

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA

**AVALIAÇÃO DE TÉCNICAS PARA EXTRAÇÃO DE
POTENCIAIS EVOCADOS DE MÉDIA LATÊNCIA
DIRECIONADOS À DETERMINAÇÃO DA
PROFUNDIDADE ANESTÉSICA**

CNPQ/PIBIC

THIAGO HIDEKI AKINAGA

Orientador:
Márcio Holsbach Costa

Florianópolis
2009

RESUMO

Este trabalho visa avaliar o desempenho de três métodos de processamento de potenciais evocados auditivos na determinação do estado anestésico. Uma comparação entre a técnica de promediação convencional e três técnicas adaptativas é apresentada por meio da análise do erro quadrático médio e da determinação da latência do pico Nb em potenciais evocados de média latência. Para a realização dos experimentos foi utilizada a ferramenta computacional MATLAB® e um banco de sinais eletrofisiológicos reais. Observou-se que o método convencional (promediação) apresenta maior robustez em relação ao ruído que as demais técnicas, diferentemente do apresentado na literatura científica e em consonância com os sistemas comerciais disponíveis.

Palavras-chave: Potenciais evocados auditivos; promediação; LMS; profundidade anestésica.

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1. Objetivos.....	1
1.2. Justificativa.....	2
2. Fundamentos teóricos	2
2.1. Anatomia e fisiologia do ouvido humano.....	3
2.2. Potenciais Evocados Auditivos (PEA)	3
2.2.1. Geração do PEA	3
2.2.2. Aquisição do PEA	4
2.2.3. Estimacão do PEA	5
2.2.3.1. Promediao	5
2.2.3.2. Método <i>Least Mean Square</i>	6
2.2.3.3. Método <i>Time-Sequenced Adaptive Filter</i>	8
2.2.3.4. Método <i>Adaptive Signal Enhancement</i>	9
2.3. Anestesia.....	10
3. Materiais e métodos.....	11
3.1. Banco de sinais eletrofisiológicos	11
3.2. Estimacão de parâmetros de profundidade anestésica (PA).....	12
3.2.1. Busca automática de picos.....	12
3.2.2. Média e desvio padrão da latência do pico Nb.....	13
3.2.3. Desvio quadrático médio do sinal	14
3.2.4. Erro na classificaco do nível de PA	15
4. Resultados	16
4.1. Configuraco dos parâmetros de busca automática.....	16
4.2. Simulaoes com ruído controlado	18
4.3. Simulaoes com ruído real	22
5. Discussão	24
6. Perspectivas futuras	25
Agradecimentos	25
Referências	26

1. INTRODUÇÃO

Desde o seu descobrimento a atividade elétrica cerebral é um tema de grande interesse por parte dos pesquisadores. As grandezas físicas derivadas possuem diversas aplicações na área médica, como por exemplo, no monitoramento de sinais vitais, no fornecimento de diagnóstico clínico quantitativo e qualitativo, entre outras aplicações. Atualmente um tópico bastante pesquisado é a relação entre a concentração de anestésicos no cérebro e o comportamento dos sinais neurofisiológicos. O eletroencefalograma (EEG) quando utilizado para este fim gera algumas controvérsias (LANGFORD; THOMSEN, 1994, KING, 1995, apud TAVARES, 2003), entretanto o uso de potenciais evocados, juntamente com outros parâmetros tem apresentado resultados bastante satisfatórios (ISELIN-CHAVES, 2000, S. PALM et. al., 2001).

As técnicas presentes em aparelhos disponíveis para a aquisição e processamento dos potenciais evocados auditivos em geral apresentam alguns inconvenientes, como por exemplo: tempo de resposta demasiado (atrasando a possibilidade de um processo de intervenção do médico); dificuldade de interpretação e manuseio (fazendo-se necessário às vezes a presença de um especialista para executar tal tarefa); grande esforço computacional (no caso de técnicas robustas) (ISELIN-CHAVES, 2000, TAVARES, 2003); necessidade do estímulo auditivo (o paciente submetido à cirurgia não deve apresentar deficiência auditiva, pois os estímulos aplicados pelo aparelho não seriam corretamente interpretados pelo sistema nervoso central).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), os riscos de acidentes ou complicações durante o procedimento de anestesia são baixos. O conhecimento e experiência do médico anestesiológico associados à aparelhos modernos e medicamentos apropriados, aumentam consideravelmente a probabilidade de sucesso do procedimento. Contudo, sabe-se que ocorrem situações de sofrimento cerebral ou mesmo de um paciente acordar ao longo de uma cirurgia. (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2006).

1.1. Objetivos

O objetivo deste trabalho é comparar o desempenho de técnicas para

processamento de potências evocadas auditivas, com o propósito de se obter sinais com relação sinal ruído (SNR) adequada para determinação da profundidade anestésica, no menor período de tempo possível.

1.2. Justificativa

A importância de se manter o paciente inconsciente durante uma cirurgia, remete-se ao fato de que não havendo recordação podem-se evitar seqüelas psicológicas, as quais poderiam afetar severamente o psíquico do indivíduo (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2006, FISHER, 2006). Métodos indiretos para a aferição da profundidade anestésica (PA) não são extremamente confiáveis (EDMONDS JR., 1992, LANGFORD; THOMSEN, 1994, apud TAVARES, 2003). No desenvolvimento de sistemas de monitoramento utilizando métodos diretos, ocorre que as variáveis de interesse, entre elas o PEA, são de interesse imediato. Diante das desvantagens expostas na introdução deste trabalho com relação ao tempo e da complexidade de se trabalhar com o PEA, faz-se necessário avaliar o comportamento de diferentes técnicas para a obtenção do sinal de interesse, e também encontrar os parâmetros adequados que forneçam resultados dentro de limites pré-estabelecidos suficientes para informação correta da profundidade anestésica no menor intervalo de tempo.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

A seguir serão abordados alguns temas de fundamental importância para a compreensão deste trabalho. Para isto, espera-se que o leitor possua conhecimentos básicos sobre sinais e sistemas discretos, vetores, além de conceitos básicos sobre estatística.

Utilizar-se-á a seguinte notação para representação das equações matemáticas: matrizes e vetores serão denotados respectivamente por letras em negrito em maiúsculas e minúsculas respectivamente, e variáveis escalares em letras minúsculas em itálico. As siglas contidas em fórmulas matemáticas serão apresentadas em maiúsculas contendo mais de uma letra.

2.1. Anatomia e fisiologia do ouvido humano

Anatomicamente divide-se o ouvido humano em três partes: ouvido externo, ouvido médio, e ouvido interno (TAVARES, 2003). O primeiro tem como principal função captar o som, e repassá-lo ao ouvido médio. Quando recebido, este som faz vibrar a membrana timpânica, onde esta vibração é captada e amplificada por três ossículos chamados de bigorna, martelo, e estribo. Após isto o movimento vibratório é repassado a outra membrana que divide o ouvido médio do interno (BATIZ, 2003). O movimento do estribo faz o fluido coclear se deslocar, esse fluido fica no interior da cóclea que possui o formato parecido com um caracol. A cóclea divide-se em três compartimentos separados por duas membranas (membrana Reissner e membrana basilar). Ali células ciliadas possuem diferentes sensibilidades ao som em função de seu espectro de frequência, sendo a conversão para impulsos elétricos feita pelas fibras individuais (aproximadamente 30000 fibras) da porção auditiva do VIII nervo craniano (TAVARES, 2003).

2.2. Potenciais Evocados Auditivos (PEA)

Os potenciais evocados são definidos como respostas eletrofisiológicas do córtex cerebral em função da excitação de um nervo sensorial. A divisão deste grande grupo é feita de acordo com o nervo estimulado, podendo ser classificados em: somáticos, visuais, e auditivos (LABORATÓRIO DE ELETROMIOGRAFIA, [200-]).

2.2.1. Geração do PEA

A partir de estimulações acústicas aplicadas no ouvido humano, mediante todo o processamento descrito na Seção 2.1, o sinal nervoso ao passar pelas estruturas fisiológicas provoca o surgimento de picos de tensão com latências e magnitudes que caracterizam os potenciais evocados auditivos (TAVARES, 2003).

Nos primeiros 10ms, após o estímulo, o sinal de PEA é caracterizado pelos potenciais evocados auditivos do tronco cerebral (BAEP - *Brainstem Auditory Evoked Potentials*), mostrados na Figura 1, devido à resposta das diversas estruturas do tronco cerebral a passagem do impulso nervoso.

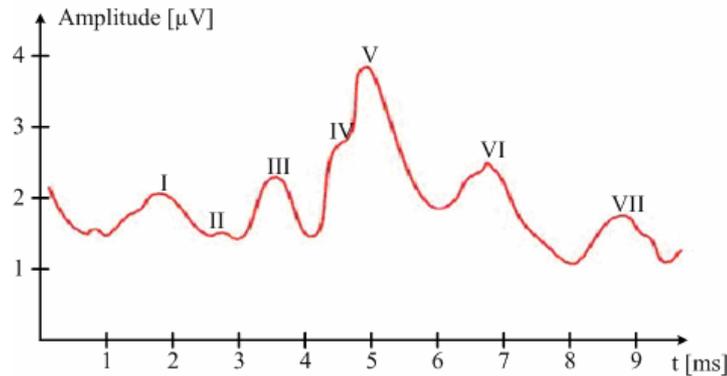


Figura 1 - Picos do BAEP nos primeiros 10ms após estímulo. Adaptado de ZENIN (2008).

