



**IME-USP**

**Projeto Final (Parcial 3)**

**Uso da Coerência Parcial Direcionada (PDC) como marcador de conectividade interhemisférica na apnéia do sono (SAOS)**

**CURSO:** Bacharelado em Estatística

**DISCIPLINA:** Laboratório de Matemática Aplicada (MAP 0131)

**PROFESSORA:** Joyce da Silva Bevilacqua

**GRUPO 4**

Altay Alves Lino de Souza	3287782
Antonio Escamilla Garcia	339529
Cloves Adriano Paiva Sousa	9292218
Rony dos Santos Teles	9297867
Rodrigo Marcel Oliveira	9299208
Sueli dos Santos Rabaça	9407688

São Paulo

2º semestre de 2016

## 1. Justificativa

O presente projeto é, com base no banco de dados do projeto epidemiológico sobre distúrbios do sono (EPISONO) em São Paulo, serão analisados dados de grupos de participantes deste estudo epidemiológico. Estes grupos serão divididos em função do grau de apneia do sono (G1 – menos de 5 eventos por hora, G2 – 5-15 eventos por hora, G3 – 15-30 eventos por hora, G4 – Mais de 30 eventos por hora). Os dados do EEG da PSG serão coletados e a análise espectral será calculada, assim como o PDC com base nos dados da micro estrutura do sono (7 bandas) para cada fase do sono (5 fases). Os grupos serão comparados em função do padrão de conectividade e também associados com dados de um teste de memória que já faz parte do banco de dados do projeto EPISONO que foi respondido pelos participantes.

A interação e influências de módulos neuronais são essenciais para caracterizar os mecanismos e processos cognitivos, e estes já são processos bem descritos. Modelos de Séries Temporais multivariados costumam ser utilizados como forma de identificar as interrelações entre os sinais do EEG e sua correspondente atividade neural durante o sono. Normalmente tais estudos trabalham com a idéia de “Coerência Direta” entre pares de estruturas neurais caracterizadas por específicos padrões de sinal com uma amplitude e frequência específicas. A coerência direta (*Directed Coherence*) descreve simplesmente uma sincronicidade mútua entre os padrões de onda. A conexão funcional ou causal entre tais padrões neurais é feita com base apenas neste padrão temporal, desconsiderando o efeito colinear de outro evento na interação entre os dois padrões que estamos observando.

Uma nova abordagem sobre a possibilidade de detecção de relacionamento direto causal entre áreas cerebrais e suas respectivas atividades neurais pode ser descrito em termos da causalidade de Granger, que procura determinar o sentido causal entre duas variáveis, estipulando que X "Granger-cause" Y se valores passados de X ajudam a prever o valor presente de Y. Este método caracteriza o PDC (Partial Directed Coherence). Até o presente momento, o número de estudos científicos explorando esta questão ainda é incipiente, de forma que ainda não há métodos disponíveis para avaliação destes aspectos principalmente em dados multimodais. O desenvolvimento e aplicação desta recente metodologia estatística como forma agrupamento de séries temporais, procura evitar a necessidade das fortes suposições frequentemente assumidas pelos métodos estatísticos multivariados tradicionais, obtendo-se assim, um método

com maior flexibilidade para o uso na caracterização dos diferentes distúrbios associados ao sono e suas repercussões.

Faremos nas seções seguintes uma apresentação dos principais tópicos que serão estudados neste projeto, a saber: PDC – Coerência parcial direcionada, Análise espectral do EEG e o método Fast Fourier Transformation (FFT), Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) e sua aferição polissonográfica, Efeitos da SAOS na memória. Por fim, será descrito o código que será utilizado para execução tanto do PDC quanto da análise espectral dos dados polissonográficos, com uso da FFT (fast fourier transformation) e a abordagem analítica para comparação dos grupos de gravidade de SAOS em função do PDC.

#### 1a. **Coerência Parcial Direcionada - PDC (Partial Directed Coherence)**

Muitos estudos do cérebro desejam conhecer se existe relação entre as suas várias áreas, isto é, quando determinada parte é acionada respondendo a um estímulo pré-definido, se outras áreas também são. Particularmente, EEG é utilizado para medir os pulsos gerados em determinados pontos, gerando séries temporais para cada um dos pontos. Nos estudos de neurofisiologia, temos os indicadores de **coerência** que dizem respeito à inter-relação entre os pontos no âmbito da frequência. Coerência é uma medida de relação entre séries temporais análoga à função de correlação de Pearson, porém, calculada no domínio da frequência. A coerência mede o quadrado da correlação linear entre dois componentes de um processo bivariado na frequência ( $\omega$ ) e é análogo ao quadrado do coeficiente de correlação de Pearson, no domínio da frequência.

A coerência descreve pares de estruturas que estão em sincronia. O problema da coerência é que existe uma ambiguidade entre um operador linear e sua inversa em altas frequências, ou seja, diz-se que há uma contribuição na direção oposta.

Granger foi o primeiro que estudou a relação entre séries temporais para a econometria com uma abordagem tempo-causal denominada *causalidade de Granger*[3], que possui vantagens frente às medidas convencionais de coerência entre áreas cerebrais. Sejam  $X(t)$  e  $Y(t)$  duas séries temporais. Dizemos que  $X(t)$  Granger-causa  $Y(t)$  se a informação contida no passado de  $X(t)$  aumenta nossa precisão em relação a previsões sobre o presente e futuro de  $Y(t)$ . Essa relação entre as séries  $X(t)$  e  $Y(t)$  é unidirecional, o que sugere uma relação de conectividade entre as duas séries em

questão. Quando  $X(t)$  contribui significativamente com  $Y(t)$ , dizemos que é uma *causalidade instantânea* de Granger.

