Magali Taino Schmidt

**Estudo da análise da razão alfa/teta em
pacientes com doença de Alzheimer provável**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr Renato Anghinah

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Schmidt, Magali Taino

Estudo da análise da razão alfa/beta em pacientes com doença de Alzheimer
provável

Magali Taino Schmidt. -- São Paulo, 2012.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Renato Anghinah

Descritores: 1.Eletroencefalografia 2.Doença de Alzheimer 3.Regressão
logística

USP/FM/DBD-420/12

Para meu esposo Horácio (*in memoriam*)

e meus filhos Laura, Tiago e Davi

A G R A D E C I M E N T O S

Ao Prof. Dr. Renato Anghinah, pela amizade, confiança, atenção, competência, incentivo, paciência e orientação durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini pela acolhida no departamento de Neurologia, tendo assim permitido que este trabalho fosse realizado.

Aos meus pais, Antonio e Nair, pelo amor, apoio, incentivo, compreensão.

Aos meus tios João e Nininha pelo amor e carinho.

À Dani, Nikolai e Isadora que tão carinhosamente me acolheram.

Aos Doutores Paulo Afonso de Medeiros Kanda e Mário da Silva Jorge por toda a ajuda, ensinamentos e amizade.

Ao eng Fernando Giampauli pelo carinho, paciência e disponibilidade.

À Simone, secretaria do CEREDIC, e a Thaís, secretaria da pós-graduação, pela atenção, disponibilidade e ajuda.

Aos meus familiares e amigos pelo apoio, incentivo e amizade.

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota no oceano. Mas o oceano seria menor se lhe faltasse uma gota.

Madre Tereza de Calcutá

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas Siglas e Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aspectos gerais	2
1.2	Doença de Alzheimer.....	6
1.2.1	Epidemiologia e comentários	6
1.2.1	Patogenia da DA.	7
1.2.2	Hipótese colinérgica.....	8
1.3	Eletroencefalografia.....	9
1.3.1	Análise Quantitativa do EEG	10
1.3.2	Principais recursos de análise	11
1.4	Aplicabilidade clínica do EEG na cognição	12
1.4.1	Vantagens do EEGq.	12
1.4.2	Encefalopatias e delírio.	13
1.4.3	Demências.....	13
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo Geral.....	17
2.2	Objetivos específicos:	17
3	METODOLOGIA	18
3.1	Casuística.....	19
3.2	Desenvolvimento do método	20
3.3	Razão alfa/teta.....	23
3.3.1	Variáveis dependentes da patologia.....	23
3.3.2	Variáveis independentes	24

4	RESULTADOS	25
4.1	Dados da amostra.....	26
4.2	Estudo das variáveis do EEG.....	26
4.3	Regressão logística	29
4.3.1	Regressão Logística com duas (2) variáveis	29
4.3.2	Regressão Logística com uma (1) variável	36
5	DISCUSSÃO	38
6	CONCLUSÃO	42
7	ANEXOS	44
8	REFERÊNCIAS.....	54

Apêndices

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e SÍMBOLOS

DA	Doença de Alzheimer
EEG	Eletroencefalograma
EEGq	Eletroencefalograma Quantitativo
DMI	Demência por Múltiplos Infartos
DV	Demência Vascular
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
FFT	<i>Fourier Fast Transformation</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
NINCDS	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strok</i>
DSM IV TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais revisada
GNCC	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CEREDIC	Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos
TC	Tomografia Computadorizada
EDF	<i>European Data Format</i>
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
APOE	Apolipoproteína E
PS2	Presenilina 2
LRP1	<i>Low density Lipoprotein- Related Protein 1</i>

MAPT	<i>Microtubule – associated Protein TAU</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
IDE	<i>Insulin Depredize Enzyme</i>
A2M	<i>Alph 2 Macroglobular</i>
ACER	<i>Angiotensin 1 Converting Enzyme</i>
MicroRNA	<i>Micro Ribonuclein Acid</i>
MT	Microtúbulo Carboxil Terminal
3r 4r	Repetições
P3	Peptideo solúvel 3-KD
ChAT	Colina Acetil Transferase
AchE	Acetilcolinesterase
VAcHT	V Acetil choline Transporter
MAchR	<i>Muscarinic Cholinergic Receptor</i>
NAchR	<i>Nicotinic Cholinergic Receptor</i>
Nl	normal
et al	e outro
Hz	hertz
$\geq$	maior que ou igual a
μv^2	microvolts ao quadrado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – EDF browser para conversão de plg (EMSA) em EDF+	22
--	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Potências Total e Máxima X Potência Média.....	28
Gráfico 2 – Cruzamento da razão alfa/teta da Potência Média entre controles X DA. .	28
Gráfico 3 – Área sob a curva: 0.92 (2 variáveis)	36
Gráfico 4 – Área sob a curva: 0.92 (1 variáveis)	37

RESUMO

Schmidt MT. *Estudo da análise da razão alfa/beta em pacientes com doença de Alzheimer provável* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013. 66p.

A inclusão da eletroencefalografia nos protocolos de pesquisa diagnóstica para DA é plenamente justificada por sua larga disponibilidade, baixo custo, alta sensibilidade, o que possibilita a realização de exames seriados e o acompanhamento da evolução do estudo neurológico. Objetivo: Determinar um índice de corte, para utilização na prática clínica, no auxílio diagnóstico da doença de Alzheimer. Metodologia: Avaliamos dois grupos de indivíduos compostos por 57 voluntários normais e idade superior a 50 anos comparados a 50 indivíduos com DA provável. Realizamos registros de EEG em vigília, olhos fechados e repouso por 30 minutos e computamos as potências espectrais das bandas de frequência alfa e teta, para todos os eletrodos, e calculamos a razão alfa/teta. Realizamos a regressão logística das variáveis razão alfa/teta da potência média do eletrodo C3 e do eletrodo O1 e calculamos uma fórmula para o auxílio no diagnóstico da DA com um acerto cuja, sensibilidade para DA de 76,4 % e especificidade de 84,6 % e a área sob a curva ROC 0.92. Conclusão: A regressão logística da razão alfa/teta do Espectro da potência média do EEG é um bom marcador para discriminar pacientes com doença de Alzheimer de controles normais.

Descritores: 1.Eletroencefalografia 2.Doença de Alzheimer 3.Regressão logística

ABSTRACT

Schmidt MT. *Study of alpha/theta ration analysis in patients with probable Alzheimer's disease* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013. 66p.

The inclusion of electroencephalography in diagnostic research protocols for AD is fully justified given EEG's wide availability, low cost and high sensitivity, allowing serial exams and neurological evolution follow-ups. Objective: To determine a screening index for use in routine clinical practice to aid the diagnosis of Alzheimer's disease. Methodology: Two groups of individuals older than 50 years, comprising a control group of 57 normal volunteers and a study group of 50 patients with probable AD, were compared. EEG recordings were performed of subjects in a wake state with eyes closed at rest for 30 mins. Spectral potentials of the alpha and theta bands were computed for all electrodes and the alpha/theta ratio calculated. Logistic regression of the variables alpha/theta of the mean potential of the C3 and O1 electrodes was carried out. A formula was calculated to aid the diagnosis of AD yielding 76.4 % sensitivity and 84.6 specificity for AD with an area under the ROC curve of 0.92. Conclusion: Logistic regression of the alpha/theta of the Spectrum of the mean potential of EEG represents a good marker for discriminating between AD patients and normal controls.

Descriptors: 1.Electroencephalography 2.Alzheimer's disease 3.Logistic regression

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS GERAIS

O aumento da longevidade da população brasileira nas últimas décadas vem acompanhado do aumento do número de casos de doença de Alzheimer (DA). Até o momento não existe um teste neuropsicológico ou um exame complementar que isoladamente faça o diagnóstico desta doença em sua fase inicial (Nitrini et al., 2005). Neste contexto, a inclusão da neurofisiologia clínica e mais propriamente da eletroencefalografia nos protocolos de pesquisa diagnóstica para DA é plenamente justificada por sua larga disponibilidade, baixo custo, alta sensibilidade, o que possibilita a realização de exames seriados e o acompanhamento da evolução do estado neurológico. O eletroencefalograma (EEG) de rotina auxilia no diagnóstico diferencial da síndrome demencial com outras condições que interferem no funcionamento cognitivo (Caramelli et al., 2011).

Como o eletroencefalograma quantitativo (EEGq) é um exame funcional e não de imagem morfológica ou estrutural, como a tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética, sua aplicabilidade é diferente destes. A atividade elétrica cerebral é representada no EEGq por meio de gráficos e de mapas, gerados através do computador. O registro eletroencefalográfico fornece informações, que são obtidas pela captação dos potenciais elétricos cerebrais após a colocação dos eletrodos no escalpo. Portanto, a análise quantitativa é feita tomando-se como base o

traçado do EEG. Por outro lado, a quantificação do EEG é apenas uma evolução tecnológica que aprimora a análise do EEG e não a substitui.

Diferentes técnicas de quantificação do EEG tem se provado eficientes no estudo dos processos cognitivos (Rappelsberger et al., 1988). Segundo as “Recomendações para o registro/interpretação do mapeamento topográfico do EEG da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC)”, de um modo geral, o EEG de rotina há muito tempo, tem seu uso estabelecido como auxiliar na avaliação das demências e encefalopatias, especialmente quando o diagnóstico permanece aberto após as avaliações clínicas iniciais (Luccas et al., 1999). Corroborando com estas diretrizes a Academia Americana de Neurologia (AAN) e a SBNC, em suas recomendações para a utilização do EEGq, indicam como positiva a utilização do método quantitativo em quadros demenciais, baseando-se em evidências oriundas de um ou mais estudos clínicos metodologicamente bem elaborados, com grupo controle, estudo de coorte ou ainda baseada em opiniões de especialistas, e/ou relatos de casos sem estudos aleatórios ou comparados a grupos controle (Nuwer, 1996).

As pesquisas mostram que a frequência do ritmo dominante (alfa) não deve ser menor que 8 Hz no indivíduo idoso normal. Claus et al. (1999), mostraram que a análise visual do EEG já pode ser útil no auxílio diagnóstico da DA, sendo indicada em protocolos clínicos para o diagnóstico desta doença. Os achados mais comuns são o alentecimento da atividade elétrica cerebral de base por predomínio dos ritmos delta e teta e a diminuição ou ausência do ritmo alfa (Dierks et al., 1991; Leuchter et al., 1993; Miyauchi et al., 1994; Sandmann et al., 1996; Rodriguez et al., 1999). Entretanto esses achados ocorrem mais em pacientes nos estágios moderado ou

avanzado da doença (Lopes da Silva et al., 1993). Edman et al. (1995) , sugeriram que as primeiras disfunções cerebrais seriam detectadas nos lobos parietais. Saletu et al. (1993), investigando pacientes com DA e com demência vascular (DV) constataram o alenteecimento da atividade elétrica cerebral às custas da diminuição da atividade alfa, achados estes confirmados por vários estudos (Prinz et al., 1989; Duffy et al., 1984b; Loeches et al., 1991). Além disso, este estudo também mostrou que há uma diminuição concomitante da atividade beta. Estas alterações ocorreram predominantemente nas regiões temporais e parietais na DA, enquanto seriam difusas na DV. A diminuição da atividade beta em indivíduos com DA é reforçada pelo estudo de Dierks et al. (1993). Pucci et al. (1999), mostraram que há um alenteecimento da atividade alfa e alfa “like”, com ritmos das regiões occipitais à 6,5 Hz em pacientes com quadros leves a moderados de DA.

A análise espectral tem se mostrado um método bastante sensível para detectar alterações da atividade elétrica cerebral de base, sendo estudada no intuito de detectar casos suspeitos de DA. Entre os estudos que abordam esta particularidade do método, sua sensibilidade varia de 71% a 81% (Duffy et al., 1979; Leuchter et al., 1993; Pucci et al., 1999). Comparando-se os resultados da análise espectral e dos testes neuropsicológicos, observa-se forte correlação entre ambos (Brenner et al., 1988; Watanabe et al., 1993; Anderer et al., 1994). Claus et al. (1998), indicaram que a diminuição das atividades beta e alfa no EEGq são preditores independentes de mortalidade nos pacientes com DA precoce. Claus et al. (2000) sugerem que as bandas do EEG refletem alterações patofisiológicas na DA.

Além da análise espectral, o EEGq fornece outras ferramentas de pesquisa, como a razão alfa/teta, que mostra a porcentagem da potência espectral alfa em

relação a potência espectral teta durante o estado de vigília e em repouso, a qual no indivíduo normal deve ser igual ou maior que 1. Em 2002, Cibils verificou que ocorria diminuição da razão alfa/teta, pelo aumento da atividade teta e diminuição da atividade alfa em pacientes com quadros iniciais e moderados de DA.

