



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO  
COMPORTAMENTO**

**MARÍLIA MARINHO DE LUCENA**

**ANÁLISE DA ENTROPIA DE PACIENTES EPILÉPTICOS REFROTÁRIOS COM E  
SEM DESCARGAS EPILEPTIFORMES**

**Recife  
2019**

**MARÍLIA MARINHO DE LUCENA**

**ANÁLISE DA ENTROPIA DE PACIENTES EPILÉPTICOS REFRACTÁRIOS COM E SEM DESCARGAS EPILEPTIFORMES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Área de concentração:** Neurociências

**Orientador:** Prof. Dr.: Marcelo Cairrão  
Araújo Rodrigues

**Coorientadora:** Profa. Dra. Kátia Karina  
Monte Silva

**Recife**

**2019**

Catálogo na fonte  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

L935a Lucena, Marília Marinho de.  
Análise da entropia de pacientes epiléticos refratários com e sem descargas epileptiformes / Marília Marinho de Lucena. – 2019.  
61 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2019.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Epilepsia. 2. Epilepsia resistente a medicamentos. 3. Eletroencefalografia. 4. Entropia. I. Rodrigues, Marcelo Cairrão Araújo (Orientadora). II. Título.

616.8 CDD (20.ed.) UFPE (CCS2019-278)

**MARÍLIA MARINHO DE LUCENA**

**ANÁLISE DA ENTROPIA DE PACIENTES EPILÉPTICOS REFRACTÁRIOS COM E SEM DESCARGAS EPILEPTIFORMES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Dissertação Aprovada em: 22/02/2019

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Profº Drº Wellington Pinheiro dos Santos**  
(Departamento de Física - UFPE)

---

**Profª. Dr. Otávio Gomes Lins**  
(Departamento de Neuropsiquiatria - UPE)

---

**Profº. Drº Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues**  
(Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFPE)

---

**Profª. Drª Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa**  
(Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFPE)  
Suplente

---

**Prof. Dr. Pedro Valadão Carelli**  
(Departamento de Física – UFPE)  
Suplente

Dedico este trabalho à Deus, por ter me oferecido a oportunidade de viver, evoluir a cada dia e conhecer todas as pessoas que citarei abaixo. Aos meus pais e irmãos pelo apoio e carinho oferecidos em todos os momentos da minha vida e principalmente neste.

## AGRADECIMENTOS

Um dos melhores momentos, sem dúvida, após trilhar este delicado, mas ao mesmo tempo um intenso caminho, é o agora. Agradecer é uma dádiva, pois nos leva a pensar com carinho naqueles que colaboraram, contribuindo de alguma forma para que atingíssemos nosso objetivo. Um caminho delicado, pelas nuances encontradas, que, por vezes, podem enevoar o pensamento, forte, pela enorme gama de conhecimento adquirido ao longo dele.

Por isso, deixo aqui meras palavras tentando transmitir todo o sentimento de gratidão que trago em mim.

A cada vitória o reconhecimento devido ao meu Deus, pois só Ele é digno de toda honra, glória e louvor. Senhor obrigada por mais uma vitória.

Aos meus pais, Maurílio Soares e Betanilda Marinho, pelo ensinamento, dos valores que regem a minha vida: o amor, a gratidão, o estudo e o trabalho. Especialmente à minha mãe, exemplo de força e honestidade, nunca me deixou desistir, mesmo longe pude sempre sentir seu amor incondicional, minha maior incentivadora e amiga.

Aos meus irmãos Moisés e Márcio Marinho, nossa união e amor foram sempre importantes em cada conquista da minha vida.

A minha avó, Maria Marinho, que com sua clareza e discernimento sempre me apoiou e aconselho em todas as etapas da minha vida.

Aos meus tios e tias, obrigada por acreditarem em mim, e fazer desse o nosso sonho, essa é uma vitória de todos nós. Aos meus primos, por todo o apoio e companheirismo de todos os momentos. Em especial a Marcília Soares e Mariana Medeiros, pelo acolhimento, apoio e carinho.

A todos os meus amigos, Aleson Pereira, Marie Borges, Vinicius Stayne, Ana Livia Lima, Isabel Sampaio, Rodrigo Andrade, que se fizeram presente garantindo todo apoio emocional e me incentivando principalmente a ser sempre o melhor que eu posso ser.

A Anne Nobrega, fonte constante de apoio, risadas, e bons conselhos. Você foi e continua sendo muito importante nesta caminhada.

A todos os meus professores, pela paciência, dedicação e ensinamentos disponibilizados nas aulas, cada um de forma especial contribuiu para a conclusão desse trabalho e conseqüentemente para minha formação acadêmica.

Este trabalho não seria possível sem o apoio de meus amigos dos Laboratórios de Neurodinâmica e Neurociência aplicada, Talita Verona, Jeniffer Albuquerque, Igor

Tchaikovsky, Adriana Baltar, Deborah Marques, Maíra e Karol. Agradeço pelos momentos de risadas, pela compreensão, paciência e todo conhecimento compartilhado.

Não posso deixar de lembrar da professora e amiga Suenny Fonseca, que com muito carinho me aconselhou e me deu força para continuar no caminho que decidi seguir. Sempre lembro de você, obrigada.

Ao meu orientador, professor Marcelo Cairrão, pela oportunidade de realizar esta pesquisa, e por todo o apoio, paciência, orientação e conversas que foram fundamentais na realização deste trabalho e que contribuíram muito para o meu crescimento pessoal e profissional. A minha coorientadora Kátia Monte Silva, pelo incentivo e apoio e me apresentar o universo da Neuromodulação.

Cabe também um agradecimento especial a uma pessoa que recentemente entrou em minha vida. Sua confiança, consideração e carinho me acolheram e me deram mais forças do que normalmente teria. Também dedico este trabalho a Isis Vilaça.

Ao CNPQ em parceria com a CAPES, às instituições Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Hospital das Clínicas de Pernambuco (HC-PE) e ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e ciências do comportamento da UFPE, por dar suporte, apoiar e possibilitar a realização desta pesquisa.

Aos profissionais do Hospital das Clínicas, Dr. Otávio Lins, Dra. Luciana Valença, Elaine, Marlene, sem o apoio de vocês não teríamos conseguido desenvolver este trabalho.

Convencida de que cada vitória alcançada resulta de esforços e envolvimento que vamos construindo ao longo do tempo, agradeço também a todos não citados, mas guardados, valorizados e lembrados no meu coração. Compartilho com VOCÊS esse MOMENTO!

“A persistência é menor caminho do êxito” (CHAPLIN, 1997, p. 118)

## RESUMO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns no mundo. Aproximadamente um terço dos pacientes é resistente ao esquema terapêutico proposto. O diagnóstico da epilepsia é realizado por neurologista experiente através de inspeção visual do eletroencefalograma. As descargas epileptiformes interictais (DEI) são considerados biomarcadores eletroencefalográficos da condição epilética. No entanto, um número expressivo de pacientes não apresenta essas descargas na avaliação do EEG ambulatorial, o que representa um enigma não resolvido na literatura. Não se sabe se registros eletroencefalográficos de pacientes epiléticos com ou sem DEI contém as mesmas propriedades gerais, ou diferem apenas quanto à presença ou ausência de DEI. Dado que o EEG possui a assinatura eletrofisiológica do tecido que o gerou, tal questão possui relevância, e pode vir a ser importante para a determinação de tratamentos. Ferramentas matemáticas estão sendo cada vez mais utilizadas tanto na pesquisa básica como a avaliação clínica. A entropia de sinais é um método estatístico que mensura o grau de desordem no sinal de EEG. Esta análise tem sido empregada pela literatura no contexto da epilepsia, em pacientes humanos e modelos animais, já que durante eventos epiléticos ocorre um aumento no sincronismo e consequente redução da desordem e da entropia. No entanto, até o presente momento, os registros de EEG de pacientes com ou sem DEI não foram comparados com respeito à sua entropia, e este é o objetivo do presente trabalho. Pacientes epiléticos refratários (n=16) foram recrutados no ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco, e submetidos à avaliação eletroencefalográfica. Dentre estes, 14 satisfizeram os critérios de elegibilidade sendo 04 apresentaram descargas epileptiformes interictais (G1) e 10 não apresentaram (G2). O registro eletroencefalográfico foi feito com 21 canais utilizando o sistema 10/20 e o protocolo de ativação (hiperventilação, fotoestimulação e sono) foi realizado para sensibilizar o paciente para o exame. Foi realizada também avaliação da qualidade de vida dos pacientes através do questionário QOLIE-31. A análise da entropia foi realizada no programa Matlab e a para o cálculo da estatística os dados foi utilizado o GraphPrisma através de testes estatísticos específicos. Na avaliação da entropia observou-se uma redução na entropia do G1 durante o sono comparado ao G2 ( $p=0,006$ ). Quanto a análise da entropia durante a hiperventilação e fotoestimulação a diferença não foi significativa. Na avaliação da qualidade de vida, o escore total do teste foi de  $41,95 \pm 2,8$ . Quanto aos domínios avaliados pelo teste, foi observado valores maiores nos quesitos de aspectos emocionais ( $63,33 \pm 3,3$ ) e efeitos adversos das drogas ( $54,38 \pm 6,3$ ), e valores reduzidos nos domínios de qualidade de vida global ( $34,79 \pm 4,0$ ), sociabilidade ( $36,18 \pm 7,3$ ) e aspectos cognitivos ( $37,65$

$\pm 6,4$ ). Em conclusão, apenas durante o período de sono a entropia dos pacientes com descargas epileptiformes interictais é menor do que os sem DEI, o que evidencia que há diferenças no EEG de pacientes com ou sem DEI. Tal fato pode implicar em formas diferenciadas de tratamento ou diagnóstico.

**Palavras-chave:** Epilepsia. Epilepsia resistente a medicamentos. Eletroencefalografia. Entropia.

## ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common neurological diseases in the world. Approximately one-third of patients are resistant to the proposed treatment. Seizure control or their reduction impact in life quality of patients. The diagnosis of epilepsy is performed by an experienced neurologist through visual inspection of the electroencephalogram. Interictal epileptiform discharges (IED) are considered electroencephalographic biomarkers of the epileptic condition. However, a significant number of patients do not present these discharges in the EEG assessment, which represents an unresolved puzzle in the literature. It is not known whether electroencephalographic records of epileptic patients with or without IED contain the same general properties, or differ only in the presence or absence of IED. Since the EEG has the electrophysiological signature of the tissue that generated it, this issue has relevance and may be important for the determination of treatments. Mathematical tools are increasingly being used in both basic research and clinical assessment. Signal entropy is a statistical method that measures the degree of disorder in the EEG signal. This analysis has been used by the literature in the context of epilepsy in human patients and animal models since during epileptic events there is an increase in the synchronism and consequent reduction of the disorder and the entropy. However, to date, the EEG records of patients with or without IEDs have not been compared with respect to their entropy, and this is the purpose of this work. Refractory epileptic patients ( $n = 16$ ) were recruited at the Neurology outpatient clinic of the Hospital das Clínicas of Pernambuco, and submitted to electroencephalographic evaluation. Of these, 14 met the eligibility criteria, of which 04 presented interictal epileptiform discharges (G1) and 10 did not present (G2). The electroencephalographic record was made with 21 channels using the 10/20 system and the activation protocol (hyperventilation, photostimulation, and sleep) was performed to sensitize the patient to the examination. The QOLIE-31 questionnaire was also evaluated for quality of life of the patients. The entropy analysis was performed in the Matlab program and for the calculation of the statistical data, the GraphPrisma was used through specific statistical tests. In the entropy evaluation, a reduction in G1 entropy during sleep compared to G2 ( $p = 0.006$ ) was observed. As for the entropy analysis during hyperventilation and photostimulation, the difference was not significant. In the assessment of the quality of life, the total score of the test was  $41.95 \pm 2.8$ . Regarding the domains evaluated by the test, higher values were observed in the aspects of emotional aspects ( $63.33 \pm 3.3$ ) and adverse drug effects ( $54.38 \pm 6.3$ ), and reduced values in the domains of global quality of life ( $34.79 \pm 4.0$ ), sociability ( $36.18 \pm 7.3$ ) and cognitive aspects ( $37.65 \pm 6.4$ ). In conclusion, only during the

sleep period the entropy of patients with IEDs is smaller than those without, which shows that there are differences in the EEG of patients with or without interictal IEDs. This may involve differential forms of treatment or diagnosis.

**Keywords:** Epilepsy. Drug resistant epilepsy. Electroencephalography. Entropy.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ritmos cerebrais: Ondas alfa, beta, teta e delta .....	21
Figura 2 - Principais anormalidades nos sinais eletrográficos.....	22
Figura 3 - Eletroencefalograma utilizado para os registros da pesquisa .....	31
Figura 4 - Representação do sistema 10/20 .....	32
Figura 5 - Escore da qualidade de vida dos grupos .....	36
Figura 6 - Entropia da hiperventilação dos pacientes epiléticos refratários que apresentaram e não apresentaram descargas epileptiformes .....	37
Figura 7- Entropia do sono dos pacientes epiléticos refratários que apresentaram e não apresentaram descargas epileptiformes .....	38
Figura 8- Comparação da entropia dos grupos nas faixas de frequência da fotoestimulação.....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>DEI</b>	Descargas epileptiformes interictais
<b>EEG</b>	Eletroencefalograma
<b>QOLIE-31</b>	Quality of Life in Epilepsy - 31
<b>ILAE</b>	<i>International League Against Epilepsy</i>
<b>DAE</b>	Drogas antiepilépticas
<b>HC</b>	Hospital das Clínicas
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre esclarecido

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>18</b>
2.1	EPILEPSIA .....	18
2.2	EEG E EPILEPSIA .....	20
2.3	ENTROPIA .....	25
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>28</b>
3.1	Objetivo Geral .....	28
3.2	Objetivos Específicos .....	28
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>29</b>
4.1	TIPO DE ESTUDO .....	29
4.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO .....	29
4.3	ASPÉCTOS ÉTICOS .....	29
4.4	PARTICIPANTES .....	30
4.5	DESENHO DA PESQUISA .....	30
4.6	MEDIDAS DE DESFECHO .....	31
<b>4.6.1</b>	<b>Desfecho primário</b> .....	<b>31</b>
<b>4.6.2</b>	<b>Desfecho Secundário</b> .....	<b>32</b>
<b>4.7</b>	<b>PROCESSAMENTO DE DADOS</b> .....	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	34
5.2	ENTROPIA DURANTE O PROTOCOLO DE ATIVAÇÃO .....	36
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>40</b>

<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>43</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>44</b>
	<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .</b>	<b>52</b>
	<b>APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE .....</b>	<b>54</b>
	<b>ANEXO A- QOLIE-31- QUALITY OF LIFE IN EPILEPSY .....</b>	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é caracterizada pela ocorrência de pelo menos uma crise epiléptica em consequência da atividade hiperexcessiva ou hipsíncronica de neurônios disfuncionais no cérebro com ou sem fatores desencadeantes conhecidos (BERG, 2010). E ainda pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição (FISHER et al., 2005).

