

REVIEW ARTICLE

qEEG: Sua utilidade na prática clínica psiquiátrica

qEEG: its utility in the psychiatric clinical practice

J. MARQUES TEIXEIRA

Psiquiatra e Psicoterapeuta, Professor da Universidade do Porto

Abstract: The use of auxiliary diagnostic means in psychiatry is an old problematic issue, mainly because the nature of the process of becoming mentally ill, together with the conceptual approach that has been used to explain it. The recent technological advances, mainly in the neuroimage techniques, have come to increase the hope of using the knowledge acquired by those studies in the psychiatric clinical practice. However, that hope vanished quickly. In this paper, the author analyzes the putative reasons to explain that failure, proposing at the same time the reasons and the evidence that sustain the clinical use of another technology – the quantitative electroencephalography (qEEG) – using several clinical cases to illustrate the use of qEEG in different clinical situations.

Resumo: A questão da utilização de meios auxiliares de diagnóstico na psiquiatria é uma velha questão problemática, muito em razão da natureza do adoecer mental e da forma como ele tem vindo a ser conceptualizado. O avanço tecnológico recente, nomeadamente das técnicas de neuroimagem, vieram aumentar a esperança de se poder usar os conhecimentos advindos desses estudos na prática clínica psiquiátrica. Contudo, essa expectativa não se concretizou. Neste artigo, o autor analisa as possíveis razões que podem explicar essa falha da expectativa ao mesmo tempo que propõe as razões e a evidência que sustentam a utilização de uma outra tecnologia – o electroencefalograma quantitativo (qEEG) – na prática clínica psiquiátrica, utilizando diversos casos clínicos como ilustração das diferentes propostas do uso do qEEG na clínica.

Palavras-chave: electroencefalograma quantitativo, mapas cerebrais

1. Introdução

Em 1894, Windelband¹, introduziu uma dicotomia fundamental nas ciências empíricas em relação à metodologia dos processos cognitivos: diferenciou a abordagem ideográfica, isto é, a ciência dos acontecimentos específicos que descreve o particular, o único e o indivíduo, da abordagem nomotética, isto é, a ciência das leis gerais que tem que ver com a generalidade.

Esta diferenciação, como veremos, é a chave para a abordagem segundo o método clínico, de um sujeito único, concreto e particular, quer no plano da compreensão do adoecer, quer no plano da abordagem diagnóstica.

Esta abordagem caminha no sentido de procurar um tratamento individualizado, conhecido atualmente por “medicina de precisão”, constituindo uma das mais avançadas frentes da ciência médica. Contudo, no domínio das doenças mentais esta frente avançou pouco até ao rápido desenvolvimento do conhecimento sobre o sistema nervoso

central que estamos a assistir há cerca de 2 décadas. Em síntese, esse conhecimento tem-nos dito que os circuitos e os sistemas neuronais são fatores críticos para a organização das funções controladas pelo cérebro, bem como a genética e a epigenética exercem a sua influência. Apesar destes avanços a sua implementação em estudos clínicos não tem sido tão rápida quanto se esperava. O projeto RDoC implementado pelo NIMH americano constitui um esforço para desenvolver uma abordagem da medicina de precisão para as doenças mentais².

O RDoC representa uma mudança radical de paradigma, pois considera a doença mental de um ponto de vista translacional, afastando a abordagem que considera a doença mental como um conjunto de complexos de sintomas com base em descrições clínicas, centrando-se antes no conjunto de funções comportamentais primárias que a evolução do cérebro acabou por determinar o seu controlo e os circuitos primariamente responsáveis pela implementação dessas funções.

Esta orientação tem tido como consequência um esforço científico intenso para se descobrirem marcadores bioló-

Address

João Marques Teixeira, E-mail marquesteixeira@me.com

gicos sensíveis (biomarcadores) que possam ser usados como fenótipos para as investigações etiológicas e patofisiológicas, em lugar dos parâmetros extremamente variáveis e subjetivos usados no diagnóstico clínico. Contudo, até à data, ainda não foram encontrados testes de diagnóstico para a psiquiatria, apesar do esforço feito pelas investigações em neuroimagem, nomeadamente a RMN funcional.

Uma das razões para este falhanço prende-se com a natureza metodológica dos seus estudos: a maioria das investigações foram desenhadas segundo a abordagem nomotética. Primeiro, era necessário definir uma tarefa cognitiva ou, mais recentemente, optar pelo estado de repouso para, posteriormente, verificar quais as áreas que se ativam no cérebro naqueles estados. Assim se definia um conjunto de áreas cerebrais que estão correlacionadas com aquelas tarefas cognitivas ou com o estado de repouso. Independentemente do erro categorial associado a esta correlação, do qual não me vou ocupar neste texto, o passo seguinte destas observações era comparar estes sujeitos normais com doentes categorizados nosograficamente. Dito de outro modo, os estudos transversais de neuroimagem tipicamente reportam a comparação de uma medida particular de neuroimagem com dois ou mais grupos diagnósticos definidos categorialmente com a heterogeneidade que tem sido extensamente referida, assumindo que uma determinada tarefa cognitiva estaria associada a uma determinada região ou regiões cerebrais denotadas por ativação (aquí definida por alterações hemodinâmicas). Ou seja, a dedução nomotética contém dois erros: que os acontecimentos cerebrais representam uma lei geral e que os diagnósticos categoriais representam grupos homogêneos em termos dos processos neurobiológicos subjacentes. De uma forma mais teórica, estes estudos sustentam essa metodologia na noção de “cérebro abstrato”. Mas esse cérebro abstrato está carregado de problemas. Por um lado, essa noção resulta da generalização a partir de cérebros individuais para um “cérebro de grupo” que representa a atividade cerebral do grupo. Ora, os achados daí resultantes e os mecanismos propostos podem nunca virem a ser adequadamente refletidos no cérebro individual, que é o único lugar onde os mecanismos neurofisiológicos específicos podem de facto operar. Por isso, em vez de os cérebros individuais e a sua dinâmica intrínseca serem considerados como uma fonte de variáveis de ruído, deverão passar a ser olhados como fornecendo o *gold standard* para a investigação dos mecanismos funcionais. Ora, existem cada vez mais vozes a clamar a necessidade de se ultrapassar este erro e caminhar-se para uma abordagem de tipo ideográfica que melhor se aproxima não só da natureza clínica da prática psiquiátrica, como da natureza do funcionamento do cérebro.

