

Artigo Original

recebido: 22/12/1999 e aceito em 24/08/2000

**Monitorização do plano
anestésico por técnicas
estatísticas no domínio da
frequência**

*Monitoring depth of anaesthesia
by frequency-domain statistical
techniques*

M. Cagy

Aluno de Doutorado
Programa de Engenharia Biomédica da COPPE/UFRJ
Caixa Postal 68.510, 21945-970 - Rio de Janeiro - RJ
e-mail: mcagy@peb.ufrj.br

A.F.C. Infantosi

Professor Titular
Programa de Engenharia Biomédica da COPPE/UFRJ
e-mail: afci@peb.ufrj.br

A.E. Gemal

Professor Adjunto
Departamento de Cirurgia Geral e
Especializada do HUAP/UFF - Niterói - RJ
email: albertogemal@yahoo.co.uk

Resumo

O potencial evocado auditivo de média latência (MLAEP) tem sido empregado na avaliação do nível anestésico, sendo usual a análise morfológica (AEPidx - Índice de Potencial Evocado Auditivo, e DT - Distância Taxonômica). Neste trabalho, técnicas de detecção objetiva de respostas no domínio da frequência (MSC - Magnitude Quadrada da Coerência, e CSM - Medida de Sincronismo de Componentes) foram avaliadas a partir do EEG sob estimulação auditiva. Dez voluntários foram estimulados com cliques repetitivos (7,645 Hz, nível de pressão sonora de 75 dB_{SPL}), sendo o EEG adquirido na derivação Vértex - Lobo Auricular durante 10 min sem administração de anestésico e dois períodos consecutivos de infusão contínua de propofol (3 mg/Kg/h, sedação, e 9 mg/Kg/h, anestesia) de 45 min cada. O instante de perda de consciência foi estimado com base no pressionamento de uma maniqueta em resposta a estímulos luminosos a cada 15 s. MSC e CSM permitem a inferência estatística de ausência de resposta auditiva (valor crítico, para e.g. $\alpha = 1\%$) ao longo do processo anestésico. Além disso, MSC(f) e CSM(f) se reduzem durante a infusão (mais expressivamente na anestesia), tendo maior concordância (diagramas de *Bland-Altman*) com os resultados da maniqueta que AEPidx e DT, e maior equivalência (*Wilcoxon Signed-Rank Test*, $\alpha = 5\%$) que DT.

Palavras-Chave: Monitorização, Potencial Evocado Auditivo de Média Latência, Anestesia.

Abstract

The mid-latency auditory evoked potential (MLAEP) has been employed in anaesthesia depth assessment, usually by a morphological analysis (AEPidx - Auditory Evoked Potential Index, and TD - Taxonomic Distance). In this work objective response detection techniques in frequency domain (MSC - Magnitude Squared Coherence, and CSM - Component Synchrony Measure) have been evaluated from EEG under auditory stimulation. Ten volunteers were stimulated with repetitive clicks (7.645 Hz, sound pressure level of 75 dB_{SPL}). The EEG was collected on the Vertex - Auricular Lobe derivation during ten minutes under no infusion and two successive periods of propofol step-infusion (3 mg/Kg/h, sedation, and 9 mg/Kg/h, anaesthesia) lasting 45 minutes each one. The unconsciousness onset time was estimated through pressing a soft-touch switch in response to the lighting of a LED each 15 s. MSC and CSM allow the statistical inference of auditory response absence (critical value, e.g. for $\alpha = 1\%$) along the anaesthesia process. Besides, MSC(f) and CSM(f) are reduced during the infusion (remarkably during anaesthesia), showing higher correspondence (*Bland-Altman diagrams*) to the switch results than AEPidx and TD, and also higher equivalence (*Wilcoxon Signed-Rank Test*, $\alpha = 5\%$) than TD.

Keywords: Monitoring, Mid-latency Auditory Evoked Potential, Anaesthesia.

Extended Abstract

Introduction

Despite the employment of secure and effective drugs, correct evaluation of depth of anaesthesia is still a non-solved problem. The depth of anaesthesia has been usually assessed indirectly by clinical signs, such as arterial pressure. However, modern anaesthesia combines many other drugs to the anaesthetics, which can suppress or mask these signs, and yield to erroneous evaluation of depth of anaesthesia.

The Mid-latency Auditory Evoked Potential (MLAEP, Figure 1) changes dose-dependently by the use of a variety of general anaesthetics (Schwender et al., 1996) and has been used in anaesthesia monitoring (Morlet et al., 1997). Objective methods based on MLAEP employ basically morphological analysis, such as AEPidx - Auditory Evoked Potential index (Mantzaridis and Kenny, 1997), TD - taxonomic distances (Gemal, 1999), automatic estimators of N_p wave latency (Hansson et al., 1998) or waveform estimators using Wavelet and neural network (Huang et al., 1999). TD measures the similarity between two signals (equation 4, $w[n]$ is MLAEP before and $z[n]$ during anaesthesia) while AEPidx (6) reflects the MLAEP morphology evolution. Both can be used to assess morphology changes due to the anaesthetic process.

This work investigates Objective Response Detection (ORD) techniques, in frequency domain (MSC - Magnitude Squared Coherence, and CSM - Component Synchrony Measure), in the assessment of propofol-induced anaesthesia based on EEG under auditory stimulation.

Material and Methods

CSM measures the degree of synchronism between frequency components of a signal, and represents the homogeneity of their phases (8). The null hypothesis (H_0) of absence of synchronism can be tested using the critical value given by (12). Using coherence and assuming that one of the signals is deterministic (Figure 2), MSC can be expressed by (16) and H_0 tested using (23).

The experimental model (approved by the Medical Research Committee of the Special Trustees for the United Bristol Hospitals - UK) used venous propofol for induction and maintenance of anaesthesia. The auditory stimulation consisted of clicks during 800 μ s at 7.645 Hz and sound pressure level of 75 dB_{SPL}. The EEG of 10 volunteers (normal adults), under no pre-anaesthetic drug, were acquired

(system 1401, Cambridge Electronic Design) along ten minutes under no infusion, two successive periods of anaesthetic step-infusion (3 mg/Kg/h, sedation, and 9 mg/Kg/h, anaesthesia) lasting 45 minutes each, and no anaesthetic until the subjects woke up. The unconsciousness onset time was estimated by pressing a soft-touch switch in response to the lighting of a LED each 15 s.

The electrodes were located at Cz (vertex) and A1 or A2 (auricular lobes), grounded in FPz. Mains interference was attenuated by using an odd-half-length stimulation period. EEG was also band-passed using 2nd order Butterworth filters (17 Hz - 250 Hz) and then digitised at 1 KHz. Based on Run and Reverse Arrangement tests, a two-minute interval was considered as the maximum length of EEG epochs for applying the coherent average and the ORD methods. MLAEP time evolution is exemplified in Figure 3.

To indicate unconsciousness transition, a threshold of normalised MSC=0.5 was taken as the mean value between normal consciousness (unitary) and total absence of auditory response (MSC=0). For AEPidx and inverse of D_2 , the values were 0.773 and 0.542, respectively.

Results

An example of applying MSC to different EEG epochs is given in Figure 4. Time evolution of MSC, AEPidx and D_2 for six volunteers (Figure 5b) indicates that MSC_{crit} ($\alpha = 1\%$, $M=183$) as well as MSC=0.5 can be considered adequate thresholds. For the remaining volunteers, only with $\alpha = 0.01\%$ (Figure 5a) MSC_{crit} seems to be adequate. Table 1 summarises the results of the unconsciousness onset time, estimated as the instant when each technique gave values lower than its respective threshold. Using Wilcoxon Signed-Rank Test (Table 2), the null hypothesis of equivalence between each method and the switch could be rejected just for D_2 ($\alpha = 5\%$). Further Bland-Altman diagrams (Figure 6) showed that the differences mean and its standard deviation (Table 2) are smaller for MSC than for any other method.

Discussion and Conclusion

As statistical tests, MSC and CSM allow the inference of response absence (critical value, e.g. $\alpha = 1\%$). MSC(f) and CSM(f) reflected better the propofol infusion protocol, and showed higher correspondence (Bland-Altman diagrams) to the switch-pressing-end time than AEPidx and TD, and also higher equivalence (Wilcoxon test) than TD. Thus, they seem to be useful to monitor depth of anaesthesia.