O distúrbio epiléptico é frequente e acomete em torno de 5% da população mundial (INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 2017). Estima-se que um terço dos pacientes são refratários ao tratamento farmacológico e metade deles não podem se beneficiar da remoção cirúrgica do foco epiléptico (LEE; SHON; CHO, 2012).

A percepção do controle das crises ou sua redução e o impacto da doença na vida são fatores determinantes da qualidade de vida do indivíduo com epilepsia (SALGADO; SOUZA; 2001). A epilepsia afeta cada pessoa de forma diferente e quanto comparada com outras doenças crônicas tem um impacto maior na saúde mental social do que na física (SALGADO; SOUZA; 2001).

O diagnóstico da epilepsia é realizado por neurologista experiente através da observação de registros de eletroencefalograma (EEG) (TZALLAS et al., In: STEVANOVIC, 2012). As atividades cerebrais monitoradas através dos sinais de EEG apresentam marcadores da epilepsia chamados de descargas epileptiformes, divididos em dois estados, o ictal (durante a crise) e interictal (entre crises epilépticas, livres de convulsões). Os sinais presentes no período interictal são formados por chamadas de espículas, ondas agudas e Complexos espícula-onda (PEDLEY; MENDIRATTA; WALCZAK, 2003).

As descargas epileptiformes interictais são decorrentes de alterações da atividade base do cérebro devido a despolarizações hipsíncronicas de uma população de neurônios disfuncionais envolvidos em circuitos elétricos hiperexcitáveis (NIEDERMEYER, 2001). Essas descargas são elementos que permitem confirmar o diagnóstico de epilepsia dentro de um contexto clínico e classificar a doença a depender da projeção da atividade epileptiforme, além de fornecerem uma localização mais precisa se comparadas com as descargas ictais (PEDLEY; MENDIRATTA; WALCZAK, 2003). Porém, a probabilidade de capturar uma crise durante o exame de rotina de 20 minutos em paciente com uma crise por semana é de 1% (SUNDARAM et al., 1999), e cerca de 60% dos pacientes não apresentam descargas epileptiformes no período interictal (HAUSER; JOSEPHSON, 2015). No entanto, não é bem determinado se pacientes com ou sem espículas interictais possuem propriedades diferentes no registro eletroencefalográfico. Como este registro é uma assinatura do tecido que o gerou, tal pode influenciar no prognóstico e tratamento mais específico caso a caso.

Para tanto, foram criados protocolos de ativação que são realizados durante o registro do EEG na tentativa de desencadear anormalidades. Esses procedimentos geralmente incluem hiperventilação (3 a 4 minutos), fotoestimulação, sono e privação de sono durante a noite que antecede o exame (WALCZAK; JAYAKAR, 1997; HAUSER; JOSEPHSON, 2015). Alguns

autores consideram que o sono pode aumentar a frequência das descargas epileptiformes e inclusive prever sobre prognóstico cirúrgico (MALOW et al., 1997; FUJISAO, 2018).

O uso de ferramentas matemáticas neste campo tem crescido consideravelmente. A entropia de sinais é um exemplo de método utilizado para auxiliar no entendimento de outras anormalidades que não podem ser detectadas na inspeção visual.

Um dos aspectos interessantes de se usar técnicas de análise não linear sobre o EEG é a capacidade de se fazer reconstruções geométricas da dinâmica cerebral, tratando o cérebro como um sistema caótico (SAVIT et al. 2001; LE VAN QUYEN et al. 2001). Ou seja, é possível fazer inferências de como o cérebro funciona, como se dá a atividade isolada ou acoplada de cada um de seus “osciladores”.

A entropia de sinais está ligada ao grau de desorganização existente na fonte de informação. Quanto maior a desordem, maior o potencial de informação dessa fonte. Uma fonte que responda com uma única e mesma mensagem a toda e qualquer pergunta, não transmite informação, já que não há redução de incerteza. A literatura mostra que a entropia tem a capacidade de identificar a complexidade presente no sinal EEG usando técnicas computadorizadas, observando o grau de desordem do sinal Acharya et al. (2010). A literatura aceita que, tanto para pacientes humanos ou modelos animais, a presença de atividade epiléptica implica em hipersincronismo de atividade elétrica e redução de entropia (POLACK et al., 2007; AMOR et al., 2009)).

Apesar de ser comprovado que a entropia pode trazer novos conhecimentos sobre a fisiopatologia da epilepsia e complementar a avaliação clínica, e que a presença de descargas epileptiformes não são comuns ao exame de EEG interictal, ainda não se sabe se há uma diferença na entropia de sinais em pacientes que apresentam ou não descargas epileptiformes interictais.

Nossa hipótese é que existe diferença na entropia de registros eletroencefalográficos de pacientes com ou sem descargas epileptiformes interictais em todos protocolos de ativação.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 EPILEPSIA

A epilepsia é um importante problema de saúde pública. Estima-se que há em torno de 68 milhões de pessoas no mundo, com uma incidência de aproximadamente 50 novos casos por 100.000 habitantes (NGUGI et al., 2010; OMS, 2017). A morbidade dessa população é elevada, contribuindo para 0,7% da incapacidade ajustada por anos de vida (MURRAY et al., 2012), o que pode estar relacionada diretamente com as crises, com maior risco de traumatismos e lesões, ou indiretamente relacionado ao uso de medicamentos e impacto negativo na qualidade de vida (TEDRUS et al., 2013). A mortalidade também é aumentada, sendo duas a três vezes maiores que na população geral, e principalmente relacionada com a refratariedade das crises e etiologia sintomática (BELL et al., 2004).

A epilepsia é considerada uma condição neurológica crônica, caracterizada por crises epiléticas definidas como ocorrência transitória de sinais e sintomas de atividade anormal excessiva ou sincrônica dos neurônios, na ausência de fatores temporários e reversíveis como insultos tóxicos, metabólicos ou febris (FISHER et al., 2014). As manifestações clínicas dessa atividade anormal são refletidas a depender da origem cortical da descarga e para onde ela se propaga, além de variar de paciente para paciente (SANDER E HART, 1999).

A epilepsia pode ser considerada como um grupo de doenças que possuem diferentes mecanismos de ação, evolução, prognóstico, tratamento. Apresenta também diversas etiologias, dentre elas estão, as infecciosas, estruturais, autoimunes, genéticas, metabólicas ou desconhecidas (GUERREIRO et al., 2000; FISHER et al., 2014; FALCO WALTER et al., 2017).

A classificação das crises epiléticas é dada pela *International League Against Epilepsy* (ILAE) (2017), como de início focal, generalizado ou desconhecido, quando o início da crise não é presenciado. As crises de início focal acontecem quando as redes neuronais se limitam a somente um hemisfério e as de início generalizado, quando acometem os dois hemisférios. Outra forma de classificá-las é quanto à preservação ou não da consciência, chamadas perceptivas ou disperceptivas, respectivamente. Como também quanto à presença de sintomas motores como automatismos, crises atônicas, clônicas, espasmos epiléticos, crises hipercinéticas, mioclônicas, tônicas e sintomas não motores, como autonômicas, parada comportamental, cognitivas, emocionais e sensoriais. Outra descrição importante é a presença ou ausência de evolução para crise tônico-clônica bilateral (FISHER et al., 2017). Há também crises de ausência, em que o paciente não possui (ou possui muito pouca) manifestação motora, apresentando ponta-ondas 3Hz no EEG. (ILAE, 2017).

Acredita-se que a origem das crises está profundamente ligada a uma característica de hiperexcitabilidade e hypersincronismo de atividade do tecido neural (PENFIELD W.; JASPER H., 1954; COTA, 2009). Um nível originalmente fisiológico de atividade neural pode ser transformado em atividade neural excessiva em porções hiperexcitáveis do tecido por prováveis

mecanismos de retroalimentação positiva (MCNAMARA, 1994). As conexões neurais, por sua vez, formam redes reverberantes que são responsáveis por propagar esta atividade neural exacerbada para outras porções do encéfalo, sincronizando-as e sustentando-as (DOMINGUEZ *et al.* 2005; PINTO *et al.* 2005).

Apesar dos avanços no tratamento para o controle das crises, as drogas antiepilépticas (DAE's) continuam a ser o tratamento de escolha para a maioria das pessoas com epilepsias, estas são capazes de abolir ou reduzir a frequência das crises em cerca de 67% dos casos. Após um ano de tratamento medicamentoso, um entre dois pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tem o controle total das crises, um entre seis pacientes apresenta redução na frequência e um entre três não tem o controle das crises com as DAE's (ELGER; SCHMIDT, 2008).

A refratariedade é descrita por Kwan *et al.* (2010) como a persistência de crises epiléticas apesar do uso de duas drogas bem toleradas e apropriadas, em monoterapia ou associadas (politerapia), nos últimos doze meses ou um período três vezes maior que o período sem crises prévio a intervenção. A combinação ideal das DAEs na politerapia deve ser conseguida com drogas que possuem diferentes mecanismos de ação, índices terapêuticos maiores e menos efeitos colaterais em relação às demais, além de nenhuma ou pequena interação (GUERREIRO, 2006). Quando as medicações tradicionais falham na politerapia, pode-se, de acordo com a síndrome epilética, considerar o uso de politerapia com outras DAEs: clobazam, lamotrigina, topiramato e vigabatrina (GUERREIRO, 2006).

Um impacto negativo é gerado por essa refratariedade tanto na qualidade de vida do paciente, como também nos âmbitos sociais e laborais contribuindo para a ocorrência de comorbidades psiquiátricas (TEDRUS *et al.*, 2013).

A percepção do controle das crises ou sua redução e o impacto da doença na vida são fatores determinantes da qualidade de vida do indivíduo com epilepsia (SALGADO; SOUZA, 2001). A qualidade de vida tem sido nos últimos anos, considerada um indicador na avaliação da eficácia, eficiência e impacto de determinados tratamentos entre pacientes com doenças crônicas diversas. Além de ser uma avaliação do impacto físico e psicossocial de doenças ou incapacidades podem acarretar às pessoas e, que por isso, permite um melhor conhecimento do paciente e de sua adaptação ao problema do que outros indicadores (ZANNON; SEIDL, 2004).

A confirmação clínica do diagnóstico da epilepsia é realizada por neurologistas através da anamnese e a análise do eletroencefalograma. Este é uma importante ferramenta que pode ser utilizada para a confirmação clínica do diagnóstico, auxílio na definição do tipo de síndrome, apoio no planejamento de terapia medicamentosa e auxílio na decisão sobre a viabilidade cirúrgica (ASKAMP; VAN PUTTEN, 2014; FERNÁNDEZ-TORRE, 2010; SANEI; CHAMBERS, 2007).

## 2.2 EEG E EPILEPSIA

Há mais de 60 anos, o EEG é o exame realizado de maneira rotineira para o diagnóstico e seguimento dos pacientes com epilepsia (NIEDERMEYER, 2001). Os primeiros registros foram realizados por Richard Caton, em 1875, utilizando um galvanômetro e inserindo dois eletrodos sob o escalpo de um indivíduo, e Hans Berguer (1933). Desde então, o EEG tem sido usado para denotar a atividade neural elétrica do cérebro (SANEI; CHAMBERS, 2007).

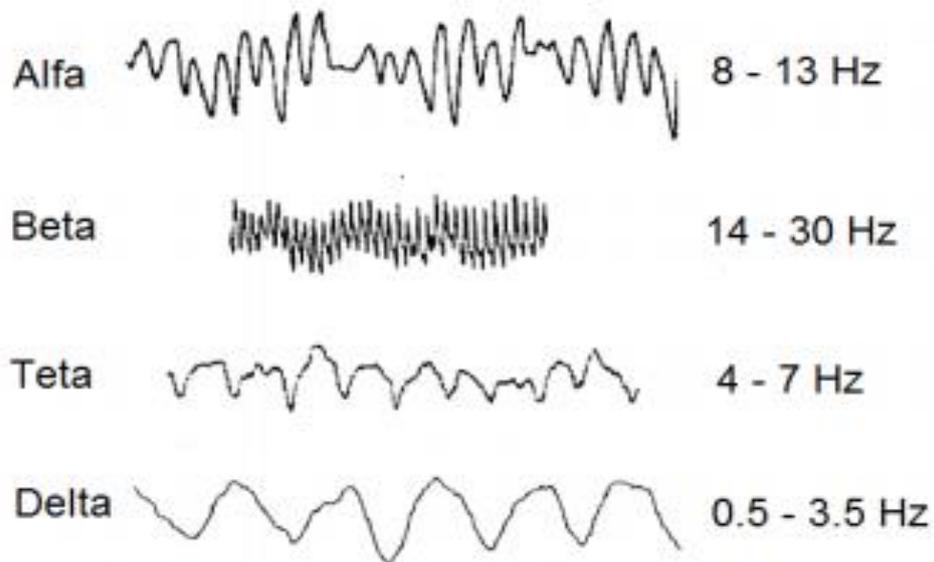
A técnica se baseia na captação da atividade elétrica extracelular de um grupo de neurônios corticais (potenciais de campo) secundários aos potenciais de membrana dos neurônios da região avaliada. Os potenciais de inibição pós sinápticos e potenciais excitatórios pós sinápticos produzem potenciais de campo na zona dendrítica e potenciais de polarização oposta na zona dos corpos celulares, produzindo um dipolo (sistema constituído de duas cargas de polaridade diferente, ou seja, sinais contrários separadas por determinada distância) (NIEDERMEYER, 2001).