Segundo Babiloni et al. (2004), há um declínio da atividade alfa1 (alfa lento) central, parietal, temporal e límbica na DA leve em relação aos pacientes com DV e normais; a atividade alfa1 occipital mostrou um declínio ainda maior nos pacientes com DA. A atividade teta foi anormal na DV mas não no grupo com DA.

Em 2008, Raicher et al., verificaram que o pico espectral da atividade alfa em vigília em indivíduos controle não foi menor que 8 Hz e que o EEGq é uma ferramenta que pode ser útil no seguimento da demência.

Luckhaus et al. (2008), estudando pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e com DA provável constataram que o EEGq mostrou diminuição da atividade alfa no CCL progressivo, e na DA leve, ocorrendo inicialmente um aumento da atividade de ondas lentas, que ocorre também na DA avançada. Este achado pode refletir um comprometimento da atividade de transmissão tálamo-cortical e da conectividade cortical ainda no estágio precoce da DA. A reduzida atividade alfa no CCL pode ter valor prognóstico preditivo, em se considerando o declínio cognitivo futuro.

Moretti et al. (2009), comparando achados de EEG com RNM constataram que a atrofia da amígdala se relacionava ao aumento da razão teta/gama e que a atrofia hipocampal se relacionava ao aumento da razão alfa3/alfa2. Babiloni et al. (2009) verificaram que a atrofia hipocampal progressiva que ocorre nos pacientes

com DA se correlaciona com a diminuição da potência alfa cortical. Stomrud et al. (2010), sugerem que biomarcadores no liquor e a atividade teta no EEG podem indicar alterações degenerativas anormais precoces no cérebro em indivíduos ainda cognitivamente saudáveis.

Babiloni et al. (2012), verificaram anormalidades nos ritmos corticais do EEG em vigília e repouso nos pacientes com DA e CCL, com a diminuição na atividade alfa e aumento nas atividades teta e delta, relacionadas com atrofia da substância cinzenta cerebral, que se correlacionavam estritamente com neurodegeneração e cognição.

1.2 DOENÇA DE ALZHEIMER

1.2.1 Epidemiologia e comentários

A prevalência mundial de demência aumenta com o envelhecimento, dos 65 a 69 anos está em torno de 1,2%; dos 70 aos 74 anos, em 3,7%; dos 75 aos 79 anos, 7,9%; dos 80 aos 84 anos, 16,4%; dos 85 aos 89 anos, 24,6%; dos 90 aos 94 anos, 39,9% e maior que 95 anos, 54,8%. No Brasil, a taxa estimada de DA foi de 7,7 por 1000 pessoas-ano em indivíduos com mais de 65 anos. A taxa de incidência praticamente dobra a cada cinco anos, não havendo diferença em relação ao gênero, mesmo assim as mulheres apresentam incidência mais elevada de DA, principalmente em idades mais avançadas (Nitrini et al., 2004). O grupo de trabalho do *National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke* (NINCDS-ADRDA)

(McKhann et al., 1984; Dubois et al., 2007) afirma que a DA é uma doença cerebral caracterizada por alteração cognitiva, levando a demência progressiva, ocorrendo na meia idade ou na senectude. Caracteriza-se por uma degeneração difusa, a qual leva a um mesmo acometimento histopatológico final (Hardy, 1997), marcado pela presença de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares que são agregados de proteína tau. Estas alterações afetam o sistema colinérgico e, em alguns casos, os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico que inervam o telencéfalo (McKhann et al., 1984).

1.2.1 Patogenia da DA.

As formas familiares da DA são transmitidas de forma autossômica (Fita et al., 2011). Geralmente ocorrem mutações que envolvem a proteína precursora do amiloide (APP) afetando o terminal-C do peptídeo A β levando a aumento de produção, sua agregação, e a formação de placas amiloides (Levy et al., 1990). Esta mutação da APP ocorre em menos de 1% do total de casos de DA e menos que 15% dos casos familiares. Em sua maioria há mutação do gene da presenilina 1 (PS1), situado no cromossomo 14. Este gene codifica uma enzima proteolítica do complexo da γ secretase (Stieren et al., 2010). São descritas atualmente, 14 mutações para o gene da presenilina 2 (PS2) e 150 mutações para o gene da PS1 (Galimberti et al., 2010). Estas mutações alteram a cascata proteolítica do amiloide, levando ao aumento da formação do peptídeo A β 42.

A DA esporádica, por outro lado, tem sido associada a uma série de polimorfismos de genes ligados a codificação de proteínas que participam das vias

do metabolismo da proteína Tau e/ou do amiloide, como a LRP1 (*Low density lipoprotein-related protein 1*); MAPT (*microtubule-associated protein tau*); BDNF (*brain derived neurotrophic factor*); IDE (*insulin degrading enzyme*); A2M (*alpha 2-macroglobulin*) and ACE (*angiotensin I converting enzyme*) (Fita et al., 2011).

Outro marcador importante é a presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (apoE) cuja forma homozigótica aumenta o risco para DA em três a sete vezes, com diminuição da idade de início da doença em até 7.9 anos (Roses, 1997).

A proteína Tau é uma proteína normalmente sintetizada, que para ser secretada sofre modificações de translação por N e O-glicosilação, fosforilação, tirosino-sulfatação e subsequentemente clivagem enzimática, quando ocorre erro desta clivagem leva a formação do emaranhado neurofibrilar, que também, como citado acima, é um dos achados neuropatológicos típicos da DA (Fita et al., 2011).

1.2.2 Hipótese colinérgica

Mudanças no sistema colinérgico foram estudadas no envelhecimento normal e na DA (Schliebs et al., 2011), sustentando evidências da ocorrência de déficits graves em marcadores colinérgicos pré-sinápticos no córtex cerebral de pacientes com DA (Davies et al., 1976), com a reafirmação da literatura evidenciando a correlação entre hipofunção colinérgica com déficits cognitivos, o que levou a formulação da hipótese colinérgica como explicação do declínio de memória no idoso normal e na DA (Mufson et al., 2008).

Podemos concluir que a causa da DA provavelmente é multifatorial, não estando ainda elucidada, sendo este um dos motivos que impedem o seu diagnóstico definitivo sem a análise histológica do cérebro. A histopatologia mostra a degeneração do tecido cerebral, em especial nos neurônios piramidais, com marcada presença intracelular de emaranhados neurofibrilares e placas senis no meio extracelular, atrofia dendrítica e perda de sinapses neurais (Braak e Braak, 1991). De acordo com a localização e a quantidade de emaranhados neurofibrilares, Braak e Braak, estagiaram os cérebros dos pacientes portadores de DA em: estagios I –II, emaranhados neurofibrilares na região transentorrinal e entorrinal, indivíduo sem sintomas de déficit de memória; III-IV, emaranhados neurofibrilares no allocórtex límbico e neocórtex adjacente, diagnóstico de DA; V-VI, emaranhados neurofibrilares, no neocórtex primário e secundário, DA severa (Grinberg et al., 2007).

1.3 ELETROENCEFALOGRAFIA

O EEG registra a atividade elétrica cerebral resultante da representação espaço-temporal de potenciais excitatórios e inibitórios pós-sinápticos síncronos. O mais provável é que as principais fontes geradoras destes campos elétricos estejam perpendicularmente orientadas em relação à superfície cortical, como os neurônios piramidais corticais (Ebersole et al., 2002). O registro gráfico do sinal do EEG pode ser interpretado como a resultante do potencial de campo que é projetado para o escalpo, com aparência sinusoidal e frequência entre 1 a 70 Hz, e são agrupadas em sub-bandas delta (0,5 a 4 Hz), teta (4,1 a 8,0 Hz), alfa (8,1 a 12,5 Hz) e beta (> 13 Hz).

O EEG normal em adultos é predominantemente composto por frequências na banda alfa em regiões posteriores, as quais são geradas por interações dos sistemas córtico-cortical e tálamo-cortical (Steriade et al., 1990; Lopes da Silva, 1991).

1.3.1 Análise Quantitativa do EEG

Para entendermos o que é análise quantitativa do EEG, devemos ter a noção de “domínio do tempo” e “domínio da frequência”. Quando analisamos um evento bem caracterizado, que ocorre em determinado instante do tempo, como, por exemplo, um paroxismo por ponta-onda aos 2 minutos de registro de um exame de EEG, estamos analisando um evento no “domínio do tempo”, em que o sinal é representado por um grafoelemento ou a frequência *versus* a amplitude ou a potência do sinal (Nuwer, 1996, Gotman, 1975). A análise no domínio da frequência vale-se de algoritmos matemático, sendo o teorema de Fourier o mais utilizado, garantindo que qualquer sinal periódico pode ser decomposto em um conjunto de funções senoidais e cossenoidais, denominadas bases ortogonais de várias frequências, múltiplas da frequência fundamental, que da mesma forma, em operação reversa, somando-se todos os seus componentes reconstrói o sinal original, conforme demonstra a fórmula abaixo (Gotman, 1990):

$$F(x) = \underline{a_0 + a_1 \sin(x) + a_2 \sin(2x) + a_3 \sin(3x) + \dots}$$

$$+ b_1 \cos(x) + b_2 \cos(2x) + b_3 \cos(3x) + \dots$$

Onde a função $f(x)$ pode ser escrita na forma da soma de uma série de funções seno e cosseno.

Este é o princípio básico dos ritmos encontrados em um traçado de EEG. Por exemplo, em uma atividade alfa de um traçado (que a olho nu é apenas uma atividade alfa), podem estar embutidas outras atividades como beta, teta ou delta e ainda harmônicas e sub-harmônicas das mesmas (Wong, 1991). Porém ao serem sobrepostas, deram como atividade resultante a alfa. Desta maneira, a transformada rápida de Fourier “*Fourier fast transformation*” (FFT) é um procedimento matemático que decompõe as atividades do EEG, quantificando os sub-ritmos que as contêm, levando-nos então ao “domínio da frequência” (Gotman, 1990).

No “domínio da frequência” o estudo de um evento no tempo, como uma espícula ou uma variante de normalidade, não será possível, pois o domínio da frequência destrói a relação temporal que determina os eventos paroxísticos e transitórios do EEG (Gotman, 1990).

1.3.2 Principais recursos de análise

Análise de Frequência (domínio da frequência): a análise de frequência consiste no cálculo da quantidade de cada ritmo (banda) que compõe o EEG (alfa, teta, delta e beta). Esta “medida” de quantidade de ritmo é obtida pela transformada rápida de Fourier e pode ser apresentada visualmente na forma de um mapa de escalpo, com a localização e “quantidade” de cada ritmo, por região cerebral, ou ainda em forma de gráficos, como histogramas, em tabelas numéricas, em mapas de razões de ritmos como, por exemplo, alfa/teta, ou ainda em outras razões como o canonograma (Nuwer, 1996; Gotman, 1990; Nuwer et al., 1998).

1.4 APLICABILIDADE CLÍNICA DO EEG NA COGNIÇÃO

O diagnóstico da maioria das doenças cognitivas é clínico, e o EEG contribui na avaliação, classificação e seguimento de algumas destas patologias. O EEG é um método aceito na avaliação neurofisiológica funcional do encéfalo em vigília, sono e estados patológicos.

O uso rotineiro do EEGq requer um profissional habilitado e experiente, de outro modo o uso clínico de EEGq pode ser particularmente problemático nas mãos de operadores destreinados. Devemos considerar ainda que os resultados estatísticos podem ser influenciados pela colocação inadequada de eletrodos, contaminação por artefatos, uso inadequado de filtros, sonolência, utilização inadequada dos bancos de dados e escolha inadequada de épocas do EEG que serão quantificadas (Nuwer et al., 1994).

1.4.1 Vantagens do EEGq.

Embora necessite de cooperação dos pacientes, o EEGq tem entre suas qualidades: 1. alta confiabilidade no processo de teste/re-teste, ou seja, o indivíduo normal tende a manter o mesmo perfil eletroencefalográfico ao longo de toda a vida adulta. 2. Ele pode refletir a atividade cortical fisiológica nos domínios do tempo e da frequência. O EEGq pode explorar condições fisiológicas e patológicas onde a consciência esteja normal ou prejudicada (Togo et al., 2006).

Em modelos experimentais pode-se comparar grupos de doenças através da análise espectral (Davey et al., 2000) incluindo métodos de localização de fonte dos geradores de atividade patológica (Koenig et al., 2005; Lehmann et al., 2007).