Introdução

O estado de *anestesia geral* é uma combinação de depressões de diferentes funções do sistema nervoso (Woodbridge, 1957), englobando a ocorrência do estado de inconsciência (amnésia e hipnose), relaxamento muscular, a analgesia (supressão da dor) e controle de reflexos autonômicos (respostas simpática e parassimpática). Apesar do emprego de drogas cada vez mais seguras e eficazes na anestesia moderna, a correta avaliação do nível de anestesia é um problema ainda não resolvido (Davies *et al.*, 1996; Nayak and Roy, 1998). Assim, casos de consciência e memória intra-operatórias não são incomuns e podem acarretar graves conseqüências psicológicas para os pacientes, resultando na síndrome *Post Traumatic Stress Disorder*, PTSD. Segundo Moerman *et al.* (1993), os pacientes que sofreram a experiência de consciência durante cirurgia mencionaram, em sua maioria, a percepção auditiva e a sensação de paralisia, acompanhadas por sentimentos de ansiedade, pânico, impotência e falta de ajuda. *A posteriori* 70% destes pacientes apresentaram distúrbios do sono, pesadelos, bem como *flashbacks* e ansiedade diurna, sinais característicos da PTSD.

A avaliação da profundidade anestésica tem sido indiretamente realizada através de sinais clínicos, tais como pressão arterial, frequências cardíaca e respiratória, lacrimejamento, movimentação e sudorese. A anestesia moderna, entretanto, emprega além de anestésicos uma variedade de outras drogas, como vasodilatadores, vasopressores, bloqueadores de canais de cálcio e bloqueadores neuromusculares, que tendem a suprimir ou mascarar estes sinais, podendo resultar em avaliação errônea da profundidade anestésica (Thomsen and Prior, 1996; Nayak and Roy, 1998).

Conforme Nayak and Roy (1998), nos últimos 25 anos, o sistema nervoso central (SNC) tem-se tornado importante objeto de investigação como fonte de informação sobre o nível de anestesia. Sinais eletrofisiológicos relacionados ao SNC, o eletroencefalograma (EEG) e algumas classes de potenciais evocados (PE, cujas estruturas geradoras incluem-se no SNC), têm sido utilizados. Historicamente, o EEG foi o primeiro sinal a ser investigado quanto à sua aplicabilidade na monitorização de anestesia (Berger, 1929). Os PE, por sua vez, têm sido sugeridos como virtuais indicadores de plano anestésico (relacionado ao nível de consciência), o somatossensitivo (SEP) (Sloan *et al.*, 1990; Schubert *et al.*, 1992) e, principalmente, o auditivo de média latência (MLAEP), conforme sugerido por

Thornton *et al.* (1983), Schwender *et al.* (1996), De Beer *et al.* (1996) e Morlet *et al.* (1997). A avaliação do PE baseia-se na análise visual para identificação de picos, com medição de suas amplitudes e latências (localização temporal de picos em relação ao instante do estímulo). Tal procedimento é subjetivo, estando sujeito à experiência e qualificação do neurofisiologista. Além disso, a estimação da morfologia do PE se dá através da promediação (média coerente) de um elevado número de trechos entre estímulos do sinal composto, aditivamente por assunção, do EEG espontâneo e do PE, o que limita sua utilidade em aplicações de monitorização.

Os métodos objetivos de monitorização de anestesia baseados em MLAEP empregam, fundamentalmente, técnicas de análise no domínio do tempo, com base na morfologia do potencial evocado, tais como o AEPidx (*Auditory Evoked Potential index*), que reflete latências e amplitudes deste sinal (Mantzariadis and Kenny, 1997), distâncias taxonômicas (Gemal, 1999), estimadores automáticos de latência da onda N_b (Hansson *et al.*, 1998) ou estimadores de forma de onda através de decomposição por Transformada *Wavelet* e posterior classificação dos coeficientes que melhor distinguem o MLAEP usando rede neural (Nayak and Roy, 1998; Huang *et al.*, 1999).

Por outro lado, técnicas objetivas no domínio da frequência (*Objective Response Detection - ORD*) têm sido empregadas em estudos de PE de regime permanente e de transientes (Fridman *et al.*, 1984; Dobie and Wilson, 1989, 1994, 1995, 1996; Harada *et al.*, 1994; Ramos *et al.*, 1996; Leite *et al.*, 1996; Liavas *et al.*, 1998; Ramos, 1999), porém não no que concerne especificamente à monitorização de anestesia. Tais técnicas, usando a magnitude, fase ou ambas, constituem-se em testes estatísticos que fornecem um valor p para o efeito da estimulação repetitiva sobre o sinal.

O presente trabalho visa a investigar a aplicação ao MLAEP durante a indução de anestesia de duas técnicas ORD no domínio da frequência: a Medida de Sincronismo de Componentes (CSM), que considera apenas a fase das componentes espectrais, e a Magnitude Quadrada da Coerência (MSC), que considera tanto fase quanto magnitude.

O MLAEP na Monitorização da Anestesia

O PE auditivo corresponde à resposta do trato auditivo a estímulos sonoros (geralmente, cliques). Dependendo da estrutura responsável pela sua geração e, conseqüentemente, do intervalo de tempo após o

estímulo, tem-se (i) BAEP - tronco encefálico; (ii) MLAEP - média latência, resultado da atividade do córtex auditivo; (iii) LLAEP - longa latência ou potencial auditivo relacionado a evento, aspecto cognitivo (percepção) do som (atividade cortical).

O MLAEP refere-se às componentes (ondas) contidas no intervalo de 10 a 100 ms após o estímulo (Figura 1), sendo limitado em banda na faixa de 10 a 70 Hz (Hansson *et al.*, 1998). Postula-se que sua origem fisiológica está relacionada com o córtex auditivo (Halliday, 1993), o que tem sido confirmado por registros tomados diretamente no córtex temporal exposto durante cirurgia (Misulis, 1994). Entretanto, registros mais profundos sugerem que os picos iniciais N_0 , P_0 e N_a podem ser gerados por estruturas subcorticais (*ibidem*).

O MLAEP normal é composto de vários picos com amplitude de 1 mV ou mais, podendo variar de morfologia, entre laboratórios e indivíduos, mais acentuadamente que o BAEP (Misulis, 1994). Não obstante, existe um certo consenso de que o MLAEP é composto por cinco picos de polaridades negativa (N) ou positiva (P): N_0 , P_0 , N_a , P_a e N_b . Estes picos, por vezes denotados por N10, P18, N20, P30 e N40 (número indica a latência), respectivamente, possuem amplitude usualmente maior no vértex (Halliday, 1993). Segundo este autor, as ondas do MLAEP não apresentam inversão de fase ao redor da cabeça, o que é negado pelos estudos de Deiber *et al.* (1988), que identificam uma longa onda negativa na mesma faixa de latência de P_a na região occipital.

Segundo Misulis (1994), alterações de atenção, iluminação, sono ou sedação leve não afetam a forma nem o limiar do MLAEP. Contudo, Deiber *et al.* (1989) relatam variações significativas de latência e amplitude,

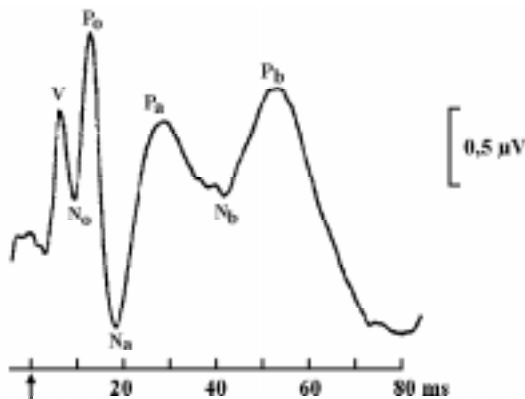


Figura 1. MLAEP normal, incluindo a onda V do BAEP.
Figure 1. Normal MLAEP, including wave V of BAEP.

particularmente de N_a e P_a , durante os vários estágios do sono, e sugerem que estas alterações estariam relacionadas ao limiar de despertar via estimulação auditiva. Por ser suprimido quando do uso de uma variedade de anestésicos, dependendo da dose, o MLAEP tem sido empregado na estimativa da profundidade anestésica e do nível de consciência durante cirurgia (Schwender *et al.*, 1996; Mantzaridis and Kenny, 1997).