Na camada III e V do córtex cerebral existem neurônios piramidais, posicionados em forma de paliçada, de forma paralela a superfície do escalpo que geram a atividade elétrica captada pelo EEG. O campo elétrico produzido por estes neurônios funciona como um dipolo orientado em ângulo reto em relação à superfície cortical, chamado dipolo radial, o tipo mais frequente de dipolo registrado ao EEG. Existem ainda o dipolo horizontal (ou tangencial), que está disposto de maneira paralela a superfície e o dipolo diagonal. (MONTENEGRO et al, 2011) As correntes elétricas geradas por essa atividade cerebral cortical se apresentam como um gráfico de amplitude (voltagem, aferido em microvolts) x tempo (em milissegundos). (OLEJNICZAK, 2006) Dessa forma, o registro do campo elétrico no escalpo mostra as ondas de atividade cerebral.

Nesse contexto, existe uma atividade registrada de forma contínua no EEG, que é a chamada atividade de base do EEG. O EEG superficial (de escalpo) em seres humanos, em relação às suas características, ocupa uma banda em frequência de 0 a 100 Hz e uma faixa de amplitudes de 2 a 200  $\mu$ V. No entanto, de forma geral, o sinal concentra-se entre 0,5 e 60 Hz com amplitude média de 50  $\mu$ V (SCHOMER; SILVA, 2011).

Estes padrões possuem uma relativa regularidade em frequência, morfologia e amplitude, ou seja, o espectro de frequências do EEG é normalmente subdividido em faixas de frequência que podem estar relacionadas a diversos estados físicos e comportamentais (SANEI; CHAMBERS, 2007). As principais faixas de frequências são as ondas alfa, beta, teta e delta (ver Figura 01) (WEBSTER, 2010).

Figura 1 - Ritmos cerebrais: Ondas alfa, beta, teta e delta.



Fonte: adaptado por Webster (2010).

As ondas alfa são vistas com maior intensidade na região occipital, sendo mais observadas quando acordado, relaxado e com os olhos fechados. Ocorrem na faixa de 8 a 13 Hz. As ondas beta são geralmente encontradas em adultos normais, durante a vigília, ocorrem na faixa de 14 até 30 Hz, sendo focalizadas nas regiões parietal e frontal. Existem dois subtipos: beta I e beta II. As ondas beta I são afetadas pela atividade mental do paciente, e as ondas beta II surgem durante uma intensa ativação do sistema nervoso central. As ondas teta possuem frequências de 04 até 07 Hz presentes nas regiões parietal e temporal, principalmente em crianças e adultos. Típicos de estágio do sono. Finalmente, as ondas delta têm frequências menores a 3,5 Hz e comum em crianças, principalmente em recém-nascidos, em estado de sono profundo. Pode-se ressaltar que a presença desta onda em adultos sob estado de alerta pode indicar anormalidades (WEBSTER, 2010).

Os artefatos são outras formas de atividade elétrica que aparecem no registro EEG, os quais podem ser de origem fisiológica (contração do escapo, piscadas palpebrais, movimentação da língua, etc.) e não fisiológica (interferência elétrica externa, mau funcionamento do aparelho de gravações de EEG (MONTENEGRO et al., 2001).

Algumas anormalidades podem ser vistas no EEG de pacientes com epilepsia, estas se apresentam em dois momentos, as anormalidades registradas durante a crise epiléptica, chamada de atividade ictal e a atividade inter-ictal, são sinais anormais que ocorrem entre as crises epilépticas. Devido à grande dificuldade de obter gravações Ictais (durante a crise), a análise diagnóstica é comumente realizada nos períodos Inter-Ictais (TZALLAS et al. In: STEVANOVIC, 2012).

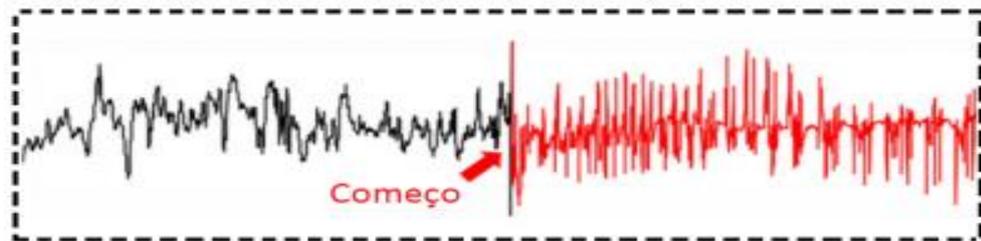
Na figura 02 apresentam-se as principais anormalidades de cada atividade. A atividade interictal é marcada por descargas epileptiformes, chamadas de espículas, ondas agudas e Complexos espícula-onda. Elas possuem grande variabilidade morfológica, e para identificá-las é preciso o conhecimento de alguns critérios e características (PASTOR, GARCIA e ORTEGA, In: STEVANOVIC, 2012; MONTENEGRO et al., 2001). As descargas devem ser

claramente diferenciadas da atividade normal de fundo, com uma duração maior ou menor, que deve estar entre 20 e 70ms nas espículas e entre 70 e 200ms nas ondas agudas; Elas possuem uma ascensão aguda e descida lenta, mostrando assimetria entre os dois lados da onda; É sempre seguida de uma onda lenta, sendo geralmente bifásica ou trifásica, enquanto outros paroxismos podem ser apenas monofásicos (PASTOR, GARCIA e ORTEGA, In: STEVANOVIC, 2012; MONTENEGRO et al., 2001).

Figura 2 – principais anormalidades nos sinais eletrográficos.

**a) Ictal**

A imensa maioria dos pacientes apresenta este tipo de marcador eletrofisiológico durante as crises. Durante a crise epiléptica; gravações de longa duração; ondas polimórficas.



**b) Inter-ictal**

Alguns pacientes apresentam este tipo de marcador no período entre uma crise epiléptica e outra (intercrise). Entre crises epilépticas; Gravações de curta duração; Transientes ocasionais.



Fonte: Adaptado de Tzallas *et al.*, In: Stevanovic (2012)

As descargas são ocasionadas por alterações na atividade de base do cérebro devido a neurônios anormais envolvidos no circuito elétrico hiperexcitável que despolarizam de forma hipsincrônica (NIEDERMEYER, 2001).

**c) Pacientes epilépticos sem eventos interictais**

Alguns pacientes sabidamente epilépticos não apresentam descargas interictais identificáveis no EEG. Há poucos trabalhos na literatura dedicados a este fenômeno, e os neurologistas geralmente recomendam que a visualização de espículas interictais é facilitada durante os com ou sem a presença de espículas (GROUILLER et al. 2011). Geralmente se considera que os pacientes podem até apresentar o fenômeno, mas em locais não cobertos pelos

eletrodos, e sua visualização é que seria comprometida. No entanto, há apenas um trabalho dedicado exclusivamente à comparação entre pacientes trabalho argumenta sobre a grande importância em se ter a correlação entre o EEG e mudanças hemodinâmicas em pacientes epiléticos candidatos à cirurgia. Pacientes sem espículas podem apresentar mudanças hemodinâmicas não correlacionadas com a epilepsia. Isso dificulta muito a determinação do local exato para a ressecção do tecido, e representa, portanto um risco ao paciente e um desafio à equipe médica. A não determinação do local exato do foco epilético pode levar a à ressecções infrutíferas e perigosas. Ainda o grupo de Grouiller demonstra que conseguiu chegar a uma solução para o problema, mas que envolve registros de EEG de longa duração, e simultânea determinação de mudanças hemodinâmicas com o uso de ressonância magnética funcional. Mesmo esta solução ainda apresenta limitações quanto ao custo e disponibilidade dos equipamentos para a maioria dos pacientes epiléticos, sobretudo em países em desenvolvimento.

Neste contexto, são importantes que sejam desenvolvidas ferramentas acessíveis e acuradas, para a comparação entre cérebros epiléticos com ou sem a presença de espículas interictais.

Em experimentos é possível registrar a presença de espículas ao EEG em neurônios próximos a focos gerados por penicilina pela produção de potencial de despolarização paroxística. Em seguida, há um período de hiperpolarização, ou seja, a atividade é inibida, tudo isso registrado no EEG de escalpo como as ondas lentas. Os neurônios dessas áreas sofrem intensa modificação com mudança de potenciais de membrana de  $-85\text{mV}$  a  $+30\text{mV}$ . Nesse caso, observa-se dois mecanismos ligados ao início e a propagação do evento epilético, no início, há potenciais de ação repetitivos, de despolarização sustentada e hipsincronização. Essa atividade é detectada como espícula. Como o pólo negativo do dipolo geralmente aponta para a superfície do córtex, a detecção é uma espícula negativa. As poliespículas são formadas quando esse ciclo se repete até o ponto em que haja a inibição neuronal e supressão. A hiperpolarização é um mecanismo inibidor, caso ela seja vencida, pode haver recrutamento de neurônios circunvizinhos com propagação da alteração epileptiforme/crise (WITTE, 1994).

No contexto clínico são as descargas epileptiformes, que permitem confirmar o diagnóstico de epilepsia e classificar a doença a depender da projeção da atividade epileptiforme (PEDLEY; MENDIRATTA; WALCZAK, 2003). Elas são consideradas biomarcadores da base fisiopatológica da condição epilética. Muitos consideram que ocorrência de atividade epileptiforme interictal no EEG de rotina é preditor de refratariedade (MILLER; GOTMAN, 2008).

Segundo as diretrizes da Sociedade Americana de Neurofisiologia Clínica (AMERICAN CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY SOCIETY, 2006a, 2006b, 2006c, 2008), o EEG superficial é o mais indicado para aquisição de rotina, que é um registro ambulatorial com duração de 20 minutos, como o EEG de longa duração, que consiste em um registro normalmente com duração no mínimo de 24 horas para a confirmação clínica de diagnóstico de epilepsia (PANAYIOTOPOULOS, 2010).

Outras importantes recomendações realizadas referem-se à utilização e montagem dos eletrodos. Os eletrodos são dispostos de acordo com o sistema 10/20 (Figura 03), e são

necessários no mínimo 21 eletrodos (WEBSTER, 2010; MONTENEGRO et al., 2001). Quanto à montagem para aquisição dos registros deve ser do tipo referencial. Este tipo de montagem é indicado para a aquisição desses registros, pois o processo de aquisição dos potenciais elétricos de cada um dos eletrodos é realizado em relação a um mesmo ponto referencial. Desta forma, permite-se que os registros possam ser visualizados posteriormente em diferentes tipos de montagem como, por exemplo, a montagem bipolar, na qual o potencial elétrico do sinal adquirido é resultado da diferença de potencial entre pares de eletrodos (PANAYIOTOPOULOS, 2010).

O EEG ainda possui atualmente sistemas digitais que permitem a reconstrução e a exibição do EEG em qualquer formato desejável, além de poder ser manipulado para realizar uma análise mais detalhada; Estes sistemas ainda permitem a utilização das técnicas computadorizadas para detectar determinadas anormalidades. Em geral, é realizado o registro do EEG ambulatorial procedimentos de ativação na tentativa de desencadear anormalidades, pois eles aumentam a sensibilidade ao exame, utilizando de métodos que diminuem o limiar para gerar crises. Esses procedimentos geralmente incluem hiperventilação (3 a 4 minutos), fotoestimulação com diversas faixas de frequências divididas em eventos de 10 segundos seguidos de intervalo, sono e privação de sono durante a noite que antecede o exame (WALCZAK; JAYAKAR, 1997; HAUSER; JOSEPHSON, 2015). Esses métodos, em especial a privação de sono pode aumentar as chances de ocorrência das descargas interictais no EEG independentemente da síndrome epiléptica, contribuindo para melhorar a sensibilidade no diagnóstico da epilepsia (VAUGHN; ALI, 2012; GIORGI, et al., 2013).

O mecanismo pelo qual a privação de sono leva à ativação do surgimento de descargas epileptiformes interictais ainda não foi totalmente esclarecido. O desequilíbrio entre os mecanismos excitatórios e inibitórios cerebrais podem ser um dos possíveis efeito ativador (WALCZAK; JAYAKAR, 1997).

A relação entre sono e epilepsia é complexa e recíproca. O sono pode ativar a ocorrência de descargas epileptiformes em algumas síndromes epilépticas. O sono NREM e o sono REM, possuem elementos fisiológicos e efeitos distintos as descargas epileptiformes interictais. As descargas aumentam durante o sono NREM, mais especificamente durante os estágios 1 e 2 (NREM1 e NREM2)(DEWOLFE et al., 2013), enquanto são suprimidas no sono REM (DIAZ-NEGRILLO, 2013). A ocorrência das descargas interictais no sono NREM é facilitado através de oscilações síncronas de neurônios corticais gerando fusos do sono, complexos-K e ondas lentas, promovendo, assim, a propagação das descargas (DIAZ-NEGRILLO, 2013). Já no sono REM há o aumento da atividade colinérgica resulta em uma dessincronização neuronal própria desse estágio. A atividade dessincronizada diminui a probabilidade de um somatório espacial e temporal de uma despolarização espontânea diminuindo, dessa forma, a propagação das descargas interictais. Outras prováveis causas da diminuição do surgimento de descargas interictais durante o sono REM são o aumento da atividade GABAérgica e a atonia que ocorrem durante esse estágio do sono (DIAZ-NEGRILLO, 2013; HALASZ, 2013).

O uso de técnicas lineares no domínio do tempo, como amplitude, número de espículas e medidas estatísticas têm se mostrado eficazes em detectar, mais do que propriamente em antecipar, a atividade ictal. Entretanto, Litts et al. (2001), utilizando o cálculo de energia

acumulada, conseguiram antecipar crises em seres humanos em até 50 minutos. Esses resultados demonstram como a busca de novas ferramentas de análise é importante para acrescentar nas técnicas utilizadas na clínica atualmente.

Apesar da avaliação clínica e corriqueira do EEG ser realizada através de inspeção visual, o uso de ferramentas matemáticas neste campo tem crescido consideravelmente (PLUMMER et al., 2010).. A análise quantitativa dos registros eletroencefalográficos para contagem automatizada do número de espículas, ou então, a transformação do registro para o domínio da frequência (análise espectral), permitem que se conheça mais a fundo a informação contida no registro, em níveis e especificidade jamais atingida pela simples inspeção visual. Este tipo de abordagem é denominada genericamente como EEG quantitativo (EEGq) (PLUMMER et al., 2010). Há diversos tipos de transformações matemáticas aplicáveis aos registros, dependendo da pergunta e do interesse do pesquisador ou clínico. Mas um tipo de cálculo que tem se mostrado muito útil e interessante é o da desordem ou ordem presente no sinal. Este cálculo é denominado como entropia do sinal.