Entre 10ms e 100ms são registrados os potenciais evocados auditivos de média latência (MLAEP - *Mid-Latency Auditory Evoked Potentials*), que podem ser vistos na Figura 2, decorrentes da passagem simultânea do impulso nervoso pelas várias estruturas do córtex auditivo primário e do tálamo (FREYE, 1990, HUANG et. al., 1999, KRAUS et. al., 1999, apud TAVARES, 2003).

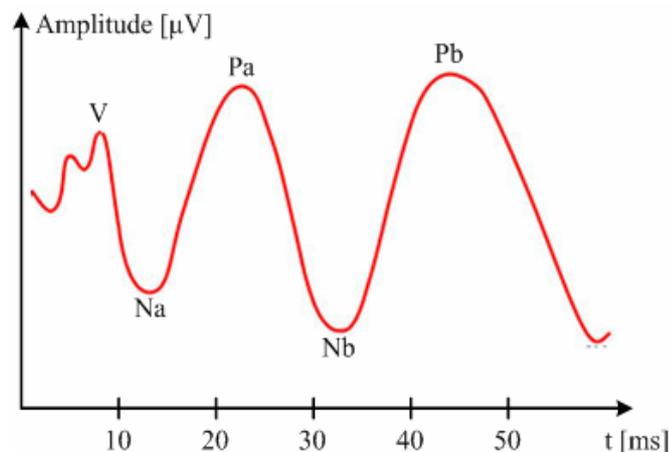


Figura 2 - Picos do MLAEP entre 10ms e 50ms após o estímulo. Adaptado de ANAESTHESIAUK (2005).

2.2.2. Aquisição do PEA

O registro do potencial evocado auditivo é feito através de eletrodos posicionados no escalpo, segundo o Sistema Internacional de Posicionamento de Eletrodos 10-20 (SCHWANKE, 2000, TAVARES, 2003). O processo de aquisição, desde que bem feito, não causa desconforto e fornece um resultado confiável para diagnóstico clínico. Para o exame utilizam-se dois canais diferenciais e uma referência temporal, a fim de monitorar ambos os lados do cérebro. Cada canal diferencial possui dois eletrodos um “neutro” e um “ativo”. O primeiro é ligado no negativo do amplificador diferencial e posicionado em A1 ou

A2, ou alternativamente no processo mastóide correspondente (M1 ou M2), já o segundo é conectado a entrada positiva do amplificador e colocado na posição Cz, conforme mostra a Figura 3.

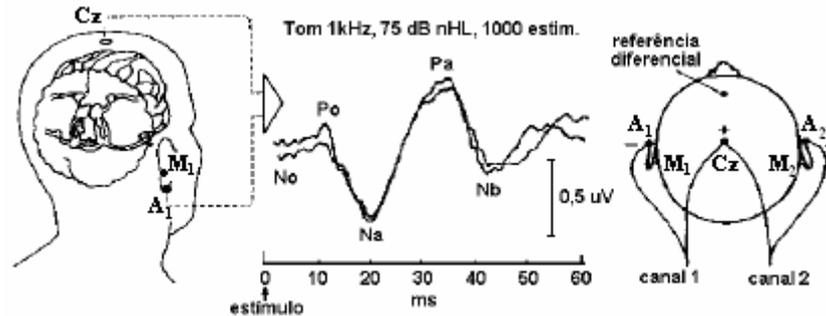


Figura 3 – Esquema para posicionamento dos eletrodos para a aquisição de potenciais evocados auditivos. Adaptado de TAVARES (2003).

2.2.3. Estimação do PEA

O EEG, presente em todo escalpo, apresenta amplitude da ordem de 10 a 20 μ V, enquanto que os potenciais provenientes do estímulo auditivo variam de centésimos de micro volts a 5 μ V (ZENIN, 2008, FISHER, 2006, BURTON, 2005). Logo a relação sinal-ruído (SNR) calculada pela Equação (1) é negativa, o que exige esforços computacionais consideráveis para a estimação do sinal de interesse.

$$SNR(\text{dB}) = 20 \log \left(\frac{\text{Amplitude máxima do sinal}}{\text{Amplitude máxima do ruído}} \right) \quad (1)$$

Após a aquisição dos potenciais evocados auditivos (em conjunto com a atividade normal cerebral de fundo - EEG), faz-se necessário a retirada do ruído para se obter o sinal de esperado. Para a execução de tal tarefa, existem diversas técnicas possíveis, sendo algumas apresentadas a seguir.

2.2.3.1. Promediação

Na situação em que o espectro de frequências do ruído não apresenta sobreposição com o do sinal de interesse (como exemplificado na Figura 4a), técnicas de filtragem convencional são suficientes para se obter um bom resultado na obtenção do sinal desejado. Porém no caso do potencial evocado além da amplitude reduzida, o espectro de

freqüências do sinal almejado encontra-se sobreposto ao ruído de fundo (Figura 4b). Para este último caso uma técnica bastante difundida é a promediação. Nesta se pressupõe que a atividade de fundo, assim como os artefatos são eventos aleatórios (como por exemplo, os movimentos musculares) de média zero, porém a resposta do sistema nervoso central se mantém a mesma diante do mesmo estímulo aplicado (TAVARES, 2003). Para o cômputo da promediação, utiliza-se a média aritmética sincronizada de N seqüências de amostras do sinal adquirido (cada uma destas seqüências é denominada de época) a partir da aplicação de N estímulos. Como há um sinal $x(n)$ presente em cada uma das épocas, mais um ruído $z(n)$, onde não há correlação entre eles, pode-se escrever a composição do sinal de cada época como $y_i(n) = x(n) + z_i(n)$, onde aplicando a técnica de promediação em N épocas, têm-se:

$$y_i(n) = \frac{1}{N} \left(\sum_{i=1}^N x_i(n) + \sum_{i=1}^N z_i(n) \right) = x(n) + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i(n) \quad (2)$$

Assume-se que o termo associado ao ruído na Equação (2) devido à característica aleatória e média zero, possui média zero e variância σ^2/N . Desta maneira, à medida que o número de promediações aumenta, há um aumento na relação sinal ruído.

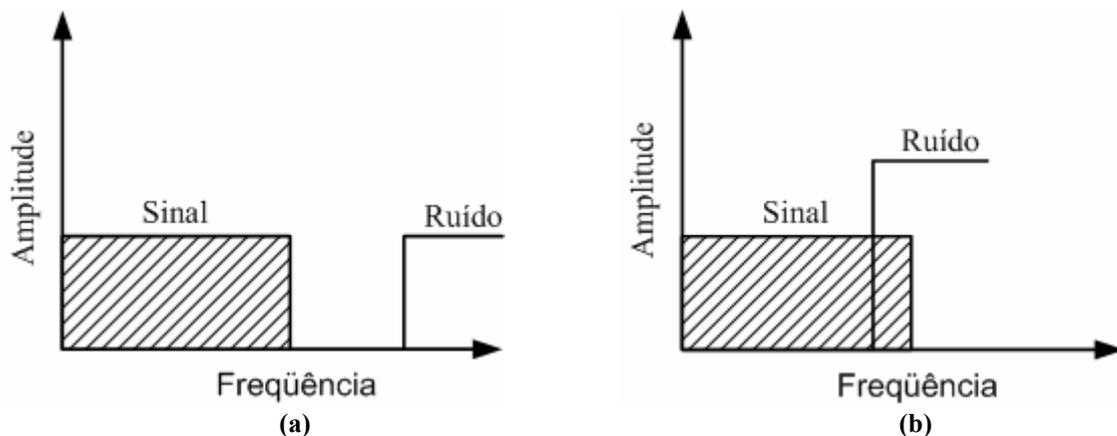


Figura 4 – Espectro de freqüências representativo de um sinal e um ruído. (a) Espectro dissociado. (b) Espectro superposto. Adaptado de FERREIRA DA ROCHA (2001).

2.2.3.2. Método *Least Mean Square*

Filtros adaptativos têm a capacidade de auto-ajustar seus coeficientes (w) aperfeiçoando o processo de filtragem do sinal de interesse. A Figura 5 ilustra os demais componentes de um filtro adaptativo.

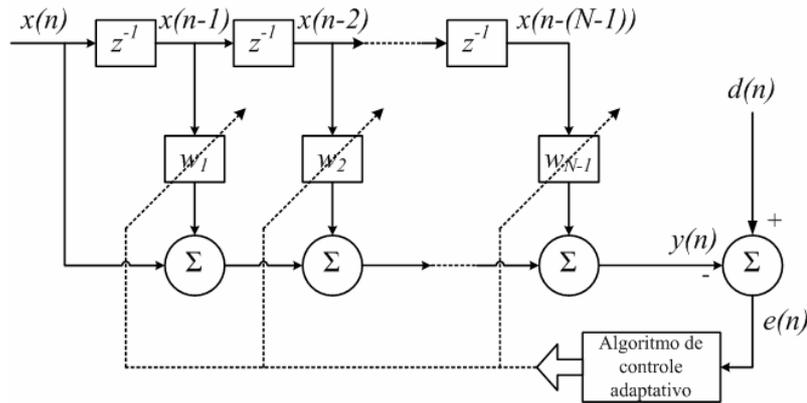


Figura 5 – Estrutura do filtro adaptativo. Adaptado de HU et. al. (2005).

