



CARLOS ALESSANDRO SILVA DOS ANJOS

**Análise da aplicabilidade da técnica NIRS ao estudo da
atividade cerebral sob três condições distintas:
estimulação visual, realização de exercícios físicos e
apneia induzida em pacientes com estenose carotídea**

CAMPINAS

2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE FÍSICA "GLEB WATAGHIN"

CARLOS ALESSANDRO SILVA DOS ANJOS

**Análise da aplicabilidade da técnica NIRS ao estudo da
atividade cerebral sob três condições distintas:
estimulação visual, realização de exercícios físicos e
apneia induzida em pacientes com estenose carotídea**

Tese apresentada ao Instituto de Física
"Gleb Wataghin" da Universidade Estadual
de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Roberto José Maria Covolan
Co-orientador: Prof. Dr. Rickson Coelho Mesquita

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL
DE TESE DEFENDIDA PELO ALUNO CARLOS ALESSANDRO
SILVA DOS ANJOS, E ORIENTADA PELO PROF. DR. ROBERTO
JOSÉ MARIA COVOLAN

Ass.: _____

Campinas
2014

An58a Anjos, Carlos Alessandro Silva dos, 1978-
Análise da aplicabilidade da técnica NIRS ao estudo da atividade cerebral sob três condições distintas : estimulação visual, realização de exercícios físicos e apneia induzida em pacientes com estenose carotídea / Carlos Alessandro Silva dos Anjos. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Roberto José Maria Covolan.

Coorientador: Rickson Coelho Mesquita.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Física Gleb Wataghin.

1. Espectroscopia no infravermelho próximo. 2. Córtex visual humano. 3. Exercícios físicos. 4. Estenose das carótidas. I. Covolan, Roberto José Maria, 1955-. II. Mesquita, Rickson Coelho, 1982-. III. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Física Gleb Wataghin. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Analysis of the applicability of the NIRS technique to the study of brain activity under three different conditions : visual stimulation, practice of physical exercises and induced apnea in patients with carotid stenosis

Palavras-chave em inglês:

Near infrared spectroscopy

Human visual cortex

Exercise

Carotid stenosis

Área de concentração: Física

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Roberto José Maria Covolan [Orientador]

Renata Ferranti Leoni

Fernando Fernandes Paiva

Gabriela Castellano

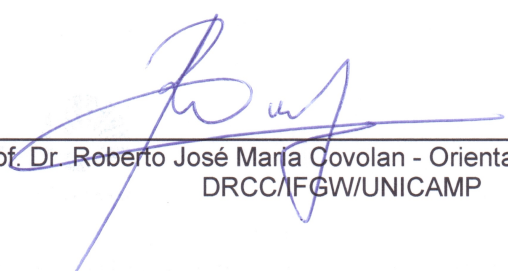
Benito Pereira Damasceno

Data de defesa: 05-11-2014

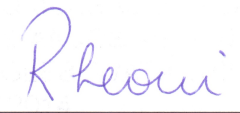
Programa de Pós-Graduação: Física

MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA TESE DE DOUTORADO DE **CARLOS ALESSANDRO SILVA DOS ANJOS – RA 077642** APRESENTADA E APROVADA AO INSTITUTO DE FÍSICA “GLEB WATAGHIN”, DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, EM 05 / 11 / 2014.

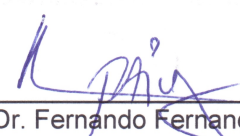
COMISSÃO JULGADORA:



Prof. Dr. Roberto José Maria Covolan - Orientador do Candidato
DRCC/IFGW/UNICAMP



Profa. Dra. Renata Ferranti Leoni – FFCLRP/USP



Prof. Dr. Fernando Fernandes Paiva – IFSC/USP



Profa. Dra. Gabriela Castellano – DRCC/IFGW/UNICAMP



Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno – FCM/UNICAMP

Resumo

A atividade cerebral envolve uma complexa rede de processos neurofisiológicos cuja demanda energética requer constante aporte de glicose e oxigênio, supridos através da microcirculação sanguínea cerebral. Variações na circulação sanguínea cerebral decorrentes de ativação neuronal podem ser detectadas e registradas através da técnica óptica denominada NIRS (near infrared spectroscopy).

Neste trabalho, desenvolvemos estudos sobre a aplicabilidade da técnica NIRS sob três diferentes abordagens, envolvendo indivíduos saudáveis e portadores de uma condição patológica específica. Os estudos com indivíduos saudáveis foram focados na aplicabilidade da técnica NIRS para investigar alterações hemodinâmicas associadas à estimulação do córtex visual e à realização de exercício físico. No caso envolvendo condição patológica, investigamos a aplicabilidade clínica desta mesma técnica para avaliar a perfusão cerebral de pacientes com estenose carotídea.

Nos estudos sobre estimulação do córtex visual, buscou-se estabelecer uma relação entre a frequência do estímulo apresentado ao voluntário e parâmetros obtidos das curvas hemodinâmicas. Nos experimentos associados a exercícios físicos, ciclistas semiprofissionais e indivíduos fisicamente ativos realizaram testes em bicicletas simulando tipos específicos de provas, envolvendo tarefas abertas (teste progressivo) e fechadas (teste contra relógio em uma prova de 4Km), em diferentes condições (controle, ingestão de placebo ou cafeína), buscando caracterizar diferenças em aspectos da hemodinâmica cerebral a elas associadas. Por fim, nos experimentos envolvendo indivíduos com estenose carotídea, foram realizadas medidas de NIRS, durante a realização de testes de apneia com duração de 30 segundos, buscando estabelecer a aplicabilidade da técnica na avaliação clínica deste tipo de patologia.

Para cada uma dessas abordagens, foram estabelecidos parâmetros associados às respostas hemodinâmicas obtidas através de tarefas e estímulos específicos, que permitiram caracterizar e quantificar os processos fisiológicos envolvidos em cada tipo de experimento, demonstrando assim a aplicabilidade da técnica NIRS para o estudo da atividade cerebral sob as condições experimentais em questão.

Palavras-chave: Espectroscopia no infravermelho próximo, Córtex visual humano, Exercícios físicos, Estenose das carótidas.

Abstract

Brain activity involves a complex network of neurophysiological processes whose energy demand requires constant supply of glucose and oxygen which is provided by the cerebral microcirculation. Changes in cerebral blood flow due to neuronal activation can be detected and recorded by the optical technique called NIRS (near infrared spectroscopy).

In this work, we developed studies on the applicability of the NIRS technique under three different approaches, involving healthy subjects and patients with a specific pathological condition. Studies in healthy subjects were focused on the applicability of the NIRS technique to investigate hemodynamic changes associated with stimulation of the visual cortex and the performance of physical exercise. In the case involving pathological condition, we investigated the clinical applicability of this same technique to evaluate cerebral perfusion in patients with carotid stenosis.

In studies of stimulation of the visual cortex, we sought to establish a relationship between the frequency of the stimulus presented to volunteer and parameters obtained from the hemodynamic curves. In the experiments associated with exercise, semi-professional cyclists and physically active subjects performed tasks on bicycles simulating specific types of tests, involving open tasks (progressive test) and closed (a 4km test against the clock), under different conditions (control, placebo or caffeine intake), seeking to characterize differences in aspects of cerebral hemodynamics associated with them. Finally, in experiments involving individuals with carotid stenosis, NIRS measurements were carried out during apnea tests lasting 30 seconds, from which we sought to establish the applicability of the technique in the clinical evaluation of this type of pathology.

For each of these approaches, parameters associated with the hemodynamic responses obtained by stimulation of specific tasks allowed to characterize and quantify the physiological processes involved in each type of experiment, thus demonstrating the applicability of the NIRS technique to the study of brain activity under the experimental conditions in question.

Keywords: Near infrared spectroscopy, Human visual cortex, Exercise, Carotid Stenosis.

ABSTRACT

Sumário

Resumo	vii
Abstract	ix
Agradecimentos	xvii
Lista de Figuras	xix
Lista de Tabelas	xxv
Lista de Abreviaturas	xxvii
Lista de Símbolos	xxix
1 INTRODUÇÃO	1
2 ELEMENTOS DE NEUROANATOMIA	5
2.1 Sistema Nervoso	5
2.2 Sistema Visual	8
2.3 Hemodinâmica cerebral	10
3 CONCEITOS DA TÉCNICA	17
3.1 Conceitos Fundamentais da Técnica	17
3.2 Montagem experimental	22
3.2.1 Arranjo óptico	22
3.2.2 Sistema 10/20 do EEG	23
3.3 Equipamentos	24
3.3.1 Métodos de excitação do tecido	25
3.3.2 Equipamentos utilizados nos experimentos	27
4 OBJETIVOS	29
4.1 Objetivos gerais	29
4.2 Objetivos específicos	29
5 ESTIMULAÇÃO VISUAL	31
5.1 Objetivo	31
5.2 Desenho Experimental	32

5.2.1	Voluntários	32
5.2.2	Equipamento	32
5.2.3	Arranjo óptico	33
5.2.4	Estímulo	33
5.3	Etapas da análise de dados	34
5.4	Resultados	36
5.4.1	Resultados médios para um voluntário	36
5.4.2	Resultados médios para todos os voluntários	37
5.5	Discussão	42
5.6	Conclusão	43
6	EXERCÍCIO FÍSICO	45
6.1	Desenho Experimental	46
6.1.1	Voluntários	46
6.1.2	Equipamento	47
6.1.3	Arranjo óptico	47
6.1.4	Tarefas Aberta / Fechada e Condições do Teste	50
6.2	Etapas da análise de dados	53
6.3	Resultados relacionados aos estudos	55
6.3.1	Reprodutibilidade em testes progressivos (tarefa aberta) nos voluntários fisicamente ativos	55
6.3.2	Comparação entre os voluntários ciclistas e fisicamente ativos em testes progressivos (tarefa aberta)	61
6.3.3	Efeito da cafeína e de placebo, percebido como cafeína, em voluntários fisicamente ativos nos testes progressivos	66
6.3.4	Efeito da cafeína e placebo, percebido como cafeína, em voluntários cilistas em testes contra relógio em provas de 4Km (tarefa fechada)	73
6.4	Conclusão	78
7	APNEIA EM PACIENTES COM ESTENOSE CAROTÍDEA	79
7.1	Objetivo	82
7.2	Desenho Experimental	82
7.2.1	Voluntários	82
7.2.2	Equipamento	83
7.2.3	Arranjo óptico	83
7.2.4	Teste de apneia	84
7.3	Etapas da análise de dados	84
7.4	Resultados	86
7.4.1	Resultados de cada voluntário	86
7.4.2	Resultados de dois grupos	89
7.4.3	Resultados de três grupos	92
7.5	Discussão	94
7.6	Conclusão	96

8 CONCLUSÃO	97
A Termo de consentimento livre esclarecido para o experimento de estímulo visual	99
B Termo de consentimento livre esclarecido para os voluntários fisicamente ativos para a realização do experimento com NIRS durante a tarefa aberta (Teste Progressivo)	105
C Termo de consentimento livre esclarecido para os voluntários ciclistas para a realização do experimento com NIRS durante a tarefa aberta (Teste Progressivo) e fechada (teste contra relógio em uma prova de 4Km)	111
D Termo consentimento livre esclarecido para o estudo da apneia em voluntários portadores de estenose carotídea	117
Referências Bibliográficas	123

SUMÁRIO

*Dedico aos meus pais, avós, esposa, filha, irmã e
aos amigos*

SUMÁRIO

Agradecimentos

Primeiramente eu agradeço a Deus pela saúde, misericórdia, capacidade e amor que me tem dado. Se estou aqui é por Ele e para Ele. Toda glória e honra sejam dadas a Deus, Senhor e Salvador da minha vida.

Aos meus pais Carlos Miguel dos Anjos e Elma Silva dos Anjos, à minha irmã Sheysa K. dos Anjos Guimarães e às minhas queridas avós Olinda e Amélia (*in memoriam*), pelo apoio e carinho incondicional, nestes 34 anos de vida. Eu amo vocês.

Ao meu orientador, Professor Roberto J M Covolan pela paciência, confiança, dedicação, orientação e auxílio neste início da vida profissional.

Ao meu Co-orientador, Professor Rickson Coelho Mesquita pela paciência, auxílio nas análises, e momentos de descontração que passamos.

À minha esposa Janaina dos Anjos, por todos os momentos que estivemos juntos e por sempre acreditar em mim. Obrigado pelo seu apoio. Te amo.

À minha filha Laura Esther que tem sido minha nova inspiração e renovo nos dias de cansaço e preocupação.

Aos colegas de Grupo de Neurofísica e do LNI. Que Deus os abençoe.

Aos voluntários que emprestaram seu tempo e disposição para as aquisições.

Às secretárias, pelo auxílio nas tarefas burocráticas.

Às funcionárias da biblioteca do Instituto de Física.

E, à CAPES e FAPESP pelo apoio financeiro.

meus sinceros agradecimentos a todos...

AGRADECIMENTOS

Lista de Figuras

2.1	Detalhe das membranas protetoras do encéfalo. Figura retirada de http://www.riversideonline.com/source/images/image_popup/r7_meningitis.jpg	6
2.2	Divisão do encéfalo. Figura retirada de http://www.anatomiahumana.ucv.cl/morfo1/foto1/encefalo.jpg	6
2.3	Divisão do cérebro em seus cinco lobos. Figura retirada de http://www.auladeanatomia.com/site/pagina.php?idp=125	7
2.4	Áreas de Brodmann no cérebro humano com atribuição funcional. Figura retirada de http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html	7
2.5	Corte estrutural do olho humano (adaptado de www.vision.ime.usp.br/~ronaldo/mac0417-3/aula_02)	8
2.6	Trajetória das vias visuais (adaptado de Color Atlas of Neuroscience Greenstein, 2000, pag. 283)	10
2.7	Representação da rede vascular do cérebro. Retirado de http://www.sirtin.fr/sirtin/wp-content/uploads/080518-01.jpg	11
2.8	Principais artérias de irrigação do encéfalo. Retirado de NETTER (2000)	13
2.9	Representação do Polígono de Willis. Retirado de http://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ACircle_of_Willis_pt.svg	14
3.1	Simulação do padrão de difusão da luz no tecido. Temos uma fonte posicionada na região central do padrão (indicada pela seta). Observamos que a intensidade da luz que retorna é dependente da distância em relação à fonte. Os eixos estão em mm. Retirado e adaptado de BOAS <i>et al.</i> (2002)	18
3.2	Caminho da luz em um meio homogêneo. A parte da luz transmitida está representada pelas letras a,b c. (a) e (c) representa o espalhamento da luz transmitida no meio homogêneo e (b) representa a absorção da luz transmitida no meio homogêneo. Retirada e adaptada de MESQUITA (2009)	18
3.3	Caminho mais provável da luz no encéfalo levando em conta a chegada da luz em um detector posicionado a uma certa distância da fonte. Retirado de BOAS <i>et al.</i> (2001). Cerebral Cortex (Córtex cerebral); Light Emission (Emissor de Luz); Light Detection (Detector de Luz); Skull (Crânio)	19

3.4	Curvas de absorção dos cromóforos HbO (Oxy-Hb) e HbR(Deoxy-Hb) e da água, indicando também a janela óptica. Figura retirada de IZZETOGLU <i>et al.</i> (2007). Absorption Factor(Fator de absorção); Wavelength(Comprimento de Onda); Optical Windowdown (Janela Óptica)	20
3.5	Arranjo Óptico e optodo. A) um arranjo óptico montado para um experimento; B) detalhe de um optodo	23
3.6	Pontos do sistema 10/20 do EEG. Figura retirada e adaptada de http://www.bem.fi/book/13/13x/1302ax.htm	23
3.7	Representação do sinal observado em cada um dos métodos de excitação no tecido 1. iluminação contínua; 2. resolvido no tempo; 3. resolvido na frequência. I_0 - intensidade luminosa incidente; $I(\rho)$ - intensidade luminosa medida em uma determinada posição; $R(\rho, t)$ - intensidade luminosa medida a uma determinada distância em função do tempo; θ - diferença de fase entre a onda incidente e a medida. (retirado do artigo YODH e BOAS (2003))	25
3.8	Equipamento CW6 fabricado pela TechEn.	27
3.9	Equipamento NIRSCout fabricado pela NIRx	28
5.1	Voluntário pronto para a aquisição com a touca montada. Podemos observar na figura as fontes posicionadas nos pontos O_2 , O_z e O_1 do sistema 10/20 do EEG da direita para a esquerda (anéis verdes) respectivamente e os detectores posicionados em volta das fontes. O esquema do arranjo óptico está apresentado na <i>Figura 5.2</i>	32
5.2	Esquema do arranjo óptico montado para a aquisição do estímulo visual. Os "X" representam as fontes e os "O" representam os detectores.	33
5.3	Esquema de uma apresentação do estímulo visual usando uma frequência fixa. As regiões de ativação (10 segundos) estão marcadas em cinza e as regiões em branco representam o repouso (20 segundos).	34
5.4	Exemplo de um canal que foi descartado devido a resposta ruidosa.	36
5.5	Exemplo de uma "resposta hemodinâmica padrão" de um voluntário na frequência 04Hz. Esta curva representa a média entre os canais do voluntário usado no estudo.	37
5.6	Curvas hemodinâmicas médias dos voluntários para cada frequência utilizada (4, 8, 16 e 24 Hz) de cada cromóforo. As duas barras verticais indicam o período do estímulo. A curva vermelha representa à HbO, a azul à HbR e a verde à HbT.	37
5.7	Curvas hemodinâmicas para cada frequência, para cada cromóforo. No gráfico A são apresentadas as curvas do cromóforo HbO; o gráfico B as curvas referentes ao cromóforo HbR e no gráfico C as curvas relativas ao cromóforo HbT. As cores da curva representam as frequências do estímulo: vermelha (04Hz); azul (08Hz); verde (16Hz) e preta (24Hz).	39
5.8	Dispersão das medidas de cada cromóforo. posição das curvas: A (HbO), B (HbR) e C (HbT). As cores da curva representam as frequências do estímulo: vermelha (04Hz); azul (08Hz); verde (16Hz) e preta (24Hz)	40
5.9	Máximo de cada cromóforo para cada frequência. A (HbO), B (HbR) e C (HbT)	40
5.10	Tempo ao máximo para cada frequência de cada cromóforo. A (HbO), B (HbR) e C (HbT)	41

5.11	Ajustes das curvas para cada um dos cromóforos	43
6.1	A) Voluntário pronto para o experimento. B) Detalhe do arranjo óptico posicionado na perna (músculo vasto lateral).	47
6.2	Geometria frontal usada nas aquisição do exercício físico, tanto na tarefa aberta quanto na fechada. As fontes X1 e X2 ficaram localizadas do lado direito e as fontes X3 e X4 ficaram localizadas do lado esquerdo. Os canais marcados na figura foram os utilizados na análise.	48
6.3	A - Arranjo óptico muscular usado nas aquisição do exercício físico tanto na tarefa aberta quanto na fechada. Os "X" representam as fontes e os "O" representam os detectores. Os canais marcados foram utilizados nas análises. B - Músculos presentes na perna, detalhe do músculo Vasto Lateral onde é posicionado o arranjo óptico do NIRS. Figura retirada e adaptada de http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Vastus_lateralis_muscle.png	49
6.4	Esquema de uma aquisição completa para um teste aberto ou fechado. baseline(120 s), aquecimento livre(300 s), aquecimento controlado (120 s), a parte do teste que pode ser uma tarefa fechada ou aberta e o descanso final (120 s).	50
6.5	Esquema do exercício de tarefa aberta (Teste progressivo). Neste exercício o voluntário tem que realizar a tarefa até a exaustão. A exaustão é definida quando o voluntário não consegue manter a cadência entre 80 e 90 rpm.	51
6.6	Esquema do exercício de tarefa fechada (teste contra o relógio em uma prova de 4 Km). Neste tipo de exercício o voluntário realizar a prova de 4Km no menor tempo possível.	52
6.7	Exemplo de uma aquisição completa relacionada a um protocolo experimental para um voluntário, mostrando todos os estágios do protocolo realizado em tempo absoluto.	55
6.8	Resposta média obtidas nos canais frontais direitos em dias diferentes para todos cromóforos. HbO(A); HbR(B); HbT(C). Dia 1 (d1) - familiarização; Dia 2 (d2) - controle;	57
6.9	Resposta média obtida nos canais frontais esquerdos em dias diferentes para todos cromóforos. HbO(A); HbR(B); HbT(C). Dia1 (d1) - familiarização; Dia 2 (d2) - controle;	58
6.10	Resposta média obtida dos canais musculares em dias diferentes, para todos os cromóforos. HbO(A); HbR(B); HbT(C). Dia1 (d1) - familiarização; Dia 2 (d2) - controle;	59
6.11	Cromóforos na região frontal direita em grupos de voluntários diferentes. A) HbO, B) HbR e C) HbT. F.A.- Fisicamente ativo; Cic - Ciclistas semi-profissionais	62
6.12	Resposta dos cromóforos na região frontal esquerda em grupos de voluntários diferentes. A) HbO, B) HbR e C) HbT. F.A.- Fisicamente ativo; Cic - Ciclistas semi-profissionais	64
6.13	Resposta dos cromóforos na região muscular em grupos de voluntários diferentes. A) HbO, B) HbR e C) HbT. F.A.- Fisicamente ativo; Cic - Ciclistas semi-profissionais	65
6.14	Concentrações dos cromóforos em relação ao arranjo óptico posicionado na região frontal direita nas diferentes condições. A) HbO, B) HbR e C) HbT. caf- cafeína; pla - placebo; con-controle;	68

6.15	Concentrações dos cromóforos em relação ao arranjo óptico posicionado na região frontal esquerda nas diferentes condições. A) HbO, B) HbR e C) HbT. caf- cafeína; pla - placebo; con-controle	69
6.16	Concentrações em relação ao posicionamento da geometria na região muscular em relação as condições dos testes. A) XHbO, B) XHbR e C) XHbT. caf- cafeína; pla - placebo; con-controle	70
6.17	Concentrações dos cromóforos para voluntários ciclistas em condições diferentes relativo a região frontal direita. A) HbO; B) HbR e C)HbT. caf- cafeína; pla - placebo; con-controle;	74
6.18	Concentrações dos cromóforos para voluntários ciclistas em condições diferentes relativo a região frontal esquerda.A) HbO; B) HbR e C)HbT. caf- cafeína; pla - placebo; con-controle	75
6.19	Concentrações percentuais dos cromóforos para voluntários ciclistas em condições diferentes relativo a região muscular. A) HbO; B) HbR e C)HbT. caf- cafeína; pla - placebo; con-controle	76
7.1	Exemplo de um exame de angiotomografia mostrando uma estenose na artéria carótida.	79
7.2	Voluntário pronto para a aquisição.	82
7.3	Arranjo óptico usado no experimento de apneia em pacientes com estenose carotídea. Na figura os "O"representam as fontes e "X"representam os detectores. As fontes A, B, C e D localizadas no lado direito e as fontes E, F, G e H estão localizadas no lado esquerdo. As fontes A e E próximo a região frontal e as fontes H e D estão posicionadas na parte posterior da cabeça.	84
7.4	Desenho da aquisição usando o teste de apneia em pacientes com estenose carotídea.	84
7.5	Curvas hemodinâmicas de todos os canais para um voluntário. Curvas vermelhas (HbO), azul (HbR) e verde (HbT). As barras verticais representam o período de apneia.	86
7.6	Curvas hemodinâmicas de todos os canais para um voluntário. Curvas vermelha (HbO), azul (HbR) e verde (HbT). As barras verticais representam o período de apneia. Os canais H14, H17 e H18 foram retirados da análise pois não passaram no teste da relação SNR.	88
7.7	Curvas hemodinâmicas de cada canal do arranjo óptico separadas por hemisférios e por cromóforo. As curvas em vermelho representam as médias das curvas.	88
7.8	Resposta padrão hemodinâmica dos hemisférios esquerdo e direito de um voluntário, com grau de estenose do lado esquerdo <50% e do lado direito >70%. As barras verticais indicam o período de apneia.(A) - Hemisfério esquerdo; g1 - grau de estenose normal; (B) - Hemisfério direito; g3 - grau de estenose 70 a 99% ocluído	89
7.9	Respostas hemodinâmicas padrão dos hemisférios direito e esquerdo de um voluntário. A linha azul representa o lado normal, a linha vermelha representa o lado afetado. As barras verticais indicam o período de apneia.(A) - HbO; (B) - HbR; (C) - HbT	90
7.10	Média das resposta hemodinâmica padrão para os grupos 1(normal) e 2(alterado). As barras verticais indicam o período de apneia	91

7.11 Médias dos grupos (normal, alterado e ocluído) para cada um dos cromóforos (ΔC_{HbO} , ΔC_{HbR} e ΔC_{HbT}). Em azul (Normal), em vermelho (alterado) e preto (ocluído). As barras verticais indicam o período de apneia	92
---	----

LISTA DE FIGURAS

Lista de Tabelas

3.1	Resumo das principais diferenças entre os equipamentos utilizados.	27
5.1	Valores do limiar do SNR e a quantidade de canais utilizados (QCU) para cada voluntário. Média($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);	35
5.2	As correlações entre as respostas hemodinâmicas médias de cada cromóforo entre frequências diferentes.	38
6.1	Caracterização dos dois grupos de voluntários que participaram do estudo.	47
6.2	Valores do limiar do SNR (SNR) e a quantidade de canais utilizados (QCU) para cada voluntário nas duas regiões medidas (Frontal e Muscular). Média($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);	54
6.3	Tabela com os tempos de exercício dos voluntários em dias diferentes nas tarefas progressivas. Dia 1 - familiarização; Dia 2 - controle; tempo de duração dos testes em segundos; Média($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);	56
6.4	Valores das concentrações de cada cromóforo, no final do teste, medidas na região frontal direita	57
6.5	Valores das concentrações, no final do teste, para cada cromóforo na região frontal esquerda.	58
6.6	Valores das concentrações de cada cromóforo no final do teste, medidas para a região muscular.	59
6.7	Tabela com os valores das correlações entre dias diferentes, para cada um dos cromóforos. Média($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);	60
6.8	Distância porcentual entre as respostas hemodinâmicas médias em dias diferentes. .	60
6.9	Duração e potência final dos testes progressivos em voluntários fisicamente ativos e nos ciclistas semi-profissionais. Média($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);	62
6.10	Valores dos cromóforos no final do teste, máximo do cromóforo e o valor da porcentagem do teste relacionado ao máximo do teste para a região frontal direita.	63
6.11	Valores dos cromóforos no final do teste, máximo do cromóforo e o valor da porcentagem do teste relacionado ao máximo do teste para a região frontal esquerda. . . .	63
6.12	Valores dos cromóforos no final do teste relacionado a região muscular.	64
6.13	Duração do teste dos voluntários fisicamente ativos em testes progressivos nas diferentes condições. Nos grupos cafeína e placebo: Duração do teste em segundos diferença em relação ao teste controle em segundos (porcentagem de melhora %). Média($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);	67

6.14	Potência final do teste para cada condição para cada voluntário. Média($\frac{\sum_{i=1}^n x_n$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);	67
6.15	Valores dos cromóforos no final do teste, máximo do cromóforo e o valor da porcentagem do teste relacionado ao máximo do teste, para a região frontal direita.	69
6.16	Valores dos cromóforos no final do teste, máximo do cromóforo e o valor da porcentagem do teste relacionado ao máximo para a região frontal esquerda.	70
6.17	Valores dos cromóforos no final do teste relacionada a região muscular.	71
6.18	Tabela com os tempos, em segundos, dos voluntários em testes contra o relógio em provas de 4Km, para os voluntários ciclistas. Nos grupos placebo e cafeína apresentamos o tempo de duração, a diferença em relação ao controle e entre parenteses a porcentagem de melhora em relação ao protocolo controle. Média($\frac{\sum_{i=1}^n x_n$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);	74
6.19	Valores dos cromóforos no final do teste relacionado à região frontal direita.	74
6.20	Valores dos cromóforos no final do teste relacionado a região frontal esquerda.	75
6.21	Valores dos cromóforos no final do teste relacionado à região muscular.	76
7.1	Resumo da demografia e caracterização dos pacientes	83
7.2	Valores do limiar do SNR para cada hemisfério e a quantidade de canais utilizados (QCU) para cada voluntário. Média($\frac{\sum_{i=1}^n x_n$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);	87
7.3	Valores máximos das concentrações de cada cromóforo em cada hemisfério para cada voluntário. GE - grau de estenose; M - máximo do cromóforo; todos os valores dos máximos estão tabelados em μ Molar; valores maiores estão em negrito	90
7.4	Valores referentes às curvas médias dos cromóforos nos dois grupos (normal / alterado). Valores para o máximo, amplitude dos cromóforos.	92
7.5	Valores referentes as curvas médias dos cromóforos nos dois grupos (normal / alterado). Tempo para atingir ao máximo da concentração.	92
7.6	Valores referentes às curvas médias dos cromóforos nos três grupos (normal, alterado e ocluído). Valores para o máximo, amplitude.	93
7.7	Valores referentes as curvas médias dos cromóforos nos três grupos (normal, alterado e ocluído). Tempo para atingir ao máximo da concentração.	93
7.8	Relação dos pacientes com a quantidade de comunicantes abertas por paciente	94
7.9	Colaterais abertas contra o grau de estenose. NCA- Número de comunicantes abertas; ND - nenhuma colateral aberta	95

Lista de Abreviaturas

AIT	Acidente Isquêmico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCI	Interface Cérebro Computador (<i>Brain Computer Interface</i>)
BOLD	Dependente do nível de oxigenação do sangue (<i>Blood Oxygenation Level Dependent</i>)
CGL	Corpo geniculado lateral
DC	Débito cardíaco
EEG	Eletroencefalografia
ESCT	European Surgery Carotid Trial
fMRI	Imagem por Ressonância Magnética Funcional (<i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>)
GE	Gradação da estenose
HbO	Oxi-hemoglobina
HbR	Deoxi-hemoglobina
HbT	Hemoglobina total
HPF	Filtro passa alta (<i>High pass filter</i>)
LPF	Filtro passa baixa (<i>Low pass filter</i>)
MBLL	Lei de Beer-Lambert Modificada
MCAC	Modelo Cardiovascular/Anaeróbico/Catastrófico
MHbO	Oxi-mioglobina
MHbR	Deoxi-mioglobina
MHbT	Mioglobina total
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIR	Infra Vermelho Próximo (<i>Near InfraRed</i>)
NIRS	Espectroscopia no Infra Vermelho Próximo (<i>Near InfraRed Spectroscopy</i>)
NIRx	Empresa responsável pelo equipamento NIRScout
PET	Tomografia por Emissão de Pósitron (<i>Positron Emission Tomography</i>)
RFD	Região Frontal Direita
RFE	Região Frontal Esquerda
RM	Ressonância Magnética
RMusc	Região Muscular
SNC	Sistema Nervoso Central

LISTA DE ABREVIATURAS

SNP	Sistema Nervoso Periférico
TechEn	Empresa responsável pelo equipamento CW6
XHbO	Soma de Oxi-hemoglobina e Oxi-mioglobina
XHbR	Soma de deoxi-hemoglobina e deoxi-mioglobina
XHbT	Soma de hemoglobina total e mioglobina total

Lista de Símbolos

μ_a	Coeficiente de absorção do tecido
μ_s	Coeficiente de espalhamento do tecido
OD	Densidade óptica
l_{DPF}	Fator de Caminho Diferencial (<i>Differential Pathlength Factor</i>)
ϵ_{HbR}	Coeficiente de extinção da desoxi-hemoglobina
ϵ_{HbO}	Coeficiente de extinção da oxi-hemoglobina
$\Delta[HbO]$	Variação da concentração de oxi-hemoglobina
$\Delta[HbR]$	Variação da concentração de desoxi-hemoglobina
$\Delta[HbT]$	Variação da concentração da hemoglobina total
VO_2	Consumo de oxigênio
VO_{2max}	Consumo de oxigênio máximo

LISTA DE SÍMBOLOS

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

A Espectroscopia na região do infravermelho próximo (NIRS - *Near InfraRed Spectroscopy*) é uma técnica óptica que vem sendo usada atualmente para monitorar as alterações hemodinâmicas e as variações na concentração de oxi-hemoglobina (HbO) e desoxi-hemoglobina (HbR). Estas medidas relativas às alterações só são possíveis, em tecido vivo, graças às propriedades de absorção (μ_a) e espalhamento (μ_s) dos cromóforos (HbO e HbR) presentes no tecido (YODH e CHANCE (1995)).

A região do espectro compreendido na faixa de comprimento de onda entre 650 e 900nm é conhecida por região do infravermelho próximo (NIR). Neste intervalo de comprimento de onda, a transmissão da luz pela estrutura da cabeça (pele, músculo, osso, líquido cérebro-espinhal e tecido cerebral) ou muscular (pele, subcutâneo, músculo) é favorecida. É este favorecimento que permite o monitoramento de forma não invasiva da oxigenação do tecido cerebral (VILLRINGER e CHANCE (1997) ou do tecido muscular.

As primeiras evidências do uso da luz na sua forma contínua, em aplicações médicas, datam do início do século passado, quando Cutler (CUTLER (1931)), em 1931, propôs detectar lesões usando luz. Em meados da década de 30 apareceram os primeiros oxímetros: instrumentos que fornecem informações sobre a saturação de oxigênio no sangue arterial (PETERSON (1986)) e utilizam o mesmo princípio da técnica NIRS. O advento do laser na década de 1960 acabou possibilitando o aparecimento de técnicas mais robustas, graças às propriedades desta nova fonte de luz.

No fim da década de 1970, a partir dos trabalhos de Jöbsis (JÖBSIS *et al.* (1977)), surgiram os primeiros equipamentos de espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS). A técnica surgiu com o objetivo de monitorar variações da oxigenação cerebral em relação ao estado basal.

Utilizando os princípios das técnicas anteriormente citadas e fontes de luz na faixa do infravermelho próximo, a técnica NIRS permite quantificar as variações relativas ou absolutas das concentrações dos cromóforos HbO e HbR, dentro de meios altamente espalhadores (como o cérebro), através da medida da densidade de fótons, após estes se propagarem no meio.

Durante os últimos anos, um número crescente de pesquisadores tem usado a técnica NIRS na investigação do funcionamento do cérebro humano, tanto em estudos cognitivos quanto na avaliação clínica.

Na tentativa de entender e estudar a resposta hemodinâmica cerebral, a técnica NIRS já foi empregada para estudar vários sistemas neurais associados por exemplo ao processamento de:

- estímulos visuais (RUBEN *et al.* (1997), MEEK *et al.* (1998), HEEKEREN *et al.* (1999),

HEEKEREN *et al.* (1997), MEEK *et al.* (1995));

- estímulos auditivos (SAKATANI *et al.* (1999));
- estímulos somatossensoriais (FRANCESCHINI *et al.* (2003), OBRIG *et al.* (1996a), OBRIG *et al.* (1996b));
- estímulos motores (KLEINSCHMIDT *et al.* (1996), COLIER *et al.* (1999), HIRTH *et al.* (1996));
- linguagem (SATO *et al.* (1999)).

No âmbito da pesquisa clínica, podemos citar o uso de NIRS em:

- prevenção e tratamento de crises epiléticas (STEINHOFF *et al.* (1996), ADELSON *et al.* (1999), SOKOL *et al.* (2000), WATANABE *et al.* (2000));
- estenoses (LI *et al.* (2011), PALAZZO *et al.* (2010)) ;
- reabilitação de Acidente Vascular Cerebral (AVC) (VERNIERI *et al.* (1999), CHEN *et al.* (2000), NEMOTO *et al.* (2000), SAITOU *et al.* (2000)).

Podemos citar também o seu uso em problemas psiquiátricos, tais como:

- depressão (OKADA *et al.* (1996), ESCHWEILER *et al.* (2000), MATSUO *et al.* (2000));
- doença de Alzheimer (HOCK *et al.* (2006), FALLGATTER *et al.* (1997), HOCK *et al.* (1997), HANLON *et al.* (1999));
- esquizofrenia (OKADA *et al.* (1994), FALLGATTER e STRIK (2000)).

Além de sua utilização em outras aplicações:

- durante a realização de exercícios físicos (BELARDINELLI *et al.* (1995));
- interface cérebro computador (BCI)(MATTHEWS *et al.* (2008)).

Uma das características da técnica é a sua versatilidade, o que pode ser verificado olhando as aplicações citadas anteriormente. Esta versatilidade se amplia quando a aplicamos em conjunto com outras técnicas de neuroimagem. Este tipo de interação tem em seu intuito disponibilizar informações complementares relacionadas às características das técnicas utilizadas. Por exemplo, podemos realizar aquisições combinadas de NIRS com fMRI (Imagem por Ressonância Magnética Funcional) e EEG (Eletroencefalografia).

No caso da EEG (GALLAGHER *et al.* (2008)), é possível relacionar a resposta eletrofisiológica com a componente hemodinâmica. No caso da NIRS combinado com fMRI (GAGNON *et al.* (2012)), ambas têm como fonte de dados as respostas hemodinâmicas associadas às atividades a serem estudadas. A diferença se dá nas características de cada técnica: A fMRI está baseada na mudança da magnetização entre o sangue rico em oxigênio e o sangue pobre em oxigênio, ou seja, este sinal depende do nível de oxigenação do sangue (BOLD). A técnica NIRS tem como fonte do sinal a mudança das propriedades ópticas do tecido, que está relacionada com as variações das concentrações dos cromóforos HbO e HbR.

No caso de aquisições conjuntas com a técnica EEG podemos verificar informações de diferentes fontes. A EEG nos dá informação sobre a atividade eletrofisiológica dos neurônios e a NIRS nos dá informação sobre a hemodinâmica relacionada com a atividade cerebral (GALLAGHER *et al.* (2008)).

A técnica NIRS possui algumas características que podemos comparar com outras técnicas de neuroimagem. Por exemplo: A resolução espacial da NIRS é melhor quando comparada à Eletroencefalografia (EEG), mas inferior quando comparada com a imagem por ressonância Magnética funcional (fMRI). Quanto à resolução temporal, a NIRS possui uma resolução melhor comparada à fMRI, mas inferior à da EEG.

Assim como a EEG e a fMRI, NIRS é uma técnica não invasiva, isto é, não necessita de contraste; diferente da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), que é uma técnica invasiva, devido à necessidade de aplicação de um contraste. A técnica também apresenta um baixo custo (quando comparada com a RM) e possui uma alta especificidade bioquímica (relacionada aos cromóforos HbO e HbR).

Como a NIRS mede variações das propriedades ópticas do tecido, ela não é suscetível a artefatos eletrofisiológicos naturais. Estes artefatos são associados ao movimento dos olhos ou contrações musculares, sendo muito frequentes nas medidas de EEG. A técnica também nos permite realizar aquisições com movimentos reais, diferentemente da fMRI, na qual o voluntário precisa ficar deitado e, de certa forma, imobilizado durante a aquisição de dados.

Neste contexto, este trabalho visa explorar diferentes aplicações da técnica NIRS com o objetivo de estudar a hemodinâmica cortical em condições distintas. Assim, são apresentados os experimentos realizados com os dois equipamentos que o grupo de neurofísica do IFGW possui: O CW6 e NIRSCout.

No capítulo 2 são apresentados alguns elementos de neuroanatomia, descrevendo o sistema nervoso, conceitos sobre o sistema visual humano e sobre a hemodinâmica cerebral. Estes conceitos são fundamentais para entender a fisiologia aplicada nas atividades desenvolvidas no restante da tese.

No capítulo 3 são apresentados os conceitos básicos referentes à técnica NIRS, como: o transporte da luz no tecido, a difusão da luz e os tipos de NIRS. São apresentados também os equipamentos, separados por tipo de excitação do tecido, utilizados nos experimentos, a montagem e a forma de posicionamento dos arranjos ópticos nos voluntários.

Na capítulo 4 são apresentados os objetivos gerais e específicos da tese.

No capítulo 5 são apresentadas a aplicação da NIRS em um estímulo visual, na qual avaliamos a variação da frequência do estímulo em voluntários saudáveis, assim como a montagem do experimento e a análise dos resultados obtidos.

No capítulo 6 a NIRS é aplicada durante o exercício físico, no caso ciclismo, em dois tipos de tarefas (tarefa aberta e fechada), em condições diferentes (controle, cafeína e placebo). Neste experimento realizamos medidas musculares e cerebrais com voluntários fisicamente ativos e com ciclistas semi-profissionais.

No capítulo 7 a técnica foi aplicada em pacientes com estenose carotídea em diferentes graus. Nesta aplicação os voluntários realizaram um teste de apneia, com duração de 30 segundos, para caracterizar as curvas hemodinâmicas associadas à apneia.

Finalmente, no Capítulo 8 são apresentadas as conclusões obtidas nos experimentos realizados.

Capítulo 2

ELEMENTOS DE NEUROANATOMIA

O cérebro humano é um dos maiores e mais fascinantes mistérios da ciência. Ele é o responsável pelo controle motor, fisiológico e pela percepção do mundo à nossa volta, além de permitir a execução de atividades mentais de alto nível, tais como: o pensamento racional, sentimentos, emoções, criatividade e o estabelecimento da comunicação nas suas mais variadas formas.

Desde a Antiguidade há perguntas sem respostas sobre o funcionamento do cérebro, como por exemplo: como lembramos de fatos ocorridos? o que é memória? quais os mecanismos que geram a memória? o que nos faz prestar atenção nas coisas?, entre muitas outras.

O cérebro tem sido estudado por muitas disciplinas, tais como filosofia, psicologia e psicanálise, na tentativa de elucidar as questões sobre seu funcionamento, através da observação e identificação de padrões do comportamento humano. Os neurocientistas têm tentado entender os mecanismos e as funções neurofisiológicas envolvidos nos processos neurológicos. Estas abordagens são complementares e se auxiliam na compreensão do funcionamento do cérebro.

Nesta seção são apresentados elementos do sistema nervoso, noções do sistema visual humano e da hemodinâmica cerebral.

2.1 Sistema Nervoso

O sistema nervoso é um conjunto de órgãos responsáveis por perceber e identificar as condições externas do ambiente e internas do próprio organismo. Esta percepção permite ao corpo elaborar respostas adequadas às situações às quais o corpo é apresentado.

O sistema nervoso pode ser dividido em duas partes: sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP).

O SNP é formado pelas fibras nervosas, que são responsáveis pelo transporte da informação sentida nos órgãos receptores de estímulo e seu envio ao SNC e no seu sentido inverso (SNC para os órgãos). Elas estão presentes por todo o corpo formando uma rede complexa.

O SNC é formado pelo conjunto cérebro e medula espinhal, do qual saem estímulos e ao qual chegam as informações trazidas via fibras nervosas. Sua função é basicamente o processamento e integração de toda a informação gerada pelos órgãos e sentidos. Após esta integração o SNC emite a resposta aos órgãos e aos sentidos, respondendo ao estímulo inicial.

O SNC é formado por estruturas encontradas dentro do crânio e no interior da medula espinhal.

A coluna vertebral se encontra dentro da medula espinhal. Dentro da caixa craniana encontra-se o encéfalo.

O encéfalo possui uma forma irregular com dobraduras e saliências (KANDEL *et al.* (2000)) e é protegido por uma série de membranas, a saber: dura mater (*dura mater*), aracnoide (*arachnoid*) e a pia mater (*pia mater*) (Figura 2.1).

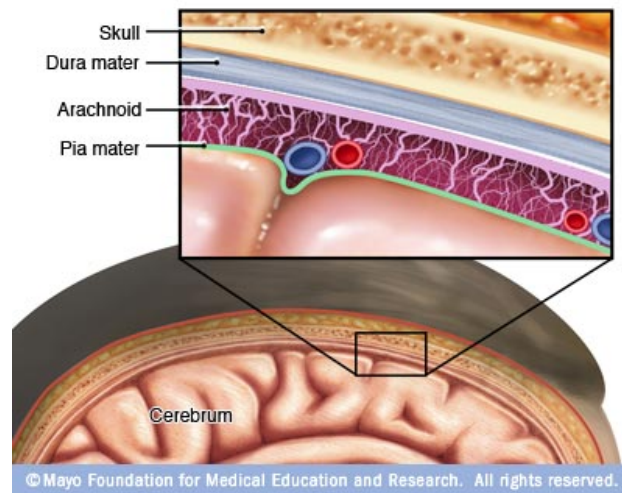


Figura 2.1: Detalhe das membranas protetoras do encéfalo. Figura retirada de http://www.riversideonline.com/source/images/image_popup/r7_meningitis.jpg

As meninges protegem o encéfalo, que é dividido em: cérebro, cerebelo e tronco encefálico (Figura 2.2). Cada uma destas estruturas possui funções diferentes.

O tronco encefálico é responsável pela conexão entre a medula espinhal e as principais estruturas do encéfalo. O cerebelo fica próximo ao tronco encefálico, e é responsável pela manutenção do equilíbrio, pela postura corporal, pelo controle do tônus muscular, dos movimentos voluntários, bem como a aprendizagem motora. Ele também é dividido em dois hemisférios (hemisférios cerebelares) e por uma parte central (Vermis).

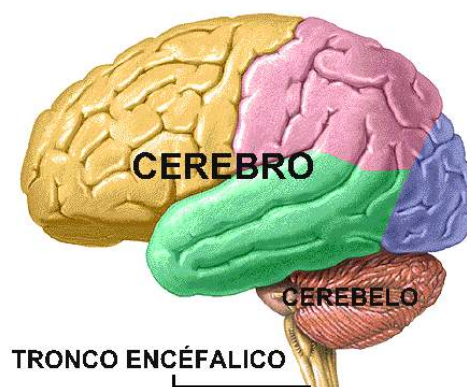


Figura 2.2: Divisão do encéfalo. Figura retirada de <http://www.anatomiahumana.ucv.cl/morfo1/foto1/encefalo.jpg>

O cérebro é a parte mais desenvolvida e volumosa do encéfalo. Ele é envolto por um fluido, que tem função de proteção, chamado liquor ou líquido cefalorraquidiano, contribuindo para a

nutrição e manutenção. O cérebro pesa aproximadamente 1,2kg, e é dividido em dois hemisférios

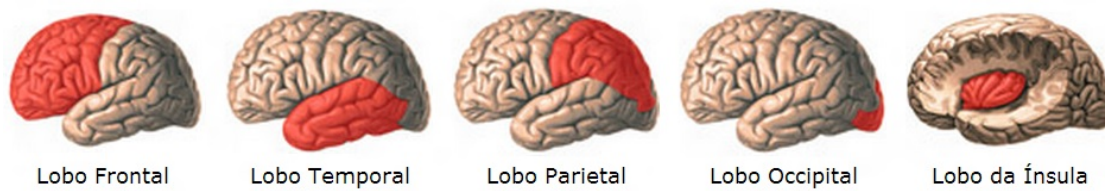


Figura 2.3: Divisão do cérebro em seus cinco lobos. Figura retirada de <http://www.auladeanatomia.com/site/pagina.php?idp=125>

separados, porém unidos pelo corpo caloso (KANDEL *et al.* (2000)). Em cada hemisfério notam-se regiões distintas: uma camada externa (conhecida por substância cinzenta), e outra mais interna (substância branca). A camada mais superficial é formada pela substância cinzenta e chamamos de córtex cerebral.

A forma irregular do encéfalo possibilita a formação de dobraduras e depressões, que são conhecidas por giros e sulcos, respectivamente. A localização de quatro grande sulcos possibilita a divisão de cada hemisfério cerebral em cinco lobos (*Figura 2.3*) conhecidos por: frontal, parietal, temporal, ocipital e insular (situado no interior do hemisfério). Esta divisão é a forma mais usual de divisão do cérebro (LENT (2001)).

O córtex cerebral não é homogêneo em toda a sua extensão, permitindo a individualização de várias áreas, o que pode ser feita com critérios anatômicos, filogenéticos, estruturais e funcionais. A forma de divisão mais aceita é a de Brodmann, (baseado na anatomia microscópica - as formas e tipos de células e suas conexões). Ele identificou 52 áreas designadas por números (*Figura 2.4*). Estas áreas são muito conhecidas e amplamente utilizadas na clínica e na pesquisa médica.

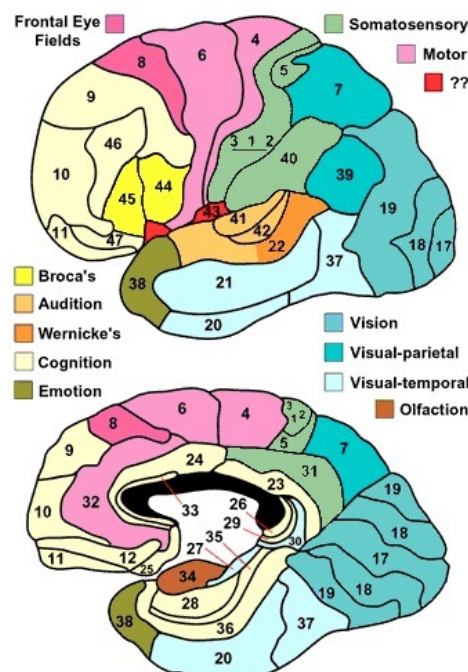


Figura 2.4: Áreas de Brodmann no cérebro humano com atribuição funcional. Figura retirada de <http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html>

Do ponto de vista funcional, as áreas corticais não são homogêneas como se acreditava no início

do século XIX. A primeira comprovação deste fato foi feita em 1861 pelo cirurgião Broca, que pode correlacionar lesões em áreas restritas do lobo frontal (área de Broca) com a perda da linguagem falada.

Desde então, a especialização funcional de diferentes áreas cerebrais, a integração destas regiões e a determinação de suas conexões físicas têm despertado grande interesse na comunidade de neurocientistas. Nota-se, no entanto, que a localização funcional deve ser percebida como uma especialização de algumas áreas cerebrais, estando estas conectadas umas às outras.