Segundo Schwender *et al.* (1996), o MLAEP apresenta alterações dose-dependentes para vários anestésicos, que são melhor refletidas pela latência de N_b . Contudo, conforme Gemal (1999), vários são os trabalhos na literatura que relatam pouca consistência morfológica interindividual dos picos de onda posteriores a P_a , impedindo um reconhecimento confiável de padrões das componentes P_b e N_b (Deiber *et al.*, 1988). As alterações de amplitude e de latência das ondas do MLAEP são similares para doses equípotentes de *enflurano*, *halotano*, *isoflurano*, *etomidato*, *Alfatesin* e *propofol*, e são parcialmente revertidas por estimulação cirúrgica (Mantzaridis and Kenny, 1997).

Métodos de Estimação da Profundidade Anestésica

Métodos no Domínio do Tempo

Média Coerente na Obtenção do Potencial Evocado.

Assumindo-se que a época de sinal coletado que sucede o i -ésimo estímulo é definida por:

$$x_i[n] = s[n] + r_i[n] \quad (1)$$

onde $s[n]$ corresponde à resposta evocada pelo estímulo (determinística por assunção) e $r[n]$, à atividade cerebral espontânea (aleatória com relação ao estímulo - evento de sincronismo ou ponto fiducial) com média nula e variância σ_r^2 , a sua média coerente pode ser expressa por:

$$\hat{s}[n] = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i[n] = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N s[n] + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_i[n] \quad (2)$$

Uma vez que $\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N s[n] = s[n]$ e que $\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_i[n]$ resultará em um sinal também aleatório em relação ao ponto fiducial com média nula e variância σ_r^2 / N , tem-se que $\hat{s}[n] \rightarrow s[n]$ quando $N \rightarrow \infty$. Na prática, a determinação de N dependerá da relação sinal-ruído (RSR) original do sinal coletado e a RSR desejada.

Na análise computacional, onde o sinal é definido apenas em instantes discretos de tempo, o perfeito sincronismo entre a amostragem e o estímulo é determinante na estimativa não distorcida da morfologia do potencial evocado (Nakamura, 1991). Portanto, é aconselhável que o sistema de digitalização do sinal de EEG sob estimulação seja o responsável pelo gatilhamento (*triggering*) do estimulador, ou que ambos incorporem um mesmo sistema.

Distâncias Taxonômicas (DT) - Estas distâncias consistem em métodos numéricos que refletem semelhança ou dissimilaridade entre dois sinais (Gower, 1983; Gemal, 1999), e tomam como base a raiz média quadrática das diferenças entre os mesmos. A distância taxonômica D_1 (ou *RMSD - Root Mean Squared Distance*) é definida por:

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (w[n] - z[n])^2} \quad (3)$$

onde N é o número total de amostras de cada um dos sinais $w[n]$ e $z[n]$.

Aplicando-se à equação (3) o fator de normalização q , obtém-se a distância taxonômica D_2 dada por:

$$D_2 = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \frac{(w[n] - z[n])^2}{q^2}} \quad (4)$$

onde q^2 é a soma das variâncias dos sinais ($q^2 = \sigma_x^2 + \sigma_y^2$). Assim, D_2 pode variar entre 0 ($w[n] = z[n]$) e 1 (máxima dissimilaridade).

A distância taxonômica D_3 , definida como a média da diferença absoluta normalizada dos sinais, pode ser expressa como:

$$D_3 = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \frac{|w[n] - z[n]|}{q} \quad (5)$$

Qualquer uma das distâncias taxonômicas pode ser utilizada para monitorizar o MLAEP durante anestesia. Assim, por exemplo, tomando-se $w[n]$ como o potencial evocado estimado antes da anestesia e $z[n]$ durante, pode-se calcular a DT como indicador do grau de variação da morfologia do MLAEP no decorrer do processo anestésico, conforme sugerido por Gemal (1999).

Índice de Potencial Evocado Auditivo (AEPidx) - O AEPidx é um índice que reflete a morfologia do potencial evocado auditivo, podendo ser definido como (Mantzaridis and Kenny, 1997):

$$AEPidx = k \sum_{n=0}^{N-1} \sqrt{|z[n+1] - z[n]|} \quad (6)$$

onde k é um fator de escala arbitrário (Gemal, 1999).

Por basear-se na diferença entre valores consecutivos (análogo digital da derivada), este índice reflete, num único valor, as latências e a variação de amplitude do MLAEP. Não obstante, esta característica torna o AEPidx muito suscetível a ruído. Segundo Mantzaridis and Kenny (1997), o AEPidx pode fornecer, de modo simples, uma estimativa da profundidade do plano anestésico.

Métodos no Domínio da Frequência

Medida de Sincronismo de Componentes (CSM) - A CSM representa uma medida do grau de sincronismo entre as componentes de frequência de um sinal, ou seja, é uma medida da homogeneidade da fase das mesmas. Considerando-se a Transformada Discreta de Fourier (DFT) de um sinal $x[n]$ com N amostras como:

$$\tilde{X}(f) = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \cdot \exp(-j2\pi \cdot f \cdot nT) \quad (7)$$

sendo $f = k \cdot f_0$ (para $k=0,1,\dots,N-1$ e $f_0 = \frac{1}{NT}$), a CSM pode ser estimada como (Simpson *et al.*, 2000):

$$CSM(f) = \left[\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \cos \phi_i(f) \right]^2 + \left[\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \sin \phi_i(f) \right]^2 \quad (8)$$

onde $\phi_i(f)$ é a fase da componente $\tilde{X}(f)$ no i -ésimo de M sub-trechos de dados.

A hipótese nula (H_0) de ausência de sincronismo baseia-se na suposição da fase encontrar-se uniformemente distribuída entre 0 e 2π . Logo, a função densidade de probabilidade é $1/2\pi$, sendo as funções $\cos \phi_i$ e $\sin \phi_i$ de média nula e variância $1/2$, isto é:

$$\begin{aligned} \mu &= \int_0^{2\pi} \cos \phi \frac{1}{2\pi} d\phi = \int_0^{2\pi} \sin \phi \frac{1}{2\pi} d\phi = 0 \\ \sigma^2 &= \int_0^{2\pi} \cos^2 \phi \frac{1}{2\pi} d\phi = \int_0^{2\pi} \sin^2 \phi \frac{1}{2\pi} d\phi = \frac{1}{2} \end{aligned} \quad (9)$$

Pelo Teorema do Limite Central, para M suficientemente grande, os somatórios das funções seno e cosseno aproximariam distribuições normais (gaussianas):

$$\sum_{i=1}^M \cos \phi_i \sim N\left(0, \frac{M}{2}\right) \quad e \quad \sum_{i=1}^M \sin \phi_i \sim N\left(0, \frac{M}{2}\right) \quad (10)$$

podendo-se, então, determinar que:

$$\left(\sum_{i=1}^M \cos \phi_i\right)^2 + \left(\sum_{i=1}^M \sin \phi_i\right)^2 \sim \frac{M}{2} \chi_2^2 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow CSM(f) \sim \frac{1}{M^2} \frac{M}{2} \chi_2^2 = \frac{1}{2M} \chi_2^2 \quad (11)$$

onde χ_2^2 é a distribuição Qui-quadrada com dois graus de liberdade. O valor crítico para H_0 a um dado nível de significância α pode, então, ser obtido como

$$CSM_{crit} = \frac{\chi_{2,\alpha}^2}{2M} \quad (12)$$

Magnitude Quadrada da Coerência (MSC) - A função de coerência, também denominada coerência complexa, entre dois sinais $y[n]$ e $x[n]$ é definida por:

$$\gamma_{yx}(f) = \frac{P_{yx}(f)}{\sqrt{P_{yy}(f)}\sqrt{P_{xx}(f)}} \quad (13)$$

onde $P_{yx}(f)$ é a densidade espectral de potência cruzada entre os dois sinais e $P_{yy}(f)$ e $P_{xx}(f)$ são suas densidades espectrais de potência individuais. A função de coerência pode ser vista como o espectro de correlação cruzada e indica o quanto há de dependência linear entre os componentes harmônicos dos dois sinais (Miranda de Sá *et al.*, 1994).