A estimação da saída do filtro adaptativo é dada por:

$$y(n) = \sum_{m=0}^{N-1} w_m(n)x(n-m) = \mathbf{w}^T \mathbf{x} \quad (3)$$

Onde:

$$\mathbf{w}(n) = [w_0(n) \quad w_1(n) \quad w_2(n) \quad \dots \quad w_{N-1}(n)]^T$$

$$\mathbf{x}(n) = [x(n) \quad x(n-1) \quad x(n-2) \quad \dots \quad x(n-N+1)]^T$$

são respectivamente os coeficientes de um filtro de resposta finita ao impulso (*finite impulse response* – FIR) e o sinal de entrada do combinador linear, cujo comprimento é determinado por N . O valor do erro instantâneo $e(n)$ é dado pela diferença entre o sinal desejado $d(n)$ e a saída do filtro $y(n)$.

Windrow e Hopf desenvolveram o algoritmo adaptativo LMS (*Least Mean Square*) que aproxima o erro quadrático médio ($E\{e^2(n)\}$) através do erro quadrático instantâneo ($e^2(n)$). Diante da complexidade de se obter diretamente o ponto que minimiza o erro quadrático médio, conhecido como a solução de Wiener, métodos de estimativa de gradientes podem ser úteis para este fim. Então utilizando um algoritmo conhecido como “*steepest-descent*”, obtêm-se a equação de atualização dos coeficientes do algoritmo LMS, dada por:

$$\mathbf{w}(n+1) = \mathbf{w}(n) + \mu e(n)\mathbf{x}(n) \quad (4)$$

Na Equação (4) a constante μ representa o passo de aprendizagem ou adaptação, podendo ser calculado por:

$$\mu = \frac{\alpha}{NP_{IN}}$$

Sendo:

$$P_{IN} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N [x(n)]^2$$

Onde:
 N = tamanho do filtro
 P_{IN} = potência média do sinal de entrada

Nesse caso o algoritmo passa a se chamar de *Normalized Least Mean Square* (NLMS).

O algoritmo LMS (ou NLMS) pode ser utilizado para melhorar a relação sinal-ruído de potenciais evocados. Uma possível configuração é apresentada na Figura 6 e refere-se à proposta de LAGUNA et. al. (1992).

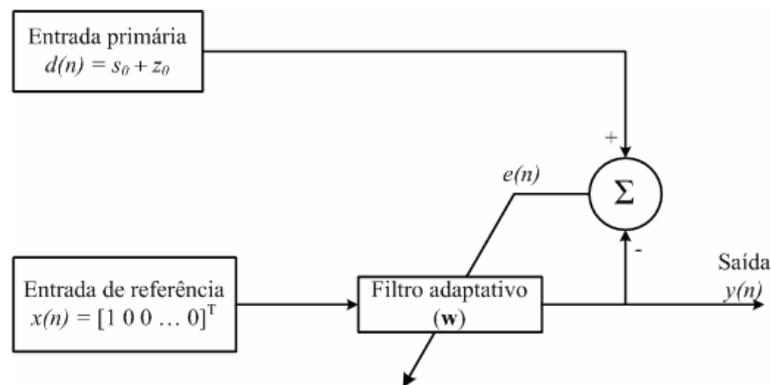


Figura 6 – Diagrama de blocos do algoritmo LMS. Adaptado de HU et. al. (2005).

Como entrada de referência $x(n)$ para o filtro adaptativo, utilizou-se um impulso unitário, representando o sincronismo de cada uma das amostras da resposta evocada ao estímulo.

2.2.3.3. Método *Time-Sequenced Adaptive Filter*

O filtro adaptativo *Time-Sequenced* baseia-se numa extensão do algoritmo LMS, exceto pelo fato de possuir mais de um conjunto de coeficientes (w) que se adaptam a uma porção particular do sinal entre os intervalos de regeneração (EARL; FERRARA; WINDROW, 1981). Cada conjunto de coeficientes corresponde a uma superfície de erro quadrático médio, os quais são ajustados através do algoritmo LMS convergindo para a solução de Wiener para cada trecho do sinal do MLAEP. O diagrama de blocos conceitual da

técnica encontra-se na Figura 7.

A entrada de primária para cada filtro adaptativo consiste em subdivisões da época que contém o sinal $x(n)$, sendo necessário um passo de convergência para cada filtro. O processo é sincronizado pelas entradas de referências (impulsos unitários), e pelo chamado *sequence number*.

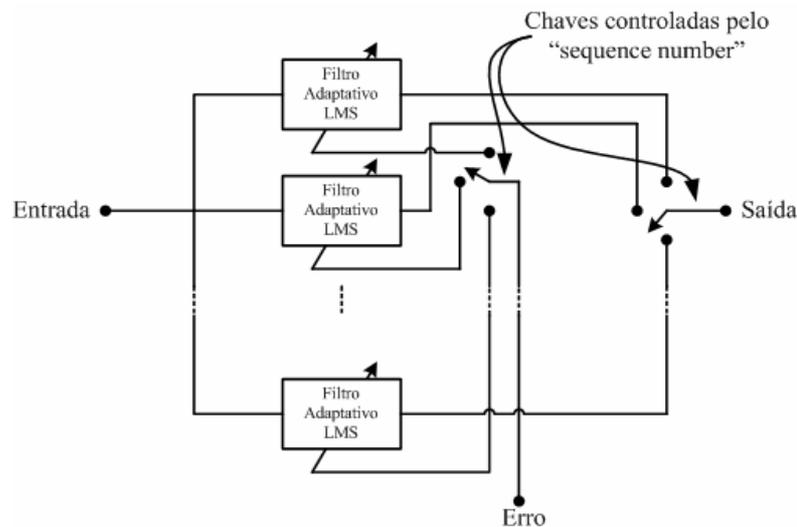


Figura 7 – Diagrama de blocos do filtro adaptativo *Time-Sequenced*. Adaptado de EARL; FERRARA; WINDROW (1981).

2.2.3.4. Método *Adaptive Signal Enhancement*

O algoritmo ASE (*Adaptive Signal Enhancement*) também tem como base o método LMS, e pode ser representado por um diagrama de blocos semelhante ao da Figura 6. A diferença encontra-se no sinal utilizado como entrada de referência, neste caso $x(n)$ representa o resultado de uma promediação de 200 épocas (HU et. al., 2005), e não um impulso unitário conforme a proposta de LAGUNA et. AL (1992) para o filtro adaptativo LMS. As demais equações mostradas anteriormente se repetem para esta técnica. Nota-se que durante 200 iterações o resultado esperado deve ser idêntico ao da promediação, ou seja, para se utilizar esta técnica devem-se aplicar estímulos suficientes para se ter o sinal referência. Portanto deve-se lembrar que o desempenho efetivo do método ASE só ocorre após 200 iterações iniciais.

2.3. Anestesia

Segundo a Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), o estado de completa ausência de dor e outras sensações, durante uma cirurgia, diagnóstico, exame ou curativo, é definido como anestesia. Esta pode ser classificada como geral ou regional. Para aplicação da anestesia é necessário ser formado em medicina e possuir uma especialização. Estes médicos monitoram variáveis como: pressão arterial, ritmo cardíaco, respiração, temperatura e outras funções orgânicas. Os comportamentos destas variáveis indicam indiretamente a profundidade anestésica, ou seja, a concentração de anestésico no cérebro do paciente durante uma cirurgia (TAVARES, 2003).

Os anestésicos gerais podem ser inalatórios ou intravenosos, dependendo de como é feita a sua administração. Ambos proporcionam a anestesia, e de acordo com o perfil do paciente, e o tempo de operação é feita à escolha adequada. Na Tabela 1 constam alguns anestésicos mais utilizados.

Tabela 1 – Exemplos de anestésicos do tipo inalatórios e intravenosos. Dados retirados de TAVARES (2003).

Inalatórios	Intravenosos
Halotano	Propofol
Enflurano	Sufentanil e Alfentanil ¹
Isoflurano	Midazolam
Desflurano	Tiopental sódico
Óxido Nitroso	Morfina
Sevoflurano	Meperidina

Alguns estudos mostram a relação entre o MLAEP e a profundidade anestésica. Uma vantagem do uso do MLAEP é o conhecimento do seu comportamento sob influência de diferentes tipos de anestésicos, porém há exceções com a utilização de opióides e benzodiazepinas que causam pouco efeito sobre o sinal (SCHWENDER et. al. apud ISELIN-CHAVES et. al, 2000). As alterações que se observam no sinal registrado são: o

¹ Opióides empregados como suplementos durante anestesia geral

aumento na latência e a redução na amplitude à medida que cresce o grau de anestesia do paciente. A latência do pico Nb (Figura 2) apresenta melhor correlação quando se deseja determinar o nível de profundidade anestésica comparado a outros picos importantes (ISELIN-CHAVES, 2000, MANTZARIDIS, 1997, LOVEMAN, 2001). Entretanto outros pesquisadores (REYES-MARTINEZ, 1993) verificaram variações em outros picos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Os métodos utilizados na elaboração dos diversos programas desenvolvidos na plataforma MATLAB® são apresentados a seguir.

3.1. Banco de sinais eletrofisiológicos

Os sinais reais utilizados neste trabalho pertencem a um banco de sinais implementado por TAVARES (2003). O equipamento construído para realizar a aquisição desses sinais apresenta as seguintes características:

- ✓ capacidade de comunicação com computador externo com taxa de transferência grande o suficiente para que toda a informação dos sinais seja repassada;
- ✓ capacidade de armazenar e organizar os sinais em disco rígido e associar com as informações de cada paciente;
- ✓ capacidade de receber e guardar anotações no período da coleta dos sinais e associar com as informações de cada paciente.