2.2 Sistema Visual

A compreensão da visão humana começa com o estudo da anatomia e da fisiologia básica do sistema visual. É necessário entender o olho humano e como a informação é transportada até a região do cérebro responsável pela decodificação dos estímulos visuais. A visão começa no olho (*Figura 2.5*), que é dividido em três partes: uma cavidade central, uma parte óptica e outra mais posterior.

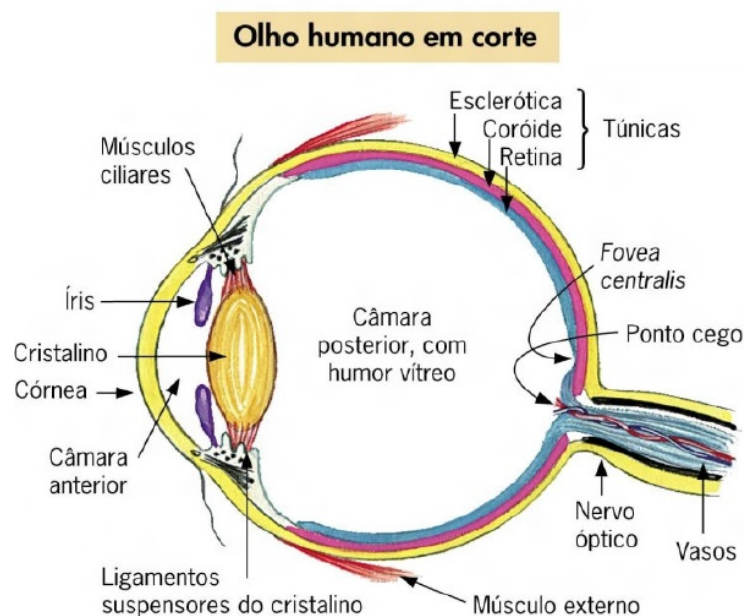


Figura 2.5: Corte estrutural do olho humano (adaptado de www.vision.ime.usp.br/~ronaldo/mac0417-3/aula_02)

A parte óptica é formada pelo cristalino, córnea, câmara anterior e íris. A córnea é a parte mais externa do olho e é responsável por aproximadamente dois terços da energia refrativa do olho. A íris se situa na frente do cristalino e é responsável pelo controle da quantidade de luz que entra nas regiões internas do olho; este controle é feito através de uma abertura central conhecida como pupila. O espaço entre a córnea e o cristalino é preenchido por um líquido conhecido como humor aquoso. O cristalino funciona como uma lente que foca a luz na região posterior do olho, conhecida como retina. A cavidade central do globo ocular é preenchida por um líquido gelatinoso conhecido como humor vítreo.

A região posterior do olho tem três camadas: esclera, coróide e retina. A esclera é a cobertura

exterior, resistente, que protege o interior do olho contra danos e ajuda a manter a forma aproximadamente esférica do olho. A coroide é a camada do meio que fornece sangue para as estruturas do olho. A retina é a camada mais interior. Ela é composta principalmente por dois tipos de células fotorreceptoras conhecidas por: cones (entre 7 e 8 milhões de células) e bastonetes (entre 100 e 120 milhões de células). Os bastonetes são extremamente sensíveis à luz e fornecem uma visão acromática a baixos níveis de iluminação. Os cones são menos sensíveis, mas fornecem uma visão colorida. Estas células ficam próximas às camadas da coroide. Assim, toda luz que incide na retina tem que passar por camadas de tecido antes de chegar aos fotorreceptores. Próximo ao eixo óptico, existe uma área chamada fóvea, com um diâmetro aproximado de 1,5 mm que fica exposta diretamente à luz. Nesta região temos uma maior concentração de cones e uma presença quase nula dos bastonetes.

Os cones e bastonetes são sensíveis a comprimentos de onda na faixa de 400 a 700 nm, sendo que os bastonetes têm seu pico de sensibilidade por volta de 498 nm. Os cones se dividem em três tipos, definidos pelo pico de sensibilidade. São eles:

- "Azuis" com pico de sensibilidade máxima por volta de 420 nm;
- "Verdes" com pico de sensibilidade máxima por volta de 534 nm;
- "vermelhos" com pico de sensibilidade máxima por volta de 564nm.

Existe uma superposição nas respostas das classes dos cones significando que estímulos luminosos de faixa larga podem ativar cones diferentes simultaneamente.

Os axônios longos das células ganglionares retiniais formam o nervo óptico, que contém aproximadamente um milhão de fibras, das quais 100 mil servem a fóvea. Este feixe de fibras sai do globo ocular em aproximadamente 17 graus ao lado nasal da linha do eixo óptico. No local da saída do nervo óptico não existem fotorreceptores; esta área é conhecida como ponto cego. A *Figura 2.6* mostra os caminhos neurais no sistema visual.

As fibras do nervo óptico projetam-se ao quiasma óptico. Nesta junção, fibras das parcelas nasais de cada retina se cruzam, dirigindo-se para o lado oposto da cabeça. Estas fibras do cruzamento juntam-se com as fibras das partes temporais da retina oposta e se projetam até os corpos geniculados laterais (CGL) em cada hemisfério.

As seis camadas do CGL recebem entradas especializadas das fibras do nervo óptico dos olhos de cada hemisfério. As duas camadas mais inferiores, chamadas magno-celulares, tomam as entradas principais da retina periférica, onde células ganglionares espectralmente não oponentes com grandes campos receptores e características temporais transitórias são dominantes.

As camadas parvo celulares restantes têm como entradas estímulos, principalmente da região da fóvea, onde as células são espectralmente oponentes, com campos receptores pequenos e possuem características estacionárias que são dominantes.

As diferenças nas propriedades funcionais das camadas magno e parvo-celulares sugerem que os olhos podem, de fato, servir como dois sistemas de processamento visual. Um dos sistemas é de resposta rápida, acromático, sensível ao movimento, mas com baixa definição espacial. O outro é de resposta lenta, tricromático, relativamente insensível ao movimento, mas com alta resolução espacial.

Do CGL, as fibras projetam-se ao córtex visual primário, também conhecido como V1. As células do córtex visual têm sensibilidades distintas. Algumas são sensíveis a um alvo de cor ou contraste,

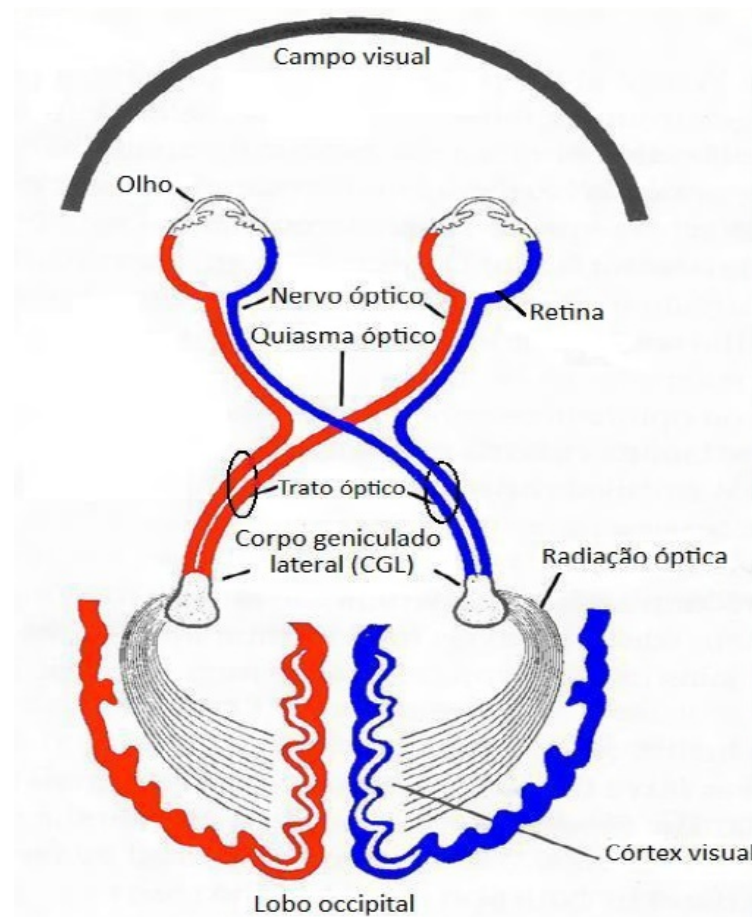


Figura 2.6: *Trajetória das vias visuais (adaptado de Color Atlas of Neuroscience Greenstein, 2000, pag. 283)*

mas não de forma ou de movimento. Outras são seletivas à orientação, mas insensíveis à cor e ao movimento. Outras células são seletivas à orientação e ao sentido do movimento, mas não à cor.

A especificidade funcional observada em V1 e em outras áreas do córtex visual conduziu à especulação de que o sistema visual está dividido em sistemas de identificação e de localização. Diversos estudos de caso sustentam esta conjectura, mostrando que danos cerebrais podem produzir perdas em um tipo de função sem afetar a outra.

2.3 Hemodinâmica cerebral

O encéfalo representa apenas 2% da massa corporal de uma pessoa, mas recebe 15% do fluxo sanguíneo e consome aproximadamente 20% do oxigênio disponível na circulação. Este alto consumo de oxigênio reflete uma alta taxa metabólica do tecido nervoso. A glicose também é intensamente consumida pelos neurônios, que a utilizam como fonte anaeróbica de energia.

Como o tecido nervoso não armazena glicose e nem oxigênio, é necessário um fluxo contínuo destes componentes, através do sangue arterial. Quando ocorre anóxia ou isquemia de poucos segundos, o indivíduo pode apresentar sintomas neurológicos que dependem da região atingida, e se estas ocorrências se prolongarem por alguns minutos, pode ocorrer morte cerebral irreversível.

Em contrapartida, em circunstâncias normais, o metabolismo dos neurônios se intensifica muito,

quando estes se tornam mais ativos e quanto mais ativos, mais sangue precisam receber pela circulação.

O ambiente líquido que banha o exterior do sistema nervoso e o interior de suas cavidades não é suficiente para garantir a nutrição e o aporte de oxigênio necessário para o tecido nervoso. Para que tenhamos um aporte de oxigênio e nutrientes, existe uma rede vascular bastante ramificada e extensa, que tem os vasos em sua estrutura básica. Na *Figura 2.7* é apresentada a representação da rede vascular do cérebro.



Figura 2.7: Representação da rede vascular do cérebro. Retirado de <http://www.sirtin.fr/sirtin/wp-content/uploads/080518-01.jpg>

Os vasos que partem do coração e vão para a periferia do corpo são conhecidos como artérias. Os que seguem o percurso inverso são chamados de veias. As artérias carregam o sangue rico em oxigênio e nutrientes para os tecidos do corpo e as veias carregam um sangue rico em anidrido carbônico e substâncias rejeitadas pelos tecidos, as quais são eliminadas pelos rins que têm como função a filtragem do sangue.

Nos pulmões temos a eliminação do anidrido carbônico e a absorção de oxigênio por meio da respiração.

Conforme avançam para a periferia do corpo, as artérias se estreitam formando as arteríolas. Elas continuam se estreitando até chegar a níveis microscópicos, formando os capilares. Nos capilares ocorrem as trocas gasosas e de nutrientes entre as células e o sangue. Os capilares formam, nos órgãos, uma intrincada rede e depois se juntam para formar as vênulas (pequenas veias). Estas vão se aglomerando para formar as veias verdadeiras que trazem o sangue de volta ao coração.

Temos duas artérias que partem do coração: a artéria pulmonar e a artéria aorta.

A artéria pulmonar tem a tarefa de levar o sangue aos pulmões. Depois de ter cedido o anidrido carbônico e ter sido carregado de oxigênio, o sangue volta ao coração pelas veias pulmonares. Todo

este conjunto constitui a pequena circulação.

A artéria aorta leva o sangue ao resto do corpo, e seus numerosos ramos acabam formando a rede capilar de todos os órgãos. O sangue retorna ao coração pelas veias em dois grossos troncos que chegam ao aurículo direito e às veias cavas. Todo este conjunto constitui a grande circulação.

No sistema nervoso, as artérias que levam o sangue para o encéfalo e medula se abrem em vasos cada vez mais finos, que por sua vez, se ramificam em uma extensa rede de capilares que é capaz de irrigar todas as regiões neurais, levando o oxigênio e nutrientes de que precisa para o seu funcionamento. A rede vascular do sistema nervoso tem particularidades morfológicas e funcionais que se distinguem da circulação sistêmica. Estas estruturas nobres e altamente especializadas exigem um suprimento constante de oxigênio e nutrientes para seu funcionamento.

Assim, a circulação sanguínea do SNC deve apresentar características especiais que deem conta da delicada relação entre atividade funcional, metabolismo e fluxo sanguíneo no tecido nervoso. Uma característica importante das arteríolas do sistema nervoso é a sua capacidade de mudar localmente seu diâmetro, seja para manter o fluxo sanguíneo constante, seja para mudá-lo, em resposta às necessidades funcionais.

Ainda não se conhece o mecanismo, mas sabe-se que o diâmetro responde a variações na pressão sistêmica. Estas alterações de diâmetro ocorrem quando temos variações na pressão entre 60 e 150 *mmHg*, e a sutis alterações na concentração sanguínea dos gases respiratórios (O_2 e CO_2).

Quando temos uma queda na pressão arterial, no organismo de um indivíduo, geralmente há uma diminuição do fluxo sanguíneo, ocasionado pela vasoconstrição sistêmica, provocada pela ação de regiões do tronco encefálico e do sistema nervoso autônomo. Porém, no sistema nervoso é prioritário controlar o fluxo sanguíneo, até porque as variações de pressão sanguínea encefálica teriam pouca influência sobre a pressão sistêmica.

Portanto, o mecanismo de auto regulação do diâmetro vascular no sistema nervoso atua no sentido inverso, dentro da faixa mencionada de 60 e 150 *mmHg* e, ao invés de ocorrer vasoconstrição, ocorre vasodilatação. Assim, a vasoconstrição sistêmica é compensada pela vasodilatação neural, fazendo com que o fluxo no encéfalo e na medula permaneça constante.

Quando há elevação da pressão sistêmica, ocorre vasodilatação sistêmica e vasoconstrição neural. Deste modo, o aporte de sangue para o encéfalo e a medula pode ser mantido constante independente das variações sistêmicas.

Fora desta faixa de 60 e 150 *mmHg*, a pressão e o fluxo no SNC acompanham as variações sistêmicas. Porém, há certas condições que fazem com que o fluxo sanguíneo sofra grandes alterações. Um exemplo é quando a concentração relativa de oxigênio cai (ou cresce a de CO_2). A inalação de ar com 7% de CO_2 (o ar atmosférico tem geralmente apenas cerca de 0.04 %) é capaz de duplicar o fluxo sanguíneo do sistema nervoso.

O sistema de irrigação arterial do SNC possui três vias de entrada:

1. Via anterior ou carotídea (irriga os hemisférios cerebrais e o tronco encefálico);
2. Via posterior ou vertebrobasilar (irriga o tronco encefálico e a medula espinhal);
3. Via sistêmica (que irriga a medula).

As grandes artérias que formam essas três vias possuem trajetos bastante semelhantes entre indivíduos. Ao longo destes trajetos originam-se numerosos ramos que podem ser superficiais (cobrem

a superfície externa do encéfalo, da medula, gerando arteríolas penetrantes que se aprofundam no tecido e se abrem na rede capilar) ou profundos (orientando-se para estruturas internas do encéfalo).

As vias de irrigação arterial do sistema nervoso apresentam poucas anastomoses, em relação ao que ocorre em outros órgãos. Estas poucas anastomoses representam as únicas alternativas para manter irrigada uma região, mesmo que apenas parcialmente, quando sua artéria principal sofre algum tipo de obstrução. A principal estrutura de anastomose é o círculo arterial do cérebro ou polígono de Willis.

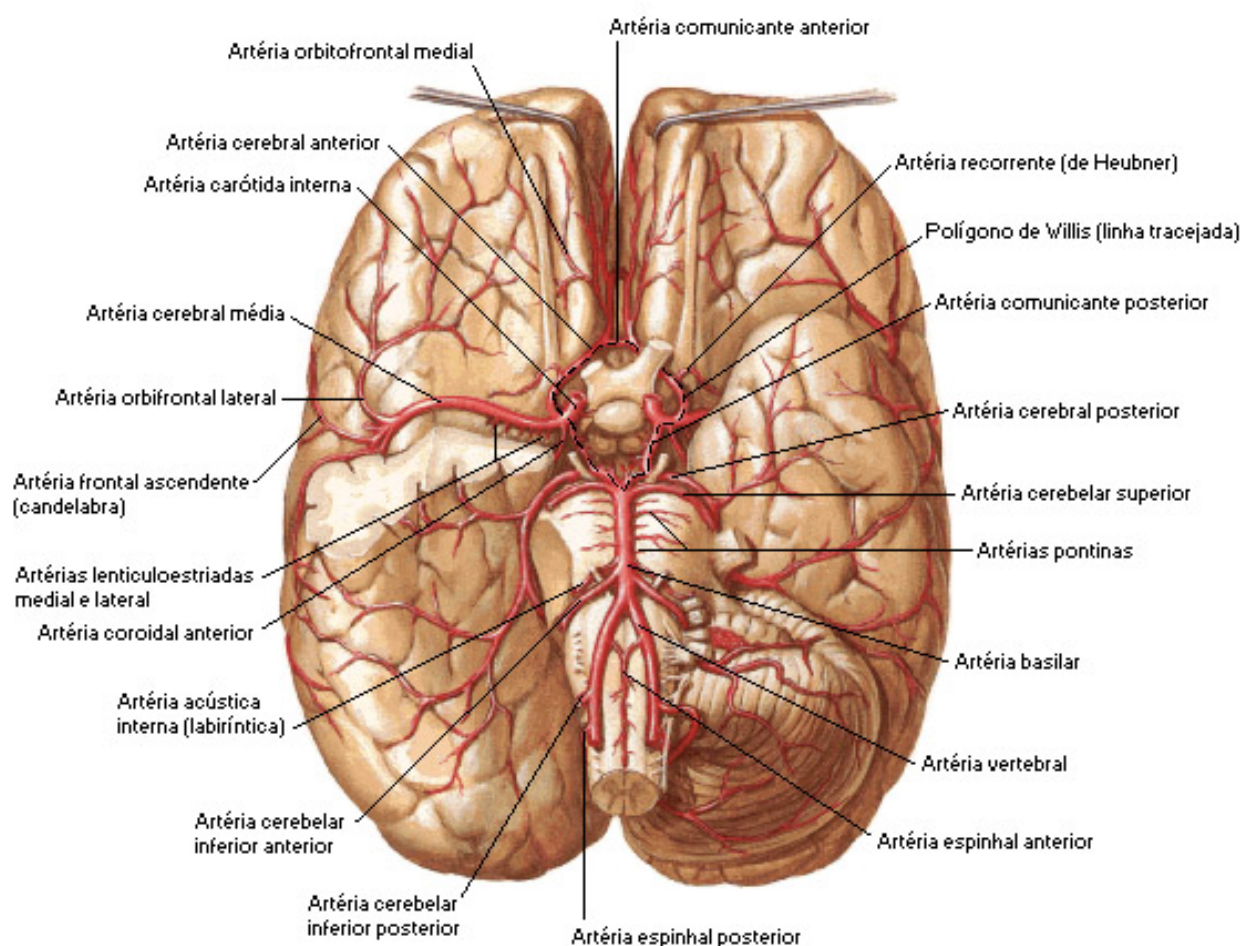


Figura 2.8: Principais artérias de irrigação do encéfalo. Retirado de NETTER (2000)

O polígono de Willis está situado na base do cérebro, onde circunda o quiasma óptico e o tuber cinéreo, relacionando-se ainda com a fossa interpeduncular e a substância perfurada anterior. Ele é formado pelas porções próximas das artérias cerebrais anterior, média e posterior, pela artéria comunicante anterior e pelas artérias comunicantes posteriores direita e esquerda (*Figura 2.8*).

A artéria comunicante anterior é pequena e liga as duas artérias cerebrais anteriores, adiante do quiasma óptico. As artérias comunicantes posteriores unem, de cada lado, as carótidas internas às cerebrais correspondentes. Assim elas formam uma junção entre o sistema carotídeo interno e o sistema vertebral.

Porém, esta anastomose é apenas potencial, já que, em condições normais, não há passagem de sangue do sistema vertebral para o carotídeo interno ou vice e versa. Do mesmo modo, praticamente não existe troca de sangue entre a metade direita e esquerda do polígono de Willis.

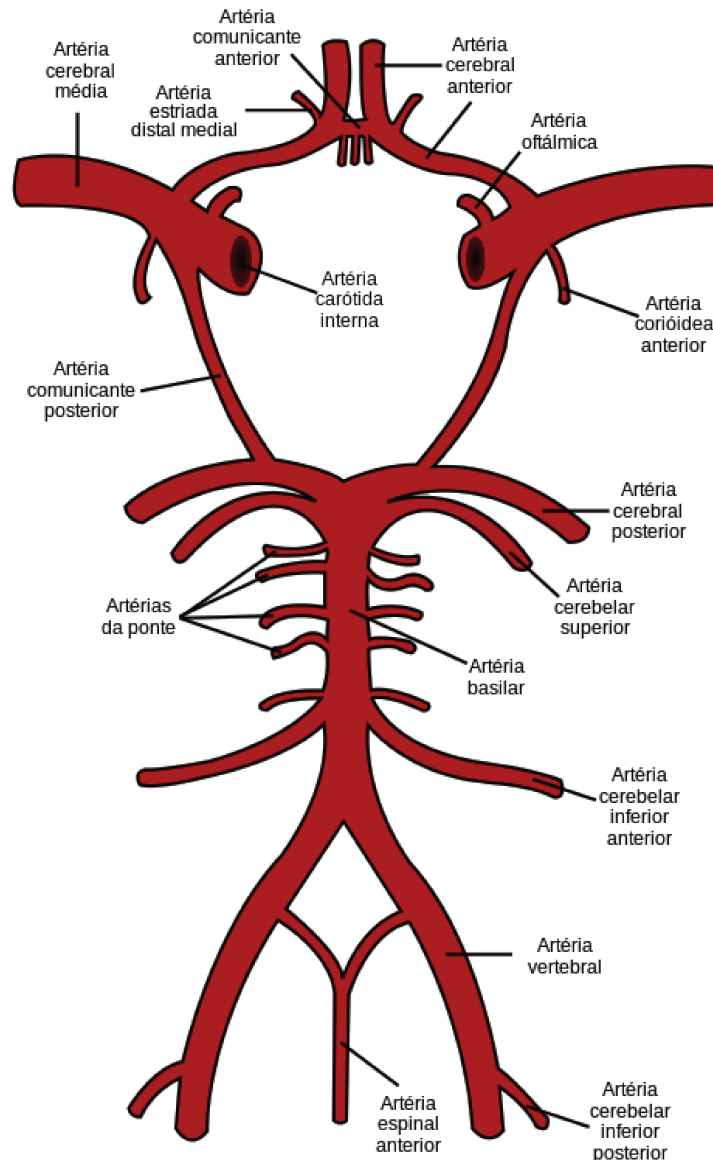


Figura 2.9: Representação do Polígono de Willis. Retirado de http://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ACircle_of_Willis_pt.svg

Existem evidências de que, mesmo na artéria basilar, que é a única formada pela junção das duas artérias vertebrais, há certa independência no fluxo sanguíneo proveniente de cada artéria vertebral (MACHADO (2000)).

O polígono de Willis, em alguns casos, permite a manutenção de um fluxo sanguíneo adequado em todo o cérebro, mesmo no caso de uma obstrução de uma ou mais das quatro artérias que o irrigam. Pode-se ver que a obstrução, por exemplo, da carótida direita, provoca uma baixa pressão em seu território, o que faz com que o sangue flua através da artéria comunicante posterior direita (Figura 2.9), porém, ele possui muitas variações, que tornam imprevisível o comportamento diante de um determinado quadro de obstrução vascular. Em muitos indivíduos, o círculo é incompleto, faltando uma ou mais artérias comunicantes. Apesar disso, não há qualquer prejuízo funcional. Além do mais, o estabelecimento de uma circulação colateral adequada, tanto no cérebro como em outras áreas, depende de vários fatores, tais como a rapidez com que se instala o processo obstrutivo

e o estado da parede arterial, o qual por sua vez, depende da idade do paciente.

Capítulo 3

CONCEITOS DA TÉCNICA

O princípio da técnica NIRS se baseia na interação da luz com comprimento de onda na região do infravermelho próximo com o tecido biológico. Desta forma podemos observar a ativação funcional do cérebro através das propriedades ópticas do tecido (principalmente a parte relacionada à absorção de luz pelo tecido), que por sua vez permitem obter as variações das concentrações de oxi-hemoglobina e desoxi-hemoglobina (HbO e HbR respectivamente).

Neste capítulo, são apresentados os conceitos fundamentais da técnica. Ele pode ser dividido em duas partes: a primeira é teórica, onde mostramos como transformamos as intensidades luminosas nas concentrações de HbO e HbR; a segunda é experimental, onde são discutidos a montagem dos arranjos ópticos e o seu posicionamento para a aquisição.

No final são apresentados, de forma sucinta, os tipos de equipamentos: quanto ao tipo de excitação do tecido, e aqueles utilizados nos estudos (CW6 e NIRScout).

3.1 Conceitos Fundamentais da Técnica

Para entender o funcionamento da técnica NIRS, é necessário conhecer e compreender como a luz interage com o tecido biológico. Quando a luz incide em um meio material, ela se propaga por todo o tecido, parte da luz é refletida e parte é transmitida. A luz transmitida penetra no meio e se difunde (a difusão da luz no tecido só é possível graças ao coeficiente de espalhamento ser muito maior que o coeficiente de absorção do tecido). Na *Figura 3.1* temos a simulação do padrão da difusão da luz na cabeça.

As moléculas orgânicas relacionadas à oxigenação tecidual, ou seja, as que mais absorvem o infravermelho próximo, são principalmente a hemoglobina e a mioglobina. Nas medidas relacionadas ao cérebro temos como principal cromóforo a hemoglobina. Nas medidas relacionadas ao músculo temos a presença da hemoglobina e da mioglobina como os cromóforos responsáveis pelo sinal do NIRS.

A presença da mioglobina nos músculos tem gerado discussões sobre qual a porcentagem da contribuição do sinal NIRS relacionado à mioglobina. Estudos experimentais têm mostrado que a mioglobina corresponde a apenas 10% da luz absorvida e que a saturação da mioglobina permanece estável mesmo em condições que comprometam o transporte de oxigênio celular (BOUSHEL e PIANTADOSI (2000); SEIYAMA *et al.* (1988)). No estudo de DAVIS e BARSTOW (2013) foi demonstrado que

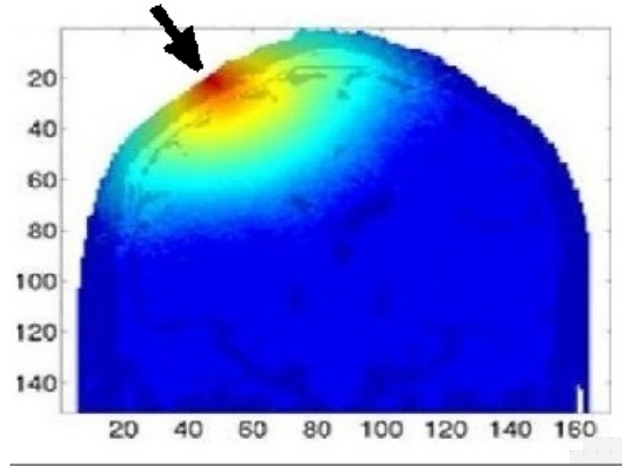


Figura 3.1: Simulação do padrão de difusão da luz no tecido. Temos uma fonte posicionada na região central do padrão (indicada pela seta). Observamos que a intensidade da luz que retorna é dependente da distância em relação à fonte. Os eixos estão em mm. Retirado e adaptado de BOAS et al. (2002)

a mioglobina corresponde a mais de 50% do sinal do NIRS em músculo.

A possibilidade de medir a intensidade luminosa que atravessa o escalpo e chega ao córtex, sofre espalhamento pelo tecido e retorna ao detector, posicionado no escalpo (no caso das aplicações cerebrais) ou que penetra na pele, no subcutâneo e no músculo adjacente e retorna ao detector (no caso das aplicações musculares) é o que permite o uso da técnica.

A propagação da luz depende de alguns fenômenos, sendo os principais a absorção e espalhamento no tecido (Figura 3.2). Devido à intensidade da luz utilizada nos equipamentos, temos uma maior probabilidade de ocorrência dos fenômenos de espalhamento e absorção. O espalhamento e a absorção são propriedades dependentes do comprimento da luz irradiante. O espalhamento é menor com comprimentos de onda maiores, propriedade esta que favorece a transmissão do infravermelho próximo. Existe a possibilidade da ocorrência de fenômenos não lineares, caso a intensidade luminosa seja muito alta, o que não é o nosso caso. A probabilidade da ocorrência destes eventos também é dependente das propriedades ópticas do meio e do comprimento de onda da luz incidente.

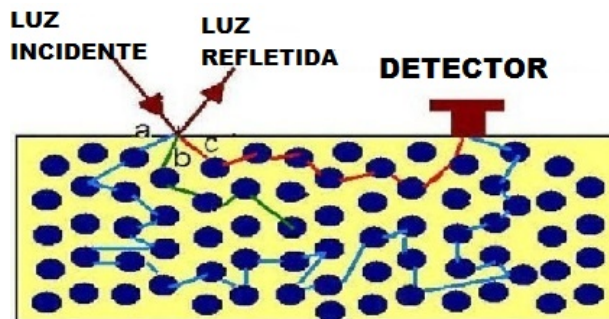


Figura 3.2: Caminho da luz em um meio homogêneo. A parte da luz transmitida está representada pelas letras a, b, c. (a) e (c) representa o espalhamento da luz transmitida no meio homogêneo e (b) representa a absorção da luz transmitida no meio homogêneo. Retirada e adaptada de MESQUITA (2009)

No geral, são usadas fontes de luz (laser ou LED) no comprimento de onda no infravermelho

próximo (NIR), com baixa potência (da ordem de 10 mW) e detectores (fotodiodos ou fotomultiplicadores) para a detecção da luz que retorna.

Naturalmente a trajetória da luz (a luz pode ser tratada como uma partícula chamada fóton) é diferente para cada fóton (na *Figura 3.2* podemos observar o caminho de dois fótons (a e c) que chegam ao detector). Este caminho cria um perfil de sensibilidade detectado em relação ao tecido biológico (*Figura 3.1*).

Os fótons que chegam ao detector têm um perfil, apresentado na *Figura 3.3*, que lembra o formato de uma banana. Este perfil indica o caminho de maior probabilidade para um fóton que chega ao detector, saindo da fonte.

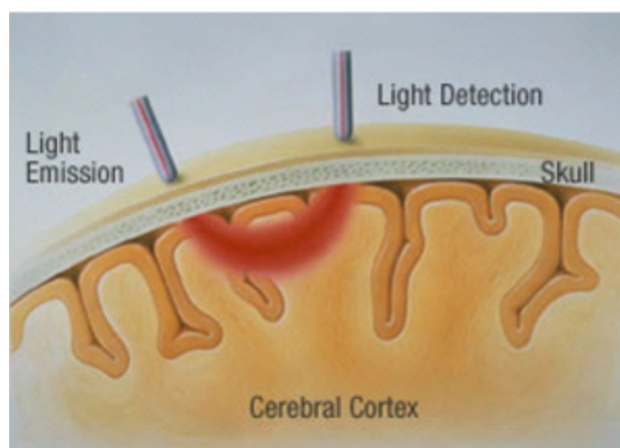


Figura 3.3: Caminho mais provável da luz no encéfalo levando em conta a chegada da luz em um detector posicionado a uma certa distância da fonte. Retirado de BOAS et al. (2001). Cerebral Cortex (Córtex cerebral); Light Emission (Emissor de Luz); Light Detection (Detector de Luz); Skull (Crânio)

A faixa de comprimento de onda de 700 nm a 1000 nm é conhecida como a região do infravermelho. Após o comprimento de onda de 950 nm a luz é facilmente absorvida pelo tecido humano através da água (seu principal constituinte).

Comprimentos de onda entre 400 nm e 650 nm são altamente espalhados pelo tecido humano e, por isso, não conseguem penetrar no tecido. Sobra uma região entre o espectro visível e a região do infravermelho a que chamamos região de infravermelho próximo (NIR). Ela fica compreendida entre 650 nm e aproximadamente 950 nm. A luz com comprimento de onda nesta faixa é fracamente absorvida pelo tecido humano, o que possibilita o uso da técnica. Esta região do espectro, entre 650 nm e 950 nm, é conhecida por "janela óptica" (*Figura 3.4*).

Na *Figura 3.4* apresentamos as curvas de absorção da hemoglobina oxigenada e desoxigenada. A presença da mioglobina na região muscular, cujo espectro de absorção se sobrepõe ao espectro da hemoglobina, impossibilita a distinção entre os dois cromóforos (hemoglobina e mioglobina) nas medidas de NIRS. A mioglobina também se apresenta nas formas oxigenada e desoxigenada.

As propriedades de espalhamento e absorção do tecido são determinantes para o perfil de sensibilidade, e são dependentes do comprimento de onda. A fim de maximizar a sensibilidade à variação de concentração de hemoglobina, é necessário escolher um comprimento de onda antes e outro após 805 nm, ponto onde os coeficientes de absorção de HbO e HbR são iguais.

Graças ao alto coeficiente de espalhamento do tecido nesta região, a luz incidente se espalha

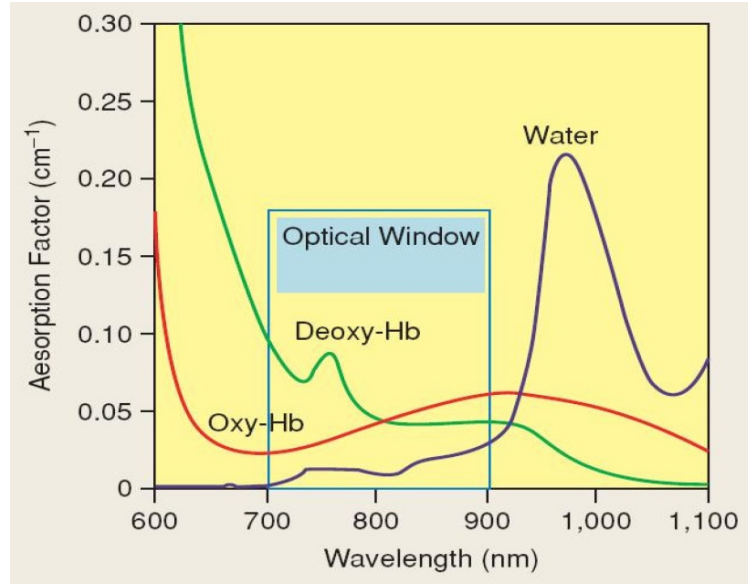


Figura 3.4: Curvas de absorção dos cromóforos HbO (Oxy-Hb) e HbR (Deoxy-Hb) e da água, indicando também a janela óptica. Figura retirada de IZZETOGLU et al. (2007). Aesorption Factor (Fator de absorção); Wavelength (Comprimento de Onda); Optical Window (Janela Óptica)

em todas as direções possibilitando sua detecção a alguns centímetros de distância da fonte (Figura 3.3), mesmo ela tendo penetrado alguns centímetros no tecido.

As propriedades ópticas do tecido podem ser descritas através dos coeficientes de absorção (μ_a) e espalhamento (μ_s). Valores típicos para essas grandezas são $\mu_a = 0.1cm^{-1}$ e $\mu_s = 100cm^{-1}$ (WANG e WU (2007)).

Nos comprimentos de onda utilizados pelos equipamentos, os valores de μ_a e μ_s variam significativamente com a concentração e o tipo de hemoglobina presente no tecido. É esta sensibilidade nas propriedades ópticas do tecido, aliada à baixa absorção da água na região do comprimento de onda utilizado, que permite determinar os níveis de oxigenação do tecido com base no espalhamento da luz.

O coeficiente de absorção do tecido pode ser descrito pela soma dos cromóforos que estão presentes no tecido. O coeficiente de absorção de cada cromóforo (μ_a^i) é dado pela multiplicação do coeficiente de extinção (ϵ_i) do cromóforo pela sua concentração (C_i).

$$\mu_a^i = \epsilon_i * C_i. \quad (3.1)$$

No caso do cérebro, as principais componentes que absorvem a luz na região do infravermelho próximo são a oxi e a desoxi-hemoglobina (HbO e HbR , respectivamente), nas aplicações cerebrais. Nas aplicações musculares temos a presença da oxi e a desoxi-hemoglobina bem como a presença da oxi e a desoxi-mioglobina ($MHbO$ e $MHbR$, respectivamente). Na demonstração abaixo vamos considerar uma aplicação cerebral.

Podemos considerar que o coeficiente de absorção do tecido é dado pela soma dos coeficientes de absorção de cada cromóforo.

$$\mu_a = \epsilon_{HbR}^{\lambda} C_{HbR} + \epsilon_{HbO}^{\lambda} C_{HbO}. \quad (3.2)$$

Na *equação 3.2* temos que: ϵ_{HbO}^λ e ϵ_{HbR}^λ são os coeficientes de extinção da oxi-hemoglobina e da desoxi-hemoglobina, respectivamente. Ambos são dependentes dos comprimentos de onda. C_{HbO} e C_{HbR} são as concentrações de oxi-hemoglobina e de desoxi-hemoglobina, respectivamente.

A variação do coeficiente de absorção pode ser calculada a partir da variação da intensidade da luz no detector, que pode ser expressa através da densidade óptica (OD). A lei de Beer-Lambert estabelece que a variação de OD num detector i é proporcional ao coeficiente de absorção do tecido:

$$\Delta OD_i^\lambda(t) = -\frac{\log(\Phi_{ij}^\lambda(t))}{\log(\Phi_{ij}^\lambda(0))} = \int_{\Gamma} \Delta \mu_a^\lambda(t) d\vec{r}, \quad (3.3)$$

onde $\Phi_{ij}^\lambda(t)$ é a função que descreve a intensidade da luz emitida na fonte j com comprimento de onda λ e é observada no detector i no instante de tempo t . O termo $\Phi_{ij}^\lambda(0)$ descreve a intensidade da luz emitida na fonte j com comprimento de onda λ no instante de tempo t_0 . A integral na equação é uma integral de caminho sobre todo o conjunto de trajetórias (Γ) possíveis para os fótons através do tecido ou sobre a trajetória mais provável.

Em geral, $\Phi_{ij}(t)$ é proporcional à intensidade medida. Esta hipótese assume uma linearidade operacional do equipamento que nem sempre é verdade. Uma solução é a normalização da fluência. Ela nos permite ignorar certas características do instrumento tais como: a eficiência do detector, os estágios de amplificação, a potência do laser e os efeitos da temperatura. O preço a pagar pela normalização da fluência é a obtenção de concentrações relativas.

Existem alguns equipamentos que nos possibilitam encontrar as concentrações absolutas dos cromóforos no tempo. Estes equipamentos, apesar de terem o mesmo princípio, isto é, utilizarem a luz para retirar os valores das concentrações de HbO e HbR, têm na sua forma de excitação do tecido biológico, sua principal diferença. É a forma de excitação do tecido que diferencia os métodos, entre variações relativas ou absolutas. Na *Seção 3.3.1*, são apresentados de forma sucinta os diferentes tipos de excitação e os equipamentos relacionados.

Durante uma ativação cerebral a variação da absorção da luz no tecido é devida às variações das concentrações de HbO e HbR. Mas é necessário adotar certas hipóteses para medidas hemodinâmicas funcionais. As variações são pequenas quando comparadas com o coeficiente de absorção do meio e insuficientes para perturbar o caminho da luz no tecido.

Assim, podemos trocar a integral de caminho na *equação 3.3* pela multiplicação de um livre caminho médio L_{ij} (BOAS *et al.* (2004)). Generalizando esta condição para um conjunto discreto de elementos de volume, temos:

$$\Delta OD_i^\lambda(t) = \sum_{j=1}^N \Delta \mu_{aj}^\lambda(t) L_{ij}(\lambda) \quad (3.4)$$

A *equação 3.4* derivada da Lei de Beer-Lambert é válida somente na ausência de espalhamento, o que não é o nosso caso (KOCIS *et al.* (2006)). Em geral o caminho médio da luz depende das propriedades de espalhamento do tecido. Devido a isso usamos a lei de Beer-Lambert modificada (MBLL) para contabilizar os efeitos do espalhamento e levar em conta a propagação difusiva da luz (COPE e DELPY (1988)), que inclui um fator de caminho diferencial adicional (l_{DPF}). Desta forma, a variação de densidade óptica pode ser aproximada por

$$\Delta OD_i^\lambda = \sum_n \epsilon_n^\lambda \Delta C_n(t) L_{ij}^\lambda l_{DPF}^\lambda \quad (3.5)$$

O fator de caminho diferencial adicional (l_{DPF}) pode ser determinado de forma independente com pulsos ultra curtos de luz (DELPY *et al.* (1988)), e já foi tabelado para vários tipos de tecidos, por exemplo, nos artigos ESSENPREIS *et al.* (1993), DUNCAN *et al.* (1995), DUNCAN *et al.* (1996).

Resolvendo a equação 3.5 para dois comprimentos de onda, temos os valores das concentrações de HbO e HbR:

$$\Delta[HbO] = \frac{\frac{\epsilon_{HbR}(\lambda_1)\Delta OD(\lambda_2)}{[L_{ij}^\lambda l_{DPF}(\lambda_2)]} - \frac{\epsilon_{HbR}(\lambda_2)\Delta OD(\lambda_1)}{[L_{ij}^\lambda l_{DPF}(\lambda_1)]}}{\epsilon_{HbR}(\lambda_1)\epsilon_{HbO}(\lambda_2) - \epsilon_{HbO}(\lambda_1)\epsilon_{HbR}(\lambda_2)} \quad (3.6)$$

$$\Delta[HbR] = \frac{\frac{\epsilon_{HbO}(\lambda_2)\Delta OD(\lambda_1)}{[L_{ij}^\lambda l_{DPF}(\lambda_1)]} - \frac{\epsilon_{HbO}(\lambda_1)\Delta OD(\lambda_2)}{[L_{ij}^\lambda l_{DPF}(\lambda_2)]}}{\epsilon_{HbR}(\lambda_1)\epsilon_{HbO}(\lambda_2) - \epsilon_{HbO}(\lambda_1)\epsilon_{HbR}(\lambda_2)} \quad (3.7)$$

A soma das concentrações de $\Delta[HbO]$ e $\Delta[HbR]$ nos dá a variação da concentração da hemoglobina total ($\Delta[HbT]$).

$$\Delta[HbT] = \Delta[HbO] + \Delta[HbR] \quad (3.8)$$

3.2 Montagem experimental

Nesta seção são apresentados os arranjos ópticos e o seu sistema de posicionamento através do sistema 10/20 do EEG.

3.2.1 Arranjo óptico

Para realizar as aquisições temos que montar uma base para a fixação dos optodos (guias de onda que transportam luz de fontes e detectores), o que chamamos de arranjo óptico. Este arranjo pode ser montado de acordo com o experimento a ser realizado.

Um exemplo de um arranjo óptico montado é apresentado na *Figura 3.5-A* e o detalhe de um optodo na *Figura 3.5-B* (que pode ser uma fonte ou detector) do equipamento CW6 (apresentado na *Seção 3.3.2*). O arranjo óptico da *Figura 3.5-A* foi utilizado nos testes de apneia em pacientes com estenose carotídea.

As posições das fontes e detectores são programadas em Matlab (no caso do equipamento CW6) e no próprio sistema da NIRx (Labview) no caso do NIRScout (apresentado na *seção 3.3.2*).

No arranjo são fixadas as fontes e os detectores com base nas posições programadas anteriormente. Ele é fixado na região de interesse do estudo e uma forma simples de localizar as regiões é através do sistema 10/20 do EEG, onde são localizados pontos de referência na cabeça do voluntário.

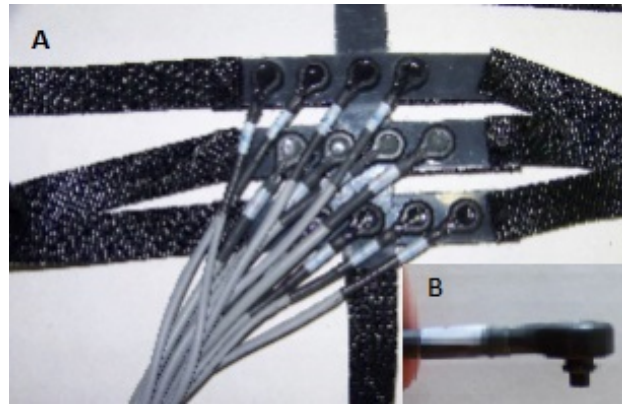


Figura 3.5: *Arranjo Óptico e optodo. A) um arranjo óptico montado para um experimento; B) detalhe de um optodo*

3.2.2 Sistema 10/20 do EEG

O sistema internacional 10-20 é utilizado no mapeamento das posições onde serão fixados os eletrodos para registrar os sinais do Eletroencefalograma (*Figura 3.6*). O sistema internacional 10-20 utiliza 21 pontos que são marcados dividindo o crânio em proporções de 10% ou 20% do comprimento das distâncias entre os pontos de referência, nasion e inion (no plano medial) e dos pontos pré-auriculares (plano perpendicular ao crânio).

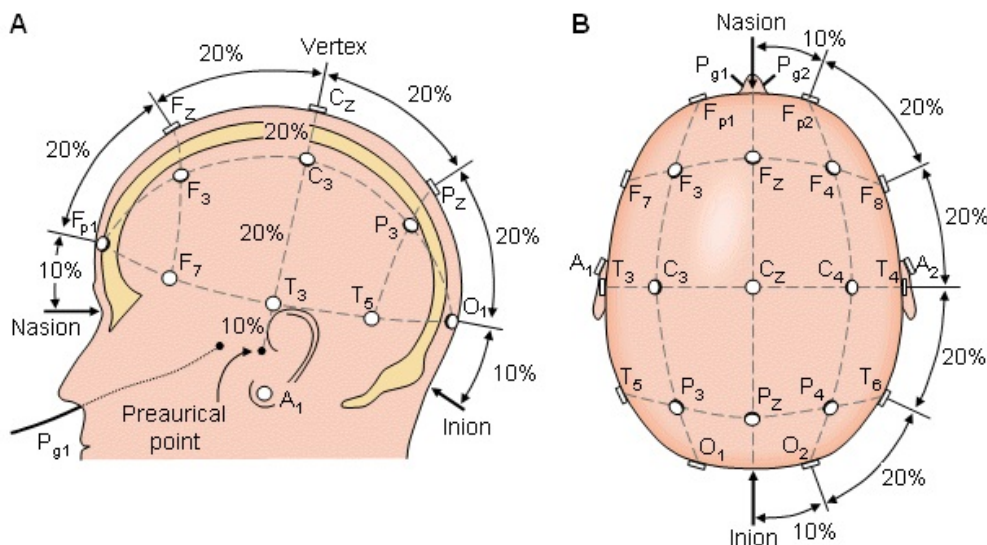


Figura 3.6: *Pontos do sistema 10/20 do EEG. Figura retirada e adaptada de <http://www.bem.fi/book/13/13x/1302ax.htm>*

A nomenclatura dos pontos é dada de acordo com a região em que estão localizados. assim temos: Fp - frontal polar, F - frontal, T - temporal, C - central, P - parietal e O - occipital. Os pontos localizados sobre a linha média são indexados pela letra "z" ("zero"), os pontos localizados do lado esquerdo da linha média possuem índices ímpares e os da direita possuem índices pares.

Para a determinação das posições são usados dois pontos de referência, o nasion (localizado no topo do nariz entre as sobrancelhas) e o inion (localizado na base do crânio atrás da cabeça). A distância entre esses dois pontos é medida, e a partir deles são marcados os pontos sobre a linha mediana do crânio, que são:

1. Fp_z e O_z (situados a 10% da distância entre o nasion e o inion);
2. F_z , C_z e P_z (situados a 20% da distância entre o nasion e o inion).

Dois outros pontos são situados nas regiões pré-auriculares. Traçamos uma linha entre eles, passando por C_z , localizado no centro do crânio sobre a linha média. Com esta distância marcamos os pontos:

1. T_3 e T_4 (situados a 10% da distância dos pontos pré-auriculares);
2. C_3 e C_4 (situados a 30% da distância dos pontos pré-auriculares).

Em seguida traçamos uma linha entre os pontos Fp_z e O_z , passando pelo ponto T_3 e medimos esta distância. Com esta medida marcamos os pontos:

1. Fp_1 e O_1 com 10% da distância medida;
2. F_7 e T_5 com 20% da distância medida.

Com o mesmo procedimento marcamos os pontos Fp_2 , F_8 , T_6 e O_2 do lado direito. Os pontos restantes são posicionados entre os pontos vizinhos da seguinte forma:

1. F_3 equidistante dos pontos F_z e F_7 ;
2. F_4 equidistante dos pontos F_z e F_8 ;
3. P_3 equidistante dos pontos P_z e T_5 ;
4. P_4 equidistante dos pontos P_z e T_8 .

3.3 Equipamentos

A técnica NIRS apresenta algumas características interessantes para sua aplicação em estudos de neurociência funcional. São elas:

1. Resolução temporal (da ordem de milissegundos);
2. Baixo custo (quando comparada a outras técnicas de neuroimagem);
3. Portabilidade (são equipamentos relativamente pequenos, o que possibilita a sua movimentação até o paciente);
4. Flexibilidade (permite uma gama de aplicações);
5. Especificidade bioquímica (pode-se monitorar concentrações de HbO e HbR com especificidade);
6. Alta sensibilidade para detectar pequenas concentrações (pode-se medir concentrações da ordem de μM);
7. Resolução espacial (limitada a alguns centímetros de profundidade e pela separação entre a fonte e o detector).