Na tentativa de resolver o problema de ambiguidade da coerência, Saito e Harashima (1981)[2] propõem como medida de relação entre séries temporais, a função de coerência direcionada (DC). Esta função nos dá não apenas a idéia de sincronia entre as séries de tempo, mas também indícios de uma conexão funcional entre elas. Com ela, é possível dar importância a relações estruturais relativas, por meio de decomposições da interação das séries em aspectos de ida e volta de forma independente. Pode-se verificar a diferença com a coerência, no sentido que DC é uma medida da influência de  $x_j(n)$  em  $x_i(n)$  e não na direção oposta, como informa a medida convencional de coerência.

A partir de resultados de Takahashi et al. [4] foi visto que há uma relação direta entre a existência de causalidade de Granger e a PDC. A partir de estudos de Saito e Harashima (1981) sobre a Coerência Direcionada (DC), Baccalá e Sameshima[1] definem a Coerência Parcial Direcionada (PDC). Em linhas gerais, a Coerência Parcial Direcionada é a decomposição da coerência parcial a partir de modelos autoregressivos multivariados (MVAR). Esse conceito pode ser interpretado como uma representação do conceito de causalidade de Granger no domínio da frequência. Segundo Baccalá e Sameshima [1], podemos com as funções de coerência e coerência parcial, ter indícios das relações entre as séries temporais em estudos de neurociência.

Vimos que a media básica de coerência parcial confunde efeitos de causalidade de Granger e causalidade instantânea de Granger. Para eliminar este efeito instantâneo, a Coerência Parcial Direcionada foi proposta, a qual considera apenas causalidade "não-instantânea" de Granger, já que relacionamentos entre observações presentes de  $X_i(t)$  são descritos exclusivamente pelas correlações entre os processos.

### **1b. Transformada Rápida de Fourier no EEG**

Em matemática, a transformada de Fourier é uma integral que expressa uma função em termos de uma soma ou integral de funções senoidais multiplicadas por coeficientes (que seriam suas respectivas "amplitudes"). Desse modo, a transformada de Fourier é usada para decompor uma função temporal (um sinal) em senóides, ou seja, a transformada de Fourier de uma função temporal é uma função cujo valor absoluto representa a soma dessas senóides presentes na função original.

Para decompor tal função temporal como a combinação de tais senóides, usou-se a Transformada Rápida de Fourier (em inglês Fast Fourier Transform, ou **FFT**), que é um algoritmo eficiente para calcular a Transformada Discreta de Fourier (**DFT**) e sua inversa.

O algoritmo baseia-se no chamado método de dobramentos sucessivos, onde podemos expressar a transformada de Fourier como sendo:

$$F(u) = \frac{1}{N} \sum_{x=0}^{N-1} f(x) W_N^{ux}$$

Onde,

$$W_N^{ux} = e^{-j2\pi/N}$$

Assumindo que  $N=2^n$  onde  $n$  é um inteiro positivo. Portanto  $N$  pode ser escrito como  $N = 2M$  onde  $M$  é um inteiro positivo.

Logo, a transformada de Fourier escrita inicialmente, pode ser reescrita como:

$$F(u) = \frac{1}{2M} \sum_{x=0}^{2M-1} f(x) W_{2M}^{ux}$$

A soma escrita acima pode ser separada em duas, da seguinte maneira:

$$F(u) = \frac{1}{2} \left[ \frac{1}{M} \sum_{x=0}^{M-1} f(2x) W_M^{u(2x)} + \frac{1}{M} \sum_{x=0}^{M-1} f(2x+1) W_{2M}^{u(2x+1)} \right]$$

Considerando que  $W_{2M}^{2ux} = W_M^{ux}$ , nomeamos a primeira soma por:

$$F_{par}(u) = \frac{1}{M} \sum_{x=0}^{M-1} f(2x) W_M^{ux}$$

Para valores de  $u = 0, 1, 2, \dots, M-1$ . E a segunda soma por:

$$F_{impar}(u) = \frac{1}{M} \sum_{x=0}^{M-1} f(2x+1) W_{2M}^{ux}$$

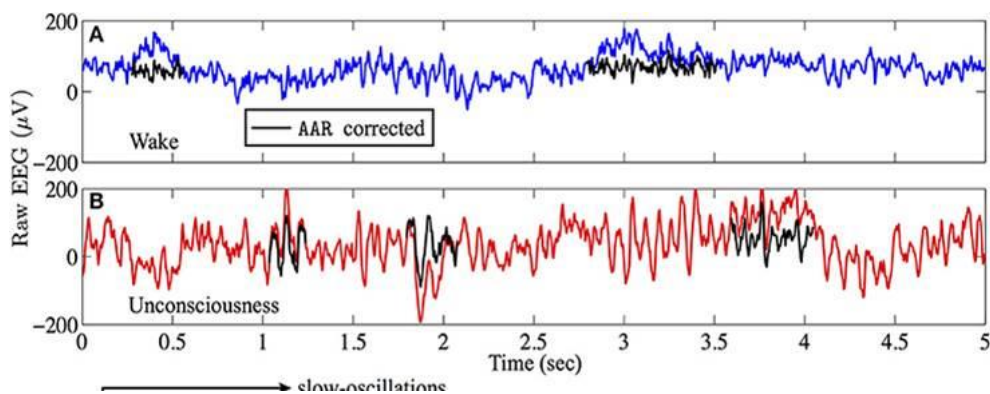
Para valores de  $u = 0, 1, 2, \dots, M-1$ . Assim, finalmente podemos reescrever a transformada de Fourier (**FFT**) como sendo:

$$F(u) = F_{par}(u) + F_{impar}(u) W_{2M}^u$$

O **FFT** transforma um sinal do domínio tempo para o domínio da frequência. Basicamente, qualquer sinal dependente do tempo pode ser dividido num conjunto de