### 2.3 ENTROPIA

Sinais biológicos são os sinais complexos resultantes de alguns processos fisiológicos complexos no corpo [OYUANG et al, 2013]. Sinais complexos são sinais que possuem algumas propriedades entre sinais periódicos e sinais aleatórios. Esses sinais são analisados usando vários pontos de vista, como abordagens fractais, entrópicas ou caóticas (AMOR et al. 2009).

A entropia é originária de estudos de termodinâmica, foi introduzida para caracterizar o grau de desordem de um sistema. O conceito de entropia adotado por Shannon (1948) foi responsável por aplicações de relevância em diversos campos de investigação científica, embora seu trabalho tenha se destacado mais pela medida de quantificação de entropia que propôs, cujas propriedades despertaram o interesse em outras áreas (MATTOS, 2002).

Shannon (1948) baseado na teoria das probabilidades publicou o artigo “The Mathematical Theory of Communication”, onde os principais objetivos eram descobrir as leis as que regulavam a capacidade de sistemas transmitirem, armazenarem e processarem a informação. Alguns dos problemas abordados por Shannon estão relacionados com a descoberta de melhores métodos para utilizar os sistemas de comunicação existentes e as melhores formas de separar a informação desejada (sinal) da informação desprezível (ruído).

Shannon propôs uma forma de medir a informação contida em um evento probabilístico, baseada na tradicional expressão da entropia de Boltzmann (1986). Foi o primeiro cientista que relacionou entropia e informação. Em seu modelo de comunicação (fonte-canal-receptor), a quantidade de informação transmitida em uma mensagem é função da previsibilidade da mensagem, ou seja, independentemente da mensagem, a quantidade de informação está relacionada à possibilidade da mensagem ocorrer. Se essa probabilidade for pequena, a mensagem contém muita informação, caso contrário, se ela for possível, então conterá pouca informação (SHANNON, 1948).

Logo, a informação está inversamente relacionada com a probabilidade de ocorrência, nasce assim um novo conceito de entropia proposta por Shannon. Desse modo, a noção de entropia está ligada ao grau de desorganização existente na fonte de informação. Quanto maior a desordem, maior o potencial de informação dessa fonte. Uma fonte que responda com uma única e mesma mensagem a toda e qualquer pergunta, não transmite informação, já que não há redução de incerteza (CARDOSO, 2010).

A entropia de sinais é um método estatístico que mensura o grau de desordem no sinal de EEG. Esta análise tem sido empregada pela literatura no contexto da epilepsia, em pacientes humanos e modelos animais, já que durante eventos epiléticos ocorre um aumento no sincronismo e conseqüente redução da desordem e da entropia (ACHARYA et al., 2010).

Várias medidas baseadas na entropia têm sido usadas para quantificar e entender melhor as complexidades do EEG que diferem entre e durante episódios convulsivos (NICOLAOU; GEORGIU, 2012). A literatura mostra que a entropia tem a capacidade de identificar a complexidade presente no sinal EEG usando técnicas computadorizadas (GOTMAN et al., 1997; ANDRZEAK, 2007). Acharya et al. (2010) usaram diferentes características de entropia (entropia aproximada, entropia de amostra, entropia de fase, entropia de Shannon, entropia de Renyi e entropia de HOS) para o diagnóstico de epilepsia usando sinais de EEG. Sharma et al. (2015) classificaram os focais e não focais de epilepsia EEG usando Shannon, Renyi, entropias aproximadas e de amostra extraídas das funções do modo intrínseco extraídas dos sinais de EEG com uma precisão de 87%. Ocak (2009) encontrou diferença significativa entre os valores de entropia dos indivíduos epiléticos e normais, e isso permitiu a detecção de convulsões com mais de 96% de precisão.

A cálculo de entropia utilizada nesta pesquisa se refere a diferença de entropias. Shannon (1948) descreve que há uma diferença importante entre as entropias contínuas e discretas. No caso discreto, a entropia mede de maneira absoluta a aleatoriedade da variável chance. No caso contínuo, a medição é relativa ao sistema de coordenadas. Se mudarmos de coordenadas, a entropia geralmente mudará. Assim, a nova entropia é a entropia antiga menos o logaritmo esperado do jacobiano. No caso contínuo, a entropia pode ser considerada uma medida de aleatoriedade em relação a um padrão assumido, a saber, o sistema de coordenadas escolhido com cada pequeno elemento de volume  $dx_1 \dots dx_n$  com peso igual. Quando alteramos o sistema de coordenadas, a entropia no novo sistema mede a aleatoriedade quando elementos de volume iguais  $dy_1 \dots dy_n$  no novo sistema recebem peso igual (SHANNON, 1948).

Apesar dessa dependência do sistema de coordenadas, o conceito de entropia é tão importante no caso contínuo quanto no caso discreto. Isso se deve ao fato de que os conceitos derivados de taxa de informação e capacidade de canal dependem da diferença de duas entropias e essa diferença não depende do quadro de coordenadas, sendo que cada um dos dois termos é alterado na mesma quantidade. A entropia de uma distribuição contínua pode ser negativa (SHANNON, 1948). A escala de medições define um zero arbitrário correspondente a uma distribuição uniforme sobre um volume unitário. Uma distribuição que é mais confinada do que isso tem menos entropia e será negativa. As taxas e capacidades serão, no entanto, sempre não-negativas (SHANNON, 1948).

Está comprovado na literatura que as ferramentas matemáticas podem complementar e trazer novas informações sobre a fisiopatologia da epilepsia, complementando a análise clínica podendo trazer novas visões pra compreender a epilepsia. As descargas epilipetiformes são marcadores eletroencefalográficos de diagnóstico da epilepsia. Apesar da entropia ser uma técnica bem aceita na análise da epilepsia, tendo especificidade alta, ainda há uma necessidade de estudos que abordem a diferença na entropia de pacientes que apresentam ou não descargas epileptiformes interictais no registro de EEG.

### **Justificativa e hipótese**

Nossa hipótese é que será evidenciada diferença na entropia dos pacientes que apresentam descargas epileptiformes interictais dos pacientes que não apresentam essas descargas em todos protocolos de ativação. Os conhecimentos adquiridos com esta pesquisa poderão ser futuramente utilizados no diagnóstico clínico e de novas abordagens no tratamento das epilepsias, bem como servir de subsídios para novas pesquisas.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a entropia dos sinais eletrográficos de pacientes que apresentam descargas epileptiformes interictais e os que não apresentam.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a qualidade de vida dos pacientes epiléticos refratários com e sem descargas epileptiformes interictais;
- Comparar a entropia dos sinais eletrográficos de pacientes epiléticos refratários que apresentam descargas epileptiformes e os que não apresentam durante a hiperventilação, sono e fotoestimulação.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo do exploratório do tipo analítico, com abordagem qualitativa-quantitativa.

### 4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A coleta da pesquisa foi realizada no Hospital das Clínicas de Pernambuco HC-UFPE – Ambulatório de Neurologia, e a análise foi feita no Laboratório de Neurodinâmica - setor de Fisiologia, entre o período de novembro de 2017 e outubro 2018.

### 4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi conduzido respeitando as diretrizes da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e a Declaração de Helsinki de 1964. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE antes do início da pesquisa. Os voluntários foram informados dos objetivos e procedimentos, assim como a respeito dos riscos e benefícios, e que podiam interromper as avaliações a qualquer momento, sem a necessidade de maiores explicações.

As informações obtidas através de questionários, entrevistas, exames e prontuários são confidenciais, não houve de forma alguma identificação do voluntário. Todos os dados foram armazenados em arquivo pessoal dos pesquisadores em um período mínimo de cinco anos.

Para minimizar a chance de qualquer dano ao paciente, faz-se saber que havendo qualquer alteração ou desconforto por parte do voluntário, o procedimento seria interrompido e quando necessário, a equipe de saúde está apta para intervir. Em ambos os casos há os riscos de constrangimento frente às perguntas, mas tal foi minimizado pelo uso de sala reservada para tal.

Os profissionais durante as intervenções ou em possíveis intercorrências foram paramentados com itens de proteção individual que minimizem o risco de contaminação por exposição a fluídos corporais.

Todos os registros de EEG foram realizados no Hospital das Clínicas da UFPE, havendo médicos e enfermeiros em prontidão para atendimento emergencial. E, em caso de detecção de atividade anormal dos registros elétricos, o voluntário foi conduzido ao serviço de ambulatório subsequente, dando continuidade o tratamento. Aos voluntários, não houve qualquer tipo de pagamento ou premiação pela sua participação no estudo. Como benefícios desta pesquisa encontram-se também o conhecimento adquiridos que poderão ser futuramente utilizados no

diagnóstico clínico e de novas abordagens no tratamento das epilepsias, bem como servir de subsídios para novas pesquisas.

#### 4.4 PARTICIPANTES

Os participantes foram recrutados do Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco HC/UFPE. A amostra foi composta por 16 voluntários, de ambos os sexos. Destes 16 voluntários, 02 foram excluídos, pois não conseguiram finalizar a rotina do exame, 10 voluntários não apresentaram descargas epileptiformes em nenhum momento do exame, e 04 voluntários apresentaram descargas. Em seguida, os pacientes foram divididos em dois grupos, Grupo 1 (G1), pacientes que apresentaram descargas epileptiformes (n=04); e Grupo 2 (G2), pacientes que não apresentaram descargas (n=10).

Como critério de inclusão está sendo considerados os participantes que tinham diagnóstico clínico de Epilepsia, acima de 18 anos, e que tinham refratariedade ao tratamento medicamentoso. Foram excluídos da pesquisa os participantes que não conseguiram realizar algum dos protocolos do exame; e que não tinham disponibilidade para estarem presentes nas avaliações.

#### 4.5 DESENHO DA PESQUISA

Considerando o cronograma de execução da pesquisa e respeitando as diretrizes do Conselho Nacional de Saúde, e após lerem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no HC-UFPE, os pacientes foram convidados a responder o questionário de avaliação (questionário semiestruturado, QOLIE-31). Em seguida retornaram em um dia pré-agendado, para dar início à rotina de avaliação eletroencefalográfica. Todo o protocolo foi realizado no Setor de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFPE.

Nos dias das avaliações do EEG os participantes estavam em privação de quatro horas de sono para realizar o protocolo de ativação. Todos os pacientes mantiveram os medicamentos em uso

Para as sessões, os participantes foram acomodados confortavelmente em cadeiras na sala com atenuação sonora e luminosa.

## 4. 6 MEDIDAS DE DESFECHO

### 4.6.1 Desfecho Primário

Para o desfecho primário foi mensurada a entropia do sinal eletroencefalográfico dos pacientes com epilepsia refratária em todo o protocolo de ativação. Como medidas para a avaliação desse desfecho foi usado o Eletroencefalograma (EEG).

Para aquisição dos dados eletrográficos foi usado o EEG digital NEURON-SPECTRUM-4/EP (figura 03), à taxa de amostragem de 500 Hz, filtro passa altas 0,1 Hz.

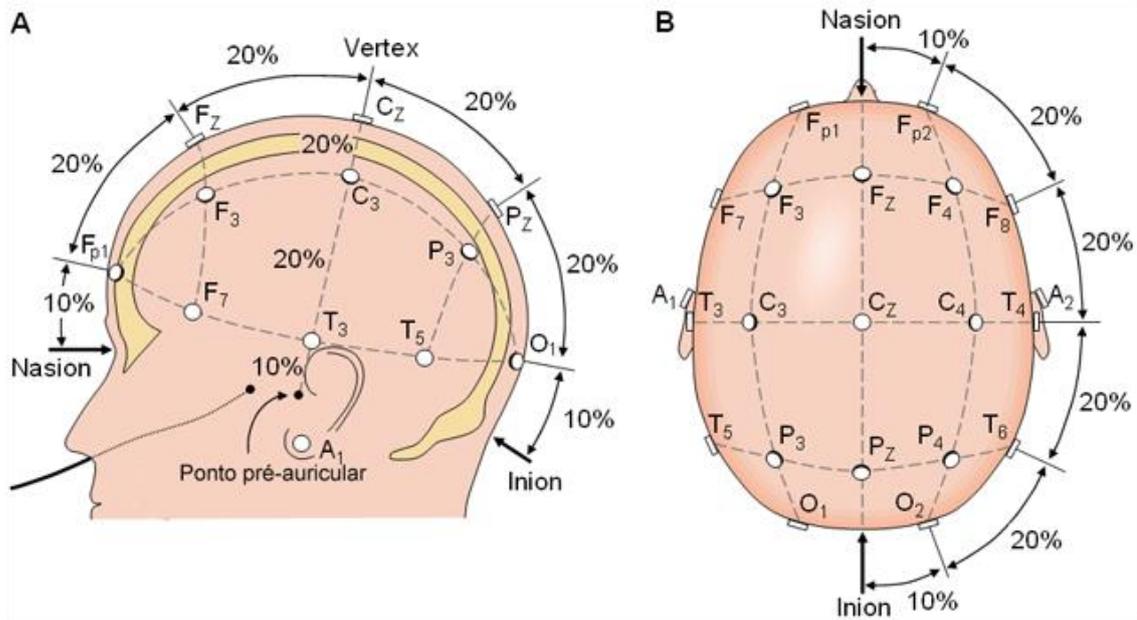
Figura 3 - Eletroencefalograma utilizado para os registros da pesquisa.



Fonte: autor da pesquisa, 2019

Os participantes foram acomodados confortavelmente em macas, para colocação das toucas. Neste processo, as orelhas e a testa foram higienizadas com solução abrasiva antes da colocação dos eletrodos, para reduzir impurezas e a oleosidade da pele. Foram utilizados 21 canais, sendo 02 de referência e 19 ativos que foram posicionados de acordo com o sistema 10-20 (figura 04). Em seguida, em cada sítio de eletrodos, gel condutor para melhorar a condutividade do sinal elétrico, que foi conferida através da inspeção da impedância entre cada eletrodo e referência que nela seja  $< 05 \text{ K}\Omega$ .