1.4.2 Encefalopatias e delírio.

O EEG é descrito como uma ferramenta para avaliação de encefalopatias de diversas causas inclusive doença de Creutzfeldt-Jakob (Furlan et al., 1981; Wieser et al., 2006); encefalopatias urêmica (Jonkman et al., 1992), hipóxico-isquêmica (Doyle et al., 2007), hepática (Popken et al., 1983; Amodio et al., 1996); abstinência de metanfetamina (Newton et al., 2003); overdose de baclofeno (Fakhoury et al., 1998); leucemia linfoblástica aguda (Korinthenberg et al., 2002) e coma (Young, 2000). O método, inclusive, já foi usado até para descrever encefalopatia associada ao envenenamento radioativo no acidente de Chernobil (Loganovsky et al., 2004). O EEGq pode complementar o diagnóstico clínico de síndrome orgânica e auxiliar na distinção entre delírio e demência.

1.4.3 Demências

A análise visual do EEG é um método auxiliar útil no diagnóstico das demências (Luccas et al., 1999). Os achados eletroencefalográficos mais frequentes são a lentificação do ritmo de fundo em direção às bandas delta e teta e a diminuição da frequência do ritmo de base (ritmo ou banda alfa) (Nuwer, 1998). Porém, estas mudanças no EEG normalmente acontecem em fases moderadas e avançadas da doença, havendo uma correlação inversa entre o grau de prejuízo cognitivo e a potência espectral das bandas delta e teta na atividade elétrica do EEG (Klass et al., 1995). Desde os primeiros estudos de EEGq (Lehmann, 1971; Sandmann et al., 1996),

a análise espectral e a estatística vem sendo aplicadas às demências, onde observou-se a diminuição de potência espectral alfa e beta (Duffy et al., 1979; Saletu et al., 1991) e considerou-se o ritmo alfa um marcador (Saletu et al., 1991) diagnóstico quando há uma diminuição para abaixo de 8,0 Hz da frequência alfa em pacientes com DA. Além disso, a análise espectral da atividade de fundo tem corroborado no diagnóstico clínico da DA. A sensibilidade da análise espectral varia de 71% a 81%, para discriminar grupos, mas não indivíduos, (Duffy et al., 1979; Leuchter et al., 1993; Pucci et al., 1999) além de apresentar boa correlação com o desempenho nos testes neuropsicológicos (Leuchter et al., 1993).

Outra ferramenta usada no EEGq é a análise de coerência (Coh) que avalia o nível de covariância entre medidas espectrais obtidas por um determinado par de eletrodos (Leuchter et al., 1987; Nielsen et al., 1993). A Coh é alta quando existem conexões funcionais entre as áreas corticais investigadas (Anderer et al., 1994) e ajudam a entender as relações entre áreas cerebrais diante de lesões e durante a estimulação cognitiva. Assim, dentre as diversas ferramentas matemáticas, a Coh é um método bem estabelecido em pesquisa, usado na análise da conectividade inter-hemisférica via corpo caloso (Nielsen et al., 1993; Claus et al., 1999). Leuchter et al. (1987), encontraram diminuição da Coh em DA e DV quando comparadas aos controles. Besthorn et al. (1997) estudaram 50 pacientes com DA e encontraram diminuição da Coh teta, alfa e beta quando comparados aos controles, em regiões corticais (central e frontal). Estes resultados foram semelhantes a outros estudos (Locatelli et al., 1998).

A diretriz da associação médica brasileira (AMB) e da SBNC de 2008, indica o EEG convencional como um instrumento estabelecido dentro da avaliação das

demências (recomendação tipo B) (Fonseca et al., 2008). Além disso, a análise de frequência é uma ferramenta útil para análise de ondas lentas (recomendação tipo B) podendo mostrar um aumento de potência teta e diminuição de potência alfa e beta na DA comparada a controles normais. A análise de frequência também tem valor preditivo no desenvolvimento de prejuízo cognitivo independentemente dos parâmetros clínicos (recomendação tipo C). Há uma correlação forte entre algumas características das fontes dos dipolos no EEGq e funções cognitivas (recomendação tipo B). O uso combinado de parâmetros do EEGq e escalas de avaliação cognitiva é recomendado na investigação das demências (recomendação tipo B) (Fonseca et al., 2008). Para sumarizar, a taxa de detecção (sensibilidade) de DA por meio do EEGq varia entre 60-90% (entre grupos), dependendo do estágio da doença e do método utilizado (Anderer et al., 1994; Besthorn et al., 1997). Estes dados servem como base para nosso estudo, no intuito de aprofundar estes recursos do EEG como ferramenta diagnóstica para a DA.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Utilizar o EEG como um marcador biológico que discrimine o indivíduo normal do paciente com doença de Alzheimer.

2.2 Objetivos específicos:

- Determinar um índice médio para a razão alfa/teta em indivíduos normais com idade acima de 50 anos.
- Determinar um índice médio para a razão alfa/teta em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada.
- Determinar um índice de corte, para utilização na prática clínica, no auxílio diagnóstico da doença de Alzheimer.
- Disponibilizar a ferramenta de cálculo deste índice, de forma gratuita, para uso corrente em eletroencefalografia.

3 METODOLOGIA

3.1 CASUÍSTICA

Avaliamos dois grupos de indivíduos compostos por 57 voluntários normais (29 homens e 28 mulheres) com mini exame do estado mental (MEEM) ≥ 26 e idade superior a 50 anos (Caramelli et al., 1999) e outro grupo composto por 50 indivíduos (19 homens e 31 mulheres), com diagnóstico de DA provável, segundo os critérios NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984), de intensidades leve e moderada, conforme os critérios do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais revisada (DSM-IV R), e escore no MEEM entre 12 a 25 pontos (Brasil.Portaria S.A.S./MS nº 843, de 06 de novembro de 2002). Os indivíduos controles foram provenientes de um banco de dados do serviço de neurofisiologia do centro de referência em distúrbios cognitivos (CEREDIC) e não foram submetidos a avaliação neuropsicológica, exames laboratoriais e/ou de imagem. Os indivíduos testados, foram provenientes do Ambulatório do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC) da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP e/ou do CEREDIC do HCFMUSP e foram submetidos à avaliação ambulatorial de rotina, constituída de exame físico e neurológico, avaliação laboratorial, incluindo exames de hemograma completo, T4 livre, TSH, glicemia de jejum, ureia, creatinina, dosagem de vitamina B12 sérica, dosagem de ácido fólico sérico, VDRL e FTA-abs séricos,

avaliação neuropsicológica e exame de imagem (tomografia computadorizada de crânio e/ou ressonância nuclear magnética) (Caramelli et al., 2011).

Todos os indivíduos foram admitidos no estudo após o aceite do consentimento livre e esclarecidos, previamente aprovados pelo comitê de ética da FMUSP, assinado pelo participante ou por seu responsável. Foram excluídos do presente estudo indivíduos com antecedentes de diabetes mellitus, nefropatias, tireoideopatias, alcoolismo, hepatopatias, doenças pulmonares e carência de vitamina B12 (Anghinah, 2003). Os exames de eletroencefalografia foram realizados no serviço de Eletroencefalografia do CEREDIC no período de avaliação diagnóstica, antes de introdução de terapêutica para a DA.

3.2 DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO

Captação do sinal.

As captações dos EEGs foram realizadas em equipamentos digitais Braintech – EMSA e Neurosoft, ambos com 32 canais, processador de 12 bits e frequência amostral de ≥ 200 amostras/canal/segundo, filtro para altas frequências de 70hz (passa baixa) e para baixas frequências de 0,5hz (passa alta), capacitados a realizar estudos quantitativos do EEG e análise de Fourier (FFT). Com os pacientes em vigília, olhos fechados e repouso por 30 minutos. A colocação dos 22 eletrodos de escalpo seguiu as normas da SBNC (sistema 10-20 com referência bi - auricular

unida) para a aquisição do EEG (Anghinah, 2000). Utilizamos o canal Afz como terra elétrico e a impedância dos eletrodos foi mantida abaixo de 3 kohms.

Foram retirados da análise estatística os eletrodos de linha média (Fz; Cz; Pz e Oz), os eletrodos auriculares (referências isoeletricas) e Fp1; Fp2 (pela contaminação por movimento palpebral).

A conversão analógico-digital foi feita concomitantemente à captação. A etapa seguinte consistiu na análise visual de cada traçado que foi realizada por 3 neurofisiologistas de modo independente, esta etapa justifica-se pois permite a exclusão criteriosa de exames tecnicamente insatisfatórios (Anghinah et al .,2006).

Conversão do traçado para o padrão European Data Format (EDF)

O EDF é um formato simples e flexível para troca e armazenamento de sinais biológicos apresentados em multicanal. Foi desenvolvido por alguns médicos-engenheiros a partir do Congresso internacional de Sono em Copenhague (1987). Em 1992 (Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 82, pages 391-393. 1992) o EDF começou a ser difundido como padrão para distribuição e troca de traçados de EEG entre laboratórios ao redor do mundo. Uma atualização do EDF, chamada EDF+, foi desenvolvida em 2002.

Assim a conversão para EDF+ visa:

- 1- Unificar o padrão de arquivo de dados para que os exames possam ser lidos pela comunidade científica internacional, seguindo a tendência atual dos pesquisadores de expor seus dados à reprodução sistemática;

- 2- Tornar os exames captados no EMSA compatíveis com o Equipamento NEUROSOFT, aumentando assim a amostra e as possibilidades de análise.

A conversão para EDF+ foi feita com o próprio programa da Neurosoft (para os exames captados com este sistema) e por meio do Software EDF browser, fonte aberta (open source) para os exames EMSA (<http://www.teuniz.net/edfbrowser/>) (Figura 1), este programa converte o formato nativo de EEG-Emsa (*.PLG) para o formato de dados europeu (EDF+) inclusive os eventos e anotações.

Figura 1 – EDF browser para conversão de plg (EMSA) em EDF+

Seleção de fragmentos de traçado.

A análise inicial consistiu em visualização de frequência, amplitude, simetria, atividade de fundo, ritmo posterior de base, visualização de FFT do traçado do EEG de cada indivíduo da amostra. A seguir, foram selecionados 40 segundos de traçado livres de artefatos, selecionados em períodos pequenos (1-15 segundos) posteriormente editados em arquivo único de 40 segundos. Os exames que não apresentaram períodos suficientemente grandes de traçado sem artefatos foram descartados.

3.3 RAZÃO ALFA/TETA

Após a redução dos traçados para os novos arquivos EDF+, foram computadas isoladamente as potências espectrais das bandas de frequência alfa e teta, para todos os eletrodos, excluindo-se os resultados dos eletrodos de linha média e Fp1 e Fp2 (para evitar contaminação por piscamento palpebral) de todos os eletroencefalogramas e posteriormente calculamos a razão alfa/teta entre estas potências espectrais, utilizando as rotinas de análise do programa da Neurosoft.

Deste modo foram analisados os 20 eletrodos comuns a toda a amostra, distribuídos como:

3.3.1 Variáveis dependentes da patologia

Normais

DA provável

3.3.2 Variáveis independentes

razão alfa/teta da Potência máxima

razão alfa/teta da Potência média

razão alfa/teta da Potência total

razão alfa/teta da Frequência dominante Hz

razão alfa/teta da Frequência Média Hz

razão alfa/teta do Index %

razão alfa/teta da Assimetria %

Realizamos a seguir Análise de Correlação entre todas essas variáveis e os eletrodos, uma análise gráfica da razão alfa/teta da Potência Máxima, Média e Potência Total com a variável Patologia, seguida da análise por regressão logística e obtenção da Curva ROC.

4 RESULTADOS

4.1 DADOS DA AMOSTRA

O grupo controle foi composto por 57 voluntários normais, 29 homens e 28 mulheres, todos com idade superior a 50 anos, escolaridade entre 2 a 20 anos de estudo formal e escore no MEEM entre 26 a 30 pontos.

O grupo DA provável (segundo os critérios NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 1984) foi composto por 50 indivíduos, 19 homens e 31 mulheres, classificados com doença nas fases leve e moderada, conforme os critérios do DSM-IV R. Apresentaram escolaridade entre 0 a 13 anos de estudo formal e escore no MEEM entre 12 a 25 pontos e CDR 1 para 34 e CDR 2 para 16 pacientes.

4.2 ESTUDO DAS VARIÁVEIS DO EEG

De todas as variáveis estudadas (vide metodologia) as com maiores correlações com a Patologia (NI X DA) foram correlações negativas, com significância de 1%, onde houve apenas 1% de probabilidade de erro para:

- razão alfa/teta da Potência Máxima.
- razão alfa/teta da Potência Média.
- razão alfa/teta da Potência Total.