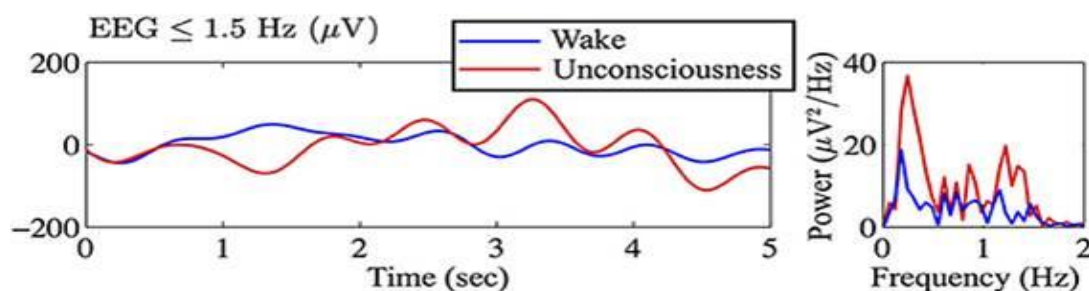
senóides. Desta forma, as gravações de **EEG** longos e barulhentos podem ser convenientemente plotados em um espectro de frequência. Ao fazer isso, características ocultas podem se tornar mais aparentes. Para recuperar o sinal original basta adicionar todas as senóides obtidas com o **FFT**, assim nenhuma informação é perdida.

Uma aplicação notável de **FFT** em **EEG** é mostrado na **Fig. 1**, que mostra um **EEG** em uma pessoa acordada (traço azul) e um **EEG** em uma pessoa sedada (traço vermelho). Os traços são diferentes, mas quão diferentes? O **FFT** pode nos ajudar nisso. Normalmente em estudos clínicos com EEG ou PSG (Polissonografia), a aferição da frequência é feita com base em um técnico especializado com treinamento na aferição de sinais.



**Fig.1** EEG numa pessoa acordada (azul) e numa pessoa sedada com propofol[6].

Agora olhe na **Fig.2**, que mostra os mesmos dados, mas agora filtrados em banda delta (filtrada **EEG** com uma frequência de corte de 1,5 Hz, painel esquerdo). Aqui já se torna mais evidente o que está acontecendo mas, quão diferentes são os dois traços? Esta diferença torna-se facilmente evidente no domínio da frequência usando o **FFT** (**Fig.2**, painel da direita). O espectro de frequências tem um pico a 0,2 Hz em ambas os traços, mas o pico é aproximadamente duas vezes maior no estado anestesiado do que no estado normal. Em outras palavras, o cérebro anestesiado revela frequência de atividade mais baixa.



**Fig.2** Os EEG's filtrados (<1,5 Hz) de uma pessoa acordada (azul) e pessoa anestesiada com propofol, em vermelho no painel esquerdo e os espectros do **FFT** correspondente à direita [6].

Isto nos faz lembrar da lentificação do padrão encefalográfico encontrada no sono de ondas lentas (fases 3 e 4), que é mais um exemplo do porquê **FFT** é útil. Vários estágios do sono são muito diferentes em seu **EEG**. Por exemplo, fases iniciais de sono são caracterizados por **EEG** de ondas lentas, enquanto o sono **REM** (Rapid Eye Movement) é caracterizado por uma actividade de **EEG** de alta frequência. Ao usar **FFT**, estas diferenças no conteúdo de frequência podem ser capturados em dados simples e quantificáveis.

O espectro aberto pela FFT é costumeiramente apresentado em amplitude absoluta (microvolts/Hz), em potência absoluta (microvolts<sup>2</sup>/Hz), em amplitude relativa ou em potência relativa. A frequência fundamental do espectro é determinada pela taxa de amostragem com que o sinal EEG foi digitalizado e pela realização escolhida (realização é o período de tempo, ou "janela", de observação do sinal). Aplicada a análise espectral, o sinal EEG, que era uma função do tempo (time domain), passa a ser uma função da frequência (frequency domain). Com essa transformação matemática, o EEG pode ser apresentado sob a forma de tabelas, histogramas e mapas topográficos, que representam a dispersão da energia do sinal EEG nos eletrodos, em diferentes frequências ou bandas.

**Tabela 2 - Bandas de frequência geradas pela análise espectral do EEG<sup>[7]</sup>**

<b>Ritmo</b>	<b>Frequência (Hz)</b>
<b>Alfa1</b>	De 8 a 10
<b>Alfa2</b>	De 10 a 13
<b>Beta1</b>	De 13 a 18
<b>Beta2</b>	De 18 a 30
<b>Delta</b>	De 0,1 a 4
<b>Teta</b>	De 4 a 8
<b>Gamma</b>	Mais que 30

### **1c. SAOS e sua aferição polissonográfica**

Apneia do sono, apneia noturna ou Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), segundo a American Academy of Sleep Medicine (AASM) [8],[9], é definida como uma condição clínica caracterizada por episódios repetitivos de interrupção transitória total ou parcial da respiração durante o sono, disto resultando frequentemente uma redução seja da saturação de oxigênio no sangue periférico (hipóxia) como da pressão parcial de oxigênio no sistema nervoso central (SNC), associadas a microdespertares. As formas mais comuns da SAOS são a apneia obstrutiva, a hipopneia e o RERA (respiratory effort-related arousal - em português “despertar relacionado ao esforço respiratório”).