Figura 4 - Representação do sistema 10/20. **A)** Vista lateral; **B)** Vista Superior.



Fonte: (<https://kandel.com.br/blog-neurofisiologia/como-localizar-os-pontos-do-sistema-10-20>)

Após a preparação e posicionamento dos eletrodos, foi realizado o protocolo de ativação. Este protocolo objetiva aumentar a sensibilidade ao exame, bem como detectar alterações específicas que podem ser provocadas pelas provas de ativação. Este protocolo é realizado rotineiramente no setor de neurologia do HC-PE e conta com a presença de enfermeiros e médicos. O protocolo consiste em eventos com hiperventilação, fotoestimulação e durante o sono.

Para realização do EEG e como parte do protocolo de ativação foi solicitada ainda, que o paciente tenha obtido uma privação de sono de 04 horas na noite anterior à realização do registro do EEG.

Durante o momento de hiperventilação o paciente é solicitado a respirar profundamente (respiração forçada e rápida) de forma regular, durante 03 minutos, em seguida receberam estimulação fótica. Essa estimulação é realizada com uma lâmpada que produz flashes com frequências que variam de 0,5 a 20 Hz. A lâmpada é colocada na frente do paciente, numa distância de 30 cm do nariz do paciente. A frequência (3, 5, 7, 9, 11, 15, 20 Hz) deve ser disparada em períodos de 10 segundos (olhos abertos 5 segundos fechados 5 segundos) com espaço de tempo de 7 segundos. Em seguida o paciente foi solicitado a dormir por 20 minutos.

#### 4.6.2 Desfecho Secundário

Como desfecho secundário foi avaliado a qualidade de vida. Como medidas para a avaliação desse desfecho foi usado o Questionário de Qualidade de Vida 31 QOLIE-31 (Silvia et al., 2006), que é um questionário específico para pessoas com epilepsia. O QOLIE-31 contém 31 questões, distribuídas em sete domínios percepção das crises (cinco itens), a QV em geral

levando em consideração a doença, o emocional, energia e fadiga, aspectos cognitivos e memória, percepção sobre os efeitos da medicação, as funções cognitivas e limitação social.

As questões foram lidas junto com o paciente pausadamente, as respostas são do tipo *likert*, recebem um número que varia de 01 a 06 e a esta numeração é atribuído um valor, que está na tabela de Escores para correção do QOLIE-31.

Para avaliação de cada domínio, faz-se a soma total da pontuação das questões correspondentes e divide-se pelo número de questões. Após obter os escores finais multiplica-se pelo peso atribuído a cada domínio Fórmula para o Cálculo do Escore Total do QOLIE-31, a pontuação varia de zero a 100, sendo que quanto mais próximo de 100, melhor a qualidade de vida do paciente.

#### 4.7 PROCESSAMENTO DOS DADOS

Para avaliar os efeitos eletrofisiológicos (desfecho primário), usou a entropia de Shannon em todos os eventos do protocolo de ativação: hiperventilação, fotoestimulação e sono. No desfecho secundário, foram processados os escores de cada domínio como também a soma total dos escores. Depois de calculada a entropia de cada evento e os scores do QOLIE-31, os dados foram exportados para o programa estatístico para comparação entre os grupos.

A estatística foi feita com GraphPad Prisma 5.0. A comparação simultânea entre vários grupos foi realizada através do teste de *Kruskal-Wallis*, e as comparações entre dois grupos foram realizadas pelo teste de *Mann-Whitney*, conforme o caso. O valor  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO BIODEMOGRÁFICA DA AMOSTRA

Nenhuma convulsão parcial complexa ou convulsões secundariamente generalizadas ocorreram antes, durante ou após o exame. Sexo, idade, nível de escolaridade, frequência de crises, drogas antiepiléticas e qualidade de vida foram variáveis estudadas nesta amostra.

Os dados obtidos por meio da entrevista semiestruturada mostraram que dos 14 pacientes 57,2% eram do sexo feminino e 42,8% masculino, apresentando uma distribuição equilibrada, além de um predomínio entre a faixa etária de 29 à 39 anos, com média de idade de  $34,7 \pm 6,8$ . O nível de escolaridade foi subdividido em quatro grupos: 06 (42,8%) pacientes tinham ensino médio completo, 03 (21,4%) tinham fundamental completo 03 (21,4%) fundamental incompleto. Com relação ao trabalho, 10 (71,4%) não possuem atividade laboral e 08 (57,1%) respondeu estar solteiro. Quanto à religião predominou a religião católica 10 (71,4%). Os dados são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Caracterização biodemográfica da pesquisa, n=14.

Variável	N	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	06	42,8
Feminino	08	57,2
<b>Faixa etária</b>		
18-28	02	14,3
29-39	08	57,1
39-49	04	28,6
<b>Escolaridade</b>		
Ens. Médio Completo	06	42,8
Ens. Médio Incompleto	01	7,2
Ens. Fundamental Completo	03	21,4
Ens. Fund. Incompleto	03	21,4
Analfabeto	01	7,2
<b>Estado Civil</b>		
Casado	04	28,6
Solteiro	08	57,1
Divorciado	02	14,3
<b>Trabalho</b>		
Sim	04	28,6
Não	10	71,4
<b>Religião</b>		
Católico	10	71,4
Evangélico	03	21,4
Espírita	01	7,2

Fonte: O autor; N: número da amostra; %: porcentagem.

A média da frequência de crises apresentadas pelo G1 foi de 16,50 crises ao mês e o G2 15,80. Quanto aos tipos de crises (tabela 2), observou-se que os pacientes apresentavam dois

ou mais manifestações clínicas, divididas em crises motoras (automatismos, mioclonias, espasmos epiléticos, tônico clônica), não motoras (emocionais, cognitivas, ausência). Essas crises poderiam vir ou não com perda da consciência, sendo classificadas como perceptivas (com preservação da consciência) e disperceptivas (com perda da consciência).

**Tabela 2.** Caracterização das crises e medicamentos em uso, n=14.

Variável	N	%
<b>Tipos de crises</b>		
Crises motoras	9	64,2%
Crises não motoras	8	57,1%
Perceptivas	2	14,2%
Disperceptivas	12	85,7%
<b>Quantidade de medicações utilizadas</b>		
1	2	14,2%
2	9	64,2%
3	3	21,4%
<b>Medicamentos</b>		
Carbamazepina	7	50%
Topiramato	6	42%
Fenobarbital	3	21%
Lamotrigina	7	50%
Ácido valpróico	1	7,1%
Clobazam	6	42%

Fonte: O autor; N: número da amostra; %: porcentagem,

### Qualidade de Vida

Para avaliação da qualidade de vida foi usado o questionário QOLIE-31 composto por 31 itens organizados em sete domínios: avaliação da preocupação do paciente com as crises, aspectos emocionais, vitalidade, sociabilidade, efeitos adversos das drogas antiepiléticas, aspectos cognitivos e qualidade de vida global. O escore mínimo é 0 e o máximo 100, com os maiores valores refletindo uma melhor qualidade de vida.

Na tabela 3, está expressa a média dos domínios do QOLIE-31, e o score total do teste dos pacientes epiléticos refratários (G1 e G2, n=14). O escore total médio do QOLIE-31 foi de  $41,95 \pm 2,8$ . O maior escore médio foi para a domíniodo aspectos emocionais( $63,33 \pm 3,3$ ), enquanto o menor escore médio foi para a domínio de qualidade de vida global ( $34,79 \pm 4,0$ ).

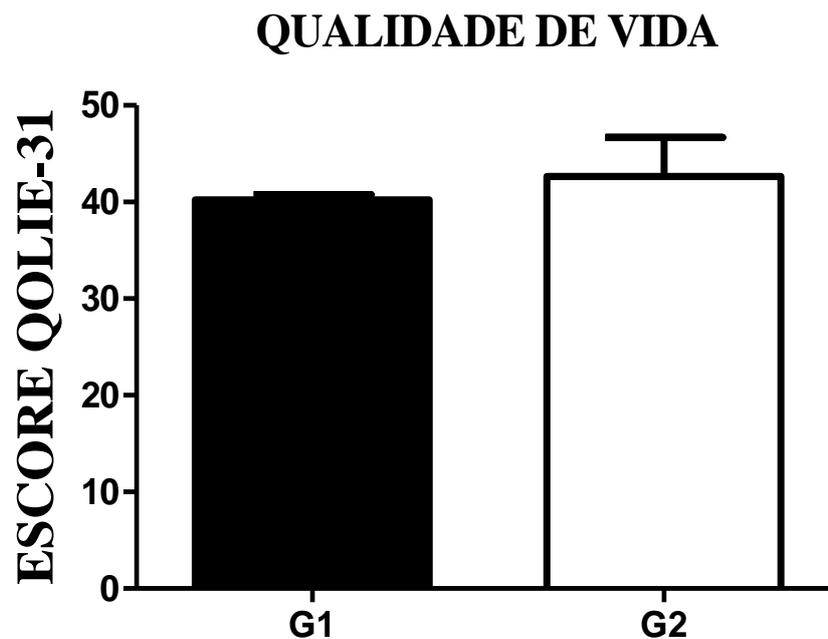
**Tabela 3.** Representação média dos resultados dos domínios do QOLIE-31, n=14.

Domínios	Média dos scores
Preocupação com as crises	38,63 ± 8,6
Qualidade de vida global	34,79 ± 4,0
Aspectos emocionais	63,33 ± 3,3
Vitalidade	48,58 ± 3,7
Aspectos cognitivos	37,65 ± 6,4
Efeitos adversos das drogas antiepilépticas	54,38 ± 6,3
Sociabilidade	36,18 ± 7,3
Score total	41,95 ± 2,8

Fonte: O autor.

Para comparação entre os grupos, apresenta-se na figura 08 a média dos grupos G1 e G2, no score total do QOLIE-31.

Figura 5 - Escore da qualidade de vida dos grupos; (G1= 04, G2=10).



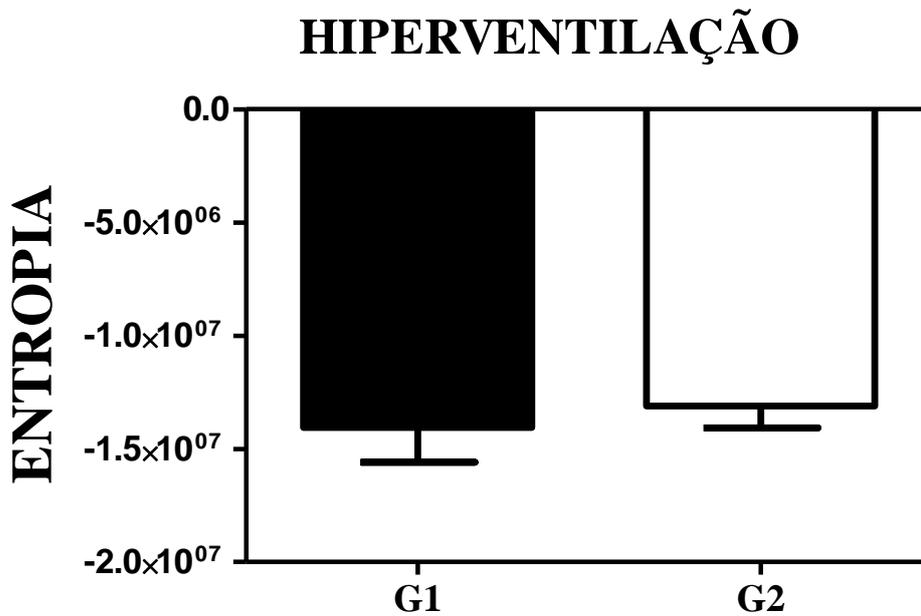
Fonte: autor da pesquisa, 2019

## 5.2 ENTROPIA DURANTE O PROTOCOLO DE ATIVAÇÃO

Na figura 05, observa-se a entropia realizada no momento da hiperventilação dos pacientes que apresentaram descargas epileptiformes e os pacientes que não apresentaram. A média da entropia do grupo que apresentou descargas foi de  $-1,406e+007 \pm 1,530e+006$  e para

o grupo que não apresentou  $-1,311e+007 \pm 959737$ . Não foi verificada diferença estatística significativa entre os grupos.

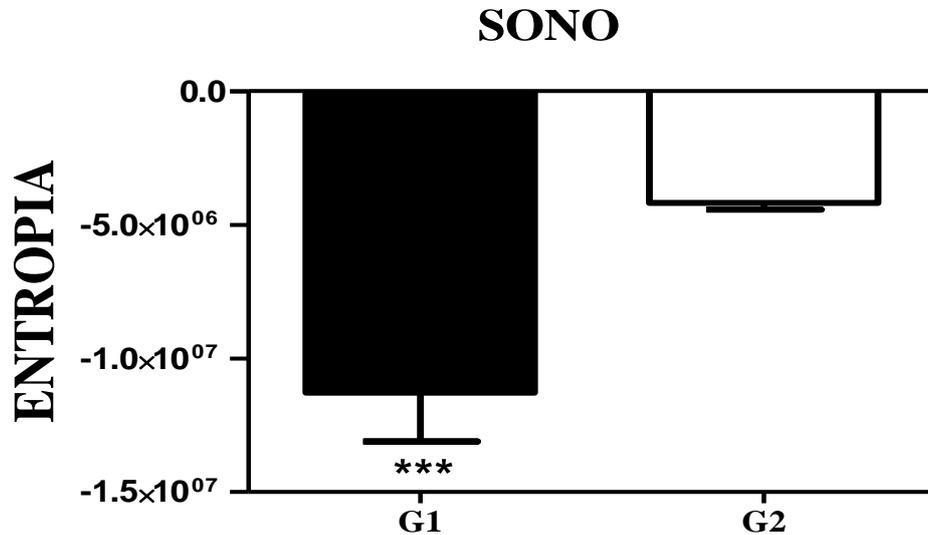
Figura 6 - Entropia dos sinais eletroencefalográficos durante a hiperventilação dos pacientes epiléticos refratários que apresentaram e não apresentaram descargas epileptiformes. Teste *MannWhitney*  $< 0,05$



Fonte: autor da pesquisa, 2019

O processo de quantificação da entropia foi feito durante o registro dormindo, que foi confirmado pelo neurofisiologista através da leitura dos padrões de ondas fisiológicas no EEG. Nota-se (figura 06) que há uma diferença significativa ( $p=0,0001$ ) entre o grupo que apresentou descargas epileptiformes (média  $-1,128e+007 \pm 1,824e+006$ ) e os que não apresentaram (média  $-4,183e+006 \pm 243091$ ).