O caminho dos biomarcadores ou dos fenótipos são uma estratégia alternativa promissora para este desiderato,

desde que adequadamente desenhada, já que uma das suas grandes motivações tem que ver com a grande heterogeneidade dos diagnósticos categoriais do DSM. Como foi bem explicitado pelo racional original da iniciativa RDoC, os doentes com o mesmo diagnóstico podem apenas partilhar um ou dois sintomas em comum e, no entanto, diferirem substancialmente nas suas bases biológicas².

Gulkeman³, sustentado nos estudos de John, Prichep, & Almas⁴ e nos seus próprios estudos sustenta a possibilidade de se poder utilizar fenótipos de EEG como uma forma de abordar a transição do modelo nomotético para o modelo ideográfico. Essa utilização sustenta-se na vasta literatura sobre qEEG que tem sugerido a existência de um conjunto limitado de padrões eletroencefalográficos que pode explicar a maioria da variância no EEG. Estes padrões não são isomórficos com os diagnósticos estabelecidos no DSM, sendo possível encontrar um mesmo fenótipo numa grande variedade de categorias nosográficas⁵.

Dito isto, a questão que se levanta é a seguinte: que tipo de técnica necessitamos para termos uma abordagem ideográfica que permita aplicar a um sujeito concreto os conhecimentos advindos da abordagem nomotética?

No essencial, necessitamos de uma técnica que (1) permita registar o cérebro em funcionamento numa resolução temporal semelhante à que ocorre nos acontecimentos cerebrais, (2) que permita identificar um sujeito singular em termos do seu funcionamento cerebral quando comparado com uma base de dados clínica de indivíduos semelhantes que seja fiável, específica e estável, (3) que permita extrair padrões de funcionamento que sejam úteis em termos comparativos, (4) e cujos dados possam ser interpretados não só em termos do funcionamento cerebral mas também em termos das adaptações ou inaptações comportamento-ambiente, que se adaptam à terminologia da psiquiatria clínica e que sejam orientados para as opções terapêuticas. Ora, o que iremos ilustrar neste artigo é que o qEEG preenche as condições atrás explicitadas.

2. O que é o qEEG ou eletroencefalograma quantitativo?

Trata-se de um instrumento de diagnóstico baseado na evidência que mede a velocidade e a eficiência de processamento do funcionamento neuronal, podendo ser usado para avaliar as ondas cerebrais de uma pessoa (EEG) e determinar em que medida os padrões das ondas cerebrais dessa pessoa diferem do normal.

É um instrumento relativamente barato e portátil de imagiologia eletrofisiológica e análise estatística assistida por computador, que envolve o uso de análises espectrais. Para a maior parte das perturbações psiquiátricas e lesões por traumatismos cranianos, é mais objetivo e com maior fiabilidade e sensibilidade clínica do que a avaliação vi-

sual dos traços do EEG⁶. Ao longo dos últimos 40 anos a precisão, sensibilidade, fiabilidade, validade e resolução do qEEG aumentaram de forma sustentada em razão dos esforços de centenas de investigadores e de clínicos que produziram cerca de 90000 estudos com qEEG, que estão citados na base de dados da National Library of Medicine dos EUA (alguns exemplos mais significativos de artigos sobre este tema, Burgess and Gruzelier 1993⁷; Corsi-Cabrera et al. 1997⁸; Fein et al. 1984⁹; Hamilton-Bruce et al. 1991¹⁰; Harmony et al. 1993¹¹; John et al. 1983¹²; John et al. 1987¹³; Kondacs and Szabo 1999¹⁴; McEvoy et al. 2000¹⁵; Pollock et al. 1992¹⁶; Salinsky et al. 1991¹⁷; Van Dis et al. 1979¹⁸).

Desse conjunto de dados pode-se dizer que o qEEG tem uma fiabilidade superior a 0.9, utilizando pouco mais do que épocas de 40 segundos, mantendo-se estável por dias ou semanas, com uma fiabilidade teste-reteste bastante elevada. A sua validade preditiva⁽¹⁾ é estabelecida através de correlações significativas e replicáveis com diferentes medidas clínicas e com predições fiáveis da evolução clínica, bem como com o desempenho nos testes neuropsicológicos. A sua validade de conteúdo⁽²⁾ é estabelecida através de correlações com medidas independentes tais como a RMN, o PET e o SPECT, os testes neuropsicológicos, etc. que a literatura tem vindo a demonstrar através de correlações significativas entre o qEEG e medidas independentes conhecidas como estando relacionadas com diferentes perturbações clínicas. Daí que seja considerado como sendo igual ou superior aos testes usados por rotina na medicina, tais como a mamografia, as análises sanguíneas, a tomografia axial computadorizada ou a própria ressonância magnética nuclear¹⁹.

Para além disso, o qEEG não tem influências culturais⁶. Comparando com outras técnicas de imagiologia cerebral, o qEEG não utiliza radiação ionizante e tem uma resolução temporal ideal, na ordem dos milissegundos, ordem temporal esta que caracteriza o processamento da informação neuronal. Ou seja, este instrumento produz, de forma não invasiva, imagens da atividade cortical, quer inibitória, quer excitatória de forma direta e não de forma diferida a partir da atividade circulatória ou metabólica secundária ao tráfego de impulsos neuronais. Para além disso, o qEEG combina várias medidas individuais (univariadas) numa única medida multivariada, permitindo que doentes singulares possam ser classificados em categorias de interesse clínico.

⁽¹⁾ A validade preditiva (ou de critério) tem uma relação estreita com a formulação de hipóteses, sujeitando a medida a análises discriminantes ou de cluster com vista a segregar um determinado subtipo clínico de uma base de dados normativa.

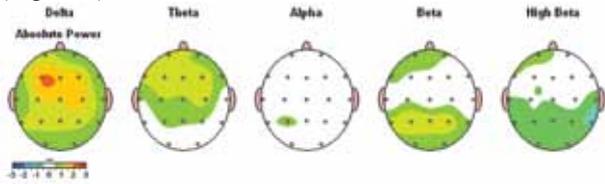
⁽²⁾ A validade de conteúdo é a extensão com que uma medida empírica reflete um domínio específico de conteúdo.