A atualização mais recente do “Manual of the Scoring of Sleep and Associated Events” da AASM [10], define a apneia obstrutiva como uma redução de 90% do fluxo aéreo ao longo do ciclo respiratório, durante pelo menos dez segundos, com o esforço respiratório mantido ou aumentado.

A prevalência de apneia-hipopneia na população geral varia de 1% a 8% em homens e de 1,2% a 2,5% em mulheres, atingindo 10% da população acima de 65 anos e 46% entre motoristas profissionais. Um estudo epidemiológico realizado em São Paulo em 2007 com seu “follow-up” em 2015 (EPISONO) [10], mostrou uma das maiores prevalências de SAOS do mundo, com cerca de 37% da população geral apresentando-se com SAOS.

A redução do fluxo respiratório geralmente resulta na redução da saturação da oxi-hemoglobina e, no caso de episódios prolongados, em aumento progressivo da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial, evento este capaz de produzir reflexamente, aumento compensatório da vascularização do encéfalo, com o decorrente aumento da pressão intra-craniana e eventual edema cerebral transitório subclínico e narcose de causa endógena. Na maior parte das vezes, os episódios de apneia não são capazes de levar ao despertar completo do paciente, mas há uma alteração no padrão do sono, que passa de profundo a mais superficial. Este sono é pouco repousante, produzindo, em decorrência, uma sensação de “noite mal dormida” ao despertar, assim como fadiga, sonolência e baixa produtividade intelectual durante o dia seguinte. O diagnóstico é confirmado através da polissonografia ou por um estudo cárdio-respiratório, comumente conhecido como estudo do sono”.



Níveis clinicamente significativos de apneia do sono são definidos como cinco ou mais episódios por hora de qualquer tipo de apneia, através do estudo do sono. São reconhecidas três formas distintas de apneia do sono: central, obstrutiva e mista ou complexa (i.e., uma combinação da central e obstrutiva). Na apneia do sono do tipo central, a respiração é interrompida pela “falta de esforço respiratório” determinada por uma redução patológica do “drive” respiratório, um mecanismo complexo determinante do gatilho para respirar, independente da vontade consciente; na apneia do sono do tipo obstrutivo, a respiração é interrompida por um bloqueio físico ao fluxo aéreo “apesar do esforço respiratório”. Na apneia do sono complexa (ou mista), há uma concomitância de características centrais e obstrutivas durante os eventos.

A suboclusão das vias aéreas superiores é decorrente do colapso do faringe sobre a via aérea, o que leva ao turbilhonamento à passagem do ar, produzindo o ronco, este podendo preceder ou evoluir para SAOS, contribuindo para isso a obesidade e o envelhecimento. Tais eventos podem ocorrer frequentemente durante o sono REM e nos estágios 1 e 2 do sono Não-REM (NREM) [11], [12]. As suboclusões que ocorrem durante o sono REM soem ser mais graves e duradouras.

Em qualquer um dos tipos, o indivíduo com apneia do sono está raramente consciente de que é portador da dificuldade para respirar, mesmo depois de acordado. A apneia do sono é, muitas vezes, identificada como um problema por outras pessoas que testemunham o indivíduo durante os episódios (durante o sono) ou porque este apresenta sintomas típicos da patologia. Os sintomas podem permanecer presentes por anos (ou mesmo décadas) sem serem identificados.

A SAOS é uma patologia com graves implicações na qualidade de vida dos indivíduos, na medida em que afeta a estrutura do sono, levando ao sono não reparador. A sonolência diurna excessiva, a disfunção cognitiva (dificuldade para raciocinar) e a perda de memória encontram-se muitas vezes associadas à SAOS, podendo ter como consequência acidentes de trânsito e (ou) de trabalho [13]. Apesar das graves consequências desta patologia, muitos indivíduos com SAOS permanecem sem diagnóstico. A sintomatologia que caracteriza esta patologia, nomeadamente a sonolência diurna excessiva, a insônia, a depressão, o cansaço e/ou as cefaléias matinais, varia bastante de indivíduo para indivíduo. Estudos realizados verificaram que existem diferenças na apresentação clínica da SAOS entre sexos. As mulheres com SAOS têm mais frequentemente insônia e depressão do que os homens com SAOS.

O estudo polissonográfico de noite inteira (PSG) realizado no laboratório é o método padrão ouro para o diagnóstico dos distúrbios do sono. Considerando-se apenas as variáveis ligadas à avaliação polissonográfica cerebral, as seguintes variáveis fisiológicas são monitoradas continuamente durante toda a noite de polissonografia: quatro canais para o eletroencefalograma (EEG) – (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1) e dois canais para o eletroculograma (EOG)-(EOG Esquerdo A2, EOG Direito A1).



**Figura 1:** Exemplo da montagem da PSG (Polissonografia)

O estagiamento do sono segundo os dados do EEG da polissonografia é descrito pelos seguintes estágios:

O estágio 1 do sono se caracteriza pela presença predominante de ondas cerebrais de baixa frequência e amplitude (ondas teta), redução da atividade muscular em relação à vigília e movimentos oculares lentos.

O estágio 2 caracteriza-se pela presença de complexo K, fusos do sono e ausência de movimentos oculares.

No sono de ondas lentas (estágios 3 e 4) há presença de ondas de grande amplitude e baixa frequência (ondas delta).

No sono REM ocorre acentuada redução ou ausência do tônus muscular, movimentos oculares rápidos e ondas em dente de serra. Os valores de normalidade dos parâmetros acima citados estão na Tabela 1.