A Análise de Correlação destas variáveis mostrou que os indivíduos ao serem classificados como pacientes com DA, pela razão alfa/teta da Potência Máxima, da Potência Média e da Potência Total tiveram resultados menores, o que estaria relacionado com o alentecimento progressivo do EEG nesta doença.

Do mesmo modo ocorreu o inverso para os indivíduos Normais, para esses, as variáveis tiveram resultados maiores.

Já na análise das variáveis com pouca correlação houve uma correlação positiva significativa com a Frequência Média, mas para poucos eletrodos.

Para a variável Assimetria não houve correlação significativa para nenhum eletrodo.

Pela Análise de Correlação, ficou evidente que ao se analisar a matriz de correlação, os valores foram maiores entre Patologia e as razões alfa/teta para as Potências Média e Total, porém a razão alfa/teta da Potência Máxima teve grande variabilidade, o que evidenciou uma desvantagem na classificação dos pacientes, sendo então o melhor discriminador entre normais e doença de Alzheimer a Potência Média Total, como vemos no gráfico abaixo, inclusive por sua distribuição linear (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Potências Total e Máxima X Potência Média

Em vermelho: média da potencia total da razão alfa/teta do espectro.

Em amarelo: média da potencia máxima da razão alfa/teta do espectro

Quando cruzamos a razão alfa/teta da Potência Média com a variável Patologia, houve uma diferença nítida em discriminar pacientes com DA provável (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Cruzamento da razão alfa/teta da Potência Média entre controles X DA

***Pacientes com DA tem deflexão de curva tendendo a 1 e normais não tem deflexão de curva (zero).** Pato = patologia DA.**

4.3 REGRESSÃO LOGÍSTICA

A análise dos resultados da Regressão Logística indicou quais variáveis explicavam melhor a variável Patologia e ainda quais os valores dos coeficientes, para um futuro índice para o diagnóstico dos pacientes de DA.

4.3.1 Regressão Logística com duas (2) variáveis

A regressão logística para o modelo com 2 variáveis selecionou a razão alfa/teta dos eletrodos O1 e C3 como as variáveis mais explicativas da Patologia.

Coeficientes:

Coef O1	-1,03844	chamamos este valor de "a"
Coef C3	-1,55758	chamamos este valor de "b"
Ponto de corte	2,844023	chamamos este valor de "c"

Para sabermos se um determinado paciente pertence ao grupo dos normais (Pato=0) ou ao grupo dos patológicos (Pato=1) aplicamos a fórmula:

$$P(x = 1) = \frac{e^{(ax_1 + bx_2 + c)}}{1 + e^{(ax_1 + bx_2 + c)}}$$

Onde:

$P(x=1)$ é a probabilidade de pertencer ao grupo dos patológicos

a - é o coeficiente correspondente ao eletrodo O1 (no nosso caso -1,03844)

x_1 - é a relação alfa/teta potência média do eletrodo O1 para o paciente estudado

b - é o coeficiente correspondente ao eletrodo C3 (no nosso caso -1,55758)

x2 - é a relação alfa/teta potência média do eletrodo C3 para o paciente estudado

c - é o ponto de corte (no nosso caso 2,844023)

e - é a base dos logaritmos neperianos, um número famoso que vale 2,71828

Exemplo:

A paciente 9001-AFI FEM 78A MM27 ESC 4 D1 EDF_r.xlsx

Apresentou relação alfa/teta potência média do eletr. O1 = 1,628571 chamamos este valor de x1;

Apresentou relação alfa/teta potência média do eletr. C3 = 0,882353 chamamos este valor de x2;

Calculamos $ax1+bx2+c$;

a	x1	b	x2	c	resultado
-1,03844	1,628571	-1,55758	0,882353	2,844023	-0,22149

Calculamos depois a exponencial deste resultado:

nro "e"	resultado	exponencial
2,718282	-0,22149	0,801324

Após isto calculamos:

$$P(x = 1) = \frac{\text{exp onencial}}{1 + \text{exp onencial}}$$

Finalmente a probabilidade da paciente pertencer ao grupo dos patológicos :
0,444853

exponencial	1+exponencial	exponencial/(1+exponencial)
0,801324	1,801324	0,444853

Ou seja é mais provável que ela pertencesse ao grupo dos normais: 0,555147 ;

de fato a paciente pertencia ao grupo dos normais e o modelo acertou a classificação

Caso o valor da probabilidade fosse maior que 0,5 seria mais provável que ela pertencesse ao grupo dos patológicos (não é o caso).

Convenhamos que não é fácil fazer todas essas operações e também nem toda calculadora dispõe de recursos como exponenciação ou avaliação de potências. Nosso objetivo é que o paciente possa ser classificado usando uma calculadora comum dessas que fazem as quatro operações e custam muito pouco hoje em dia.

Para tanto fizemos as seguintes considerações O "divisor de águas" para a tomada de decisões foi o valor 0,5. Se a probabilidade fosse maior que 0,5 o modelo classificaria o paciente como patológico e se fosse menor 0,5 ele seria classificado como normal.

Se igualarmos a fórmula do cálculo da probabilidade a 0,5;

$$P(x = 1) = \frac{\text{exp onencial}}{1 + \text{exp onencial}} = 0,5$$

temos que:

$$\text{exponencial} = 0,5 \times (1 + \text{exponencial})$$

portanto:

$$\text{exponencial} = 0,5 + 0,5 \times \text{exponencial}$$

$$\text{exponencial} - 0,5 \times \text{exponencial} = 0,5$$

$$0,5 \times \text{exponencial} = 0,5$$

$$\text{exponencial} = 1$$

em outras palavras, se a exponencial fosse maior que 1 o modelo iria classificar este paciente como patológico.

Agora vamos lembrar que aquilo que denominamos exponencial é:

$$e^{(ax_1 + bx_2 + c)}$$

Verificamos em que condições esta exponencial é maior que 1. Fazendo exponencial = 1

$$e^{(ax_1 + bx_2 + c)} = 1$$

Mas o número 1 é a mesma coisa que e^0

isso mesmo, o número "e" elevado à potência zero é igual a 1

portanto basta olhar para a expressão.

ax^1+bx^2+c que já tínhamos batizado de "resultado"

Se o resultado fosse maior que 0

a exponencial seria maior que 1

e a probabilidade seria maior que 0,5

e o paciente seria classificado como patológico.

Mas ainda podíamos simplificar mais:

No nosso caso;

$a = -1,03844$

$b = -1,55758$

$c = 2,844023$ (ponto de corte)

Fizemos a seguinte pergunta: Será que não existem múltiplos desses números de modo que todos eles fossem inteiros ou quase inteiros?

Aqui não tínhamos uma forma analítica de encontrar esses múltiplos e a solução foi obtida por tentativa e erro. Fomos multiplicando os três coeficientes por 1,1 depois por 1,2 depois por 1,3 e assim por diante de fato, quando multiplicamos todos os coeficientes por 3,9 eles se tornam:

$a =$	-1,03844	3,9	-4,04993	quase -4
$b =$	-1,55758	3,9	-6,07455	quase -6
$c =$ ponto de corte	2,844023	3,9	11,09169	quase 11

Todos os coeficientes ficaram simultaneamente quase inteiros, mas continuamos procurando e quando multiplicamos por 11,6 veio que:

a=	-1,03844	11,6	-12,0459	que é praticamente -12
b=	-1,55758	11,6	-18,0679	que é praticamente -18
c= ponto de corte	2,844023	11,6	32,99066	que é praticamente -33

E se mostrou uma boa solução de fato, então esses valores foram adotados vejamos que basta uma calculadora comum para classificar o paciente não há necessidade de calcular exponenciais, nem de conhecer o número "e=2,71828".

Exemplo:

A paciente 9001-A.F.I. ; FEM; 78ª; MEEM 27; ESC 4; D1 EDF_r.xlsx

apresentou razão alfa/teta potência média do eletr. O1 = 1,628571

apresentou razão alfa/teta potência média do eletr. C3 = 0,882353

Multiplicando	1,628571	por	12	19,54286 (O1)
---------------	----------	-----	----	---------------

Multiplicando	0,882353	por	18	15,88235 (C3)
---------------	----------	-----	----	---------------

Soma	35,42521
-------------	-----------------

Ponto de corte 33 não era demência.

As variáveis escolhidas foram: razão alfa/teta da potência média do eletrodo C3

razão alfa/teta da potência média do eletrodo O1

Essas variáveis explicaram em 80,4% a variável Patologia. Aumentando o acerto em 2.8% em comparação ao modelo com 1 (uma) variável (vide anexo).

Por essa fórmula há um acerto de 86 casos em 107, que dá um total de acerto de 80,4%.

Multiplique a razão alfa/teta da potência média do eletrodo C3 por 18

Multiplique a razão alfa/teta da potência média do eletrodo O1 por 12

Some os dois

Se o resultado for menor que **33** - é demência, senão não é demência

Exemplificamos a seguir como é feita a aplicação do índice da Regressão Logística para a Razão alfa/teta:

Razão alfa/teta da potência média do eletrodo C3 = $1,2 \times 18$ (índice obtido pela regressão logística) = 21,6.

Razão alfa/teta da potência média do eletrodo O1 = $2,6 \times 12$ (índice obtido pela regressão logística) = 31,2.

Soma = 52,8

Não é demência

Outro exemplo:

Razão alfa/teta da potência média do eletrodo C3 = $0,4 \times 18$ (índice obtido pela regressão logística) = 7,2.

Razão alfa/teta da potência média do eletrodo O1 = $0,4 \times 12$ (índice obtido pela regressão logística) = 4,8

Soma = 12

É demência

A aplicação do índice da Regressão Logística para a Razão alfa/teta

Obteve uma sensibilidade entre os classificados como DA no teste de 76,4 % e a especificidade entre os classificados como Normais no teste de 84,6.

Gráfico 3 – Área sob a curva: 0.92

4.3.2 Regressão Logística com uma (1) variável

Foi processada uma regressão logística com uma variável.

A variável escolhida foi a variável razão alfa/teta da Potência Média para o eletrodo O1 (esquerdo).

Por esse índice houve um acerto de 83 casos em 107, que deu um total de acerto de 77.6%, com uma variável. Essa variável explicou em 77.6% a variável Patologia.

Com esse resultado calculou-se um Índice (Índice 1) simples e rápido para o auxílio no diagnóstico da DA.

Índice 1 usando uma única variável:

Se o valor da razão alfa/teta do O1 excedesse 1.42 não era DA.

Se o valor da razão alfa/teta do O1 não excedesse 1.42 era DA.

Sensibilidade: entre os classificados como DA no teste , o teste acertou em 73%.

Especificidade: entre os classificados como Normais no teste, o teste acertou em 82 %

Gráfico 4 – Área sob a curva: 0.92

5 DISCUSSÃO

Mostramos que é possível discriminar pacientes com doença de Alzheimer, de uma população normal através do uso de ferramentas de análise matemática, associadas ao EEG. Obtivemos também um índice de corte para distinguir estas duas amostras com Sensibilidade de 76,4 % e Especificidade de 84,6 %.

Nossos achados discriminam indivíduos e não apenas os grupos DA de Controles, o que mostra um avanço, pois até então a literatura apesar de ser farta em mostrar a correlação do alentecimento progressivo do EEG com a evolução da DA (Anderer et al., 1994; Brenner et al., 1988; Watanabe et al., 1993; Claus et al., 1998; Babiloni C et al., 2004), e citar a diminuição da razão alfa/teta na doença de Alzheimer (Cibils, 2002; Reis, 2010), o faz para os grupos de pacientes, e não para cada indivíduo “per se”, além de não quantificar um valor numérico da média desta razão para um grupo de indivíduos normais.

O achado por nós determinado encontrou o índice de corte para regressão logística da razão alfa/teta de 33. Quando o resultado for maior ou igual a 33 o indivíduo tem alta probabilidade eletroencefalográfica de ser normal, se abaixo de 33 tem alta probabilidade de pertencer ao grupo DA.

Estes resultados corroboram, de forma numérica, o conhecimento que a literatura fartamente nos apresenta, ou seja, que nos indivíduos normais há um predomínio da atividade alfa posterior sobre a atividade lenta (teta), por outro lado

este predomínio vai sendo perdido com o alentecimento do traçado, e o aumento da atividade teta, em detrimento da alfa.

O substrato anatomo-fisiológico que sustenta fortemente estes achados é o da teoria colinérgica para a doença de Alzheimer.