Com uma representação visual sofisticada do sinal analisado, como são os *mapas cerebrais*, através do uso de algoritmos matemáticos tais como interpolação linear, Laplaciana ou quadrática, é possível aumentar a capacidade do EEG para caracterizar mais precisamente alguns dos parâmetros tais como a frequência, a amplitude, o locus e a coerência inter-hemisférica (simetria e sincronia). A análise espectral, baseada no teorema de Fourier, emprega um conjunto de series trigonométricas, conhecidas como series Fourier, através das quais as funções descontínuas podem ser expressas como a soma de uma infinita série de senos e cossenos. A análise espectral é apenas uma técnica num vasto conjunto de técnicas de análise do qEEG que inclui análises no domínio da frequência e da amplitude, tais como o poder espectral, o coeficiente de variação, a coerência, os raios e o período da amplitude, apenas para mencionar algumas. O mapeamento cerebral envolve a construção de um mapa topográfico a partir dos resultados de uma análise de múltiplos elétrodos. É necessária a interpolação para a construção destes mapas. Essa interpolação começa com os valores registados em cada elétrodo, para depois serem calculados matematicamente os valores em localizações intermediárias assumindo mudanças ligeiras entre os elétrodos. Esses valores podem ser representados de diversas formas, sendo a mais frequente a adjudicação de uma cor a um valor (normalmente usando um espectro de cores). Pelo facto de a fase se perder devido à análise de Fourier, a cor azul representa os valores mais baixos e a cor vermelha os mais altos (ver Figuras à frente). Estes mapas podem representar diferentes variáveis em análise.

Na verdade, o qEEG é o único método que envolve comparações quantitativas com bases de dados de sujeitos saudáveis ou de doentes, bases essas que são fiáveis e estáveis e comportam-se como diferentes lentes gaussianas que focam espacialmente o EEG. As correlações clínicas das bases de dados normativas são determinadas pela validação de conteúdo e pela correlação com as pontuações dos testes neuropsicológicos, bem como com a precisão discriminativa. Isto constitui uma diferença epistemológica importante entre o qEEG e o EEG convencional, bem como com outras técnicas imagiológicas. O uso de bases de dados normativas é muito importante em razão da informação que fornecem quanto à quantificação de diferentes dados do EEG em populações normais, bem como pela comparação que permitem entre populações com diferentes patologias. Estas bases de dados são usadas na clínica de forma semelhante à que é usada nas análises de sangue para comparar um determinado indivíduo com um grupo de indivíduos saudáveis⁶. Mais recentemente estas bases de dados estenderam-se para a localização de fontes de sinal referidas ao atlas Talairach²⁰⁻²⁴, fornecendo-nos uma forma simples e fácil de usar a pontuação Z como métrica para estimar a localização e a extensão da desre-

gulação em relação a um grupo de indivíduos saudáveis e emparelhados para a idade (ver Figura 1). As bases de dados da neuroimagem eléctrica das áreas de Brodmann, associadas aos módulos e nós, se for ligada às queixas e sintomas dos doentes tornam-se uma ajuda fundamental, em conjunto com outras medidas, para sustentar ou aprimorar um diagnóstico. É evidente que existem muitas dificuldades no que se refere à avaliação do estado de normalidade. Uma das mais importantes tem que ver com a qualidade técnica dos dados. É absolutamente essencial que os registos estejam completamente livres de artefactos para poderem ser comparados com as bases de dados.

(Figura 1)



LORETA - Delta 2Hz Amp - 3.2mV (Cingulado anterior)

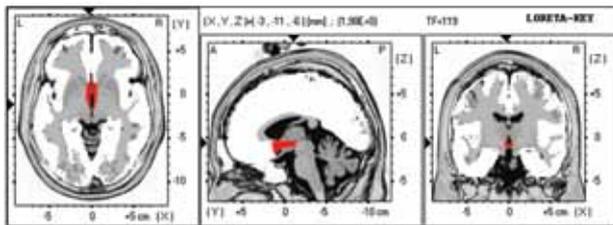


Figura 1 – *Linha superior* - Sumário de pontuações Z de FFT de uma doente da nossa consulta, de 46 anos de idade, do sexo feminino, com um quadro depressivo-ansioso com acentuada labilidade emocional 1 ano após a rutura de aneurisma da comunicante anterior. Observa-se um excesso de delta (3 DP acima da média) na área compreendida entre F7 e Fz, traduzindo uma área de lentificação da actividade. *Linha inferior* - localização da fonte de sinal pela solução inversa LORETA, referida ao atlas Talairach. A fonte do sinal observado na linha superior tem a sua gênese no córtice cingulado anterior (sobretudo nas áreas 24 e 25 de Brodmann). Conjugando com os dados clínicos, foi formulada a hipótese de a doente sofrer de perturbação ansio-depressiva com labilidade emocional, com base orgânica por disfunção do córtice cingulado anterior (provavelmente em consequência da rutura do aneurisma).

Uma das críticas ao uso do qEEG da mesma forma que se usa a RMN funcional ou o PET reside na crença segundo a qual o qEEG tem uma resolução espacial menor. No entanto, existem mais de 700 publicações sobre o LORETA⁽³⁾ com revisão (ver www.uzh.ch/keyinst/New-

LORETA/ QuoteLORETA/ PapersThatQuoteLORETA05.htm) que usam os mesmos tamanhos dos voxéis para as soluções inversas de EEG em 7 mm³ e com resoluções espaciais aproximadamente de 1-3 cm³²⁰⁻²². Ora, a melhor resolução espacial da RMN funcional é aproximadamente de 4mm³ em circunstâncias ideais, mas é frequentemente de vários centímetros, que é semelhante à resolução espacial do tEEG^{25,26}. Por isso, a vantagem da neuroimagem eléctrica é o seu custo reduzido e a alta resolução temporal.

Dois recentes publicações da *Acta Psychiatrica Scandinavica* mostraram a aplicabilidade do VARETA⁽⁴⁾ nas doenças psiquiátricas. Num estudo com doentes com POC²⁷ foi demonstrada, com grande detalhe, uma ativação significativa do circuito tálamo-estriado-cortical, previamente encontrado no mesmo grupo de doentes com PET, bem como uma descrição detalhada das regiões que baixaram a ativação depois de um tratamento com sucesso com SS-RIs. Também com o uso da mesma localização de fonte no qEEG (VARETA), John, Prichep e Easton²⁸, analisaram um grande grupo de doentes psicóticos na procura de dados neurobiológicos comuns aos estados psicóticos demonstrados por doentes com diferentes categorias diagnósticas.