Tomando-se o quadrado do módulo da expressão (13), tem-se que:

$$\kappa^2(f) = |\gamma_{yx}(f)|^2 = \frac{|P_{yx}(f)|^2}{P_{yy}(f)P_{xx}(f)} \quad (14)$$

que se apresenta como um valor puramente real. A estimativa da função $\kappa^2(f)$ entre dois sinais em que se assume ergodicidade pode ser dada como:

$$\hat{\kappa}^2(f) = \frac{\left| \sum_{j=1}^M \tilde{Y}_j(f) \tilde{X}_j^*(f) \right|^2}{\sum_{j=1}^M |\tilde{Y}_j(f)|^2 \sum_{j=1}^M |\tilde{X}_j(f)|^2} \quad (15)$$

onde o operador $*$ denota o complexo conjugado e $\tilde{Y}_j(f)$ e $\tilde{X}_j(f)$ representam a DFT do j -ésimo sub-trecho dos sinais $y[n]$ e $x[n]$ (equação 7).

A aplicabilidade de $\kappa^2(f)$ na detecção de respostas evocadas se exprime na estimativa da coerência entre o sinal de estimulação, cliques que podem ser aproximados a um trem de impulsos, e o sinal coletado nos eletrodos. Este, por sua vez, seria considerado como a resposta de um sistema linear por assunção a um trem de impulsos, somado a um ruído gaussiano também por assunção (EEG espontâneo).

Para o caso de um dos sinais (no caso, o sinal de entrada $y[n]$) ser determinístico e idêntico em todos

os M sub-trechos do sinal, o termo referente a este sinal pode ser isolado no numerador da equação (15) e a estimativa de $\kappa^2(f)$ pode ser simplificada (denotada por $MSC(f)$ - *Magnitude Squared Coherence*):

$$MSC(f) = \frac{\left| \sum_{j=1}^M \tilde{X}_j(f) \right|^2}{M \sum_{j=1}^M |\tilde{X}_j(f)|^2} \quad (16)$$

onde f corresponde às componentes espectrais do sinal $x[n]$ coincidentes com os harmônicos da frequência de estimulação.

Definindo-se $\bar{X}^2(f) = |\bar{X}(f)|^2 = \left| \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M \tilde{X}_j(f) \right|^2$, tem-se que (Miranda de Sá *et al.*, 2000):

$$MSC(f) = \frac{M \bar{X}^2(f)}{\sum_{j=1}^M |\tilde{X}_j(f)|^2} \quad (17)$$

Desta forma, com o intuito de se determinar a distribuição estatística da MSC, o denominador da expressão (17) pode ser dividido em duas partes: uma idêntica ao numerador e outra não correlacionada com ele (f é omitido por simplicidade):

$$\sum_{j=1}^M |\tilde{X}_j|^2 = \sum_{j=1}^M \left| (\tilde{X}_j - \bar{X}) + \bar{X} \right|^2 = M \bar{X}^2 + \sum_{j=1}^M |\tilde{X}_j - \bar{X}|^2 \quad (18)$$

onde a parcela referente ao produto cruzado tende a zero no somatório, devido à não correlação entre os termos. Assim, chega-se à seguinte relação:

$$\frac{MSC}{1 - MSC} = \frac{M \bar{X}^2}{\sum_{j=1}^M |\tilde{X}_j - \bar{X}|^2} \quad (19)$$

Assumindo-se que o sinal $x[n]$ apresenta distribuição gaussiana, resulta que tanto a parte real quanto a imaginária da transformada de Fourier também seguem distribuição gaussiana de mesma variância σ_f^2 mas independentes entre si. De outra forma, para $x[n]$ seguindo outra distribuição, pode-se assumir que, dependendo do valor de M , o somatório dos sub-trechos aproxima-se de uma distribuição gaussiana (Teorema do Limite Central). Assim, em relação ao numerador da expressão (19), tem-se que:

$$M \bar{X}^2 = M \left| \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M \tilde{X}_j \right|^2 = \frac{1}{M} \left| \sum_{j=1}^M \tilde{X}_j \right|^2 =$$

$$= \frac{1}{M} \left[\left(\sum_{j=1}^M \tilde{X}_{Rj} \right)^2 + \left(\sum_{j=1}^M \tilde{X}_{Ij} \right)^2 \right] \sim \sigma_f^2 \chi_2^2 \quad (20)$$

Para o denominador, pode-se derivar:

$$\sum_{j=1}^M |\tilde{X}_j - \bar{X}|^2 = \sum_{j=1}^M (\tilde{X}_{Rj} - \bar{X}_R)^2 + \sum_{j=1}^M (\tilde{X}_{Ij} - \bar{X}_I)^2 \sim \sigma_f^2 \chi_{2(M-1)}^2 \quad (21)$$

desde que, para uma dada variável aleatória s_j com distribuição gaussiana e média \bar{s} , tem-se

$$\sum_{j=1}^M (s_j - \bar{s})^2 \sim \sigma_s^2 \chi_{M-1}^2 \text{ e, portanto tem-se:}$$

$$(M-1) \frac{MSC(f)}{1 - MSC(f)} \sim F_{2,2(M-1)}, \quad (22)$$

onde F corresponde à distribuição de Fisher. O valor crítico para um dado nível de significância α pode, então, ser obtido de (Vitor and Mast, 1991):

$$MSC_{crit} = \frac{F_{2,2M-2,\alpha}}{M-1 + F_{2,2M-2,\alpha}} \quad (23)$$

para H_0 de não haver resposta ao estímulo, i.e. independência entre o sinal coletado e o trem de impulsos da estimulação (Simpson *et al.*, 2000).

Por sua própria concepção, a capacidade de CSM e MSC detectarem as respostas aos estímulos aumenta com a relação sinal-ruído (RSR) e o número de sub-trechos (M) (Simpson *et al.*, 2000). Enquanto a CSM considera apenas a fase das componentes de frequência do sinal transformado, a MSC leva em consideração tanto a magnitude quanto a fase. De fato, se todas as magnitudes forem estabelecidas como constantes antes da análise, i.e., se for ignorada a informação de amplitude do sinal, a MSC equivale à CSM (Dobie and Wilson, 1993). Ressalte-se ainda que, enquanto a MSC (assim como a CSM) e o AEPidx reduzem seu valor devido à ação do anestésico, DT se eleva, pois a morfologia do potencial evocado, no decorrer deste processo, tende a se diferenciar do MLAEP sem anestesia.

Aquisição e processamento do MLAEP durante Anestesia

Modelo Experimental

A casuística constitui-se de dez voluntários (adultos normais, sem submissão a cirurgia), que, após esclarecidos, emitiram permissão por escrito (conforme procedimento aprovado pelo *Medical Research*

Committee of the Special Trustees for the United Bristol Hospitals, Reino Unido), tendo sido o experimento realizado na *Bristol Royal Infirmary* (UK). A média de idade dos voluntários foi de 38 anos (desvio padrão, $dp = 8$ anos), peso médio de 74 Kg ($dp 8,8$ Kg), altura média de 173 cm ($dp 9,2$ cm), sendo 8 homens e 2 mulheres.

Na aquisição do EEG durante estimulação auditiva foi empregado um sistema da família 1401 (*Cambridge Electronic Design, UK*), precisão de 12 bits, com o seguinte protocolo experimental:

- estimulação por cliques de compressão de 800 μs de duração (150 μs para a transição positiva, 500 μs de amplitude constante e 150 μs para a transição negativa) e período entre estímulos de 130 ms, totalizando um período de estimulação de 130,8 ms (frequência de estimulação $f_e = 7,645$ Hz); nível de pressão sonora de 75 dB_{SPL};
- utilização de eletrodos tipo disco de Ag-AgCl, cuidando-se para a obtenção de impedâncias inferiores a 5 K Ω na interface eletrodo-pele; posicionamento dos eletrodos em: Cz (vértex), A1 ou A2 (lobos auriculares) e terra em FPz, segundo o sistema 10-20 de posicionamento de eletrodos;
- redução de interferência de rede elétrica (50 Hz) através da utilização de intervalo de estimulação *odd-half-length*: 130 ms equivalem a 6 períodos inteiros de 50 Hz acrescidos de meio período (10 ms); assim, épocas consecutivas apresentam interferência da rede em oposição de fase, tendendo a se anular na promediação;
- filtragem passa-altas em 17 Hz e passa-baixas em 250 Hz do tipo *Butterworth* com queda de 12 dB por oitava na faixa de rejeição (ordem 2);
- digitalização do EEG a 1 KHz, com um filtro *anti-aliasing* analógico em 500 Hz no amplificador.