Mudanças no sistema colinérgico foram estudadas no envelhecimento normal e na DA (Schliebs et al., 2011), e levaram a evidência de déficits graves de marcadores colinérgicos pré-sinápticos em córtex cerebral de pacientes com DA (Davies et al., 1976) com reafirmação da literatura evidenciando a correlação entre hipofunção colinérgica com déficits cognitivos, ao que levou a formulação da hipótese colinérgica para explicar o declínio de memória no idoso normal e na DA (Mufson et al., 2008).

Os pacientes com DA tem uma complexidade do sinal do EEG significativamente menor do que indivíduos normais na mesma faixa etária. Este achado pode estar associado com processamento deficiente nos cérebros com DA que levam a uma perda da modulação e da complexidade dos ritmos cerebrais que refletem uma deficiência na neurotransmissão. A maioria dos estudos de EEG em DA tem mostrado um proeminente declínio da coerência da banda alfa, e estes achados tem sido associados com riscos genéticos aumentados da ApoE os quais são hipoteticamente relacionados a um déficit da mediação da neurotransmissão colinérgica (Lizio et al 2011).

O aumento da potência relativa do teta não é em absoluto uma novidade na literatura, podemos até dizer tratar-se de um achado esperado (Bennett et al 2004). Do ponto de vista funcional o aumento relativo da potência da banda teta é um sinal

da ativação da atividade médio hipocampal e a diminuição da atividade alfa correlaciona-se com o envolvimento do mecanismo de retroativação córtico-tálamo-cortical (Colom et al 2006).

Estes achados da literatura revelam que as disfunções talâmicas em sua conectividade cortical reforçam a necessidade de olharmos de maneira cuidadosa para as informações que o avanço da matemática e da computação podem nos trazer dos registros eletroencefalográficos.

Nós sabemos que o tálamo conjuntamente com o cuneos e pré-cuneos são os principais geradores da atividade alfa do paciente em repouso (Cantero et al., 2009). Sabemos também da literatura, como no artigo de Llinás et al. (1999), que o alentecimento do ritmo alfa e o aumento da atividade teta pode estar presente em uma diversa gama de desordens neurológicas e psiquiátricas .

Baseados nestes postulados da literatura não podemos afirmar categoricamente que os nossos achados sejam um marcador definitivo para diferenciar pacientes com doença de Alzheimer de indivíduos normais, porém este índice de regressão logística para a razão alfa/teta deve ser considerado um divisor de águas entre a normalidade e indivíduos que apresentam patologias que representem distúrbios do funcionamento cerebral, através de um exame não invasivo como o EEG.

Nossa linha de pesquisa deverá caminhar em direção a confirmação do achado obtido neste estudo com a intenção de robustecer esta ferramenta de análise do EEG e torná-la de uso corrente.

6 CONCLUSÃO

Concluimos que a regressão logística da razão alfa/teta do Espectro da potência média do EEG é um marcador para discriminar pacientes com doença de Alzheimer de controles, sendo considerados normais eletroencefalograficamente indivíduos em que este índice é maior ou igual a 33.

ANEXO A - Dados dos EEGs para a realização da curva ROC do modelo com 1 variável

Ponto de corte- 1,65

Sens –sensibilidade

Espec -especificidade

Relação dos dados dos indivíduos controles e portadores de DA

CDR –Clinical Dementia Rating Scale

Pato=0 (normal), 1=DA

ID=idade

V18 (eletrodo 01)

classif; TN=verdadeiro negativo; TP=verdadeiro positivo;

FN=falso negativo; FP=falso positivo

diag=diagnóstico

										Potência média, μV^2																								
										Eletrodo 18																								
CDR	PATO	ID	V18	Classif	Diagn	TN	FP	FN	TP	Classification Table ^{a,b}																								
0	0	9001-AFIF	1,628571	1	Errado	0	1	0	0	<table><tr><th colspan="2" rowspan="2">Observed</th><th colspan="2">Predicted</th><th rowspan="2">Percentage Correct</th></tr><tr><th>Classif</th><th></th></tr><tr><th>0</th><th>0</th><td>41</td><td>16</td><td>71,9</td></tr><tr><th>Step 0</th><th>PATO</th><td>0</td><td>1</td><td>94,4</td></tr><tr><th colspan="2">Overall Percentage</th><td>3</td><td>47</td><td>82,3</td></tr></table>			Observed		Predicted		Percentage Correct	Classif		0	0	41	16	71,9	Step 0	PATO	0	1	94,4	Overall Percentage		3	47	82,3
Observed		Predicted		Percentage Correct																														
		Classif																																
0	0	41	16	71,9																														
Step 0	PATO	0	1	94,4																														
Overall Percentage		3	47	82,3																														
0	0	9003-ALCII	5	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9004-ALEJ	1,357143	1	Errado	0	1	0	0																									
0	0	9005-ANTC	3,506024	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9006-ANTC	2	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9007-APAF	2,21519	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9008-BENE	2,5	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9009-BENE	1,71875	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9010-BENE	13,5	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9012-CECIL	10,94231	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9011-CARL	9,428571	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9013-CELS	2,071429	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9014-CLELI	7,5	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9015-EDAF	3,081081	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9016-EDSC	2,886792	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9017-ELZA	2,607595	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9018-FAUS	2,75	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9019-FRAN	8,363636	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9020-FRAN	3,416667	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9021-FRED	3,075	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9022-GILM	2,714286	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9023-GUST	5,267857	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9025-HUM	4,4	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9026-IGNE	7,142857	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9027-IVAN	3,259259	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9028-JOSÉ	1	1	Errado	0	1	0	0																									
0	0	9029-JOSÉ	0,714286	1	Errado	0	1	0	0																									
0	0	9030-JOSE	2,4	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9031-JOSÉ	1,160643	1	Errado	0	1	0	0																									
0	0	9032-JULIA	6,083333	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9033-JULIC	0,875	1	Errado	0	1	0	0																									
0	0	9034-MAF	0,250509	1	Errado	0	1	0	0																									
0	0	9035-MAR	1,666667	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9036-MAR	2,083333	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9038-MAR	2	0	Certo	1	0	0	0																									
0	0	9039-MAR	4,426829	0	Certo	1	0	0	0																									

Sensibilidade		0,746032	
Especificidade		0,931818	
1-Especificidade		0,068182	
Certo	88		
Errado	19		
Total	107		
Eletrodo Nome			
1	EEG FP1-R[FP1]	10	14 FP1
2	EEG FP2-R[FP2]	10	14 FP2
3	EEG F7-R[F7]	9	12 F7
4	EEG F3-R[F3]	9	12 F3
5	EEG FZ-R[FZ]	9	12 FZ
6	EEG F4-R[F4]	9	12 F4
7	EEG F8-R[F8]	9	12 F8
8	EEG T3-R[T3]	9	12 T3
9	EEG C3-R[C3]	9	12 C3
10	EEG CZ-R[CZ]	9	12 CZ
11	EEG C4-R[C4]	9	12 C4
12	EEG T4-R[T4]	9	12 T4
13	EEG T5-R[T5]	9	12 T5
14	EEG P3-R[P3]	9	12 P3
15	EEG PZ-R[PZ]	9	12 PZ
16	EEG P4-R[P4]	9	12 P4
17	EEG T6-R[T6]	9	12 T6

0	0 9040-MCE	2,6	0 Certo	1	0	0	0	18	EEG O1-R[O1]	9	12 O1
0	0 9041-MEEF	1,166667	1 Errado	0	1	0	0	19	EEG O2-R[O2]	9	12 O2
0	0 9042-NAR	3,991903	0 Certo	1	0	0	0	20	EEG O2-R[O2]	9	12 O2
0	0 9043-NAZ	0,777778	1 Errado	0	1	0	0				
0	0 9044-NELN	12,53409	0 Certo	1	0	0	0				
0	0 9045-NELS	11,46154	0 Certo	1	0	0	0				
0	0 9047-OSW	1,166667	1 Errado	0	1	0	0				
0	0 9048-PEDR	0,575758	1 Errado	0	1	0	0				
0	0 9049-RBC	0,416667	1 Errado	0	1	0	0				
0	0 9050-REGI	1,92	0 Certo	1	0	0	0				
0	0 9051-RICA	5,787234	0 Certo	1	0	0	0				
0	0 9052-RON	0,666667	1 Errado	0	1	0	0				
0	0 9053-ROSA	7,581818	0 Certo	1	0	0	0				
0	0 9054-ROSE	1,085366	1 Errado	0	1	0	0				
0	0 9055-SEBA	3,916667	0 Certo	1	0	0	0				
0	0 9056-SUEL	2,733333	0 Certo	1	0	0	0				
0	0 9057-ULIS	6,545455	0 Certo	1	0	0	0				
0	0 9058-VICE	5,136364	0 Certo	1	0	0	0				
0	0 9059-VIVE	0,857143	1 Errado	0	1	0	0				
0	0 9060-YOLA	1,153846	1 Errado	0	1	0	0				
0	0 9061-ZULE	4,272727	0 Certo	1	0	0	0				
1	1 0001-ALZIF	0,795238	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0002-ANTC	0,209877	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0004-APAF	0,234375	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0006-ARIN	2,2	0 Errado	0	0	1	0				
1	1 0007-BENE	0,457143	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0008-BENE	0,4375	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0010-CECII	0,202934	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0011-DALII	1,333333	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0014-FAUS	0,225806	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0018-GERA	0,307692	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0019-GERA	0,769231	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0024-JOSÉ	1,636364	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0026-LAER	1,4	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0027-LAUR	1,587302	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0028-leon	1,431818	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0030-M LU	1,526718	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0033-MAR	0,18	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0034-MAR	0,5	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0035-MAR	0,310345	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0037-MAR	0,351485	1 Certo	0	0	0	1				
1	1 0040-MAR	1,5	1 Certo	0	0	0	1				

1	1 0041-NADI	0,824561	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0042-NICE	0,272727	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0044-OZOI	1,5	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0046-RAIN	0,62766	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0047-ROM	0,383333	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0048-RUTH	0,16092	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0050-SEBA	0,25	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0051-TARC	1,882353	0 Errado	0	0	1	0
1	1 0052-TERE	0,761628	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0053-TERE	1,416667	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0054-TMO	0,87234	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0055-WALI	0,368421	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0056-ZELIN	0,666667	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0058-ZILD	0,535948	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0009-BENE	0,722222	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0013-ELZA	0,833333	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0015-FRAN	0,25	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0016-GEOF	0,700637	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0021-JOÃO	0,417143	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0022-JOSÉ	3,941176	0 Errado	0	0	1	0
2	1 0023-JOSÉ	0,230769	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0025-JULIC	0,478049	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0029-LLB 8	1,1	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0031-man	0,120996	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0032-MAN	0,4	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0036-MAR	0,111732	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0039-MAR	0,197183	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0043-ODET	1,29901	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0005-APAF	0,412429	1 Certo	0	0	0	1