3. Como pode o qEEG ser usado e qual a sua utilidade clínica?

As desregulações de partes especializadas de um sistema integrado podem ser identificadas em conjunto com os processos compensatórios, fornecendo uma melhor compreensão dos sintomas dos doentes e, em consequência, uma ajuda fundamental para a avaliação do tratamento. Para além das medidas habituais no domínio da frequência e da amplitude, as medidas de conectividade são uma mais valia neste tipo de métodos. A “coerência”, enquanto medida do acoplamento entre grupos de neurónios e as “diferenças de fase”, enquanto medidas dos atrasos temporais devidas à velocidade de condução, aos atrasos sinápticos e ao tempo de excitação das redes neuronais, são exemplos disso. A hipercoerência está relacionada com a diminuição da diferenciação funcional, enquanto que a hipocoerência está relacionada com a diminuição da conectividade funcional²⁸⁻³⁰. A duração das mudanças e bloqueios de fase está correlacionadas com a coerência e são medidas em milissegundos, refletindo os processos fundamentais envolvidos na coordenação da atividade neuronal localizada em módulos distribuídos espacialmente, em cada momento do tempo e a todos os níveis do sistema nervoso³¹⁻⁴³.

Por exemplo, uma doente da nossa consulta, do sexo feminino, com 19 anos de idade e com compulsões para a ingestão de comida apresenta, na sua análise de qEEG

⁽³⁾ Solução inversa conhecida como Low-Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA).

⁽⁴⁾ Solução inversa conhecida como Variable Resolution Electromagnetic Tomography (VARETA).

(Figura 2), um conjunto de alterações que explicam esse comportamento. Associada a uma descida brutal do poder beta em quase todo o córtice, retirando poder inibitório aos circuitos frontais e, em consequência, diminuindo a capacidade de controlo dos impulsos, a doente apresenta uma acentuada hipocoerência em alfa e beta, traduzindo para além da hipoactivação daquelas áreas, uma baixa de conectividade entre elas – isto é, uma lentificação na passagem da informação neuronal – traduzida também por um aumento do atraso de fase, dificultando o balanço entre a sincronização e a dessincronização essencial para o normal funcionamento daquelas estruturas.

(Figura 2)

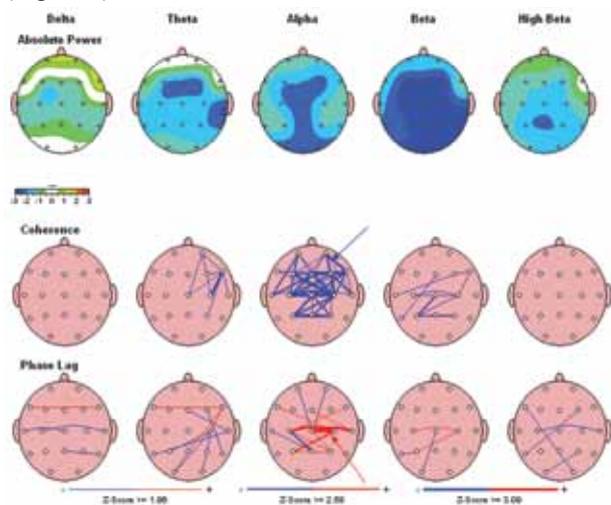


Figura 2 - *Linha superior* - Sumário de pontuações Z de FFT de uma doente de 19 anos de idade, do sexo feminino, com compulsão para a ingestão de alimentos, com uma avaliação neuropsicológica sugerindo défices de funcionamento dos lobos frontais. Verifica-se no mapeamento cerebral do qEEG um desvio de 3 DP abaixo da média normativa, na banda beta, em praticamente em todo o córtice. Também na banda alfa existe um desvio de 3 DP abaixo da média, sobretudo na região centro-posterior. *Linha do meio* - Essa mesma anomalia está traduzida numa grande hipocoerência sobretudo na banda alfa e beta (seta azul). *Linha inferior* - Essa hipocoerência é acompanhada por um aumento significativo no atraso de fase em alfa, sobretudo inter-hemisférica (seta vermelha).

Mas o que mais ressalta desta análise é o facto de apenas o EEG ter suficiente resolução espacial e temporal para medir a dinâmica de milissegundos dos módulos e nós e usar as pontuações Z para avaliar as desregulações em regiões cerebrais que podem ser ligadas aos sintomas dos doentes. Para além disso, o qEEG consegue detetar fontes corticais profundas, não estando apenas limitado a dipolos tangenciais, como foi ilustrado na Figura 1.

A rápida criação e destruição de padrões espaço-temporais multiestáveis tem sido analisada por estudos de qEEG (ver, por exemplo, Bullmore e Sporns, 2009⁴⁴; Achard e Bullmore, 2007⁴⁵; Stam et al., 2007⁴⁶). Ora, a moderna neurociência mostra que os padrões de atividade espontânea sincrónica envolvem a criação de assembleias neuronais coerentes e diferenciadas nas escalas micro, meso e macro. O balanço dinâmico entre a sincronização e a dessincronização é essencial para o normal funcionamento cerebral e um balanço anormal tem sido associado com condições patológicas tais como a epilepsia⁴⁷⁻⁴⁹, a demência^{50,51}, funcionamento cognitivo⁵²⁻⁵⁶, memória de trabalho⁵⁷⁻⁵⁸, autismo⁴³, entre outras.

4. Utilização clínica

A aplicação do qEEG para determinar a “organicidade”, para ligá-la aos sintomas e para avaliar a eficácia do tratamento tem sido a sua principal utilização nos últimos 40 anos.

Muito embora as comparações nomotéticas dos dados de QEEG possam ser tão informativos quanto as de outros meios neuroimagiológicos, embora sujeitos às críticas atrás enunciadas, a maior força do QEEG reside no facto de ser um instrumento de medida usado numa base ideográfica, no sentido de proceder a comparações intra-sujeito entre regiões cerebrais homotípicas (por exemplo, elétrodos frontais esquerdos Fp1, F3 e F7 com os direitos Fp2, F4 e F8). Este tipo de comparação intra-sujeito acompanha bem a análise sindromática em vez das observações nomotéticas. Adicionando o qEEG à abordagem sindromática baseada no princípio de Teuber da dupla dissociação poderá fornecer uma base poderosa e objetiva para a investigação *a priori* de hipóteses sobre a disfunção cerebral identificadas, por exemplo, pela avaliação neuropsicológica. Daí que proponha que o qEEG e a análise sindromática facilitem uma compreensão dos mecanismos cerebrais envolvidos muito para além dos que derivam dos critérios nomotéticos ou da teoria da medida. Para além disso, a relação entre a atividade funcional poderá ser melhor compreendida no quadro dos sistemas funcionais em que a hiperactivação e a hipoactivação das bandas de frequência do qEEG contribuem para a identificação do síndrome.