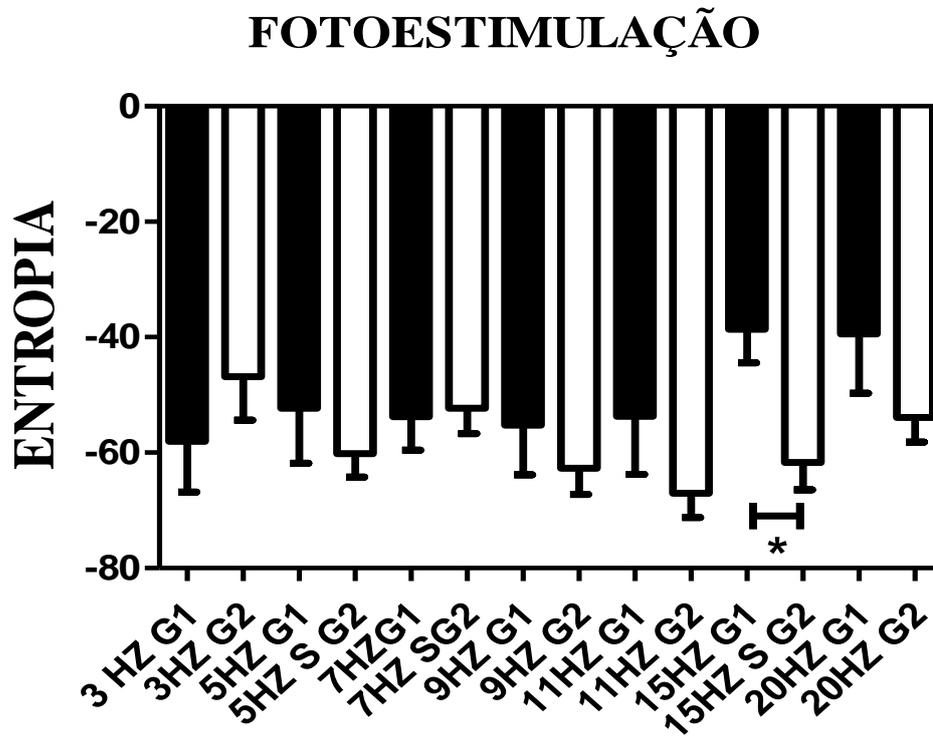
Figura 7 –Entropia dos sinais eletroencefalográficos durante o sono dos pacientes epiléticos refratários que apresentaram e não apresentaram descargas epileptiformes. Teste *Mann Whitney*  $p < 0,0001$ .



Fonte: autor da pesquisa, 2019

Para avaliação da entropia da fotoestimulação, os dados foram normalizados de acordo com a maior faixa de frequência do próprio paciente. Na figura 07 está representada a entropia das faixas de frequência da fotoestimulação entre os dois grupos. Na coluna em preto é representado o G1, pacientes que apresentaram descargas, na coluna em branco, pacientes que não apresentaram descargas. Foi observada diferença estatística entre os grupos apenas na faixa de 15hz, apresentando-se maior no G2 (média  $-61,71 \pm 4,688$ ), pacientes que não apresentaram descargas epileptiformes, comparado ao G1 (média  $-38,62 \pm 5,786$ ).

Figura 8. Comparação da entropia dos grupos nas faixas de frequência da fotoestimulação.  
 Teste *Kruskal Wallisp* < 0,05.



Fonte: autor da pesquisa, 2019

## 6 DISCUSSÃO

### Características biodemográficas, da epilepsia e qualidade de vida

A epilepsia é uma condição crônica que acarreta mudanças de hábitos sociais, emocionais, cognitivos, como também na qualidade de vida dos indivíduos, e muitos fatores podem estar associados às suas repercussões (FISHER, 2005)

Nesta pesquisa, observamos quanto as características sociodemográficas, mostraram que dos 14 pacientes 57,2% eram do sexo feminino com predomínio de idade na faixa etária entre 29-39 anos (57,1%), com média de  $34,7 \pm 6,8$ . Dentre os participantes apenas 42,8% tiveram o ensino médio completo. E a maioria dos indivíduos são solteiros (57,1%), e 71,4% não encontravam-se inseridos no mercado de trabalho. No estudo desenvolvido por Ferrari (2011), a maioria dos indivíduos não vivia com cônjuge ou companheiro (54,5%), e 62,1% estava desempregado, tinha renda per capita inferior a um salário mínimo (62,5%) e também, foi abaixo do percentual dos que cursaram o nível superior (15,1%). O percentual de desemprego é de dois a quatro vezes maior na população com epilepsia do que a de saudáveis e 40% dos trabalhadores com epilepsia estão subempregados (CLARKE et. al, 2006). As taxas de desemprego são mais acentuadas nos indivíduos que apresentam crises frequentes, e estas podem afetar negativamente o trabalho (BAUTISTA; WLUDYKA, 2007). A crise epiléptica torna o paciente dependente de terceiros, muitas vezes, é incapaz de gerenciar sua vida, pois a imprevisibilidade das crises diminui a autoconfiança, a autonomia e a sensação de liberdade, dificultando o relacionamento consigo mesmo e sociedade (SARMENTO; MINAYO-GOMES, 2000). Em nosso experimento, não verificamos grandes diferenças sociodemográficas entre os dois grupos experimentais, pacientes com ou sem espículas interictais. Aparentemente, o impacto social da epilepsia é igual em ambos.

Tendo em vista facilitar a adesão ao tratamento, diretrizes quanto ao uso de DAE's sugerem preferencialmente a monoterapia, porém muitos pacientes precisam de várias medicações para controlar suas crises, e em 20 a 30% o mediamto não é eficaz nesse controle (LEE; SHON; CHO, 2012). A politerapia estava presente em 85% dos pacientes, estando em uso 2 ou 3 medicações, 64,2 e 21,4% respectivamente. A carbamazepina e lamotrigina foram as medicações mais usadas pelos indivíduos do estudo, 50% em ambos. A carbamazepina é um fármaco de primeira escolha no tratamento das crises parciais em adultos, nas epilepsias localizadas e, em algumas formas de epilepsias generalizadas (ELGER; SCHMIDT, 2008; BUSTAMANTE; SAKAMOTO, 2004). A lamotrigina introduzida nos Estados unidos da América, em 1994, também comercializada no Brasil é indicada em tratamentos com monoterapia, pelo seu amplo espectro de eficácia e tolerabilidade nos pacientes que não obtiveram o controle de suas crises ou apresentam efeitos colaterais indesejados com o uso de outros DAE (KAMINOW, 2003).

A qualidade de vida em indivíduos com epilepsia tem sido mensurada para avaliar aspectos da doença, os efeitos do tratamento com a DAE, e a gravidade das crises e também os resultados de tratamentos cirúrgicos (LORING, et al., 2004).

No estudo em questão, o valor total médio do score do QOLIE-31 foi de  $41,95 \pm 2,8$ . Alguns estudos (NUBUKPO et al, 2004; BEGHI, et al. 2005; TLUSTA, et al, 2007), que avaliaram a qualidade de vida de indivíduos com esse questionário apresentaram valores no score total entre 49,5 a 65,9 pontos. No estudo de Bastos, et al., 2009) em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil apresentou pontuação total de 62,1. Ferreira (2011) aplicou o questionário em pacientes epiléticos em tratamento ambulatorial e observou pontuação total de 67,7 no questionário, portanto, nesse estudo apresentaram valores inferiores aos visto na literatura.

Quanto aos domínios avaliados pelo questionário, as maiores médias foram vistas nos quesitos de aspecto emocional ( $63,33 \pm 3,3$ ) e efeitos adversos da medicação ( $54,38 \pm 6,3$ ). Domínios como qualidade de vida global, sociabilidade e aspectos cognitivos apresentaramas menores médias,  $34,79 \pm 4,0$ ,  $36,18 \pm 7,3$  e  $37,65 \pm 6,4$ , respectivamente. Pontuações semelhantes foram observadas no estudo de validação do QOLIE-31 para a nossa cultura, a menor média relacionou-se ao aspecto social (33,1), seguida do aspecto cognitivo (38,9), a mais elevada foi no domínio qualidade de vida geral (68,9 pontos) .Outro estudo realizado em Alagoas, com pacientes epiléticos, mostrou as menores médias para preocupação com a crise (40,4 pontos) e aspectos cognitivo (58,2 pontos) sendo o maior valor referente ao domínio efeito da medicação (74,8) (BASTOS, et al., 2009).

Resultados semelhantes e distintos podem ser evidenciados nos estudos da literatura com o da atual pesquisa. Porém, fatores como diferenças regionais, condições sociais e culturais, assim como critérios de inclusão da amostra dos estudos podem estar relacionadas com essa observação. Como critério de elegibilidade da pesquisa foram aceitos pacientes que são refratários ao tratamento medicamentos e não tem controle das suas crises, e por isso sugere-se que esse seja um dos fatores dos valores baixos no questionário.

### Alterações entrópicas dos sinais eletroencefalográficas

Os sinais eletroencefalográficos apresentam atividade de populações neuronais situados próximos ao eletrodo de registro. Esse sinal pode fornecer informações sobre a dinâmica do cérebro (BUZSAKI, 2006), e a exploração de estruturas dinâmicas ocultas dentro de sinais de EEG é de interesse básico e clínico e tem atraído atenção (STACEY E LITT, 2008).

Neste estudo, investigamos se há diferenças nos sinais eletrofisiológicos de pacientes epiléticos refratários que apresentavam ou não descargas epileptiformes interictais. Para tanto, usamos como método de análise a entropia de sinais nos diferentes estados do protocolo de ativação (hiperventilação, sono e fotoestimulação). Foram recrutados 16 pacientes, nos quais 14 se enquadraram nos critério de inclusão, e apenas 04 (28,5%) desses apresentaram DEI. As DEI observadas foram do tipo, espícula e ponta onda. As descargas epileptiformes interictais

são considerados biomarcadores da epilepsia, observados nos sinais eletroencefalográficos. Porém uma minoria de doentes epiléticos nunca apresentaram DEI nos seus EEGs sucessivos. Goodin e Aminoff [34] analisaram o primeiro EEG de 764 doentes epiléticos e verificaram a presença de DEI em 52% dos exames. Já Binnie (1994) demonstrou a importância de fazer um EEG com registo de sono como segundo exame quando o primeiro EEG não revelou atividade epileptiforme. Em um trabalho que incluiu 3000 doentes com epilepsia, a proporção de DEI subiu de 49% num 1º EEG interictal apenas com registo de vigília, para 81% quando o segundo EEG incluiu registo de sono (BINNIE, 1999).

Na avaliação da entropia, os pacientes que apresentaram DEI tiveram valores estatisticamente menores ( $p=0,006$ ) que os que não apresentaram, ao compararmos registros eletrográficos durante o sono. Porém essa diferença não foi significativa durante a hiperventilação, e na fotoestimulação. Valores mais baixos de entropia durante o estado de convulsão sugerem que a regularidade / previsibilidade dos sinais cerebrais do EEG aumenta durante as crises. Isso é consistente com a hipótese geral de que a redução na entropia de sinais biológicos está associada à doença (COSTA et al., 2002; NEYMOTIN et al., 2010). Uma possível razão é que as crises são iniciadas pela descarga anormal de neurônios que recrutam e arrastam os neurônios vizinhos para uma massa crítica. Esse processo se manifesta durante a crescente sincronização das atividades neuronais (MEEREN et al., 2002; POLACK et al., 2007; AMOR et al., 2009), o que implica uma crescente regularidade/previsibilidade dos dados do EEG. Ouyang et al. (2013) em seu estudo verificaram que existe um aumento significativo dos valores da entropia dos dados do EEG, do estado livre de convulsões para o estado de convulsão em pacientes com epilepsia de ausência, corroborando com a hipótese do aumento do sincronismo pela atividade anormal das descargas dos neurônios.

## 7 CONCLUSÃO

1. Não houve diferença da qualidade de vida dos pacientes epiléticos refratários com e sem descargas epileptiformes interictais.

2. Apenas durante o período de sono a entropia dos pacientes com descargas epileptiformes interictais é menor do que os sem espículas, o que evidencia que há diferenças no EEG de pacientes com ou sem espículas interictais. Tal fato pode implicar em formas diferenciadas de tratamento ou diagnóstico.

## REFERÊNCIAS

ACHARYA, U. R.; MOLINARI, F.; SREE, S. V.; CHATTOPADHYAY, S. Automatic diagnosis of epileptic EEG using entropies. **Biomed. Signal Process. Control.** v.7, n.4, p.401–408, 2012.

AMERICAN CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY SOCIETY. Guideline 1: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 23, n. 2, p. 86–91, 2006a.

AMERICAN CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY SOCIETY. Guideline 4: Standards of practice in clinical electroencephalography. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 23, n. 2, p. 105–6, 2006b.

AMERICAN CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY SOCIETY. Guideline 8: Guidelines for recording clinical EEG on digital media. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 23, n. 2, p. 122–4, 2006c.

AMERICAN CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY SOCIETY. Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 25, n. 3, p. 170–80, jun. 2008.

AMOR, F.; BAILLET, S.; NAVARRO, V.; ADAM, C.; MARTINERIE, J.; QUYEN MLE, V. Cortical local and long-range synchronization interplay in human absence seizure initiation. **Neuroimage**. n.45, p.950-962, 2009.

ANDRZEAK, R. G.; LEHNERTZ K.; RIEKE, C. Indications of nonlinear deterministic and finite dimensional structures in time series of brain electrical activity: dependence on recording region and brain state. **Phys.Rev.** v.64, n. 6, p.1–8, 2007.

ASKAMP, J.; VAN, PUTTEN, M. J. A. M. Mobile EEG in epilepsy. **International Journal of Psychophysiology**, v. 91, n. 1, p. 30–35, 2014.

BAUTISTA, R. E. D.; WLUDYKA, P. Factors associated with employment in epilepsy. **Epilepsy Behav.** v.10, n.1, p.89-95, 2007.