A anestesia foi induzida e mantida utilizando *propofol* venoso, não sendo empregada droga adicional. Todos os voluntários receberam 4 l/min de oxigênio, via máscara facial, tendo sido empregado o seguinte protocolo (Gemal, 1999):

- aquisição do EEG durante cerca de 650 s, sem infusão de anestésico;
- infusão do tipo “função degrau” durante 45 minutos à taxa de 3 mg/Kg/h (na faixa recomendada para sedação em adultos: 0,3 a 4 mg/Kg/h);
- infusão degrau durante 45 minutos adicionais à taxa de 9 mg/Kg/h (na faixa de anestesia em adultos: 4 a 12 mg/Kg/h);
- interrupção da infusão, sendo o EEG adquirido até os indivíduos acordarem.

O nível de consciência dos voluntários foi monitorizado através do pressionamento de uma maniqueta em resposta a estímulo luminoso a cada 15 s. Assumiu-se que o voluntário tornou-se inconsciente (ou não responsivo ao estímulo) no instante em que esta resposta foi interrompida, tendo resultado em tempo médio de 15 minutos de infusão (3 mg/kg/h) e variabilidade de 5 a 45 minutos.

Filtragem, Análise da Estacionariedade do EEG e Média Coerente

Apesar da aplicação do método *odd-half-length* quando da aquisição do EEG, os harmônicos ímpares da frequência de rede (período $T_r = 20$ ms) ainda permaneceram devido ao período de estimulação (130,8 ms) não ser igual a $(2.n + 1)T_r / 2$ (para qualquer n inteiro). Logo, uma múltipla filtragem *notch* digital foi empregada. Além disso, considerando-se a não-estacionariedade intrínseca do EEG (reflete um estado anestésico variável), a estacionariedade foi avaliada através dos testes *Run* e *Reverse Arrangement*. Baseados no valor médio quadrático estimado a cada segundo, estes testes permitiram assumir o período de 2 min como duração máxima de trechos EEG para a aplicação da média coerente e dos métodos ORD. Assim, para monitorizar a evolução temporal da média coerente, o EEG foi dividido em trechos relativos a 1.000 estímulos (cerca de 2 min), com passo entre trechos de 43 s. Em geral, a evolução temporal do MLAEP segue o exemplificado na Figura 2, podendo (Figura 2a) ou não refletir o protocolo de anestesia.

Estimação de MSC, CSM, AEPidx e DT

A segmentos consecutivos, não superpostos, de 0,654 s

de duração (654 amostras, correspondente à duração de cinco estímulos) de sinal EEG aplicou-se a DFT (expressão 7), resultando em resolução espectral de $0,2 \times f_e$. Utilizando-se as expressões (8) e (16), estimaram-se $CSM(f)$ e $MSC(f)$, respectivamente, para trechos EEG contendo $M=183$ segmentos (aproximadamente 2 min), sendo $CSM_{crit} = 0,0252$ e $MSC_{crit} = 0,0250$ para $\alpha = 0,01$, i.e., 1% de detecções falsas de resposta auditiva (falsos positivos). $MSC(f)$ e $CSM(f)$ foram ainda normalizados pelos seus respectivos valores médios nos primeiros 10 min (sem infusão anestésica), para efeito de comparação. Note-se que tal procedimento pode resultar em valores normalizados maiores que a unidade, não devendo ser interpretado como $MSC > 1$.

AEPidx e DT foram estimados a partir da evolução temporal do MLAEP. Para DT, tomou-se a estimativa do MLAEP do primeiro trecho contendo 1.000 estímulos como padrão e então determinou-se seu inverso. Em ambos os métodos, empregou-se normalização pelo valor médio nos 10 minutos iniciais. Devido à similaridade entre D_1 , D_2 e D_3 , apenas a segunda DT foi considerada na comparação com as outras técnicas.

Como indicação de transição ao estado de inconsciência, foram utilizados limiares para MSC, AEPidx e o inverso de D_2 . Para os dois últimos, o limiar foi estabelecido como a média dos valores encontrados na literatura nos estados de consciência normal e inconsciência, normalizada pelo primeiro, resultando em 0,773 para AEPidx (Mantzaridis and Kenny, 1997) e 0,542 para D_2 (Gemal, 1999). O limiar $MSC = 0,5$ (normalizado) foi considerado por ser o valor esperado entre consciência normal (antes da infusão,

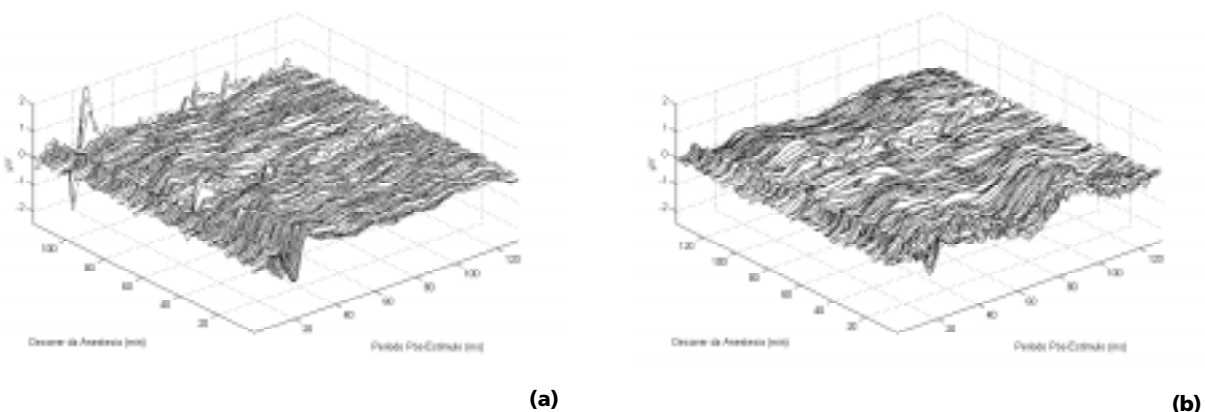


Figura 2. Exemplos típicos da evolução temporal do MLAEP durante o protocolo experimental: (a) voluntário Cm3; (b) voluntário Cc3. **Figure 2.** Typical examples of MLAEP time evolution during experimental protocol: (a) volunteer Cm3; (b) volunteer Cc3.

que corresponde à unidade) e ausência total de resposta auditiva (valor nulo de MSC).

Na comparação entre cada uma das técnicas e a indicação de inconsciência pela maniqueta, utilizou-se o teste não-paramétrico *Wilcoxon Signed-Rank* (Lehmann and D'Abbrera, 1975) considerando a hipótese nula de equivalência entre métodos. Adicionalmente, o grau de concordância foi avaliado através de diagramas de *Bland-Altman* (Bland and Altman, 1986).

Resultados

Um exemplo típico da aplicação do MSC é mostrado na Figura 3. Para um trecho sem infusão anestésica (Figura 3a) notam-se picos significativos nos harmônicos de f_e , enquanto que, para outras frequências (entre harmônicos de f_e), $MSC(f) < MSC_{crit}$. Após 20 min de infusão a 3 mg/Kg/h (Figura 3b), $MSC(f)$ apresenta pequena redução, sendo porém ainda superior a MSC_{crit} para a maioria dos harmônicos. Para esta mesma taxa, porém aos 30 min (Figura 3c) e durante a infusão a 9 mg/Kg/h, $MSC(f) < MSC_{crit}$ mesmo para harmônicos de f_e , indicando ausência de resposta auditiva. Este comportamento de redução da intensidade dos picos nos harmônicos de f_e ao longo da infusão anestésica ocorreu até mesmo para o voluntário Cc3, cuja evolução temporal do MLAEP

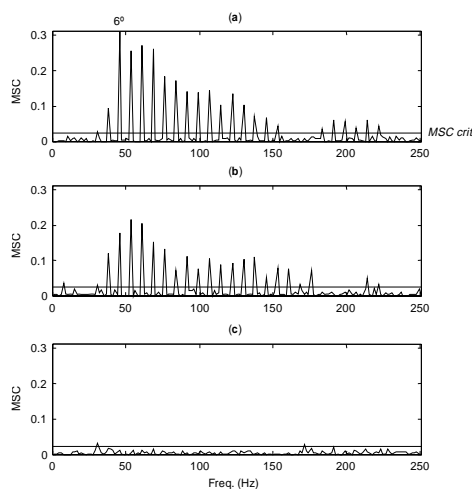


Figura 3. MSC para trechos de dois minutos do voluntário Cm3: (a) antes da infusão de anestésico; (b) e (c), 20 e 30 min após o início da primeira infusão, respectivamente. A linha horizontal corresponde ao valor crítico para $\alpha = 1\%$ e $M=183$. **Figure 3.** MSC of two-minute duration epochs from volunteer Cm3: (a) without anaesthetic; (b) and (c), 20 and 30 min after the first infusion start, respectively. Horizontal line corresponds to the critical value for $\alpha = 1\%$ and $M=183$.

não evidenciava a ação anestésica. Para CSM, resultados similares foram obtidos.

