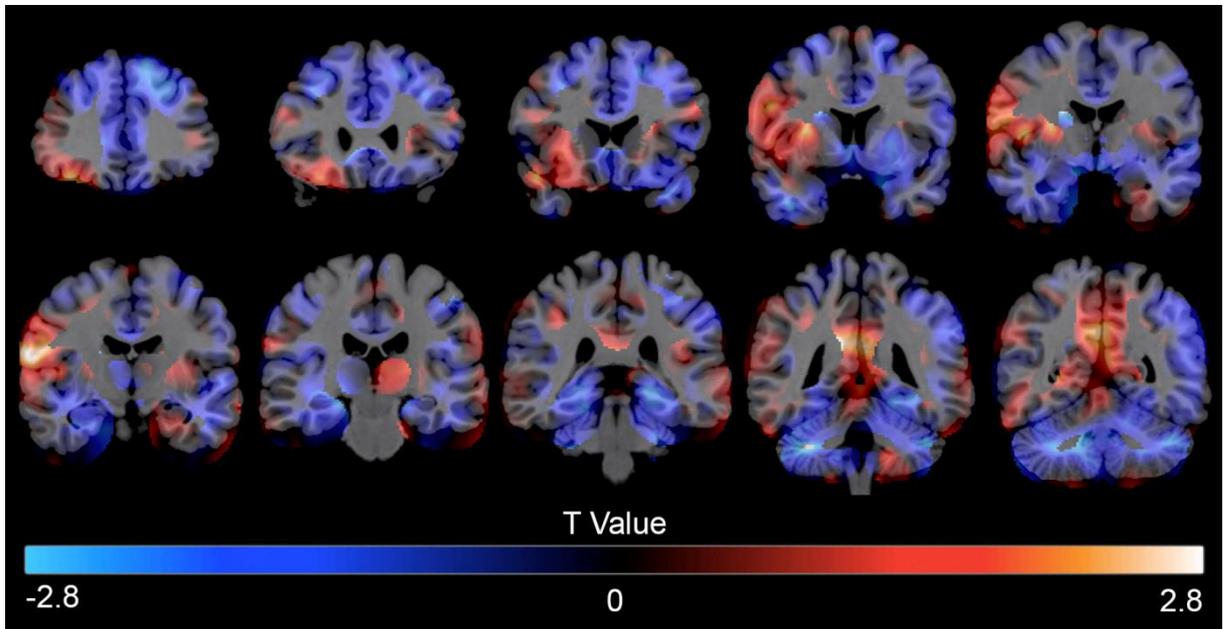
E (esquerdo); EEG (eletroencefalograma); D (direito); TCC (tomografia computadorizada de crânio).

**Figura 2.** Resultados da análise de correlação de voxel entre os mapas de densidade da substância cinzenta na TCC e os mapas de voltagem de localização de fonte do EEG de 28 pacientes com padrão de Ondas Trifásicas.



Os resultados são sobrepostos em um modelo tridimensional do cérebro. Escala de cores indica a força da correlação (valores de r). EEG (eletroencefalograma); TCC (tomografia computadorizada de crânio); Right: Direto; Left: Esquerdo.

**Figura 3.** Resultados da análise de correlação de voxel entre os mapas de densidade da substância cinzenta na TCC e os mapas de voltagem de localização de fonte do EEG de 28 pacientes com padrão de Ondas Trifásicas.



Os resultados são sobrepostos em um modelo de seção coronal do cérebro. Escala de cores indica os valores T. EEG (eletroencefalograma); TCC (tomografia computadorizada de crânio).

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo, encontramos como principal fonte de origem das OT o giro do cíngulo anterior em 57,1% dos casos. As demais regiões não têm representatividade. As regiões anteriores foram correlacionadas negativamente com densidade de descargas, enquanto as regiões posteriores foram correlacionadas positivamente. O giro do cíngulo anterior não se apresentou com lesões nos exames de neuroimagem. O giro do cíngulo posterior apresentou correlação moderadamente positiva ( $r = 0,53$ ) com as descargas de OT.

Contínua evolução nos meios diagnósticos tem ocorrido, desde a descrição das OTs, embora pouco tenha sido comprovado sobre a origem desse padrão. Estudo recente de Kwon et al. (2007) localizou uma única fonte dipolar principal no giro do cíngulo, através de tecnologia mais robusta. A literatura no campo ainda é esparsa (SUTTER & KAPLAN, 2014; KAPLAN & SUTTER, 2015).