ANEXO B - Dados dos EEGs para realização da curva ROC modelo de 2 variáveis

Curva ROC

Modelo com 2 variáveis

Relação dos dados dos indivíduos controle e portadores de DA

CDR – Clinical Dementia Rating scale

Pato: normal=0

DA=1

Id=idade

C3=eletrodo C3

O1=eletrodo O1

Classf=classificação

Diag=diagnóstico

TN=verdadeiro negativo

TP=verdadeiro positivo

FN=falso negativo

FP=falso positivo

CDR	PATO	ID	Potência média, μV^2					Classif	Diagn	TN	FP	FN	TP
			Eletrodo C3		Eletrodo O1		Soma						
			C3	O1	CVC3*O1	CVO1*O1							
0	0	9001-AFI	0,882353	1,628571	15,88235	19,54286	35,42521	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9003-ALCI	1,4	5	25,2	60	85,2	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9004-ALEJ	0,727273	1,357143	13,09091	16,28571	29,37662	1	Errado	0	1	0	0
0	0	9005-ANTC	1,226087	3,506024	22,06957	42,07229	64,14185	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9006-ANTC	2	2	36	24	60	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9007-APAF	1,053571	2,21519	18,96429	26,58228	45,54656	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9008-BENE	1,176471	2,5	21,17647	30	51,17647	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9009-BENE	0,641026	1,71875	11,53846	20,625	32,16346	1	Errado	0	1	0	0
0	0	9010-BENE	1,583333	13,5	28,5	162	190,5	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9012-CECIL	1,684932	10,94231	30,32877	131,3077	161,6365	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9011-CARL	2	9,428571	36	113,1429	149,1429	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9013-CELS	1,916667	2,071429	34,5	24,85714	59,35714	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9014-CLELI	1,568182	7,5	28,22727	90	118,2273	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9015-EDAP	1,517241	3,081081	27,31034	36,97297	64,28332	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9016-EDSC	0,622378	2,886792	11,2028	34,64151	45,84431	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9017-ELZA	1,064516	2,607595	19,16129	31,29114	50,45243	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9018-FAUS	1,210526	2,75	21,78947	33	54,78947	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9019-FRAN	2	8,363636	36	100,3636	136,3636	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9020-FRAN	1,7	3,416667	30,6	41	71,6	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9021-FRED	1,151515	3,075	20,72727	36,9	57,62727	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9022-GILM	1,4	2,714286	25,2	32,57143	57,77143	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9023-GUST	1,630769	5,267857	29,35385	63,21429	92,56813	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9025-HUM	2,4	4,4	43,2	52,8	96	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9026-IGNE	1,888889	7,142857	34	85,71429	119,7143	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9027-IVAN	0,584906	3,259259	10,5283	39,11111	49,63941	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9028-JOSE	0,928571	1	16,71429	12	28,71429	1	Errado	0	1	0	0
0	0	9029-JOSE	0,413793	0,714286	7,448276	8,571429	16,0197	1	Errado	0	1	0	0
0	0	9030-JOSE	1	2,4	18	28,8	46,8	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9031-JOSÉ	0,934343	1,160643	16,81818	13,92771	30,74589	1	Errado	0	1	0	0
0	0	9032-JULIA	2,5	6,083333	45	73	118	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9033-JULIC	0,666667	0,875	12	10,5	22,5	1	Errado	0	1	0	0
0	0	9034-MAF	0,446453	0,250509	8,036161	3,00611	11,04227	1	Errado	0	1	0	0
0	0	9035-MAR	1,125	1,666667	20,25	20	40,25	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9036-MAR	1	2,083333	18	25	43	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9038-MAR	1,632911	2	29,39241	24	53,39241	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9039-MAR	2,527027	4,426829	45,48649	53,12195	98,60844	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9040-MCE	1,2	2,6	21,6	31,2	52,8	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9041-MEEF	1,435897	1,166667	25,84615	14	39,84615	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9042-NARI	2,374251	3,991903	42,73653	47,90283	90,63936	0	Certo	1	0	0	0
0	0	9043-NAZI	0,5	0,777778	9	9,333333	18,33333	1	Errado	0	1	0	0
0	0	9044-NELA	2,08971	12,53409	37,61478	150,4091	188,0239	0	Certo	1	0	0	0

Classification Table ^{a,b}				
Observed	PATO	Predicted		Percentag e Correct
		0	1	
Step 0	0	44	13	77,2
	1	8	42	84,0
Overall Percentage				80,4

Sensibilidade 0,763636
Especificidade 0,846154
1-Especificidade 0,153846

Certo 86
Errado 21
Total 107

Eletrodo	Nome
1	EEG FP1-R[FP1]
2	EEG FP2-R[FP2]
3	EEG F7-R[F7]
4	EEG F3-R[F3]
5	EEG FZ-R[FZ]
6	EEG F4-R[F4]
7	EEG F8-R[F8]
8	EEG T3-R[T3]
9	EEG C3-R[C3]
10	EEG CZ-R[CZ]
11	EEG C4-R[C4]
12	EEG T4-R[T4]
13	EEG T5-R[T5]
14	EEG P3-R[P3]
15	EEG PZ-R[PZ]
16	EEG P4-R[P4]
17	EEG T6-R[T6]
18	EEG O1-R[O1]
19	EEG O2-R[O2]
20	EEG O2-R[O2]

0	0 9045-NELS	8,454545	11,46154	152,1818	137,5385	289,7203	0 Certo	1	0	0	0
0	0 9047-OSW	1,25	1,166667	22,5	14	36,5	0 Certo	1	0	0	0
0	0 9048-PEDF	0,571429	0,575758	10,28571	6,909091	17,19481	1 Errado	0	1	0	0
0	0 9049-RBC	0,615385	0,416667	11,07692	5	16,07692	1 Errado	0	1	0	0
0	0 9050-REGII	1,333333	1,92	24	23,04	47,04	0 Certo	1	0	0	0
0	0 9051-RICA	1,927273	5,787234	34,69091	69,44681	104,1377	0 Certo	1	0	0	0
0	0 9052-RON	0,476923	0,666667	8,584615	8	16,58462	1 Errado	0	1	0	0
0	0 9053-ROSA	1,518519	7,581818	27,33333	90,98182	118,3152	0 Certo	1	0	0	0
0	0 9054-ROSE	0,96124	1,085366	17,30233	13,02439	30,32672	1 Errado	0	1	0	0
0	0 9055-SEBA	1,842105	3,916667	33,15789	47	80,15789	0 Certo	1	0	0	0
0	0 9056-SUEL	0,9375	2,733333	16,875	32,8	49,675	0 Certo	1	0	0	0
0	0 9057-ULIS	1,1875	6,545455	21,375	78,54545	99,92045	0 Certo	1	0	0	0
0	0 9058-VICEI	4,909091	5,136364	88,36364	61,63636	150	0 Certo	1	0	0	0
0	0 9059-VIVE	0,5	0,857143	9	10,28571	19,28571	1 Errado	0	1	0	0
0	0 9060-YOLA	1,142857	1,153846	20,57143	13,84615	34,41758	0 Certo	1	0	0	0
0	0 9061-ZULE	3,742857	4,272727	67,37143	51,27273	118,6442	0 Certo	1	0	0	0
1	1 0001-ALZIF	0,786765	0,795238	14,16176	9,542857	23,70462	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0002-ANTC	0,243902	0,209877	4,390244	2,518519	6,908762	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0004-APAF	0,25	0,234375	4,5	2,8125	7,3125	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0006-ARIN	0,765714	2,2	13,78286	26,4	40,18286	0 Errado	0	0	1	0
1	1 0007-BENE	0,466667	0,457143	8,4	5,485714	13,88571	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0008-BENE	0,4	0,4375	7,2	5,25	12,45	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0010-CECII	0,167131	0,202934	3,008357	2,435208	5,443564	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0011-DALII	1,6	1,333333	28,8	16	44,8	0 Errado	0	0	1	0
1	1 0014-FAUS	0,272727	0,225806	4,909091	2,709677	7,618768	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0018-GERA	0,538462	0,307692	9,692308	3,692308	13,38462	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0019-GERA	1,625	0,769231	29,25	9,230769	38,48077	0 Errado	0	0	1	0
1	1 0024-JOSÉ	0,471698	1,636364	8,490566	19,63636	28,12693	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0026-LAER	0,709091	1,4	12,76364	16,8	29,56364	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0027-LAUF	1,354839	1,587302	24,3871	19,04762	43,43472	0 Errado	0	0	1	0
1	1 0028-leoni	1,266055	1,431818	22,78899	17,18182	39,97081	0 Errado	0	0	1	0
1	1 0030-M LU	0,712821	1,526718	12,83077	18,32061	31,15138	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0033-MAR	0,243243	0,18	4,378378	2,16	6,538378	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0034-MAR	0,454545	0,5	8,181818	6	14,18182	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0035-MAR	0,382353	0,310345	6,882353	3,724138	10,60649	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0037-MAR	0,443515	0,351485	7,983264	4,217822	12,20109	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0040-MAR	0,780488	1,5	14,04878	18	32,04878	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0041-NADI	0,8	0,824561	14,4	9,894737	24,29474	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0042-NICE	0,2	0,272727	3,6	3,272727	6,872727	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0044-OZOI	0,923077	1,5	16,61538	18	34,61538	0 Errado	0	0	1	0
1	1 0046-RAIN	0,395604	0,62766	7,120879	7,531915	14,65279	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0047-ROM	0,353535	0,383333	6,363636	4,6	10,96364	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0048-RUTH	0,171875	0,16092	3,09375	1,931034	5,024784	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0050-SEBA	0,285714	0,25	5,142857	3	8,142857	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0051-TARC	1	1,882353	18	22,58824	40,58824	0 Errado	0	0	1	0

1	1 0052-TERE	0,744186	0,761628	13,39535	9,139535	22,53488	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0053-TERE	0,857143	1,416667	15,42857	17	32,42857	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0054-TMO	0,58	0,87234	10,44	10,46809	20,90809	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0055-WALI	0,416667	0,368421	7,5	4,421053	11,92105	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0056-ZELIN	0,898305	0,666667	16,16949	8	24,16949	1 Certo	0	0	0	1
1	1 0058-ZILDA	0,345133	0,535948	6,212389	6,431373	12,64376	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0009-BENE	0,565217	0,722222	10,17391	8,666667	18,84058	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0013-ELZA	0,777778	0,833333	14	10	24	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0015-FRAN	0,218182	0,25	3,927273	3	6,927273	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0016-GEOF	0,451444	0,700637	8,125984	8,407643	16,53363	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0021-JOÃO	0,265152	0,417143	4,772727	5,005714	9,778442	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0022-JOSÉ	0,714286	3,941176	12,85714	47,29412	60,15126	0 Errado	0	0	1	0
2	1 0023-JOSÉ	0,40625	0,230769	7,3125	2,769231	10,08173	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0025-JULIC	0,56	0,478049	10,08	5,736585	15,81659	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0029-LLB 8	0,818182	1,1	14,72727	13,2	27,92727	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0031-man	0,251557	0,120996	4,52802	1,451957	5,979977	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0032-MAN	0,4	0,4	7,2	4,8	12	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0036-MAR	0,117647	0,111732	2,117647	1,340782	3,458429	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0039-MAR	0,382353	0,197183	6,882353	2,366197	9,24855	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0043-ODEI	0,907336	1,29901	16,33205	15,58812	31,92017	1 Certo	0	0	0	1
2	1 0005-APAF	0,105263	0,412429	1,894737	4,949153	6,843889	1 Certo	0	0	0	1

8 REFERÊNCIAS

Amodio P, Quero JC, Del Piccolo F, Gatta A, Schalm SW. Diagnostic tools for the detection of subclinical hepatic encephalopathy: comparison of standard and computerized psychometric tests with spectral-EEG. *Metab Brain Dis* 1996; 11(4):315-327.

Anderer P, Saletu B, Klöppel B, Semlitsch HV, Werner H. Discrimination between demented patients and normals based on topographic EEG slow wave activity: comparison between z statistics, discriminant analysis and artificial neural network classifiers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91(2):108-117.

Anghinah R, Kanda PAM, Jorge MS, Lima EEP, Pascuzzi L, Melo ACP. Estudo da coerência do eletroencefalograma para a banda de frequência alfa em indivíduos adultos normais e com demência do tipo Alzheimer. *Arq. Neuropsiquiatr* 2000; 58(2a):272-275

Anghinah R. *Estudo da densidade espectral e da coerência do eletroencefalograma em indivíduos normais e com doença de Alzheimer provável*. Tese de doutorado-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo 2003.

Anghinah R, Basile LI, Schmidt MT, Samishima K, Gattaz WF. Artefatos biológicos no EEG quantitativo. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(2a) :264-268

Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82(4): 239-259.

Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Lanuzza B., Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Pascual-Marqui RD, Rodrigues G, Romani GL, Salinari S, Tecchio F, Vitali P, Zanetti O, Zappasodi F, Rossini MP. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage* 2004; 22(1): 57-67

Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Vecchio F, Lizio R, Buttiglione M, Gheraldi C, Fracassi C, Eusebi F, Ferri R, Rossini MP. Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mid cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2009 vol 44 (1): 123-135

Babiloni C, Carducci F, Lizio R, Vecchio F, Baglieri A, Bernardini S, Cavedo E, Bozzao A, Buttinelli C, Esposito F, Giubilei F, Guizzaro A, Marino S, Montella P, Quattrocchi CC, Redolfi A, Soricelli A, Tedeschi G, Ferri R, Rossi-Fedele G, Ursini F, Scarscia F, Vernieri F, Pedersen TJ, Hardemark Hans-G, Rossini PM, Frisoni GB. Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping Article first published online: 14 FEB 2012* . DOI: 10.1002/hbm.22005

Bennett DA, Schneider JA, Bienais JL, et al. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*. 2004;23:325-335.

Besthorn C, Zerfass R, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Daniel S, Schreiter-Gasser U, Förstl H. Discrimination of Alzheimer's disease and normal aging by EEG data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*.1997; 103(2): 241-248.

Brasil – Portaria S.A.S./MS nº 843, de 06 de novembro de 2002 – Art. 1º Aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Demência por doença de Alzheimer – Rivastigmina, Galantamina e Donepezil – na forma de anexo desta portaria

Brenner RP, Reynolds III CF, Ulrich RF. Diagnostic efficacy of computerized spectral versus visual EEG analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 69(2):110-117.