Devido à variabilidade da evolução temporal de $MSC(f)$, AEPidx e D_2 , um filtro média móvel de fase nula e duração de, aproximadamente, seis minutos foi empregado na determinação da mudança de estado de consciência (cruzamento de limiar). Os gráficos do topo da Figura 4a exemplificam a evolução de $MSC(f)$ normalizado do sexto harmônico de f_e (45,87 Hz), AEPidx e D_2 na monitorização do efeito anestésico no voluntário Cm3. $MSC(f) \gg MSC_{crit}$ antes da infusão, diminuindo ao longo desta e tornando-se menor que MSC_{crit} aos 30 min após o início da sedação. Esta tendência de redução de $MSC(f)$ ocorre após o voluntário tornar-se não responsivo aos estímulos luminosos (pára de pressionar a maniqueta aos 6 min), ocorrendo, porém, um ligeiro aumento de $MSC(f)$ entre 15 e 30 min à taxa de infusão de 9 mg/Kg/h. AEPidx apresenta picos durante a anestesia, sugerindo recuperação não observada na MSC e nem no MLAEP (Figura 2a). Por sua vez, o inverso de D_2 assemelha-se mais à MSC, embora apresente menor excursão, sugerindo menor sensibilidade para esta técnica. Para o voluntário Cc3 (Figura 4b - topo), não responsivo aos 24 min de sedação, a monitorização da MSC no 2º harmônico indica supressão da resposta após 30 min ($MSC(f) < MSC_{crit}$), que se mantém durante toda a infusão a 9 mg/Kg/h. Tal supressão, embora esperada, não é observável no MLAEP (Figura 2b); AEPidx apresenta valor superior à situação sem administração de *propofol*, e D_2 mostra menor sensibilidade que a MSC. Em geral para todos os voluntários, nota-se redução significativa de $MSC(f)$ durante infusão anestésica em harmônicos da frequência de estimulação, o que não ocorre com as técnicas no domínio do tempo.

Para todos os seis voluntários da Figura 4b, o próprio MSC_{crit} ($\alpha = 1\%$ e $M=183$) pode ser tomado como limiar indicativo de inconsciência, i.e., algum tempo após o início da sedação $MSC(f) < MSC_{crit}$. Tal consideração é também válida quando MSC normalizado é menor que 0,5. Para o voluntário Rb4 da Figura 4a, observa-se $MSC(f) > 0,5$ mesmo à taxa de 9 mg/Kg/h; contudo, para $\alpha = 0,01\%$ ($MSC_{crit} = 0,0493$), $MSC(f) < MSC_{crit}$ durante toda a anestesia. Para o voluntário Ad4 (Figura 4a), MSC_{crit} ($\alpha = 0,01\%$) também pode ser considerado um limiar adequado, caso se releve o pico que ocorre na transição da sedação para a anestesia.

A comparação entre as diferentes técnicas e a indicação de inconsciência pela maniqueta (Tabela 1)

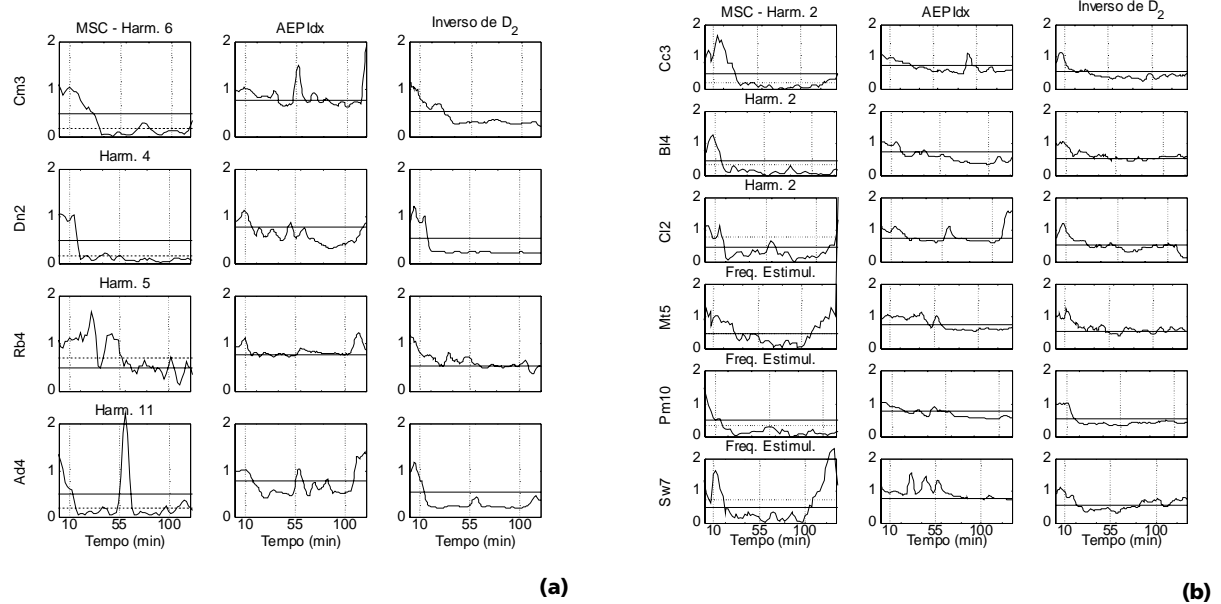


Figura 4. MSC do harmônico de f_e que melhor reflete o protocolo de infusão, AEPidx e o inverso de D_2 para os voluntários do estudo: **(a)** MSC_{crit} para $\alpha = 0,01\%$ (linha tracejada) utilizado como limiar indicativo de inconsciência; **(b)** MSC_{crit} para $\alpha = 1\%$ (linha pontilhada). Linhas horizontais contínuas correspondem aos limiares; linhas verticais pontilhadas: início da infusão a 3 mg/Kg/h, transição de 3 para 9 mg/Kg/h e término da infusão. **Figure 4.** MSC of f_e harmonic that best reflects the anaesthetic infusion protocol, AEPidx and inverse of D_2 for all volunteers: **(a)** MSC_{crit} for $\alpha = 0.01\%$ (dashed line) used as unconsciousness indicator threshold; **(b)** MSC_{crit} for $\alpha = 1\%$ (horizontal dotted line). Continuous horizontal lines correspond to thresholds; vertical dotted lines: 3 mg/Kg/h infusion start, transition from 3 mg/Kg/h to 9 mg/Kg/h and infusion end.

Tabela 1. Instante de tempo, após o início da administração de propofol, no qual os valores de cada um dos métodos ($MSC(f)$, AEPidx e D_2) tornam-se menores que seu respectivo limiar, juntamente com o instante de cessação do pressionamento da maniqueta, para cada um dos voluntários. Para $MSC(f) < MSC_{crit}$ utilizou-se $\alpha = 1\%$ (fundo claro) e $\alpha = 0,01\%$ (fundo escuro). **Table 1.** Instant of time after propofol infusion when the values obtained with each of the methods ($MSC(f)$, AEPidx and D_2) become lower than its respective threshold, together with the switch-pressing-end time (unconsciousness instant), for each volunteer. For column $MSC(f) < MSC_{crit}$ $\alpha = 1\%$: white background, and $\alpha = 0.01\%$: grey background.