Durante o processo de aquisição dos dados obtidos por TAVARES (2003), amostras do EEG e outros sinais de interesse são gravados no disco rígido em formato binário proprietário, com uma formatação de maior simplicidade possível, diante da necessidade de atender o requisito de tempo real. A Tabela 2 resume o formato da nomenclatura e o conteúdo dos sinais utilizados. O prefixo “pac” provém dos sinais obtidos de pacientes sob-cirurgia, enquanto que os sinais de voluntários em estado normal (não anestesiados) recebem o prefixo “vol”. Além de auxiliar no ajuste dos parâmetros do protótipo, os sinais dos voluntários permitem a extração de potenciais evocados invariantes (dentro de determinados limites). Já os sinais coletados dos pacientes em cirurgia

possibilitam o acesso a potenciais evocados que se encontram alterados ao longo do tempo, permitindo testes sobre o real estado anestésico.

Tabela 2 – Relação entre nome de conteúdo dos arquivos gravados pelo módulo de aquisição. Adaptado de TAVARES (2003).

Nome do arquivo	Conteúdo
pac_x_y.ant	Arquivo texto contendo anotações sobre os parâmetros utilizados na aquisição. Contém também os eventos anotados, cada um deles associado à hora de ocorrência, na qual zero corresponde ao início da aquisição.
pac_x_y.60h	Arquivo binário contendo amostras gravadas em 16 bits do sinal de 60Hz do módulo de aquisição, no formato Big-endian (14bits efetivos).
pac_x_y.mlp	Arquivo binário contendo amostras gravadas em 16 bits do EEG do hemisfério selecionado para derivar o MLAEP, no formato Big-endian (14bits efetivos).
pac_x_y.pro	Arquivo binário contendo amostras gravadas em 32 bits, no formato Big-endian. Cada sinal promediado dura 100ms, que é o tamanho da janela de aquisição. Cada sinal promediado é precedido pelo número de épocas efetivamente promediadas (16 bits) e pelo número de épocas rejeitadas por conter ruído (16 bits).

3.2. Estimação de parâmetros de profundidade anestésica (PA)

Uma das formas de estimação do nível de profundidade anestésica é avaliar a forma do potencial evocado auditivo, com ênfase na latência do pico Nb (MANTZARIDIS; KENNY, 1997, THORTON et al. apud PALM, 2001). Com isto foram desenvolvidas ferramentas para comparação das técnicas para estimação do sinal de interesse. A seguir são descritos os métodos utilizados.

3.2.1. Busca automática de picos

Na tentativa de auxiliar nas dificuldades de alguns autores como ISELIN CHAVES et. al. (2000), MANTRIDIS e KENNY (1997), onde a leitura da latência e amplitude dos picos importantes do sinal de MLAEP era feita manualmente, utilizou-se uma

técnica de compressão de sinais conhecida como Interpolação de Ordem Zero (COX et. al., 1969, apud COSTA, 1995). Esta técnica consiste em uma aproximação do sinal de interesse por uma série de patamares que aproximam a amplitude do sinal original.

O conjunto de amostras que compõem o sinal é avaliado com relação aos valores de amplitude máxima e mínima para cada janela de análise. Se a diferença entre o maior e o menor valor não ultrapassar um limiar previamente estabelecido, a saída será o valor de menor amplitude. Caso seja excedida a constante pré-estabelecida, cria-se um patamar com a magnitude correspondente à média aritmética entre os valores máximos e mínimos do trecho. Com os patamares definidos, aplica-se uma rotina de busca dos máximos e mínimos locais, sendo que nestes níveis especiais, busca-se o maior valor absoluto do sinal naquele intervalo de tempo, gravando a sua amplitude e latência.

Utilizando os arquivos dos voluntários com extensão “.pro” (Tabela 2), aplicou-se a técnica de interpolação de ordem zero em todos os MLAEPs, em seguida foi avaliada a porcentagem de identificações corretas do pico Nb. A saída desejada foi identificada visualmente e comparada com a saída do algoritmo. Este método não determina o desempenho das técnicas, porém consiste na base dos programas de avaliação.

3.2.2. Média e desvio padrão da latência do pico Nb

Diante da grande utilização do valor da latência do Nb para determinação da profundidade anestésica (Seção 2.3), optou-se por uma simulação onde um sinal de potencial evocado, escolhido ao acaso (do arquivo “.pro” dos voluntários), é contaminado com diferentes ruídos correlacionados² possibilitando N realizações do processo iterativo. Na Tabela 3 resume-se os passos necessários para se fazer tal simulação. Com este protocolo pode-se avaliar a média aritmética e o desvio padrão, dos valores de latência obtidos no sinal fornecido pelos algoritmos ao longo das iterações, calculados respectivamente pelas equações (5) e (6).

² O ruído é descrito pela equação de diferenças: $z(n)=-3,5481z(n-1)+6,1504z(n-2)-6,7662z(n-3)+4,8999z(n-4)-2,1047z(n-5)+0,2049z(n-6)+0,3552z(n-7)-0,2678z(n-8)+0,1023z(n-9)-0,00223z(n-10)+v(n)$ onde $z_f(n)$ representa o ruído aplicado e $v(n)$ é uma variável aleatória branca (gaussiana de média zero). O modelo autoregressivo utilizado foi obtido através da modelagem linear do eletroencefalograma de fundo captado a uma frequência de 5000Hz.

$$\overline{L_{Nb}} = \frac{L_{Nb}^{(1)} + L_{Nb}^{(2)} + \dots + L_{Nb}^{(N)}}{N} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N L_{Nb}^{(i)} \quad (5)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (L_{Nb}^{(i)} - \overline{L_{Nb}})^2} \quad (6)$$

onde $L_{Nb}^{(i)}$ corresponde ao i -ésimo valor da latência do pico Nb após a sua estimação e N equivale a quantidade de ruídos aos quais o sinal foi submetido.

Estas medidas estatísticas podem fornecer uma idéia da relação do número de iterações necessárias para que se obtenha um valor de latência próximo ao real. Em regime permanente espera-se que a média se aproxime do valor real de latência no decorrer das iterações.

Tabela 3 – Passos para simulação de potencial evocado de média latência com ruído associado, e posterior avaliação da média e desvio padrão da latência do pico Nb.

1.	Escolha do voluntário
2.	Leitura de um sinal de potencial evocado (extensão .pro)
3.	Replicação dos sinais
4.	Contaminação com ruído correlacionado <small>Erro! Indicador não definido.</small>
5.	Aplicação da técnica para estimação do MLAEP
6.	Busca pelo pico de interesse (Nb)

3.2.3. Desvio quadrático médio do sinal

Há situações em que se deseja obter um sinal com qualidade ao longo de todas as suas amostras. Uma forma de se avaliar o desempenho das técnicas para atender este requisito é por meio do desvio quadrático médio. A simulação proposta segue basicamente os passos expostos na Tabela 3, onde se substitui a busca pelo pico de interesse pelo cálculo do desvio quadrático médio, definido pela equação (7).

$$\sigma^2(n) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (x_s(n) - x_r(n))^2 \quad (7)$$

onde os x_s representam as amostras obtidas a partir da aplicação da técnica de estimação sinal de interesse, x_r são as amostras do sinal real conhecido, e N corresponde ao tamanho do sinal analisado. Uma limitação dessa figura de mérito é que como se efetua a comparação amostra a amostra, pode-se ter conclusões errôneas com relação à qualidade do sinal quando se tem

grandes diferenças em trechos do sinal que não são importantes para análise.

3.2.4. Erro na classificação do nível de PA

Durante um procedimento cirúrgico, quando se aplica o anestésico, o sinal de MLAEP tende a reduzir sua amplitude e atrasar a ocorrência dos picos importantes. Com isto a relação sinal ruído (SNR) e a latência do pico Nb variam ao longo das aquisições do sinal. Para abranger a influência desta variação da SNR e de latência, utilizaram-se simulações em que se aplica a técnica de estimação de PEA em sinais com redução na amplitude e prolongamento na latência durante o processo de estimação. O modelo utilizado, proposto por TAVARES (2003), parte de um MLAEP de uma pessoa em estado desperto, e reproduz dois estados de consciência, um de anestesia plena e outro de anestesia profunda, simulando dois níveis de anestesia (Figura 8). Este procedimento é feito através da reamostragem do sinal (deslocando a latência do pico Nb), e aplicação de certo ganho na amplitude (reduzindo a energia do sinal). Para cada nível de profundidade anestésica cria-se um conjunto de réplicas do sinal de MLAEP com determinada amplitude e deslocamento, com isto tem-se três trechos contendo sinais de PEA adicionados ao ruído de EEG simulado. Definindo-se um número de iterações das técnicas sob estudo e estimando-se a latência do pico Nb do sinal fornecido pelo algoritmo de estimação de PEA, pode-se classificar o valor obtido em diferentes níveis de anestesia baseados na diferença da latência da pessoa em estado normal e em estado de anestesia. Tais níveis foram estipulados a partir das variações nos dados obtidos por FRIZZO et. al., (2007) e ISELIN-CHAVES et. al., (2000). O fator para mensurar o desempenho das técnicas será a comparação entre a classificação esperada e a classificação proveniente da saída dos métodos de estimação de potencial evocado.