Neste sentido podemos salientar 3 aplicações distintas do qEEG para avaliar as disfunções cerebrais e as relações cérebro-comportamento.

- (1) A análise do qEEG pode revelar importantes comparações inter-hemisféricas em doentes com suspeita de disfunção cerebral. Por exemplo, espera-se que a análise de qEEG de um sujeito com uma lesão

hemisférica direita revele padrões de ativação alterados nos hemisfério direito, mas não no esquerdo. Ou seja, o qEEG pode ser usado para verificar uma impressão diagnóstica de localização na sequência de uma avaliação clínica. Dado que a avaliação clínica consiste numa abordagem avaliativa guiada por hipóteses, a avaliação de qEEG será efetuada como um teste confirmatório da hipótese a partir de predições *a priori* feitas pela avaliação neuropsicológica, confirmando-a ou infirmo-a (ver Figura 3).

(Figura 3)

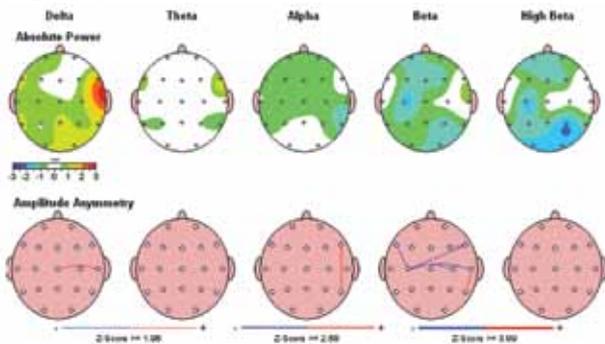


Figura 3 – *Linha superior* - Sumário de pontuações Z de FFT de um doente da nossa consulta, de 48 anos de idade, do sexo masculino, 6 anos após TCE, com uma avaliação neuropsicológica sugerindo défices de funcionamento do lobo temporal direito. Verifica-se no mapeamento cerebral do qEEG um desvio de 3 DP acima da média normativa, na banda delta, na região temporal direita, mas não na esquerda. As restantes bandas de frequência não apresentam alterações, exceto uma zona “morta” na região parietal direita em beta alto. *Linha inferior* – Essa mesma anomalia está traduzida numa significativa assimetria da amplitude de delta.

(2) Os dados do qEEG permitem análises estatísticas de comparações múltiplas de vários elétrodos no mesmo indivíduo. Em consequência, o qEEG oferece um método estatístico de análise para comparar o valor digital de um local específico com todos os outros locais. Por exemplo, uma avaliação neuropsicológica segundo o modelo da análise sindrômica de um doente com uma perturbação explosiva intermitente pode identificar um aumento da ativação emocional. A análise do qEEG pode servir para verificar tais achados ao demonstrar uma discrepância estatisticamente significativa entre a ativação na região fronto-temporal direita e a ativação pré-frontal ipsilateral (ver Figura 4). Ou seja, o qEEG permite a avaliação de cada doente em que este serve como o seu próprio controlo aumentando, deste modo, a sensibilidade com

que o algoritmo de funcionamento cerebral individual é analisado.

(Figura 4)

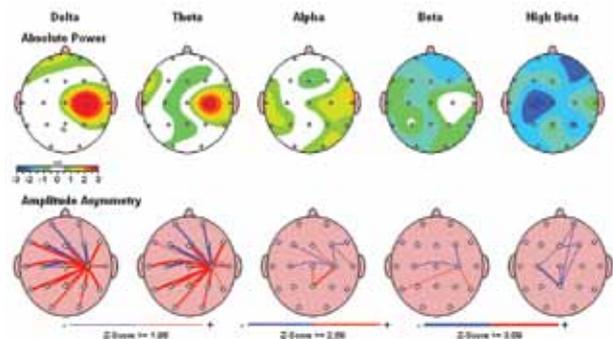
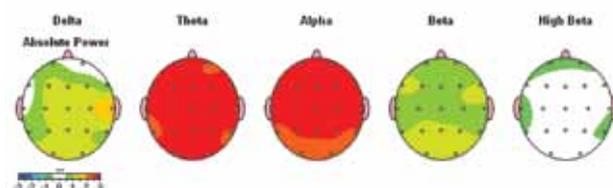


Figura 4 – *Linha superior* - Sumário de pontuações Z de FFT de um doente da nossa consulta, de 50 anos de idade, do sexo masculino, com uma perturbação explosiva intermitente, com uma avaliação neuropsicológica sugerindo aumento da ativação emocional. Verifica-se no mapeamento cerebral do qEEG um desvio de 3 DP acima da média normativa, nas bandas delta e teta, na região fronto-temporal direita, e um desvio de 3 DP abaixo da média em beta alto na região pré-frontal direita e centro-frontal esquerda. As restantes bandas de frequência não apresentam alterações. *Linha inferior* – Essa mesma anomalia está traduzida numa significativa assimetria das amplitudes de delta e teta.

(3) A análise do qEEG permite compreender e elucidar os mecanismos neurofuncionais que diferenciam doentes com o mesmo diagnóstico categorial e, desse modo, poder orientar as intervenções terapêuticas de forma mais precisa e centrada no doente concreto. Por exemplo, um doente do sexo masculino da nossa consulta, com 50 anos de idade e com o diagnóstico de POC apresentava, na análise de qEEG, um brutal exagero de teta e alfa, em todo o córtice, traduzindo uma identificação acentuadíssima do funcionamento cerebral (Figura 5, doente 1). Já um outro doente com o mesmo diagnóstico, também do sexo masculino e com 40 anos de idade, apresentava um perfil de qEEG completamente diferente (Figura 5, doente 2): apenas manifestava uma descida do poder de beta alto nas regiões frontal e parietal centrais.