Voluntário	Maniqueta (min)	$MSC(f) < MSC_{crit}$	$MSC(f) < 0,5$	AEPidx < 0,773	$D_2 < 0,542$
B14	15	7	6	9	90
Cc3	24	25	22	21	30
Cl2	13	7	9	14	90
Mt5	35	22	22	50	90
Pm10	17	6	5	11	8
Sw7	23	8	10	77	90
Cm3	6	26	20	29	22
Dn2	10	9	7	6	10
Rb4	48	48	71	90	90
Ad4	14	5	3	7	4
Média (dp)	20,5 (12,68)	16,3 (13,89)	17,5 (20,13)	31,4 (30,61)	52,4 (40,29)

Tabela 2. Comparação de MSC, AEPidx e D_2 com a indicação do instante de inconsciência estimado através da maniqueta, utilizando *Wilcoxon Signed-Rank Test* (índice V e valor p) e diagramas de *Bland-Altman* (média e desvio padrão das diferenças). **Table 2.** Comparison of unconsciousness time indicated by MSC, AEPidx and D_2 to the switch-pressing-end time using *Wilcoxon Signed-Rank Test* and *Bland-Altman* diagrams.

		MSC _{crit}	MSC < 0,5	AEPidx < 0,773	D_2 < 0,542
Wilcoxon	V	12,5	19	20	7
	Valor p	0,153	0,415	0,475	0,047
Bland-Altman	Diferença média (min)	-4,2	-3,0	10,9	31,9
	dp diferença (min)	10,119	12,238	22,093	35,165

baseia-se no instante após o início da administração de propofol no qual $MSC(f)$, AEPidx e D_2 tornam-se menores que seus respectivos limiares. Como a permanência abaixo do limiar durante a anestesia não foi sempre observada, critério heurístico para estabelecer o instante de inconsciência foi adotado:

- trespasses do limiar por durações muito curtas (próximo da constante de tempo do filtro - 6 min) são considerados como erro aleatório, devendo-se então considerar a tendência de evolução do parâmetro em análise;
- valores oscilando ao redor do limiar desde a infusão a 3 mg/Kg/h (sedação) ou a 9 mg/Kg/h (anestesia) até o final da infusão, tomou-se a média dos dois primeiros instantes de cruzamento do limiar;
- não cruzamento do limiar, considerou-se o final das infusões (90 min);
- valores superiores ao limiar durante a anestesia, mesmo que inferiores quando da sedação, considerou-se o final das infusões (90 min).

A Tabela 2 apresenta os índices V e os valores p com correção de continuidade para o teste não-paramétrico *Wilcoxon Signed-Rank* (Lehmann and D’Abrera, 1975) tomando-se como hipótese nula a equivalência entre cada um dos métodos e a maniqueta, no que concerne à indicação de inconsciência. Assim, por exemplo, para $\alpha = 5\%$, tem-se $V_{crit} = 8$ (para $N = 10$ e teste bilateral), implicando que apenas para D_2 poder-se-ia rejeitar a hipótese nula. O grau de concordância entre cada método e a maniqueta é mostrado nos diagramas de *Bland-Altman* (Figura 5), sendo a média das diferenças e respectivo desvio padrão (Tabela 2) menores para a MSC. Os diagramas para AEPidx e D_2 sugerem existir uma tendência de aumento na diferença dos instantes de indicação de inconsciência conforme estes se tornam mais tardios.

Discussão e Conclusão

As técnicas no domínio do tempo, AEPidx e D_2 , por serem análises basicamente morfológicas, são muito

sujeitas a ruídos e interferências, enquanto que a MSC e a CSM, técnicas no domínio da frequência, são mais imunes. Além de enfatizarem as componentes de frequência do MLAEP que são múltiplos inteiros da frequência de estimulação (f_e), MSC e CSM, técnicas ORD, têm a vantagem de serem testes estatísticos, permitindo testar a hipótese nula de ausência de resposta auditiva ($MSC(f) < MSC_{crit}$). Assim, harmônicos de f_e com $MSC(f)$ e $CSM(f)$, antes do início da infusão, significativamente maiores que seus respectivos valores críticos ($\alpha = 1\%$ e $M=183$, correspondendo a cerca de 2 min de duração) são aqueles adequados à monitorização.

A similaridade entre resultados de CSM e MSC sugere ser a fase mais importante que a magnitude da Transformada de Fourier do EEG sob estimulação auditiva, podendo-se inferir que esta última não varia substancialmente em um mesmo trecho de sinal (Dobie and Wilson, 1993). A detecção de resposta auditiva nos harmônicos de f_e ($MSC(f) > MSC_{crit}$), e não em outras frequências, indica que o sinal observado

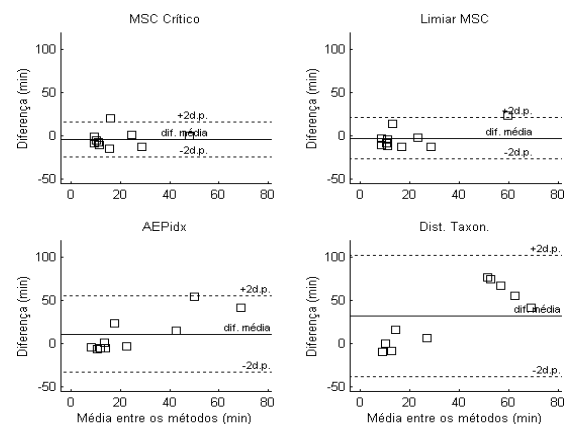


Figura 5. Diagramas de *Bland-Altman* de MSC, AEPidx e D_2 relativos ao instante de cessação do pressionamento da maniqueta. **Figure 5.** *Bland-Altman* diagrams for MSC, AEPidx and D_2 related to the switch-pressing-end time (unconsciousness instant).

pode ser entendido como resposta de um sistema linear a um trem de impulsos (estimulação auditiva por clique) com ruído aditivo (EEG espontâneo).

$MSC(f)$ e $CSM(f)$ são mais imunes à variabilidade interindividual que AEP_{idx} e D_2 . Para 60% dos voluntários, MSC_{crit} para $\alpha = 1\%$ (0,0250) indica a transição para o estado de inconsciência, mesmo para taxa de infusão de 3 mg/Kg/h (dose de sedação), enquanto que, para os demais casos, isto ocorre com MSC_{crit} para $\alpha = 0,01\%$ (0,0493). Utilizando-se limiar heurístico de 0,5 (referido ao valor de MSC normalizado), a transição para o estado de inconsciência é detectada para todos os voluntários. Salienta-se ainda que o pico presente em $MSC(f)$ no voluntário Ad4 provavelmente se deve ao efeito despertador decorrente da espetada da agulha para tomada de sangue quando da alteração da dose de sedação para anestesia.

O teste *Wilcoxon Signed-Rank* indica que MSC (limiar de 0,5) e AEP_{idx} podem ser considerados equivalentes à maniqueta quanto à indicação de inconsciência, apresentando valores p próximos (faixa de 0,4 a 0,5), o mesmo não podendo ser dito com relação a D_2 (0,047). Contudo, utilizando-se os diagramas de *Bland-Altman*, MSC concorda melhor com o indicado pela maniqueta que AEP_{idx} e D_2 , pois apresenta menores valores de média das diferenças e respectivo desvio padrão, entre estimativas por métodos distintos. Além disto, para as técnicas no domínio do tempo, a diferença em relação à maniqueta tende a aumentar conforme a indicação de inconsciência torna-se mais tardia, o que resultaria em desvantagem na sua utilização. Tais achados, a despeito do número limitado de voluntários deste estudo, indicam a potencialidade do emprego das técnicas no domínio da frequência, MSC e CSM , na monitorização da anestesia por *propofol*.

Agradecimentos

Às agências CAPES, CNPq e PRONEX/MCT pelo apoio financeiro.

Referências

Berger, H. (1929), "Über das Elektroencephalogramm des Menschen", *Archives für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, v. 87, p. 527-570.

Bland, J.M., Altman, D.G. (1986), "Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement", *The Lancet*, p. 307-310, Feb. 8.

Davies, F. W., Mantzaridis, H., Kenny, G.N.C., Fisher, A.C. (1996), "Middle Latency Auditory Evoked Potentials During Repeated Transitions from Consciousness to

Unconsciousness", *Anaesthesia*, v. 51, n. 2, p. 107-113.