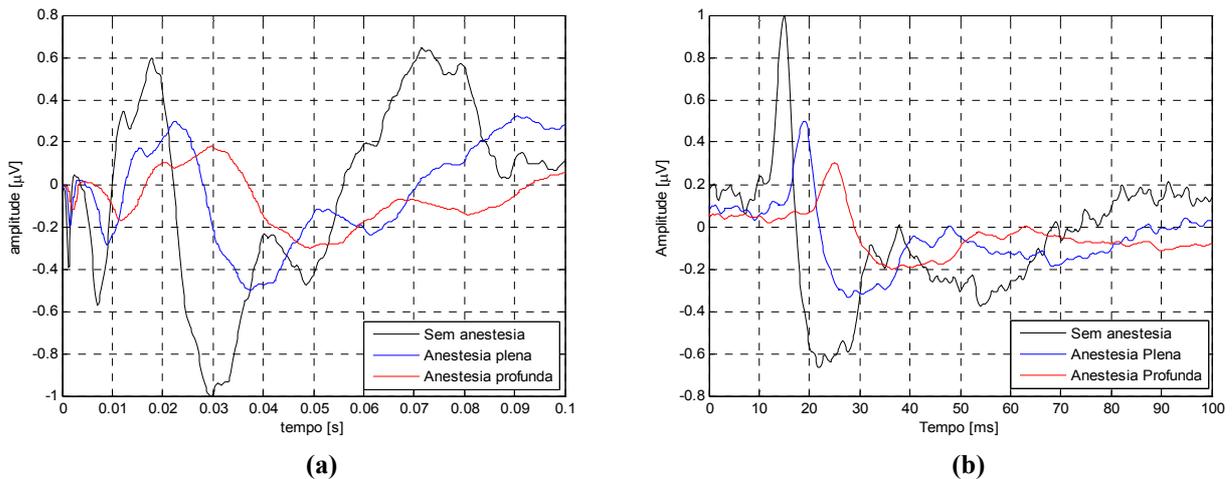


Figura 8 – Dois casos onde se aplicou o modelo que simula dois níveis de profundidade anestésica.

4. RESULTADOS

Esta seção está dividida em três partes. A primeira trata do ajuste dos parâmetros da técnica utilizada para a busca automática de picos do sinal de MLAEP. Em seguida temos os resultados obtidos através de programas elaborados na plataforma MATLAB® onde foram desenvolvidas técnicas para avaliar os métodos de processamento de PEA propostos utilizando o banco de sinais dos voluntários (extensão .pro e .mlp). Algumas informações foram resumidas em forma de tabelas, sendo ilustrados apenas alguns casos para melhor visualização.

4.1. Configuração dos parâmetros de busca automática

A grande maioria dos testes realizados neste trabalho utiliza a informação da latência do pico Nb. Como a localização do pico é feita de forma automatizada através da técnica de interpolação de ordem zero, faz-se necessário uma configuração adequada dos parâmetros para que a informação de latência seja repassada corretamente.

Para cada voluntário foram encontrados heurísticamente coeficientes que permitiram um maior número de acertos na busca do pico Nb. A Tabela 4 mostra as configurações que possibilitaram a maior porcentagem de acertos na identificação da informação de interesse. Na Figura 9 mostram-se dois exemplos da saída fornecida pelo programa, onde é possível observar os patamares obtidos e a localização dos picos de

interesse para o estudo dos potenciais evocados de média latência. Na Figura 9 o instante do acontecimento de um pico é considerado como o momento de ocorrência do maior valor de amplitude dentro de um determinado patamar. A seqüência de picos é determinada pela constatação das sucessivas inflexões das tendências de subida e descida dos patamares encontrados. Apesar de se ter obtido 100% de identificações corretas, não se pode garantir a mesma porcentagem de aproveitamento com a adição do ruído, o que poderá ocasionar distorções nos resultados posteriores.

Tabela 4 – Dados obtidos depois de diversos testes da técnica de interpolação de ordem zero em todos os MLAEP's de cada voluntário.

Voluntários	Parâmetros		Quantidade de MLAEP's	Identificação correta (%)
	Limiar	Passo		
1	0.1	1	30	100
2	0.13	1	30	100 ³
3	0.2	1	30	100
4	0.05	1	30	83,3
5	0.14	1	31	100
6	0.08	1	30	53,3
7	0.1	1	30	60

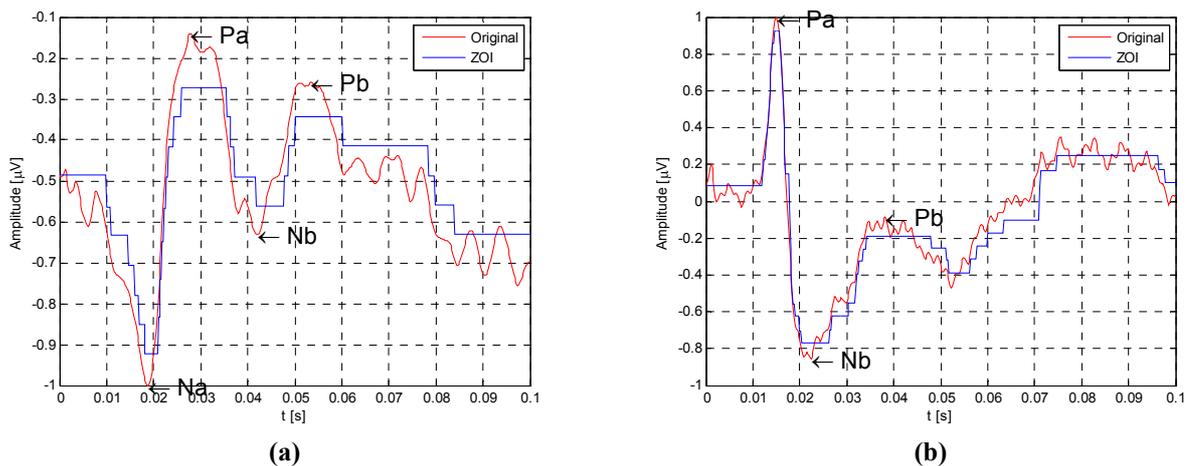


Figura 9 – Exemplo da aplicação da busca automática dos picos dos potenciais evocados de média latência. (a) MLAEP número 22 do voluntário 5. (b) MLAEP número 4 do voluntário 2. Em vermelho está o sinal de referência, e em azul os patamares definidos de acordo com ZOI.

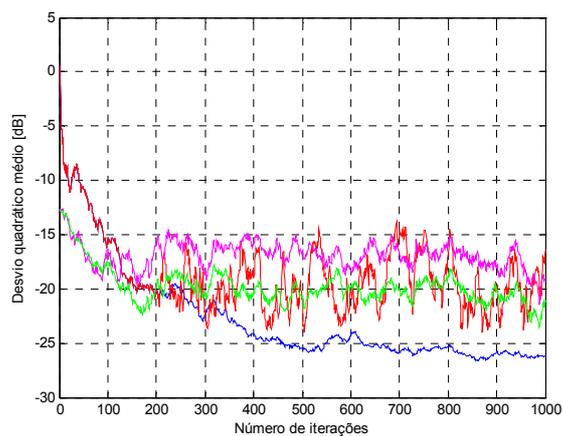
³ Dificuldade de identificação no pico Nb do MLAEP nº 21

4.2. Simulações com ruído controlado

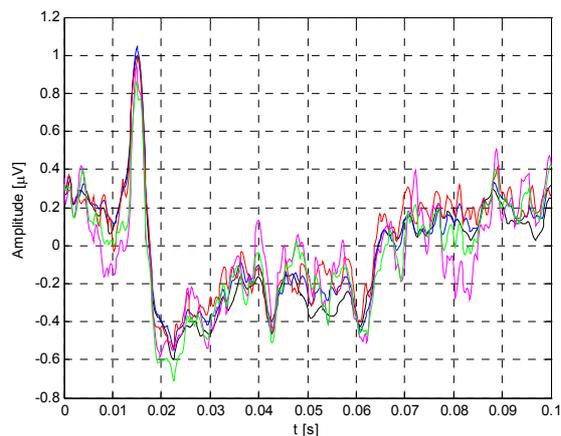
Para as simulações apresentadas nesta seção, foram escolhidos três arquivos do banco de sinais dos voluntários (extensão .pro). Os passos de aprendizagem dos algoritmos adaptativos foram escolhidos após diversas simulações, observando o desvio quadrático médio.

Os gráficos da Figura 10 mostram a evolução do desvio quadrático médio (em decibéis) em função do número de iterações dos algoritmos. Nota-se que acima de 400 iterações, a promediação apresenta menor desvio quadrático médio nos três casos apresentados. Os métodos adaptativos (LMS e *Time-Sequenced*) mostram um desempenho melhor nas primeiras 150 iterações (exceto com o voluntário 5), durante o processo de adaptação, entretanto em regime permanente (rastreamento da referência) o resultado se mantém próximo ao método ASE. A superioridade do algoritmo ASE em relação à promediação ocorre somente entre 200 e 250 iterações aproximadamente. O MLAEP resultante após as 1000 iterações de cada filtro é aproximadamente idêntico, não havendo diferença significativa na latência do pico Nb (Figura 10b, d, e f).