**Tabela 2 - Valores de referência do padrão de sono no adulto<sup>6</sup>**

**Latência para o início do sono**      até 30 minutos

<b>Latência para o sono REM</b>	70 - 90 minutos
<b>Eficiência do Sono</b>	>85%
<b>Estágio 1</b>	2-5%
<b>Estágio 2</b>	45-55%
<b>Estágio 3</b>	3-8%
<b>Estágio 4</b>	10-15%
<b>Sono REM</b>	20-25%
<b>Ciclo NREM – REM</b>	Intervalo médio de 90 min
<b>Sono de ondas lentas predomina na primeira metade da noite</b>	
<b>Sono REM predomina na segunda metade da noite</b>	

Segundo estudo de Santos-Silva (2009) com base em uma amostra representativa da cidade de São Paulo e também baseado em estudos anteriores, tem-se como distúrbios do sono mais prevalentes a SAOS (Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono) e a Insônia. No estudo de Santos-Silva temos uma alta prevalência de SAOS (37%) e de Insônia (60%) na população da cidade de São Paulo. Estes são os distúrbios que possuem maior número de consequências nos hábitos dos indivíduos, além de mobilizar grande parte dos serviços públicos da cidade.

Muitos autores estudaram já as alterações provocadas pela SAOS na macroestrutura do sono, como a diminuição do sono lento profundo (SLP) e do sono REM, e algumas das alterações na microestrutura do sono, nomeadamente a fragmentação do sono. Os softwares fornecidos pelos fabricantes de aparelhos EEG para uso clínico utilizam, invariavelmente, a FFT (Fast Fourier Transformation descrita no tópico 1b) para análise espectral do sinal EEG.

#### **1d) Apnéia e problemas de memória**

Devido à SAOS (interrupção do fluxo de ar na respiração ao dormir), ocorre falta de oxigenação no sangue do indivíduo afetado. Com o tempo, tal condição tende a acarretar em problemas para o corpo todo e, em um caso específico, e muito danoso, ocorrer a falta de oxigenação do cérebro (hipóxia).

Tal falta de oxigenação pode trazer complicações para a correta funcionalidade do cérebro, que necessita de um fluxo constante de oxigênio para sua perfeita atividade. Obstruções nas vias respiratórias, que causam a apnéia, podem, então, trazer complicações fisiológicas para o indivíduo a longo prazo, ocasionando períodos de sono menos produtivos, com a sensação de sempre estar cansado, e a longo prazo até mesmo perdas cognitivas irremediáveis.

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) pode ser percebida, em um primeiro momento, por presença de ronco, que ocorre pela redução das vias respiratórias, devido ao relaxamento da musculatura durante o sono, que em vigília as mantém abertas; ao parceiros e familiares perceberem que a pessoa pára momentaneamente de respirar enquanto dorme, voltando em seguida; e também pela sonolência diurna, por conta da má qualidade do sono. A SAOS tende a evoluir durante a vida do indivíduo, onde a frequência de apnéias vai aumentando continuamente. Nisso, têm-se a categorização do grau da enfermidade em diferentes pessoas, através do exame de polissonografia.

Como o fluxo respiratório é interrompido momentaneamente, a reação corporal é de acordar, em fases iniciais da doença; e posteriormente, com maior quantidade de acontecimentos por hora, a continuar dormindo, mas sair de estados mais profundos do sono e entrar em estados próximos ao acordado. Tal efeito contribui, somado às hipóxias, às complicações experimentadas pelas pessoas que possuem a enfermidade: como maior irritabilidade, diminuição da capacidade de concentração (que acarreta em piora nas atividades intelectuais, como queda no rendimento escolar), e afetar a memória de trabalho espacial [14]

Em seu artigo de revisão, Cellini [16] compilou informações de diferentes autores sobre a ligação da SAOS e dificuldades de memória, através de testes. Em seus resultados, observando pessoas com frequências de aproximadamente 15 apnéias por noite em média, foi possível notar poucas diferenças, implicando que os efeitos não se asseveram tão cedo, na presença da condição.

Mas, ao avaliar estudos com crianças, foi possível perceber diferença na memória, comparando com crianças saudáveis. O procedimento se tratava de ouvir uma breve história, e após um período de sono noturno, era pedido à criança que a recontasse. As crianças com SAOS lembravam-se menos da história, indicando diferença na armazenagem de informação entre os dois grupos. Convém falar, porém, que o desempenho motor, também testado, permaneceu inalterado, comparando o grupo controle e o das crianças com a doença.

## **2) Metodologia**

### **2.a) Participantes**

Para este estudo serão coletados dados do estudos epidemiológico do sono da cidade de São Paulo (EPISONO). O banco de dados do EPISONO é composto por voluntários recrutados de forma a garantir estimadores de prevalência com 3% de previsão. De forma a obter uma amostra representativa dos habitantes de São Paulo, utilizamos uma técnica de clusterização (three stage cluster sampling). No primeiro estágio, de forma a assumir a representatividade dos diferentes socais, foram selecionados proporcionalmente de cada uma das quatro regiões socioeconômicas de São Paulo, 96 distritos dentre os 1500 distritos nos quais a cidade é dividida de acordo com o censo do IBGE.

No segundo estágio, a seleção de certa família foi feita por uma seleção randômica, de forma a selecionar 11 famílias em cada um dos setores. Finalmente, no terceiro estágio de clusterização, cada um dos moradores elegíveis de cada família foi ordenado, do mais jovem ao mais velho. O sujeito recrutado da residência foi selecionado pela média de 96 tabelas aleatórias pré estabelecidas, as quais tinham um ranking para cada uma das 11 famílias, dos 96 distritos paulistas selecionados.