De Beer, N.A.M., Van Hooff, J.C., Brunia, C.H., Cluitmans, P.J.M., Korsten, H.H.M., Beneken, J.E. (1996), "Midlatency Auditory Evoked Potentials as Indicators of Perceptual Processing During General Anaesthesia", *British Journal of Anaesthesia*, v. 77, n. 5, p. 617-624.

Deiber, M.P., Ibañes, V., Fischer, C., Perrin, F., Mauguière, F. (1988), "Sequential Mapping Favours the Hypothesis of Distinct Generators for Na and Pa Middle Latency Auditory Evoked Potentials", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 71, p. 187-197.

Deiber, M.P., Ibañes, V., Bastuji, H., Fischer, C., Mauguière, F. (1989), "Changes of Middle Latency Auditory Evoked Potentials During Natural Sleep in Humans", *Neurology*, v. 39, p. 806-813.

Dobie, R.A., Wilson, M.J. (1989), "Analysis of Auditory Evoked Potentials by Magnitude-Squared Coherence", *Ear and Hearing*, v. 10, n. 1, p. 2-13.

Dobie, R.A., Wilson, M.J. (1993), "Objective Response Detection in the Frequency Domain", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 88, n. 6, p. 516-524.

Dobie, R.A., Wilson, M.J. (1994), "Objective Detection of 40Hz Auditory Evoked Potentials: Phase Coherence vs. Magnitude-Squared Coherence", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 92, n. 5, p. 405-413.

Dobie, R.A., Wilson, M.J. (1995), "Objective Versus Human Observer Detection of 40Hz Auditory Evoked Potentials", *Journal of Acoustic Society of America*, v. 97, n. 5, p. 3042-3050.

Dobie, R.A., Wilson, M.J. (1996), "A Comparison of T Test, F Test, and Coherence Methods of Detecting Steady-State Auditory-Evoked Potentials, Distortion-Product Otoacoustic Emissions, or Other Sinusoids", *Journal of Acoustic Society of America*, v. 100, n. 4, p. 2236-2246.

Fridman, J., Zapulla, R., Bergelson, M., Greenblatt, E., Malis, L., Morell, F., Hoepfner, T. (1984), "Application of Phase Spectral Analysis for Brain Stem Auditory Evoked Potential Detection in Normal Subjects and Patients with Posterior Fossa Tumors", *Audiology*, v. 23, n. 1, p. 99-113.

Gemal, A.E. (1999), *Changes in the Auditory Middle Latency Response to Propofol Infusions*, Ph.D. Dissertation, University of Bristol, Bristol, England, 281p., Apr.

Gower, J.C. (1983), "Measurements of Similarity, Dissimilarity and Distance", In: *Encyclopaedia of Statistical Sciences*, Eds.: S. A. Kotz and K. L. Johnson, New York: Wiley & Sons, v. 5, p. 389-409.

Halliday, A.M. (1993), *Evoked Potentials in Clinical Testing*, Churchill Livingstone.

Hansson, M., Gänsler, T., Salomonsson, G. (1998), "A System for Tracking Changes in the Mid-Latency Evoked Potential During Anesthesia", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 45, n. 3, p.323-334.

Harada, J., Aoyagi, M., Suzuki, T., Kiren, T., Koike, Y. (1994), "A Study on the Phase Spectral Analysis of Middle Latency Response and 40Hz Event-Related Potential in Central Nervous System Disorders", *Otolaryngology (Stokholm)*, v. 511, p. 34-39.

Huang, J.W., Lu, Y-Y., Nayak, A., Roy, R.J. (1999), "Depth of

- Anesthesia Estimation and Control", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 46, n. 1, p. 71-81.
- Lehman, E.L., D'abrera, H.J.M. (1975), *Nonparametric Statistical Methods Based on Ranks*, San Francisco: Holden-Day, Inc, p. 123-132.
- Leite, R.T., Simpson, D.M., Infantosi, A.F.C. (1996), "Comparison of Techniques for Objective Identification of EEG Responses to Somatosensory Stimulation", *Proc. 18th IEEE Annual International Conference on Engineering in Medicine and Biology*, Amsterdam, CD-ROM: paper n. 788.
- Liavas, A.P., Moustakides, G.V., Henning, G., Psarakis, E.Z., Husar, P. (1998), "A Periodogram-Based Method for the Detection of Steady-State Visually Evoked Potentials", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 45, n. 2, p. 242-248.
- Mantzaridis, H., Kenny, G.N. (1997), "Auditory Evoked Potential Index: a Quantitative Measure of Changes in Auditory Evoked Potentials During General Anaesthesia", *Anaesthesia*, v. 52, n. 11, p. 1030-1036.
- Miranda de Sá, A.M.F.L.M., Simpson, D.M., Infantosi, A.F.C. (1994), "Estudo da Função de Coerência Aplicada a Sinais EEG", *RBE - Cad. Eng. Bioméd.*, v. 10, n. 2, p. 39-55. Errata v.12, n.2, p. 112.
- Miranda de Sá, A.M.F.L.M., Infantosi, A.F.C., Simpson, D.M. (2000), "A Statistical Technique for Measuring Synchronism between Cortical Regions Using the EEG, During Rhythmic Stimulation", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* (submetido).
- Misulis, K.E. (1994), *Spehlmann's Evoked Potential Primer - visual, auditory and somatosensory evoked potentials in clinical diagnosis*, Boston: Butterworth-Heinemann.
- Moerman, N., Bonke, B., Oosting, J. (1993), "Awareness and Recall During General Anesthesia: Facts and Feelings", *Anesthesiology*, v. 79, n. 3, p. 454-464.
- Nakamura, M., Nishida, S., Shibasaki, H. (1991), "Deterioration of Average Evoked Potential Waveform Due to Asynchronous Averaging and Its Compensation", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 38, n. 3, p. 309-312.
- Nayak, A., Roy, R.J. (1998), "Anesthesia Control Using Midlatency Auditory Evoked Potentials", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 45, n. 4, p.409-421.
- Ramos, E.G., Leite, R.T., Coelho, F.C., Simpson, D.M., Infantosi, A.F.C. (1996), "Identificação Objetiva no Domínio da Frequência de Resposta à Fotoestimulação Repetitiva", In: *Anais III FNCTS - XV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*, v. 2, p. 539-540, Campos do Jordão / SP, out.
- Ramos, E.G. (1999), *Deteção Objetiva da Resposta Auditiva no EEG de Crianças*, Tese de Mestrado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil, 78p., abr.
- Schubert, A., Licina, M.G., Glaze, G.M., Paranandi, L. (1992), "Systemic Lidocaine and Human Somatosensory-Evoked Potentials During Sufentanil-Isflurane Anaesthesia", *Canadian Journal of Anaesthesiology*, v. 39, n. 6, p. 569-575.
- Schwender, D., Dauderer, M., Klasing, S., Conzen, P., Finsterer, U., Peter, K. (1996), "Intraoperative Awareness and Auditory Evoked Potentials", *Anaesthesist*, v. 45, supp.1, p. s46-s51.
- Simpson, D.M., Tierra-Criollo, C.J., Zayen, E.J.B., Leite, R.T., Infantosi, A.F.C. (2000), "Objective Response Detection in an Electroencephalogram during Somatosensory Stimulation", *Annals of Biomedical Engineering*, v. 28, n. 6, p. 691-698.
- Sloan, T.B., Fugina, M.L., Toleikis, J.R. (1990), "Effects of Midazolam on Median Nerve Somatosensory Evoked Potentials", *British Journal of Anaesthesia*, v. 64, n. 5, p. 590-593.
- Thomsen, C.E., Prior, P.F. (1996), "Quantitative EEG in Assessment of Anaesthetic Depth: Comparative Study of Methodology", *British Journal of Anaesthesia*, v. 77, n. 2, p. 172-178.
- Thornton, C., Catley, D.M., Jordan, C., Lehane, J.R., Royston, D., Jones, J.G. (1983), "Enflurane Anaesthesia Causes Graded Changes in the Brainstem and Early Cortical Auditory Evoked Response in Man", *British Journal of Anaesthesia*, v. 55, n. 6, p. 479-486.
- Vitor, J.D., Mast, J. (1991), "A New Statistic for Steady-State Evoked Potentials", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 78, n. 5, p. 378-388.
- Woodbridge, P.D. (1957), "Changing Concepts Concerning Depth of Anaesthesia", *Anesthesiology*, v. 18, p. 536-550.