(Figura 5)

Doente 1



Doente 2

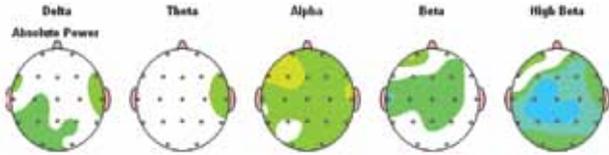
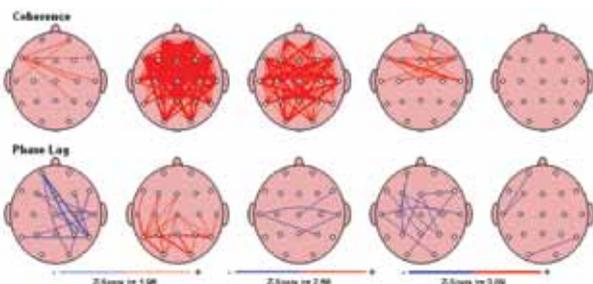


Figura 5 – *Linha superior* – Sumário de pontuações Z de FFT de um doente com uma perturbação obsessivo-compulsiva. Verifica-se no mapeamento cerebral do qEEG um desvio de 3 DP acima da média normativa, nas bandas teta e alfa, em todo o córtice, com as restantes bandas de frequência dentro dos valores normais. *Linha inferior* – Sumário de pontuações Z de FFT de um outro doente com uma perturbação obsessivo-compulsiva. Verifica-se no mapeamento cerebral do qEEG um desvio de 2 DP abaixo da média normativa, na banda beta alto, nas regiões centrais.

Estes dois perfis são completamente distintos, apesar de ambos os doentes cumprirem critérios para a POC. Contudo, no doente 1, o seu fenótipo eletroencefalográfico era caracterizado por lentificação maciça do funcionamento cerebral, enquanto o doente 2, o seu fenótipo era caracterizado por baixa de ativação das ondas rápidas. Se aprofundarmos a análise desses doentes, para melhor compreensão do funcionamento cerebral de cada um, verificamos que o doente 1 apresentava uma elevadíssima hipercoerência em todo o córtice nas bandas teta e alfa (Figura 6, doente 1), acompanhado de aumento significativo do atraso de fase em teta e diminuição ligeira inter-hemisférica em alfa; já o doente 2, apresentava uma ligeira hipocoerência inter-hemisférica em alfa e beta alto com atraso de fase desprezível. Ou seja, enquanto que o doente 1 tinha descritores eletroencefalográficos que traduziam um grande disfuncionamento cerebral, traduzido por uma lentificação associada a uma indiferenciação funcional, o doente 2 apresentava descritores de EEG que traduziam uma ligeira baixa de ativação nas regiões centrais (sobretudo na faixa sensorio-motora) mas com uma hipoconectividade funcional em beta alto nas ligações pré-frontais esquerdas.

(Figura 6)
Doente 1



Doente 2

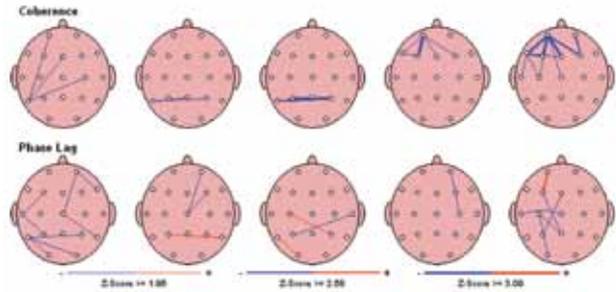


Figura 6 – *Doente 1* – elevadíssima hipercoerência em todo o córtice nas bandas teta e alfa (*linha superior*), acompanhado de aumento significativo do atraso de fase em teta e diminuição ligeira inter-hemisférica em alfa (*linha inferior*). *Doente 2* - ligeira hipocoerência inter-hemisférica em alfa e beta alto (*linha superior*), com atraso de fase desprezível (*linha inferior*).

Estes dois perfis distintos implicam abordagens terapêuticas distintas. Por exemplo, o doente 1, só melhorou dos seus sintomas com a associação de treino de neurofeedback ao tratamento farmacológico com 300 mg de fluoxamina, enquanto que o doente 2, melhorou dos seus sintomas apenas com a prescrição de 300 mg de fluoxamina. A Figura 7 mostra o efeito do tratamento no doente 1.

(Figura 7)

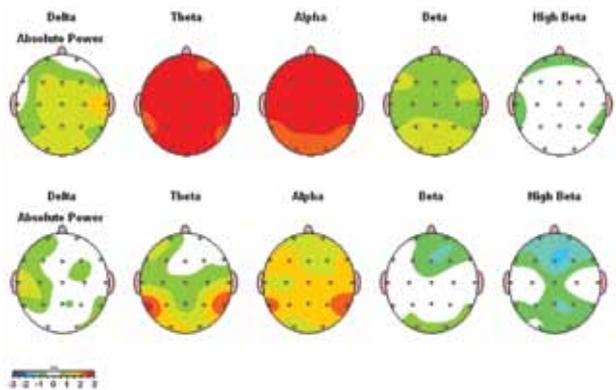


Figura 7 – Sumário de pontuações Z de FFT do doente 1, antes (*linha superior*) e após 30 sessões de neurofeedback (*linha inferior*). Verifica-se que o excesso generalizado de teta e alfa reduz-se a dois hotspots em T5 e T6, nas bandas teta e alfa, após o tratamento.

(4) A análise de qEEG permite ao examinador investigar o funcionamento cerebral no curso de diferentes estados afectivos e cognitivos. O examinador pode, experimentalmente, manipular as condições cognitivas e emocionais para testar, de forma sistemática, os padrões de activação cerebral ao longo destas condições.

5. Conclusão e perspectivas futuras

A análise apenas dos padrões de EEG de superfície, sem a sua ligação com os sintomas e queixas do doente a áreas e sistemas cerebrais, teve como consequência uma utilidade clínica moderada do qEEG. Contudo, nasceu uma nova era para o qEEG: a era que liga a neurologia, a neuropsicologia e a neuropsiquiatria nas próximas décadas. A capacidade de ligar os sintomas dos doentes a especializações funcionais do cérebro é essencial para a compreensão das perturbações dos doentes. A localização de regiões cerebrais desreguladas é de extrema importância já que fornece uma ligação ao conhecimento produzido por outros métodos de neuroimagem tais como a PET, a RMN funcional e a SPECT, bem como à determinação das estruturas feita pela RMN e pela DTI, com a vantagem de termos resoluções temporais de milissegundos. Na verdade, com a utilização de modelos matemáticos sofisticados, como a JFTA, já se conseguem tempos de computação na ordem dos microssegundos para tempos de resolução das próprias taxas de amostragem, de tal modo que resoluções de 1-8 ms a 128-1000Hz são já comuns na ciência do qEEG. Ora, isto inclui fenómenos que são invisíveis ao olho humano, tais como as mudanças e bloqueios de fase das áreas de Brodmann da ordem dos sub-segundos, mudanças essas que são fundamentais para o funcionamento cerebral.