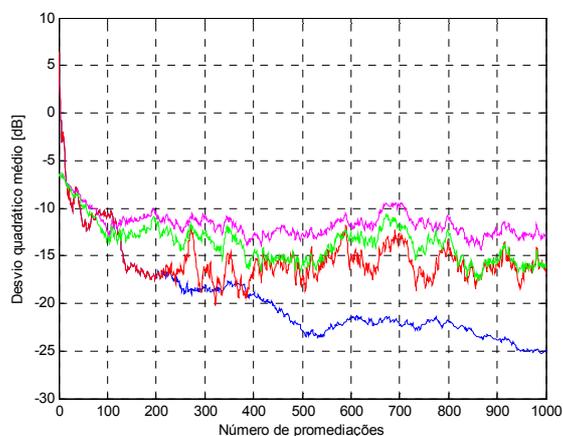
As simulações que avaliam as estatísticas da latência do Nb (Figura 11), utilizaram os sinais do voluntário 2, onde sorteou-se o MLAEP nº 22 (latência do Nb referência de 30.2ms). Foram feitas 10 realizações do experimento para os cálculos da média e do desvio padrão. Entre as três técnicas adaptativas o ASE teve desempenho superior durante 400 iterações (onde as 200 primeiras iterações são apenas promediações), após isto o LMS passa a retornar um valor de latência mais próximo à referência e com uma dispersão mais baixa (menor que 4ms). O método *Time Sequenced* apresentou uma evolução mais lenta, superando o ASE somente nas últimas iterações.



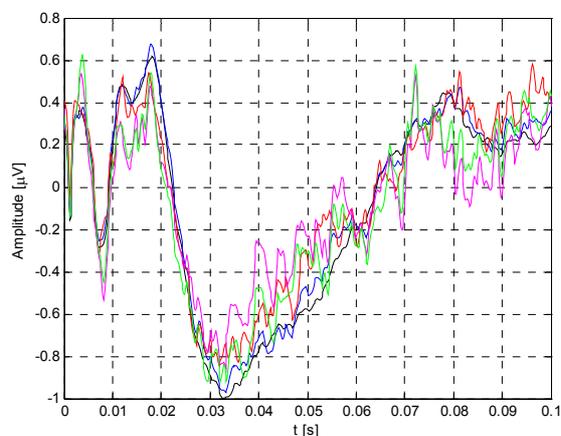
(a)



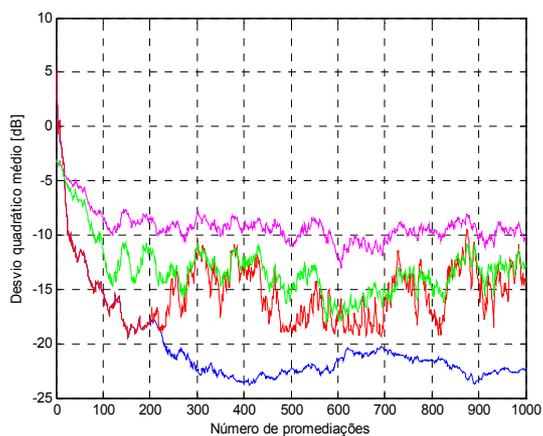
(b)



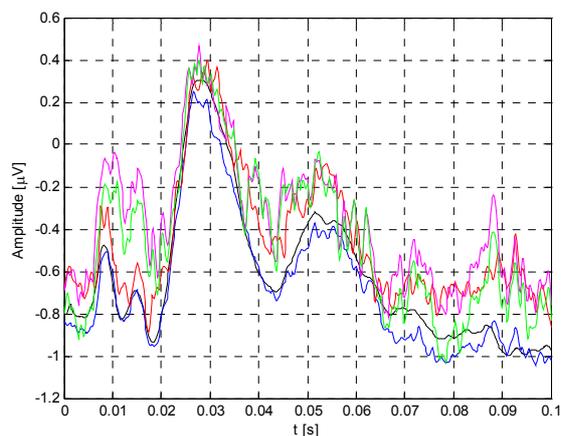
(c)



(d)



(e)



(f)

Figura 10 – Em azul tem-se a promediação, em vermelho o ASE, em magenta o Time-Sequenced, e em verde o LMS. O sinal referência encontra-se em preto. (a) Desvio quadrático médio Voluntário 2 / MLAEP n° 29 (b) Sinal após 1000 iterações. (c) Desvio quadrático médio Voluntário 3 / MLAEP n° 19 (d) Sinal após 1000 iterações. (e) Desvio quadrático médio Voluntário 5 / MLAEP n° 11 (f) Sinal após 1000 iterações.

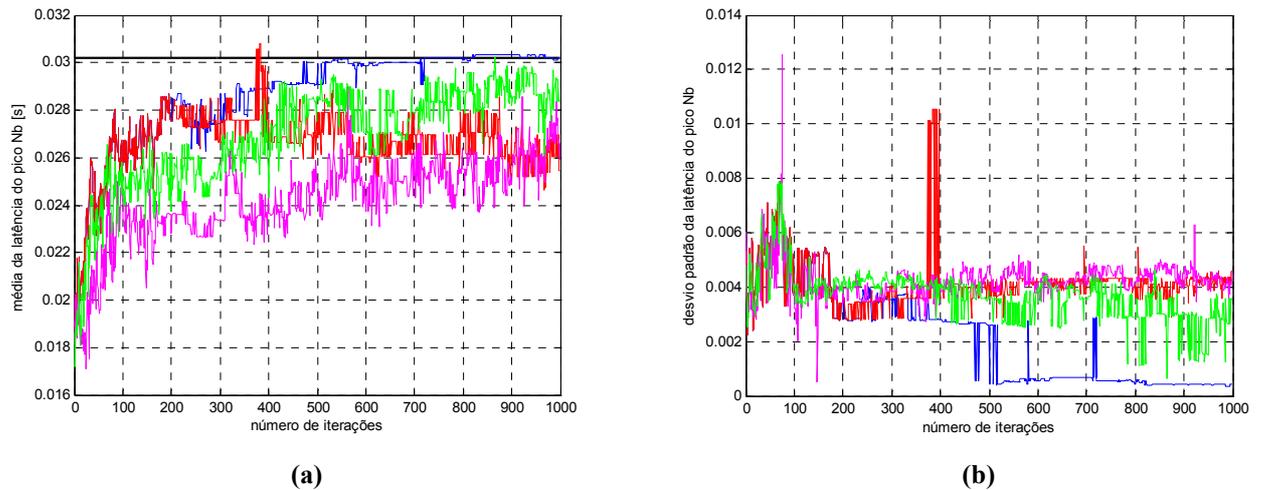


Figura 11 – (a) Média dos valores de latências. (b) Desvio padrão dos valores de latência. Em preto tem-se o valor de referência da latência, em azul o desempenho da promediação, em vermelho o ASE, em magenta o Time-Sequenced, e em verde o LMS.

Na Tabela 5 encontram-se algumas amostras empregadas para a confecção do gráfico acima (MLAEP nº 22 do voluntário 2). Os dados obtidos para o voluntário 3 foram feitos a partir do MLAEP nº 2 (latência do Nb referência de 30.0ms) e para o voluntário 5 a partir do MLAEP nº 1 (latência do Nb referência de 39.0ms).

Tabela 5 – Resumo dos resultados da média e desvio padrão da latência do Nb com o voluntários 2, 3 e 5.

Voluntário	nº de iterações	Média dos valores de latência [ms]			
		Promediação	ASE	LMS	T-Seq
2	250	27.3±3.5	27.3±3.5	25.3±4.3	23.6±4.1
	500	29.8±0.5	26.8±4.1	28.5±3.6	25.0±4.7
	750	30.2±0.6	26.1±4.3	28.4±3.6	25.2±4.6
	1000	30.2±0.4	25.5±4.6	28.4±3.6	27.5±4.3
3	250	29.4±2.1	29.3±2.2	29.6±2.5	30.5±3.4
	500	29.6±0.7	29.4±1.1	29.4±0.8	31.2±2.2
	750	29.7±0.6	29.6±0.9	30.0±2.3	31.5±2.8
	1000	29.5±0.7	29.4±1.1	29.1±1.9	31.8±2.0
5	250	36.9±7.5	38.5±3.2	31.3±10.8	21.9±9.4
	500	38.9±0.4	33.9±9.4	33.2±9.2	26.1±9.4
	750	36.4±7.2	35.4±7.1	36.6±6.7	28.3±10.9
	1000	36.5±7.2	35.4±7.1	37.0±7.0	32.0±10.6

Normalizando os valores médios de latência (Tabela 6) pelos respectivos valores de referência (sistema por unidade), tem-se uma idéia da distância em relação à latência desejada. Nota-se que o comportamento da promediação frente às técnicas adaptativas é superior nos três casos analisados. O algoritmo LMS forneceu bons resultados para os

voluntários 2 e 3. Já o método ASE se aproxima mais da referência para os voluntários 3 e 5. O pior resultado ocorre com o método *Time Sequenced*, com valores satisfatórios apenas para o voluntário 3.

Tabela 6 – Resultados do teste de média normalizado pelos respectivos valores de referência da latência para cada voluntário.