Das características apresentadas acima, podemos destacar três, que têm implicações nos experimentos: a especificidade bioquímica e as resoluções espacial e temporal.

Quanto a especificidade bioquímica temos que separar em duas frentes: Quando o NIRS é aplicado à região cerebral e quando é aplicado à região muscular. Na região cerebral conseguimos diferenciar os cromóforos HbO e HbR de forma bem específica. Na região muscular não conseguimos separar a hemoglobina e a mioglobina no NIRS, devido às curvas de absorção serem indistinguíveis no comprimento de onda do Infravermelho próximo (janela óptica).

Quanto à resolução espacial temos duas limitações: a profundidade e a separação entre a fonte e o detector. A profundidade é limitada à aproximadamente 1,5cm a partir do escalpo. Isso nos possibilita somente medidas corticais e impossibilita medidas de estruturas mais profundas. Esta profundidade também é limitada pela distância entre a fonte e o detector. Quanto mais próximos o par fonte-detector, menor é a profundidade atingida pela luz. Por outro lado, se a distância é muito longa, temos uma intensidade muito baixa do sinal, o que também inviabiliza o uso da técnica. A distância "ideal" para o par fonte-detector é de aproximadamente de 3,0 cm.

Quanto à resolução temporal, ela é considerada alta (ordem de milissegundos (ms)), quando comparamos, por exemplo, com a técnica de Imagem por Ressonância Magnética funcional (fMRI), que tem uma resolução temporal da ordem de 2 segundos (dependendo da sequência utilizada na produção da imagem). Esta resolução temporal permite um monitoramento das mudanças hemodinâmicas em "tempo real" pela técnica.

A técnica pode nos informar variações ou valores absolutos das concentrações, dependendo do tipo de excitação do tecido que o equipamento utiliza. Existem três tipos de excitação: iluminação contínua, no domínio do tempo e no domínio da frequência. Equipamentos NIRS que trabalham com iluminação contínua só nos dão informações das variações de HbO e HbR, diferentemente dos outros dois métodos, que nos informam valores absolutos das concentrações.

Na próxima seção são apresentados os métodos de excitação do tecido, diferenciando os tipos de equipamentos e aqueles utilizados nos experimentos.

3.3.1 Métodos de excitação do tecido

Uma revisão sobre os tipos de excitação do tecido pode ser encontrada no artigo de YODH e BOAS (2003). Abaixo são apresentados, de forma resumida, os tipos existentes:

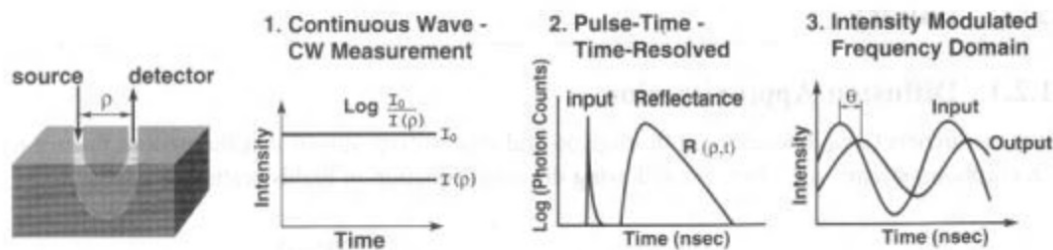


Figura 3.7: Representação do sinal observado em cada um dos métodos de excitação no tecido 1. iluminação contínua; 2. resolvido no tempo; 3. resolvido na frequência. I_0 - intensidade luminosa incidente; $I(\rho)$ - intensidade luminosa medida em uma determinada posição; $R(\rho, t)$ - intensidade luminosa medida a uma determinada distância em função do tempo; θ - diferença de fase entre a onda incidente e a medida. (retirado do artigo YODH e BOAS (2003))

Iluminação contínua - CW

O NIRS de iluminação contínua (*Figura 3.7 - 1*), também conhecido como onda contínua (CW - continuous wave), é a forma mais simples, fácil e barata dos métodos de excitação do tecido. Este método vem sendo usado principalmente em estudos funcionais.

Neste equipamento, a intensidade de luz da fonte é constante. Este método possibilita altas taxas de aquisição, permitindo uma alta resolução temporal. A amplitude transmitida é medida em função da distância da separação fonte-detector e/ou do comprimento de onda. O CW é um caso especial da excitação no domínio da frequência quando a frequência tende a zero ($f \rightarrow 0$).

Mas a perda da informação temporal dos fótons torna mais difícil a quantificação das propriedades óticas do tecido, o que consequentemente dificulta a quantificação das concentrações dos cromóforos. Geralmente esse tipo de excitação é usado quando o interesse imediato é nas variações relativas destas concentrações, o que a torna muito útil em aplicações funcionais. Sistemas que operam em CW apresentam alto SNR se comparados às outras metodologias.

No domínio do tempo

O tipo de excitação no domínio do tempo também é conhecido como espectroscopia resolvida no tempo (*Figura 3.7 - 2*). Neste modelo de excitação um pulso de luz da ordem de 10^{-12} segundos é emitido; logo após detecta-se a distribuição temporal de chegada dos fótons, após sua propagação pelo tecido.

A forma desta distribuição está relacionada com os coeficientes de absorção e espalhamento do tecido. Assim, é possível medir quantitativamente estes parâmetros. Neste método ganhamos informação a respeito do caminho óptico percorrido no tecido.

Embora esta técnica seja mais adequada para a exploração quantitativa das propriedades do tecido, trata-se de uma metodologia com relação sinal ruído (SNR) muito baixa, uma vez que o objeto medido está relacionado com o número de fótons em um intervalo de tempo extremamente pequeno.

Além disso, o custo do aparato opto-eletrônico necessário para tal detecção é bastante elevado, além do tempo de aquisição ser relativamente alto.

No domínio da frequência

O tipo de excitação no domínio da frequência também é conhecido como espectroscopia no domínio da frequência (*Figura 3.7 - 3*). Neste modelo de excitação temos por objetivo modular a amplitude numa certa frequência f , produzindo uma onda de difusão no meio. A amplitude e a fase desta onda são os parâmetros observáveis e estão relacionados com os parâmetros ópticos do meio.

Embora a instrumentação para este tipo de experimentos seja bem diferente daquela utilizada para experimentos no domínio do tempo, estes dois modos de excitação do tecido estão relacionados entre si por uma Transformada de Fourier, e portanto são equivalentes (no caso em que pode-se varrer diferentes frequências de modulação no domínio da frequência).

3.3.2 Equipamentos utilizados nos experimentos

Os equipamentos utilizados nos experimentos desta tese são NIRS de Onda Contínua (CW). Eles nos permitem obter somente variações relativas de oxi e desoxi-hemoglobina (HbO e HbR respectivamente) e são comumente utilizados em estudos funcionais.

O grupo de neurofísica do IFGW possui dois equipamentos de ondas contínuas: o CW6 (Techen, inc.) e o NIRSCout (NIRx). O CW6 foi utilizado em dois experimentos: durante o exercício físico e nos testes em pacientes com estenoses carotídeas. O NIRSCout foi utilizado no experimento de estímulo visual.

Uma descrição dos equipamentos, bem como um resumo de suas principais diferenças, (ver [Tabela 3.1](#)) são apresentados abaixo.

Tabela 3.1: *Resumo das principais diferenças entre os equipamentos utilizados.*

Equipamento	CW6	NIRScout
Fontes	10	16
Detectores	20	32
Comprimentos de onda	690 e 830nm	760 e 850nm
Multiplexação	frequência	tempo

CW6 - Techen

O CW6 ([Figura 3.8](#)) é um equipamento que utiliza o modo de excitação contínua. Este equipamento contém 10 fontes (cada fonte é composta por dois lasers) e 20 detetores. As fontes são compostas por 20 lasers de diodo, sendo: 10 no comprimento de onda $\lambda = 690nm$ e outros 10 no comprimento de onda $\lambda = 830nm$.

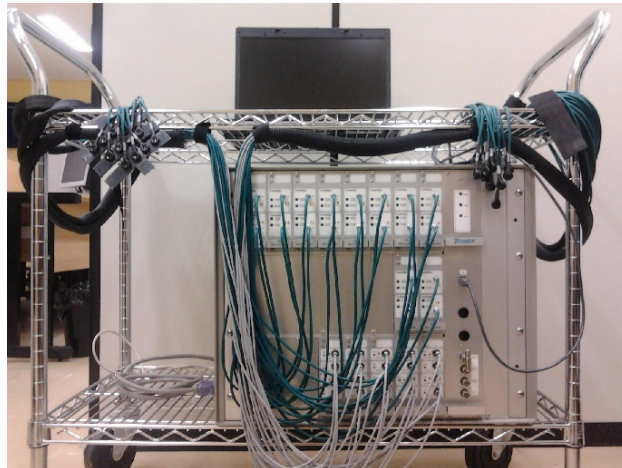


Figura 3.8: *Equipamento CW6 fabricado pela TechEn.*

Os lasers são modulados em diferentes frequências (chamamos isso de multiplexação na frequência). Cada fonte é modulada em uma faixa no intervalo entre 6,4 e 12,6 KHz, divididos em intervalos de 200 Hz.

Este tipo de modulação permite a iluminação contínua de todas as fontes simultaneamente. Podemos realizar a separação de cada fonte (por hardware e software) devido à modulação presente

em cada laser. Ele nos permite uma taxa de aquisição constante independentemente da quantidade de fontes ligadas no arranjo óptico.

Os detectores são fotodiodos avalanche que adquirem luz de todas as fontes simultaneamente, separadas posteriormente pelo hardware.

O sistema possui uma taxa de aquisição máxima de 25 Hz. Todo sistema é controlável e programável via software criado em Matlab (Mathworks Inc; Natick, MA, EUA).

NIRScout - Nirx

O NIRSCout (*Figura 3.9*) é um equipamento que também utiliza o método de excitação contínua. Esse equipamento contém 16 fontes (cada fonte é composta por 2 diodos) e 32 detectores. As fontes são compostas por 32 LEDs, sendo 16 no comprimento de onda $\lambda = 760$ nm e outros 16 no comprimento de onda $\lambda = 850$ nm.



Figura 3.9: *Equipamento NIRSCout fabricado pela NIRx*

O NIRSCout possui uma multiplexação temporal, ou seja, cada fonte é ligada durante um tempo e desligada logo após. Este tipo de multiplexação limita a nossa resolução temporal, na quantidade de fontes que temos que ligar.

A resolução temporal varia de aproximadamente 4 Hz a 10 Hz, dependendo da quantidade de fontes utilizadas no arranjo óptico. No nosso experimento de estímulo visual, a taxa de aquisição foi de 6,25 Hz.

Todo o sistema é controlável e programável via software criado em Labview (National instruments, EUA). Os detectores são fotodiodos que adquirem a luz.

Capítulo 4

OBJETIVOS

4.1 Objetivos gerais

A tese possui um caráter investigativo relacionado ao uso dos equipamentos de NIRS (CW6 e NIRScout) do grupo de Neurofísica. Este caráter investigativo se dá na utilização dos equipamentos em situações distintas de forma a caracterizar suas respostas.

O NIRScout foi utilizado durante o estímulo visual em voluntários sadios. O equipamento foi escolhido por ser um experimento mais controlado, de certa forma mais simples e o mais recente do grupo. Além disso, ele possui também um caráter mais comercial, o que facilita o seu uso nas aplicações mais limitadas.

O CW6 foi utilizado nos voluntários durante o exercício físico em tarefas abertas e fechadas e nos pacientes com estenose carotídea, durante a apneia. O equipamento foi escolhido para estas aplicações, por ser mais robusto (menos comercial), além de nos permitir uma gama de arranjos ópticos e medidas com movimento.

4.2 Objetivos específicos

Apresentamos abaixo um resumo das diferentes linhas dos estudos que realizamos durante o doutorado, todas elas visando caracterizar as respostas dos equipamentos CW6 e NIRScout em experimentos cerebrais e musculares.

No teste visual testamos frequências diferentes (4, 8, 16 e 24Hz) na tentativa de caracterizar as respostas hemodinâmicas associadas aos estímulos visuais e encontrar alguma relação entre as variáveis hemodinâmicas e a frequência do estímulo. Este estudo foi considerado padrão devido a sua situação mais controlada (voluntários sadios em um teste visual).

Nos testes, durante o exercício físico, os voluntários (fisicamente ativos ou ciclistas semi-profissionais) realizaram dois tipos de tarefas (aberta ou fechada) em condições diferentes (controle ou sob administração de cafeína/placebo), sendo realizadas aquisições de NIRS tanto no lobo frontal quanto no músculo vasto lateral (perna).

Neste estudo tentamos ver a reprodutibilidade do sinal NIRS (tanto frontal como muscular) em voluntários fisicamente ativos em testes abertos (teste progressivo). Comparamos os dados de voluntários fisicamente ativos com os dados de ciclistas semi-profissionais em testes abertos (teste

progressivo), bem como o efeito da cafeína/placebo nos voluntários fisicamente ativos, durante a tarefa aberta (teste progressivo) e nos ciclistas semi-profissionais, em tarefas fechadas (teste contra relógio em provas de 4Km).

Em pacientes com estenose carotídea, realizamos testes de apneia na tentativa de caracterizar as respostas hemodinâmicas associadas a estes voluntários.

Capítulo 5

ESTIMULAÇÃO VISUAL

O córtex visual tem sido investigado pelas diversas técnicas de neuroimagem. Dentre elas, podemos citar: fMRI, EEG e NIRS. Os estudos podem conter metodologias multimodais, onde combinamos duas técnicas em simultâneo no experimento.

Uma das vantagens do uso de técnicas multimodais é a possibilidade de observarmos sinais de fontes diferentes, por exemplo: a atividade elétrica (via EEG) e a atividade hemodinâmica (via NIRS ou fMRI). Um exemplo de estudo com uma técnica multimodal pode ser visto no artigo BIALLAS *et al.* (2012), que usa uma aquisição conjunta de NIRS com EEG para testar a reprodutibilidade em estímulos visuais.

Na literatura encontramos estudos com variações na frequência do estímulo (KAREN *et al.* (2008)), no contraste (ROVATI *et al.* (2007)) e nos padrões de estimulação. Um dos fatores da investigação tão intensa é a "facilidade" de acesso às respostas hemodinâmicas em testes visuais, e a reprodutibilidade das medidas associadas ao estímulo visual.

A região do cérebro responsável pelo processamento do estímulo visual se localiza no lobo occipital (como visto na *Seção 2.1*), que se encontra na parte posterior da cabeça. Na *Seção 2.2* é apresentada uma breve descrição do sistema visual humano.

Nas aplicações em NIRS, em estudos relacionados ao sistema visual, encontramos algumas dificuldades relacionadas à montagem do equipamento para o experimento. São elas: ruído adicionado devido à quantidade de cabelo presente na parte posterior da cabeça e a fisiologia do lobo occipital que varia entre voluntários. Mas por ser um tipo de estimulação simples de realizar e a localização da região de ativação ser de fácil acesso é uma ótima região para o estudo funcional via NIRS.

5.1 Objetivo

O presente estudo visou a aplicação da técnica NIRS na caracterização das respostas hemodinâmicas associadas a estímulos visuais com frequências distintas, na tentativa de encontrar uma possível relação entre as frequências do estímulo e as variáveis escolhidas das curvas hemodinâmicas de cada cromóforo (HbO, HbR e HbT).

5.2 Desenho Experimental

5.2.1 Voluntários

Para a análise contamos com 9 voluntários sadios com idade média de (20 ± 2) anos. Os experimentos não se estenderam para além de um limite dentro do qual os voluntários se sentissem confortáveis (ou minimamente incomodados). A *Figura 5.1* representa um voluntário preparado para a aquisição.

O teste foi aprovado pelo comitê de ética da UNICAMP e os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice A)



Figura 5.1: Voluntário pronto para a aquisição com a touca montada. Podemos observar na figura as fontes posicionadas nos pontos O_2 , O_z e O_1 do sistema 10/20 do EEG da direita para a esquerda (anéis verdes) respectivamente e os detectores posicionados em volta das fontes. O esquema do arranjo óptico está apresentado na *Figura 5.2*.

5.2.2 Equipamento

O equipamento utilizado neste experimento foi o NIRSCout, apresentado na *Figura 3.9* e descrito na *Seção 3.3.2*. O arranjo óptico foi montado na própria touca do equipamento, apresentado na *Figura 5.1*. Foram utilizadas 3 fontes e 8 detectores. Nesta configuração obtivemos uma taxa de aquisição de 10,4 Hz.

5.2.3 Arranjo óptico

O arranjo óptico com 3 fontes (representadas por um "X" na *Figura 5.2*) e 8 detectores (representados por um "O" na *Figura 5.2*) montados na touca do sistema (*Figura 5.1*) possibilitou a criação de 8 pares fonte-detector (canais).

A touca do sistema possui as marcações padrões do EEG (sistema 10/20) e pontos extras para a fixação de outros optodos (fontes ou detectores) fora das posições do sistema 10/20 do EEG.

Foram escolhidos os pontos O_1 , O_2 e O_z do sistema 10/20 do EEG (*Seção 3.2.2*) para a fixação das fontes. Os 8 detectores foram posicionados em volta das fontes, como pode ser visto no esquema da *Figura 5.2*. Os detectores foram posicionados de forma a terem aproximadamente 3,0 cm de distância da fontes.

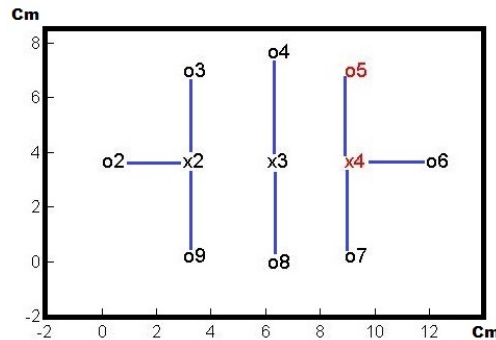


Figura 5.2: Esquema do arranjo óptico montado para a aquisição do estímulo visual. Os "X" representam as fontes e os "O" representam os detectores.

Os canais (par fonte detector) formados por esse arranjo óptico podem ser vistos na *Figura 5.2*, e são descritos abaixo:

- Fonte X2 ligado aos detectores O2, O3 e O9;
- Fonte X3 ligada aos detectores O4 e O8;
- Fonte X4 ligada aos detectores O5, O6 e O7.

5.2.4 Estímulo

O desenho experimental para experimentos funcionais normalmente é o desenho em blocos, de acordo com LIU (2004). Este tipo de desenho experimental visa à detecção da ativação funcional e portanto, apresenta uma melhor captação das ativações funcionais, pois a resposta final resulta da sobreposição das respostas hemodinâmicas, de cada bloco, referentes aos vários eventos de um mesmo tipo, ou seja, relacionados a uma mesma condição. Outra característica é a presença de períodos de ativação e repouso muito bem definidos.

O período de estímulo é formado por um xadrez circular (*radial checkerboard*), *Figura 5.3*, que pisca com uma frequência determinada a cada apresentação. Este padrão de estímulo é o principal método utilizado para obter ativações consistentes na região do lobo occipital (ROVATI *et al.* (2007)). O período de repouso é composto por uma tela cinza que contém um ponto no centro (*Figura 5.3*).

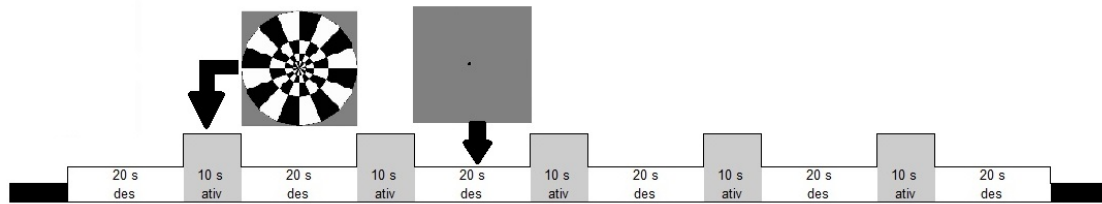


Figura 5.3: Esquema de uma apresentação do estímulo visual usando uma frequência fixa. As regiões de ativação (10 segundos) estão marcadas em cinza e as regiões em branco representam o repouso (20 segundos).

Para a aquisição, os voluntários ficam sentados confortavelmente a aproximadamente um metro da tela do computador, em uma sala silenciosa, com luminosidade ambiente muito baixa (quase às escuras). O estímulo visual é apresentado em uma tela de 15 polegadas em modo tela cheia.

Na apresentação do estímulo, cada bloco é formado por um período de 10 segundos de estimulação e 20 segundos de repouso. Assim, cada bloco possui 30 segundos de duração, no total de 5 blocos em 150 segundos. Antes do primeiro período de estimulação, temos um período de repouso de 20 segundos. Assim, cada apresentação do estímulo, com uma frequência constante tem um total de 170 segundos.

Cada aquisição é formada por quatro apresentações do estímulo. Em cada uma delas, o voluntário observa uma frequência diferente. As frequências utilizadas no estudo foram: 4, 8, 16 e 24 Hz. A apresentação das frequências foram randomizadas. Ao voluntário é instruído que concentre o olhar no centro da tela. As quatro apresentações são realizadas em sequência, sem descanso entre elas. A figura 5.3 representa uma apresentação do estímulo com uma frequência qualquer.

Para controlar a apresentação do estímulo, utilizamos o toolbox Cogent Graphics (http://www.vislab.ucl.ac.uk/cogent_graphics.php) do Matlab. Este toolbox nos permite desenhar o Checker-Board em tempo real e controlar a frequência de cada apresentação do estímulo. O Matlab também nos permite controlar a porta paralela do PC e este controle possibilita a marcação do início de cada bloco do estímulo.

A aquisição total tem aproximadamente 50 minutos, sendo: 15 minutos para a apresentação do estímulo e aproximadamente 35 minutos para a montagem do experimento.

5.3 Etapas da análise de dados

A análise foi feita usando scripts próprios criados no software Matlab. Ela pode ser dividida em dois passos. No primeiro passo são calculadas as respostas médias por canal de cada voluntário e a média dos canais, a fim de obter uma "resposta padrão" para a região occipital do voluntário. No segundo passo realizamos as médias por grupo.

Os passos da análise para um voluntário estão resumidos abaixo:

- Os dados de intensidade luminosa são filtrados por um filtro de Butterworth de terceira ordem com parâmetros: HPF = 0,005 (High pass filter) e LPF = 0,5 (Low pass filter);
- Usamos a MBLL para calcular as concentrações de HbO e HbR de cada canal;
- Calculamos a média dos 5 blocos para cada canal;

- Olhamos para cada canal e retiramos os canais ruidosos;
- Calculamos a média dos canais restantes para termos uma "resposta padrão" para a região occipital do voluntário (*Figura 5.5*).

A exclusão dos canais ruidosos seguiram dois critérios: 1) Inicialmente foi calculada a relação sinal ruído (SNR) média dos canais para cada frequência dos voluntários para os cromóforos (HbO e HbR). Definimos um "limiar de SNR" médio como a média dos limiares de HbO e HbR. Canais acima do valor limiar médio de SNR, nos dois cromóforos, continuaram na análise. Caso um dos cromóforos tivesse um valor abaixo do valor definido todo o canal era excluído. 2) Inspeção visual dos canais restantes.

Na tabela *Tabela 5.1* são apresentadas as relações SNR para cada voluntário e a quantidade de canais utilizados.

Tabela 5.1: Valores do limiar do SNR e a quantidade de canais utilizados (QCU) para cada voluntário. Média ($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);

Voluntário		Frequência (Hz)			
		04	08	16	24
01	QCU	3	4	4	6
	Limiar SNR	9,5	8,7	11,2	11,4
02	QCU	4	5	3	4
	Limiar SNR	13,1	13,0	13,7	13,9
03	QCU	3	2	6	8
	Limiar SNR	18,7	20,6	25,0	22
04	QCU	5	7	3	7
	Limiar SNR	33,4	23,8	24,1	39,4
05	QCU	6 0	7	7	5
	Limiar SNR	0,7	23,7	27,4	24,4
06	QCU	8	8	3	2
	Limiar SNR	2,9	0,2	1,7	1,3
07	QCU	5	5	4	3
	Limiar SNR	11,6	9,5	18,5	18,3
08	QCU	6	3	4	6
	Limiar SNR	16,8	12,4	18,6	12,8
09	QCU	5	6	5	7
	Limiar SNR	11,9	13,5	15,6	12,8
Média	QCU	5,0	5,2	4,3	5,3
	Limiar SNR	13	14	17	17
erro	QCU	0,5	0,6	0,5	0,7
	Limiar SNR	3	1	3	3

Na figura *Figura 5.4* é apresentado um canal de um voluntário no qual descartamos o dado, devido ao ruído.

Após o cálculo das concentrações e da "resposta padrão" da região occipital, para cada voluntário, realizamos uma média por grupo. Os grupos são definidos pelas frequências utilizadas no estudo (4, 8, 16 e 24 Hz). Um resumo dos passos está abaixo:

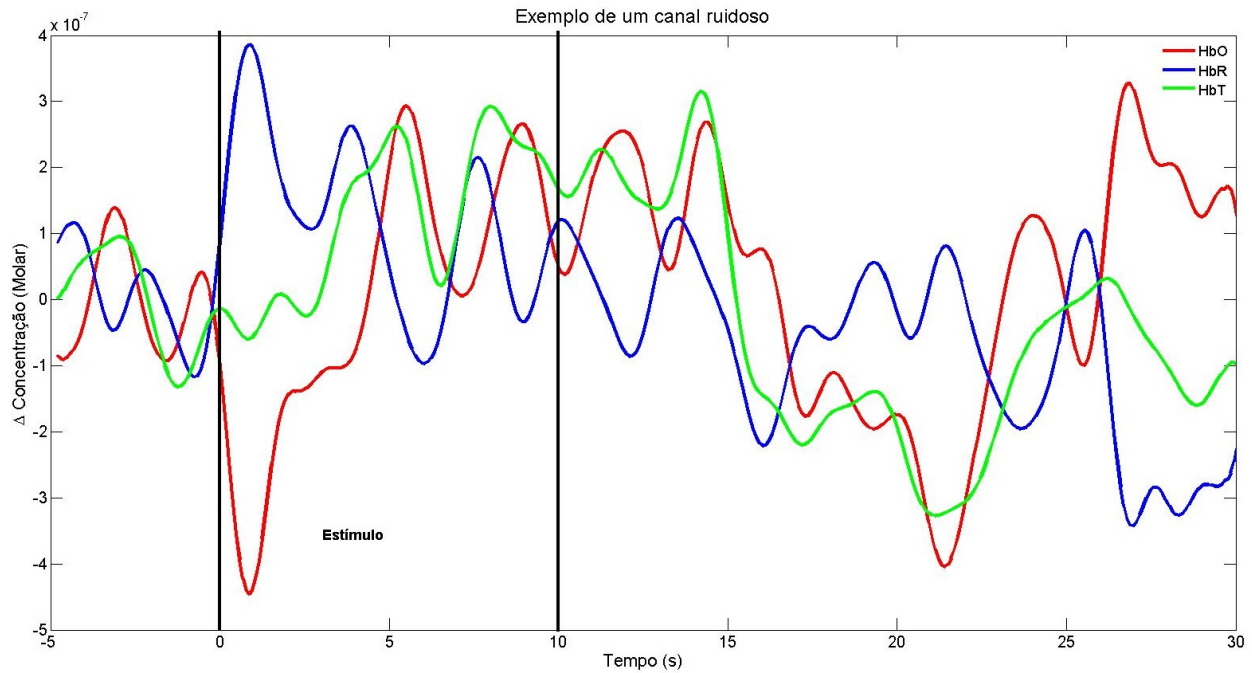


Figura 5.4: *Exemplo de um canal que foi descartado devido a resposta ruidosa.*

- Calculamos a média de cada frequência usando todos os voluntários (*Figuras 5.6, 5.7 e 5.8*);
- Calculamos as correlações entre as frequências (*Tabela 5.2*);
- Pegamos o máximo de cada cromóforo (HbO, HbR e HbT) para cada frequência (*Figura 5.9*);
- Olhamos o tempo ao máximo para cada cromóforo (HbO, HbR e HbT) para cada frequência (*Figura 5.10*);

5.4 Resultados

5.4.1 Resultados médios para um voluntário

O experimento foi realizado com as frequências de 4, 8, 16 e 24 Hz. Na *Figura 5.5* apresentamos uma resposta padrão média para a frequência de 24 Hz. O intervalo entre as barras verticais indica o período de 10 segundos no qual o voluntário é apresentado ao estímulo.

Ao início da aplicação do estímulo, pode-se observar claramente o surgimento da resposta hemodinâmica. Este surgimento se manifesta com o aumento da concentração de HbO e a diminuição de HbR, que ocorre entre os instantes 0 e 10 segundos. Após 10 segundos aproximadamente do final do estímulo podemos observar um retorno ao baseline das concentrações de HbO, HbR e HbT.

Respostas que obedecem esta estrutura foram detectadas em todos os optodos colocados na região occipital. De forma geral, temos este comportamento nas curvas relacionadas ao estímulo visual: um aumento até aproximadamente 10 segundos (final do estímulo) e um retorno ao estado basal.

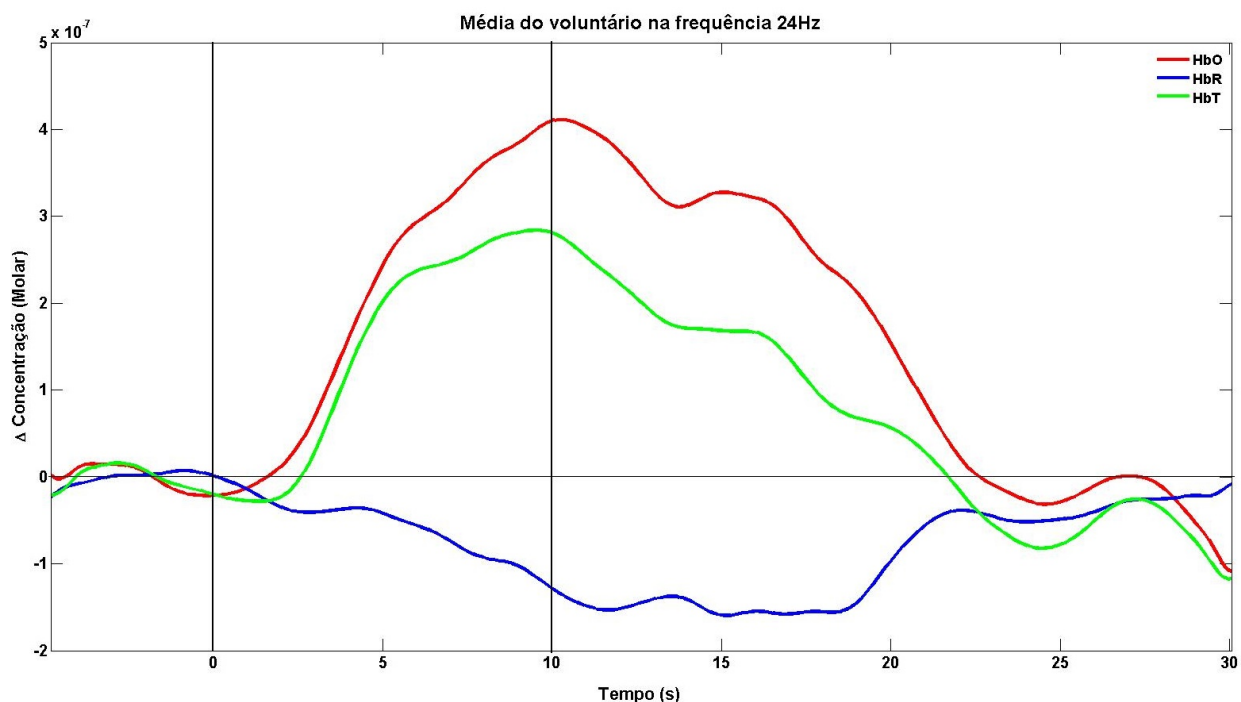


Figura 5.5: Exemplo de uma "resposta hemodinâmica padrão" de um voluntário na frequência 04Hz. Esta curva representa a média entre os canais do voluntário usado no estudo.

5.4.2 Resultados médios para todos os voluntários

Calculamos as médias de todos os voluntários para cada frequência. Na *Figura 5.6* podemos observar as respostas médias de todos os voluntários para cada frequência de cada cromóforo.

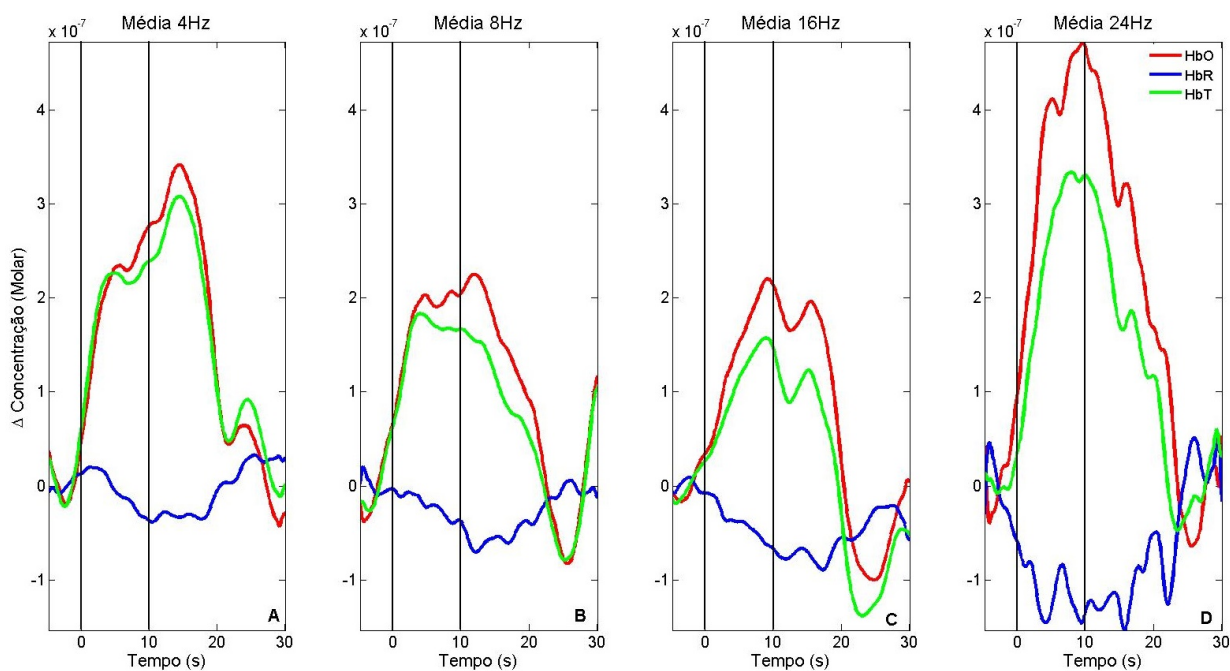


Figura 5.6: Curvas hemodinâmicas médias dos voluntários para cada frequência utilizada (4, 8, 16 e 24 Hz) de cada cromóforo. As duas barras verticais indicam o período do estímulo. A curva vermelha representa à HbO, a azul à HbR e a verde à HbT.

Os gráficos indicam que as respostas médias são condizentes com o esperado: um aumento da concentração de HbO e uma queda da concentração de HbR durante o intervalo de estimulação (de 0 a 10s), e um retorno ao baseline durante o período de repouso (10 a 30s) tanto da concentração de HbO quanto de HbR.

Podemos observar que os máximos de HbO tendem a ocorrer no final do período de ativação do estímulo ou após o final do estímulo. Logo após o final do estímulo, o fluxo de sangue tende a diminuir para a região visual.

Observamos que as respostas médias têm intensidades diferentes para frequências diferentes, mas possuem um formato parecido para todas as frequências. Para observar os formatos parecidos das curvas hemodinâmicas, calculamos as correlações entre as curvas hemodinâmicas e as frequências utilizadas no experimento (que pode ser visto na *Tabela 5.2*) para o mesmo cromóforo. O teste de correlação indica a tendência de linearidade entre as curvas testadas. Quanto maior a correlação entre as curvas, mais próxima é a tendência entre elas.

Tabela 5.2: *As correlações entre as respostas hemodinâmicas médias de cada cromóforo entre frequências diferentes.*

Cromóforo	04x08Hz	04x16Hz	04x24Hz	08x16Hz	08x24Hz	16x24Hz
HbO	0,8422	0,8959	0,8891	0,9325	0,9564	0,9300
HbR	0,8245	0,6898	0,6832	0,8825	0,7124	0,6401
HbT	0,7836	0,7836	0,8368	0,8922	0,9195	0,8930

Os valores das correlações indicam que a resposta hemodinâmica tem comportamento parecido, independente da frequência do estímulo. Temos correlações acima de 0,84 para os HbO, acima de 0,64 para HbR e acima de 0,78 para o HbT.

Isto indica que as curvas hemodinâmicas se comportam de forma parecida independente da frequência. Mas as intensidades máximas e mínimas e o tempo de resposta ao máximo para cada frequência são diferentes.

Para melhor comparação entre as curvas hemodinâmicas de cada frequência, são apresentadas na *Figura 5.7* as curvas médias de cada cromóforo para cada frequência.

Olhando para a HbO (gráfico **A** da *Figura 5.7*) observamos que a frequência de 24 Hz parece ter uma resposta "mais intensa", seguida pela frequência de 4 Hz. As frequências 8 e 16 Hz se confundem quando olhamos para as médias, não nos indicando uma diferença entre as respostas médias dos voluntários.

Outra coisa a se observar é que o tempo ao máximo para a frequência de 24 Hz ficou próximo aos 10 segundos. Para a frequência de 4 Hz observamos que o tempo ao máximo foi deslocado para próximo aos 15 segundos. Para as frequências 08 e 16 Hz, o tempo ao máximo também se encontra próximo dos 10 segundos.

Quando olhamos para o cromóforo HbR (gráfico **B** da *Figura 5.7*) continuamos tendo uma resposta com intensidade de queda maior em 24 Hz, sendo que nas outras frequências a HbR tem um comportamento bem parecido na média. Podemos observar que para todas as frequências, o "máximo" foi atingido por volta dos 10 segundos.

Olhando para o HBT (gráfico **C** da *Figura 5.7*) temos um comportamento parecido com o comportamento de HbO, mas as respostas hemodinâmicas das frequências 4 e 24 Hz estão mais

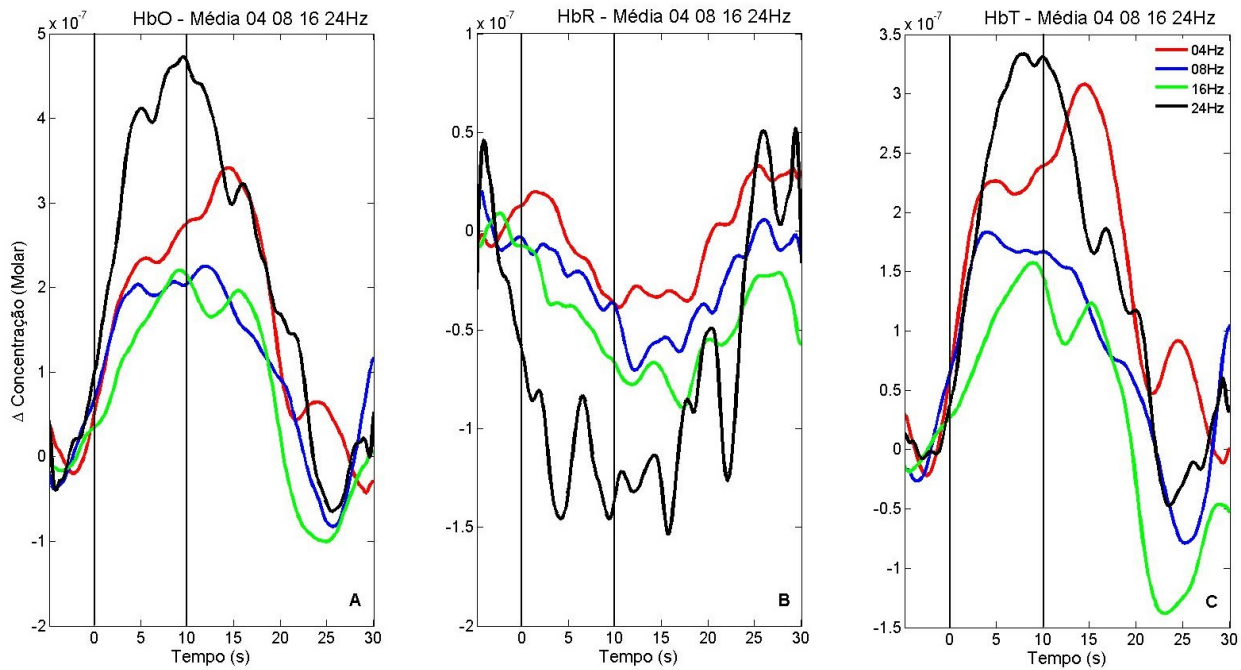


Figura 5.7: Curvas hemodinâmicas para cada frequência, para cada cromóforo. No gráfico **A** são apresentadas as curvas do cromóforo HbO; o gráfico **B** as curvas referentes ao cromóforo HbR e no gráfico **C** as curvas relativas ao cromóforo HbT. As cores da curva representam as frequências do estímulo: vermelha (04Hz); azul (08Hz); verde (16Hz) e preta (24Hz).

aproximadas. Isto é devido à queda relativa de HbR, que é mais intensa em 24 Hz do que em 4 Hz, compensando a diferença.

Quando olhamos para o HbO e HbT (gráficos **A** e **C** da *Figura 5.7*) também podemos observar que, tirando a frequência de 16 Hz, as taxas de subida de todas as outras frequências são muito próximas, apesar de possuírem máximos com intensidades diferentes e de os atingirem em momentos diferentes da curva hemodinâmica.

Na *Figura 5.8* olhamos para a dispersão da média para cada um dos cromóforos, de cada frequência. Podemos observar as barras de erros das curvas hemodinâmicas de cada frequência. O que cria esta dispersão é a existência de uma grande variabilidade das curvas hemodinâmicas entre os voluntários.

Na *Figura 5.9* podemos observar o máximo para cada cromóforo, para cada frequência. No caso do cromóforos HbO (gráfico **A** da *Figura 5.9*), existem dois pontos que se distinguem dos outros. Estes pontos indicam uma resposta mais significativa nas frequências 4Hz ($0,4 \pm 0,1$) μM e 24Hz ($0,5 \pm 0,1$) μM , sendo que as frequências 8Hz ($0,28 \pm 0,02$) μM e 16Hz ($0,31 \pm 0,03$) μM são indistinguíveis quanto às intensidades devido aos erros associados, um fato observado também na *Figura 5.7*, quando olhamos para as médias das curvas.

Para o HbR (gráfico **B** da *Figura 5.9*) podemos observar que apesar dos máximos de HbO se destacarem em 4 e 24Hz, quando olhamos para o HbR observamos que na frequência 24Hz o mínimo da concentração ($-0,21 \pm 0,04$) μM é mais intenso que nas outras frequências. Observamos também aos 4Hz ($0,06 \pm 0,02$) μM temos a menor redução da concentração e continuamos vendo que as frequências intermediárias 8 ($-0,09 \pm 0,02$) μM e 16Hz ($-0,11 \pm 0,01$) μM não se destacam.

Para o HbT (gráfico **C** da *Figura 5.9*) vemos que as dispersões dos erros não nos permite

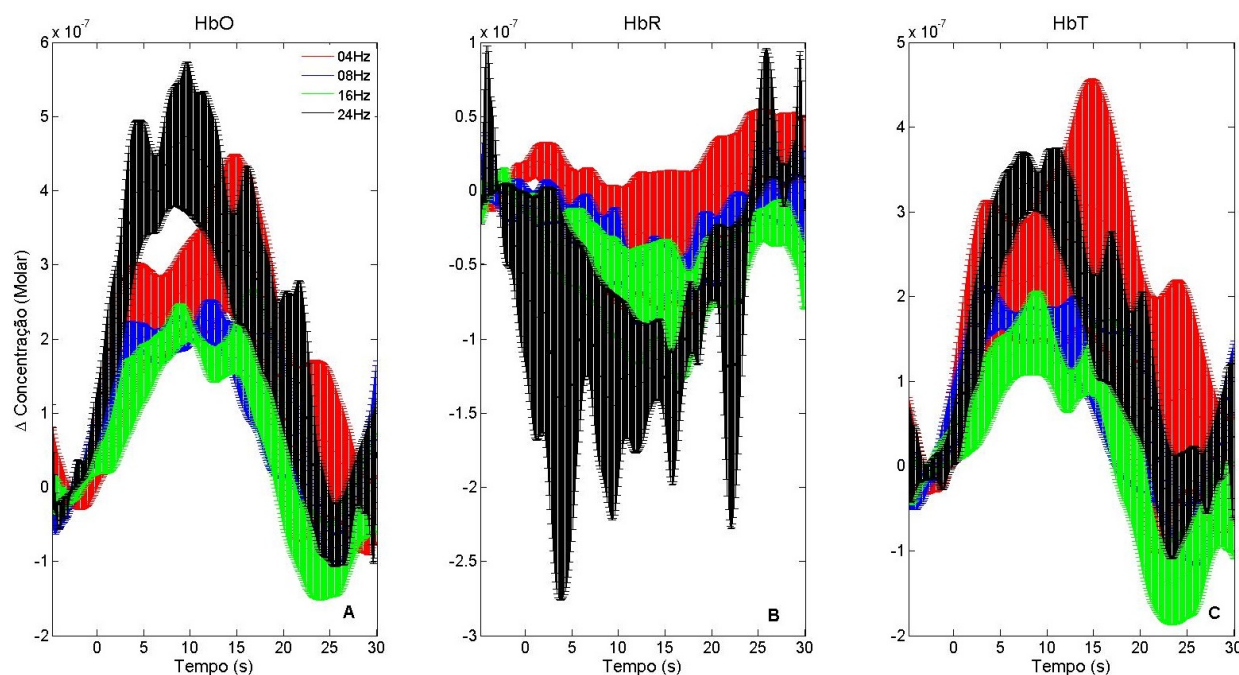


Figura 5.8: Dispersão das medidas de cada cromóforo. posição das curvas: **A** (*HbO*), **B** (*HbR*) e **C** (*HbT*). As cores da curva representam as frequências do estímulo: vermelha (04Hz); azul (08Hz); verde (16Hz) e preta (24Hz)

identificar um padrão, apesar dele se manter parecido com os máximos do HbO. Temos os valores de $(0,38 \pm 0,01) \mu M$ para 4Hz, de $(0,24 \pm 0,03) \mu M$ para 8Hz, de $(0,24 \pm 0,03) \mu M$ para 16Hz e $(0,36 \pm 0,05) \mu M$ para 24Hz, ou seja, a barra de erro da frequência 4Hz acaba englobando as outras frequências.

Definimos o tempo ao máximo como o tempo para se atingir o valor máximo da concentração do

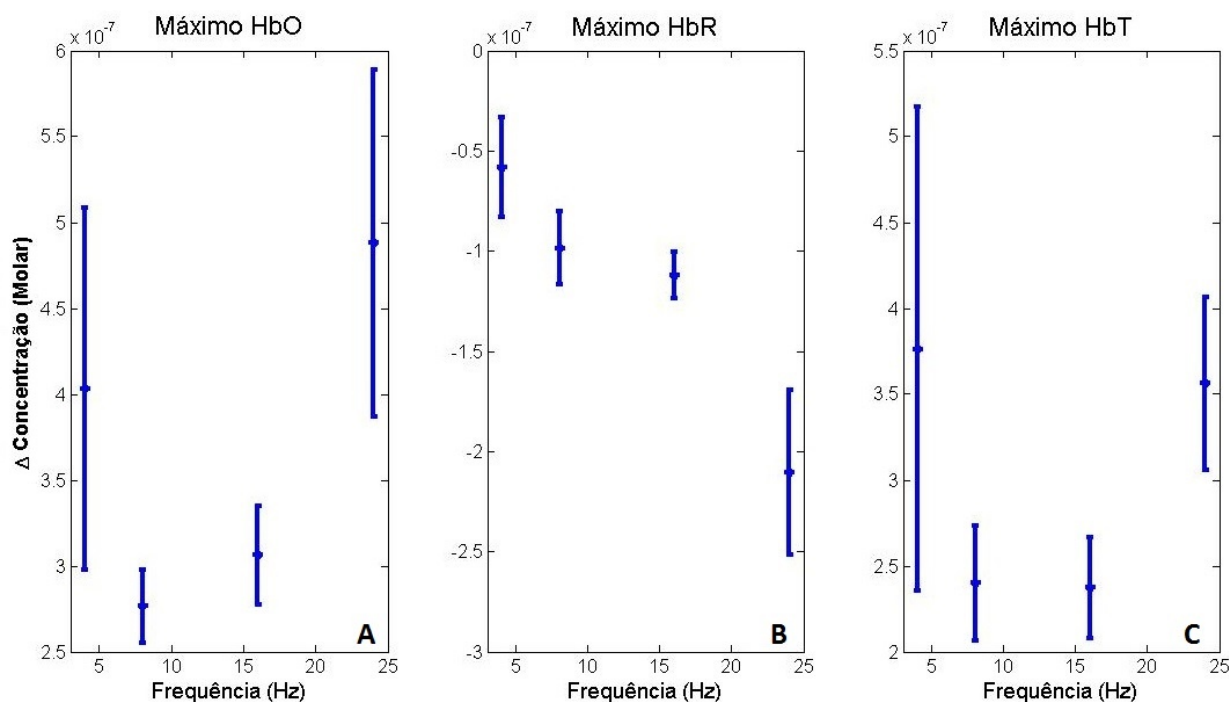


Figura 5.9: Máximo de cada cromóforo para cada frequência. **A** (*HbO*), **B** (*HbR*) e **C** (*HbT*)

cromóforo. Olhando para cada um dos cromóforos vemos que: No caso do HbO (gráfico **A** da *Figura 5.10*) observamos que na média estímulos na frequência de 16 Hz parecem demorar mais tempo para atingir o máximo da concentração, por volta de (17 ± 3) s. Não podemos, devido à barra de erro, indicar diferenças significativas em relação à variável tempo ao máximo ao 4 Hz (aproximadamente (13 ± 1) s e 8 Hz (aproximadamente (15 ± 2) s. Podemos destacar que na frequência 24Hz temos uma a resposta mais rápida, por volta de (12 ± 1) s que as outras.