Grávidas e lactantes, pessoas com problemas físicos e mentais que necessitavam de cuidados especiais, indivíduos menores que 10 ou maiores que 80 anos e pessoas que trabalham todas as noites não foram incluídas na composição das famílias do estudo. Em seu lugar foi selecionada a família vizinha à casa escolhida inicialmente, seguindo o mesmo critério aleatório descrito acima. Além disso, caso haja três contatos sem resposta do sujeito escolhido, recusa do participante, restrição por parte de outro membro da família ou incapacidade de participação no estudo (por viagem, compromisso ou hospitalização), esta família era retirada do estudo e outra família do mesmo setor era recrutada.

Tendo o aceite do participante para participar da pesquisa, ele era levado ao Instituto do Sono para coleta de dados e realização de exames específicos, além de uma polissonografia de noite inteira no próprio instituto. Dos 1056 participantes recrutados, 14 não aceitaram participar do estudo polissonográfico, gerando os 1042 participantes de nosso estudo (1,32% de perda).

Para este projeto especificamente, serão selecionados aleatoriamente dentro deste banco de dados quatro grupos com 10 participantes cada. A randomização será feita dentro de cada grupo de participantes que não possuem SAOS (G1), SAOS leve com 5-15 eventos por hora (G2), SAOS moderado com 15-30 eventos por hora (G3) e SAOS grave com mais de 30 eventos por hora (G4)

## **2b) Materiais - Polissonografia e dados laboratoriais**

Uma noite completa de Polissonografia foi feita com base no sistema digital EMBLA S7000 (Embla Systems Inc, Broomfield, CO, USA) no Instituto do Sono, em um laboratório com oitenta quartos preparados com este equipamento. ([www.sono.org.br](http://www.sono.org.br)). Todos os eletrodos foram fixados no paciente de forma não invasiva utilizando fita adesiva próprias para este procedimento.

As seguintes variáveis fisiológicas foram monitoradas continuamente durante toda a noite de polissonografia: quatro canais para o eletroencefalograma (EEG) – (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), dois canais para o eletroculograma (EOG)-(EOG Esquerdo A2, EOG Direito A1), quatro canais para o eletromiograma de superfície (Músculo da região submentoniana, músculo anterior da tíbia, região do masseter e o sétimo espaço intercostal); um canal para o eletrocardiograma (derivação V1), fluxo aéreo detectado via pressão nasal; esforço respiratório do tórax e do abdômen via cintos x-trace; ronco e posição do corpo via sensores EMBLA, detector de saturação de oxigênio e pulso por meio de um oxímetro EMBLA.

Todas as 1042 polissonografias foram realizadas e os estágios do sono foram avaliados com base em critérios padronizados de qualidade do sono. Despertares segundo o EEG, eventos respiratórios e movimentos de pernas foram analisadas e quantificados segundo os critérios estabelecidos pela Academia americana de medicina do sono (1999). 4% (42) de todas as polissonografias foram randomicamente reanalisadas por um profissional da área de medicina do sono de forma a garantir que toda a medição da polissonografia foi corretamente executada.

## **2c) Procedimento e análise de dados**

Um algoritmo foi feito para análise dos dados da Polissonografia (PSG) em R que, com base na extração dos dados brutos do EMBLA de cada um dos eletrodos da PSG (em um arquivo txt com os dados da noite toda por eletrodo), analisará o dado e calculará os parâmetros esperados neste estudo (Análise espectral com suas bandas de frequência, PDC, Coerencia e dados de saída). Uma descrição do pseudocódigo foi a seguinte:

1. **Função principal:** Coleta o arquivo txt referente a cada eletrodo da PSG e organiza a coluna com cada um dos sinais e adiciona mais uma coluna referente ao tempo do início e final do registro e outra coluna referente a mais um arquivo em txt disponível nos dados brutos do paciente que representa os estágios do sono (E1, E2, E34, REM e W) que foram analisados pelo técnico polissonografista. Além disso a função principal covaria os valores dos quatro eletrodos presentes no escalpo pelo sinal do EOG (eletroculograma) que é um eletrodo presente ao lado do olho para excluir os artefatos do sinal referentes a movimentos oculares e certos tipos de bruxismo.
2. **Função Espectral:** Coleta o array da função principal e aplica a análise FFT para cada um dos eletrodos em função do estágio do sono gerando um novo array com os dados espectrais (Alfa1, Alfa2, Beta1, Beta2, Delta, Teta e Gamma)
3. **Função artefatos:** Função que percorre o array da função 2 para cada espectro e retira as janelas da PSG que apresentam mais de 95% do tempo com o estágio W (Wake) e também aqueles que apresentam mais de 95% do tempo com o sinal do espectro constante (mostrando que o eletrodo esta com mal funcionamento durante certo período da noite).
4. **Função COH e PDC:** Coleta o array gerado na função 2 e aplica a análise de coerencia (COH) e PDC nos dados, também para cada estágio do sono e também agora para cada espectro. Este novo array terá 7 (bandas) x4 (fases sono) x4 (eletrodos) x 2 (ida e volta do sinal)
5. **Função adicional:** Coleta o array das funções 2 e 3 e monta os dados descritivos da análise espectral e gera um gráfico com a proporção de tempo em cada uma das bandas de frequência para cada fase do sono.
6. **Função junta:** Função que junta os dados de cada paciente e agupa em um txt único para as análises subsequentes com todos os dados do PDC, COH e dados espectrais (funções 3 e 4)

Finalmente, após a compilação dos dados da análise espectral e do PDC dos 40 pacientes deste estudo, um banco de dados final será gerado. Neste banco de dados será adicionado uma coluna referente ao grupo que ele pertence – não SAOS (G1), SAOS leve com 5-15 eventos por hora (G2), SAOS moderado com 15-30 eventos por hora (G3) e SAOS grave com mais de 30 eventos por hora (G4), além do valor do índice de apnéia e hipopneia por hora (IAH) que é o parâmetro utilizado para gerar a definição dos grupos.