A taxa de mortalidade deste estudo foi alta, o que reforça a antiga ideia de que as OTs estão associadas a mau prognóstico. No entanto, um estudo recente bem desenhado sugeriu que o resultado dos pacientes está mais associado ao alentecimento da atividade de base do que às OTs em si (SUTTER & KAPLAN, 2014). Em nossa pesquisa não tivemos grupo controle para afirmar valores prognósticos.

Além disso, é observação pessoal que a maioria dos pacientes que sobreviveram durante a internação apresentaram readmissões próximas, em um intervalo de semanas a meses, evoluindo para óbito nestas. Portanto, a taxa de mortalidade em 1 ano dos pacientes que apresentaram este padrão de EEG foi ainda maior do que a observada (71,4%), relativa ao óbito ocorrido durante a internação.

O nosso estudo contou com pacientes internados em UTI, mas não necessariamente com nível de consciência rebaixado. Isto corrobora o que já é conhecido desde 1979 (BRITT & MORRIS, 1979), a possibilidade de se encontrar OTs em pacientes com preservação de nível de consciência. Neste estudo, 2 pacientes apresentavam ECG 15 (1 com neoplasia do SNC, outro com encefalopatia hepática); além disso, mais 3 pacientes apresentavam alterações de nível de consciência leves: ECG 14 (2 pacientes, sendo 1 internado por EME e outro por RNC a/e) e 13 (1 paciente, com AVCI).

Para averiguar possível heterogeneidade quanto ao motivo de internação dos pacientes, dividimos em subgrupos de pacientes com diagnóstico inicial primariamente neurológico (AVC, Meningite, EME, etc) e não neurológico (EH, distúrbios metabólicos,

etc), porém não houve diferença estatística para as variáveis avaliadas (clínicas, TCC, EEG, fonte de OTs). Isto nos faz acreditar que mecanismos diferentes podem levar ao aparecimento de OTs, porém o significado clínico associado torna-se comum independente da causa. Além disso, acreditamos que mesmo os pacientes não-neurológicos, devam apresentar alterações prévias que os tornem suscetíveis ao aparecimento deste padrão.

A variável ‘infecção’ não alterou desfecho, ao contrário do que se espera o senso comum. Além disso, esta variável não esteve associada com maior alteração do nível de consciência avaliada através da ECG, mesmo quando avaliada em subgrupos de pacientes de acordo com os desfechos alta ou óbito.

A avaliação das TCC demonstrou que a principal alteração foi a atrofia cortical / subcortical (20 pacientes. 71,4%), não houve diferença entre os grupos neurológicos e não neurológicos. O segundo achado mais comum foi a microangiopatia (18, 64,3%). Isto corrobora o que já foi citado anteriormente, deve haver predisposição prévia a estes pacientes para o surgimento de tal padrão no EEG.

Conforme a maioria dos estudos demonstra, as OTs aparecem geralmente associadas com alentecimento da atividade de base (BICKFORD & BUTT, 1955; BRENNER, 2005). No nosso estudo, 24 dos pacientes apresentaram distúrbio de moderado a grave da A.B. (grave – 15; moderado a grave – 7; moderado – 2).

A análise de correlação mostrou áreas de correlação positivas e negativas. Correlações principalmente fracas a moderadas foram encontradas. Curiosamente, as correlações seguiram aparentemente um padrão anatômico. Houve variabilidade direita-esquerda, profundo-superficial e ântero-posterior. Correlações negativas foram observadas principalmente no lado anterior, medial e no lado esquerdo do cérebro. Um padrão oposto foi observado para correlações positivas. Esses padrões de correlação podem indicar que anormalidades estruturais podem influenciar o aparecimento de OTs. Além disso, esse achado está de acordo com o atraso ântero-posterior observado nessas descargas: correlação negativa é observada nas regiões anteriores (especialmente giros frontais superiores).

Mais especificamente, observou-se correlação moderada positiva entre OTs e o volume de giro pós-central e cíngulo posterior ( $r = 0,53$  e  $0,50$ , respectivamente). Por outro lado, correlação negativa foi encontrada para o caudado ( $r = -0,51$ ). Estudos anteriores, apontaram para um dipolo principal como fonte das OTs, localizados no giro do cíngulo em

83,3% dos 12 pacientes (KWON et al., 2007). O presente estudo encontrou 57,1% de localização das OTs no giro do cíngulo anterior.