Neste século, as coordenadas do atlas Talairach ligadas aos sintomas dos doentes forneceram-nos uma forma de validação cruzada de tal modo que o clínico pode usar as fontes da literatura científica para confirmar a ligação anatómica às queixas dos doentes. Mas, para além da localização, a neuroimagem elétrica fornece medidas precisas das mudanças e bloqueios de fase entre as áreas de Brodmann, de tamanho suficiente para serem medidas de forma precisa pelo LORETA ou outros tipos de solução inversa. Creio, mesmo, que no futuro, um número cada vez maior de companhias farmacêuticas irá usar estes instrumentos para desenvolver novos fármacos que refletirão uma melhor compreensão do domínio temporal de milissegundos do funcionamento cerebral.

Para além disso, a quantificação dos efeitos da medicação e o uso do Neurofeedback para modificar as redes neuronais desreguladas podem ser sinérgicas com a melhoria dos resultados clínicos.

Deste modo, penso ter demonstrado que para uma abordagem ideográfica na linha da “medicina de precisão”, o qEEG tem o seu lugar estabelecido devendo, por isso, ter o lugar que lhe é devido na futura prática psiquiatria clínica.

Referências:

- 1 - Windelband W: Geschichte und Naturwissenschaft, in: Präludien. Edited by Windelband, W. Tübingen, Mohr, 1919, pp. 136–160.
- 2 - National Institute of Mental Health. The National Institute of Mental Health Strategic Plan. Bethesda, MD: National Institute of Mental Health; 2008. Available from: <http://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/index.shtml>
- 3 - Gulkeman J. Transcend the DSM Using Phenotypes. *Biofeedback* 2006, 34 (3): 95-98.
- 4 - John, ER, Prichep, LS, Almas, M. Subtyping of psychiatric patients by cluster analysis of QEEG. *Brain Topogr.* 1992 Summer; 4 (4): 321-6.
- 5 - Johnstone J, Gunkelman J, Lunt J. Clinical database development: Characterization of EEG phenotypes. *Clin EEG and Neurosci.* 2005 Apr;36(2): 99-107.
- 6 - Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1999 Spring;11(2):190–208.
- 7 - Burgess A, Gruzelier J. Individual reliability of amplitude distribution in topographical mapping of EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993 Apr; 86(4): 219-223.
- 8 - Corsi-Cabrera M, Solís-Otíz S, Guevara MA. Stability of EEG inter- and intrahemispheric correlation in women. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997 Mar;102(3): 248–55.
- 9 - Fein G, Galin D, Yingling, CD, Johnstone J, Nelson, MA. EEG spectra in 9-13-year-old boys are stable over 1-3 years. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1984 Dec;58(6): 517-8.
- 10 - Hamilton-Bruce, MA, Boundy KL, Purdie GH. Interoperator variability in quantitative electroencephalography. *Clin Exp Neurol.* 1991; 28: 219-24.
- 11 - Harmony T, Fernandez T, Rodriguez M, Reyes A, Marosi E, Bernal J. Test-retest reliability of EEG spectral parameters during cognitive tasks: II. Coherence. *Int J Neurosci.* 1993 Feb;68(3- 4): 263-71.
- 12 - John ER, Prichep L, Ahn H, Easton P, Fridman J, Kaye, H. Neurometric evaluation of cognitive dysfunctions and neurological disorders in children. *Prog Neurobiol.* 1983;21(4): 239-90.
- 13 - John ER: Neurometrics: quantitative electrophysiological analyses, in *Functional Neuroscience, Volume II.* Edited by John ER, Thatcher R. NJ, L Erlbaum Associates, 1977, pp. 99–174.
- 14 - Kondacs A, Szabo M. Long-term intra-individual variability of the background EEG in normals. *Clin Neurophysiol.* 1999 Oct;110(10):1708-16.
- 15 - McEvoy L, Smith ME, Gevins, A. Test-retest reliability of cognitive EEG. *Clin Neurophysiol.* 2000 Mar;111(3):457-63.