Para comparação dos quatro grupos em função dos valores de PDC em cada espectro e fase do sono foi feita uma Análise de Variância (ANOVA) com posthoc Tukey, sendo aplicada correção de Bonferroni dado o grande número de comparações. Por fim os dados descritivos foram apresentados por meio de tabelas e gráficos das

variáveis que apresentarem diferenças significantes com nível de significância  $\alpha < 0.05$  (antes da correção de Bonferroni).

### 3. Resultados e discussão

De acordo com os dados encontrados e com a execução da sintaxe realizada nos dados polissonográficos pudemos descrever diferenças entre o padrão do PDC em relação ao nível de SAOS, fase do sono e eletrodo observado.

O teste ANOVA mostrou diferença apenas na comparação entre os grupos G1 (sem apneia do sono) e G4 (SAOS Severa). Estas diferenças de conectividade foram encontradas entre os eletrodos C3 e C4 durante os períodos de Sono REM apenas para a frequência Alfa.

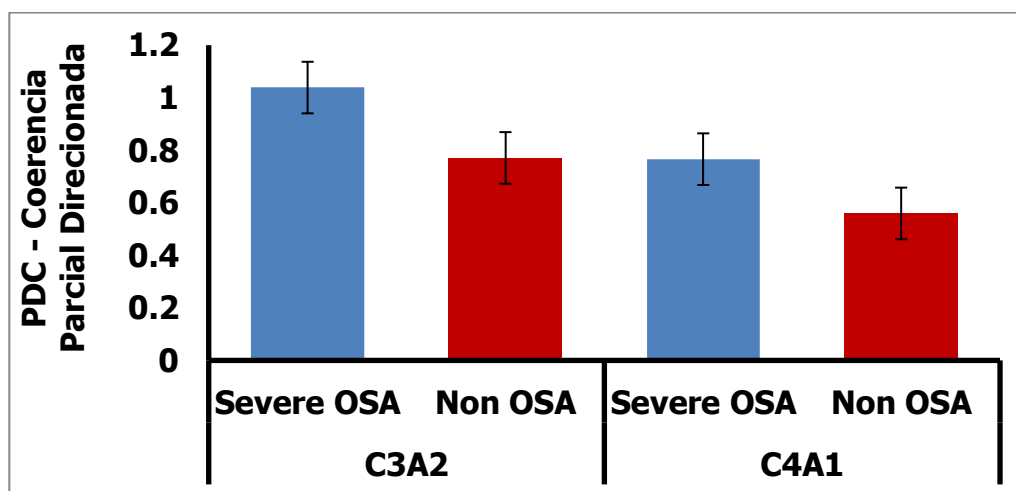


Figura 2 – Nível de PDC em função da severidade da Apneia e sua comparação com grupo controle (sem apneia). Dados apresentados em média e desvio padrão com N=20 (ambos os grupos)

Nota-se um maior valor de PDC médio nas pessoas sem Apnéia do sono segundo o teste ANOVA ( $p=0,002$ ). Além disso, observando-se o fluxo do PDC entre os eletrodos temos o seguinte diagrama abaixo.



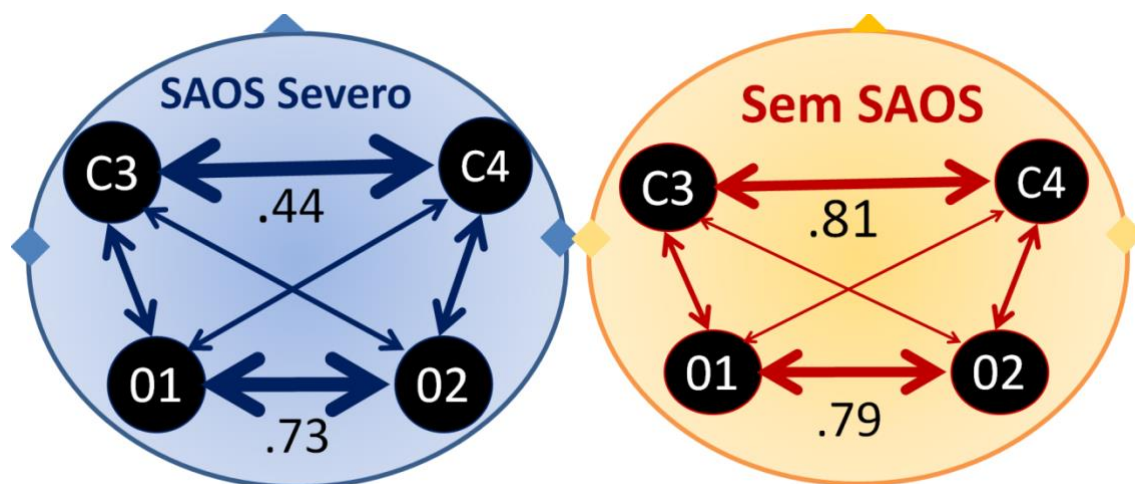


Figura 3 – Diagrama de conectividade entre eletrodos da Polissonografia para os grupos SAOS severo e controle (sem SAOS) N=20 (ambos os grupos)

O diagrama acima mostra os valores de PDC médios interhemisféricos entre os eletrodos da PSG. Apenas os valores significativos de acordo com o modelo de regressão linear (tendo o grupo como variável independente) foram apresentados. Notamos que valores maiores de PDC foram encontrados no grupo sem SAOS em relação ao grupo com SAOS severo, mostrando que a deterioração da atividade neuronal nestes neuronios devido a hipóxia intermitente pode estar envolvida no resultado encontrado.