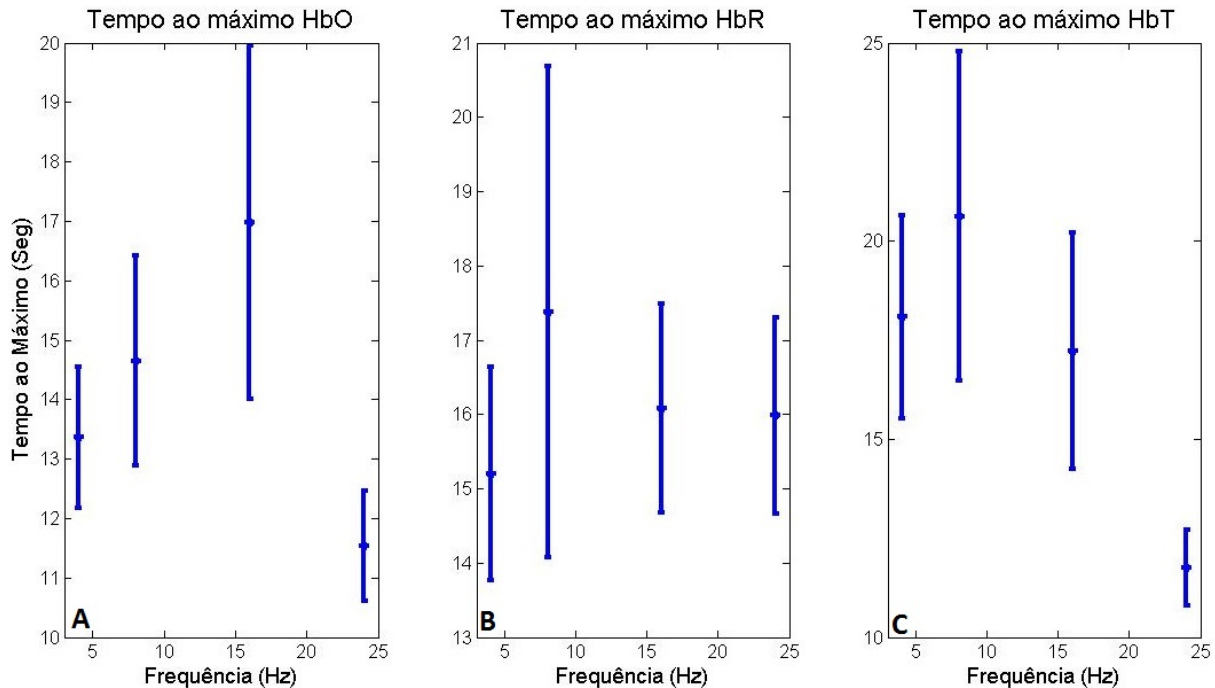


Figura 5.10: Tempo ao máximo para cada frequência de cada cromóforo. **A** (HbO), **B** (HbR) e **C** (HbT)

No caso do HbR (gráfico **B** da *Figura 5.10*) não podemos indicar um padrão, devido às barras de erros que ficaram grandes, visto à variabilidade das respostas de cada voluntário. Esta variabilidade pode ser observada na *Figura 5.8*. Mas obtivemos os seguintes valores para cada uma das frequências: para 4Hz temos a seguinte resposta (15 ± 1) s; para 8Hz temos a seguinte resposta (17 ± 3) s; para 16Hz temos a seguinte resposta (16 ± 1) s e para 24Hz temos a seguinte resposta (16 ± 1) s.

Para HbT (gráfico **C** da *Figura 5.10*) mais uma vez não podemos definir um padrão relativo às frequências menores (4, 8 e 16Hz) devido às barras de erro. Mas obtivemos os valores para as frequências: para 4Hz, (18 ± 3) s; para 8Hz, (21 ± 4) s; para 16Hz, (17 ± 3) s e para 24Hz, (12 ± 1) s. Podemos destacar a frequência 24Hz que possui uma resposta mais rápida (aproximadamente 12s) após o final do estímulo, assim como no HbO.

Podemos definir um tempo de resposta ao máximo média para cada frequência usando os valores do tempo de resposta ao máximo de cada cromóforo (HbO, HbR e HbT). Assim temos que: para a frequência 4Hz temos tempo ao máximo média de (15 ± 1) s; para a frequência 8Hz temos tempo ao máximo média de (17 ± 2) s; para a frequência 16Hz temos tempo ao máximo média de $(16,8 \pm 0,5)$ s e para a frequência 24Hz temos tempo ao máximo média de (13 ± 2) s. O que pode indicar que temos uma resposta mais rápida na frequência de 24Hz, seguida pela frequência de 04 Hz com um tempo aproximado entre as frequências de 8 e 16 Hz.

5.5 Discussão

Durante os experimentos do estímulo visual podemos observar que as respostas associadas ao estímulos são bem características (*Figuras 5.5 5.6*), apresentando um aumento do cromóforo HbO durante o período de estimulação e uma queda após o período de estimulação, retornando ao baseline após alguns segundos; e apresentando para o cromóforo HbR uma queda durante o período de estimulação e um ligeiro aumento ao final do estímulo voltando ao baseline após alguns segundos. O HbT tende a seguir a forma do cromóforo HbO.

Esta forma característica pode ser verificada pela correlação entre as curvas (olhar *Tabela 5.2*) que apresenta valores significativos para cada cromóforo nas diferentes frequências.

Quando olhamos para voluntários diferentes, notamos uma variabilidade (a nível de intensidade máxima e mínima de cada cromóforo) nas curvas hemodinâmicas. Ela é apresentada na *Figura 5.8*. Apesar da variabilidade nas intensidades das curvas, observamos que a forma da curva hemodinâmica se mantém independente do voluntário.

A variabilidade nas intensidades (apresentada na *Figura 5.8*) entre sujeitos acabou comprometendo as medidas das variáveis hemodinâmicas associadas às curvas de cada cromóforo para cada frequência, nos dando uma barra de erro bem significativa. Como exemplo podemos ver os pontos máximos de cada cromóforo nas suas respectivas frequências (ver *Figura 5.9*).

Um fator interessante é quanto ao tempo de resposta das curvas hemodinâmicas. Este tempo foi definido como o tempo no qual a curva hemodinâmica chega ao máximo para cada cromóforo. O que supomos é a existência de um pico por volta dos 16Hz, sendo esta resposta mais lenta, quando olhamos para o HbO. No HbR as barras de erro nos impedem de enxergar um comportamento. O HbT mostra uma resposta mais lenta aos 8Hz. Por estas respostas, devido às barras de erros, não podemos indicar um comportamento mais correto para cada cromóforo.

Uma outra observação é que a diferença entre os máximos de HbO e HbR no instante relacionado ao máximo de HbO é maior na frequência 24Hz.

Estudos em humanos sugerem que em certas circunstâncias, as respostas hemodinâmicas são linearmente acopladas ao parâmetro do estímulo como por exemplo: a sua duração, frequência ou intensidade e que grosseiramente pode ser aproximada à atividade neural induzida pelo estímulo (BOYNTON *et al.* (1996), SOLTYSIK *et al.* (2004), WOBST *et al.* (2001)).

Em outras situações as respostas hemodinâmicas, não seguem esta relação linear, como por exemplo: não sendo lineares ao contraste do estímulo visual (Michelson contraste) e às mudanças das concentrações de oxi-hemoglobina(HbO) para a duração do estímulo visual (BOYNTON *et al.* (1996), ROVATI *et al.* (2007), WOBST *et al.* (2001)).

Contudo, nas frequências utilizadas no nosso estudo, não conseguimos encontrar a linearidade dos máximos dos cromóforos com a frequência utilizada. Olhando para as respostas associadas aos máximos de HbO e HbT elas parecem ter um comportamento quadrático enquanto podemos visualizar um comportamento linear quando olhamos para o HbR. Estes ajustes podem ser visualizados na *Figura 5.11*.

Quanto ao tempo ao máximo para cada cromóforo, quanto maior a frequência do estímulo, mais rápida é a resposta da curva hemodinâmica, principalmente nos cromóforos HbO e HbT, e basicamente não vemos uma resposta que nos indique um padrão no HbR.

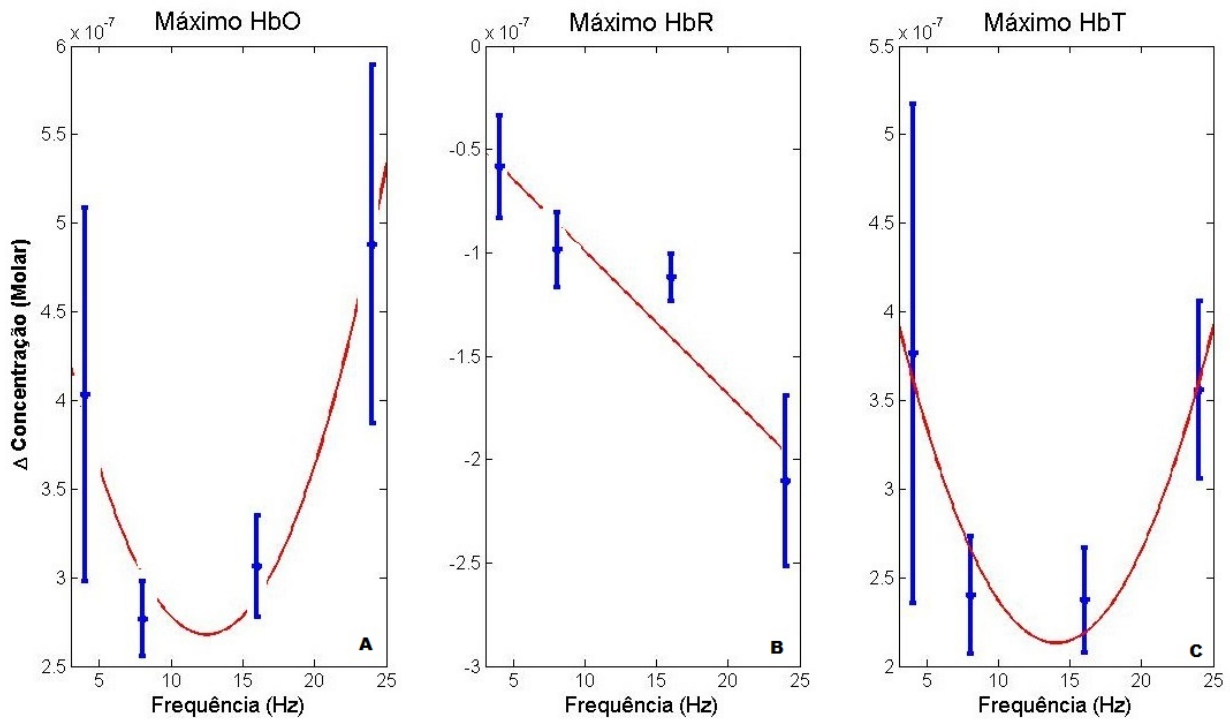


Figura 5.11: Ajustes das curvas para cada um dos cromóforos

5.6 Conclusão

Encontramos respostas ligadas aos estímulos visuais, associadas às frequências utilizadas. Estas respostas são verificadas pelas correlações entre as curvas com frequências diferentes, indicando que, independente das frequências utilizadas, as curvas hemodinâmicas têm a mesma forma, ou seja, o mesmo comportamento.

O comportamento é associado a um aumento da concentração de HbO e diminuição da concentração de HbR durante o período de estimulação, seguido de um decréscimo da concentração de HbO e aumento da concentração de HbR após o final do estímulo retornando ao baseline após alguns segundos.

O que tende a mudar, quando mudamos a frequência do estímulo, são as variáveis das curvas hemodinâmicas, tais como o valor máximo da concentração. Estes valores nos dão indicação da dinâmica da resposta hemodinâmica cerebral.

Encontramos possíveis relações entre o máximo dos cromóforos e a frequência do estímulo. Nos parece existir uma correlação quadrática do máximo dos cromóforos HbO e HbT com a frequência e uma relação linear com o cromóforo HbR dentro da faixa de frequência utilizada no estudo.

Quanto ao tempo de resposta ao máximo não podemos afirmar a existência de uma relação entre a frequência do estímulo e o máximo das concentrações, principalmente em relação ao cromóforo HbR. Esta falta de relação, no nosso caso, se dá devido ao erro associado a cada ponto da curva. Estas barras de erro são devido à variabilidade entre os voluntários, que foi apresentado na *Figura 5.8*.

Capítulo 6

EXERCÍCIO FÍSICO

O modelo cardiovascular anaeróbico catastrófico (CAC) original (HILL *et al.* (1924)) nos diz que ao final de todo e qualquer tipo de exercício realizado com intensidade máxima, o consumo de oxigênio (VO_2) deve ser máximo (VO_{2max}), com a presença de um platô ao final da medida. Isto pode indicar o início da anaerobiose muscular causada pela oferta inadequada de O_2 , devido ao limitado débito cardíaco (DC) e o início do recrutamento das unidades motoras dos músculos ativos (NOAKES e GIBSON (2004)). O ponto central deste modelo é que os eventos descritos acima, a partir do VO_{2max} , indicam que um limite neurofisiológico foi alcançado (NOAKES (1988), NOAKES e GIBSON (2004)).

Em um exercício máximo, com potência mecânica incremental (teste progressivo), quando atingimos o VO_{2max} , não há mais oferta de oxigênio ao músculo ativo (HILL *et al.* (1924)). Isto é causado pelo alcance do VO_{2max} , devendo indicar o início da anaerobiose muscular. Neste ponto, teoricamente, todas as unidades motoras do músculo ativo foram recrutadas (HILL *et al.* (1924)) coincidindo com o ponto de maior potência mecânica, gerada pelo indivíduo antes do declínio dela (NOAKES e GIBSON (2004)). Nesta premissa básica, os eventos citados deveriam estar presentes em todos os tipos de exercício, onde fosse possível alcançar o VO_{2max} .

Em exercícios máximos com potência mecânica constante (teste contra relógio em uma prova de 4 km), durante os quais o VO_2 alcança valores próximos ao VO_{2max} (GAESSER e POOLE (1996)), a sequência de eventos citados anteriormente também deveria estar presente, evidenciando o alcance de um limite neurofisiológico.

O alcance do VO_{2max} indica que o exercício é limitado periféricamente devido à oferta inadequada de O_2 (hipóxia) ao músculo ativo, ocorrendo a anaerobiose muscular. Com isto, pode haver prejuízo na eficiência dos processos de contração do músculo periférico. Portanto, de acordo com o modelo CAC original, os mecanismos limitantes do exercício físico têm ação periférica, independente do tipo de exercício (NOAKES (2000) e NOAKES e GIBSON (2004)).

As predições do modelo CAC têm sido contestadas recentemente, sendo sugerida a existência de uma reserva neurofisiológica (NOAKES *et al.* (2005)), decorrente das ações de um regulador central do esforço, o qual impediria o recrutamento completo das unidades motoras do músculo ativo, mesmo em exercícios máximos.

Esta nova abordagem baseia-se nos seguintes fatos:

- O platô no consumo de oxigênio (VO_2) durante teste incremental máximo não é observado

em todos os sujeitos (NOAKES (1988) e DOHERTY *et al.* (2003));

- Há evidências de que o nível de recrutamento muscular no ponto de exaustão de um teste de potência incremental não é máximo (SLONIGER *et al.* (1997));
- O término do exercício ocorre sem indício de anaerobiose muscular (HOCHACHKA (1999)).

Estes fatos contradizem as predições do modelo CAC original, de que os sujeitos interromperiam o exercício devido ao alcance de um limite neurofisiológico.

De outro lado, o modelo de regulação central do esforço sugere que o SNC seja o regulador do exercício e o responsável pela reserva. Por esta interpretação, não há o alcance de um limite neurofisiológico máximo, uma vez que não deve haver recrutamento total de unidades motoras, mesmo em exercícios considerados máximos (NOAKES e GIBSON (2004) e LAMBERT *et al.* (2005)).

Ao contrário, o SNC modularia o "drive" neural para os músculos esqueléticos, causando queda no recrutamento de unidades motoras durante o exercício (GIBSON *et al.* (2001) e NOAKES *et al.* (2005)). Um ponto interessante desta teoria é que a queda no "drive" neural ocorre com padrões diferentes, dependendo do tipo de exercício, o que produziria diferentes níveis de depleção energética do músculo.

Tendo em vista os pontos acima assinalados, realizamos uma série de experimentos envolvendo a técnica NIRS, visando observar as respostas hemodinâmicas associadas às regiões musculares e cerebrais.

Este experimento foi uma colaboração da FEF-USP (Faculdade de educação física - USP) em um projeto de pós-doc do professor doutor Flávio de Oliveira Pires. O projeto passou pelo Comitê de Ética da USP e o TCLE encontra-se no apêndice B e apêndice C.

6.1 Desenho Experimental

6.1.1 Voluntários

Foram recrutados dois grupos de voluntários para esse estudo:

- Ciclistas recreativos ou semi-profissionais.
- Indivíduos fisicamente ativos

Os voluntários semi-profissionais foram denominados assim, pois participam de provas de ciclismo na região de Campinas e possuem um treinamento específico para o exercício do ciclismo, em provas de resistência ou de velocidade. Mas, são pessoas que não vivem deste tipo de atividade.

Os voluntários considerados fisicamente ativos realizam atividades físicas, pelo menos, duas vezes por semana. O tipo de atividade física que eles realizam não foi critério de exclusão no estudo e, portanto, neste grupo temos os mais variados tipos de atividade física, como natação, musculação, Kung fu, entre outros tipos.

No total, participaram do estudo 18 voluntários (9 em cada grupo), todos homens. Na *Tabela 6.1*, são apresentadas algumas características médias de cada grupo de voluntários.

Os voluntários realizaram quatro testes em dias diferentes, no mesmo período do dia, e em condições diferentes (descritas na *Seção 6.1.4*). Na *Figura 6.1*, temos um voluntário preparado para

Tabela 6.1: Caracterização dos dois grupos de voluntários que participaram do estudo.

Grupo	Idade(anos)	Peso(Kg)	Altura (cm)
Ciclistas	33	76	176
Desvio Padrão	7	9	6
fisicamente ativo	26	78	173
Desvio Padrão	5	12	7

a realização do teste (*Figura 6.1 A*) e um detalhe do arranjo óptico posicionado na perna (músculo vasto lateral) de outro voluntário (*Figura 6.1B*) .

6.1.2 Equipamento

O equipamento de NIRS utilizado neste experimento foi o CW6 (*Figura 3.8*) descrito na *Seção 3.3.2*. Foram criados dois arranjos ópticos para este experimento: Um colocado na região frontal (*Figuras 6.1A e 6.2*), entre os pontos Fp1 e Fp2 do sistema 10/20 do EEG (*Seção 3.2.2*) e outro no músculo vasto lateral da perna direita (*Figuras 6.1B e 6.3*). Ambos serão descritos na *Seção 6.1.3*. A taxa de aquisição deste estudo foi de 25 Hz.

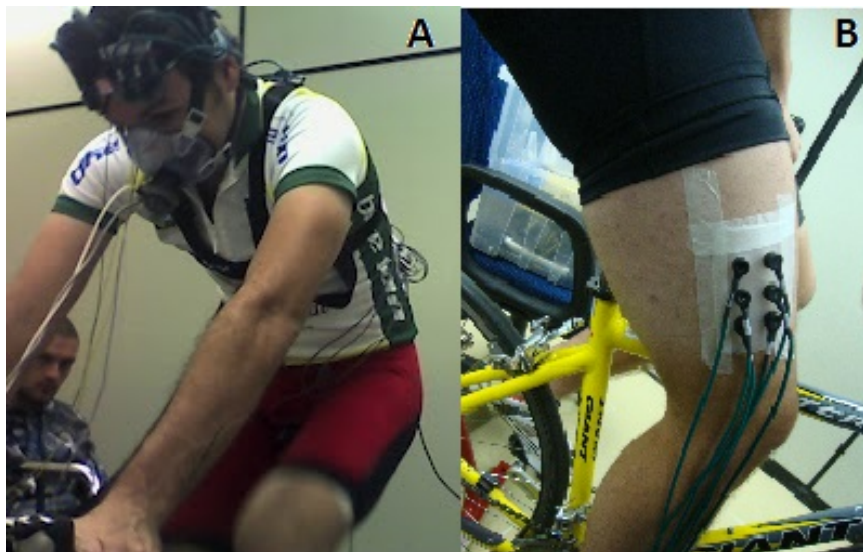


Figura 6.1: A) Voluntário pronto para o experimento. B) Detalhe do arranjo óptico posicionado na perna (músculo vasto lateral).

6.1.3 Arranjo óptico

Foram montados dois arranjos ópticos: um para a região frontal (*Figuras 6.1A e 6.2*), que ficava posicionado entre os pontos Fp1 e Fp2 (região da testa) do sistema 10/20 do EEG (*Seção 3.2.2*) e outro para a região muscular, que foi colocado no músculo vasto lateral da perna direita (*Figuras 6.1B e 6.3*). Abaixo apresentadas cada uma das geometrias com mais detalhes.

A escolha dos pontos Fp1 e Fp2 para o posicionamento do arranjo óptico frontal foi devido aos estudos, que têm associado a desoxigenação desta área (frontal), durante o exercício, como a

responsável pela regulação do "drive" motor central (SUBUDHI *et al.* (2009)). É possível também que esta área esteja associada à performance do exercício (EKKEKAKIS (2009)).

Arranjo óptico frontal

A geometria frontal (*Figura 6.2*) foi montada em torno de dois pontos do sistema 10/20 do EEG (*Seção 3.2.2*) que são o Fp1 e o Fp2. O ponto Fp1 é posicionado dentro do triângulo formado pelas fontes X_3 e X_4 e pelo detector O_7 . O ponto Fp2 é posicionado dentro do triângulo formado pelas fontes X_1 e X_2 e pelo detector O_3 .

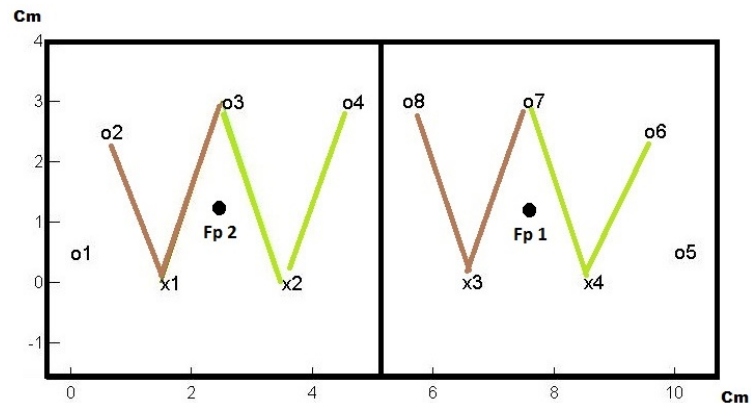


Figura 6.2: Geometria frontal usada nas aquisição do exercício físico, tanto na tarefa aberta quanto na fechada. As fontes X_1 e X_2 ficaram localizadas do lado direito e as fontes X_3 e X_4 ficaram localizadas do lado esquerdo. Os canais marcados na figura foram os utilizados na análise.

Com 2 fontes e 4 detectores para cada lado, num total de 4 fontes e 8 detectores para o arranjo total, foram usados nas análises, os canais destacados na *Figura 6.2*. Eles foram escolhidos por terem uma distância fonte-detector próxima de 3 cm, o que nos dá uma boa relação sinal-ruído.

Foram descartados canais, devido a distância fonte-detector ser muito longa (acima de 3,5 cm), o que nos dá sinais com nível de intensidade muito próximo do ruído, e distâncias curtas demais (menores de 1,5 cm), que acabaram saturando os detectores.

Abaixo, apresentados os canais utilizados na análise:

- Fonte X_1 ligada aos detectores O_2 e O_3 ;
- Fonte X_2 ligada aos detectores O_3 e O_4 ;
- Fonte X_3 ligada aos detectores O_7 e O_8 ;
- Fonte X_4 ligada aos detectores O_6 e O_7 .

Abaixo, são apresentados os canais descartados por terem sido saturados:

- Fonte X_1 ligada ao detector O_1 ;
- Fonte X_4 ligada ao detector O_5 ;

Abaixo, são apresentados os canais que ficaram próximos do nível de ruído, devido à distância muito longa, tendo sido descartados:

- Fonte X1 ligada ao detectores O4;
- Fonte X2 ligada aos detectores O1 e O2;
- Fonte X3 ligada aos detectores O5 e O6;
- Fonte X4 ligada ao detector O8.

Arranjo óptico muscular

A geometria da *Figura 6.3-A* foi montada sobre o músculo vasto lateral da perna direita (*Figura 6.3-B*). Na *Figura 6.1-B*, podemos ver o arranjo óptico montado sobre a perna de um voluntário. Para este arranjo, usamos três fontes e três detectores, com distância de 2,5cm entre a fonte e o detector. Os canais utilizados estão marcados na *Figura 6.3-A*.

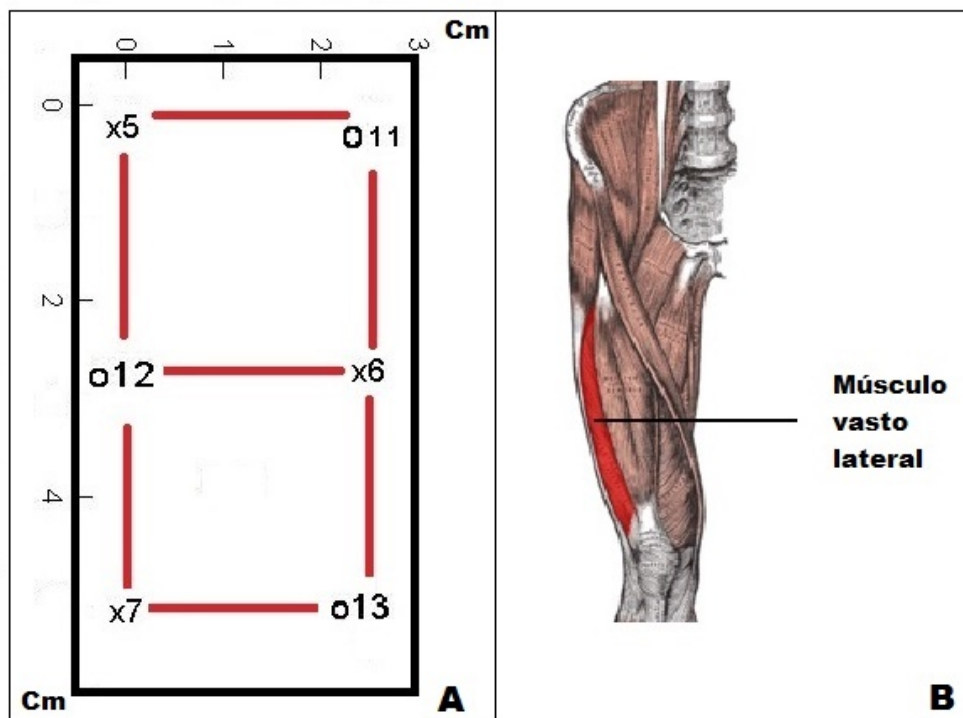


Figura 6.3: *A - Arranjo óptico muscular usado nas aquisição do exercício físico tanto na tarefa aberta quanto na fechada. Os "X" representam as fontes e os "O" representam os detectores. Os canais marcados foram utilizados nas análises. B - Músculos presentes na perna, detalhe do músculo Vasto Lateral onde é posicionado o arranjo óptico do NIRS. Figura retirada e adaptada de http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Vastus_lateralis_muscle.png*

Os canais gerados por essa geometria foram:

- Fonte X5 ligada aos detectores O11 e O12;
- Fonte X6 ligada aos detectores O11, O12 e O13;
- Fonte X7 ligada aos detectores O12 e O13;

6.1.4 Tarefas Aberta / Fechada e Condições do Teste

A tarefa realizada depende do grupo no qual o voluntário está inserido e são definidas como tarefa aberta ou tarefa fechada.

As tarefas foram realizadas em três condições diferentes: controle, com ingestão de cafeína e com ingestão de placebo. Os testes foram realizados com aproximadamente uma semana de diferença.

Os voluntários foram instruídos a não realizar exercícios físicos intensos e a evitar a ingestão de cafeína, álcool e estimulantes 24h antes da realização dos protocolos experimentais.

Todos os testes foram realizados durante o mesmo período do dia (turno matutino), em uma sala com ar condicionado e temperatura controlada (em torno de 21°C).

Para a realização dos testes foi utilizada uma bicicleta profissional de 18 marchas acoplada a um "computrainer", equipamento que é responsável pela administração da tração (ou carga) na roda traseira e pelo auxílio no controle da cadência do voluntário. O "computrainer" é usado para treinamento de ciclistas, pois permite a simulação de provas completas.

Os ciclistas mantiveram seus treinamentos normalmente tanto em volume quanto em intensidade durante os estudos e os voluntários fisicamente ativos também mantiveram suas atividades físicas normalmente.

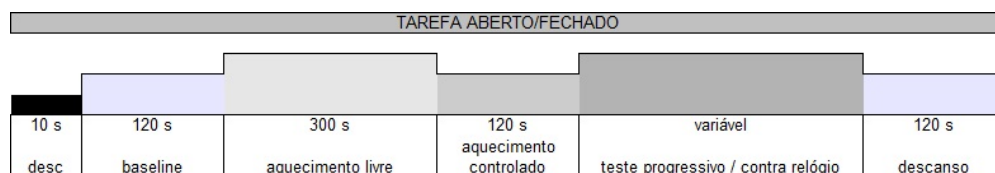


Figura 6.4: Esquema de uma aquisição completa para um teste aberto ou fechado. *baseline*(120 s), *aquecimento livre*(300 s), *aquecimento controlado* (120 s), a parte do teste que pode ser uma tarefa fechada ou aberta e o *descanso final* (120 s).

Na *Figura 6.4*, temos a representação de um protocolo experimental completo. Todos os protocolos possuem uma parte comum, que é:

- Estado basal (120 segundos);
- Aquecimento livre (300 segundos);
- Aquecimento controlado (120 segundos);
- Realização da tarefa aberta ou fechada (tem tempo variável);
- Recuperação (120 segundos).

A parte relacionada à recuperação ocorre após a realização da tarefa (aberta/fechada).

No período de estado basal ("baseline"), o voluntário fica montado na bicicleta de olhos fechados, na posição de pedalar e com os equipamentos posicionados. Nos dias em que foi realizada ingestão de cafeína ou placebo, o voluntário já estava durante o "baseline" sob o efeito da capsula ingerida (cafeína ou placebo). A ideia era ter a regulação de controle de todo o protocolo.

No período de aquecimento livre, o voluntário tem permissão para pedalar em qualquer cadência e com as marchas da bicicleta livres e com uma carga leve. Essa parte do protocolo é necessária para o voluntário não começar a realização do teste "frio", sem um aquecimento adequado dos músculos.

Após o período de aquecimento livre, há um período de aquecimento controlado. No aquecimento controlado, o voluntário começa com uma carga de 100 Watts e tem que manter a cadência entre 80 e 90 rpm com a marcha fixa (definida pelo pesquisador antes do teste). Este procedimento permite a adaptação do voluntário a um determinado ritmo para a realização do teste.

Após o aquecimento controlado, o voluntário realiza a tarefa (aberta ou fechada) e, no final (após o término da tarefa), o voluntário continua pedalando de forma tranquila para recuperação.

No aquecimento controlado, temos uma pequena diferença, dependendo da tarefa que o voluntário irá realizar. No caso do protocolo que contém a tarefa aberta, o segundo minuto do aquecimento controlado já conta como uma parte da tarefa aberta, diferentemente do protocolo, no qual temos a tarefa fechada, onde o aquecimento controlado não faz parte dela.

Tarefa aberta - Teste Progressivo

A tarefa aberta é assim chamada por não termos como precisar a duração do protocolo experimental. No caso em questão, realizamos uma tarefa aberta do tipo teste progressivo. O voluntário é encorajado verbalmente pelo avaliador durante o teste. O final do teste progressivo se dá quando o voluntário alcança a exaustão ou não consegue manter a cadência estipulada (entre 80 e 90 rpm). Na *Figura 6.5*, temos um esquema da tarefa aberta (teste progressivo).

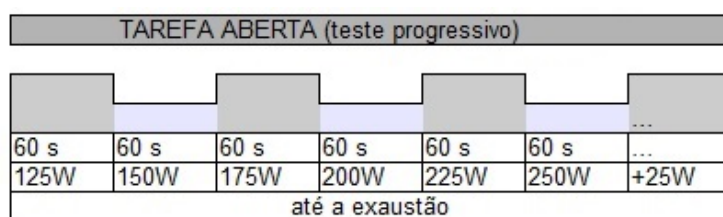


Figura 6.5: Esquema do exercício de tarefa aberta (Teste progressivo). Neste exercício o voluntário tem que realizar a tarefa até a exaustão. A exaustão é definida quando o voluntário não consegue manter a cadência entre 80 e 90 rpm.

O teste começa com uma potência de 100 Watts (segundo minuto do aquecimento controlado). Quando acaba o aquecimento controlado, a potência é aumentada para 125 Watts. Na sequência, ao final de cada minuto, a carga é aumentada em 25 Watts. O voluntário tem que manter uma cadência entre 80 e 90 rpm durante todo o teste. O teste termina quando o voluntário atinge o esforço total (totalmente cansado) ou fica mais de 5 segundos numa cadência abaixo de 80 rpm.

Tarefa fechada - Teste Contra Relógio

A tarefa fechada é assim chamada pois a duração do teste é definida por algum parâmetro. No caso da tarefa fechada incluída no presente trabalho, foi escolhido um teste contra o relógio em uma prova de 4km de distância. Neste tipo de tarefa, o voluntário tem que realizar a prova de 4 km no menor tempo possível. Na *Figura 6.6*, temos um esquema da tarefa fechada.

Condições dos testes

Os voluntários são pesados no primeiro dia de teste, e é realizado o teste progressivo (em ambos os grupos de voluntários). O peso deles é usado na confecção das cápsulas de cafeína/placebo para

TAREFA FECHADA (contra relógio de 4 Km)							
0.5 Km	1 Km	1.5 Km	2Km	2.5 Km	3 Km	3.5 Km	4 Km
menor tempo possível							

Figura 6.6: *Esquema do exercício de tarefa fechada (teste contra o relógio em uma prova de 4 Km). Neste tipo de exercício o voluntário realizar a prova de 4Km no menor tempo possível.*

uso posterior. Eles realizam os testes em três condições: controle, ingestão de cafeína e de placebo. A cafeína é manipulada em laboratório e colocada em uma cápsula, sendo a concentração de 6mg*Kg do voluntário.

Para efeito de comparação, um café expresso com 50ml tem aproximadamente 100 mg de cafeína. Assim sendo, um voluntário com 70 Kg toma uma cápsula de cafeína de 420 mg, o que equivale a aproximadamente 4 cafés expressos.

O placebo também é manipulado em laboratório, colocado em uma cápsula indistinguível da cápsula de cafeína, sendo composto por sacarose.

A ingestão das cápsulas de cafeína ou placebo se dá a aproximadamente uma hora do início do protocolo experimental. Assim que o voluntário chega, ele toma a cápsula (cafeína ou placebo) e é iniciado o posicionamento dos equipamentos para o protocolo experimental. Este, dura aproximadamente 1 hora, que é o tempo necessário para a absorção da cafeína pelo organismo.

Estas condições foram aplicadas aos protocolos experimentais e os tipos de tarefas, para cada grupo de voluntários, está descrito abaixo:

Os voluntários fisicamente ativos realizaram o protocolo experimental com as seguintes tarefas e condições:

- um protocolo de familiarização do voluntário com a tarefa aberta (teste progressivo);
- um protocolo experimental com uma tarefa aberta (teste progressivo) servindo como controle;
- um protocolo experimental com uma tarefa aberta (teste progressivo) com ingestão de placebo;
- um protocolo experimental com uma tarefa aberta (teste progressivo) com ingestão de cafeína.

Os ciclistas semi-profissionais realizaram os seguintes protocolos experimentais com as devidas condições:

- um protocolo experimental com uma tarefa aberta (teste progressivo);
- um protocolo experimental com uma tarefa fechada (teste contra relógio em uma prova de 4 Km) servindo como controle;
- um protocolo experimental com uma tarefa fechada (teste contra relógio em uma prova de 4 Km) com ingestão de placebo;
- um protocolo experimental com uma tarefa fechada (teste contra relógio em uma prova de 4 Km) com ingestão de cafeína.

Os testes foram realizados de forma cega, ou seja, os voluntários não sabiam quando estavam tomando cafeína ou placebo, e aconteceram em dias diferentes, num espaço de, aproximadamente uma semana.

6.2 Etapas da análise de dados

A análise de dados foi feita usando "scripts" próprios feitos no "software" Matlab e pode ser dividida em alguns passos descritos de forma resumida a seguir:

- Separação dos dados em canais frontais direitos (FD), canais frontais esquerdos (FE) e canais musculares (MUSC);
- Cálculo das concentrações dos cromóforos individuais de cada voluntário: Nas regiões frontais (HbO e HbR). Na região muscular (XHbO (HbO + MHbO) e XHbR (HbR + MHbR));
- Transformação dos dados em valores percentuais do teste;
- Cálculo das médias dos grupos para cada tipo de tarefa.

Primeiramente, separamos os dados em três grupos relacionados ao posicionamento do arranjo óptico: 1) na região frontal direita; 2) na região frontal esquerda e 3) na região muscular. Esta separação é necessária, pois os valores de DPF são diferentes para áreas musculares e cerebrais. Estes valores já foram publicados por exemplo em DUNCAN *et al.* (1995) entre outros.

Nas regiões frontais as concentrações são relativas somente à hemoglobina (HbO, HbR e HbT), diferentemente das regiões musculares nas quais temos a presença da mioglobina e da hemoglobina no músculo, assim sendo, as concentrações são dadas pela soma da concentração de hemoglobina com a concentração da mioglobina. Isso acontece devido à curva de absorção da mioglobina se sobrepor à curva de absorção da hemoglobina no intervalo do infravermelho próximo. Desta forma denominaremos as concentrações relativas a região muscular como: XHbO (HbO + MHbO), XHbR (HbR + MHbR) e XHbT (HbT + MHbT).

Logo após a separação dos dados, dividimos a análise em dois passos, independentemente da região onde estava posicionado o arranjo óptico (frontal direito/esquerdo ou muscular): 1) Análise por voluntário, na qual calculamos as concentrações de HbO e HbR; 2) média por grupo, quando realizamos as médias de todos os voluntários.

Calculamos as respostas hemodinâmicas médias para cada voluntário. Desta forma, temos o que chamamos resposta padrão da região muscular (RM), da região frontal direita (RFD) e da região frontal esquerda (RFE). Estes passos estão resumidos abaixo:

- Os dados de intensidade luminosa são filtrados por um filtro de Butterworth de terceira ordem com parâmetros: HPF(0.0) e LPF(0.5) para a região frontal e HPF(0.0) e LPF(0.4) para a região muscular;
- Usamos a MBLL com parâmetros de DPF (DPF frontal de 6,15 para 690 nm e 4,77 para 830 nm e DPF muscular de 6,51 para 690 nm e 5,86 para 830 nm) para calcular as concentrações de HbO e HbR de cada canal (valores retirados do artigo DUNCAN *et al.* (1995));

- Eliminamos os canais mais ruidosos;
- Calculamos a média dos canais restantes para termos a "resposta padrão" muscular, frontal direita e frontal esquerda para cada voluntário.

A exclusão dos canais ruidosos seguiu três critérios: 1) Inicialmente retiramos os canais que foram descartados e descritos na [seção 6.1.3](#); 2) Calculamos a relação sinal ruído (SNR) para cada voluntário para os cromóforos (HbO e HbR) em ambas as regiões (frontais e musculares). Canais com SNR acima do valor limiar médio de SNR, nos dois cromóforos, continuaram na análise. Caso um dos cromóforos tivesse um valor abaixo do valor limiar de SNR média todo o canal era excluído. 3) Inspeção visual dos canais restantes. Na [Tabela 6.2](#) são apresentados os valores de SNR para cada voluntário (Ciclistas e Fisicamente Ativos) nas duas regiões medidas (Frontal e Muscular) e a quantidade de canais usados após os três passos do critério de exclusão.

Tabela 6.2: Valores do limiar do SNR (SNR) e a quantidade de canais utilizados (QCU) para cada voluntário nas duas regiões medidas (Frontal e Muscular). Média ($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);

Voluntário	Ciclistas				Fisicamente Ativos			
	Músculo		Frontal		Músculo		Frontal	
	QCU	SNR	QCU	SNR	QCU	SNR	QCU	SNR
01	7	2,85	8	1,67	2	2,14	8	2,89
02	7	3,75	8	1,32	7	4,25	8	1,43
03	7	2,72	8	1,66	3	1,70	8	1,76
04	7	4,25	8	1,71	4	2,28	8	1,85
05	2	1,95	8	2,38	2	2,46	8	2,81
06	2	0,48	8	1,56	4	4,27	8	1,72
07	7	0,13	8	1,93	2	4,10	8	1,81
08	4	1,92	8	2,06	7	3,37	8	2,59
09	3	2,07	8	1,98	4	1,56	8	2,11
Média	5	2,2	8	1,8	4	3,3	8	2,1
erro	1	0,4	0	0,1	1	0,5	0	0,2

Na [Figura 6.7](#), temos um exemplo completo da aquisição de um protocolo experimental de um voluntário, onde é apresentada a resposta padrão para todas as regiões, em todos os estágios após o teste de exclusão dos canais.

- Separamos as partes relativas ao teste (progressivo ou contra relógio) de outras partes da aquisição ("baseline", aquecimento controlado, aquecimento livre e recuperação);
- Convertemos o tempo absoluto em percentual do teste;
- Calculamos a média para cada grupo.

As respostas dos testes foram convertidas de uma resposta em tempo absoluto para uma resposta percentual do teste. Cada ponto dos gráficos referentes às [Seções 6.3.1, 6.3.2, 6.3.3 e 6.3.4](#) é dado pela média de 10% do tempo total da tarefa. Isso foi realizado devido à diferença de tempo de teste de cada voluntário. Após o cálculo da "resposta padrão hemodinâmica" para cada voluntário,

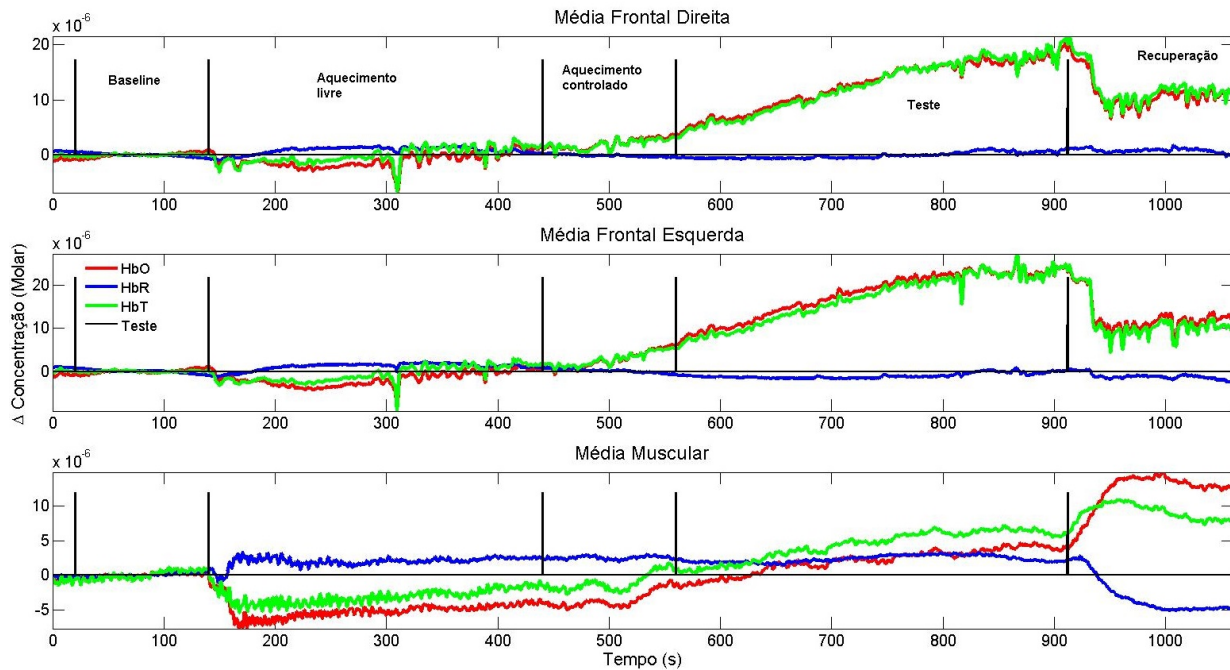


Figura 6.7: Exemplo de uma aquisição completa relacionada a um protocolo experimental para um voluntário, mostrando todos os estágios do protocolo realizado em tempo absoluto.

realizamos a média por grupo (o grupo vai depender do estudo realizado). Um resumo dos passos está descrito abaixo:

Uma vez calculadas as médias de cada grupo, dividimos a análise desta aplicação em quatro estudos diferentes apresentados abaixo:

1. Reprodutibilidade em testes progressivos (tarefa aberta) em voluntários fisicamente ativos (*Seção 6.3.1*);
2. Comparação entre voluntários ciclistas e fisicamente ativos em testes progressivos (tarefa aberta) (*Seção 6.3.2*);
3. Efeito da cafeína e placebo em voluntários fisicamente ativos em testes progressivos (tarefa aberta) (*Seção 6.3.3*);
4. Efeito da cafeína e placebo em voluntários ciclistas em testes contra relógio em provas de 4Km (tarefa fechada) (*Seção 6.3.4*).

6.3 Resultados relacionados aos estudos

6.3.1 Reprodutibilidade em testes progressivos (tarefa aberta) nos voluntários fisicamente ativos

Objetivo

Este estudo teve por finalidade verificar a reprodutibilidade dos dados de NIRS em voluntários fisicamente ativos durante a tarefa progressiva.

Voluntários

Participaram deste estudo nove voluntários do grupo fisicamente ativo. Foi possível separar os dados em dois grupos, relacionando-os ao dia em que foram realizados os testes. Assim temos:

- Dia 1 - Realização do protocolo experimental de controle para a familiarização com o protocolo experimental;
- Dia 2 - Realização do protocolo experimental de controle.

Resultados

Na *Tabela 6.3*, são apresentados os tempos dos testes dos voluntários nos dois dias e a diferença entre os resultados, bem como a diferença percentual entre os dias, em relação ao primeiro dia.

Tabela 6.3: *Tabela com os tempos de exercício dos voluntários em dias diferentes nas tarefas progressivas. Dia 1 - familiarização; Dia 2 - controle; tempo de duração dos testes em segundos; Média ($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);*

Voluntário	Dia 1 (seg)	Dia 2(seg)	Dia2 - Dia1(seg)	melhora percentual (%)
Vol. 1	410	401	-9	-2
Vol. 2	383	420	37	9
Vol. 3	401	410	9	2
Vol. 4	496	600	104	20
Vol. 5	325	350	25	7
Vol. 6	465	460	-5	-1
Vol. 7	420	405	-15	-3
Vol. 8	326	310	-16	-4
Vol. 9	350	389	39	11
Média	397	416	18	4
erro	19	27	12	2

Podemos observar que os tempos são próximos, com uma diferença média (18 ± 12) segundos, o que indica que os voluntários realizaram um esforço parecido em dias diferentes.

Observamos que o voluntário 4, obteve um desempenho muito diferente entre os dois dias. Esta diferença indicou uma melhor preparação entre os dias do teste e pudemos supor que no dia da familiarização (dia 1) o voluntário se cansou mais nos dois aquecimentos (livre mais controlado) do que no dia em que realizou o protocolo de controle (dia 2). Com a exclusão deste voluntário, a diferença média entre os dias caiu para (8 ± 8) segundos.

Na *Figura 6.8*, são apresentadas as variações nas concentrações médias de HbO, HbR e HbT, registradas na região frontal direita. Estas médias foram calculadas para os dois dias de experimento e levando em conta todos os voluntários.

Nestes gráficos, os dados estão em porcentagem do teste, devido à diferença de tempo nos testes. Quando olhamos para o tempo absoluto, esta diferença pode ser observada em *Tabela 6.3*.