Cantero JL, Atienza M, Gomez-Herrero G, Cruz-Vadell A, Gil-Neciga E, Rodriguez-Romero R, Garcia-Solis D. Functional integrity of talamocortical circuits differentiates normal aging from mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping* 2009; 30.12. 3944-n/a

Caramelli P, Herrera EJr, Nitrini R, O Mini-Exame do Estado Mental no diagnóstico de demência em idosos analfabetos. *Arq Neuropsiquiatr*.1999;57(1):57

Caramelli P, Teixeira AI, Buchpiguel CA, Hae Won Lee, Livramento JA, Fernandez LL, Anghinah R and group recommendations in Alzheimer's disease and vascular dementia of Brazilian Academy of Neurology. Diagnosis of Alzheimer disease's in Brazil - supplementary exams. *Dement Neuropsychol* 2011;5(3): 167-177

Cibils D. Dementia and qEEG (Alzheimer's disease). *Clin Neurophysiol* (Supplements-Advances in Clinical Neurophysiology) 2002;54:289-294.

Claus JJ, van Gool WA, Teunisse S, Walstra GJM, Kwa VIH, Hijdra A, Verbeeten Jr B, Koelman JHTM, Bour LJ, Ongerboer De Visser BW. Predicting survival in patients with early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9:284-293.

Claus JJ, Strijers RLM, Jonkman EJ, Ongerboer De Visser BW, Jonker C, Walstra GJM, Scheltens PH, van Gool WA. The diagnostic value of electroencephalography in mild senile Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 1999; 110:825-832.

Claus JJ, Ongerboer de Visser BW, Bour LJ, Walstra GJM, Hijdra A, Verbeeten Jr B., van Royen EA, Kwa VIH, van Gool WA. Determinants of Quantitative Spectral Electroencephalography in Early Alzheimer's Disease: Cognitive Function, Regional Cerebral Blood Flow, and Computed Tomography. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:81-89 (DOI: 10.1159/000017219).

Colom LV. Septal networks: relevance to theta rhythm, epilepsy and Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2006;96:609-623.

Davey MP, Victor JD, Schiff ND. Power spectra and coherence in the EEG of a vegetative patient with severe asymmetric brain damage. *Clin Neurophysiol* 2000;111(11): 1949-1954

Davies, P. and Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2(8000): 1403.

Dierks T, Perisic I, Frölich L, Ihl R, Maurer K. Topography of the quantitative electroencephalogram in dementia of Alzheimer type : Relation to severity of dementia. *Psych Research* 1991; 40(3):181-194.

Dierks T, Ihl R, Frölich L, Maurer K. Dementia of the Alzheimer type: Effects on the spontaneous EEG described by dipole sources. *Neuroimaging* 1993; 50(3):151-162

Doyle OM, Greene BR, Murray DM, Marnane L, Lightbody G, Boylan GB. The effect of frequency band on quantitative EEG measures in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007: 717-721.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekoski ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert F, Rossor M, Salloway S, Stern H, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6(8): 734-746.

Duffy FH, Burchfiel JL, Lombroso CT. Brain electrical activity mapping (BEAM): A method for extending the clinical utility of EEG and evoked potential data. *Ann Neurol* 1979;5(4):309-321.

Duffy FH, Albert L MS, McNulty G. Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of Alzheimer type. *Ann Neurol* 1984 (B); 16:439-448.

Ebersole SJ, Pedley TA. Current practice of clinical electroencephalography. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2002.

Edman A, Matousek M, Wallin A. EEG findings in dementia are related to the parietal lobe syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1995;6: 323-329.

Fakhoury T, Abou-Khalil B, Blumenkopf B. EEG changes in intrathecal baclofen overdose: a case report and review of the literature. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107(5): 339-342.

Fita IG, Enciu AM, Stanoiu BP. New insights on Alzheimer's disease diagnostic. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(3 Supl): 975-979.

Fonseca L, *Demência - Eletroencefalograma e Eletroencefalograma Quantitativo*. Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina 2008.

Furlan AJ, Henry CE, Sweeney PJ, Mitsumoto H. Focal EEG abnormalities in Heidenhain's variant of Jakob-Creutzfeldt disease. *Arch Neurol* 1981; 38(5): 312-314.

Galimberti D and Scarpini E. Genetics and biology of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Int J Clin Exp Med* 2010;3(2):129-143.

Gotman J, Gloor P, Ray WF. A quantitative comparison of traditional reading of the EEG and interpretation of computer-extracted features in patients with supratentorial brain lesion. *Electroencephogr. Clin. Neurophysiol.* 1975;38(6):623-639.

Gotman J. The use of computers in analysis and display of EEG and evoked potentials. In: Daly DD and Pedley AT (ED) *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1990; 51-84.

Grinberg LT, Ferretti REL, Leite REP, Farfel JM, Pacheco SP, Alho ATDiL, Grisoli RP, Matos HTM, Moreira EG, Balbino ES, Oliveira KC, Rosenberg S, Carvalho HB, Pasquallucci CAG, Saldiva PHN, Jascob Filho W, Nitrini R. Correlação clínico patológica na doença de Alzheimer em casuística de autópsia no Brasil. *Dementia and Neuropsychologia* 2007;1(4):356-360.

Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997;20(4): 154-159.

Jonkman J, Weerd AW, Poortvliet DCJ, Veldhuizen RJ, van Duijn H, Rozeman CAM, Laman Mal. Neurometrics in cerebral ischemia and uremic encephalopathy. *Brain Topogr* 1992; 4(4): 277-284.

Klass DW, Brenner RP. Electroencephalography of the elderly. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12:116-131.

Koenig T, Prichep L, Dierks T, Hubl D, Wahlund LO, John ER, Jelic V. Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2005;26(2): 165-171.

Korinthenberg R., Scheuring B, Boos J, Niemeyer C On the origin of EEG-slowing and encephalopathy during induction treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2002;39(6): 566-572.

Lehmann, D. Multichannel topography of human alpha EEG fields. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1971;31: 439-449.

Lehmann C, Koenig T, Jelic V, Prichep L, John RE, Wahlund LO, Dodge Y, Dierks T. Application and comparison of classification algorithms for recognition of Alzheimer's disease in electrical brain activity (EEG). *J Neurosci Methods* 2007;161:342-350.

Leuchter AF, Spar JE, Walter DO, Weiner H. Electroencephalographic spectra and coherence in the diagnosis of Alzheimer's-type and multi-infarct dementia. A pilot study. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(11): 993-998.

Leuchter AF, Cook IA, Newton TF, Dunkim J, Walter DO, Rosenberg-Thompson S, Lachenbruch PA, Weiner H. Regional differences in brain electrical activity in dementia: use of spectral power and spectral ratio measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87(6):385-393.

Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, Power MD, Lieberburg I, van Duinen SG, Bots GT, Luyendijk W, Frangione B. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science* 1990;248(4959): 1124-1126.

Llinas RR, Ribary U, Jenmonod D, et al. Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:15222-15227.

Lizio R, Vecchio F, Frisoni GB, Ferri R, Rodriguez G, Babiloni C. Electroencephalographic Rhythms in Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers Dis* 2011; 927573.

Locatelli T, Corsi M, Liberati D, Franceschi M, Comi G. EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106(3): 229-237.

Loeches MM, Trapero JQ, Gil P, Rubia FJ. Topography of mobility and complexity parameters of EEG in Alzheimer's disease. *Bil Psych* 1991; 30:1111-1121.

Loganovsky K N, Yuryev KL EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 2: quantitative EEG analysis in patients who had acute radiation sickness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16(1): 70-82.

Lopes da Silva FH Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79(2):81-93.

Lopes da Silva FH. EEG analysis: Theory and Practice. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH. *Electroencephalography* 3rd. Ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1993. 1097-1123.

Luccas FJC, Anghinah R, Braga NIO, Fonseca LC, Frochtengarten ML, Jorge MS, Kanda PAM. Recomendações para o Registro / Interpretação do mapeamento topográfico do EEG e potenciais evocados. *Arq. Neuropsiquiatr* 1999; 57:132-146.

Luckhaus C, Grass-Kapanke B, Blaeser I, Ihl R., Suppruian T, Winterer G., Zielasek J., Brinkmeyer J. Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(11):1148-1155.

Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.

Miyauchi T, Hagimoto H, Ishii M, Endo S, Tanaka K, Kajiwara S, Endo K, Kajiwara A, Kosaka K. Quantitative EEG in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurol Scand* 1994;89(1):56-64.

Moretti DV, Pievani M, Fracassi C, Binetti G, Rosini S, Geroldi C, Zanetti O, Rossini PM, Frisoni BG. Increase of theta/gamma and alpha3/alpha2 ratio is associated with amygdalo-hippocampal complex atrophy. *Journal of Alzheimer's disease* 2009 vol 17 (2): 349-357.

Mufson E, Counts SE, Perez SE, Ginsberg SD. Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Expert Rev Neurother* 2008;8(11):1703-1718.

Newton TF, Cook IA, Kalechstein AD, Duran S, Monroy F, Ling W, Leuchter AF. Quantitative EEG abnormalities in recently abstinent methamphetamine dependent individuals. *Clin Neurophysiol* 2003;114(3): 410-415.

Nielsen T, Montplaisir J, Lassonde M. Decreased Interhemispheric EEG Coherence during sleep in agenesis of the corpus calosum. *Eur Neurol* 1993;33:173-176.

Nitrini R, Caramelli P, Herrera E Jr, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, Anghinah R, Charchat-Fichman H, Porto CS, Carthery MT, Hartmann APJ, Huang N, Smid J, Lima EP, Takada LT, Takahashi DY. Incidence of dementia in a community dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18(4):241-246.

Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2005; 63(3-A):713-719.

Nuwer MR, Lehmann D, Lopes da Silva FH, Matsuoka S, Sutherling W, Vibert JF. IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91(1):1-5.

Nuwer MR. Quantitative EEG analysis in clinical settings. *Brain Topogr.*, 1996. 8(3):201-208.

Nuwer MR, Comi G, Emerson R, Fuglsang-Frederiksen A, Guérit JM, Hinrichs H, Ikeda A, Luccas FJC, Rappelsberger P. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1998, 106:259-261.

Popken R J, Kropveld D, Oosting J, RAFM C. Quantitative analysis of EEG power spectra in experimental hepatic encephalopathy. *Neuropsychobiology* 1983; 9(4):235-243.

Prinz PN, Vitiell MV. Dominant occipital (alpha) rhythm frequency in early stage Alzheimer's disease and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;73:427-432.

Pucci E, Belardinelli N, Cacchio G, Signorino M, Aneleri F. EEG power spectrum differences in early and late onset forms of Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 1999;110:621-631.

Raicher I, Takahashi DY, Kanda PAM, Nitrini R, Anghinah R. qEEG spectral peak in Alzheimer's disease. A possible tool for treatment follow-up. *Dementia & Neuropsychology* 2008; 2(1):9-12.

Rappelsberger P, Petsche H,. Probability mapping. Power and coherence analyses of cognitive processes. *Brain topogr* 1988;1:1:46-54

Reis IN, Fonseca LC- Reatividade à abertura dos olhos ao eletroencefalograma na doença de Alzheimer: relação com aspectos cognitivos. Anais do XV Encontro Científico da PUC-Campinas – 26 a 27 de outubro de 2010. ISSN 1982-0178.

Rodriguez G, Copello F, Vitali P, Perego G, Nobili F. EEG spectral profile to stage Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 1999;110(10):1831-1837.

Roses AD. A model for susceptibility polymorphisms for complex diseases: apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Neurogenetics* 1997;1(1): 3-11.

Saletu B, Anderer P, Paulus E, Grünberger J, Wicke L, Neuhold A, Fishhof PK, Litschauer G. EEG brain mapping in diagnostic and therapeutic assessment of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1991;5 Suppl 1: 557-575.

Saletu B, Paulus E, Grünberger J. Correlation maps: on the relation of electroencephalographic slow wave activity to computerized tomography and psychopathometric measurements in dementia . In: Maurer K, (ed). *Imaging of Brain in Psychiatry and related fielded*. Berlin:Springer-Verlag 1993; P.263-265.

Sandmann MC, Piana ER, Sousa DS, Bittecourt PRM. Eletroencefalograma digital com mapeamento em demência de Alzheimer e doença de Parkinson:estudo prospectivo controlado. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54(1):50-56.

Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res* 2011;221(2): 555-563.

Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes da Silva FH, Mesulam MM. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990; 76(6): 481-508.

Stieren E., Werchan WP., et al. FAD mutations in amyloid precursor protein do not directly perturb intracellular calcium homeostasis. 2010. *PLoS One* 5(8): e11992.