- 16 - Pollock VE, Schneider LS, Zemansky MF, Gleason RP, e Pawluczyk S. Topographic quantitative EEG amplitude in recovered alcoholics. *Psychiatry Res.* 1992 May;45(1):25–32.
- 17 - Salinsky MC, Oken BS, Morehead L. Test-retest reliability in EEG frequency analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991 Nov;79(5): 382-92.
- 18 - van Dis H, Corner M, Dapper R, Hanewald G, Kok H. Individual differences in the human electroencephalogram during quiet wakefulness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1979 Jul;47(1): 87-94.
- 19 - Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*, 1988 Jun 3;240(4857): 1285-93.
- 20 - Bosch-Bayard J, Valdes-Sosa P, Virues-Alba T, Aubert-Vázquez E, John ER, Harmony T, et al. 3D statistical parametric mapping of EEG source spectra by means of variable resolution electromagnetic tomography (VARETA). *Clin Electroencephalogr.* 2001 Apr;32(2): 47–61.
- 21 - Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol.* 1994 Oct; 18(1):49–65.
- 22 - Pascual-Marqui RD. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int J Bioelectromagnetism*, 1999;1(1):75–86.
- 23 - Thatcher RW, North D, Biver C. Evaluation and validity of a LORETA normative EEG database. *Clin EEG Neurosci.* 2005 Apr;36(2): 116–22.
- 24 - Hernandez-Gonzalez G, Bringas-Vega ML, Galán-García L, Bosch-Bayard J, Lorenzo-Ceballos Y, Melie-García L, et al. Multimodal quantitative neuroimaging databases and methods: the Cuban Human Brain Mapping Project. *Clin EEG Neurosci.* 2011 Jul;42(3): 149-59.
- 25 - Cannon R, Lubar JF, Sokhadze E, Baldwin D. LORETA neurofeedback for addiction and the possible neurophysiology of psychological processes influenced: a case study and region of interest analysis of LORETA neurofeedback in right anterior cingulate cortex. *J Neurotherapy.* 2008;12(4):227–41.
- 26 - Congedo M, Lubar JF, E Joffe D. Low-resolution electromagnetic tomography neurofeedback. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2004 Dec;12(4): 387–97.
- 27 - Bolwig TG, Hansen ES, Hansen A, Merkin H, Prichep LS. Toward a better understanding of the pathophysiology of OCD SSRI responders: QEEG source localization. *Acta Psychiatr Scand.* 2007 Mar;115(3):237–42.
- 28 - John ER, Prichep LS, Easton P: Normative data banks and neurometrics: basic concepts, methods and results of norm construction, in *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Volume III. Computer Analysis of the EEG and Other Neurophysiological Signals.* Edited by Remond A. The Netherlands, Elsevier, 1987, pp 449–495.
- 29 - John ER, Prichep LS: Principles of neurometric analysis of EEG and evoked potentials, in *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 3rd ed. Edited by Niedermeyer E, Lopes da Silva F. MD USA, Williams and Wilkins, 1993, pp 989–1003.
- 30 - Thatcher RW, Walker RA, Biver CJ, North DN, Curtin R. Quantitative EEG normative databases: validation and clinical correlation. *J Neurotherapy.* 2003;7(3–4):87–122.
- 31 - Buzsáki G. *Rhythms of the Brain.* : MA USA, Oxford University Press, 2006.
- 32 - Thatcher RW, North DM, Biver CJ. Self organized criticality and the development of EEG phase reset. *Hum. Brain Mapp.* 2009 Feb;30(2):553–74.
- 33 - Thatcher RW, North DM, Biver CJ. Intelligence and EEG phase reset: a two-compartmental model of phase shift and lock. *Neuroimage.* 2008 Oct 1;42(4): 1639–53.
- 34 - Varela FJ. Resonant cell assemblies: a new approach to cognitive functions and neuronal synchrony. *Biol Res.* 1995;28(1):81–95.
- 35 - Sauseng P, Klimesch W. What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Jul;32(5):1001–13.
- 36 - Singer W. Development and plasticity of cortical processing architectures. *Science.* 1995 Nov 3;270(5237):758–64.
- 37 - Nadasdy Z. Binding by asynchrony: the neuronal phase code. *Front Neurosci.* 2010 Sep 15;4. Pii:51..
- 38 - Freeman WJ, Rogers LJ. Fine temporal resolution of analytic phase reveals episodic synchronization by state transitions in gamma EEGs. *J Neurophysiol.* 2002 Feb;87(2): 937–45.
- 39 - Freeman WJ, Burke BC, Holmes MD. Aperiodic phase re-setting in scalp EEG of beta-gamma oscillations by state transitions at alpha.theta rates. *Hum Brain Mapp.* 2003 Aug;19(4): 248–72.
- 40 - Breakspear M, Terry JR. Detection and description of non-linear interdependence in normal multi-channel human EEG data. *Clin Neurophysiol.* 2002 May;113(5): 735–53.
- 41 - Breakspear M, Terry JR. Nonlinear interdependence in neural systems: motivation, theory and relevance. *Int J Neurosci.* 2002 Oct;112(10):1263–84.
- 42 - Lachaux J, Rodriguez E, Le Van Quyen M, Lutz A, Martinerie J, Varela FJ. Studying single-trials of phase synchronous activity in the brain. *Int J Bifurc Chaos.* 2000 Oct; 10(10): 2429–39.

- 43 - Thatcher RW, North DM, Neurbrander J, Biver CJ, Cutler S, Defina P. Autism and EEG phase reset: deficient GABA mediated inhibition in thalamo-cortical circuits. *Dev Neuropsych.* 2009;34(6): 780–800.
- 44 - Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Mar;10(3):186–98.
- 45 - Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol.* 2007 Feb 2;3(2),e17.
- 46 - Stam CJ, Jones BF, Nolte G., Breakspear M, Scheltens P. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer’s disease. *Cereb Cortex.* 2007 Jan;17(1): 92–99.
- 47 - Lopes Da Silva F, Pijn, J: *Handbook of Brain Theory and Neural Networks.* MA USA, MIT Press, 1995.
- 48 - Le Van Quyen M, Martinerie J, Navarro V, Baulac And M, Varela FJ. Characterizing neurodynamic changes before seizures. *J Clin Neurophysiol.* 18(3): 191–208.
- 49 - Chávez M, Le Van Quyen M, Navarro V, Baulac M, Martinerie J. Spatio-temporal dynamics prior to neocortical seizures: amplitude versus phase couplings. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2003 May; 50(5): 571–83.
- 50 - Stam CJ, van der Made Y, Pijnenburg YA. Scheltens P. EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Acta Neurol Scand* 2003 Aug;108(2)90-6.
- 51 - Stam CJ, van Cappellen van Walsum AM, Pijnenburg YA, Berendse HW, de Munck JC, Scheltens P, *et al.* Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer’s disease: evidence for involvement of the gamma band. *J Cli. Neurophysiol.* 2002 Dec;19(6): 562–74.
- 52 - Kahana MJ. The cognitive correlates of human brain oscillations. *J Neurosci.* 2006 Feb 8;26(6):1669–1672.
- 53 - Kirschfeld K. The physical basis of alpha waves in the electroencephalogram and the origin of the “Berger effect”. *Biol Cybern.* 2005 Mar; 92(3): 177–85.
- 54 - Tesche CD, Karhu J. Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Jan 18;97(2): 919–24.
- 55 - John ER. Mechanisms of memory. *Science.* 1968 Jun;160: 1097–1098.
- 56 - Rizzuto DS, Madsen JR, Bromfield EB, Schulze-Bonhage A, Seelig D, Aschenbrenner-Schibe R, *et al.* Reset of human neocortical oscillations during a working memory task. *Proc Natl Acad Sci. U S A.* 2003 Jun 24;100(13):7931–6.
- 57 - Damasio AR. Time-locked multiregional retroactivation: a systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition.* 1989 Nov;33(1-2):25–62.
- 58 - Tallon-Baudry C, Bertrand O, Fischer, C. Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *J Neurosci.* 2001 Oct 15;21(20): RC177.