BASTOS, M. C.; VAN DER LAAIN, F.; GITAI, L. L. G.; GAMALEIRA, F. T.; SILVA, L. H. B. R. Epilepsia mioclônica juvenil: estudo clínico, epidemiológico, terapêutico e da qualidade de vida. **Journal Epilepsy Clinical Neurophysiology**. v.15, n.2, p.65-9, 2009.

BELL, G. S.; GAITATZIS, A.; JOHNSON, A. L.; SANDER, J. W. Predictive value of death certification in the case ascertainment of epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 75, n. 12, p. 1756-1758, 2004.

BERG, A. T.; BERKOVIC, S. F.; BRODIE, M. J.; BUCHHALTER, J.; CROSS, J. H.; VANEMDE BOAS, W.; ENGEL, J.; FRENCH, J.; GLAUSER, T. A.; MATHERN, G. W.; MOSHE, S. L.; NORDLI, D.; PLOUIN, P.; SCHEFFER, I. E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. **Epilepsia**, v. 51, p. 676-85; 2010.

BERGER, H. Über das elektrenkephalogramm des menschen. **Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten**, v. 98, n. 1, p. 231-254, 1933.

BEGHI, E.; NIERO, M.; RONCOLATO, M. Validity and reliability of the italian version of the quality of life in epilepsy inventory. **Seizure**. v.14, n.7, p.453-58, 2005.

BINNIE, C. D.; STEFAN, H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. **Clin Neurophysiol**, v.110, n.10, 1999.

BINNIE, C. D.; ELWES, R. D. C; POLKEY, A. Utility of stereoencephalography in reoperative assessment of temporal lobe epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v.57, p.58-65, 1994.

BUSTAMANTE, V. C. T.; SAKAMOTO, A. C. Classificando as crises epilépticas para a programação terapêutica. *In*: Yacubian EMT. **Tratamento medicamentoso das epilepsias**. São Paulo: Lemos, editorial: p.17-31, 2004.

BUZSAKI, G. **Rhythms of the Brain**. Oxford University Press, Oxford, 2006.

CARDOSO, N. C. J. **Métodos entrópicos**: Shannon e Tsallis aplicados no imagiamento funcional por ressonância magnética. Dissertação, Pós graduação em Matemática e Estatística – UFP, 2010.

CLARKE, B. M.; UPTON, A. R. M.; CARTELLANOS, C. Woks believe and work status in epilepsly. **Epilepsy Behav**. v..9, p.119-25; 2006.

COSTA, M.; GOLDBERGER, A.; PENG, C. Multiscale entropy analysis of physiologic time series. **Phys. Rev. Lett**. v.89, 2002.

DEWOLFE, J. L.; MALOW, B.; HUGUENARD, J.et al. Sleep and epilepsy: a summary of the 2011 merritt-putnam symposium. **Epilepsy Curr**, v.13, p42-9, 2013.

DIAZ-NEGRILLO, A. Influence of sleep and sleep deprivation on ictal and interictal epileptiform activity. **Epilepsy Res Treat**, 2013.

DOMINGUEZ, L. G. et al. "Enhanced Synchrony in Epileptiform Activity? Local versus Distant Phase Synchronization in Generalized Seizures". **The Journal of Neuroscience**.v.35, n.25, p.8077-8084, 2005.

ELGER, C. E.; SCHMIDT, D. Modern management of epilepsy: a practical approach. **Epilepsy Behav**. n.12, p.501-39, 2008.

FALCO-WALTER, J. J.; SCHEFFER, I. E.; FISHER, R. S. The new definition and classification of seizures and epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 139, p. 73-79, 2017.

FERRARI, C. M. M. **Adesão ao tratamento e qualidade de vida de indivíduos com epilepsia em tratamento ambulatorial** [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, 2011

FERNÁNDEZ-TORRE, J. L. Interictal EEG. In: PANAYIOTOPOULOS, C. P. (Ed.). **Atlas of Epilepsies**. London: Springer London, p. 701–712, 2010.

FISHER, R. S.; ACEVEDO, C.; ARZIMANOGLU, A.; BOGACZ, A.; CROSS, J. H.; ELGER, C. E.; ENGEL, J.; FORSGREN, L.; FRENCH, J. A.; GLYNN, M.; HESDORFFER, D. C.; LEE, B. I.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; PERUCCA, E.; SCHEFFER, I. E.; TOMSON, T.; WATANABE, M.; WIEBE, S. A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**. v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014.

FISHER, R. S. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v.46, n.4, p.470-2, 2005.

FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; FRENCH, J. A.; HIGURASHI, N.; HIRSCH, E.; JANSEN, F. E.; LAGAE, L.; MOSH, S. L.; PELTOLA, J.; PEREZ ER SCHEFFER, I. E; ZUBERI, S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017.

FUJISAO, E. K. **Análise das descargas epileptiformes interictais na epilepsia de lobo temporal mesial utilizando análise quantitativa do eletroencefalograma e da neuroimagem**. Tese, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, BOTUCATU-SP; Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica, 2018,

GIORGI FS, MAESTRI M, GUIDA M, et al. Controversial issues on EEG after sleep deprivation for the diagnosis of epilepsy. **Epilepsy Res Treat**, 2013.

GOTMAN, J.; FLANAGAH, D.; ZHANG, J.; ROSENBLATT, B. Automatic seizure detection in the newborn: method and initial evaluation. **Clin. Neurophysiol.** v. 103, p.356–362, 1997.

GROUILLER, F.; THORNTON, R. C.; GROENING, K.; SPINELLI, L.; DUNCAN, J. S.; SCHALLER, K.; SINIATCHKIN, M.; LEMIEUX, L.; SEECK, M.; MICHEL, C. M.; VULLIEMOZ, S. With or without spikes: localization of focal epileptic activity by simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging. **Brain**, v.134, n.10, p.2867–2886, 2011.

GUERREIRO, C. A. M.; GUERREIRO, M. M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. **Epilepsia**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

GOODIN, D. S.; AMINOFF, M. J. Does the interictal EEG have role in the diagnosis of epilepsy? **Lancet**, n.14 p.837-8, 1984.

HALASZ, P. How Sleep Activates Epileptic Networks? **Epilepsy Res Treat**. 2013.

HAUSER, S.; JOSEPHSON, S. **Neurologia clínica de Harrison**. 3ªed. AMGH, 2015.

KAMINOW, L.; SCHIMSCHOCK, J. R.; HAMMER, A. E.; VOUNG, A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. **Epilepsy Behav**. v.4, n.6, p.659-66, 2003.

KWAN, P.; ARZIMANOGLU, A.; BERG, A. T.; BRODIE, M. J.; ALLEN HAUSER, W.; MATHERN, G.; MOSHÉ, S. L.; PERUCCA, E.; WIEBE, S.; FRENCH, J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v. 51, n. 6, p. 1069-77, 2010.

LEE, K. J.; SHON, Y. M., CHO, C. B. Long-term outcome of anterior thalamic nucleus stimulation for intractable epilepsy. **Stereotact Funct Neurosurg**, v 90, n.6, p. 379-385, 2012.

LE VAN QUYEN, M.; MARTINERIE, J.; NAVARRO, V.; BOON, P.; D'HAVE, M.; ADAM, C. et al. Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. **Lancet**. n.357, p.183–8, 2001.

LORING, D. W.; MEADOR, K. J.; LEE, G. P. Determinants in quality of life in epilepsy. **Epilepsy Behav**. v.5, p.976-80, 2004.

MALOW, B.A.; KUSHWAHA R.; LIN, X; MORTON K. J.; ALDRICH, M. S. Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 102, n. 1, p. 20–26, 1997.

MCNAMARA, J. O. "Cellular and Molecular Basis of Epilepsy", **The Journal of Neuroscience**, v. 14, n. 6, p. 3413-3425, 1994.

MEEREN, H.; PIJN, J.; VAN LUIJTELAAR, E.; COENEN, A.; LOPES DA SILVA, F. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. **J. Neurosci.** v.22, p.1480-1495, 2002.

MILLER, J. W.; GOTMAN, J. The meaning of interictal spikes in temporal lobe epilepsy Should we count them? **Neurology**, v.71, p392–393, 2008.

MONTENEGRO, M. A.; CENDES F.; GUERREIRO, M. M.; GUERREIRO, C. A. M. **EEG na prática clínica**. 2nd ed. São Paulo: Revinter; 2011.

MONTENEGRO, Maria Augusta et al. **EEG na prática clínica**. São Paulo: Lemos Editorial, 2001.

MURRAY, C. J.; VOS, T.; LOZANO, R.; NAGHAVI, M.; FLAXMAN, A. D.; MICHAUD, C.; EZZATI, M.; SHIBUYA, K.; SALOMON, J. A.; ABDALLA, S.; ABOYANS, V.; ABRAHAM, J.; ACKERMAN, I.; AGGARWAL, R.; AHN, S. Y.; ALI, M. K.; ALVARADO, M.; ANDERSON, H. R. Disability-adjusted lifeyears (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2197-2223, 2012.

NEYMOTIN, S. A.; LEE, H.; FENTON, A. A.; LYTTON, W. W. Interictal EEG discoordination in a rat seizure model. **J. Clin. Neurophysiol.** n.27, p.438-444, 2010.

NGUGI, A. K.; BOTTOMLEY, C.; KLEINSCHMIDT, I.; SANDER, J. W.; NEWTON, C. R. Estimation of the burden of active and lifetime epilepsy: a meta-analytic approach. **Epilepsia**, v. 51, n. 5, p. 883-890, 2010.

NICOLAOU, N.; GEORGIU, J. Detection of epileptic electroencephalogram based on permutation entropy and support vector machine, **Expert Syst. Appl.** v. 39, p. 202–209; 2012.

NIEDERMEYER, E. Epileptic seizure disorders. In: **Electroencephalography – Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields**. 4th ed. Williams & Williams; p. 461–564, 2001.

NUBUKPO, P.; CLÉMENT, J. P.; HOUINATO, D.; RADJI, A.; GRUNITZKY, E. K.; AVODÉ, G. E. et al. Psychosocial issues in people with epilepsy in Togo e Benin (West Africa). II Quality of life measured using QOLIE-31 scale. **Epilepsy Behav.** v.5, p.728-34, 2004.

OCAK, H. Automatic detection of epileptic seizures in EEG using discrete wavelet transform and approximate entropy. **Expert Syst. Appl.** v.36, n.5, p.2027–2036, 2009.

OLEJNICZAK, P. Neurophysiologic basis of EEG. **J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.** v. 23, n. 3, p. 186–9, 2006.

OMS, 2017 Health topics: Epilepsy. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>

OUYANGA, G.; LI, J.; LIUC, X.; LI, X. Dynamic characteristics of absence EEG recordings with multiscale permutation entropy analysis. **Epilepsy Research.** n.104, p. 246-252, 2013.

PANAYIOTOPOULOS, C. P. (ED.). **Atlas of Epilepsies.** London: Springer London, 2010

PASTOR, J; GARCIA, R; ORTEGA, G. Hyper Synchronization, De-Synchronization, Synchronization and Seizures. In: STEVANOVIC, D. **Epilepsy – Histological, Electroencephalographic and Psychological Aspects.** Rijeka: InTech, 2012.

PEDLEY, T. A.; MENDIRATTA, A; WALCZAK, T. S. Seizures and Epilepsy. In: **Current practice of clinical electroencephalography.** 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003

PENFIELD, W. & JASPER, H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: **Little Brown**, 1954.

PINTO, D. J.; PATRICK, S. L.; HUANG, W. C., & CONNORS, B. W. "Initiation, Propagation, and Termination of Epileptiform Activity in Rodent Neocortex In Vitro Involve Distinct Mechanisms", **The Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 25, p. 8131-8140, 2005.

POLACK, C.; GUILLEMAIN, I.; HU, E.; DERANSART, C.; DEPAULIS, A.; CHARPIER, S. Deep layer somatosensory cortical neurons initiate spike-and-wave discharges in a genetic model of absence seizures. **J. Neurosci.** n.27, p.6590—6599, 2007.

SANDER, J. W.; HART, Y. M. **Epilepsia: um guia prático.** Merrit Publishing Internacional, 1999.

SANEI, S.; CHAMBERS, J. A. **EEG Signal Processing.** 1. ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2007

SARMENTO, M. R. S; MINAYO-GOMES, C. A. epilepsia, o epiléptico e o trabalho: relações conflitantes. **Cad Saúde Pública**; v.16, n.1, p.183-93, 2000.

SAVIT, R.; LI, D.; ZHOU, W.; DRURY, I. Understanding dynamic state changes in temporal lobe epilepsy. **J. Clin. Neurophysiol.** n.18, p.246-258, 2001.

SCHOMER, D. L.; SILVA, F. L. DA (EDS.). **Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields.** 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011

SHANNON, C. E. A mathematical theory of communication. **Bell System Technical Journal**, v.27, n.3, p.379-423, 1948.

SHARMA, R.; PACHORI, R. B.; ACHARYA, U. R. Application of entropy measures on intrinsic mode functions for the automated identification of focal electroencephalogram signals. **Entropy**, v.17, p.669–691, 2015.

SILVA, et al. Tradução e Adaptação Cultural do *Quality of Life in Epilepsy* (QOLIE-31) **Epilepsy Clin Neurophysiol**, v.12, n.2, p.107-110, 2006.

SUNDARAM, M.; SADLER, R. M.; YOUNG, G. B.; PILLAY, N. EEG in epilepsy: current perspectives. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 26, n. 4, p. 255-262, 1999.

STACEY, W.; LITT, B. Technology insight: neuroengineering and epilepsy-designing devices for seizure control. **Nat. Clin. Pract. Neurol.** n.4, p.190-201, 2008.

TEDRUS, G. M. A. S; FONSECA, L. C.; CARVALHO, R. M.. Epilepsy and quality of life: socio-demographic and clinical aspects, and psychiatric co-morbidity. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 71, n. 6, p. 385-391, 2013.

TLUSTA, E.; KUBENA, A.; SALEK, S.; VLCEK, J. Psychometric properties of the czech version of quality of life inventory (QOLIE-31). **Epilepsy Behav.** v.10, p.407-11, 2007.

TZALLAS, A. et al. Automated Epileptic Seizure Detection Methods: A Review Study. In: STEVANOVIC, D. **Epilepsy – Histological, Electroencephalographic and Psychological Aspects.** Rijeka: InTech, 2012.