Dessa forma, este estudo supõe que o giro do cíngulo, principalmente sua porção anterior, seja o gerador das OTs; sendo necessária sua integridade funcional, aja visto que não observamos alterações estruturais nesta topografia. Além disto, o giro do cíngulo posterior, que apresentou correlação volume x densidade de descargas moderadamente positiva ( $r = 0,53$ ), age como facilitador destas descargas. A propagação para regiões posteriores, talvez estejam relacionadas com lesão.

O giro do cíngulo anterior está funcionalmente associado com processamento e aprendizado emocional, além de relacionar-se a percepção da dor e suas questões afetivas. Porém, mais estudos são necessários para averiguar a associação de OT com estas funções (STEVENS et al., 2011; YESUDAS e LEE, 2015).

Neste estudo, procuramos por diferenças entre os grupos cuja fonte foi o cíngulo anterior e outras localizações diferentes desta, porém não foram encontradas diferenças nas variáveis avaliadas (clínicas, origem das OTs e TCC).

Algumas limitações deste estudo foram: trata-se de um estudo retrospectivo; não houve grupo controle; não realizamos autópsia para avaliação *post-mortem*. Finalmente, TCC foram usados em vez da ressonância magnética. No entanto, para a população investigada, a TCC é mais adequada devido ao menor tempo de aquisição. Estudos posteriores podem avaliar ainda a relação de OTs com a faixa de ondas lentas (OL) da atividade de fundo, como por exemplo, índice OTs / OLs. O índice do corpo caloso, atualmente é forte preditor de atrofia cortical em esclerose múltipla, pode vir a ser utilizado em estudos como avaliação da atrofia cerebral.

## 7 CONCLUSÃO

OT é um padrão do EEG amplamente conhecidos, muito associadas com encefalopatia metabólica. Pouco se sabe ainda sobre sua real origem. Há muito se acredita que seja relacionado com disfunção tálamo-cortical, principalmente com vias tálamo-frontais. No entanto, poucos estudos ratificam essa hipótese. Verificou-se que o cíngulo anterior está possivelmente associado à origem dos OTs, como gerador funcional deste padrão. Além disso, as regiões posteriores do cérebro foram positivamente correlacionadas com as OTs, enquanto as regiões anteriores estavam negativamente correlacionadas. Esses achados sugerem que esse padrão estrutural pode estar envolvido nos mecanismos das OTs, principalmente no atraso ântero-posterior.

## REFERÊNCIAS

- Andraus MEC, Andraus CF, Alves-Leon SV. Periodic EEG patterns: importance of their recognition and clinical significance. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(2):145–51.
- Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* 2005;26:839–51.
- Bermeo-Ovalle A. Triphasic Waves: Swinging the Pendulum Back in this Diagnostic Dilemma. *Epilepsy Curr* 2017;17(1):40–42.
- Bickford R, Butt H. Hepatic Coma: The Electroencephalographic Pattern. *J Clin Invest* 1955;34(6):790–9.
- Braga A, Assis B, Ribeiro J, Polla P, Pereira B, Fonseca R et al. Quantitative EEG evaluation in patients with acute encephalopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(12):937–42.
- Brenner R. The Interpretation of the EEG in Stupor and Coma. *Neurologist* 2005;11(5):271–84.
- Brigo F, Storti M. Triphasic waves. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2011;51:16–25.
- Britt C, Morris H. Triphasic waves in a fully alert patient with liver disease. *Clin Electroencephalogr* 1979;10(2):72–74.
- Caboclo LO, Ferrari-Marinho T, Silvado CE. Terminologia Padronizada de Eletroencefalograma em Pacientes Críticos da Sociedade Americana de Neurofisiologia Clínica (ACNS-American Clinical Neurophysiology Society): Versão 2012-Tradução e Adaptação Para a Língua Portuguesa. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(4):e12–27.
- Casanova R, Srikanth R, Baer A, Laurienti PJ, Burdette JH, Hayasaka S, Flowers L, Wood F, Maldjian JA. Biological parametric mapping: A statistical toolbox for multimodality brain image analysis. Short Communication. *Neuroimage* 2007;34(1):137–43.
- Egido JA, Arroyo R, Soriano C, Espinar J, Varela de Seijas E. [Paramedian thalamo-mesencephalic infarct con triphasic waves] [Article in Spanish]. *Neurologia* 1996;11(3):124–6.
- Foley JM, Watson CW, Adams RD. Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. *Trans Am Neurol Assoc* 1950;51:161–5.
- Fountain NB, Waldman WA. Effects of benzodiazepines on triphasic waves: implications for nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:345–52.
- Ghanem Q. Triphasic waves in a patient with Glioblastoma Multiforme. *Clin Electroencephalogr* 1992;23(2):95–9.

- Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(1):1–27.
- Karnaze DS, Bickford RG. Triphasic waves: a reassessment of their significance. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;57:193–8.
- Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011;28(3):233–51.
- Kaplan PW, Sutter R. Affair with Triphasic Waves - Their Striking Presence, Mysterious Significance, and Cryptic Origins: What are They? *J Clin Neurophysiol* 2015;32(5):401–5.
- Koberda JL, Moses A, Koberda P, Koberda L. Clinical Advantages of Quantitative Electroencephalogram (QEEG)–Electrical Neuroimaging Application in General Neurology Practice. *Clin EEG Neurosci* 2013;44(4):273–85.
- Kwon OY, Jung ki Y, Park ki J, et al. Source Localization of Triphasic Waves: Implications for the Pathophysiological Mechanism. *Clin EEG Neurosci* 2007;38(3):161–7.
- Maruyama T, Tabata K, Nakagawa S, Yanagisawa N. [A case of acute water intoxication showing triphasic waves on EEG]. [Article in Japanese]. [Abstract]. *Rinsho Shinkeigaku* 1991;31(5):523–7.
- Razvi S. Neurological consultations in the medical intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:16iii–23.
- Reiher J. The electroencephalogram in the investigation of metabolic comas. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970;28:104.
- Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* 2000;12(4):191–200.
- Rorden C, Bonilha L, Fridriksson J, Bender B, Karnath HO. Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization. *Neuroimage* 2012;957–65.
- Ruijter B, van Putten M, Hofmeijer J. Generalized epileptiform discharges in postanoxic encephalopathy: Quantitative characterization in relation to outcome. *Epilepsia* 2015;56(11):1845–54.
- Schomer D, Lopes da Silva F. *Niedermeyer's electroencephalography*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

- Sethi N. Significance of triphasic waves in acute encephalopathy. *Eur J Neurol* 2014;21(11):e93–e93.
- Simsarian JP, Harner RN. Diagnosis of metabolic encephalopathy: significance of triphasic waves in the electroencephalogram. *Neurology* 1972;22:456.
- Stevens FL, Hurley RA, Taber KT. Anterior Cingulate Cortex: Unique Role in Cognition and Emotion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23(2):120-125.
- Sundaram M, Blume w. Triphasic waves: clinical correlates and morphology. *Can J Neurol Sci* 1987;14(2):136–40.
- Sutter R, Kaplan PW. Uncovering clinical and radiological associations of triphasic waves in acute encephalopathy: a case–control study. *Eur J Neurol* 2014;21:660–6.
- Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Significance of triphasic waves in patients with acute encephalopathy: A nine-year cohort study. *Clin Neurophysiol* 2013;124(10):1952–1958.
- Tsoures E, Lewerenz J, Pinkhardt E, Ludolph AC, Fauser S. Electroencephalographic findings in patients with circumscribed thalamic lesions. *Epilepsy Res* 2017;135:115–22.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;273–89.
- Yesudas EH, Lee TMC. The Role of Cingulate Cortex in Vicarious Pain. *BioMed Research International*. 2015;2015:719615. Epub 2015 Feb 26.
- Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:473–85.
- Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992;9(1):145–52.

## ANEXOS

## ANEXO A – Aceite do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Monitoração vídeo-eletroencefalográfica de pacientes críticos em unidade de terapia intensiva

**Pesquisador:** Alex Tiburtino Meira

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 61039916.7.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento Neurologia, Psicologia e Psiquiatria

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.908.739

## Apresentação do Projeto:

O presente projeto tem como objetivo geral conhecer o perfil eletroencefalográfico de pacientes internados na UTI local. Determinar a frequência de cada padrão eletroencefalográfico em nosso meio. Avaliar de forma qualitativa e quantitativa o padrão evolutivo dos paciente. Comparar os achados eletroencefalográficos com os da TC.