Olhando para as médias dos grupos (*Figura 6.8*) dos canais posicionados na região Frontal direita, entre dias diferentes, foi possível observar que, no final do teste, as concentrações resultaram

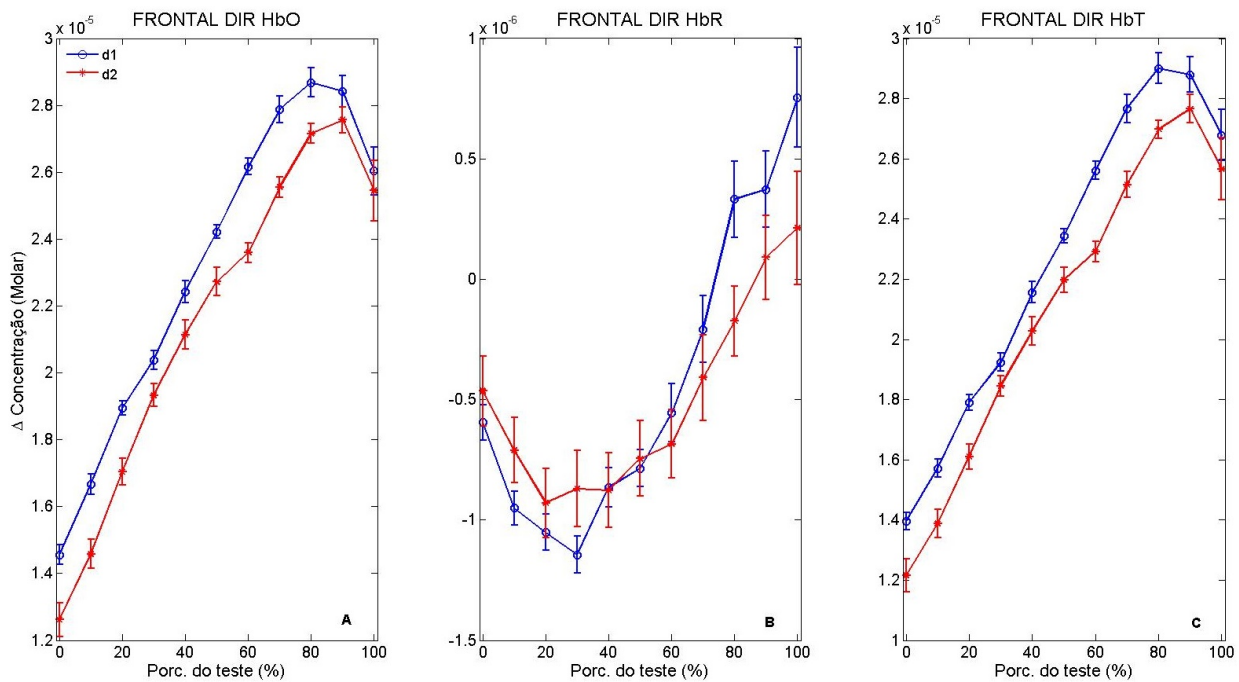


Figura 6.8: Resposta média obtidas nos canais frontais direitos em dias diferentes para todos cromóforos. HbO(A); HbR(B); HbT(C). Dia 1 (d1) - familiarização; Dia 2 (d2) - controle;

em valores próximos, para cada um dos cromóforos. Na Tabela 6.4, são apresentados os valores das concentrações no final da tarefa.

Tabela 6.4: Valores das concentrações de cada cromóforo, no final do teste, medidas na região frontal direita

Protocolo	HbO (μ M)	HbR(μ M)	HbT(μ M)
dia 1 (familiarização)	$26,0 \pm 0,7$	$0,7 \pm 0,2$	$26,7 \pm 0,8$
dia 2 (controle)	$25,4 \pm 0,9$	$0,2 \pm 0,2$	25 ± 1

Observamos também que existe um pico para a variação na concentração de HbO. Este pico pode indicar o momento no qual o voluntário está começando a desistir da realização da tarefa, pois a oxigenação na região começa a sofrer uma queda. Este comportamento foi visto nos dois dias. Este momento fica em torno de 80% da tarefa no protocolo de familiarização (dia 1) e no dia do teste controle por volta de 90% do teste.

Na Figura 6.9, são apresentadas as variações nas concentrações médias de HbO, HbR e HbT, registradas na região frontal esquerda. Estas médias foram calculadas para os dois dias de experimento levando em conta todos os voluntários.

Olhando para as médias dos grupos (Figura 6.9) dos canais posicionados na região frontal esquerda, entre os dias diferentes, observamos que, no final do teste, as concentrações possuem valores próximos para cada um dos cromóforos. Na Tabela 6.5 apresentamos os valores das concentrações, no final da tarefa dado semelhante ao observado para a região frontal direita.

Pode-se observar ainda que, assim como na região frontal direita, os dados da região frontal esquerda também apresentam um pico em HbO, que pode indicar o momento no qual o voluntário começa a desistir da realização da tarefa, pois a oxigenação na região tem uma queda. Este momento

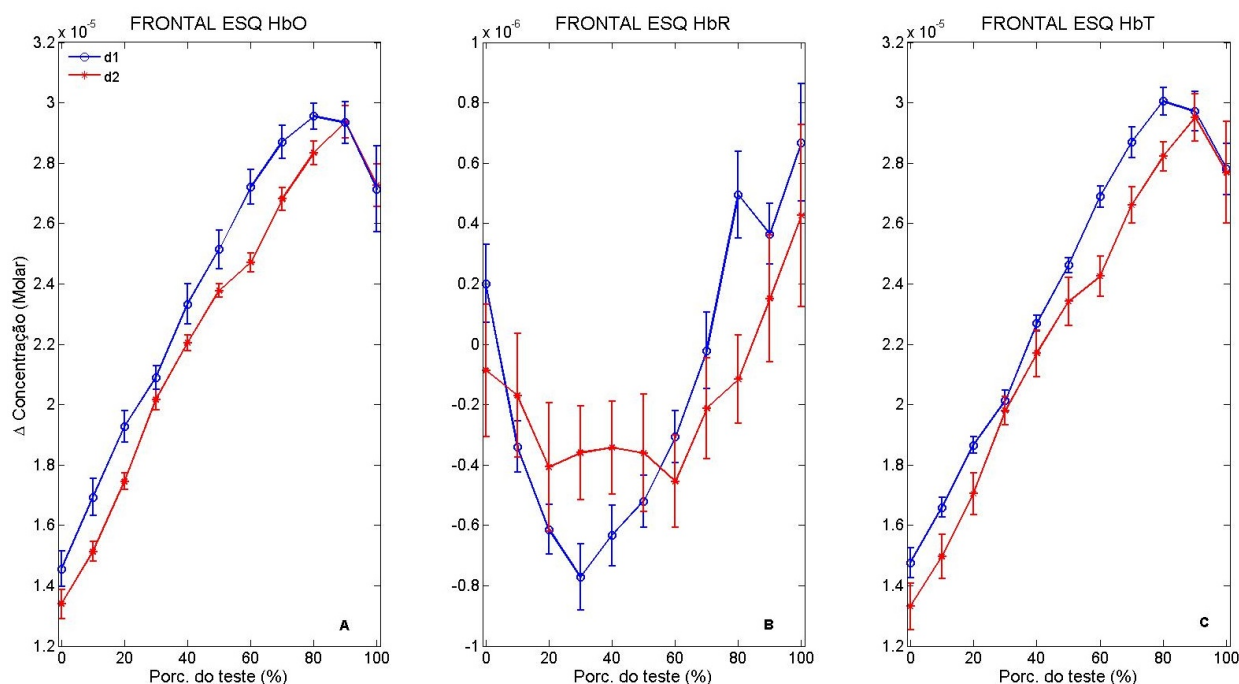


Figura 6.9: Resposta média obtida nos canais frontais esquerdos em dias diferentes para todos cromóforos. HbO(A); HbR(B); HbT(C). Dia1 (d1) - familiarização; Dia 2 (d2) - controle;

Tabela 6.5: Valores das concentrações, no final do teste, para cada cromóforo na região frontal esquerda.

Protocolo	HbO (μ M)	HbR(μ M)	HbT(μ M)
dia 1 (familiarização)	27 ± 1	$0,6 \pm 0,1$	$27,8 \pm 0,7$
dia 2 (controle)	$27,2 \pm 0,7$	$0,4 \pm 0,3$	27 ± 1

fica em torno de 80% no protocolo relacionado ao teste de familiarização (dia 1) e no dia do protocolo de controle por volta de 90% do teste, olhando para as curvas frontais esquerda nos dois dias.

Os picos observados para HbO acabaram se manifestando também nos dados de HbT (*Figuras 6.8 C e 6.9 C*)

Outro aspecto importante de ser notado é que os dados de HbO da região frontal direita crescem monotonicamente até o pico, sendo que os dados colhidos no primeiro dia (d1) apresentam valores sistematicamente superiores ao do segundo dia (d2) (*Figura 6.8 A*). Um comportamento semelhante é observado para o HbO obtido para a região frontal esquerda (*Figura 6.9 A*), sendo que neste caso são os dados do segundo dia(d2) que apresentam valores superiores aos do primeiro dia (d1).

Quanto aos dados de HbR, estes apresentam comportamento semelhante para as duas regiões frontais (*Figura 6.8B e 6.9B*). Ambos apresentam uma queda até próximo de 40% do teste, seguindo uma recuperação que supera o nível basal, sendo que estes comportamentos (queda e recuperação) são mais acentuados nos dados do primeiro dia (d1).

Na *Figura 6.10*, são apresentadas as variações das concentrações de XHbO, XHbR e XHbT, registradas na região muscular. Estas médias foram calculadas para os dois dias levando em conta todos os voluntários.

Olhando para as médias dos grupos dos canais posicionados músculo, entre dias diferentes,

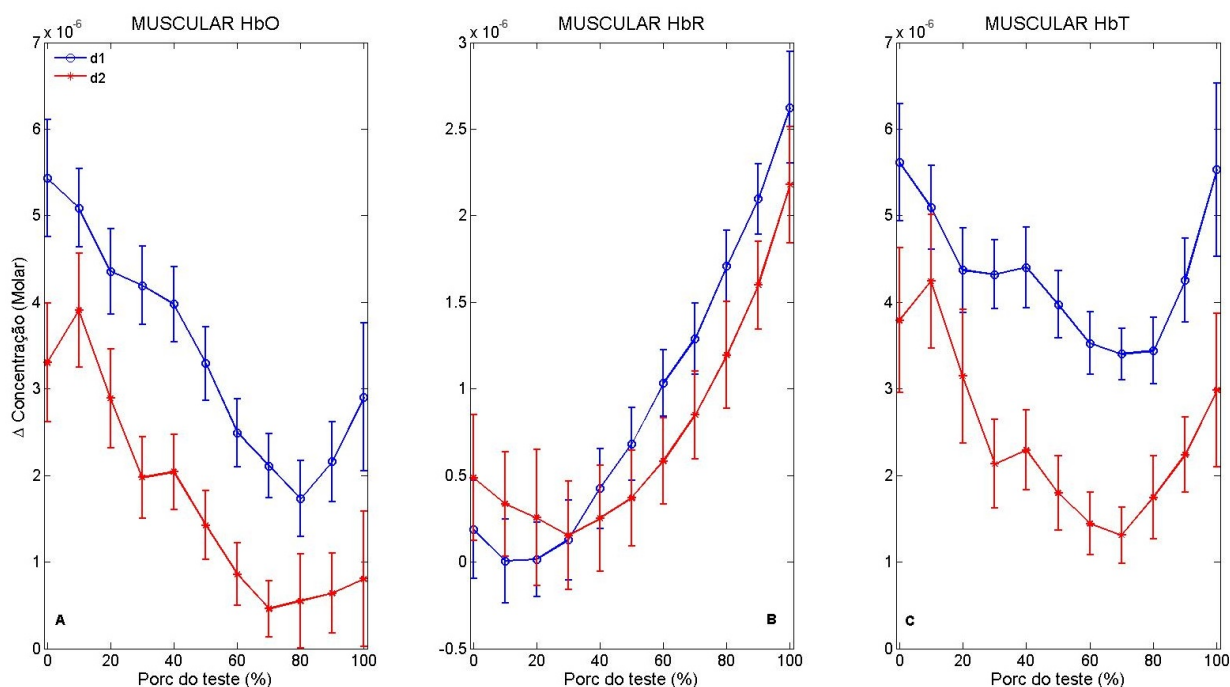


Figura 6.10: Resposta média obtida dos canais musculares em dias diferentes, para todos os cromóforos. HbO(A); HbR(B); HbT(C). Dia1 (d1) - familiarização; Dia 2 (d2) - controle;

podemos observar que no final do teste, também temos concentrações com valores próximos para cada um dos cromóforos. Os valores estão na *Tabela 6.6*.

Tabela 6.6: Valores das concentrações de cada cromóforo no final do teste, medidas para a região muscular.

Protocolo	XHbO (μ M)	XHbR(μ M)	XHbT(μ M)
dia 1 (familiarização)	$2,9 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,3$	5 ± 1
dia 2 (controle)	$0,8 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,8$

No caso do músculo, não observamos um pico relacionado à XHbO. Mas observa-se a tendência de queda durante quase todo o exercício e uma tendência de subida para o XHbR durante todo o exercício, após uma pequena queda inicial.

Podemos observar que as curvas de XHbO, XHbR e XHbT médias dos grupos têm um formato parecido para ambos as geometrias. Realizando testes de correlação entre os dias diferentes podemos observar que temos boas correlações, indicando que os formatos das curvas são parecidos em ambos os dias.

Na *Tabela 6.7*, podemos observar que temos boas correlações entre os cromóforos (HbO, XHbO, HbR, XHbR, HbT e XHbT) em dias diferentes dos voluntários.

Observa-se que as correlações entre os dias diferentes possuem valores médios relativamente altos. No caso de XHbO muscular, observamos duas correlações negativas para os voluntários 1 e 8. Se retiramos estes voluntários do cálculo, observamos uma correlação média muscular de $(0,82 \pm 0.05)$, o que melhora significativamente o valor apresentado na *Tabela 6.7*.

Após confirmar as correlações de cada cromóforo em dias diferentes, realizamos um teste de similaridade entre as curvas médias dos cromóforos em dias diferentes, de forma a tentar mostrar a

Tabela 6.7: Tabela com os valores das correlações entre dias diferentes, para cada um dos cromóforos. Média ($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);

Vol	Correlação Musc			Correlação FD			Correlação FE		
	XHbO	XHbR	XHbT	HbO	HbR	HbT	HbO	HbR	HbT
1	-0,4535	0,5488	0,1252	0,8150	-0,6213	0,8171	0,8062	-0,2029	0,8259
2	0,9626	0,8533	0,9692	0,9226	-0,0083	0,9885	0,9678	-0,33877	0,9343
3	0,9429	0,9320	0,9461	0,9948	0,9120	0,9955	0,9744	0,2915	0,9749
4	0,7625	0,7501	0,6940	0,1949	0,9631	0,5459	0,5626	0,9468	0,7875
5	0,7320	0,7189	0,8833	0,9037	0,0724	0,9465	0,8696	0,0184	0,9056
6	0,8594	0,9668	0,8621	0,9466	0,1981	0,99605	0,9788	0,5692	0,9780
7	0,6673	0,0754	0,6077	0,8692	0,7844	0,9238	0,7886	0,8071	0,8222
8	-0,1142	0,0824	0,8366	0,8645	0,9533	0,9396	0,9569	0,4297	0,9529
média	0,5	0,6	0,74	0,81	0,4	0,89	0,86	0,3	0,89
erro	0,1	0,1	0,09	0,09	0,2	0,05	0,05	0,1	0,02

reprodutibilidade dos dados. Desta forma calculamos a diferença percentual em relação ao primeiro dia usando a fórmula:

$$dp(pt) = \frac{|(\Delta C_{Hbx}(d_1) - \Delta C_{Hbx}(d_2))|}{|\Delta C_{Hbx}(d_1)|} \quad (6.1)$$

Na fórmula 6.1, temos que $dp(pt)$ representa o valor da diferença percentual dos dados em relação ao primeiro dia dependendo do percentual do tempo; $\Delta C_{Hbx}(d_1)$ representa as concentrações referentes a HbO, ou HbR ou HbT relativa ao primeiro dia; $\Delta C_{Hbx}(d_2)$ representa as concentrações referentes a HbO, ou HbR ou HbT relativa ao segundo dia. Para o valor escolhemos a mediana dos pontos do valor de dp para caracterizar a distância entre as curvas.

Na Tabela 6.8, apresentamos os valores relativos às distâncias porcentuais em relação ao primeiro dia para todos os cromóforos em suas respectivas regiões de medida. Pode-se observar que os valores de $dp(pt)$, independente do cromóforo, são próximos de zero.

Tabela 6.8: Distância porcentual entre as respostas hemodinâmicas médias em dias diferentes.

Arranjo óptico	$dp(pt)$ - HbO	$dp(pt)$ - HbR	$dp(pt)$ - HbT
Frontal direita	$0,061 \pm 0,003$	$0,24 \pm 0,04$	$0,070 \pm 0,003$
frontal esquerda	$0,055 \pm 0,003$	$0,5 \pm 0,3$	$0,061 \pm 0,003$
Muscular	$0,56 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,05$	$0,48 \pm 0,01$

Discussão

Primeiramente os voluntários realizaram os testes progressivos em tempos aproximados, apesar de realizarem as tarefas em dias diferentes, como visto na Tabela 6.3. O tempo médio foi de (397 ± 19) segundos no primeiro dia e (416 ± 27) segundos no segundo dia. Esta "coincidência" indica uma possibilidade na reprodutibilidade dos dados.

Nas regiões frontais, observou-se um valor máximo nas concentrações de HbO e HbT que podem indicar o ponto no qual o voluntário começa a desistir da tarefa. Este ponto máximo para o dia da

familiarização ocorreu por volta de 80 % e no dia do teste controle por volta de 90%. Esta diferença pode ter ocorrido devido a um melhor conhecimento do teste que o voluntário realizaria. Mas é interessante olhar a existência do pico máximo nos dois arranjos ópticos frontais.

Importante notar que, no final do teste, os valores das concentrações, são próximos para os dois dias, para todos os arranjos ópticos. Estes valores podem se vistos nas *Tabelas 6.4, 6.5 e 6.6*.

Nas regiões musculares podemos observar que apesar de um pouco diferentes as curvas tendem a ter o mesmo formato, o que pode ser observado pelos valores de correlação visto na *Tabela 6.7*.

Observando os valores das correlações para cada um dos cromóforos, para cada região, temos valores altos de correlação indicando uma boa relação entre os dias.

Olhando para a distância entre as curvas (*Tabela 6.8*) em dias diferentes, observamos que os valores são próximos de zero mostrando que as curvas tendem a ser "as mesmas" indicando a reprodutibilidade do exercício físico em tarefas abertas

Conclusão Parcial

Ao examinarmos a consistência entre as respostas hemodinâmicas das duas realizações dos protocolos, chegamos à conclusão de que as respostas hemodinâmicas são reprodutíveis em tarefa aberta (testes progressivos).

6.3.2 Comparação entre os voluntários ciclistas e fisicamente ativos em testes progressivos (tarefa aberta)

Objetivo

Este experimento visa comparar as respostas dos dados de NIRS em testes progressivos comparando os voluntários fisicamente ativos com voluntários ciclistas semi-profissionais.

Voluntários

Neste estudo, 18 voluntários (9 fisicamente ativos e 9 ciclistas semi-profissionais) realizaram testes progressivos no protocolo controle. Desta forma, definimos dois grupos de acordo com o tipo de voluntário. Os grupos são:

- Grupo 1 - Ciclistas semi-profissionais;
- Grupo 2 - Indivíduos fisicamente ativos.

Resultados

Na *Tabela 6.9*, apresentamos os tempos (em segundos) e a potência final máxima (em Watts) dos voluntários nos seus testes progressivos. Podemos observar que os voluntários realizaram os testes em tempos parecidos dentro do mesmo grupo.

Na média, os voluntários ciclistas realizaram os testes em aproximadamente (698 ± 22) segundos, ou seja, 11 minutos, com potência final média de (389 ± 9) Watts. Os voluntários fisicamente ativos

Tabela 6.9: Duração e potência final dos testes progressivos em voluntários fisicamente ativos e nos ciclistas semi-profissionais. Média ($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);

Vol	Ciclistas semi-profissionais		Voluntário fisicamente ativos	
	Duração do exercício (segundos)	Potência máxima (Wats)	Duração do exercício (segundos)	Potência máxima (Wats)
1	660	375	401	250
2	680	375	420	275
3	720	400	410	250
4	720	400	600	350
5	540	325	350	225
6	720	400	460	275
7	780	425	405	250
8	720	400	310	225
9	745	400	389	250
Média	698	389	416	261
Erro	22	9	27	12

realizaram os testes, na média, em aproximadamente (416 ± 27) segundos, ou seja, 7 minutos, com potência final média de (261 ± 12) Watts.

No *Figura 6.11*, são apresentadas as respostas obtidas com o arranjo óptico posicionado na região frontal direita dos dois grupos, para todos os cromóforos.

Pode-se observar que os voluntários ciclistas apresentam uma maior concentração final dos cromóforos em relação ao voluntários fisicamente ativos. Na *Tabela 6.10*, são apresentados os valores das concentrações no final do teste, os valores máximos de cada cromóforo e a porcentagem do teste

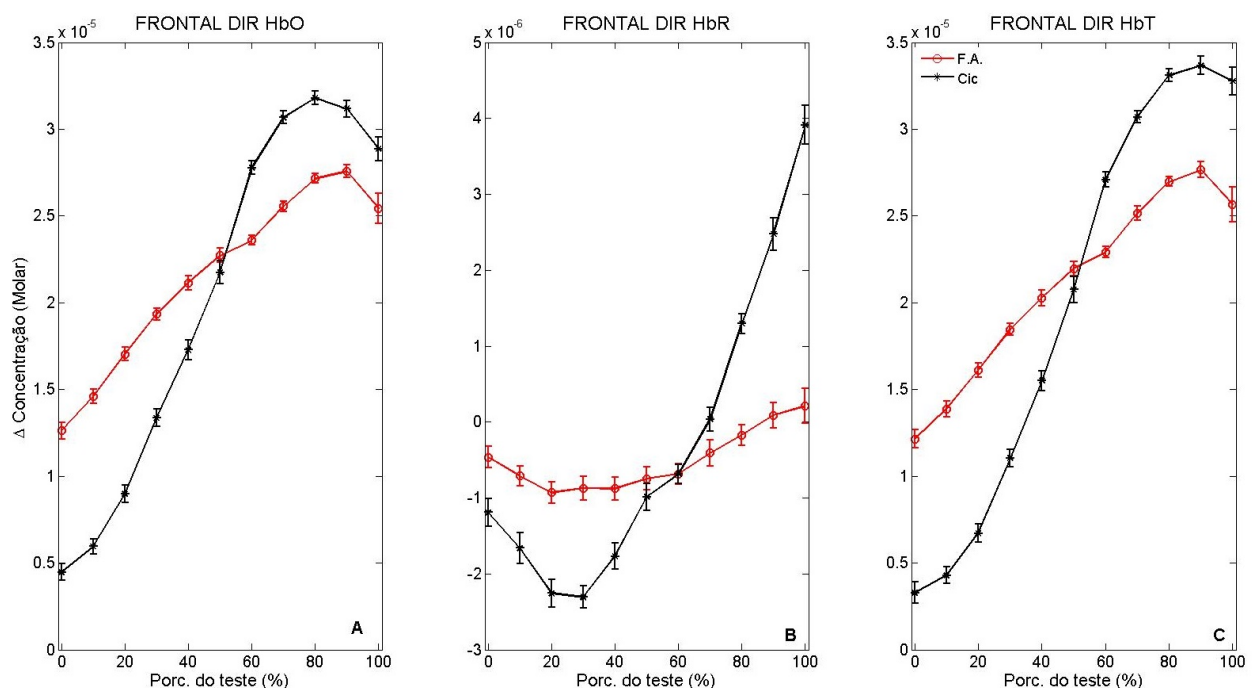


Figura 6.11: Cromóforos na região frontal direita em grupos de voluntários diferentes. A) HbO, B) HbR e C) HbT. F.A.- Fisicamente ativo; Cic - Ciclistas semi-profissionais

no qual temos o ponto máximo para cada cromóforo, para a região frontal direita.

Tabela 6.10: Valores dos cromóforos no final do teste, máximo do cromóforo e o valor da porcentagem do teste relacionado ao máximo do teste para a região frontal direita.

Cromoforo	Fisicamente ativo	Ciclista semi-profissional
HbO_{FINAL}	$(25,4 \pm 0,08)\mu M$	$(28,8 \pm 0,07)\mu M$
HbR_{FINAL}	$(0,02 \pm 0,02)\mu M$	$(3,9 \pm 0,2)\mu M$
HbT_{FINAL}	$(25 \pm 1)\mu M$	$(32,7 \pm 0,07)\mu M$
HbO_{MAX}	$(27,5 \pm 0,03)\mu M$	$(31,8 \pm 0,03)\mu M$
HbT_{MAX}	$(27,6 \pm 0,04)\mu M$	$(33,6 \pm 0,05)\mu M$
$HbO_{PorcMAX}$	90 %	80 %
$HbT_{PorcMAX}$	90 %	90 %

O pico máximo nas curvas de HbO pode indicar o momento em que a concentração, ou o fluxo sanguíneo, começa a cair. Esta queda, que pode ser vista também para o HbT, indicando que um menor fluxo de sangue chega na região. Este menor fluxo pode estar associada ao início da queda de rendimento do voluntário, indicando o momento no qual o voluntário começa a desistir da tarefa.

Observa-se que os dados dos voluntários fisicamente ativos têm um pico máximo em torno de 90% do teste enquanto que para os ciclistas o pico máximo ocorre em torno de 80%. Este resultado estaria indicando que os voluntários fisicamente ativos demoram mais para identificar que estão próximos à exaustão.

O ponto máximo do voluntário semi-profissional é anterior ao ponto máximo dos voluntários fisicamente ativos, o que pode indicar que apesar do voluntário semi-profissional saber que está chegando ao final do exercício, ele consegue manter a tarefa por mais tempo que os voluntários fisicamente ativos. De fato, a duração dos testes para o Grupo 1 foi consideravelmente maior do que para o Grupo 2.

Pelos gráficos apresentados na *Figura 6.12*, relacionados à geometria posicionada na região frontal esquerda, pode-se notar que os resultados são semelhantes aos da *Figura 6.11*.

Assim como nas respostas do arranjo óptico, da região frontal direita, são apresentados na *Tabela 6.11* os valores das concentrações na região frontal esquerda, no final do teste, no ponto máximo e o valor percentual relativo ao ponto máximo.

Cromoforo	Fisicamente ativo	Ciclista semi-profissional
HbO_{FINAL}	$(27 \pm 1)\mu M$	$(27,9 \pm 0,6)\mu M$
HbR_{FINAL}	$(0,4 \pm 0,2)\mu M$	$(31,8 \pm 0,2)\mu M$
HbT_{FINAL}	$(27,6 \pm 0,1)\mu M$	$(31,1 \pm 0,7)\mu M$
HbO_{MAX}	$(29,3 \pm 0,6)\mu M$	$(32,0 \pm 0,4)\mu M$
HbT_{MAX}	$(29,5 \pm 0,7)\mu M$	$(34,0 \pm 0,5)\mu M$
$HbO_{PorcMAX}$	90 %	80 %
$HbT_{PorcMAX}$	90 %	90 %

Tabela 6.11: Valores dos cromóforos no final do teste, máximo do cromóforo e o valor da porcentagem do teste relacionado ao máximo do teste para a região frontal esquerda.

Considerando os resultados apresentados em ambas as *Figura, 6.11 e 6.12*, observa-se que a

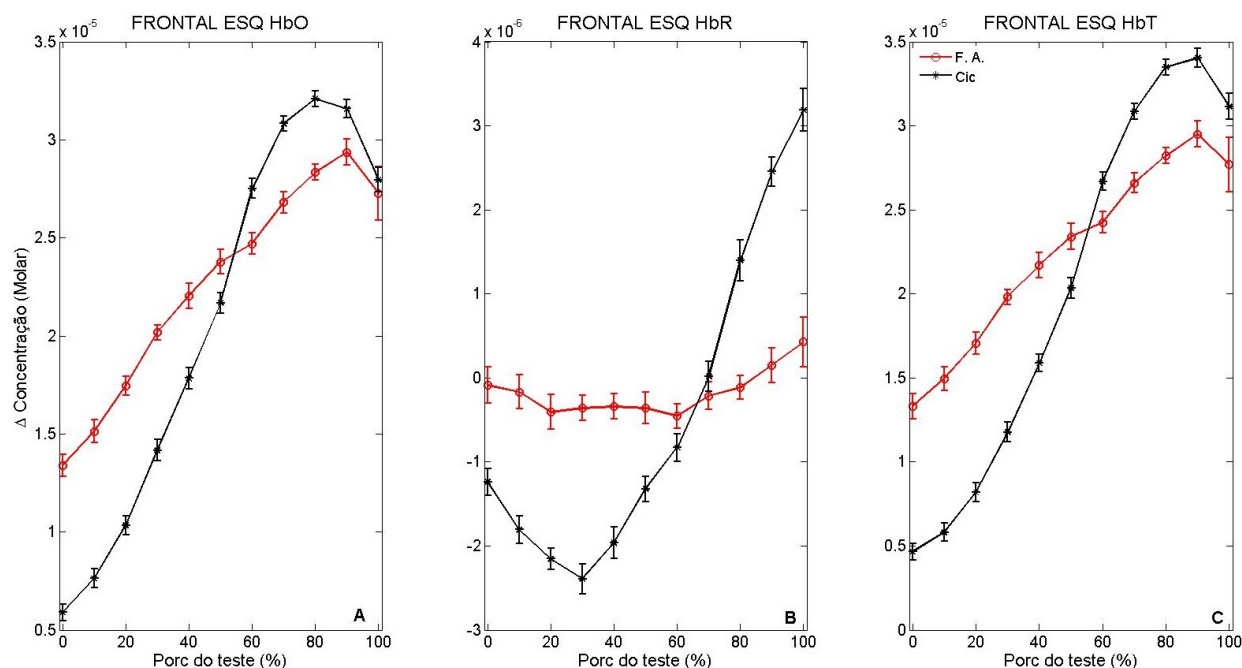


Figura 6.12: Resposta dos cromóforos na região frontal esquerda em grupos de voluntários diferentes. A) HbO, B) HbR e C) HbT. F.A.- Fisicamente ativo; Cic - Ciclistas semi-profissionais

amplitude das variações nas concentrações de HbO, HbR e HbT são bem maiores para o Grupo 1 do que para o Grupo 2.

Nos dados da região muscular (*Figura 6.13*) pode-se observar que as variações de concentração dos ciclistas apresentam uma queda maior em relação a XHbO e um aumento mais significativo em relação ao XHbR. Quanto ao XHbR, para os voluntários fisicamente ativos, temos uma resposta quase constante, diferentemente dos ciclistas que apresentam uma resposta crescente durante todo o exercício.

Na *Tabela 6.12*, apresentamos os valores finais para cada cromóforo, para os dois tipos de voluntários.

Tabela 6.12: Valores dos cromóforos no final do teste relacionado a região muscular.

Cromoforo	Fisicamente ativo	Ciclista semi-profissional
HbO_{FINAL}	$(0,2 \pm 0,7)\mu M$	$(-4 \pm 2)\mu M$
HbR_{FINAL}	$(2,4 \pm 0,3)\mu M$	$(2,3 \pm 0,5)\mu M$
HbT_{FINAL}	$(2,6 \pm 0,8)\mu M$	$(-1 \pm 2)\mu M$

As curvas relacionadas ao arranjo óptico muscular (*Figura 6.13*) não apresentam um pico nos cromóforos XHbO e XHbT, como é observado nos arranjos frontais esquerdo (*Figura 6.12*) e direito (*Figura 6.11*).

As curvas relacionadas ao cromóforo HbR apresentam uma forma bem característica para ambos os grupos de voluntários. As curvas de XHbR (*Figura 6.13B*), depois de uma queda inicial, tendem a ter um aumento de concentração até o final do teste. Este comportamento parece indicar um aumento do consumo de oxigênio no músculo, durante o exercício. Isto poderia indicar também que o débito cardíaco tem um limite de tal forma que o músculo, em um determinado momento, não

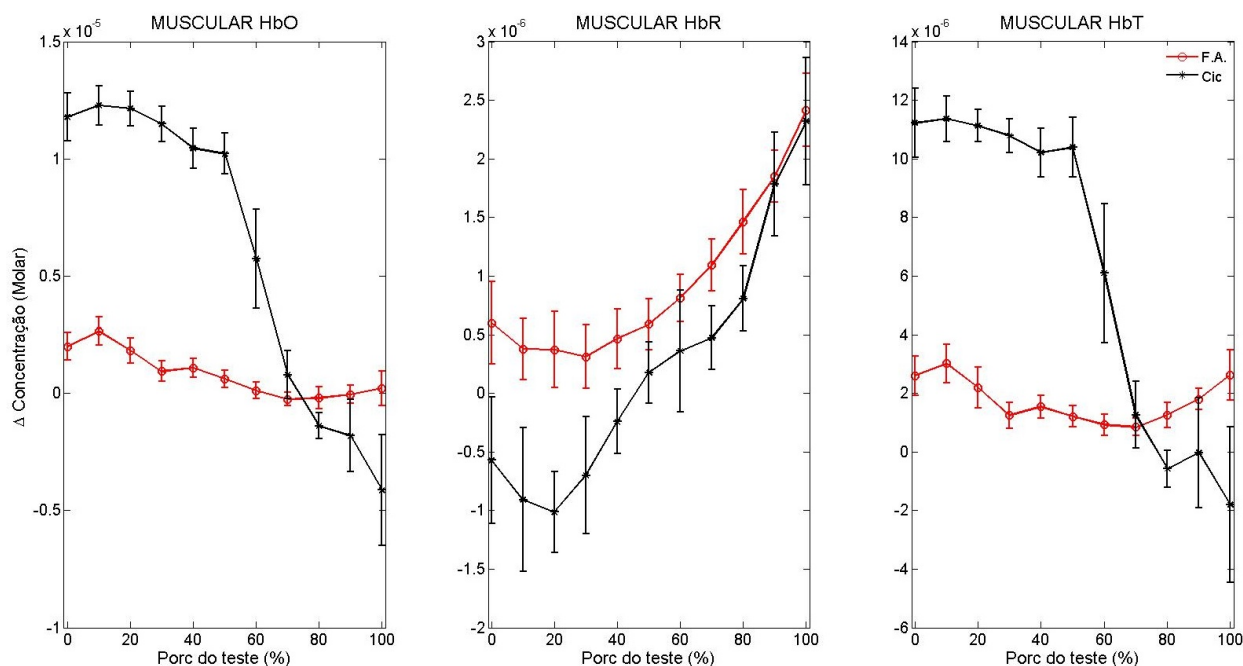


Figura 6.13: Resposta dos cromóforos na região muscular em grupos de voluntários diferentes. A) HbO, B) HbR e C) HbT. F.A.- Fisicamente ativo; Cic - Ciclistas semi-profissionais

conseguiria ter sangue oxigenado para manter o exercício.

Esta forma de olhar os gráficos musculares pode indicar que a teoria CAC realmente esteja correta. Mas, em contraponto, poderíamos supor que, caso o voluntário continuasse o exercício, as curvas de HbR continuariam a aumentar. Pelo CAC teríamos um platô no final do exercício, o que não foi observado.

Observamos que, no final do teste, as concentrações de cada cromóforo são maiores nos voluntários ciclistas em relação os voluntários fisicamente ativos. Podemos destacar também que as curvas de XHbO e XHbT, no casos dos voluntários fisicamente ativos, tendem em média a ter uma forma constante, diferentemente do caso dos voluntários ciclistas, em que uma apresentam queda acentuada dos cromóforos.

Uma suposição em relação aos dados é que a presença dos picos máximos das concentrações nas regiões frontais e sua ausência na região muscular, pode indicar uma disposição para a teoria da regulação central do esforço, em contraposição à teoria CAC. No CAC seria esperado um platô, ou um momento no qual o consumo de oxigênio fosse "constante". Este platô não se apresentou em nossos dados o que pode indicar uma preferência para a teoria da regulação central do esforço.

Discussão

Os voluntários realizaram o mesmo tipo de tarefa (aberta). Pudemos observar pelo tempo de exercício, que os ciclistas conseguiram manter a tarefa por mais tempo. Isto era esperado, pois os ciclistas (698 ± 22) segundos estão acostumados ao tipo de tarefa realizada, diferentemente dos voluntários fisicamente ativos (416 ± 27) segundos.

Um fator observado foi que, de certa forma, o conjunto de voluntários é bem homogêneo, pois se olharmos entre os voluntários de cada grupo, temos tempos e potências finais parecidas.

As curvas associadas aos arranjos frontais direito (*Figura 6.11*) e esquerdo (*Figura 6.12*), dos voluntários ciclistas, possuem formatos condizentes com o que era esperado para o tipo de exercício quando comparado aos voluntários fisicamente ativos. Interessante notar que no gráfico do HbR (*Figura 6.11 B* e *6.12 B*) temos um valor final de concentração bem mais intenso, para os ciclistas, quando comparamos com os voluntários fisicamente ativos. Isto poderia ser associado ao grau de treinamento do voluntário e por este suportar uma maior carga de exercício.

Uma forma clara de diferenciar estes grupos é em relação ao cromóforo HbR, pois as intensidades finais de cada grupo e o formato das curvas são bem distintos. Observando os comportamentos intra-grupos das curvas homodinâmicas estas mostram-se bastante semelhantes entre as regiões frontais direita e esquerda.

Ao comparamos as curvas musculares com a teoria CAC seria esperado um platô no final do teste, principalmente relacionado ao cromóforo HbR, o que não foi observado. O que encontramos foi que as curvas hemodinâmicas tendem a continuar subindo. O que impede a subida da curva seria o final do teste devido à exaustão do voluntário.

Conclusão Parcial

Quando comparamos as curvas hemodinâmicas associadas aos dois grupos encontramos diferenças. As diferenças mais características nas regiões frontais, associadas ao cromóforo HbR (*Figura 6.11 B* e *6.12 B*) principalmente quando olhamos para os valores finais de concentração do cromóforo.

6.3.3 Efeito da cafeína e de placebo, percebido como cafeína, em voluntários fisicamente ativos nos testes progressivos

Objetivo

Visamos verificar o efeito da cafeína e do placebo (percebido como cafeína) nas respostas hemodinâmicas associadas à região frontal (direita e esquerda) e muscular em testes progressivos, usando voluntários fisicamente ativos.

Voluntários

Os 9 voluntários fisicamente ativos realizaram o protocolo de teste progressivo (tarefa aberta) nas diferentes condições (controle, cafeína e placebo) descrito na *Seção 6.1.4*. Os protocolos foram realizados com aproximadamente 7 e 15 dias de diferença entre eles. Desta forma definimos os grupos como:

- Grupo 1 - Controle;
- Grupo 2 - Ingestão de placebo;
- Grupo 3 - Ingestão de cafeína.

Resultados

Na *Tabela 6.13*, são apresentados os tempos dos voluntários em cada uma das condições (controle, placebo e cafeína) em seus respectivos dias. Apresenta-se também a diferença das condições (placebo e cafeína) em relação ao protocolo controle, bem como a porcentagem de melhora de performance em relação ao protocolo controle.

Tabela 6.13: *Duração do teste dos voluntários fisicamente ativos em testes progressivos nas diferentes condições. Nos grupos cafeína e placebo: Duração do teste em segundos / diferença em relação ao teste controle em segundos (porcentagem de melhora %). Média($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);*

Vol	Controle	Placebo		Cafeína	
	tempo(seg)	tempo(seg)	dif. (%) (seg (%))	tempo (seg)	dif. (%) (seg (%))
1	401	420	19(4%)	427	26 (6%)
2	420	450	30(6%)	518	98 (18%)
3	410	600	190(31%)	608	198(33%)
4	600	540	-60(-11%)	600	0(0%)
5	350	353	3(0,8%)	315	-35(-0,11%)
6	460	480	20(4%)	496	36(7%)
7	405	480	75(15%)	490	85(17%)
8	310	260	-50(-19%)	395	85(21%)
9	389	405	16(4%)	420	31(7%)
média	416	443	27(4%)	474	58(12%)
erro	27	33	24(4%)	31	22(3%)

Na *Tabela 6.14*, são apresentadas as potências finais dos testes de cada voluntário, para cada condição de protocolo.

Tabela 6.14: *Potência final do teste para cada condição para cada voluntário. Média($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);*

Vol.	Controle	Placebo	Cafeína
	Potência(Wats)	Potência(Wats)	Potência(Wats)
1	250	275	275
2	275	275	300
3	250	350	350
4	350	325	350
5	225	225	225
6	275	300	300
7	250	300	300
8	225	200	250
9	250	250	275
média	261	278	292
erro	12	15	13

Na *Figura 6.14*, vemos os gráficos dos resultados obtidos através do arranjo óptico posicionado na região frontal direita.

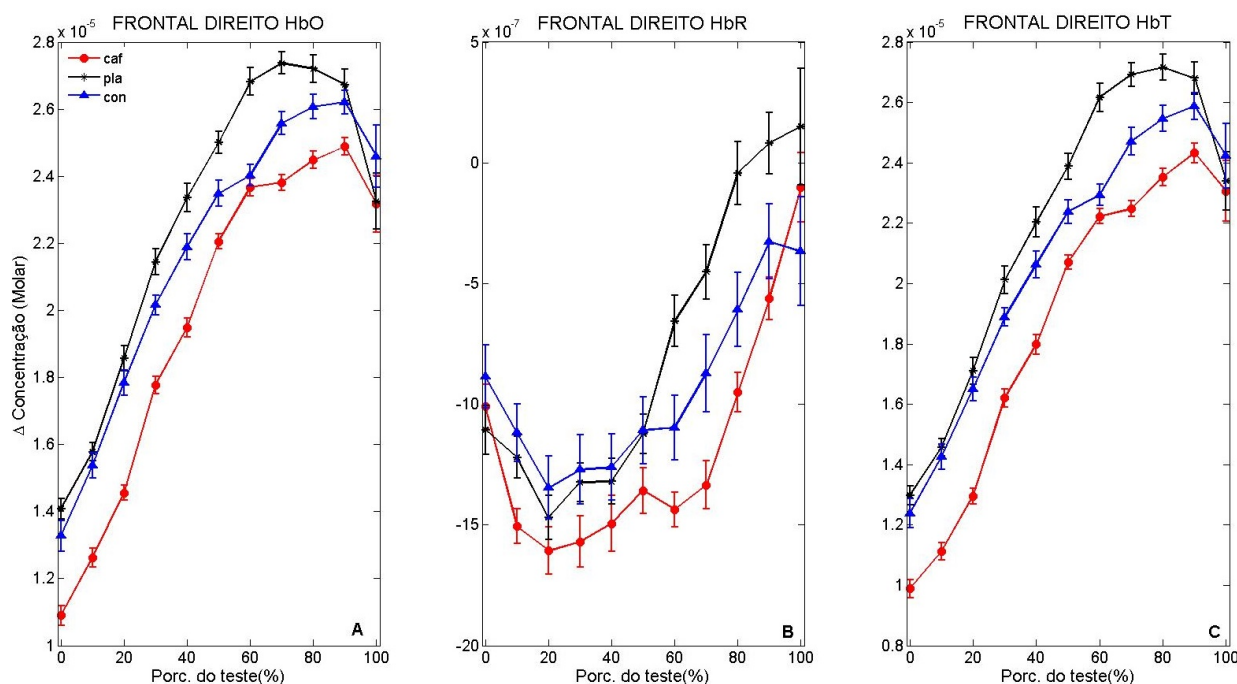


Figura 6.14: Concentrações dos cromóforos em relação ao arranjo óptico posicionado na região frontal direita nas diferentes condições. A) HbO, B) HbR e C) HbT. caf- cafeína; pla - placebo; con- controle;

Olhando para o gráfico referente ao cromóforo HbO (*Figura 6.14A*), observamos que a curva relacionada ao protocolo com a ingestão de cafeína tem uma intensidade menor que as curvas relacionadas a ingestão de placebo e controle. Em relação ao final do teste, podemos observar que as intensidades estão próximas (ver *Tabela 6.15*) e o pico máximo ocorre por volta dos 90% do teste para as condições controle e cafeína e por volta dos 70 % para o placebo.

Quanto ao gráfico relacionado ao cromóforo HbR (*Figura 6.14B*), observamos que as curvas não têm uma amplitude muito grande (entre -0,20 a 0,05 μM), mas têm um aspecto que apresenta uma queda inicialmente e por volta dos 20% do teste apresenta um aumento das concentrações. Este padrão é independente do tipo de voluntário (como visto na *Seção 6.3.2*). Assim como no caso do HbO, a curva que apresenta a menor intensidade está relacionada ao protocolo no qual foi ingerido cafeína.

As curvas relacionadas ao cromóforo HbT (*Figura 6.14C*) tendem a se comportar como as curvas relacionadas ao cromóforo HbO.

Na *Tabela 6.15*, são apresentados os valores no final do teste, no ponto de máximo das curvas e o valor da porcentagem relacionada ao ponto de máximo, para cada cromóforo relacionado ao arranjo óptico, posicionado na região frontal direito.

Na *Figura 6.15*, pode-se observar o comportamento das concentrações dos cromóforos da posição frontal esquerda para cada condição (controle, placebo e cafeína). Do mesmo modo que as curvas da região frontal direita, as curvas relacionadas ao arranjo frontal esquerdo mantém o mesmo padrão para ambos os cromóforos.

Assim também para o cromóforo HbO (*Figura 6.15A*), temos que as curvas de todas condições ficaram bem próximas, não sendo possível destacar nenhuma das condições, mas podemos observar que a curva com a condição cafeína possui um valor final médio maior em relação às outras condições

Tabela 6.15: Valores dos cromóforos no final do teste, máximo do cromóforo e o valor da porcentagem do teste relacionado ao máximo do teste, para a região frontal direita.

Cromoforo	Controle	Placebo	Cafeína
HbO_{FINAL}	$(24,5 \pm 0,9)\mu M$	$(23,2 \pm 0,8)\mu M$	$(23,2 \pm 0,8)\mu M$
HbR_{FINAL}	$(-0,3 \pm 0,2)\mu M$	$(0,1 \pm 0,2)\mu M$	$(-0,1 \pm 0,1)\mu M$
HbT_{FINAL}	$(24 \pm 1)\mu M$	$(23,9 \pm 0,9)\mu M$	$(23 \pm 1)\mu M$
HbO_{MAX}	$(26,20 \pm 0,03)\mu M$	$(27,30 \pm 0,03)\mu M$	$(24,80 \pm 0,03)\mu M$
HbT_{MAX}	$(25,80 \pm 0,04)\mu M$	$(27,10 \pm 0,04)\mu M$	$(24,30 \pm 0,03)\mu M$
$HbO_{PorcMAX}$	90 %	70 %	90 %
$HbT_{PorcMAX}$	90 %	80 %	90 %

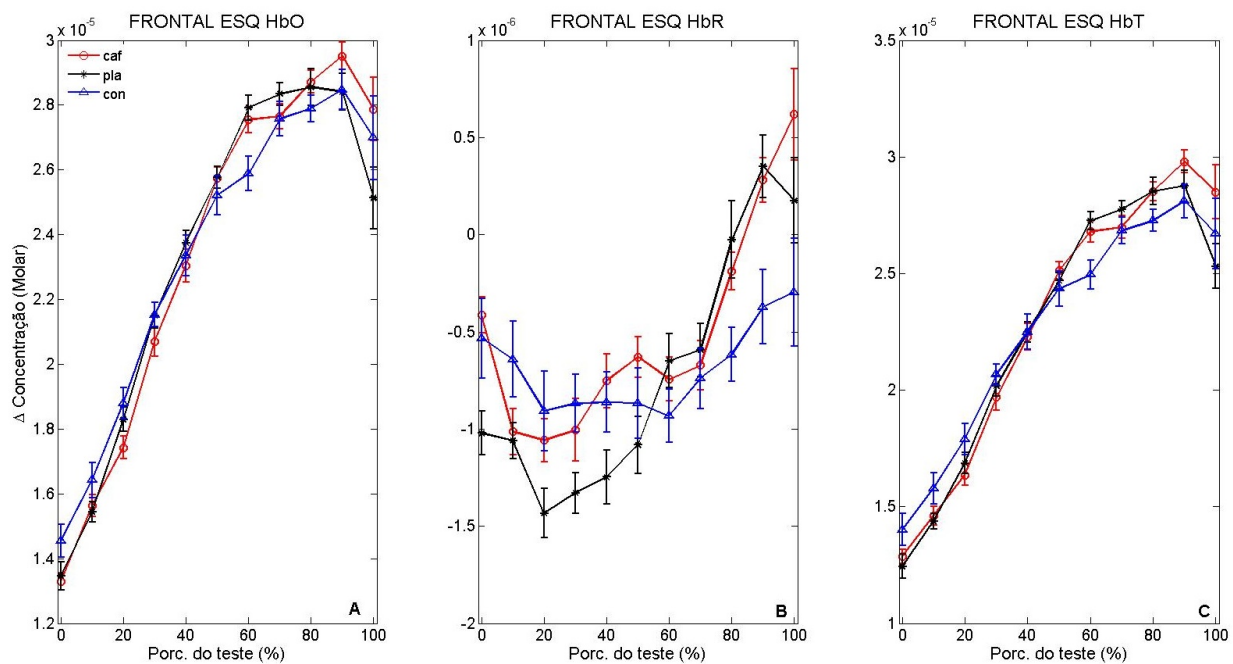


Figura 6.15: Concentrações dos cromóforos em relação ao arranjo óptico posicionado na região frontal esquerda nas diferentes condições. A) HbO , B) HbR e C) HbT . caf- cafeína; pla - placebo; con- controle

(ver Tabela 6.16). As porcentagens do teste relacionadas ao máximo da concentração para cada condição foram: 90% para as condições controle e cafeína e 80% para o condição placebo.

Para o HbR (Figura 6.15B), observa-se que a condição de ingestão de cafeína apresenta uma maior concentração final, quando comparada com as outras condições (ver Tabela 6.16).

As concentrações de HbT (Figura 6.15C) tendem a se comportar como a curva relacionada ao cromóforo HbO .