Voluntário	n° de iterações	Média dos valores de latência [pu]			
		Promediação	ASE	LMS	T-Seq
2	250	0.90	0.9	0.84	0.78
	500	0.99	0.89	0.94	0.85
	750	1	0.86	0.94	0.83
	1000	1	0.84	0.94	0.91
3	250	0.98	0.98	0.99	1.02
	500	0.99	0.98	0.98	1.04
	750	0.99	0.99	1	1.05
	1000	0.98	0.98	0.97	1.06
5	250	0.95	0.99	0.80	0.56
	500	1	0.87	0.85	0.67
	750	0.93	0.91	0.94	0.73
	1000	0.94	0.91	0.95	0.84

Os resultados das simulações anteriores mostram que as técnicas convergem após aproximadamente 500 iterações para uma relação sinal-ruído de -20dB. Por meio do procedimento descrito na Seção 3.2.4, atribuindo uma SNR adequada para cada estado anestésico (-14dB/-20dB/-25dB), e aplicando 500 iterações em um sinal simulado que possui variações na latência (diferentes níveis anestésicos) pode-se comparar a classificação da profundidade anestésica esperada com a classificação fornecida após a avaliação da latência do potencial evocado estimado pelas técnicas (Figura 12). O sinal de MLAEP nº 8 utilizado para estas simulações foi escolhido dos arquivos do voluntário 3, e as classes de PA foram determinadas utilizando-se passos com intervalos equidistantes de 5ms.

Apesar das técnicas de estimação de potenciais evocados apresentarem alguns erros nas classificações da profundidade anestésica, observa-se a maior incidência de erro com o método *Time-Sequenced*, contudo para uma visão superficial observa-se claramente que a evolução da classificação da PA segue o comportamento esperado (aumento com o tempo). Nota-se que nestas simulações o desempenho da promediação em relação à técnica adaptativa ASE foi bem semelhante.

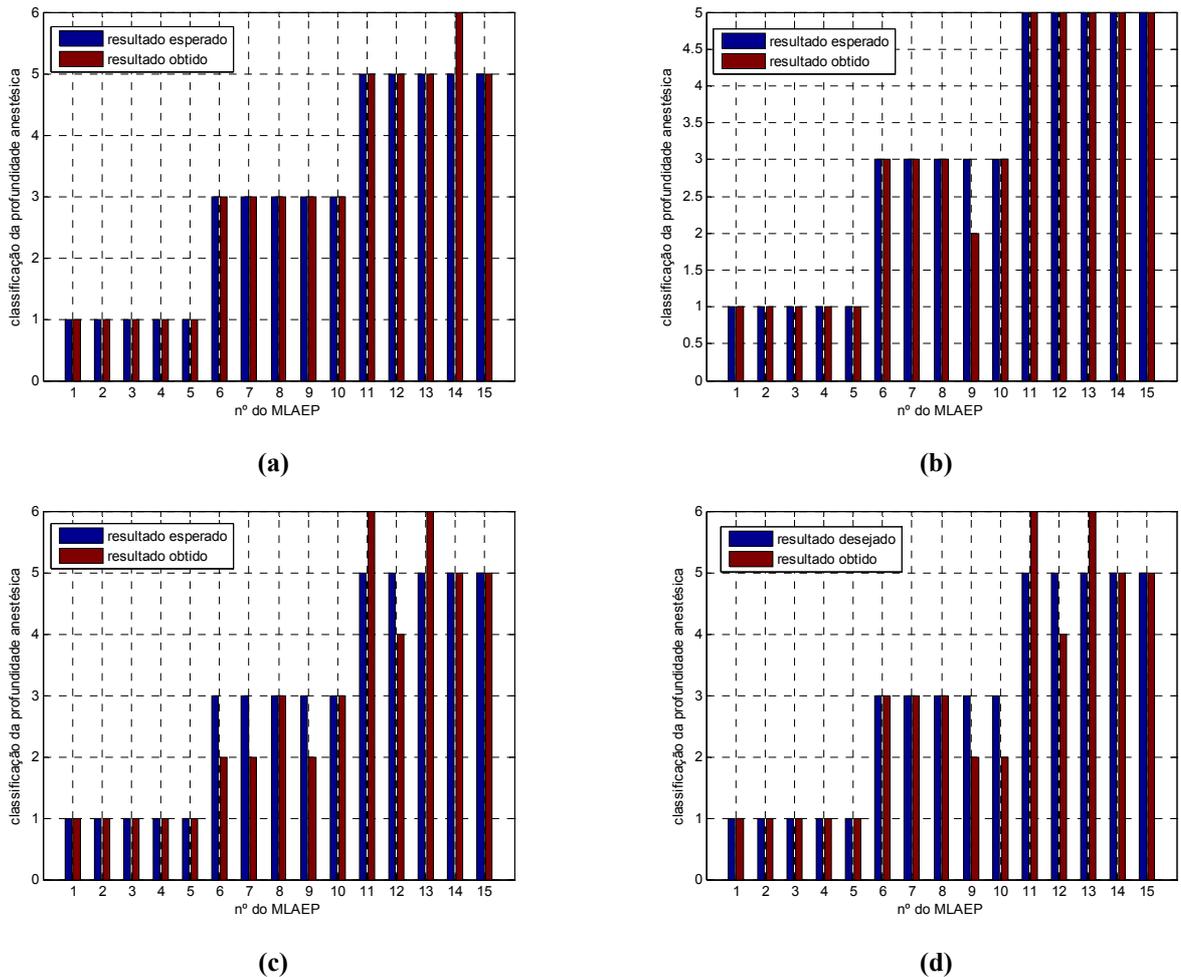


Figura 12 – Comparação entre a classificação da PA esperada com a classificação obtida durante a aplicação das técnicas no sinal de MLAEP 8 do voluntário 3, utilizando 500 iterações. (a) Promediação. (b) *Adaptive Signal Enhancement*. (c) *Time-Sequenced*. (d) *Least Mean Square*.

4.3. Simulações com ruído real

As simulações com ruído real consistem em verificar se o prognóstico dado para os métodos de processamento de PEA, a partir dos resultados das simulações com ruído controlado (apenas o ruído correlacionado com o EEG), aplica-se também em sinais contendo outros tipos de ruído (provenientes do processo de aquisição) além da atividade de EEG de fundo.

Partindo-se de um arquivo do banco de sinais reais dos voluntários (extensão .mlp), utilizou-se 10 trechos contendo 1000 épocas cada para derivar o sinal de MLAEP e avaliar a média e o desvio padrão da latência do sinal estimado pelos algoritmos. Um desvio padrão de 5% na média da milésima iteração foi utilizado como critério de decisão para verificar se os trechos escolhidos para análise continham aproximadamente a

mesma latência do pico Nb. Após isto, assumiu-se que o valor da média aritmética correspondia ao valor de referência da latência do pico Nb para todos os trechos. Para excluir possíveis trechos com tendência de variação futura (ou passada), aplicou-se o critério em 12 trechos, descartando posteriormente o primeiro e o último trecho.

Utilizando-se os sinais do voluntário 2 (extensão .mlp), analisou-se os trechos de 1 até 12 (Figura 13c,d) e os trechos de 19 até 30 (Figura 13a,b), onde os 12 trechos são compostos por 1000 épocas cada. Os resultados obtidos (Figura 13a,c), onde se tem a evolução da média do valor do pico Nb, mostram que as técnicas já fornecem um valor de latência próximo à referência após 200 iterações aproximadamente. Nas Figura 13b,d tem-se o número de épocas rejeitadas ao longo do processo que introduzem um pequeno desvio no cálculo da média, já que o valor zero é atribuído a sua latência. Na média nos trechos analisados tem-se um SNR de -33.6dB.