Os dados serão coletados através dos prontuários eletrônicos dos pacientes, pelos participantes desta pesquisa. Os pacientes internados na UTI do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu submetidos a exame de EEG estão listados no setor de EEG, como medida de controle dos atendimentos. Será feita busca ativa destes pacientes atendidos no banco de dados do setor. Todos os pacientes atendidos desde 2014, época em que foi implantado o aparelho de v-EEG Nicolet, farão parte da população de estudo,

independente da patologia primária que tenha apresentado. O presente estudo irá avaliar de forma retrospectiva todos os pacientes internados em UTI para os quais foram solicitados exame de v-EEG, desde 01/05/2014, até 31/12/2016.

Trata-se de um estudo para a obtenção do título de mestrado.

**Endereço:** Chácara Butignolli , s/n

**Bairro:** Rubião Junior

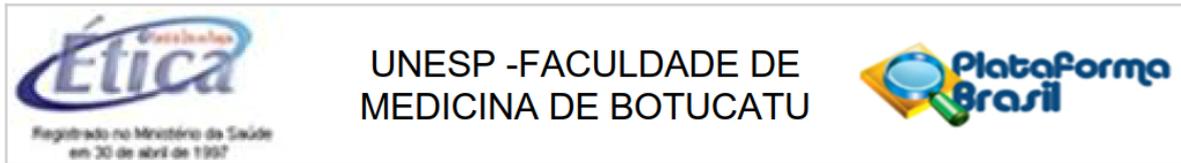
**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**CEP:** 18.618-970

**Telefone:** (14)3880-1608

**E-mail:** capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.908.739

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** O presente projeto tem como objetivo geral conhecer o perfil eletroencefalográfico de pacientes internados na UTI local.

**Objetivo Secundário:**

Determinar a frequência de cada padrão eletroencefalográfico em nosso meio. Avaliar de forma qualitativa e quantitativa o padrão evolutivo dos paciente. Comparar os achados eletroencefalográficos com os da TC.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Não há, exame inócuo, não invasivo.

**Benefícios:**

Melhor esclarecimento dos dados eletroencefalográficos de pacientes graves internados em UTI

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O presente estudo irá avaliar de forma retrospectiva todos os pacientes internados em UTI para os quais foram solicitados exame de v-EEG, desde 01/05/2014, até 31/12/2016.

Os dados do paciente serão colhidos por meio de revisão do prontuário e incluem: dados demográficos, avaliação clínica e neurológica no dia da realização do exame de v-EEG, medicações em uso naquela circunstância (sedativas, drogas antiepilépticas e outras) e TC de crânio. Vídeo-Eletroencefalograma Serão coletados os v-EEG dos pacientes diretamente dos arquivos do setor de EEG. Os exames foram realizados utilizando-se aparelho de 32 canais (Nicolet) e montagem de eletrodos internacional 10-20. A taxa de amostragem será de 500 Hz e todos os eletrodos terão impedância mantida abaixo de 10 K. Os exames foram realizados na própria UTI. A análise visual qualitativa será realizada pelos pesquisadores do projeto de forma convencional em estação de trabalho. Para análise quantitativa do EEG

utilizaremos o programa EEGLAB versão 9 (<http://sccn.ucsd.edu/eeglab/>) [Delorme & Makeig, 2004]. Neuroimagem Todos os pacientes foram submetidos à TC como parte propedêutica da avaliação. Foi utilizado aparelho Toshiba Aquilion. Cortes axiais de 1 mm foram obtidos. A análise visual das imagens será realizada pelos pesquisadores deste projeto. Uma avaliação estrutural da reconstrução cortical e a análise estatística serão feitas com o programa Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

Número de Pacientes: 150.

Financiamento Próprio.

**Endereço:** Chácara Butignolli , s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1608

**E-mail:** capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.908.739

Orçado em R\$ 1.385,00

Término: Julho de 2018.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de Rosto;

Anuência Institucional;

Comprovante do envio ao CEP;

Apesar de apresentar o TCLE de modo claro, com os objetivos em linguagem acessível, pedem sua dispensa. Alegação: O presente estudo irá avaliar de forma retrospectiva todos os pacientes internados em UTI para os quais foram solicitados exame de v-EEG, desde 01/05/2014, até 31/12/2016.