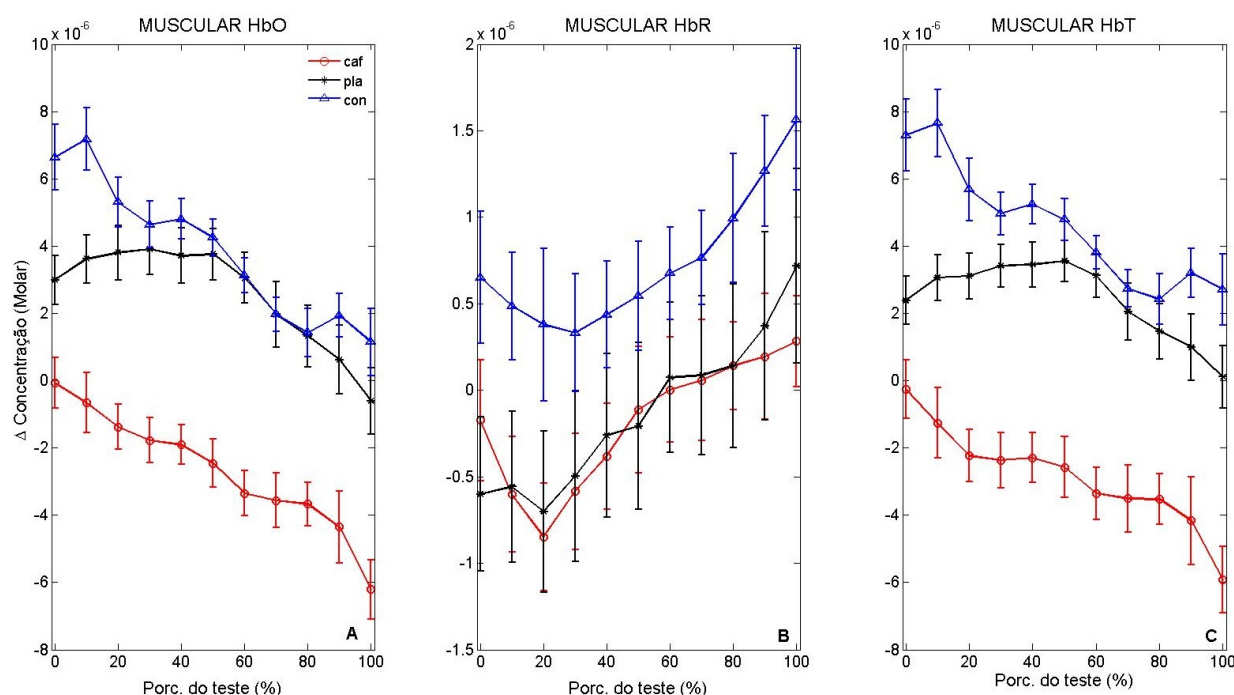
Na Tabela 6.16, são apresentados os valores das concentrações, no final do teste, no ponto de máximo das curvas e o valor da porcentagem relacionada ao ponto de máximo para cada cromóforo, para o arranjo posicionado na região frontal esquerda.

Na Figura 6.16, são apresentadas as concentrações dos cromóforos nas condições diferentes (controle, placebo e cafeína) com o arranjo óptico posicionado na região muscular.

Na curva relacionada ao cromóforo $XHbO$ (Figura 6.16A), pode-se observar que a curva referente

Tabela 6.16: Valores dos cromóforos no final do teste, máximo do cromóforo e o valor da porcentagem do teste relacionado ao máximo para a região frontal esquerda.

Cromóforo	Controle	Placebo	Cafeína
HbO_{FINAL}	$(26 \pm 1)\mu M$	$(25,1 \pm 0,9)\mu M$	$(27,8 \pm 0,9)\mu M$
HbR_{FINAL}	$(-0,2 \pm 0,2)\mu M$	$(0,1 \pm 0,2)\mu M$	$(0,6 \pm 0,2)\mu M$
HbT_{FINAL}	$(26 \pm 1)\mu M$	$(25,3 \pm 0,9)\mu M$	$(28 \pm 1)\mu M$
HbO_{MAX}	$(28,40 \pm 0,06)\mu M$	$(28,50 \pm 0,05)\mu M$	$(29,50 \pm 0,04)\mu M$
HbT_{MAX}	$(28,10 \pm 0,07)\mu M$	$(28,70 \pm 0,06)\mu M$	$(29,70 \pm 0,04)\mu M$
$HbO_{PorcMAX}$	90 %	80 %	90 %
$HbT_{PorcMAX}$	90 %	90 %	90 %

**Figura 6.16:** Concentrações em relação ao posicionamento da geometria na região muscular em relação as condições dos testes. A) $XHbO$, B) $XHbR$ e C) $XHbT$. caf- cafeína; pla - placebo; con- controle

à ingestão de cafeína tem intensidade menor que as de placebo e controle. Neste caso, não observamos uma curva com o formato de U invertido, registrado nas curvas relacionadas às regiões frontais. Aqui temos uma queda do cromóforo.

Nos gráficos relacionados ao cromóforo $XHbR$ (Figura 6.16B), pode-se observar que as curvas têm uma subida constante até o final do testes, após um decréscimo inicial. Observa-se que, de certa forma, a curva relacionada com a cafeína tem intensidade final menor que aquelas de placebo e controle.

Temos uma maior concentração na condição controle, ou seja, uma menor desoxigenação do tecido muscular, quando comparado com as condições envolvendo a ingestão de cafeína e placebo. Na Tabela 6.17, são apresentados os valores finais da concentração do teste.

A curva associada ao cromóforo $XHbT$ (Figura 6.16C) tende a ter respostas parecidas com as curvas do cromóforo $XHbO$.

Na *Tabela 6.17*, são apresentados os valores dos cromóforos para cada condição no final do teste relacionada a região muscular.

Tabela 6.17: *Valores dos cromóforos no final do teste relacionada a região muscular.*

Cromoforo	Controle	Placebo	Cafeína
$XHbO_{FINAL}$	$(1, 1 \pm 0, 9)\mu M$	$(-0, 6 \pm 0, 9)\mu M$	$(-6, 2 \pm 0, 8) \mu M$
$XHbR_{FINAL}$	$(1, 5 \pm 0, 4)\mu M$	$(0, 7 \pm 0, 5)\mu M$	$(0, 2 \pm 0, 2)\mu M$
$XHbT_{FINAL}$	$(2 \pm 1)\mu M$	$(0, 1 \pm 0, 9)\mu M$	$(-5, 9 \pm 0, 9)\mu M$

Discussão

Inicialmente podemos observar pelas *Tabelas 6.13 e 6.14* que:

- No protocolo controle, os voluntários realizaram o teste progressivo em um tempo médio de (416 ± 9) segundos com potência final média de (261 ± 4) Watts.
- No protocolo placebo (percebido como cafeína), os voluntários realizaram o teste em um tempo médio de (443 ± 11) segundos com potência final média de (278 ± 5) Watts.
- A diferença de duração de teste entre as condições (controle e placebo) foi de (27 ± 11) segundos, ou seja, na média temos uma melhora de 4% na duração do teste;
- No protocolo cafeína, os voluntários realizaram o teste em um tempo médio de (474 ± 10) segundos, com potência média final de (292 ± 5) Watts.
- A diferença de duração de teste entre as condições (controle e cafeína) foi de (58 ± 7) segundos ou seja, tivemos uma melhora 12%.

Destes dados, pode-se verificar que a duração do teste é maior quando o voluntário ingere a cápsula de cafeína (melhora de 12% em relação ao protocolo de controle), seguido pela ingestão de placebo (melhora de 4% em relação ao protocolo de controle) e pelo protocolo controle, ou seja, pode-se dizer que a ingestão de cafeína tem um efeito na duração do exercício, implicando no aumento da persistência dos voluntários.

O mesmo pode-se dizer quanto à potência final dos testes, que seguiu a mesma relação apresentada pela duração do protocolo. A potência final é regulada pela duração do teste, uma vez que, quanto mais o voluntário permanece no teste, maior é a carga a qual ele é submetido. Pelos tempos relacionados às condições dos testes, podemos dizer que temos uma melhora na duração deles. As *Tabelas 6.13 e 6.14*, indicam que a suplementação de cafeína pode melhorar o desempenho dos voluntários, ou seja, a ingestão de cafeína pode melhorar o desempenho em exercícios. Mas, o que a cafeína causa? Estudos mostram que a performance melhora em exercícios do tipo fechado (teste progressivo) alterando a percepção da exaustão (HOGERVORST *et al.* (2008)).

A partir destes resultados, podemos colocar algumas questões. Esta melhora da duração do teste seria efeito da cafeína no sangue do voluntário? Em relação ao placebo, podemos dizer que a melhora deve-se ao motivo de que o voluntário acredita que está tomando cafeína em vez do placebo. Quanto às concentrações dos cromóforos (HbO, HbR e HbT) nas regiões dos arranjos ópticos, o que

encontramos? Hemodinamicamente, nas regiões frontais e musculares, quais mudanças ocorrem em relação ao protocolo controle?

Estudos anteriores usando o NIRS para medir a hemodinâmica cerebral e muscular em testes progressivos reportaram um contínuo decréscimo no cromóforo HbO na região muscular e em uma curva em forma de "U" invertido na região cerebral (RUPP e PERREY (2008)).

Nas *Figuras 6.14 e 6.15*, observamos as respostas hemodinâmicas associadas às tarefas abertas (teste progressivo) nas posições frontal direita e esquerda, respectivamente, para cada condição (controle, placebo e cafeína). Pode-se observar que as curvas mantêm um certo comportamento independente da condição do protocolo realizado (controle, placebo e cafeína). Estes padrões podem ser vistos também nas *Seções 6.3.1 e 6.3.2*, assim como no artigo (RUPP e PERREY (2008)).

Na *Seção 6.3.1*, chegamos à conclusão de que os testes são reproduzíveis, realizando o mesmo protocolo controle, em dias diferentes e na *Seção 6.3.2* comparamos voluntários diferentes (fisicamente ativos x ciclistas semi-profissionais) pelo mesmo protocolo controle. Nas duas formas, o formato da curva se mantém para o tipo de tarefa realizada, no caso, um teste progressivo (tarefa aberta).

A área do encéfalo responsável pela execução da atividade motora é o córtex motor primário. Então, por que medir a região frontal (relacionada aos pontos Fp1 e Fp2, do sistema 10/20 do EEG)? Estudos têm associado a desoxigenação desta área (frontal), durante o exercício, como a responsável pela regulação do "drive" motor central (SUBUDHI *et al.* (2009)). É possível que esta área esteja associada também à performance do exercício (EKKEKAKIS (2009)).

Além disto, esta área é conhecida como a região responsável pelo planejamento do movimento, pela tomada de decisão e pelo planejamento de estratégias (PERREY *et al.* (2010)). Comparando as tabelas referentes à região frontal direita (*Tabela 6.15*) e frontal esquerda (*Tabela 6.16*), nos valores máximos de concentração e concentração final, temos uma melhor resposta do lado esquerdo.

Na região muscular, podemos observar uma queda da concentração de XHbO associada ao exercício e um aumento da concentração de XHbR durante o exercício. Este aumento da concentração de XHbR em seu limite poderia indicar o momento de finalização do teste.

No Modelo CAC, neste momento, todas as unidades motoras atuam de forma a preservar o músculo, assim, a tarefa chegaria ao fim. O problema neste modelo é que, inicialmente, teríamos um platô quando nos aproximássemos do final do exercício, o qual não aconteceu, apesar dos gráficos mostrarem uma tendência de subida, caso os voluntários conseguissem manter o exercício.

No modelo de regulação central do esforço, poderíamos associar a chegada do final do exercício com o pico apresentado no cromóforo XHbO nas regiões frontais. Este indício acionaria as regiões frontais (devido à queda da oxigenação do tecido), que enviaria sinais ao músculo para a finalização do movimento.

Conclusão Parcial

Os voluntários têm um aumento de performance quando ingerem cafeína ou placebo. Esta melhora pode ser verificada pela *Tabela 6.13*, onde vemos os tempos de exercício em cada condição para o voluntário e as médias para os grupos. Na *Tabela 6.14*, também observamos uma maior potência final no caso da ingestão de cafeína.

Em relação as respostas hemodinâmicas de cada região, observa-se que independentemente da

condição (controle, placebo ou cafeína), as respostas são parecidas, tendo um formato de U invertido para as regiões frontais, uma diminuição constante do cromóforo HbO e um aumento do cromóforo HbR na região muscular. A repetição dos formatos das curvas pode nos indicar um padrão nas respostas hemodinâmicas musculares e frontais.

6.3.4 Efeito da cafeína e placebo, percebido como cafeína, em voluntários ciliatas em testes contra relógio em provas de 4Km (tarefa fechada)

Objetivo

Este experimento teve como objetivo verificar o efeito da cafeína nas respostas hemodinâmicas nas regiões frontal e muscular, em testes contra relógio (tarefa fechada), em provas de 4Km, em voluntários ciclistas. Buscou-se verificar também se ocorre aumento de desempenho quanto à ingestão de cafeína pelo voluntário.

Voluntários

Nove voluntários (ciclistas semi-profissionais) realizaram o protocolo do teste contra-relógio em provas de 4Km, nas diferentes condições (controle, cafeína e placebo), descritas na *Seção 6.1.4*. Os testes foram realizados com intervalo de aproximadamente 7 dias entre eles.

Definimos os grupos do estudo em:

- Grupo 1 - Controle;
- Grupo 2 - Ingestão de placebo;
- Grupo 3 - Ingestão de cafeína.

Resultados

Na *Tabela 6.18*, são apresentados os tempos dos testes dos voluntários, para cada uma das condições; as diferenças de tempo dos protocolos (placebo e cafeína), em relação ao protocolo controle, bem como as porcentagens de melhora em relação ao protocolo controle, para cada condição. Apresentamos também a média dos voluntários e o erro de cada variável.

Na *Figura 6.17*, são apresentadas as respostas hemodinâmicas médias, associadas à região frontal direita. Neste gráfico, apresentamos todas as condições e todos os cromóforos.

A *Figura 6.17A* representa a curva relacionada ao cromóforo HbO, na qual podemos destacar a condição do protocolo placebo em relação às curvas das condições cafeína e controle.

A *Figura 6.17B* representa a curva relacionada ao cromóforo HbR, na qual podemos destacar a curva relacionada à condição controle em relação às outras condições.

Em relação ao HbT (*Figura 6.17C*), as curvas mantêm o mesmo padrão do caso do HbO, com um destaque à curva relacionada ao placebo.

Na *Tabela 6.19*, apresentamos os valores finais médios das concentrações de cada cromóforo, para cada condição associada à região frontal direita do voluntário.

Tabela 6.18: Tabela com os tempos, em segundos, dos voluntários em testes contra o relógio em provas de 4Km, para os voluntários ciclistas. Nos grupos placebo e cafeína apresentamos o tempo de duração, a diferença em relação ao controle e entre parenteses a porcentagem de melhora em relação ao protocolo controle. Média ($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{n}}$);

Vol	Controle	Placebo		Cafeína	
	Tempo(s)	Tempo	Diferença (%)	Tempo	Diferença (%)
1	367	363	4 (1%)	353	14 (4%)
2	339	354	-15(-4%)	349	-10(-3 %)
3	359	356	3(0,8%)	361	-2(-0,5%)
4	354	322	32(9%)	351	3(0,8%)
5	400	375	25 (6%)	380	20(5%)
6	358	364	-6(-1%)	346	12(3%)
7	344	335	9(2%)	342	2(0,6%)
8	358	361	-3(-0,8%)	363	-5(-1%)
9	351	342	9(2%)	347	4(1%)
média	359	352	6 (2%)	355	4(1.1%)
erro	5	5	4 (1%)	3	3(0,8%)

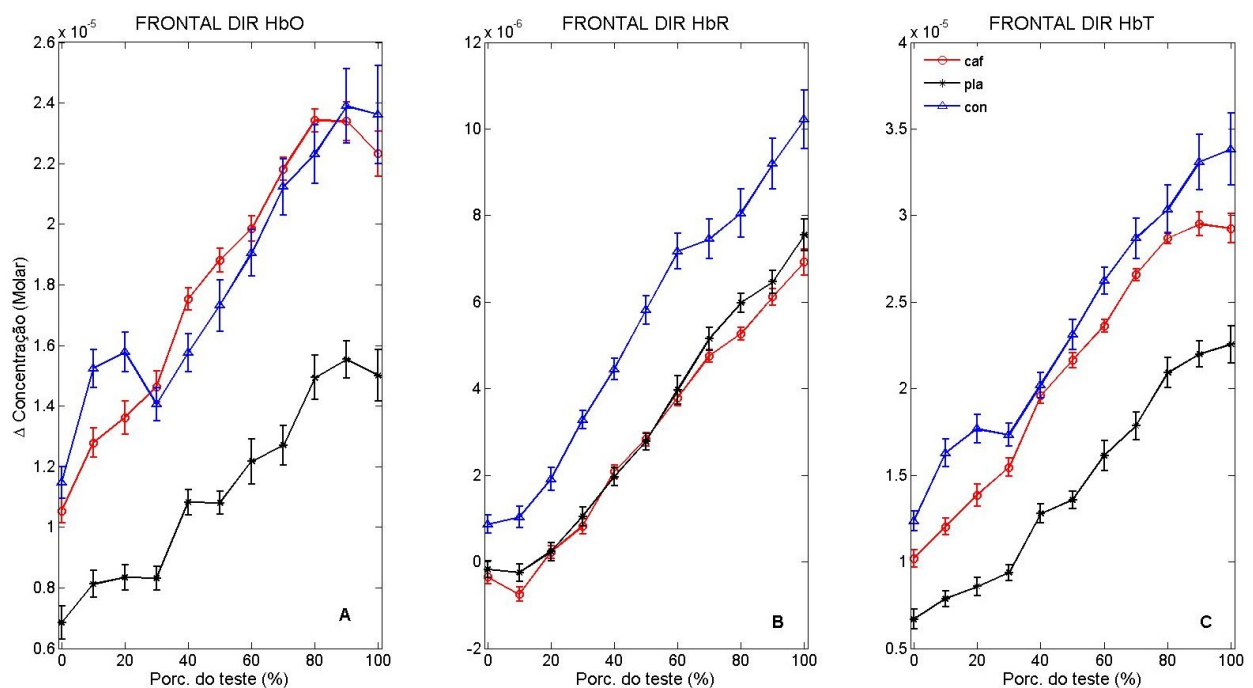


Figura 6.17: Concentrações dos cromóforos para voluntários ciclistas em condições diferentes relativo a região frontal direita. A) HbO; B) HbR e C) HbT. caf- cafeína; pla - placebo; con- controle;

Tabela 6.19: Valores dos cromóforos no final do teste relacionado à região frontal direita.

Cromoforo	Controle	Placebo	Cafeína
HbO_{FINAL}	$(23 \pm 1)\mu M$	$(15,0 \pm 0,8)\mu M$	$(22,3 \pm 0,7)\mu M$
HbR_{FINAL}	$(10,2 \pm 0,6)\mu M$	$(7,5 \pm 0,3)\mu M$	$(6,9 \pm 0,3)\mu M$
HbT_{FINAL}	$(34 \pm 2)\mu M$	$(22 \pm 1)\mu M$	$(29,2 \pm 0,8)\mu M$

Na *Figura 6.18*, são apresentadas as respostas hemodinâmicas médias para os voluntários, para cada condição, associadas à região frontal esquerda para cada um dos cromóforos.

Assim como na região frontal direita (*Figura 6.17*), as curvas para a região esquerda (*Figura 6.18*) mantêm o mesmo padrão para cada um dos cromóforos, o que nos indica uma consistência dos dados.

Uma observação é que as curvas de HbR na região frontal esquerda distinguem-se (*Figura 6.18B*) enquanto que para as curvas da região frontal direita (*Figura 6.17B*), os dados das condições placebo e cafeína se superpõem.

Na *Tabela 6.20*, apresentamos os valores relativos às concentrações dos cromóforos, no final do teste, para cada condição associada à região frontal esquerda.

Tabela 6.20: Valores dos cromóforos no final do teste relacionado a região frontal esquerda.

Cromoforo	Controle	Placebo	Cafeína
HbO_{FINAL}	$(20,3 \pm 0,9)\mu M$	$(13,5 \pm 0,6)\mu M$	$(19,1 \pm 0,9)\mu M$
HbR_{FINAL}	$(8,2 \pm 0,4)\mu M$	$(7,8 \pm 0,4)\mu M$	$(6,1 \pm 0,3)\mu M$
HbT_{FINAL}	$(28 \pm 1)\mu M$	$(21 \pm 1)\mu M$	$(25 \pm 1)\mu M$

Na *Figura 6.19*, temos os gráficos relacionados às médias da região muscular, para cada um dos cromóforos em cada uma das condições.

Observando os resultados referente à XHbO (*Figura 6.19A*), pode-se destacar a curva relativa à condição controle. As curvas relacionadas às condições cafeína e placebo se confundem até perto do final do teste, quando elas se distinguem, tendo uma maior concentração média para a condição cafeína. Outro fator que podemos observar é a queda continuada das curvas para todas as condições.

Em relação à XHbR (*Figura 6.19B*), pode-se destacar a curva relativa à condição placebo em

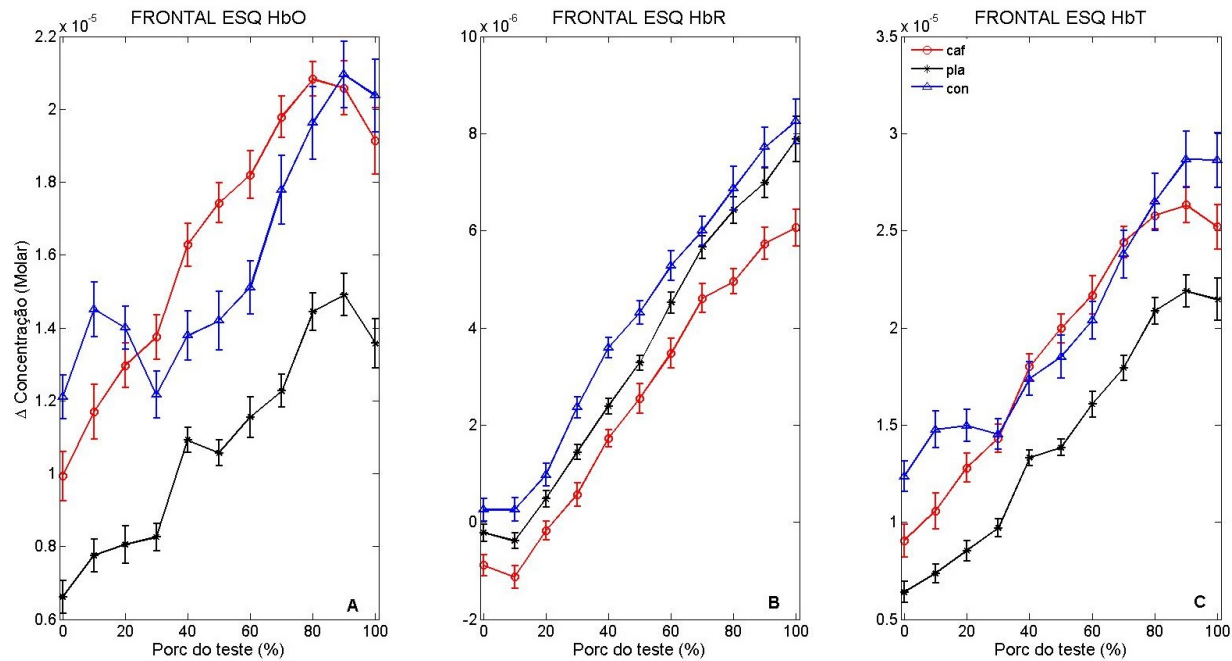


Figura 6.18: Concentrações dos cromóforos para voluntários ciclistas em condições diferentes relativo a região frontal esquerda. A) HbO; B) HbR e C) HbT. caf- cafeína; pla - placebo; con- controle

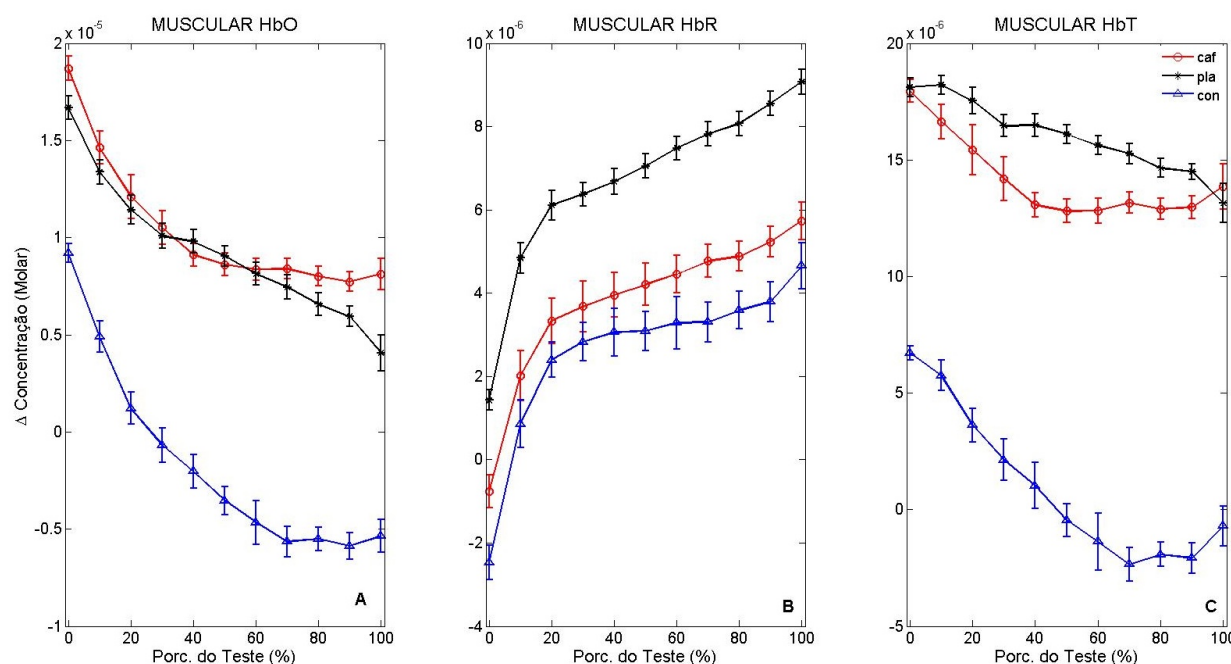


Figura 6.19: Concentrações percentuais dos cromóforos para voluntários ciclistas em condições diferentes relativo a região muscular. A) HbO; B) HbR e C) HbT. caf - cafeína; pla - placebo; con - controle

relação aos outros. Um fato interessante é que as curvas tendem a sempre aumentar, com uma taxa maior até os 30% do teste e uma subida mais suave após a 30%.

Para o XHbT, (Figura 6.19C) podemos dizer que tem o mesmo comportamento do cromóforo HbO.

Na Tabela 6.21, são apresentados os valores médios relativos ao final do teste para cada concentração e condição.

Tabela 6.21: Valores dos cromóforos no final do teste relacionado à região muscular.

Cromoforo	Controle	Placebo	Cafeína
$XHbO_{FINAL}$	$(-5,3 \pm 0,8)\mu M$	$(4,1 \pm 0,9)\mu M$	$(8,1 \pm 0,7)\mu M$
$XHbR_{FINAL}$	$(4,6 \pm 0,5)\mu M$	$(9,1 \pm 0,3)\mu M$	$(5,7 \pm 0,4)\mu M$
$XHbT_{FINAL}$	$(-7 \pm 8)\mu M$	$(1,3 \pm 0,8)\mu M$	$(13,8 \pm 0,9)\mu M$

Discussão

Pela Tabela 6.18, pode-se notar que os tempos de prova são ligeiramente mais baixos para os voluntários dos grupos 2 e 3 quando comparados aos tempos do grupo controle.

Dos nove voluntários, três (voluntários 2, 3 e 8) realizaram o protocolo com ingestão de cafeína, tendo rendimento abaixo do tempo do protocolo controle e três (voluntários 2, 6 e 8) realizaram o protocolo placebo com rendimento menor que o protocolo controle. Isto nos leva a questionar o quanto a cafeína é eficiente para produzir melhora de desempenho em testes fechados (teste contra o relógio em provas de 4Km).

Observamos também que nos testes com ingestão de placebo, os voluntários tendem a diminuir o tempo do teste em relação ao controle.

Na média, tivemos uma melhora nos tempos: de $(1,1 \pm 0,8)\%$ quando o voluntário ingeriu cafeína e uma melhora de $(2 \pm 1)\%$ quando ingeriu o placebo. Outro fato interessante visto na *Tabela 6.18* é a proximidade dos tempos dos voluntários durante o protocolo controle, indicando uma amostra homogênea de voluntários. Na média, os voluntários realizaram a prova em aproximadamente (359 ± 5) segundos durante o protocolo controle.

Um fator a se observar é que os tempos médios dos grupos placebo (352 ± 5) segundos e cafeína (355 ± 3) segundos, não apresentaram uma variação, indicando uma melhora, independente do que o voluntário tomou.

Outra observação no comportamento das curvas dos cromóforos HbO e HbT nas regiões frontais direita (*Figura 6.17A*) e esquerda (*Figura 6.18A*) é a ausência do ponto de inflexão (pico) presente nos testes progressivos. Esta ausência pode ser possivelmente relacionada ao tipo de tarefa realizada pelo voluntário, indicando que ele não atingiu o ponto no qual começa a desistir da tarefa. Afinal, é um teste fechado do qual o voluntário conhece o final da prova, ou seja, ele não atinge o ponto de exaustão.

No caso das curvas de HbR (*Figura 6.17B*) poderíamos supor que temos uma eficiência melhor durante o exercício, pois a intensidade final pode estar relacionada a uma melhor retirada do oxigênio do sangue. Fato interessante é que a concentração de HbR no caso da cafeína, no final do teste, tem um valor menor que no placebo, sendo que a mesma constatação pode ser feita para a região frontal esquerda (*Figura 6.18B*).

Olhando para a amplitude dos gráficos musculares (valor final da concentração menos o valor inicial da concentração) temos que para XHbO a ingestão da cafeína resultou em uma amplitude $(-10,5 \pm 0,1)\mu\text{M}$ menor que a gerada no teste com placebo $(-12,6 \pm 0,1)\mu\text{M}$, ou seja, a cafeína induziu uma menor queda do cromóforo XHbO quando comparado com a condição controle $(-14,5 \pm 0,1)\mu\text{M}$. Podemos dizer que temos uma queda menor da concentração de cafeína.

No caso do XHbR, para a condição de ingestão de cafeína temos $(5,66 \pm 0,07)\mu\text{M}$, para a condição placebo, $(7,65 \pm 0,05)\mu\text{M}$, ou seja, mais uma vez, tivemos um ganho menor quando o voluntário ingeriu a cafeína. Em nível de comparação durante o protocolo controle, tivemos uma amplitude de: $(7,1 \pm 0,1)\mu\text{M}$.

Esta diferença nas amplitudes pode indicar uma melhor eficiência no consumo de oxigênio quando o voluntário ingeriu a cafeína.

Conclusão Parcial

No caso de testes contra o relógio, vimos um melhor desempenho quando o voluntário ingeriu a cafeína ou placebo, se comparado com o teste controle. Mas o aumento de desempenho foi inferior ao que era esperado, pois nos valores comparados aos tempos do teste com placebo, observamos uma diferença pequena, além de termos um melhor rendimento com o placebo, se olharmos para os nossos dados.

Quanto às alterações na parte hemodinâmica, notamos a ausência do ponto de inflexão nas regiões frontais. Esta ausência pode indicar que o voluntário não atinge o ponto de exaustão máxima durante a tarefa fechada (teste contra o relógio).

Quanto à região muscular, temos uma queda bem acentuada do XHbO na condição controle, quando comparada com as outras condições, mas isto não indicou um aumento muito grande de XHbR na condição controle. Quando olhamos para as condições placebo e cafeína no cromóforo XHbO temos resposta parecidas na média, que se diferenciam no cromóforo XHbR.

6.4 Conclusão

De forma resumida apresentamos as conclusões de cada uma das abordagens realizadas com o experimento. Uma vez calculadas as médias de cada grupo, dividimos a análise desta aplicação em quatro estudos diferentes, apresentados abaixo:

1. Reprodutibilidade em testes progressivos (tarefa aberta) em voluntários fisicamente ativos (*Seção 6.3.1*);
 - As respostas hemodinâmicas são reprodutíveis em testes abertos (teste progressivo);
 - A ausência do platô no final do exercício (predito pela teoria CAC);
 - Presença de um ponto de inflexão nas curvas frontais, podendo indicar um início do término do exercício.
2. Comparação entre voluntários ciclistas e fisicamente ativos em testes progressivos (tarefa aberta) (*Seção 6.3.2*);
 - Apesar do tipo de voluntário a forma das curvas se mantém;
 - A presença do ponto de inflexão (na região frontal) nos dois tipos de voluntário;
 - As curvas hemodinâmicas associadas às regiões frontais apresentaram uma maior diferença;
 - As curvas hemodinâmicas da região muscular não apresentaram o platô esperado pela teoria CAC.
3. Efeito da cafeína e placebo em voluntários fisicamente ativos em testes progressivos (tarefa aberta) (*Seção 6.3.3*);
 - Tivemos um aumento de performance quando o voluntário ingeriu cafeína;
 - As resposta hemodinâmicas são parecidas, independente da condição do teste (controle / placebo / cafeína).
4. Efeito da cafeína e placebo em voluntários ciclistas em testes contra relógio em provas de 4Km (tarefa fechada) (*Seção 6.3.4*).
 - Apresentação de uma melhora de performance quanto a ingestão de cafeína/placebo quando comparado ao condição controle;
 - Nas curvas hemodinâmicas notamos a ausência do ponto de inflexão nas curvas frontais, quando o teste é fechado (prova de 4Km) em comparação ao teste aberto (teste progressivo);
 - Não apareceu o platô nas curvas musculares.

Capítulo 7

APNEIA EM PACIENTES COM ESTENOSE CAROTÍDEA

As artérias carótidas são a principal fonte de fluxo sanguíneo para o cérebro. Elas estão localizadas em ambos os lados do pescoço, abaixo do maxilar. A doença carotídea é uma enfermidade na qual estas artérias se tornam estreitas ou são obstruídas. O estreitamento destas artérias implica na doença chamada estenose carotídea. Na *Figura 7.1*, vemos uma artéria carótida com estenose.

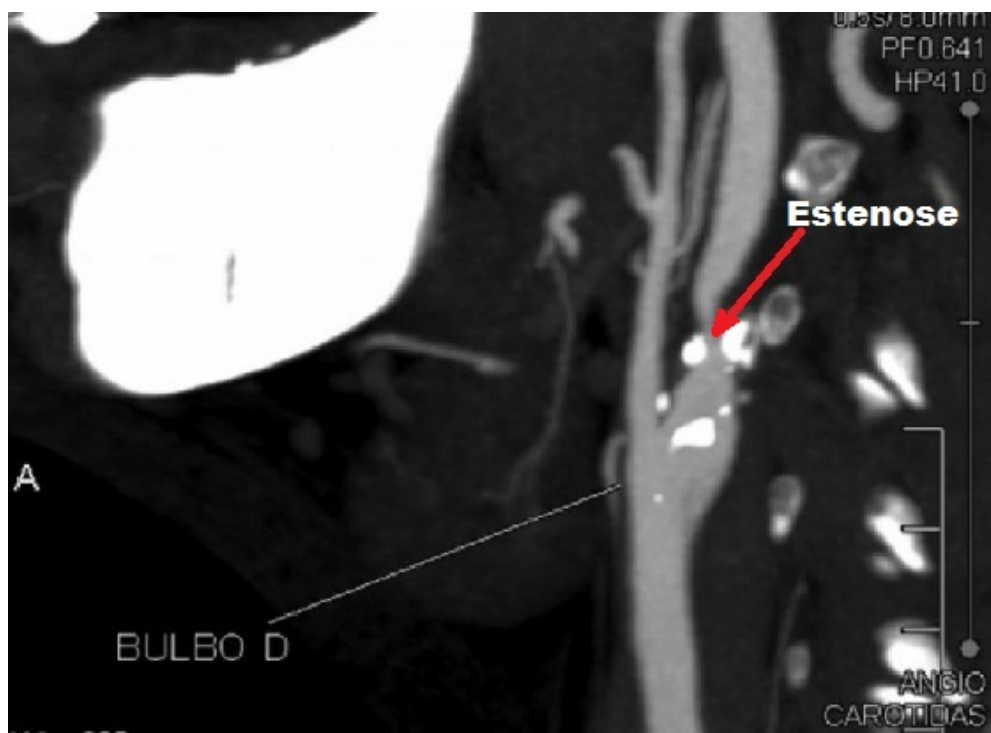


Figura 7.1: Exemplo de um exame de angiotomografia mostrando uma estenose na artéria carótida.

O estreitamento das carótidas ocorre quando substâncias gordurosas e aderentes, chamadas placas, se acumulam no interior das artérias. Estas placas podem bloquear, estreitar lentamente ou causar um coágulo (trombo) nas artérias carótidas. O coágulo se forma quando uma parte da placa se solta podendo bloquear o fluxo sanguíneo. Este bloqueio é o responsável pelo acidente Vascular Cerebral (AVC).

O acidente Vascular Cerebral é uma das maiores causas de morte e incapacidade adquirida em todo o mundo (BODEN-ALBALA e SACCO (1999), BROWN *et al.* (1996), MURRAY e LOPEZ (1997) e LAVADOS *et al.* (2007)). Estatísticas brasileiras indicam que o AVC é a causa mais frequente de óbito na população adulta LESSA (1999) e LESSA e SILVA (1993)). Com base no DATASUS, de 2005 a 2009 registraram-se no Brasil cerca de 170.000 internações por AVC/ano, com um percentual de óbitos em torno de 17%. Só no ano de 2009, o AVC representou 1,5% das 11.509.485 internações hospitalares registradas no Sistema Único de Saúde (SUS).

Os AVC são classificados como hemorrágicos ou isquêmicos. Clinicamente, tanto o AVC hemorrágico quanto o isquêmico são caracterizados pelo aparecimento súbito de déficits neurológicos. A característica do déficit depende da região cerebral envolvida (DONNAN *et al.* (2008)). A circulação mais comumente afetada (80% dos casos) é a anterior ou carótida.

Outra forma muito frequente de AVC da circulação anterior, que às vezes pode ser silenciosa, são os infartos dos ramos penetrantes das artérias do círculo de Willis, os quais causam diminutos infartos na região dos núcleos da base e cápsula interna, chamados lacunares (YEW e CHENG (2009)).

O mecanismo do AVC isquêmico é correlacionado com isquemia por trombose, embolia e hipoperfusão sistêmica em 88% dos casos (KALLIKAZAROS *et al.* (1999)). Os estudos sugerem que 10 a 20% dos AVCs isquêmicos podem ser causados por arterosclerose carotídea (SACCO (2001)).

A doença de carótidas pode ser denominada sintomática ou assintomática. Pacientes com antecedentes de AVC isquêmico relacionado à estenose de carótida ou a acidente isquêmico transitório (AIT) são considerados sintomáticos. Já os pacientes assintomáticos apresentam sintomas neurológicos inespecíficos, como tontura pré-síncope, que não podem ser atribuídos diretamente à estenose (MESSINA e TIERNEY JR (2002)).

Uma revisão de 40 estudos descreveu a prevalência de estenose moderada na população. Em mulheres e homens com menos de 70 anos de idade, a prevalência é de 4,8% e 2,2%, respectivamente. Já em pacientes com mais de 70 anos de idade, a prevalência em homens e mulheres é de 12,5% e 6,9%, respectivamente. A estenose severa em pacientes com mais de 80 anos de idade, por sua vez, tem prevalência de 3,1% em homens e 0,9% em mulheres (MESSINA e TIERNEY JR (2002) e WILLEIT e KIECHL (1993)).

A estenose da artéria carótida é uma patologia amplamente discutida em estudos multicêntricos e tem um fluxograma de conduta bem definido. O padrão americano para aferição é diferente do padrão europeu, mas as indicações de tratamento permanecem as mesmas, porém com outros valores (BROTT *et al.* (2011) e FURIE *et al.* (2011)).

Em SACCO (2001) encontramos dois trabalhos referentes aos padrões citados, a saber:

1. NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial): estudo com seguimento de dois anos incluindo estenose de 70 a 99%. A mortalidade foi de 26% no grupo terapia médica e de 9% no grupo endarterectomia. A diminuição de risco relativo foi de 65% e de risco absoluto de 17%. Assim, era necessário fazer endarterectomia em 12 pessoas/ano para prevenir o episódio de AVC (SACCO (2001));
2. ESCT (European Surgery Carotid Trial): também demonstrou o benefício da endarterectomia em pacientes com estenose entre 70 e 99%. Combinando seus resultados com o estudo

NASCET, seria necessário tratar de 7 a 8 pacientes para prevenir um episódio de AVC em 5 anos (SACCO (2001)).

A recomendação de consenso, entre NASCET e ESCT, é realizar endarterectomia (cirurgia aberta) em pacientes sintomáticos com estenose acima de 70%. A "Society of Vascular Surgery" também consente esta recomendação. No entanto, se o risco cirúrgico for significativo, considera-se a possibilidade de terapia com "stent". Já pacientes com estenose entre 50 e 69%, o estudo ESCT não encontrou benefício (SACCO (2001)).

As recomendações da "Society of Vascular Surgery" de intervenção em pacientes sintomáticos (SACCO (2001)), são as seguintes:

- estenose de 70 a 99% e expectativa de vida maior de 5 anos: recomendado realizar endarterectomia;
- estenose de 70 a 99% e expectativa de vida menor que 5 anos: recomendada a colocação de stent. Para tal, é necessário que exista uma lesão carotídea acessível e que o paciente não tenha realizado endarterectomia prévia;
- estenose entre 50 a 69% em homens: recomendada a realização de endarterectomia, mas em mulheres, a preferência é pelo tratamento médico;
- estenose menor que 50%: terapia médica.

Considera-se o ultrassom o exame mais disponível e barato. Como apresenta boa sensibilidade e especificidade (81 e 82%, respectivamente), torna-se o mais utilizado na detecção da estenose de carótida extracraniana nos pacientes de alto risco e naqueles que apresentam sopro carotídeo (SACCO (2001) e RAJAMANI e GORMAN (2001)).

Entretanto, QURESHI *et al.* (2001) observaram que o ultrassom apresentou falso positivo de 20% para estenoses > 50% em pacientes sintomáticos e falso positivo de 41% para estenoses < 60% em pacientes assintomáticos. Assim, recomenda-se que antes de tomar a devida conduta, seja realizada uma angiotomografia de carótidas ou o exame de Doppler de carótidas nos pacientes no qual o ultrassom detectou estenose > 50%.

A estenose de carótida é triada através de exame de ultrassonografia denominado Doppler de carótidas e vertebrais. Neste exame, é possível avaliar a forma e o fluxo de sangue pela artéria carótida com 91% de sensibilidade e 87% de especificidade (PAVANELLO (1997) e NEDERKOORN *et al.* (2003)). Apresentando uma alteração neste exame, deve-se complementar com outro exame não invasivo como: a angiotomografia, angioressonância magnética de carótidas ou ainda com uma angiografia (cateterismo diagnóstico) de carótidas. Com estes dados, é possível definir o melhor tratamento para cada paciente: tratamento clínico para pacientes de estenose pequena e tratamento cirúrgico para os de estenose mais significativa (ROMERO *et al.* (2009)).

Segundo (MARTINS (2013)) a indicação da angioplastia ou da cirurgia aberta (endarterectomia) remonta a avaliação de múltiplos fatores, como: idade, doenças associadas, outras estenoses simultâneas, AVC em curso, dentre outros.

Considerando as informações apresentadas, é ressaltada a necessidade e a importância de um contínuo desenvolvimento de técnicas que possibilitem detectar estenoses carotídeas e avaliar seu grau de severidade.

Obs: Este experimento contou com a colaboração do setor de neurovascular do HC-UNICAMP (Hospital das Clínicas) com o doutor Wagner Avelar. O projeto passou pelo Comitê de Ética da UNICAMP e o TCLE se encontra no *apêndice D*

7.1 Objetivo

Este estudo teve como objetivo três abordagens:

- Caracterização da resposta hemodinâmica durante apneia em voluntários com estenose carotídea;
- Comparação dos hemisférios cerebrais alterados com os normais;
- Comparação das respostas hemodinâmicas de diferentes graus de estenose.

7.2 Desenho Experimental

7.2.1 Voluntários

Os voluntários participantes deste experimento foram indicados pelo núcleo de Neurovascular do HC-UNICAMP, onde passaram por uma triagem inicial. Nesta triagem, o paciente realiza um exame Doppler de carótidas para o diagnóstico da estenose. Confirmada a existência da estenose, ela é caracterizada e graduada através do exame de angiotomografia (um exemplo de um exame de angiotomografia pode ser visto na *Figura 7.1*). A angiotomografia e o Doppler de carótidas são



Figura 7.2: *Voluntário pronto para a aquisição.*

exames de diagnóstico rápido que permitem a perfeita visualização das veias e artérias do corpo. Ambas as técnicas são consideradas padrão ouro na caracterização e diagnóstico das estenoses.

Os voluntários que foram submetidos às aquisições de NIRS apresentaram, em exames prévios, estenoses unilaterais (em apenas uma das carótidas) ou bilaterais (nas duas carótidas). A caracterização dos voluntários pode ser vista na *tabela 7.8* e um resumo pode ser visto na *Tabela 7.1*.

Tabela 7.1: *Resumo da demografia e caracterização dos pacientes*

Pacientes	
Idade Média	65.7 (51-75) anos
Homens (Mulheres)	15(4)
Unilaterais (Bilaterais)	16(3)
Hemisférios dos pacientes	
Estenose Leve (GE = 1)	15
Estenose Moderada (GE = 2)	0
Estenose Severa (GE = 3)	15
Ocluído (GE = 4)	8

A graduação da estenose (GE) foi definida como: leve (GE abaixo 50%), moderada (entre 50 e 70%), severa (acima de 70%) e oclusão (100%).

Todos os pacientes incluídos neste estudo, sofreram um Acidente Isquêmico Transitório (AIT), portanto são sintomáticos quanto ao AIT. Mas, esse AIT, não deixou déficits nas suas atividades cerebrais e, portanto, foram considerados assintomáticos quanto ao déficits cognitivos.

No total, foram feitas aquisições em 24 voluntários. Como critério de inclusão foi definido que os voluntários teriam que ter graus de estenose 3 ou 4, unilaterais ou bilaterais, sem lesões corticais. No entanto, 5 foram descartados por não passarem neste critério. Dos 5 descartados, um foi por possuir grau de estenose entre 50 e 70% (GE = 2) e 4 voluntários tiveram lesões corticais. Desta forma, foram incluídos 19 voluntários (15 homens e 4 mulheres), possuindo idade média de 65,7 anos (variando entre 51 a 75 anos).

7.2.2 Equipamento

O equipamento de NIRS utilizado neste experimento foi o CW6 (*Figura 3.8*), descrito na *Seção 3.3.2*.

Para a aquisição dos dados, foi criado um arranjo óptico específico para esse experimento, conforme descrito na *Seção 7.2.3* e usada taxa de aquisição foi de 25 Hz.

7.2.3 Arranjo óptico

Foi montado um arranjo óptico (*Figura 7.3*) com 8 fontes e 16 detectores, sendo que sobre cada hemisfério cerebral foram colocados 4 fontes e 8 detectores (*Figura 7.2*). O arranjo foi dividido em duas partes: as fontes A, B C e D posicionadas na região parietal direita e as fontes E, F, G e H posicionadas na região parietal esquerda. As distâncias entre os pares de fontes detectores foram de 3cm. Com esta configuração, temos os seguintes canais (*Figura 7.3*):

- Fonte A ligada aos detectores 1, 2 e 5;
- Fonte B ligada aos detectores 2, 3, 5 e 6;
- Fonte C ligada aos detectores 3, 4, 6 e 7 ;
- Fonte D ligada aos detectores 4, 7 e 8 ;

- Fonte E ligada aos detectores 11, 12 e 15;
- Fonte F ligada aos detectores 12, 13, 15 e 16;
- Fonte G ligada aos detectores 13, 14, 16 e 17;
- Fonte H ligada aos detectores 14, 17 e 18.

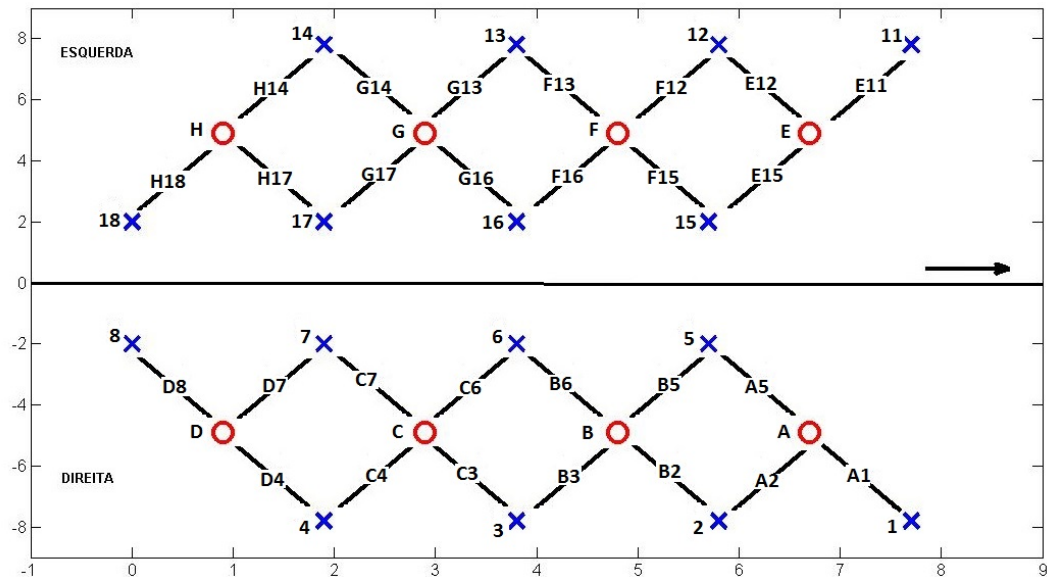


Figura 7.3: Arranjo óptico usado no experimento de apneia em pacientes com estenose carotídea. Na figura os "O" representam as fontes e "X" representam os detectores. As fontes A, B, C e D localizadas no lado direito e as fontes E, F, G e H estão localizadas no lado esquerdo. As fontes A e E próximo a região frontal e as fontes H e D estão posicionadas na parte posterior da cabeça.