Alguns trabalhos encontrados nos auxiliam a entender os resultados encontrados neste estudo [16]. Comparando-se a relação entre depressão e apneia, e memórias autobiográficas dos indivíduos. A separação de indivíduos com SAOS foi feita em dois grupos: o primeiro com pessoas sem sintomas de depressão, e o segundo com pessoas com depressão. O estudo trouxe uma média aproximada de 24 apnéias/hora para o primeiro grupo, e 28 para o segundo.

Entre as situações definidas no estudo, percebeu-se que os indivíduos que tinham depressão e apneia afirmavam terem sono pior (fator subjetivo) que o caso controle e os pacientes com apenas SAOS, muito embora os valores objetivos de qualidade do sono fossem os mesmos dos outros grupos.

Ambos os grupos com SAOS obtiveram piores índices de memórias autobiográficas que o grupo controle. Mas para os depressivos e com SAOS, as memórias autobiográficas ruins eram especialmente afetadas: tais indivíduos lembravam menos (significativo estatisticamente) sobre tais situações.

Em outro estudo [17], analisando a satisfação de vida de indivíduos com e sem apneia, percebeu-se que pessoas com apneia tinham piores medições, mostrando que a qualidade de vida delas era piorada por conta da SAOS. Eles chegaram à conclusão, em uma análise estatística mais acurada, que os indivíduos com SAOS tinham maior nível de IMC e eram mais velhos. Além disso, os indivíduos com SAOS severo apresentavam significativamente menos períodos de sono profundo, indicando piora geral no sono destas pessoas.

O estudo seguiu por uma aferição da ligação entre SAOS e depressão [17], chegando à conclusão que a SAOS tem os mesmos índices de depressão que outras doenças crônicas, além de não se poder concluir que a SAOS cause depressão, por consequência.

Convém notar que uma das conclusões de Cellini [16] em sua revisão é de que tratamentos para impedir a obstrução das vias respiratórias durante o sono regularizam a situação das pessoas com SAOS, permitindo que seus cérebros voltassem ao estado saudável.

Com base em nossos resultados e em um estudo de revisão que corrobora nossos achados[16], podemos concluir que a regularização do sono para as pessoas com apnéia permitia às condições cerebrais voltarem ao estado saudável, por meio de tratamentos para impedir os episódios noturnos de obstrução com uso de CPAP, um aparelho que realiza uma pressão positiva contínua de ar nas vias aéreas superiores do paciente para regularização de sua função respiratória.

Além disso, o uso do PDC como marcador biológico para verificar diferenças no padrão neuronal e o efeito da hipóxia intermitente neste achado, foi considerado satisfatório, permitindo assim o uso deste para novas pesquisas no campo da medicina do Sono.

### **Referências Bibliográficas**

- [1]Baccala,L.A, Sameshima, K (2001). **Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination**. Biological Cybernetics. Volume 84, pp 463-474
- [2]Saito Y, Harashima H (1981). **Tracking of information within multichannel EEG record - causal analysis in EEG**. In: Yamaguchi N, Fujisawa K (eds) Recent advances in EEG and EMG Data Processing. Elsevier, Amsterdam, pp 133-146.
- [3]Granger CWJ (1969) **Investigating causal relations in by econometric models and cross-spectral methods**. Econometrica 37: pp 424–438

[4]Takahashi, D.Y. ; Baccalá, L.A., Sameshima, K. (2007). **Connectivity Inference via Partial Directed Coherence: Asymptotic Results**. Journal of Applied Statistics, 34, p.1259-1273.

[5]Sameshima,K., Baccalá, L.A. (2014).**Methods in brain connectivity inference through multivariate time series analysis** / editado por Koichi Sameshima, Luiz Antonio Baccalá. CRC Press.

[6] Front. Syst. Neurosci. (2014)

*EEG slow-wave coherence changes in propofol-induced general anesthesia: experiment and theory*

**School of Engineering, The University of Waikato**, Hamilton, New Zealand

[7] Rampil IJ. JAMA (1984)

*Fast Fourier transformation of EEG data*

[8] Iber, C; Ancoli-Israel, S; Chesson, A; Quan, SF (2007). for the American Academy of Sleep Medicine. **The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications**. Westchester: American Academy of Sleep Medicine.

[9] Berry RB; Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK. (2012). "Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine.". **J Clin Sleep Med. 8(5): 597-619**.

[10] [http://semronco.com.br/site/?page\\_id=243](http://semronco.com.br/site/?page_id=243). Acessado em 21/10/2016.

[11] Rechtschaffen, A; Kales, A (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System For Sleep Stages of Human Subjects US Dept of Health, Education, and Welfare; National Institutes of Health [S.l.]*.

[12] Guyton, A.C. (1992). **Tratado de Fisiologia Médica**, Rio de Janeiro, Editora Guanabara-Koogan, páginas 580-4.

[13] [https://pt.wikipedia.org/wiki/Apneia\\_de\\_sono](https://pt.wikipedia.org/wiki/Apneia_de_sono). Acessado em 23/10/2016.

[14] Bruin, P. F. C. e Bagnato, M. C. (2010). Alterações cognitivas na SAOS. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 36.

[15] Cellini, N. (2016). Memory consolidation in sleep disorders. **Sleep Medicine Reviews**.

[16] Lee, V. V., Trinder, J. e Jackson, M. L. (2016). Autobiographical memory impairment in obstructive sleep apnea patients with and without depressive symptoms. **Journal of Sleep Research**, vol. 25-5. p. 605-611.

[17] Yosunkaya, S., Kutlu, R. e Cihan, F. G. (2016). Evaluation of depression and quality of life in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, vol. 19-5. p. 573-579.