**Recomendações:**

Solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades"

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sugiro aprovação, sem necessidade de envio à CONEP.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 06 de Fevereiro de 2.017, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 06/02/2017 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_740830.pdf	17/01/2017 19:12:37		Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_pelo_modelo_FMB.docx	17/01/2017	Alex Tiburtino	Aceito

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1608

**E-mail:** capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.908.739

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pelo_modelo_FMB.docx	00:08:23	Meira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ALEX_TIBURTINO_MEIRA.doc	16/10/2016 22:32:37	Alex Tibertino Meira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	2748_Alex_tibertino_Meira.pdf	16/10/2016 22:03:14	Alex Tibertino Meira	Aceito
Folha de Rosto	Alex_tibertino_Meira.pdf	16/10/2016 22:01:54	Alex Tibertino Meira	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 06 de Fevereiro de 2017

Assinado por:

**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA**  
(Coordenador)

**Endereço:** Chácara Butignolli , s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1608

**E-mail:** capellup@fmb.unesp.br

**ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)  
RESOLUÇÃO 466/2012**

CONVIDO, o Senhor (a) \_\_\_\_\_ responsável pelo paciente \_\_\_\_\_ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado Monitoração vídeo-eletroencefalográfica de pacientes críticos em unidade de terapia intensiva, que será desenvolvido por mim Alex Tiburtino Meira, médico residente em Neurologia, com orientação dos profissionais Drs Arthur Oscar Schelp e Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting, Professores assistentes da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Estou estudando um grupo doenças graves, que levam pessoas a ficarem internadas na UTI. Os dados utilizados na minha pesquisa serão os dados coletados no prontuário do paciente, não sendo necessário colher exames extras. Os exames que utilizaremos no estudo foram solicitados por necessidade da situação do paciente, e não para fins de pesquisa.

Solicito também seu consentimento para consultar o prontuário médico do paciente acima especificado, para coletar outras informações lá contidas como sexo, idade, medicações em uso, antecedentes pessoais, referentes a consultas feitas anteriormente realizada com o paciente.

Os benefícios da participação do paciente será o de esclarecer melhor achados comuns nos exames de eletroencefalogramas, auxiliando no entendimento das doenças que atingem o sistema nervoso (cérebro).

Informo que a participação do paciente neste estudo é voluntária e que mesmo após o senhor ter dado o consentimento para que o mesmo participe da pesquisa, o senhor poderá retirar o consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO na qualidade de “Representante Legal” do paciente acima mencionado, SUA PARTICIPAÇÃO de forma voluntária, estando ciente que todos os seus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Pesquisador

---

Representante Legal pelo Participante da Pesquisa

Nome: Alex Tiburtino Meira  
Endereço: R. Azaleia, 370. Jardim Bom Pastor. Botucatu. SP  
Telefone: (14) 98172-0911  
Email: alex.m.meira@gmail.com

Nome: Arthur Oscar Schelp  
Endereço: 18618-970 Botucatu SP  
Telefone: (14) 3880-1245  
Email: aschelp@fmb.unesp.br

**ANEXO C – Mudança de título junto ao CEP****MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA\*****Objetivo Acadêmico:** Dissertação de Mestrado

Título constante no parecer de aprovação:

Monitoração vídeo-eletroencefalográfica de pacientes críticos em unidade de terapia intensiva

Título final (constante na capa da dissertação):

Análise da Origem das Ondas Trifásicas Utilizando a Neuroimagem QuantitativaData da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 06 / 02 /2017  
Número do Parecer: 1.908.739

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.



Prof. Dr. Arthur Oscar Schelp



Alex Tiburtino Meira

**ANEXO D – Prêmio recebido junto à Liga Brasileira de Epilepsia no 37º Congresso Brasileiro de Epilepsia. São Paulo.**



Certificamos que **Alex Tiburtino Meira** recebeu o Prêmio Rosa Helena Longo (Neurofisiologia Clínica) pelo trabalho **“ANÁLISE DAS ONDAS TRIFÁSICAS UTILIZANDO A NEUROIMAGEM QUANTITATIVA”** de autoria de *Meira AT, Alves KF, Rezende TOP, Schelp AO, Betting LE* no 37º Congresso da Liga Brasileira de Epilepsia, realizado no Hotel Maksoud Plaza, de 6 a 9 de junho de 2018.



Maria Luiza Giraldes de Mamreza  
Presidente da comissão organizadora e da LBE

Marilisa Mantovani Guerreiro  
Presidente Comissão Científica

Carlos Guerreiro  
Presidente Comissão Científica