7.2.4 Teste de apneia

As aquisições de NIRS foram realizadas durante teste de apneia. Eles foram feitos em dois blocos, que consistiam de um período de 30 segundos de apneia, seguido por um repouso de 4 minutos, totalizando aproximadamente 10 minutos de aquisição. (Figura 7.4).

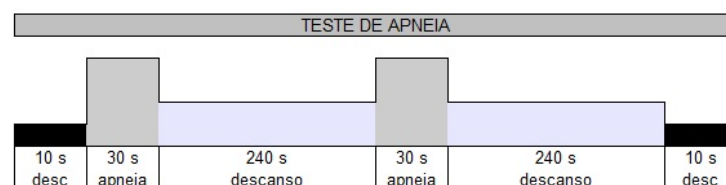


Figura 7.4: Desenho da aquisição usando o teste de apneia em pacientes com estenose carotídea.

7.3 Etapas da análise de dados

A análise foi feita usando "scripts" próprios criados através do software Matlab. Neste primeiro passo foi calculada a resposta média por canal de cada voluntário, usando os dois períodos de apneia

(2 blocos). Na *Figura 7.5*, são apresentadas as respostas de todos os canais do arranjo óptico. O processo de transformação dos dados de intensidade luminosa em valores relativos de concentração está resumido nos passos abaixo:

- Os dados de intensidade luminosa são filtrados por um filtro de Butterworth de terceira ordem com parâmetros: $HPF = 0.005$ e $LPF = 0.5$;
- Usa-se a MBLL para calcular as concentrações de HbO e HbR de cada canal;
- Calcula-se a média dos dois blocos para cada canal;
- Retira-se os canais ruidosos;
- Calcula-se a média de todos os canais restantes para se obter uma "resposta padrão" para cada hemisfério do voluntário (*Figura 7.7*);

Desta forma, os resultados foram processados em quatro etapas:

1. Resultados de cada voluntário (*Seção 7.4.1*);
2. Resultados de dois grupos (*Seção 7.4.2*);
3. Resultados de três grupos (*Seção 7.4.3*);
4. Resultados para as artérias colaterais (*Seção 7.4.3*).

De forma resumida, são apresentadas abaixo cada uma das etapas.

Em cada voluntário, encontramos a resposta da apneia em cada um dos hemisférios cerebrais. Desta forma, teremos uma "resposta padrão" para cada hemisfério, na tentativa de comparar o grau de estenose com o máximo da concentração para cada um. Nossa hipótese é que aquele mais afetado pela estenose, responda com menor intensidade quando comparado com o hemisfério normal (i.e. o hemisfério correspondente à carótida desobstruída).

Após vincular a resposta do hemisfério cerebral ao grau de estenose carotídea existente naquele lado, dividimos as respostas em dois grupos, de forma a comparar a "resposta padrão" associada ao GE em grupos diferentes, ficando assim: Grupo 1 (G1) contendo as curvas dos hemisférios normais e Grupo 2 (G2) contendo todos os hemisférios cerebrais alterados (acima de 70% e oclusão). Nesta forma de classificação, perdemos a individualidade dos voluntários e passamos a trabalhar somente com as curvas hemodinâmicas dos hemisférios alterados e normais. Assim, obtivemos 38 respostas dos hemisférios divididos em dois grupos.

Verificada a relação entre os dois grupos, dividimos o grupo alterado (G2) em dois subgrupos. Assim, passamos a ter 3 grupos: Grupo 1 (G1) contendo somente as curvas dos hemisférios normais; Grupo 2 (G2) contendo os hemisférios afetados com grau de estenose maior que 70% e Grupo 3 (G3) contendo os hemisférios ocluídos. Da mesma forma que o caso de dois grupos, perdemos a individualidade dos voluntários, para investigar se havia relação entre o grau de estenose e algum aspecto específico da resposta hemodinâmica.

7.4 Resultados

7.4.1 Resultados de cada voluntário

Inicialmente, foram eliminados os canais que apresentavam ruído excessivo. Para isso, examinamos a resposta de cada canal do arranjo óptico do voluntário. Na *Figura 7.5* é apresentada a

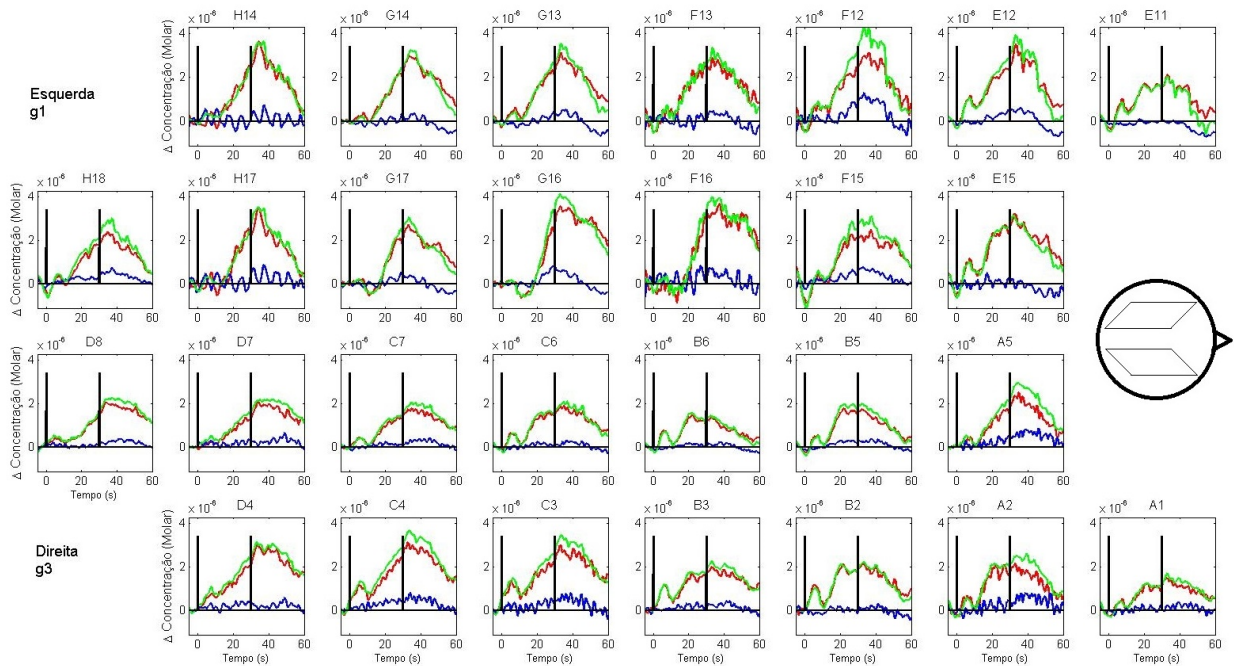


Figura 7.5: Curvas hemodinâmicas de todos os canais para um voluntário. Curvas vermelhas (HbO), azul (HbR) e verde (HbT). As barras verticais representam o período de apneia.

resposta de todos os canais de um voluntário que possui grau de estenose 1 no hemisfério esquerdo e grau 3 no hemisfério direito.

Foi usado como critério de inclusão/exclusão do canal, na análise da resposta padrão, a relação sinal ruído (SNR) dada pela (*Equação 7.1*). Para o cálculo da SNR usamos os períodos de repouso dos dois blocos do teste (*Figura 7.4*). Esta relação serviu como parâmetro de avaliação na inclusão do canal na média global do hemisfério cerebral do voluntário.

$$SNR = \frac{Media(canál)}{DesvioPadrao(canál)} \quad (7.1)$$

O arranjo óptico deste estudo permite a configuração de 28 canais (pares fonte-detetor), dando um total de 56 relações SNR (28 para cada comprimento de onda, 690 e 830 nm), ou seja, 28 relações SNR por hemisférios. Os valores do SNR, para cada voluntário, foram calculados a partir dos valores de intensidade luminosa registrada no detetor, isto é, antes dos cálculos das concentrações de HbO, HbR. A eliminação dos canais com baixo SNR foi feita em dois estágios:

1. Criamos um limiar para o SNR em cada hemisfério, usando a média das 28 relações. Desta forma temos dois limiares, um para cada hemisfério 7.2. O critério de exclusão é assim definido: canais com valores de SNR abaixo do limiar são descartados e acima são utilizados;

2. Levando em conta que o HbT é a soma de HbO com HbR, verificamos se os dados dos dois comprimentos de onda do canal superaram o critério definido no primeiro passo. Caso um dos comprimentos de onda não o atingisse, os dados deste canal eram descartados da média do hemisfério.

Na *Tabela 7.2* são apresentados os valores de SNR para cada voluntário, em ambos os hemisférios e a quantidade de canais utilizados (QCU). Na média, em todos os voluntários, obtivemos para o lado esquerdo SNR (23pm3) e para o lado direito SNR (23pm2), com uma média de canais utilizados de (10pm1) para o lado direito e (10pm1) do lado esquerdo, considerando que o limite é de 14 canais possíveis de serem ajustados em cada lado.

Tabela 7.2: Valores do limiar do SNR para cada hemisfério e a quantidade de canais utilizados (QCU) para cada voluntário. Média ($\frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n}$); erro ($\frac{\sigma_p}{\sqrt{(n)}}$);

Voluntário	Direita		Esquerda	
	SNR	QCU	SNR	QCU
02	20	14	20	14
05	25	11	20	10
06	26	5	12	10
07	20	14	44	11
08	10	5	4	3
10	10	6	6	3
11	20	14	20	13
12	30	8	35	6
13	7	8	10	8
14	30	9	34	11
15	20	14	40	11
16	29	7	40	6
17	30	12	25	10
18	30	11	20	7
19	49	6	13	10
20	10	14	25	11
22	25	10	17	13
21	40	10	24	11
23	20	14	40	10
média	23	10	23	10
erro	2	1	3	1

Na *Figura 7.6* são apresentados os canais que passaram no teste do SNR de um voluntário. Os canais H14, H17 e H18 foram descartados da média global do hemisfério esquerdo.

Após a eliminação dos canais mais ruidosos, calculamos as concentrações de HbO, HbR e HbT, usando a Lei de Beer Lambert Modificada (MBLL). Depois do cálculo das concentrações, observamos que existe uma resposta global (*Figura 7.5* e *Figura 7.6*) em todos os canais que passaram no teste de SNR. Outra forma de verificar esta resposta padrão, é olhar para a *Figura 7.7* (que apresenta todos os canais que passaram no teste de SNR) e observar que, na média, todos os canais possuem a mesma tendência, independente da posição deles. Este comportamento indica que a apneia causa uma resposta global no encéfalo.

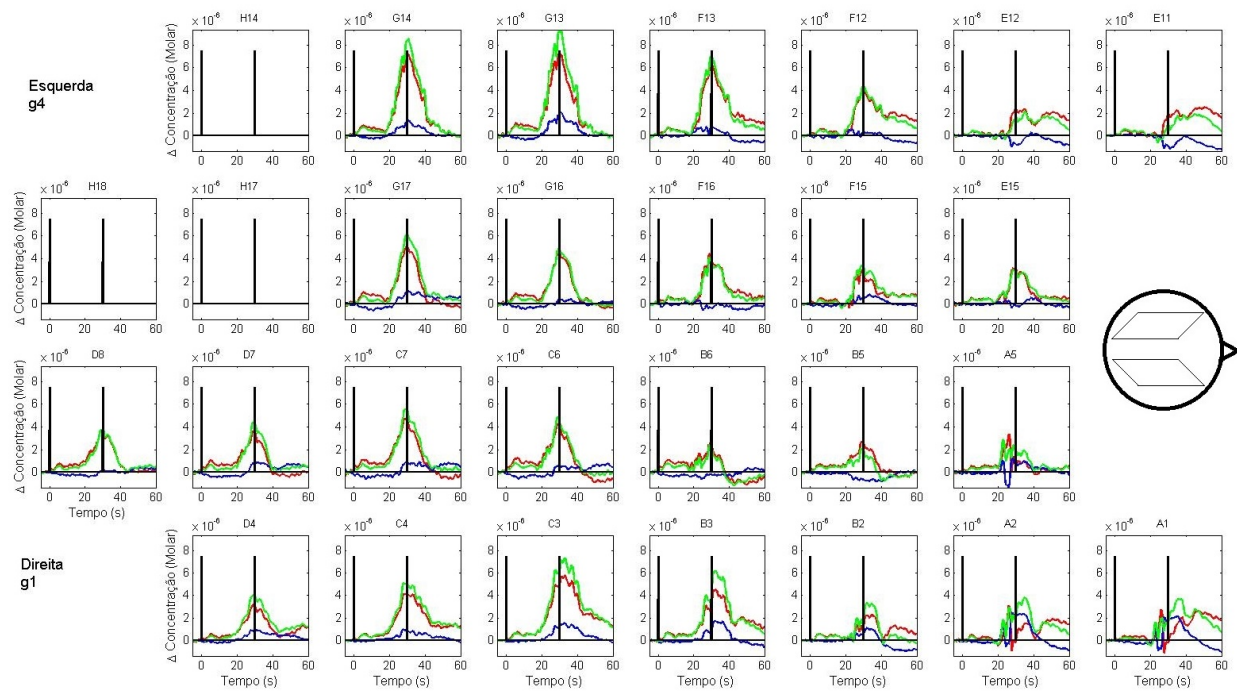


Figura 7.6: Curvas hemodinâmicas de todos os canais para um voluntário. Curvas vermelha (HbO), azul (HbR) e verde (HbT). As barras verticais representam o período de apneia. Os canais H14, H17 e H18 foram retirados da análise pois não passaram no teste da relação SNR.

Para caracterizar a resposta hemodinâmica padrão do hemisfério do voluntário, usamos a média dos canais que passaram no teste de SNR (*Figura 7.8*). Desta forma, definimos a "resposta hemodinâmica padrão" do hemisfério cerebral do voluntário. Assim, temos respostas padrões para

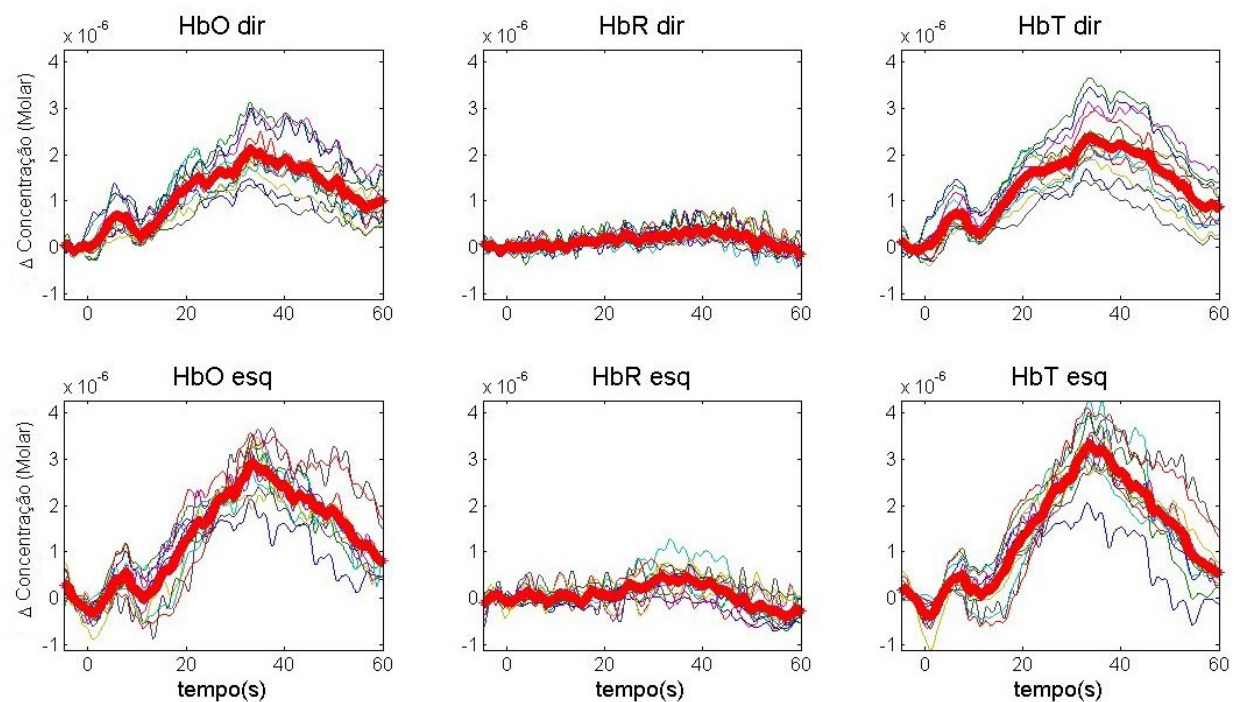


Figura 7.7: Curvas hemodinâmicas de cada canal do arranjo óptico separadas por hemisférios e por cromóforo. As curvas em vermelho representam as médias das curvas.

cada hemisfério cerebral. Como exemplo, apresentamos na *Figura 7.8* uma resposta hemodinâmica padrão de um voluntário com graus de estenose diferentes em cada hemisfério.

Para facilitar a comparação, foram colocadas no mesmo gráfico as respostas dos dois hemisférios relacionados ao mesmo cromóforo. Na *Figura 7.9*, o voluntário, apresenta uma resposta hemodinâmica maior, em ambos os cromóforos (HbO, HbR e HbT), no lado normal (lado esquerdo - linha azul) em relação ao lado afetado (lado direito - linha vermelha). Isto poderia indicar uma resposta hemodinâmica diferente para cada lado.

Na *Tabela 7.3*, são apresentados, os máximos de cada cromóforo, para cada voluntário, relacionados com o respectivo grau de estenose.

Observamos que no cromóforo HbO obtivemos 61% de voluntários que apresentaram uma resposta maior, no lado que possuem uma menor estenose. Para o cromóforo HbR, 61% dos voluntários apresentaram uma resposta maior no lado que possuem uma menor estenose. Para o caso do HbT 55% de voluntários apresentaram uma resposta maior no lado que possuem uma menor estenose.

Portanto, estes valores não nos possibilitam a caracterização da estenose quanto ao lado mais obstruído, simplesmente olhando para as curvas hemodinâmicas de cada voluntário.

7.4.2 Resultados de dois grupos

Os 38 hemisférios (19 voluntários) tiveram suas curvas hemodinâmicas padrões classificadas de acordo com o grau de estenose nas carótidas do paciente. Esta abordagem visa identificar alguma diferença ou semelhança entre as respostas hemodinâmicas, associadas às estenoses correspondentes à sua artéria carótida.

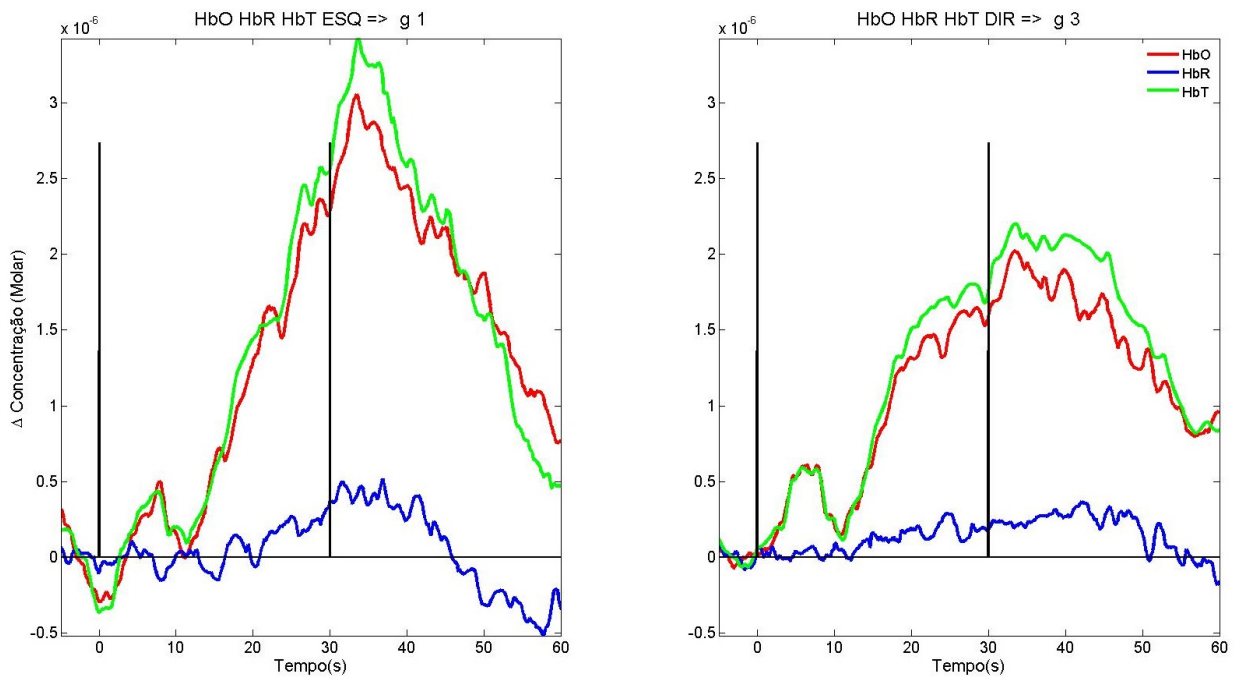


Figura 7.8: Resposta padrão hemodinâmica dos hemisférios esquerdo e direito de um voluntário, com grau de estenose do lado esquerdo $<50\%$ e do lado direito $>70\%$. As barras verticais indicam o período de apneia. (A) - Hemisfério esquerdo; g1 - grau de estenose normal; (B) - Hemisfério direito; g3 - grau de estenose 70 a 99% ocluído

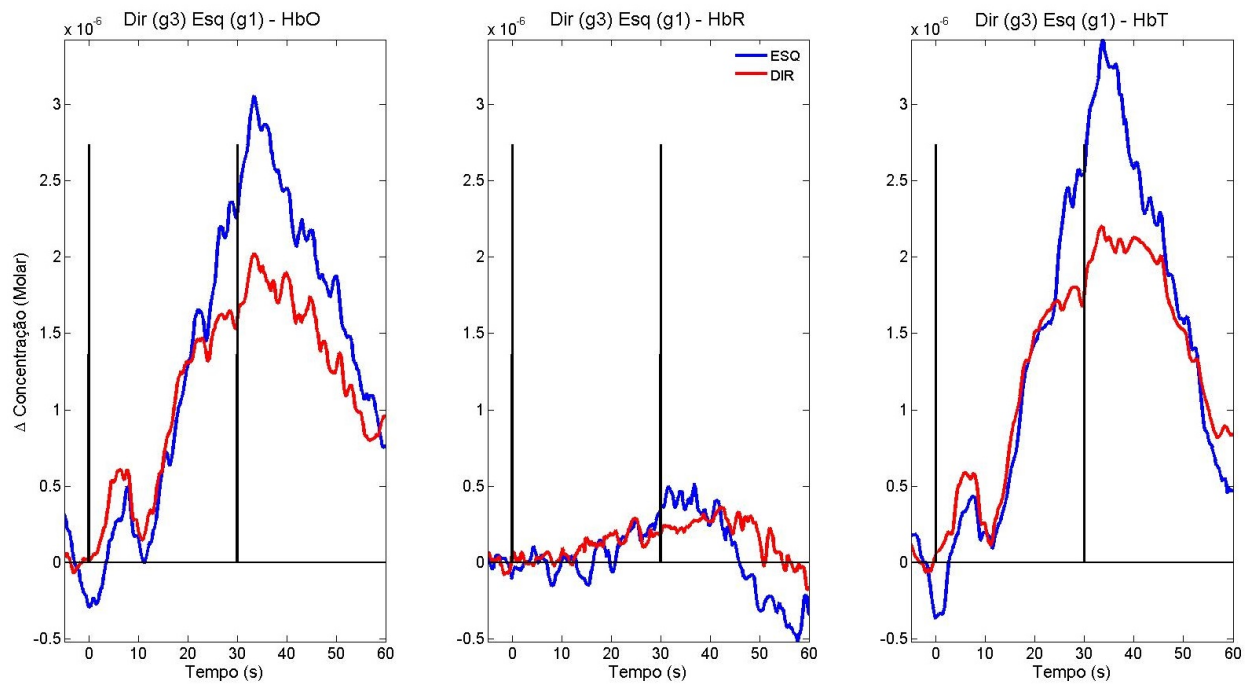


Figura 7.9: Respostas hemodinâmicas padrão dos hemisférios direito e esquerdo de um voluntário. A linha azul representa o lado normal, a linha vermelha representa o lado afetado. As barras verticais indicam o período de apneia. (A) - HbO; (B) - HbR; (C) - HbT

Tabela 7.3: Valores máximos das concentrações de cada cromóforo em cada hemisfério para cada voluntário. GE - grau de estenose; M - máximo do cromóforo; todos os valores dos máximos estão tabelados em μ Molar; valores maiores estão em **negrito**

Vol(GE_{dir} / GE_{esq})	$MHbO_{dir}$	$MHbO_{esq}$	$MHbR_{dir}$	$MHbR_{esq}$	$MHbT_{dir}$	$MHbT_{esq}$
02 (3/1)	2,00	3,00	0,30	0,50	2,20	3,40
05 (3/4)	1,40	1,30	0,50	0,20	1,40	1,10
06 (3/3)	0,40	0,50	0,30	1,50	0,50	0,70
07 (1/3)	1,90	1,10	0,60	0,07	2,50	0,90
08 (3/4)	1,00	2,90	0,30	2,10	1,50	2,50
10 (3/1)	2,40	1,20	0,20	1,10	2,20	1,10
11 (3/1)	1,00	1,30	0,60	0,50	1,20	1,50
12 (3/1)	1,5	0,40	0,40	0,10	1,10	0,40
13 (1/4)	0,70	0,30	2,00	0,60	1,50	0,20
14 (3/1)	0,40	0,90	0,40	0,09	0,30	0,90
15 (1/4)	3,10	4,40	0,80	0,40	3,80	4,30
16 (1/3)	1,50	0,90	0,26	0,28	1,30	0,40
17 (1/3)	1,20	0,90	0,08	0,10	1,20	0,80
18 (4/3)	0,40	0,80	0,08	0,20	0,40	0,60
19 (1/3)	1,10	1,80	0,05	0,30	1,00	1,60
20 (1/4)	0,50	1,60	1,10	0,30	1,30	1,50
22 (1/3)	0,60	1,30	0,40	0,20	0,30	0,50
23 (3/1)	1,60	1,80	0,10	0,20	1,80	2,00

Dividimos as médias dos hemisférios em dois grupos: normais (com $n = 15$) e alterados (com $n = 23$). Os hemisférios normais ($GE = 1$) que têm grau de estenose abaixo 50% estão no grupo

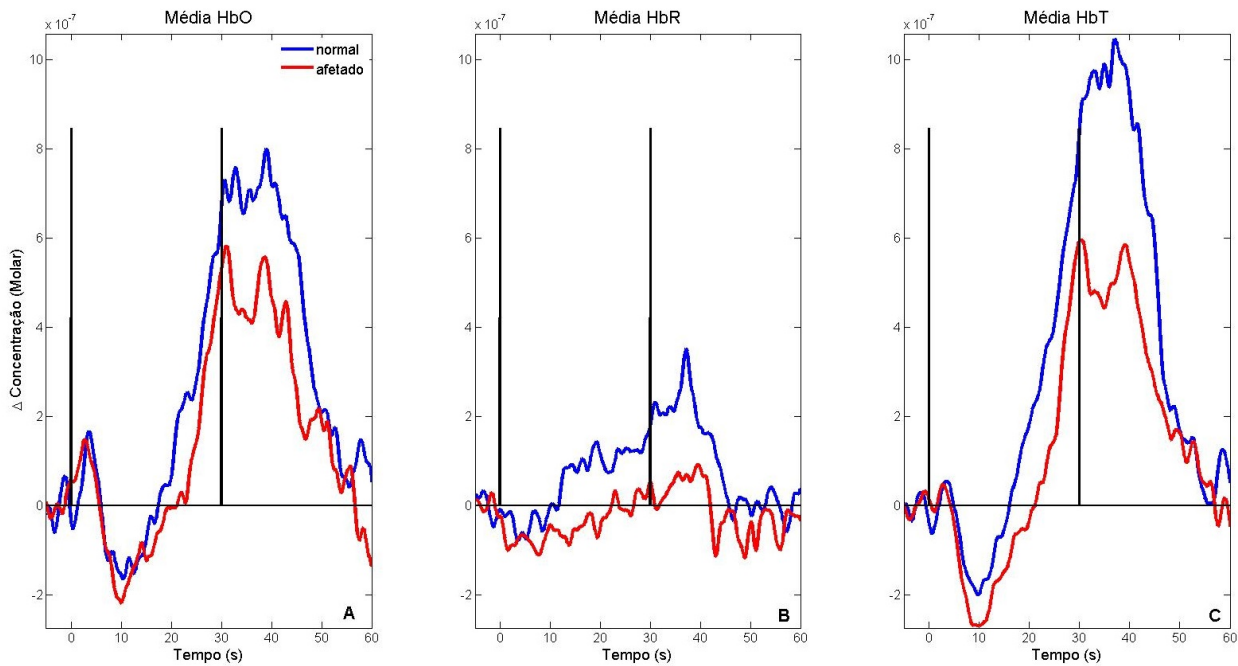


Figura 7.10: Média das resposta hemodinâmica padrão para os grupos 1(normal) e 2(alterado). As barras verticais indicam o período de apneia

1 (lados normais) e os hemisférios alterados ($GE = 3$) que possuem grau de estenose acima 70% e oclusão ($GE=4$) estão no grupo 2.

Na *Figura 7.10*, são apresentadas as médias dos grupos (alterado e normal), mostrando que os lados normais têm uma resposta hemodinâmica de maior amplitude que os lados alterados em ambos os cromóforos (ΔC_{HbO} , ΔC_{HbR} e ΔC_{HbT}).

Obtivemos alguns parâmetros dos gráficos para quantificar as variações hemodinâmicas dos grupos. Na *Tabela 7.4*, são apresentados os valores relativos ao máximo da concentração de cada grupo e a amplitude (máximo do cromóforo - mínimo do cromóforo) da concentração de cada cromóforo.

Na *Tabela 7.5*, são apresentados os valores relativos ao tempo para atingir o máximo da concentração de cada cromóforo.

As diferenças entre os parâmetros (valor máximo e amplitude da concentração) não indicam uma alteração na resposta hemodinâmica. Apesar disto, o tempo de resposta ao máximo da concentração de cada grupo (alterado e normal) apresentou-se diferente para os cromóforos HbO e HbT. Verifica-se que o cromóforo HbR (que indica a falta de oxigênio na região) tem valores próximos para os dois grupos (*Tabela 7.5*).

As diferenças relacionadas aos parâmetros (valor máximo e amplitude das concentrações) podem estar relacionadas ao grau de estenose representado pelo gráfico.

Na tentativa de verificar a existência de alguma relação entre o grau de estenose e os parâmetros (valor máximo e amplitude das concentrações), dividimos o grupo alterado em dois sub-grupos: Alterados e Ocluídos.

Os resultados são apresentados na sequência.

Tabela 7.4: Valores referentes às curvas médias dos cromóforos nos dois grupos (normal / alterado). Valores para o máximo, amplitude dos cromóforos.

Cromoforo	Normal (μM)	Alterado (μM)
HbO_{MAXIMO}	$(0,8 \pm 0,2)$	$(0,6 \pm 0,2)$
HbR_{MAXIMO}	$(0,4 \pm 0,1)$	$(0,1 \pm 0,1)$
HbT_{MAXIMO}	$(1,1 \pm 0,3)$	$(0,6 \pm 0,2)$
$HbO_{AMPLITUDE}$	$(1,0 \pm 0,2)$	$(0,8 \pm 0,2)$
$HbR_{AMPLITUDE}$	$(0,4 \pm 0,1)$	$(0,2 \pm 0,1)$
$HbT_{AMPLITUDE}$	$(1,2 \pm 0,3)$	$(0,9 \pm 0,2)$

Tabela 7.5: Valores referentes as curvas médias dos cromóforos nos dois grupos (normal / alterado). Tempo para atingir ao máximo da concentração.

Cromoforo	Normal	Alterado
$HbO_{TEMPOAOMAXIMO}$	$(39 \pm 2) s$	$(31 \pm 1) s$
$HbR_{TEMPOAOMAXIMO}$	$(37 \pm 2) s$	$(39 \pm 2) s$
$HbT_{TEMPOAOMAXIMO}$	$(37 \pm 1) s$	$(30 \pm 1) s$

7.4.3 Resultados de três grupos

Os 38 hemisférios (19 voluntários) foram separados em três grupos (normais, alterados e ocluídos). Esta abordagem visa identificar eventuais diferenças entre as respostas hemodinâmicas dos grupos com graus elevados de estenose carotídea.

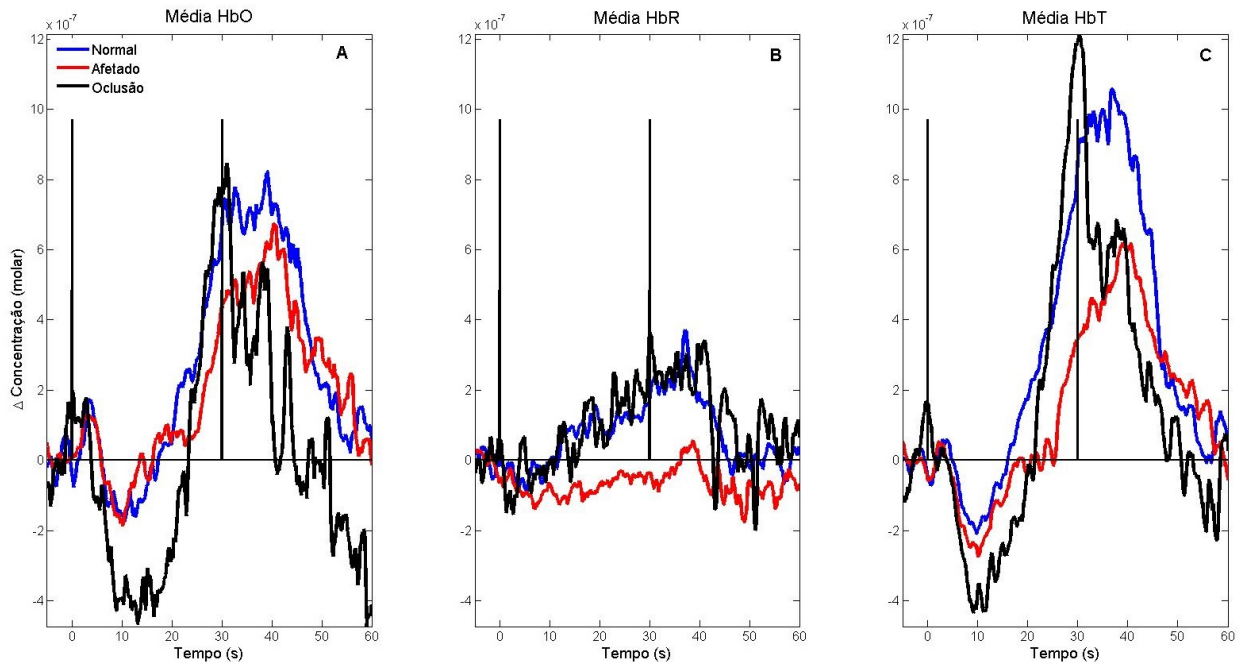


Figura 7.11: Médias dos grupos (normal, alterado e ocluído) para cada um dos cromóforos (ΔC_{HbO} , ΔC_{HbR} e ΔC_{HbT}). Em azul (Normal), em vermelho (alterado) e preto (ocluído). As barras verticais indicam o período de apneia

O grupo normal teve um total de 15 hemisférios, o grupo alterado, também com 15 e o grupo

ocluído, 8.

Calculamos a média de cada grupo (*Figura 7.11*) e observamos que o grupo ocluído obteve uma resposta mais significativa, quando comparado ao grupo alterado, para ambos os cromóforos.

Da mesma forma, olhamos para os parâmetros máximo e amplitude das concentrações, que podem ser vistos na *Tabela 7.6* para cada um dos grupos.

Tabela 7.6: Valores referentes às curvas médias dos cromóforos nos três grupos (normal, alterado e ocluído). Valores para o máximo, amplitude.

Cromoforo	Normal (μM)	Alterado(μM)	Ocluído(μM)
HbO_{MAXIMO}	$(0,8 \pm 0,2)$	$(0,6 \pm 0,1)$	$(0,8 \pm 0,6)$
HbR_{MAXIMO}	$(0,4 \pm 0,1)$	$(0,1 \pm 0,1)$	$(0,4 \pm 0,2)$
HbT_{MAXIMO}	$(1,1 \pm 0,3)$	$(0,6 \pm 0,2)$	$(1,2 \pm 0,5)$
$HbO_{AMPLITUDE}$	$(1,0 \pm 0,2)$	$(0,9 \pm 0,2)$	$(1,3 \pm 0,4)$
$HbR_{AMPLITUDE}$	$(0,5 \pm 0,1)$	$(0,2 \pm 0,1)$	$(0,6 \pm 0,3)$
$HbT_{AMPLITUDE}$	$(1,3 \pm 0,3)$	$(0,9 \pm 0,2)$	$(1,6 \pm 0,4)$

Na *Tabela 7.7*, são apresentados os valores relativos ao tempo ao máximo da concentração, para cada um dos grupos.

As diferenças entre os parâmetros (valor máximo e amplitude das concentrações), mais uma vez, não indicam uma diferença na resposta hemodinâmica. Apesar disto verifica-se que o tempo de resposta ao máximo da concentração dos grupos normal e alterado, continua tendo uma resposta parecida. O grupo ocluído apresentou uma certa diferença em relação aos outros grupos (*Tabela 7.7*).

Tabela 7.7: Valores referentes as curvas médias dos cromóforos nos três grupos (normal, alterado e ocluído). Tempo para atingir ao máximo da concentração.

Cromoforo	Normal	Alterado	Ocluído
$HbO_{TEMPOAOMAXIMO}$	$(39 \pm 2) s$	$(40 \pm 2) s$	$(31 \pm 1) s$
$HbR_{TEMPOAOMAXIMO}$	$(37 \pm 2) s$	$(38 \pm 3) s$	$(30 \pm 2) s$
$HbT_{TEMPOAOMAXIMO}$	$(37 \pm 1) s$	$(39 \pm 1) s$	$(30 \pm 1) s$

Este resultado pode indicar um rearranjo da hemodinâmica cerebral, de forma que ele se ajuste à situação de oclusão da artéria carótida, o que compensaria a oclusão. Isto sugere que há um novo fluxo do sangue irrigando as áreas que não seriam irrigadas devido à oclusão das carótidas.

No sistema hemodinâmico cerebral temos uma estrutura chamada polígono de Willis (*Figura 2.9*) que pode sustentar este rearranjo, no caso da oclusão ou estreitamento da artéria carótida.

Com a indicação da existência do Polígono de Willis, procuramos como contornar esta melhor resposta do grupo ocluído, em relação ao grupo alterado.

O polígono de Willis (*Figura 2.9*) é um conjunto de pequenas artérias que nos ajuda no diagnóstico da estenose. Ele é formado por uma comunicante anterior e duas comunicantes posteriores. Estas comunicantes, quando "abertas", invertem o fluxo sanguíneo o que auxilia no diagnóstico da estenose. No caso das estenoses avançadas, as comunicantes permitem a continuidade do fluxo

sanguíneo nas regiões cobertas pela artéria carótida, que, devido à estenose estariam sofrendo sua falta.

subsection Resultados para as artérias colaterais Os voluntários realizaram um exame Doppler de carótidas para o diagnóstico da estenose. Confirmada a sua existência, ela foi caracterizada e graduada através do exame de angiotomografia. Este exame também permite a visualização das comunicantes que formam o polígonos de Willis, de forma a verificar se elas estão abertas ou fechadas. Esse resultado pode ser observado na *Tabela 7.8*.

Tabela 7.8: *Relação dos pacientes com a quantidade de comunicantes abertas por paciente*

Paciente	lado	GE	Comunicantes	Paciente	lado	GE	Comunicantes
13	Dir	1	2	2	Dir	3	1
	Esq	4			Esq	1	
15	Dir	1	2	7	Dir	1	0
	Esq	4			Esq	3	
20	Dir	1	1	10	Dir	3	1
	Esq	4			Esq	1	
21	Dir	4	2	11	Dir	3	1
	Esq	1			Esq	1	
5	Dir	3	2	12	Dir	3	0
	Esq	4			Esq	1	
18	Dir	4	2	14	Dir	3	1
	Esq	3			Esq	1	
8	Dir	3	2	16	Dir	1	0
	Esq	4			Esq	3	
22	Dir	1	0	17	Dir	1	3
	Esq	3			Esq	3	
23	Dir	3	1	6	Dir	3	0
	Esq	1			Esq	3	
19	Dir	1	3				
	Esq	3					

Verificando a quantidade de comunicantes abertas em cada paciente e relacionando com o grau de estenose, encontramos que, quando temos um lado ocluído, o voluntário apresenta, pelo menos, duas comunicantes abertas. Quando o paciente está somente com um dos lados alterados, com grau de estenose acima de 70%, ele apresenta uma ou nenhuma das comunicantes abertas.

Na *Tabela 7.9* apresentamos a quantidade de comunicantes abertas contra o número de voluntários. Esta quantidade relativa ao grupo alterado, pode indicar a porcentagem de obstrução da artéria, ou seja, pode indicar a evolução da doença.

7.5 Discussão

Existe uma resposta padrão para todo o encéfalo relacionada à apneia. No caso dos voluntários que participaram deste estudo, temos uma resposta parecida em todos os canais medidos (*Figura 7.5* e *Figura 7.7*) do arranjo óptico. Desta forma, podemos associar a média dos canais relativos a cada hemisfério do encéfalo, como uma resposta padrão do hemisfério cerebral (*Figura 7.9*).

Tabela 7.9: Colaterais abertas contra o grau de estenose. NCA- Número de comunicantes abertas; ND - nenhuma colateral aberta

NCA	Unilateral		Bilateral	
	70-99% ocluído	100% ocluído	70-99% ocluído	100% ocluído
0	4	ND	1	ND
1	5	1	ND	1
2	ND	3	ND	3
3	1	ND	ND	ND

Na *Tabela 7.3* apresentamos os valores máximos de cada cromóforo relacionados ao grau de estenose de cada voluntário. Observamos que não temos um padrão, pois somente 61%, 61% e 55% dos voluntários apresentaram um máximo maior do lado com estenose menor, para o cromóforo HbO, HbR e HbT, respectivamente.

Dividimos as curvas hemodinâmicas em dois grupos (normal e alterado). Observamos que o grupo normal tem uma resposta de maior amplitude para ambos os cromóforos. Esta resposta indica que, em média, temos um maior fluxo sanguíneo na região com menor estenose. Olhando para o tempo de resposta ao máximo de cada grupo (*Tabela 7.5*), verificamos que existe uma pequena diferença entre os grupos, indicando uma resposta hemodinâmica normal, independente do grau de estenose. Da *Tabela 7.5* podemos concluir que a resposta média dos grupos, usando os valores dos cromóforos, foi de $(37,6 \pm 0,6)$ segundos para o grupo normal e (33 ± 2) segundos para o grupo alterado.

Pode-se observar na *Figura 7.10* que as respostas do grupo normal são mais demoradas para atingir o máximo e iniciar a queda, quando comparadas às do grupo alterado. Isto pode estar relacionado ao fluxo sanguíneo limitado no grupo alterado.

Quando dividimos as curvas hemodinâmicas em três grupos (normal, alterado e ocluído), encontramos uma resposta maior para a curva relacionada ao lado ocluído, em relação à curva do lado alterado (*Figura 7.11*). Isto pode indicar o rearranjo da hemodinâmica cerebral, através do polígono de Willis. Podemos supor que o avanço da estenose vai "abrindo" as colaterais na tentativa de suprir a demanda de sangue na região relacionada a estenose.

É interessante notar, mais uma vez, que o tempo de resposta para se atingir o máximo (*Tabela 7.7*) dos cromóforos, pode estar relacionado ao grau de estenose. Quando calculamos as médias dos cromóforos por grupo, encontramos $(37,6 \pm 0,6)$ segundos para o grupo normal, $(39,0 \pm 0,5)$ para o grupo alterado e $(30,3 \pm 0,3)$ para o grupo ocluído.

Os grupos alterado e normal apresentaram uma resposta mais lenta para atingir ao máximo e iniciar a queda, quando comparados com o grupo ocluído. Esta relação pode ser relacionada ao fluxo sanguíneo pior no grupo ocluído, quando comparado aos grupos normal e alterado.

Outra observação é que a amplitude e máximo relacionada ao grupo ocluído foi superior ao grupo alterado (*Tabela 7.6*), o que pode indicar um melhor fluxo neste caso quando comparado ao grupo alterado.

Esta diferença na amplitude e máximo dos cromóforos pode indicar que a hemodinâmica cerebral vai se alterando conforme a doença avança, a mudança tenta suprir a demanda de fluxo sanguíneo

para todo o encéfalo.

Olhando para as colaterais de cada voluntário, verificamos que, os que apresentam um lado ocluído possuem pelo menos duas comunicantes abertas. Um fator que pode ser explorado, quando olhamos para os voluntários que apresentam um grau de estenose entre 70% e 99% é o fato de que, nestes casos, os voluntários apresentam uma, duas ou as três comunicantes abertas. Como o grau de estenose apresenta uma variação de 29%, os voluntários deste grupo podem apresentar uma certa evolução da doença.

7.6 Conclusão

Inicialmente podemos dizer que a resposta da apneia nos voluntários assume uma forma global em todo o encéfalo (apresentado nas *Figuras 7.7, 7.6 e 7.5*). Essa forma de resposta nos possibilitou a construção de uma "resposta padrão" por hemisfério (*Figura 7.8*).

Quando comparamos as respostas dos hemisférios por voluntário, não encontramos um padrão associado ao grau de estenose, sendo que o lado com estenose em menor grau ou o lado sem estenose, possuem uma resposta de maior amplitude que o lado com estenose (alterado) em 61% , 61% e 55% dos voluntários, para os cromóforos HbO, HbR e HbT, respectivamente. Este resultado nos mostrou que o NIRS, com o arranjo ótico utilizado, não nos possibilita a distinção entre os lados alterados e normais dos voluntários.

Na média, quando dividimos as respostas hemodinâmicas em dois grupos (normais e alterados), o lado normal apresentou uma resposta maior que o lado alterado o que já era esperado. Quando se dividiu em três grupos (normal, alterado e ocluído) observamos uma resposta maior no lado ocluído, quando comparado ao lado alterado.

Quando dividimos as respostas hemodinâmicas em três grupos (normal, alterado e ocluído), verificamos que, na média, os grupos alterado e normal apresentaram uma resposta mais lenta para atingir o máximo e iniciar a queda, quando comparados ao grupo ocluído. Esta resposta pode estar relacionada à quantidade de comunicantes abertas, o que foi verificado quando os voluntários possuíam uma oclusão total da artéria. A região afetada pela oclusão teria o fluxo sanguíneo ?melhor? que a região afetada somente por uma estenose de grau 3 ($> 70\%$).

Para a resposta hemodinâmica, associada ao tempo para se atingir ao máximo, vemos que o grupo normal apresenta um valor mais lento para atingir ao máximo e iniciar a queda, quando comparado ao grupo alterado.

Podemos relacionar a quantidade de comunicantes abertas ao grau de estenose que o voluntário apresenta. Esta relação pode indicar a evolução da doença, pois quando olhamos para o grupo alterado (grau 3) percebemos que há de nenhuma a todas as comunicantes abertas.

Capítulo 8

CONCLUSÃO

A técnica NIRS foi aplicada com sucesso nas diversas condições experimentais estudadas neste trabalho.

Na aplicação visual tivemos respostas hemodinâmicas, condizentes com o que é encontrado na literatura. Encontramos possíveis relações entre o máximo dos cromóforos e a frequência do estímulo, de forma que, aparentemente, temos uma relação quadrática do máximo dos cromóforos HbO e HbT com as frequências utilizadas. Verificou-se uma relação linear do máximo do cromóforo HbR com as frequências usadas no estudo, mas não encontramos uma relação das frequências com o tempo de resposta para cada estímulo.

A aplicação durante o exercício físico apresentou resultados coerentes aos dados relacionados na literatura, quando comparados com a teoria da regulação central do esforço.

As curvas relacionadas às tarefas abertas apresentam um pico máximo nas regiões frontais, direita e esquerda, independente do tipo de voluntário (fisicamente ativo ou ciclista semi-profissional) ou da condição (controle, placebo e cafeína), na qual ele foi submetido. As curvas relacionadas à região muscular não apresentaram um platô no final do teste, como indicaria o modelo CAC. A ausência do platô na região muscular e a presença dos picos nas regiões frontais poderiam nos indicar que a melhor explicação para os dados é via regulação central do esforço. Nesta teoria, o sistema nervoso central é o que regularia o final do exercício; não as unidades motoras presentes nas regiões musculares, que é o que indicaria o modelo CAC.