Stomrud E, Hansson O, Mintrón L, Blennow K, Rosén I, Londos E. Slowing of EEG correlates with CSF biomarkers and reduced cognitive speed in elderly with normal cognitive over 4 years. *Neurobiology* 2010; 31(2): 215-229.

Togo F, Cherniack NS, Natelson BH. Electroencephalogram characteristics of autonomic arousals during sleep in healthy men. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(12): 2597-2603.

Watanabe H, Koike Y, Takahashi A, Iguchi H. EEG changes during mental calculation, reverse recitation and association exercises in patients with DA. *Intern Med* 1993; 3 (2):87-93.

Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006;117(5): 935-951.

Wong PKH, Weinberg H, Bencivenga R. Introduction to brain topography. New York: Plenum Press, 1991;150-162.

Young, G B. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17(5): 473-485.

Apêndices

APÊNDICE A: Artigo submetido para publicação

Page 1 of 20

The World Journal of Biological Psychiatry

Index of Alpha/Theta ratio of the Electroencephalogram: a new marker for Alzheimer's disease.**Schmidt MT¹, Kanda PAM¹, Basile LFH^{2,5b}, Oliveira HL¹, Baratho R³, Demario JLC³, Jorge MS¹, Nardi AE⁴, Machado S⁴, Ianof J¹, Nitrini R^{1,5a}, Anghinah R^{1,5a}.***1-Referral Center for Cognitive Disorders of the Division of Clinical Neurology of the HCFMUSP**2- Laboratory of Psychophysiology, Faculdade da Saúde, UMESE; 3- Economy School – PUC-SP 4- Panic and Respiration Lab, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil; National Institute of Translational Medicine (INCT-TM); 5- Division of Neurology^a; Division of Neurosurgery^b, Department of Neurology of the University of São Paulo Medical School, Brazil***Corresponding author: Renato Anghinah anghinah@terra.com.br; Rua Itacolomi 333 / 83 ZP 01239 020 São Paulo-SP – Brazil
Telephone: 55 11 3120-6119
Fax number: 55 11 3258-8370****Number of words: 2425****Number of tables: 0****Number of figures: 3**URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/swbp> - e-mail: wfsbp@meduniwien.ac.at

The World Journal of Biological Psychiatry

Index of Alpha/Theta ratio of the Electroencephalogram: a new marker for Alzheimer's disease.

Journal:	<i>The World Journal of Biological Psychiatry</i>
Manuscript ID:	SWBP-2012-0119
Manuscript Categories:	Original Investigation/Summaries of Original Research
Date Submitted by the Author:	21-Dec-2012
Complete List of Authors:	Anghinah, Renato; University of São Paulo, Neurology Schmidt, Magali; University of São Paulo, Neurology Kanda, Paulo; University of São Paulo, Neurology Basile, Luis; University of São Paulo, Neurology; University of São Paulo Medical School, Oliveira, Helder; University of São Paulo Medical School, Demario, Jose; PUC SP, Baratho, Regina; PUC SP, Jorge, Mario; University of São Paulo, Neurology Machado, Sergio; UFRJ, Psychiatry; Institute of Applied Neuroscience (INA), Human Motor Control and Cortical Physiology Nardi, Antonio; Federal University of Rio de Janeiro, Laboratory of Panic and Respiration; UFRJ, Psychiatry Nitrini, Ricardo; University of São Paulo, Neurology Iano, Jéssica; University of São Paulo, Neurology
Keywords:	Alpha, Alzheimer's Disease, Theta, EEG, Logistic regression

SCHOLARONE™
Manuscripts

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/swbp> - e-mail: wfsbp@meduniwien.ac.at

APÊNDICE B: CAPPesq

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16/09/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0895/09**, intitulado: "**ESTUDO DA RELAÇÃO ALFA/TETA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL**" apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof.Dr. Ricardo Nitrini / Dr. Renato Anghinah**

Pesquisador (a) Executante: **Magali Taino Schmidt**

CAPPesq, 17 de Setembro de 2009

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice - Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 285190	
Projeto de Pesquisa ESTUDO DA RELAÇÃO ALFA/TETA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Diag.				Grupo Grupo III	Nível Diagnóstico
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica	
Unitermos Relação alfa/teta, Doença de Alzheimer, qEEG, demência					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 80	Total Brasil 80	Nº de Sujeitos Total 80	Grupos Especiais Portadores de incapacidade mental,		
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável Ricardo Nitritini			CPF 216.911.508-00	Identidade 363136	
Área de Especialização Neurologia			Maior Titulação Professor Associado	Nacionalidade Brasileira	
Endereço Rua Bartolomeu Feio, 560			Bairro Brooklin	Cidade São Paulo - SP	
Código Postal 04580-001	Telefone (011) 3288-9923 / (011) 3288-8584		Fax (011) 288-9923	Email nitritini@uol.com.br	
Termo de Compromisso Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: ____/____/____					
Assinatura					
Instituição Onde Será Realizado					
Nome HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo			CNPJ 60.448.040/0001-22	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Órgão NEUROLOGIA			Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço Rua Dr. Ovídio Pires de Campos N. 225			Bairro Cerqueira Cesar	Cidade São Paulo - SP	
Código Postal 05403010	Telefone (11) 3069-6442		Fax (11) 3069-6442	Email cappesq@hcnet.usp.br	
Termo de Compromisso Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Nome: _____ Data: ____/____/____					
Assinatura DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA UMBERTINA CONTI REED CHEFE DO DEPARTAMENTO					

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 20/08/2009. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

Voltar

IMPRIMIR

Anexo II

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DIRETORIA CLÍNICA
COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA - CAPPesq
CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Registro (uso reservado à Secretaria da CAPPesq)

Nº do Protocolo:

Tipo: Humanos

Instituto: ICHC

Registro on-line nº: 4706

Data de Entrada: 10/08/2009

Este projeto envolve:

Pacientes HCSim

Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa)Não

Documentos HC(Prontuários e Outros)Sim

Materiais estocados no HCNão

11. Título do Protocolo de Pesquisa

ESTUDO DA RELAÇÃO ALFA/TETA EM PACIENTES COM DOENÇA DE
ALZHEIMER PROVÁVEL

2. Palavras-chaves que caracterizam o assunto da Pesquisa

Relação alfa/teta, Doença de Alzheimer, qEEG, demência

3. Resumo do Protocolo de Pesquisa:

O eletroencefalograma é um exame não invasivo, de baixo custo e a relação alfa/teta é um parâmetro ainda pouco investigado no Brasil neste perfil de pacientes. Nesta proposta avaliaremos a análise espectral e a relação alfa/teta do eletroencefalograma, em vigília e repouso, de indivíduos adultos normais e com doença de Alzheimer provável (segundo os critérios do NINCDS-ADRDA) (Mckhann et al 1984) de intensidades leve a moderada conforme critérios do DSM III R (1987). Serão selecionados dois grupos de indivíduos, sendo 40 controles normais e 40 com doença de Alzheimer provável, de ambos os gêneros, com idade entre 50 e 85 anos. Os pacientes e os controles normais serão admitidos após aceite do consentimento livre e esclarecido assinado pelo participante ou seu responsável. Todos os participantes serão acompanhados no Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC) da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP e/ou no CEREDIC HCFMUSP. Para os registros do EEG quantitativo utilizaremos o equipamento digital da marca EMSA, com 32 canais, processador de 12 bits e frequência amostral de 200 Hz, com programa de análise capacitado a realizar estudos quantitativos do EEG e análise de coerência por transformação rápida de Fourier (FFT). A colocação dos elétrodos de escalpo (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, C3, C4, Cz, P3, P4, T5, T6, O1 e O2), seguirá as normas da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (sistema 10-20) (Jasper, 1958; Luccas et al., 1996) com referência bi - auricular unida. Esta referência foi sugerida como sendo tecnicamente a mais apropriada (Rapelsberger, 1989; Klass, 1993; Locatelli et al., 1998). O objetivo deste estudo será avaliar se a relação alfa/teta é um instrumento contribuinte para o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer.

4. Pesquisador Responsável:

Prof.Dr. Ricardo Nitrini / Dr. Renato Anghinah

<http://lattes.cnpq.br/4627329453693645>

Graduação: medicina

Vínculo: FMUSP

5. Pesquisador Executante:

Magali Taino Schmidt

<http://lattes.cnpq.br/1756059312849592>

6. Possui co-autores?

Não

7. Onde a Pesquisa será realizada?

Departamento: Neurologia

Disciplina: Neurologia Clínica

LIM: Nenhum

8. Existe entidade externa envolvida?

Não

9. Possui participação Estrangeira

Não

10. O projeto é multicêntrico

Não

11. Outros serviços/ divisões do HCFMUSP envolvidos na pesquisa

Não

12. Finalidade acadêmica da pesquisa e classificação

Mestrado

13. Investigação

Retrospectiva

14. Materiais e métodos

Prontuários de pacientes

Outros

eletrencefalograma

15. Gênero, classificação da Pesquisa

Clínica

16. Áreas temáticas previstas na Res. 196/96

Nenhuma das alternativas

17. Patrocínio

Não há patrocínio

18. Valor do financiamento

19. Cronograma de execução da pesquisa

Prazo: 48 meses

20. Assinaturas

Prof. Dr. Ricardo Nitrini
Professor Associado
Assinatura e carimbo do Investigador

Aprovado em 13 / 07 / 09.

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA

UMBERTINA CONTI REED
CHEFE DO DEPARTAMENTO
Assinatura e carimbo da Chefia
com data de aprovação
pelo Conselho do Departamento

Aprovado em 13 / 07 / 09.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ESTUDO DA RELAÇÃO ALFA/TETA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER PROVAVEL
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof.Dr. Ricardo Nitirini / Dr. Renato Anghinah
CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado / Pesquisador INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 17.011 / 60.147
PESQUISADOR EXECUTANTE: MAGALI TAINO SCHMIDT INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 26410
CARGO/FUNÇÃO: PESQUISADORA
UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica
2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO X ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 ANOS

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) "essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa. detectar alterações da atividade elétrica cerebral (avaliadas por eletroencefalografia), possivelmente relacionadas com o risco para a doença. O presente estudo tem como objetivo investigar tais alterações em indivíduos portadores de queixas de memória. Como grupo comparativo faremos as mesmas avaliações em indivíduos saudáveis. Esse estudo será realizado nos ambulatórios do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento e do Centro de Referência em distúrbios cognitivos do HC FMUSP.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros – Se você decidir participar, deverá se preencher uma ficha de histórico e avaliação clínica e você será submetido a um exame de eletroencefalografia quantitativa. O exame será realizado no setor de EEG do CEREDIC do Hospital das Clínicas com agendamento individual (hora marcada) e conduzido por profissionais da nossa equipe.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos; (estes exames não serão realizados)

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3- Não há riscos envolvidos no procedimento. Os desconfortos esperados são mínimos, inerentes à colocação dos eletrodos sobre a sua cabeça e ao tempo de permanência na sala de exame, até a conclusão do exame. Os eletrodos são fixados ao couro cabeludo por meio de touca própria do equipamento, sendo eventualmente necessária a aplicação de uma pasta condutora para melhorar o contato e a captação dos sinais elétricos. Essa pasta não é tóxica e será totalmente removida após conclusão do exame.

5 – Benefícios para o participante - Como não se trata de um eletroencefalograma convencional, não há benefício direto para o participante, pelo menos nesta fase do estudo. Trata-se de estudo experimental que pretende analisar pequenas variações na atividade elétrica cerebral, somente detectáveis pelo método quantitativo. Quando contabilizadas em uma grande amostra de indivíduos (normais e com problemas de memória), o método poderá identificar aqueles mais propensos a apresentarem uma doença no futuro. Portanto, é possível, mas não garantido, que os indivíduos com queixas de memória possam beneficiar-se dos resultados deste estudo no futuro. O nosso estudo visa ao diagnóstico precoce das doenças da memória e a um maior esclarecimento dos mecanismos biológicos responsáveis pelo seu aparecimento. De posse destes conhecimentos, espera-se conseguir no futuro melhores estratégias para o tratamento e prevenção das referidas doenças.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são os Prof.Dr. Ricardo Nitrini / Dr. Renato Anghinah e a pesquisadora executante Magali Taino Schmidt que poderão ser encontrados no endereço – Rua Arruda Alvim nº 206, telefone: 3086-1326 CEREDIC, e-mail- anghinah@usp.br Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Análise da Relação Alfa/Teta em pacientes com doença de Alzheimer provável". Eu discuti com o Dr. Renato Anghinah / Magali Taino Schmidt sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual. (Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____