VAUGHN, B. V.; ALI, I. Sleep and epilepsy: opportunities for diagnosis and treatment. **NeurolClin**, v. 30, p. 1249-74, 2012.

WALCZAK, T. S.; JAYAKAR, P. Interictal EEG. In: **Epilepsy**: a comprehensive textbook. ENGEL, J.; PEDLEY, T. A. (eds). Lippincott- -Raven Publishers, Philadelphia, v. 75, p. 831-48, 1997.

WEBSTER, John. **Medical Instrumentation**: Application and Design. 4 th.ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2010

WITTE OW. After potentials of penicillin-induced epileptiform neuronal discharges in the motor cortex of the rat in vivo. **Epilepsy Res.** v. 18, n. 1, p. 43–55, 1994.



## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-TCLE

### UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa ESTUDO DO EFEITO ELETROENCEFALOGRÁFICO DE ESTIMULAÇÃO ACÚSTICA DESSINCRONIZANTE E TDCS EM PACIENTES EPILÉTICOS que está sob a responsabilidade das pesquisadoras Marília Marinho de Lucena, residente na Rua Adalberto Camargo,58, Graças Recife-PE, 52050-290. Contatos: (83) 99654-4936/marilia\_137@hotmail.com e Jeniffer Emídio de Almeida Albuquerque, residente na Rua Visconde de Itaparica,84, Torre, Recife-PE,50710-090. Contatos: (81) 98885-6330/jeniffer.almeida@ufpe.br. Estão sob a orientação do Prof. Dr. Marcelo Cairrão de Araújo Rodrigues.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

**Motivação:** Segundo dados do IBGE (2015), a Epilepsia é a segunda doença neurológica mais comum no mundo. Somente no ano de 2013 estima-se que no Brasil, havia em média 1.940.000 portadores de epilepsia. A epilepsia de lobo temporal é a forma mais comum de epilepsia no adulto, e também a forma mais presente na refratariedade ao tratamento medicamentoso. Assim, esta pesquisa tem como objetivos buscar desenvolver novas técnicas não invasivas para auxiliar no tratamento de pacientes epiléticos que apresentam refratariedade ao tratamento com medicamentos.

**Procedimentos:** Para a pesquisa os participantes selecionados serão divididos em três grupos: Sendo dois grupos experimentais, onde os participantes de um dos grupos receberá estimulação acústica binaural não-periódica, que consiste em escutar um som através de fones de ouvido, e os participantes do segundo grupo receberão estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), caracterizada por aplicação de corrente elétrica contínua de baixa intensidade, onde são colocados eletrodos em determinadas região da cabeça; e o terceiro grupo receberá estímulos falsos de uma das técnicas dos grupos 1 e 2. A escolha do grupo será feita através de sorteio e o participante não saberá se está recebendo o estímulo verdadeiro ou falso. Durante a pesquisa todos os participantes deverão manter o esquema terapêutico prescrito pelo seu médico.

Serão necessárias para concluir o estudo sete visitas pelo menos, onde hoje será considerado o primeiro encontro. Este primeiro momento está destinado ao convite para participação do estudo, preenchimento de um formulário sobre qualidade de vida, explicações sobre o experimento, definição dos dias de comparecimento as sessões para aplicação dos estímulos e orientações quanto ao preenchimento do diário de crises.

As primeiras quatro visitas após as orientações, deverão ocorrer em dias seguidos, onde serão aplicados os estímulos com duração de 60 minutos para estimulação acústica binaural e 30 minutos para estimulação transcraniana por corrente contínua, incluindo o tempo necessário

para preparação do equipamento. Posterior a essas quatro cessões, será dado um intervalo de dois dias, e após isso, será feita uma quinta cessão. Será dado um intervalo de dois meses, e após esse período, o paciente realizará novo exame de Eletroencefalograma, apresentará o diário de crises preenchido e preencherá novo questionário sobre sua qualidade de vida.

**Riscos:** Os estímulos que serão aplicados no geral não causam dor, os riscos oferecidos durante o procedimento são mínimos e transitórios, pode ocorrer estresse, dor de cabeça, irritação na pele, tontura ou crise convulsiva.

**Benefícios:** Avaliação por equipamento eletroencefalográfico gratuita. Ao final das avaliações dos dados obtidos através do exame de EEG, os pacientes poderão obter informações sobre os resultados das técnicas aplicadas durante o estudo.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa como os diários de crises, questionários e exames de Eletroencefalograma ficarão armazenados em arquivo pessoal das pesquisadoras responsáveis nos endereços acima informados, pelo período de no mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

\_\_\_\_\_  
(Assinatura do pesquisador)

### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo ESTUDO DO EFEITO ELETROENCEFALOGRAFICO DE ESTIMULAÇÃO ACÚSTICA DESSINCRONIZANTE E TDCS EM PACIENTES EPILÉTICOS como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar.** (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:



## APENDICE B- QUESTIONÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS E SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO**  
**COMPORTAMENTO**

### QUESTIONÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO

#### 1. DADOS PESSOAIS

Nome: \_\_\_\_\_

Gênero:  Masculino  Feminino  Outro: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

Religião: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

#### 2. EXPERIÊNCIA COM ESTIMULAÇÃO BINAURAL OU ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRASCRIANIANA (ETCC)

Você já recebeu ou recebe estimulação Binaural ou ETCC? Sim  Não

Caso a resposta for sim, qual das duas? \_\_\_\_\_

Como ficou sabendo da técnica? \_\_\_\_\_

Como você avalia o efeito provocado pela utilização da técnica?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### 3. HISTÓRICO DE SAÚDE

Você tem ou teve uma dessas patologias abaixo diagnosticada por um profissional de saúde?

Depressão  Ansiedade Generalizada  Síndrome do Pânico

Pânico  Fobia, qual? \_\_\_\_\_

Você faz uso contínuo de medicamentos, entorpecentes e/ou drogas?

Sim  Não

Qual/quais? \_\_\_\_\_

Você possui Histórico de perda auditiva?

Sim  Não

Você faz uso de aparelho auditivo?

Sim  Não

Você possui marca-passo cardíaco?

Sim  Não

Você possui implante metálico?

Sim  Não, se sim, onde? \_\_\_\_\_

Você está grávida?

Sim  Não

Você lembra a data da sua última crise?

Sim  Não Qual o dia? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Com que frequência normalmente ocorre suas crises?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Como são as suas crises?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## ANEXO A- QOLIE-31 (Quality of Life in Epilepsy Inventor)

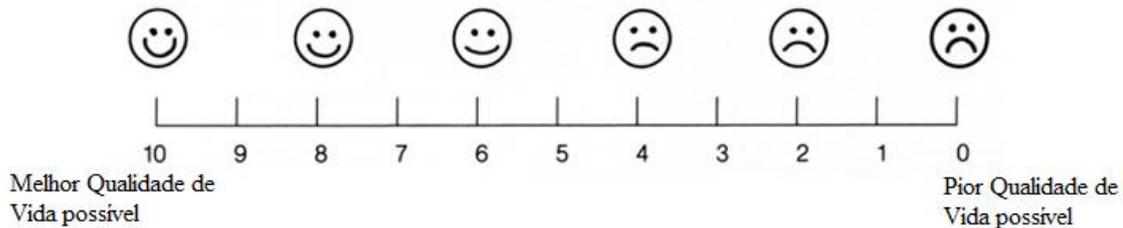
Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_

Registro no HC: \_\_\_\_\_

Estas questões são sobre sua saúde e atividades do dia-a-dia. Responda cada questão circulando a resposta, responda da forma mais honesta possível.

1. Em geral, como você classificaria sua Qualidade de Vida? Circule um número na escala que varia de 0 a 10, onde 0 corresponde a Pior Qualidade de Vida possível e 10 a Melhor Qualidade de Vida Possível.



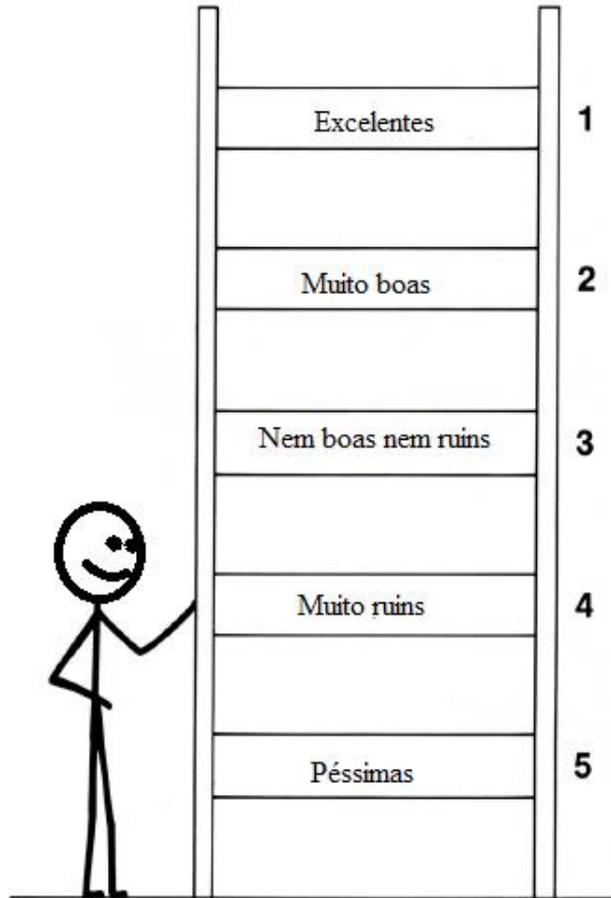
As questões seguintes são sobre **como você tem se sentido e como as coisas têm sido para você nas últimas 4 semanas**. Para cada questão indique a resposta que mais se aproxime de como você tem se sentido. Circule um número na escala que varia de 1 (o todo tempo) a 6 (nunca). Com que frequência, nas últimas 4 semanas, você:

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
2. Sentiu-se cheio de ânimo?	1	2	3	4	5	6
3. Sentiu-se muito nervoso?	1	2	3	4	5	6
4. Sentiu-se tão triste que nada o animava?	1	2	3	4	5	6
5. Sentiu-se calmo e tranquilo?	1	2	3	4	5	6
6. Sentiu-se cheio de energia?	1	2	3	4	5	6
7. Sentiu-se desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
8. Sentiu-se esgotado?	1	2	3	4	5	6

9. Sentiu-se Feliz?	1	2	3	4	5	6
10. Sentiu-se cansado?	1	2	3	4	5	6
11. Preocupou-se em ter outra crise?	1	2	3	4	5	6
12. Teve dificuldade de raciocinar e resolver problemas (como fazer planos, tomar decisões, aprender novas coisas)?	1	2	3	4	5	6
13. Você diminuiu suas atividades sociais, como visitar amigos ou parentes próximos por problemas de saúde?	1	2	3	4	5	6

14. Como tem sido sua Qualidade de Vida nas últimas 4 **como as coisas têm sido para você?** Circule na escala um número que varia de 1 (excelente) a 5 (péssimas).

14. Nas  
você teve  
**memória,**  
para  
Circule  
que varia  
Problema)



últimas 4 semanas  
**problemas com sua**  
ou seja, problemas  
lembrar das coisas?  
um número na escala  
de 1 (Bastante  
a 4 (Nenhum  
Problema).

Sim, bastante problema	Sim, algum problema	Sim, só um pouco de problema	Não, nenhum problema
1	2	3	4

16. Nas últimas 4 semanas você teve problemas com sua memória ( ou seja; lembrar-se das coisas que as pessoas disseram) no seu trabalho ou atividades diárias?

Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
1	2	3	4	5	6

As perguntas seguintes estão relacionadas a **problemas de concentração**. Nas últimas 4 semanas, com que frequência você teve problema para concentrar-se (ou seja, manter-se pensando em determinada atividade) e o quanto esses problemas interferiram no seu dia-a-dia.

Todo tempo	A maior	Uma boa	Alguma parte do tempo	Uma pequena	Nunca
------------	---------	---------	-----------------------	-------------	-------

		parte do tempo	parte do tempo		parte do tempo	
17. Problemas para concentrar-se durante uma leitura.	1	2	3	4	5	6
18. Problemas para manter sua atenção em alguma atividade por algum tempo.	1	2	3	4	5	6

As perguntas seguintes estão relacionadas em **como você tem se sentido em relação a suas crises**.

	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim, às vezes	Não, nenhum
19. No lazer.	1	2	3	4	5
20. Na direção de veículos.	1	2	3	4	5

Indique o quanto os seguintes problemas abaixo o incomodam, Circule um número na escala que varia de 1 ( Não incomoda)a 5 (Incomoda extremamente);

	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim, às vezes	Não, nenhum
21. Você tem medo de ter uma crise nas próximas 4 semanas?	1	2	3	4	5
22. Você se preocupa em machucar-se durante uma crise?	1	2	3	4	5
23. Preocupa-se em envergonhar-se ou ter problemas sociais devido a crise?	1	2	3	4	5
24. Você se preocupa pelos efeitos	1	2	3	4	5

colaterais que a medicação possa lhe causar se tomada por um longo período, ou seja, que ela possa fazer mal para seu organismo?					
--	--	--	--	--	--

	Sim incomoda extremamente	Sim, incomoda bastante	Sim, incomoda só um pouco	Sim, incomoda as vezes	Não incomoda
25. As crises epiléticas.	5	4	3	2	1
26. Problemas de memória, ou seja, dificuldade para lembrar-se das coisas.	5	4	3	2	1
27. Dificuldade no trabalho	5	4	3	2	1
28. Dificuldades sociais ,ou seja, sentir-se impedido de se relacionar com outras pessoas ou fazer atividades fora de casa.	5	4	3	2	1
29. Efeitos Colaterais da medicação no organismo.	5	4	3	2	1
30. Efeitos colaterais da medicação no	5	4	3	2	1

raciocínio, para pensar, para se concentrar.					
---	--	--	--	--	--

31. Quanto você acha que a sua saúde está boa ou ruim? No termômetro abaixo a melhor saúde possível corresponde a 100 e a pior saúde possível corresponde a 0. Circule um número na escala que melhor indica como você se sente em relação a sua saúde. Ao responder, considere a epilepsia sendo parte da sua saúde.