Quanto aos testes de reprodutibilidade entre o protocolo de familiarização e o protocolo controle, em voluntários fisicamente ativos, examinando a consistência entre as respostas hemodinâmicas, frontais e musculares, nas duas realizações dos protocolos, podemos concluir que as respostas hemodinâmicas são reprodutíveis em tarefa aberta (testes progressivos).

Quanto à comparação entre os tipos de voluntários (fisicamente ativos X ciclistas semi-profissionais), observamos que as curvas hemodinâmicas associadas a cada grupo, possuem diferenças quanto às suas amplitudes. As mais características estão presentes nas regiões frontais, associadas ao cromóforo HbR, principalmente quando olhamos os seus valores finais de concentração. Na região muscular, observamos que as amplitudes relacionadas ao cromóforo HbO são bem distintas para os grupos de voluntários.

Em relação à ingestão de cafeína em tarefas abertas (teste progressivo), observamos que ela possibilita uma melhora nos tempos dos testes. Quanto às curvas hemodinâmicas, vimos que in-

dependentemente da condição (controle, placebo ou cafeína), as respostas são parecidas, tendo um formato de U (ponto de máximo) invertido para as regiões frontais, uma diminuição constante do cromóforo HbO e um aumento do HbR na região muscular. A repetição dos formatos das curvas pode nos indicar um padrão nas respostas hemodinâmicas musculares e frontais.

A tarefa fechada (teste contra o relógio em uma prova de 4Km) não apresentou os picos nas regiões frontais (direita e esquerda), presentes na tarefa aberta (teste progressivo). Os picos nos indicariam o momento no qual o voluntário estaria chegando ao final do teste. Este ponto nos levou a supor que os voluntários não atingiram o nível de esforço máximo neste tipo de tarefa (fechada). O esforço máximo é definido como a exaustão total do voluntário.

Na região muscular temos uma queda bem acentuada do HbO na condição controle, quando comparada com as outras condições, mas isto não indicou um aumento muito grande de HbR nesta condição. Olhando para as condições placebo e cafeína no cromóforo HbO, temos resposta parecidas na média, que se diferenciam no cromóforo HbR.

Quanto à ingestão da cafeína não vimos uma diferença significativa relacionada ao tempo da tarefa fechada (teste contra o relógio em uma prova de 4Km), se compararmos os tempos quando o voluntário ingeriu placebo ou na condição controle.

No caso da aplicação em pacientes de estenose, na qual o paciente realizou um teste de apneia, conseguimos encontrar um certo padrão para as respostas hemodinâmicas cerebrais, de forma a comparar os seus hemisférios. Observamos que os lados ocluídos apresentaram uma resposta maior que os lados alterados quando dividimos as respostas hemodinâmicas em três grupos (controle, placebo e cafeína) e verificamos que os voluntários com um lado ocluído possuem pelo menos duas comunicantes abertas, diferentemente dos voluntários que têm um grau de estenose entre 70 e 99%, o que pode indicar uma relação com a evolução da estenose.

Na tese, apresentamos três aplicações da técnica, (Em estímulos visuais, durante a realização de exercício físico e em pacientes com estenose carotídea durante a apnéia) em ângulos diferentes (clínico e fisiológico), de forma a monitorar as atividades hemodinâmicas associadas às tarefas que os voluntários realizaram. As aplicações podem ser na área da pesquisa clínica (em pacientes de estenose) e na tentativa de entender a resposta hemodinâmica associada a uma tarefa (visual e durante o exercício).

A técnica tem como suas principais características uma boa resolução temporal e uma baixa resolução espacial. Ainda apresenta como positivo: sensibilidade a baixas concentrações dos cromóforos, versatilidade, portabilidade, baixo custo e o fato de não ser invasiva. Sua versatilidade está na possibilidade do uso em conjunto com outras técnicas de neuroimagem como o EEG e a fMRI.

Em conclusão, a técnica NIRS tem se mostrado uma técnica bem versátil para os estudos relacionados às mudanças hemodinâmicas cerebrais e musculares.

Apêndice A

Termo de consentimento livre esclarecido
para o experimento de estímulo visual



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
DEPARTAMENTO DE RAIOS CÔSMICOS E CRONOLOGIA - DRCC
INSTITUTO DE FÍSICA GLEB WATAGHIN - IFGW

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: **"Desenvolvimento de uma técnica multimodal para estudos neuro-funcionais através de EEG e NIRS conjugados"**

Investigadores: Enrique P. Uceda Otero; Carlos A. Silva dos Anjos; Dr. Roberto J. M. Covolan; Dr. Fernando Cendes.

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____ entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pessoas saudáveis. O objetivo geral do estudo é desenvolver e implementar técnicas de exames multimodais, em particular o uso simultâneo da Eletroencefalografia (EEG) e da Espectroscopia do Infravermelho Próximo - Tomografia Óptica de Difusão (NIRS-DOT) no mapeamento da atividade cerebral estimulada. As informações a meu respeito que forem coletadas neste estudo poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham nesta área de pesquisa, podendo assim ser utilizadas em outras pesquisas de atividade cerebral. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um código numérico para a identificação dos indivíduos participantes.

A NIRS-DOT é uma técnica inofensiva, capaz de produzir informações sobre as mudanças das concentrações dos cromóforos presentes no tecido cerebral quando este interage com a luz infravermelha. A NIRS-DOT é uma técnica que permite obter imagens do cérebro usando a luz IR (infrared). Com esta, podemos pesquisar meios altamente espalhadores, tal como o tecido cerebral, buscando reconstruir imagens 3D de tecidos a partir dos dados obtidos pelo NIRS-DOT.

A eletroencefalografia (EEG) é uma técnica que não produz dano. O EEG registra os sinais elétricos gerados pela atividade cerebral através de eletrodos colocados no couro cabeludo e que, conectados a um computador, permite visualizar o sinal eletroencefalográfico.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, passarei pelas seguintes etapas:

- Entrevista com os pesquisadores, na qual responderei perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos;
- Serei submetido a um exame físico neurológico para estabelecer meu estado clínico;
- Serei submetido a um exame de EEG e NIRS-DOT, enquanto realizo um teste de Potenciais Evocados (PE). Para o EEG serão utilizados eletrodos metálicos colocados em contato com

o couro cabeludo, não havendo nenhum risco de choques elétricos. Será usada uma pasta condutora para melhorar o contato entre os eletrodos e o couro cabeludo do paciente. Essa pasta é lavável e não-tóxica. Ficarei sentado confortavelmente olhando para uma tela, na qual será apresentado o teste de PE;

- Os pesquisadores estarão presentes durante todo o tempo do exame. O procedimento pode durar de 30 a 40 minutos. Durante todo o tempo, um médico estará presente e o exame poderá ser interrompido caso eu me sinta mal. Em todas as etapas, os pesquisadores me passarão informações detalhadas e esclarecerão as minhas dúvidas a respeito de cada procedimento.

VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo. Contudo, os resultados do estudo podem, em longo prazo, oferecer vantagens para as pessoas com doenças cerebrais, possibilitando um melhor diagnóstico e um tratamento mais adequado. Os resultados do meu exame de NIRS-DOT ficarão à disposição dos pesquisadores.

RISCO E DESCONFORTO:

O único desconforto relacionado a este exame é o tempo que dura o exame, pois o paciente não deve se mexer para evitar o ruído na aquisição do sinal. Não existem efeitos que produzam danos associados com NIRS-DOT e com a eletroencefalografia (EEG) dentro das condições utilizadas atualmente.

REQUERIMENTOS

É muito importante informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso eu tenha alguma doença.

SIGILO:

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte de um banco de dados. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. O Dr. Roberto J.M. Covolan estará disponível para responder minhas questões e preocupações. O telefone para contato é ———- (Instituto de Física).

Os telefones para contato com o pesquisador Enrique P. Uceda Otero são: ————— (Instituto de Física) e ————— (celular).

Os telefones para contato com o pesquisador Carlos A. Silva dos Anjos são: ————— (Instituto de Física) e ————— (celular). Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contactar o Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, tel. —————.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação neste estudo.

Eu confirmo que o(a) Dr(a). _____ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome do participante ou responsável: _____

Assinatura do participante ou responsável: _____

data: _____

Nome da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

data: _____

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado: _____

Assinatura do pesquisador ou associado: _____

data: _____

Apêndice B

Termo de consentimento livre esclarecido
para os voluntários fisicamente ativos
para a realização do experimento com
NIRS durante a tarefa aberta (Teste
Progressivo)

**ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE
DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO INDIVÍDUO :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☒ F ☒

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº..... APTO.....

BAIRRO: CIDADE :

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☒ F ☒

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA : Reserva neurofisiológica: efeitos centrais e periféricos da suplementação de cafeína

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Carlos Ugrinowitsch

3. CARGO/FUNÇÃO: Professor Doutor

4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☒

RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☒

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

5. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 MESES (01/08/2010 a 01/08/2012).

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO INDIVÍDUO OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, DE FORMA CLARA E SIMPLES, CONSIGNANDO:

1. O objetivo deste estudo é verificar se a ingestão de cafeína melhora a capacidade do músculo esquelético em realizar movimento, e a capacidade do Sistema Nervoso Central (cérebro) em recrutar os músculos durante exercícios em bicicleta. Os resultados obtidos com este estudo serão importantes para que o fenômeno do desempenho físico seja melhor compreendido com relação: 1) aos mecanismos que levam à interrupção do exercício (fadiga ou exaustão); 2) à capacidade de se realizar exercício máximo.
2. Serão selecionados sujeitos saudáveis entre 18 e 35 anos. Você e os outros indivíduos serão submetidos inicialmente a uma avaliação antropométrica para a determinação do percentual de gordura corporal, e a um teste com incrementos progressivos na intensidade de exercício, até o máximo. Neste tipo de teste, você fará um aquecimento inicial antes do seu início. O teste será iniciado com uma intensidade baixa, igual a 100 watts, adicionando-se 25 watts por minuto, até que você não consiga mais manter a cadência do pedal entre 80 e 90 rotações por minuto (exaustão). Neste teste, medidas de eletrocardiograma e de trocas gasosas serão realizadas para verificar a atividade do seu coração, e o seu nível de aptidão aeróbia (através dos valores do consumo máximo de oxigênio). Posteriormente, você e os outros sujeitos realizarão um teste controle, e dois testes experimentais com ingestão de uma cápsula (comprimido) contendo cafeína. Os procedimentos aos quais você será submetido serão idênticos aos empregados na primeira sessão; testes com incrementos progressivos na intensidade do exercício, até o máximo. A ordem dos testes controle e experimentais (cafeína) será contrabalançada. Durante a execução dos testes, você vestirá uma máscara de silicone conectada a um analisador de gases (Quark b2; Cosmed, Italia), para a quantificação do oxigênio consumido. A atividade elétrica dos seus músculos vasto lateral e reto femoral, localizados nas partes frontal e lateral de uma das suas coxas, e bíceps femoral, localizado na parte posterior, será obtida por meio de eletrodos colados a sua pele com esparadrapo e conectados a um aparelho chamado eletromiógrafo. Antes de colocar o eletrodo, sua pele será devidamente preparada (raspada, esfoliada e limpa) com álcool especial (isopropílico) e gel condutor, para melhorar a velocidade de condução da corrente elétrica do músculo (redução da impedância para valores menores que 150 Ω). Os eletrodos serão colocados no maior volume muscular, seguindo a provável orientação das fibras de ambos os músculos. Durante os testes, você vestirá uma touca que seguirá a orientação do Sistema Internacional 10-20, para a colocação de eletrodos. Três eletrodos fixados às posições F3, F4 e Cz, serão colados ao seu couro cabeludo, para aquisição do sinal elétrico do seu cérebro (eletroencefalograma), durante o exercício. Essa touca também conterá eletrodos de um equipamento chamado NIRS, que fará a medida da oxigenação e fluxo sanguíneo cerebral. Os eletrodos do NIRS serão posicionados na parte frontal do seu crânio (*testa*). Outros eletrodos deste mesmo aparelho serão afixados na porção lateral de uma das suas coxas. Estes procedimentos envolvendo a fixação dos eletrodos para a aquisição do sinal elétrico dos seus músculos (eletromiografia) e cérebro (eletroencefalograma), assim como para a aquisição do fluxo sanguíneo dos seus músculos e cérebro (NIRS), não representam nenhum risco à sua integridade física, e serão afixados por meio de esparadrapos.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. - Este projeto utilizará testes físicos até a exaustão (máximos), coletas de sinal elétrico e fluxo sanguíneo no tecido muscular e cérebro. Estes testes serão executados com um intervalo mínimo de 7 dias entre eles. Essa (s) coleta(s) serão feitas apenas para este estudo, e em nada influenciará

Apêndice C

Termo de consentimento livre esclarecido para os voluntários ciclistas para a realização do experimento com NIRS durante a tarefa aberta (Teste Progressivo) e fechada (teste contra relógio em uma prova de 4Km)

112 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO PARA OS VOLUNTÁRIOS
CICLISTAS PARA A REALIZAÇÃO DO EXPERIMENTO COM NIRS DURANTE A TAREFA
ABERTA (TESTE PROGRESSIVO) E FECHADA (TESTE CONTRA RELÓGIO EM UMA PROVA DE
4KM)

**ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE
DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO INDIVÍDUO :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☒ F ☒

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº..... APTO.....

BAIRRO: CIDADE :

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☒ F ☒

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA : Reserva neurofisiológica: efeitos centrais e periféricos da suplementação de cafeína

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Carlos Ugrinowitsch

3. CARGO/FUNÇÃO: Professor Doutor

4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☒

RISCO BAIXO X RISCO MAIOR ☒

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

5. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 MESES (01/08/2010 a 01/08/2012).

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO INDIVÍDUO OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, DE FORMA CLARA E SIMPLES, CONSIGNANDO:

1. O objetivo deste estudo é verificar se a ingestão de cafeína melhora a capacidade do músculo esquelético em realizar movimento, e a capacidade do Sistema Nervoso Central (cérebro) em recrutar os músculos durante exercícios em bicicleta. Os resultados obtidos com este estudo serão importantes para que o fenômeno do desempenho físico seja melhor compreendido com relação: 1) aos mecanismos que levam à interrupção do exercício (fadiga ou exaustão); 2) à capacidade de se realizar exercício máximo.
2. Serão selecionados atletas de ciclismo, com pelo menos 1 ano de experiência em provas de pista ou estrada, entre 18 e 35 anos. Você e os outros indivíduos serão submetidos inicialmente a uma avaliação antropométrica para a determinação do percentual de gordura corporal, e a um teste com incrementos progressivos na intensidade de exercício, até o máximo. Neste tipo de teste, você fará um aquecimento inicial antes do seu início. O teste será iniciado com uma intensidade baixa, igual a 100 watts, adicionando-se 25 watts por minuto, até que você não consiga mais manter a cadência do pedal entre 80 e 90 rotações por minuto (exaustão). Neste teste, medidas de eletrocardiograma e de trocas gasosas serão realizadas para verificar a atividade do seu coração, e o seu nível de aptidão aeróbia (através dos valores do consumo máximo de oxigênio. Posteriormente, você e os outros sujeitos serão designados, aleatoriamente, ao grupo de tarefa aberta (n= 10) ou tarefa fechada (n= 10). Após você ser designado a um desses grupos e realizar um teste controle, você realizará dois testes experimentais com ingestão de uma cápsula (comprimido) contendo cafeína. Os procedimentos aos quais você será submetido dependerão do grupo ao qual você pertencerá. Estando no grupo tarefa aberta, você executará três testes com incrementos progressivos na intensidade do exercício, até o máximo, sendo que em dois deles você terá que ingerir um comprimido de cafeína. Estando no grupo tarefa fechada, você executará testes contra-relógio de 4 km nestas mesmas condições. A ordem dos testes controle e experimentais (cafeína) será contrabalançada.

Durante a execução dos testes, você vestirá uma máscara de silicone conectada ao um analisador de gases (Quark b2; Cosmed, Italia), para a quantificação do oxigênio consumido. A atividade elétrica dos seus músculos vasto lateral e reto femoral, localizados nas partes frontal e lateral de uma das suas coxas, e bíceps femoral, localizado na parte posterior, será obtida por meio de eletrodos colados a sua pele com esparadrapo e conectados a um aparelho chamado eletromiógrafo. Antes de colocar o eletrodo, sua pele será devidamente preparada (raspada, esfoliada e limpa) com álcool especial (isopropílico) e gel condutor, para melhorar a velocidade de condução da corrente elétrica do músculo (redução da impedância para valores menores que 150 Ω). Os eletrodos serão colocados no maior volume muscular, seguindo a provável orientação das fibras de ambos os músculos. Durante os testes, você vestirá uma touca que seguirá a orientação do Sistema Internacional 10-20, para a colocação de eletrodos. Três eletrodos fixados às posições F3, F4 e Cz, serão colados ao seu couro cabeludo, para aquisição do sinal elétrico do seu cérebro (eletroencefalograma), durante o exercício. Essa touca também conterá eletrodos de um equipamento chamado NIRS, que fará a medida da oxigenação e fluxo sanguíneo cerebral. Os eletrodos do NIRS serão posicionados na parte frontal do seu crânio (*testa*). Outros eletrodos deste mesmo aparelho serão afixados na porção lateral de uma das suas coxas. Estes procedimentos envolvendo a fixação dos eletrodos para a aquisição do sinal elétrico dos seus músculos (eletromiografia) e cérebro (eletroencefalograma), assim como para a aquisição do fluxo sanguíneo dos seus músculos e cérebro (NIRS), não representam nenhum risco à sua integridade física, e serão afixados por meio de esparadrapos.

1. - Este projeto utilizará testes físicos até a exaustão (máximos), coletas de sinal elétrico e fluxo sanguíneo no tecido muscular e cérebro. Estes testes serão executados com um intervalo mínimo de 7 dias entre eles. Essa (s) coleta(s) serão feitas apenas para este estudo, e em nada influenciará o seu estado de saúde, nem vai causar algum problema, exceto alguns possíveis episódios de náuseas e enjoos (tonturas) após o teste até a exaustão. Porém estes sintomas ocorrem em baixíssima frequência ($< 1\%$ da população) quando da avaliação em sujeitos saudáveis.
2. Você poderá desistir ou interromper a sua participação neste estudo no momento em que você desejar, sem necessidade de qualquer explicação. A desistência não causará nenhum prejuízo à sua saúde ou bem estar físico.
3. Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, e apenas serão divulgados em publicações científicas, através de média e desvio padrão (ou outras medidas de tendência central), sem que os seus dados pessoais sejam mencionados. Caso você desejar, poderá pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.
4. Qualquer possível desconforto que você possa apresentar, provocado pelos procedimentos desta pesquisa, será prontamente atendido no próprio local (por médico e pessoal capacitado), e se houver necessidade, você terá assistência médica no HC-UNICAMP ou HC-FMUSP.

Carlos Ugrinowitsch	Endereço: Rua Mello Moraes, 65, Cidade Universitária, USP
Cep: 05508-030	Fone: -----
Flávio de Oliveira Pires	Endereço: Rua Acalanto de Bartira, 166, Jd. Bonfiglioli
Cep: 05358160	Fone: -----
Carlos Alessandro dos Anjos	Endereço: Rua Vital Brasil, 251, 5º andar sala C5 178
Cep: 13083-888	Fone: -----

São Paulo, de de 20 .

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Apêndice D

Termo consentimento livre esclarecido
para o estudo da apneia em voluntários
portadores de estenose carotídea



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
DEPARTAMENTO DE RAIOS CÔSMICOS E CRONOLOGIA - DRCC
INSTITUTO DE FÍSICA GLEB WATAGHIN - IFGW

Título do projeto: "**Estudo da hemodinâmica cortical durante a apneia em pacientes portadores de estenose carotídea**"

Investigadores: Carlos A. Silva dos Anjos; Wagner Avelar; Dr. Roberto J. M. Covolán; Dr. Fernando Cendes.

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____ entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes portadores de estenose carotídea. O objetivo geral do estudo é determinar a utilidade dos registros de Espectroscopia do Infravermelho Próximo-Tomografia Óptica de Difusão (NIRS-DOT) na detecção e caracterização da resposta hemodinâmica da apneia em voluntários com estenose carotídea;

A NIRS-DOT é uma técnica inofensiva, capaz de produzir informações sobre as mudanças das concentrações da hemoglobina (com e sem oxigênio) presentes no tecido cerebral quando este interage com a luz infravermelha. A técnica permite obter imagens do cérebro e reconstruir imagens em 2D dos tecidos a partir dos dados obtidos pelo NIRS-DOT.

As informações médicas a meu respeito que forem coletadas nesse estudo poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com estenose carotídea. Podendo assim, ser utilizada em outras pesquisas sobre estenose carotídea. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um código numérico para a identificação dos indivíduos participantes.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, passarei pelas seguintes etapas:

1. Entrevista com os pesquisadores, na qual responderei perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos;
2. Realizarei um exame Doppler de carótidas para o diagnóstico da estenose;
3. Realizarei uma angiotomografia para caracterizar e graduar a estenose;
4. Realizarei um exame de NIRS-DOT.

Para o NIRS-DOT - será ajustada na cabeça uma touca de tecido, contendo optodos (terminais das fibras ópticas)

1. Posicionar confortavelmente para a realização do exame;
2. Realização de um teste de apneia, com duração de 30 segundos.

OBS.: Durante todo o tempo do exame estarei acompanhado por um médico e dos pesquisadores. Em qualquer etapa, minha participação poderá ser interrompida, caso eu me sinta mal. Em todas as etapas, os pesquisadores me passarão informações detalhadas e esclarecerão as minhas dúvidas a respeito de cada procedimento.

VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento não serão modificados por consequência dele.

Contudo, entendo que os resultados da pesquisa podem, a longo prazo, trazer melhorias nos diagnósticos e tratamentos da estenose carotídea.

Os resultados do meu exame de NIRS-DOT ficarão a disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

RISCO E DESCONFORTO:

Os desconfortos relacionados a este exame são:

1. Desconforto associado a montagem dos equipamentos:

- O procedimento é minucioso;
- O contato dos optodos e o uso da touca podem causar um certo desconforto.

2. O tempo de duração do exame;

Não existem efeitos nocivos associados com o NIRS-DOT dentro das condições utilizadas.

REQUERIMENTOS:

É muito importante informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso eu tenha um alguma doença.

SIGILO:

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC-UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica.

Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. O Dr. Roberto J.M. Covolan estará disponível para responder minhas questões e preocupações. O telefone para contato é ————— (Instituto de Física)

Os telefones para contato com o pesquisador Carlos A. Silva dos Anjos é ————— (Instituto de Física).

Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações, contatar o Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, tel.————.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP.

Eu confirmo que o(a) Dr(a)._____ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome do participante ou responsável: _____

Assinatura do participante ou responsável: _____

data:_____

Nome da testemunha: _____

Assinatura da testemunha:_____

data: _____

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado:_____

Assinatura do pesquisador ou associado:_____

data:_____

Referências Bibliográficas

- ADELSON et al. (1999)** P D ADELSON, E NEMOTO, M SCHEUER, M PAINTER, J MORGAN e H YONAS. Noninvasive continuous monitoring of cerebral oxygenation periictally using near-infrared spectroscopy: a preliminary report. *Epilepsia*, 40(11):1484–1489. Citado na pág. [2](#)
- BELARDINELLI et al. (1995)** R BELARDINELLI, T J BARSTOW, J PORSZASZ e K WASERMAN. Changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise measured with near infrared spectroscopy. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 70(6):487–492. Citado na pág. [2](#)
- BIALLAS et al. (2012)** M. BIALLAS, I. TRAJKOVIC, D. HAENSSE, V. MARCAR e M. WOLF. Reproducibility and sensitivity of detecting brain activity by simultaneous electroencephalography and near-infrared spectroscopy. *Experimental Brain Research*, páginas 1–10. Citado na pág. [31](#)
- BOAS et al. (2004)** D A BOAS, A M DALE e M A FRANCESCHINI. Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy. *Neuroimage*, 23(Suppl 1):S275–288. Citado na pág. [21](#)
- BOAS et al. (2002)** David BOAS, J CULVER, J STOTT e A DUNN. Three dimensional monte carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head. *Optics express*, 10(3):159–170. Citado na pág. [xix](#), [18](#)
- BOAS et al. (2001)** David A BOAS, Dana H BROOKS, Eric L MILLER, Charles A DiMARZIO, Misha Kilmer, Richard J Gaudette e Quan Zhang. Imaging the body with diffuse optical tomography. *Signal Processing Magazine, IEEE*, 18(6):57–75. Citado na pág. [xix](#), [19](#)
- BODEN-ALBALA e SACCO (1999)** B BODEN-ALBALA e RL SACCO. The stroke prone individual. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 4:501–508. Citado na pág. [80](#)
- BOUSHEL e PIANTADOSI (2000)** R BOUSHEL e CA PIANTADOSI. Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 168(4):615–622. Citado na pág. [17](#)
- BOYNTON et al. (1996)** Geoffrey M BOYNTON, Stephen A ENGEL, Gary H GLOVER e David J HEEGER. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human v1. *The Journal of Neuroscience*, 16(13):4207–4221. Citado na pág. [42](#)
- BROTT et al. (2011)** Thomas G BROTT, Jonathan L HALPERIN, Suhny ABBARA, Michael J BACHARACH, John D BARR, Ruth L BUSH, Christopher U CATES, Mark A CREAGER, Susan B FOWLER, Gary FRIDAY et al. 2011 asa/accf/aha/aann/aans/acr/asnr/cns/saip/scai/-sir/snis/svm/svs guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery diseasea report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines, and the american stroke association, american association of neuroscience nurses, american association of neurological surgeons, american college of radiology, american society of neuroradiology, congress of neurological surgeons, society of atherosclerosis

- imaging and prevention, society for cardiovascular angiography and interventions, society of interventional radiology, society of neurointerventional surgery, society for vascular medicine, and society for vascular surgery developed in collaboration with the american academy of neurology and society of cardiovascular computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(8):e16–e94. Citado na pág. 80
- BROWN et al. (1996)** RD BROWN, Jack P WHISNANT, JD SICKS, W Michael O'FALLON e David O WIERBERS. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in rochester, minnesota, through 1989. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 27(3):373–380. Citado na pág. 80
- CHEN et al. (2000)** W G CHEN, P C LI, Q M LUO, SQ ZENG e B HU. Hemodynamic assessment of ischemic stroke with near-infrared spectroscopy. *Hang tian yi xue yu yi xue gong cheng Space medicine & medical engineering*, 13(2):84. Citado na pág. 2
- COLIER et al. (1999)** W COLIER, V QUARESIMA, B OESEBURG e M FERRARI. Human motor-cortex oxygenation changes induced by cyclic coupled movements of hand and foot. *Experimental Brain Research*, 129(3):457–461. Citado na pág. 2
- COPE e DELPY (1988)** M COPE e D T DELPY. System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Medical and biological engineering and computing*, 26(3):289–294. Citado na pág. 21
- CUTLER (1931)** M CUTLER. Transillumination of the breast. *Annals of surgery*, 93(1):223. Citado na pág. 1
- DAVIS e BARSTOW (2013)** Michelle L DAVIS e Thomas J BARSTOW. Estimated contribution of hemoglobin and myoglobin to near infrared spectroscopy. *Respiratory physiology & neurobiology*. Citado na pág. 17
- DELPY et al. (1988)** D _ T DELPY, M COPE, Pi VAN DER ZEE, S ARRIDGE, Susan WRAY e J WYATT. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Physics in medicine and biology*, 33(12):1433. Citado na pág. 22
- DOHERTY et al. (2003)** Michael DOHERTY, L NOBBS e T D NOAKES. Low frequency of the "plateau phenomenon" during maximal exercise in elite british athletes. *European journal of applied physiology*, 89(6):619–623. Citado na pág. 46
- DONNAN et al. (2008)** G A DONNAN, M FISSHER, M MACLEOD e DAVIS Stephen M. Stroke. 371:1612–1623. Citado na pág. 80
- DUNCAN et al. (1995)** Arlene DUNCAN, Judith H MEEK, Matthew CLEMENCE, Clare E ELWELL, Lidia TYSZCZUK, Mark COPE e D DELPY. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Physics in medicine and biology*, 40(2):295. Citado na pág. 22, 53
- DUNCAN et al. (1996)** Arlene DUNCAN, Judith H MEEK, Matthew CLEMENCE, Clare E ELWELL, Penny FALLON, Lidia TYSZCZUK, Mark COPE e David T DELPY. Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. *Pediatric Research*, 39(5):889–894. Citado na pág. 22
- EKKEKAKIS (2009)** Panteleimon EKKEKAKIS. Let them roam free? *Sports Medicine*, 39(10): 857–888. Citado na pág. 48, 72
- ESCHWEILER et al. (2000)** G W ESCHWEILER, C WEGERER, W SCHLOTTER, C SPANDL, A STEVENS, M e G BUCHKREMER. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms) in major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 99(3):161–172. Citado na pág. 2

- ESSENPREIS et al. (1993)** M ESSENPREIS, M COPE, CE ELWELL, S R ARRIDGE, P VAN DER ZEE e D T DELPY. Wavelength dependence of the differential pathlength factor and the log slope in time-resolved tissue spectroscopy. Citado na pág. 22
- FALLGATTER e STRIK (2000)** A J FALLGATTER e W K STRIK. Reduced frontal functional asymmetry in schizophrenia during a cued continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy. *Schizophrenia Bulletin*, 26(4):913–919. Citado na pág. 2
- FALLGATTER et al. (1997)** A J FALLGATTER, M ROESLER, L SITZMANN, A HEIDRICH, T J MUELLER e W K STRIK. Loss of functional hemispheric asymmetry in alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy. *Cognitive Brain Research*, 6(1):67–72. Citado na pág. 2
- FRANCESCHINI et al. (2003)** M A FRANCESCHINI, S FANTINI, J H THOMPSON, J P CULVER e D A BOAS. Hemodynamic evoked response of the sensorimotor cortex measured noninvasively with near-infrared optical imaging. *Psychophysiology*, 40(4):548–560. Citado na pág. 2
- FURIE et al. (2011)** Karen L FURIE, Scott E KASNER, Robert J ADAMS, Gregory W ALBERS, Ruth L BUSH, Susan C FAGAN, Jonathan L HALPERIN, S Claiborne JOHNSTON, Irene KATZAN, Walter N KERNAN et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, 42(1):227–276. Citado na pág. 80
- GAESSER e POOLE (1996)** Glenn A GAESSER e David C POOLE. The slow component of oxygen uptake kinetics in humans. *Exercise and sport sciences reviews*, 24(1):35–70. Citado na pág. 45
- GAGNON et al. (2012)** Louis GAGNON, Meryem A YÜCEL, Mathieu DEHAES, Robert J COOPER, Katherine L PERDUE, Juliette SELB, Theodore J HUPPERT, Richard D HOGE e David A BOAS. Quantification of the cortical contribution to the nirs signal over the motor cortex using concurrent nirs-fmri measurements. *Neuroimage*, 59(4):3933–3940. Citado na pág. 2
- GALLAGHER et al. (2008)** Anne GALLAGHER, Maryse LASSONDE, Danielle BASTIEN, Phetsamone VANNASING, Frédéric LESAGE, Christophe GROVA, Alain BOUTHILLIER, Lionel CARMANT, Franco LEPORE, Renée BÉLAND et al. Non-invasive pre-surgical investigation of a 10 year-old epileptic boy using simultaneous eeg–nirs. *Seizure*, 17(6):576–582. Citado na pág. 2, 3
- GIBSON et al. (2001)** A St Clair GIBSON, E J SCHABORT e T D NOAKES. Reduced neuromuscular activity and force generation during prolonged cycling. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 281(1):R187–R196. Citado na pág. 46
- HANLON et al. (1999)** E B HANLON, I ITZKAN, R R DASARI, M S FELD, R J FERRANTE, A C MCKEE, D LATHI e N W KOWALL. Near-infrared fluorescence spectroscopy detects alzheimer's disease in vitro. *Photochemistry and photobiology*, 70(2):236–242. Citado na pág. 2
- HEEKEREN et al. (1997)** H HEEKEREN, H OBRIG, R WENZEL, K EBERLE, J RUBEN, K VILLRINGER, R KURTH e A VILLRINGER. Cerebral haemoglobin oxygenation during sustained visual stimulation - a near infrared spectroscopy study. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 352(1354):743–750. Citado na pág. 2
- HEEKEREN et al. (1999)** Hauke R HEEKEREN, Matthais KOHL, Hellmuth OBRIG, Rüdiger WENZEL, Wolfran VON PANNWITZ, Steven J MATCHER, Ulrich DIRNAGL, Chris E COOPER e Arno VILLRINGER. Noninvasive assessment of changes in cytochrome-c oxidase oxidation in human subjects during visual stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 19:592–603. doi: 10.1098/rstb.1997.0057. Citado na pág. 1

- HILL et al. (1924)** Archibald V HILL, C N H LONG e H LUPTON. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilisation of oxygen. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, 97(681):84–138. Citado na pág. [45](#)
- HIRTH et al. (1996)** C HIRTH, H OBRIG, K VILLRINGER, A THIEL, J BERNARDING, W MÜHLNICKEL, H FLOR, U DIRNAGL e A VILLRINGER. Non-invasive functional mapping of the human motor cortex using near-infrared spectroscopy. *Neuroreport*, 7(12):1977. Citado na pág. [2](#)
- HOCHACHKA (1999)** P W HOCHACHKA. The metabolic implications of intracellular circulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(22):12233–12239. Citado na pág. [46](#)
- HOCK et al. (1997)** C HOCK, K VILLRINGER, F MULLER-SPAHN e R WENZEL. Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (nirs)-correlation with simultaneous rcbf-pet measurements. *Brain research*. Citado na pág. [2](#)
- HOCK et al. (2006)** C HOCK, K VILLRINGER, F MULLER-SPAHN, M HOFMANN, S SCHUHHOFER, H HEEKEREN, R WENZEL, U DIRNAGL e A VILLRINGER. Near infrared spectroscopy in the diagnosis of alzheimers diseasea. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 777(1):22–29. Citado na pág. [2](#)
- HOGERVORST et al. (2008)** Eef HOGERVORST, Stephan BANDELOW, Jeroen SCHMITT, Roy JENTJENS, Marta OLIVEIRA, Judith ALLGROVE, Tom CARTER, Michael GLEESON et al. Caffeine improves physical and cognitive performance during exhaustive exercise. *Medicine+ Science in Sports+ Exercise*, 40(10):1841. Citado na pág. [71](#)
- IZZETOGLU et al. (2007)** Meltem IZZETOGLU, Scott C BUNCE, Kurtulus IZZETOGLU, Banu ONARAL e Kambiz POURREZAEI. Functional brain imaging using near-infrared technology. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 26(4):38. Citado na pág. [xx](#), [20](#)
- JÖBSIS et al. (1977)** F.F. JÖBSIS et al. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science (New York, NY)*, 198(4323):1264. Citado na pág. [1](#)
- KALLIKAZAROS et al. (1999)** Ioannis KALLIKAZAROS, Costas TSIOUFIS, Skevos SIDERIS, Christodoulos STEFANADIS e Pavlos TOUTOUZAS. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke*, 30(5):1002–1007. Citado na pág. [80](#)
- KANDEL et al. (2000)** E R KANDEL, J H SCHWARTZ e T M JESSELL. *Principles of neural science*, volume 4. McGraw-Hill New York. Citado na pág. [6](#), [7](#)
- KAREN et al. (2008)** T. KAREN, G. MORREN, D. HAENSSE, A.S. BAUSCHATZ, H.U. BUCHER e M. WOLF. Hemodynamic response to visual stimulation in newborn infants using functional near-infrared spectroscopy. *Human brain mapping*, 29(4):453–460. Citado na pág. [31](#)
- KLEINSCHMIDT et al. (1996)** A KLEINSCHMIDT, H OBRIG, M REQUARDT, K D MERBOLDT, U DIRNAGL, A VILLRINGER e J FRAHM. Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, 16(5):817–826. Citado na pág. [2](#)
- KOCSIS et al. (2006)** L KOCSIS, P HERMAN e A EKE. The modified beer-lambert law revisited. *Physics in medicine and biology*, 51(5):N91. Citado na pág. [21](#)

- LAMBERT et al. (2005)** E V LAMBERT, A ST CLAIR GIBSON e T D NOAKES. Complex system of fatigue: integrative homeostatic control of peripheral physiological systems during exercise in humans. 39:52–62. Citado na pág. 46
- LAVADOS et al. (2007)** Pablo M LAVADOS, Anselm JM HENNIS, Jefferson G FERNANDES, Marco T MEDINA, Branca LEGETIC, Arnold HOPPE, Claudio SACKS, Liliana JADUE e Rodrigo SALINAS. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin america and the caribbean. *The Lancet Neurology*, 6(4):362–372. Citado na pág. 80
- LENT (2001)** R. LENT. Cem bilhões de neurônios? conceitos fundamentais de neurociência-2ª edição. *Brasil: Editora Atheneu*. Citado na pág. 7
- LESSA (1999)** Ines LESSA. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no brasil. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 9(4):509–18. Citado na pág. 80
- LESSA e SILVA (1993)** Ines LESSA e Maria Roseilda BB SILVA. Doenças cerebrovasculares como causa múltipla de morte em salvador: magnitude e diferenças espaciais da mortalidade omitida nas estatísticas oficiais; cerebrovascular diseases as multiple cause of death in salvador: magnitude and spatial differences of the mortality omitted in official statistics. *Arq. neuropsiquiatr*, 51(3):319–24. Citado na pág. 80
- LI et al. (2011)** Z LI, M ZHANG, Q XIN, J LI, G CHEN, F LIU e J LI. Correlation analysis between prefrontal oxygenation oscillations and cerebral artery hemodynamics in humans. *Microvascular Research*, 82(3):304–310. Citado na pág. 2
- LIU (2004)** Thomas T LIU. Efficiency, power, and entropy in event-related fmri with multiple trial types: Part ii: design of experiments. *NeuroImage*, 21(1):401–413. Citado na pág. 33
- MACHADO (2000)** Angelo MACHADO. *Neuroanatomia Funcional*. ATHENEU EDITORA. Citado na pág. 14
- MARTINS (2013)** Sheila C. O. (org) MARTINS. *Manual de rotinas para atenção ao AVC*. Editora do Ministério da Saúde. Citado na pág. 81
- MATSUO et al. (2000)** K MATSUO, T KATO, M FUKUDA e N KATO. Alteration of hemoglobin oxygenation in the frontal region in elderly depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 12(4):465–471. Citado na pág. 2
- MATTHEWS et al. (2008)** F MATTHEWS, B A PEARLMUTTER, T E WARD, C SO-RAGHAN e C MARKHAM. Hemodynamics for brain-computer interfaces. *Signal Processing Magazine, IEEE*, 25(1):87–94. Citado na pág. 2
- MEEK et al. (1995)** J H MEEK, C E ELWELL, M J KHAN, J ROMAYA, J S WYATT, D T DELPY e S ZEKI. Regional changes in cerebral haemodynamics as a result of a visual stimulus measured by near infrared spectroscopy. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 261(1362):351–356. Citado na pág. 2
- MEEK et al. (1998)** Judith H MEEK, Michael FIRBANK, Clare E ELWELL, Janette ATKINSON, Oliver BRADDICK e John S WYATT. Regional hemodynamic responses to visual stimulation in awake infants. *International Pediatrics Research Foundation*, 43:840 – 843. Citado na pág. 1
- MESQUITA (2009)** R MESQUITA. Desenvolvimento de métodos ópticos para o estudo do acoplamento neurovascular metabólico intrínseco à dinâmica cerebral. *Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Física Gleb Wataghin: Tese de Doutorado*. Citado na pág. xix, 18

- MESSINA e TIERNEY JR (2002)** L M MESSINA e L M TIERNEY JR. *Occlusive Cerebrovascular Disease*. McGraw Hill. Citado na pág. 80
- MURRAY e LOPEZ (1997)** Christopher JL MURRAY e Alan D LOPEZ. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. *The Lancet*, 349(9061):1269–1276. Citado na pág. 80
- NEDERKOORN et al. (2003)** Paul J NEDERKOORN, Yolanda VAN DER GRAAF e M G Myriam HUNINK. Duplex ultra sound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: A systemic review. 34:1324–32. Citado na pág. 81
- NEMOTO et al. (2000)** E M NEMOTO, H YONAS e A KASSAM. Clinical experience with cerebral oximetry in stroke and cardiac arrest. *Critical care medicine*, 28(4):1052–1054. Citado na pág. 2
- NETTER (2000)** Frank H. NETTER. *Atlas de Anatomia Humana*. Artmed. Citado na pág. xix, 13
- NOAKES (1988)** T D NOAKES. Implications of exercise testing for prediction of athletic performance: a contemporary perspective. *Medicine and science in sports and exercise*, 20(4):319–330. Citado na pág. 45, 46
- NOAKES (2000)** T D NOAKES. Physiological models to understand exercise fatigue and the adaptations that predict or enhance athletic performance. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 10(3):123–145. Citado na pág. 45
- NOAKES et al. (2005)** T D NOAKES, A St Clair GIBSON e E V LAMBERT. From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans: summary and conclusions. *British journal of sports medicine*, 39(2):120–124. Citado na pág. 45, 46
- NOAKES e GIBSON (2004)** TD NOAKES e A St Clair GIBSON. Logical limitations to the 'catastrophe' models of fatigue during exercise in humans. *British Journal of Sports Medicine*, 38(5):648–649. Citado na pág. 45, 46
- OBRIG et al. (1996a)** H OBRIG, C HIRTH, J G JUNGE-HULSING, C DOGE, T WOLF, U DIRNAGL e A VILLRINGER. Cerebral oxygenation changes in response to motor stimulation. 81(3):1174–1183. Citado na pág. 2
- OBRIG et al. (1996b)** H OBRIG, T WOLF, C DÖGE, J J HÜLSING, U DIRNAGL e A VILLRINGER. Cerebral oxygenation changes during motor and somatosensory stimulation in humans, as measured by near-infrared spectroscopy. *Advances in experimental medicine and biology*, 388: 219. Citado na pág. 2
- OKADA et al. (1994)** F OKADA, Y TOKUMITSU, Y HOSHI e M TAMURA. Impaired interhemispheric integration in brain oxygenation and hemodynamics in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 244(1):17–25. Citado na pág. 2
- OKADA et al. (1996)** F OKADA, N TAKAHASHI e Y TOKUMITSU. Dominance of the 'non-dominant' hemisphere in depression. *Journal of affective Disorders*, 37(1):13–21. Citado na pág. 2
- PALAZZO et al. (2010)** Paola PALAZZO, Francesco TIBUZZI, Patrizio PASQUALETTI, Claudia ALTAMURA, Mauro SILVESTRI, Francesco PASSARELLI, Paolo M ROSSINI e Fabrizio VERNIERI. Is there a role of near-infrared spectroscopy in predicting the outcome of patients with carotid artery occlusion? *Journal of the neurological sciences*, 292(1):36–39. Citado na pág. 2

- PAVANELLO (1997)** R PAVANELLO. Sopro carotídeo: significado e conduta. páginas 1112–7. Citado na pág. [81](#)
- PERREY et al. (2010)** Stéphane PERREY, Sébastien RACINAIS, Khaled SAIMOUAA e Olivier GIRARD. Neural and muscular adjustments following repeated running sprints. *European journal of applied physiology*, 109(6):1027–1036. Citado na pág. [72](#)
- PETERSON (1986)** JF PETERSON. The development of pulse oximetry. *Science*, 232:G135–G140. Citado na pág. [1](#)
- QURESHI et al. (2001)** Adnan I QURESHI, M Fareed K SURI, Zulfiqar ALI, Kim H STANLEY, Richard D FESSLER, Andrew J RINGER, Lee R GUTERMAN, James L BUDNY e L Nelson HOPKINS. Role of conventional angiography in evaluation of patients with carotid artery stenosis demonstrated by doppler ultrasound in general practice. *Stroke*, 32(10):2287–2291. Citado na pág. [81](#)
- RAJAMANI e GORMAN (2001)** K RAJAMANI e M GORMAN. Transcranial doppler in stroke. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 55(5):247–257. Citado na pág. [81](#)
- ROMERO et al. (2009)** José R ROMERO, Aleksandra PIKULA, Thanh N NGUYEN, Yih Lin NIEN, Alexander NORBASH e Viken L BABIKIAN. Cerebral collateral circulation in carotid artery disease. *Current cardiology reviews*, 5(4):279. Citado na pág. [81](#)
- ROVATI et al. (2007)** Luigi ROVATI, Giorgia SALVATORI, Luca BULF, Sergio FONDA et al. Optical and electrical recording of neural activity evoked by graded contrast visual stimulus. *Biomed. Eng. Online*, 6:28. Citado na pág. [31](#), [33](#), [42](#)
- RUBEN et al. (1997)** J RUBEN, R WENZEL, H OBRIG, K VILLRINGER, J BERNARDING, C HIRTH, H HEEKEREN, U DIRNAGL e Arno VILLRINGER. Haemoglobin oxygenation changes during visual stimulation in the occipital cortex. *Advances in experimental medicine and biology*, 428:181–187. Citado na pág. [1](#)
- RUPP e PERREY (2008)** Thomas RUPP e Stephane PERREY. Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *European journal of applied physiology*, 102(2):153–163. Citado na pág. [72](#)
- SACCO (2001)** Ralph L SACCO. Extracranial carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*, 345(15):1113–1118. Citado na pág. [80](#), [81](#)
- SAITOU et al. (2000)** H SAITOU, H YANAGI, S HARA, S TSUCHIYA e S TOMURA. Cerebral blood volume and oxygenation among poststroke hemiplegic patients: effects of 13 rehabilitation tasks measured by near-infrared spectroscopy. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 81(10):1348–1356. Citado na pág. [2](#)
- SAKATANI et al. (1999)** Kaoru SAKATANI, Saying CHEN, Wemara LICHTY, Huancong ZUO e Yu-ping WANG. Cerebral blood oxygenation changes induced by auditory stimulation in newborn infants measured by near infrared spectroscopy. *Early human development*, 55(3):229–236. Citado na pág. [2](#)
- SATO et al. (1999)** H SATO, T TAKEUCHI e K L SAKAI. Temporal cortex activation during speech recognition: an optical topography study. *Cognition*, 73(3):B55–B66. Citado na pág. [2](#)
- SEIYAMA et al. (1988)** Akitoshi SEIYAMA, Osamu HAZEKI e Mamoru TAMURA. Noninvasive quantitative analysis of blood oxygenation in rat skeletal muscle. *Journal of biochemistry*, 103(3):419–424. Citado na pág. [17](#)

- SLONIGER et al. (1997)** Mark A SLONIGER, Kirk J CURETON, Barry M PRIOR e Ellen M EVANS. Anaerobic capacity and muscle activation during horizontal and uphill running. *Journal of Applied Physiology*, 83(1):262–269. Citado na pág. [46](#)
- SOKOL et al. (2000)** D K SOKOL, O N MARKAND, E C DALY, T G LUERSSEN e M D MALKOFF. Near infrared spectroscopy (nirs) distinguishes seizure types. *Seizure*, 9(5):323–327. Citado na pág. [2](#)
- SOLTYSIK et al. (2004)** David A SOLTYSIK, Kyung K PECK, Keith D WHITE, Bruce CROSSON e Richard W BRIGGS. Comparison of hemodynamic response nonlinearity across primary cortical areas. *Neuroimage*, 22(3):1117–1127. Citado na pág. [42](#)
- STEINHOFF et al. (1996)** B J STEINHOFF, G HERRENDORF e C KURTH. Ictal near infrared spectroscopy in temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Seizure*, 5(2):97–101. Citado na pág. [2](#)
- SUBUDHI et al. (2009)** Andrew W SUBUDHI, Brittany R MIRAMON, Matthew E GRANGER e Robert C ROACH. Frontal and motor cortex oxygenation during maximal exercise in normoxia and hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 106(4):1153–1158. Citado na pág. [48](#), [72](#)
- VERNIERI et al. (1999)** F VERNIERI, N ROSATO, F PAURI, F TIBUZZI, F PASSARELLI e P M ROSSINI. Near infrared spectroscopy and transcranial doppler in monohemispheric stroke. *European neurology*, 41(3):159–162. Citado na pág. [2](#)
- VILLRINGER e CHANCE (1997)** Arno VILLRINGER e Britton CHANCE. Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends in Neurosciences*, 20(10):435–442. Citado na pág. [1](#)
- WANG e WU (2007)** L V WANG e H WU. *Biomedical optics: principles and imaging*. Wiley-Interscience. Citado na pág. [20](#)
- WATANABE et al. (2000)** E WATANABE, A MAKI, F KAWAGUCHI, Y YAMASHITA, H KOIZUMI e Y MAYANAGI. Noninvasive cerebral blood volume measurement during seizures using multichannel near infrared spectroscopic topography. *Journal of Biomedical Optics*, 5(3):287–290. Citado na pág. [2](#)
- WILLEIT e KIECHL (1993)** Johann WILLEIT e Stefan KIECHL. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. a population-based study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 13(5):661–668. Citado na pág. [80](#)
- WOBST et al. (2001)** Petra WOBST, Rüdiger WENZEL, Matthias KOHL, Hellmuth OBRIG, Arno VILLRINGER et al. Linear aspects of changes in deoxygenated hemoglobin concentration and cytochrome oxidase oxidation during brain activation. *Neuroimage*, 13(3):520–530. Citado na pág. [42](#)
- YEW e CHENG (2009)** Kenneth S YEW e Eric CHENG. Acute stroke diagnosis. *American family physician*, 80(1):33. Citado na pág. [80](#)
- YODH e BOAS (2003)** A G YODH e D A BOAS. Functional imaging with diffusing light. *Biomedical photonics handbook*, 21(1):21–45. Citado na pág. [xx](#), [25](#)
- YODH e CHANCE (1995)** Arjun YODH e Britton CHANCE. Spectroscopy and imaging with diffusing light. *Physics Today*, 48(3):34–40. Citado na pág. [1](#)