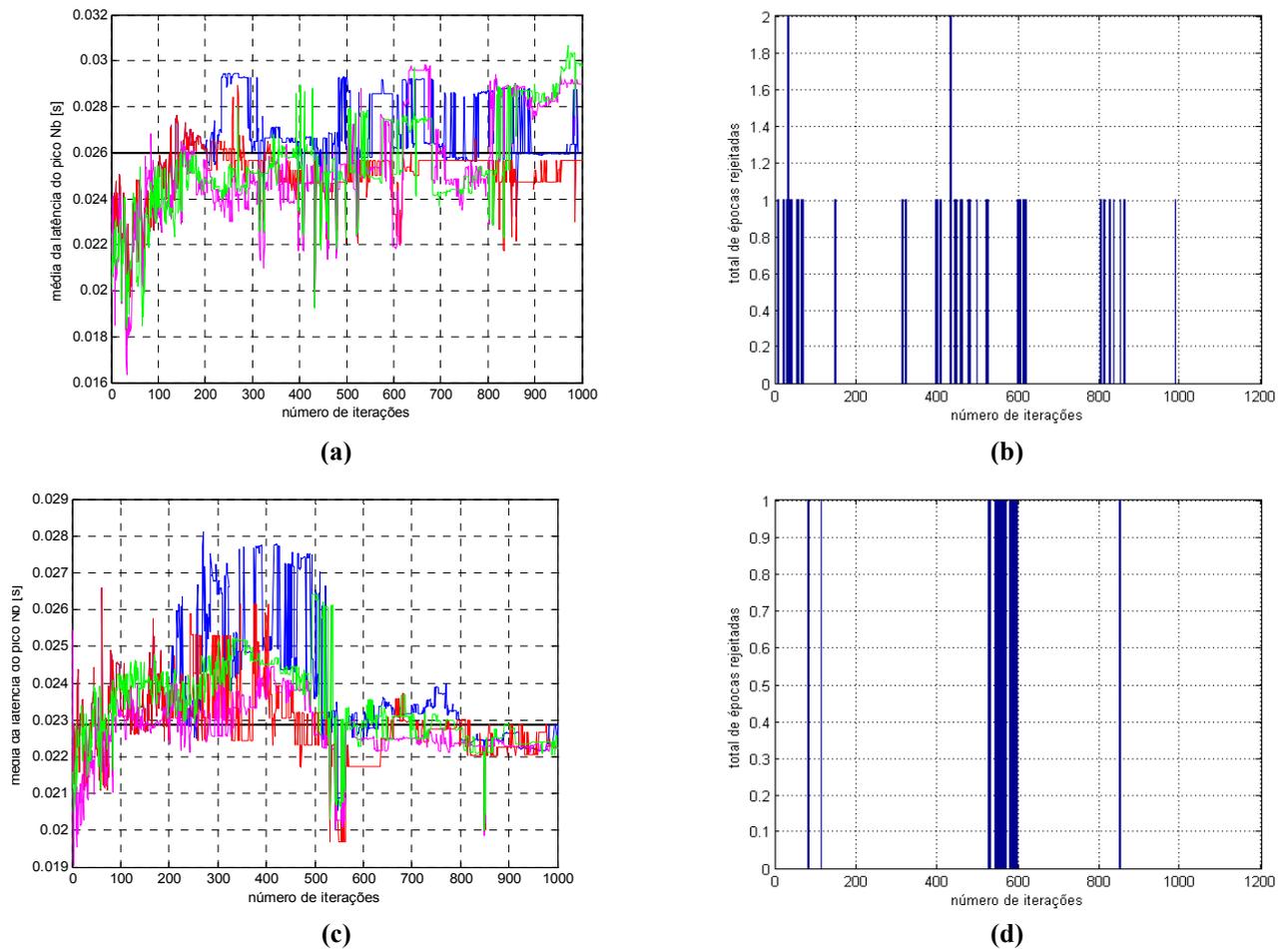


Figura 13 – (a) e (c) Média dos valores de latências. (b) e (d) Total de épocas rejeitadas ao longo do processo . Em preto tem-se o valor de referência da latência, em azul o desempenho da promediação, em vermelho o ASE, em magenta o Time-Sequenced, e em verde o LMS.

5. DISCUSSÃO

Para atingir os objetivos descritos na Seção 1.1 fez-se necessário utilizar as referências bibliográficas apresentadas no presente trabalho, e os programas desenvolvidos para o banco de dados fornecidos por TAVARES (2003).

O trabalho árduo durante a repetição e análise dos dados de algumas simulações exigiu uma grande parcela de tempo necessário para efetuar tais tarefas. O motivo para tal processo repetitivo se deve à busca para determinar o melhor conjunto de parâmetros (um equilíbrio entre o transitório e o regime permanente) dos filtros adaptativos, e também para definir os parâmetros adequados (com maior porcentagem de acertos) da rotina de busca automática de picos. Contudo considerou-se esta etapa fundamental para o prosseguimento dos demais testes devido à influência destes parâmetros nas demais simulações realizadas.

Por meio dos resultados obtidos nas simulações com ruído controlado pode-se atribuir o melhor desempenho, nos casos analisados, para a promediação, onde se consideram 500 iterações suficientes para fornecer informações a respeito do real estado anestésico do paciente com a presença de uma SNR de -20dB. Entre as técnicas adaptativas o LMS se mostra superior (resultados do desvio quadrático médio e evolução na média da latência) em relação às outras, exceto nas avaliações do erro na classificação da profundidade anestésica. Nos sinais com ruído real, obteve-se resultado semelhante conforme as simulações com ruído controlado, reforçando as inferências feitas a partir dos voluntários escolhidos.

Nota-se que a rotina de busca automática de picos não é totalmente precisa, portanto como grande parte dos programas utiliza esta função, têm-se alguns casos em que pode haver pequena distorção nos resultados apresentados, mesmo se tomado o devido cuidado na escolha dos coeficientes.

Apesar dos resultados negativos em relação aos métodos adaptativos, ao final obtiveram-se ferramentas de avaliação que permitem avaliar e comparar técnicas de filtragem de sinais aplicadas a potenciais evocados auditivos de média latência. Além disso foi possível estimar quantitativamente o número ótimo de iterações necessárias para se ter uma SNR adequada para informação da profundidade anestésica.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

Durante o desenvolvimento deste trabalho, as condições escolhidas para as simulações buscaram uma aproximação com os sinais usualmente encontrados no cotidiano. Contudo vale ressaltar que a confiabilidade destes sistemas deve ser bastante elevada. Portanto sugerem-se para a continuação deste estudo, alguns pontos importantes a serem pesquisados com mais profundidade.

A implementação do controle adaptativo nos parâmetros do algoritmo de interpolação de ordem zero para busca automática de picos, pode aumentar a porcentagem de aferições corretas de amplitude e latência. Isso também ocorreria com a inclusão de algumas rotinas de rejeição de informações errôneas. Um estudo mais aprofundado sobre a influência da relação sinal ruído (SNR) e a variação no número de iterações necessárias, propiciará uma troca, ou não, da técnica para extração dos potenciais evocados. Novas técnicas podem ser avaliadas utilizando os métodos desenvolvidos nesta pesquisa, buscando-se estabelecer um padrão de testes para avaliação dos algoritmos aplicados à estimação de potenciais evocados auditivos de média latência. Com o comportamento diferenciado das técnicas, uma comutação entre os melhores métodos em determinados momentos, talvez resulte num menor desvio quadrático médio. Por exemplo, no início aplicar o *Time-Sequenced*, passando ao LMS e em finalizando então com a promediação.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos a Mauricio Campelo Tavares pela disponibilização do banco de sinais eletrofisiológicos, e também pela ajuda prestada.

REFERÊNCIAS

- ANAESTHESIAUK. Resources. Physics and quipment. Depth of anaesthesia. **Evoked Potentials**. Disponível em: <<http://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100499>>. Acesso em: 31 mar. 2009.
- BATIZ, E. C. **Fisiologia do trabalho**. 2003. Disponível em: <http://www.higieneocupacional.com.br/download/fisiologia-trabalho-eduardo_c_batiz.pdf>. Acesso em: 31 mar 2009.
- BURTON, D. et al. Middle latency auditory evoked potential anaesthesia correlates of consciousness: practicality and constraints. In: IEEE. **Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference**. Shanghai, 2005.
- COSTA, M. H. et al. Análise automática da velocidade angular de sinais eletronistagmográficos. **Revista brasileira de engenharia - Caderno de engenharia biomédica**, v. 11, n. 1, p. 41-53, 1995.
- EARL, R. FERRARA, JR. BERNARD W. The time-sequenced adaptive filter. **IEEE transactions on circuits and systems**, v.28, n. 6, p. 519-523, junho 1981.
- FERREIRA DA ROCHA, A. **Promediação**. Brasília, maio 2001. Disponível em: <<http://www.ene.unb.br/~adson/PromediacaoDeSinais.doc>>. Acesso em: 2 abr 2009.
- FISHER, A. C. et al. Deriving a real time depth of anaesthesia index from the middle latency auditory evoked potential (mlaep). In: **Advances in Medical, Signal and Information Processing (MEDSIP)**. Glasgow: [s.n.], 2006. p. 1-4. ISBN: 978-0-86341-658-3.
- HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Unidade de anesthesia. **Protocolos não gerenciados: protocolo consciência durante anestesia**. 2006. Disponível em: <http://medicalsuite.einstein.br/diretrizes/doc/png/PNG_AN_ConscienciaAnestesia.pdf>. Acesso em: 31 mar 2009. [S. 1].
- HU, Y. et al. Adaptive signal enhancement of somatosensory evoked potential for spinal cord compression detection: an experimental study. **Computer in Biology and Medicine**, v. 35, p. 15, 2005.
- ISELIN-CHAVES, I. A. et al. Changes in the auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol and alfentanil. **Anesthesiology**, v. 92, n. 5, p. 1300-1310, maio 2000.
- LAGUNA, P., JANÉ, R., MESTE, O., POON, P.W. CAMINAL, P., RIX, H., THAKOR, N.V. Adaptive filter for event-related bioelectric signals using an impulse correlated reference input: comparison with signal averaging techniques. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v.39, no.10, p.1032-1044, outubro 1992.
- LABORATÓRIO DE ELETROMIOGRAFIA. **Potenciais evocados**. Curitiba. Disponível em: <http://www.emglab.com.br/html/potenciais_evocados.html>. Acesso em: 31 mar 2009.

LOVEMAN, E.; HOOFF, J. C. V.; SMITH, D. C. The auditory evoked response as an awareness monitor during anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 86, n. 4, p. 8, 2001.

MARTINEZ, O. R.; NAYAK, A.; ROY, R. J. Mid-latency auditory evoked potential (mlaep) as a measure of depth during halothane anesthesia in canines. **IEEE**, p. 24-325, 1993.

PALM, S. et al. Dose-response relationship of propofol on mid-latency auditory evoked potentials (mlaep) in cardiac surgery. **Acta anaesthesiologica scandinavica**, v. 45, p. 5, 2001.

SCHWANKE, D. **Exame de potenciais evocados auditivos utilizando processador digital de sinais - DSPEA**. Dissertação (Mestrado) | Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, dezembro 2000.

TAVARES, M. C. **Aquisição e processamento de sinais bioelétricos neurofisiológicos intraoperatórios**. Tese (Doutorado) | Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, novembro 2003.

ZENIN, E. K. **Desenvolvimento de um programa computacional para simulação de potenciais evocados auditivos de média latência**. Florianópolis, junho 2008.

Florianópolis, 02 de agosto 2009.

Thiago Hideki Akinaga

Márcio Holsbach Costa
(orientador)