



**ANA CATARINA PITEIRA FERRÃO**

Licenciada em Ciências de Engenharia Biomédica

# ESTUDO DE POTENCIAIS EVOCADOS VISUAIS EM BEBÉS

MESTRADO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

Universidade NOVA de Lisboa  
Setembro, 2022



# ESTUDO DE POTENCIAIS EVOCADOS VISUAIS EM BEBÉS

**ANA CATARINA PITEIRA FERRÃO**

Licenciada em Ciências de Engenharia Biomédica

**Orientadora:** Carla Maria Quintão Pereira  
*Professora Auxiliar, NOVA University Lisbon*

**Coorientadora:** Cláudia Regina Pereira Quaresma  
*Professora Auxiliar, NOVA University Lisbon*

## Júri

**Presidente:** Maria de Fátima Guerreiro da Silva Campos Raposo  
*Professora Associada com Agregação, Nova University Lisbon*

**Arguente:** Gina Maria Costa Caetano  
*Professora Auxiliar, Universidade de Lisboa*

**Orientadora:** Carla Maria Quintão Pereira  
*Professora Auxiliar, Nova University Lisbon*

## **Estudo de potenciais evocados visuais em bebés**

Copyright © Ana Catarina Piteira Ferrão, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade NOVA de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*Aos meus pais.*

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero expressar os meus agradecimentos às professoras Carla Quintão e Cláudia Quaresma, minhas orientadoras, por toda a ajuda e tempo dispendido durante todo este processo. Os seus conhecimentos e disponibilidade fizeram com que tudo se tornasse possível. Sempre que havia alguma dúvida ou dificuldade estavam prontamente disponíveis e ajudaram-me em tudo o que podiam. Queria agradecer igualmente ao professor Ricardo Vigário, que estava sempre presente e pronto para ajudar caso fosse necessário.

Queria salientar a preciosa colaboração da Dra. Ana Isabel Ferreira, que foi incansável desde o primeiro dia para que tudo corresse dentro do previsto e por me incluir tão prontamente no seu projeto de doutoramento. Em particular, muito obrigada por todo o esforço na angariação de voluntários para que este trabalho fosse possível. Agradeço também ao Mestre Pedro Correia pela sua constante disponibilidade para ajudar na testagem do equipamento.

Quero agradecer à Maternidade Alfredo da Costa por participar nesta iniciativa e a todos os participantes.

Um especial agradecimento aos meus amigos. O meu percurso académico teria sido mais custoso sem a vossa companhia.

Finalmente, quero agradecer à minha família, em particular aos meus pais, por todo o apoio que sempre tive.

Isto é o fim de uma etapa, mas é também o princípio...

*“The potential possibilities of any child are the most intriguing  
and stimulating in all creation.” (Ray L. Wilbur)*

## RESUMO

Portugal apresenta uma das mais altas taxas de prematuridade do continente europeu. A prematuridade pode acarretar uma série de desafios como alterações físicas e emocionais, bem como nas dinâmicas familiares. Os avanços na medicina e nos cuidados perinatais têm permitido o aumento das taxas de sobrevivência de bebês prematuros. No entanto, estes continuam a apresentar um maior risco de mortalidade que os bebês nascidos a termo, bem como de sofrerem problemas de saúde e de desenvolvimento. A implementação de terapias de intervenção, prevenção e acompanhamento destas crianças deve ser tido em conta, nomeadamente ao nível das suas competências visuomotoras.

Na presente dissertação, recolheu-se e foi feita a posterior análise de potenciais evocados visuais (técnica que avalia a resposta cerebral desencadeada por estimulação visual) aplicados a bebês nascidos prematuramente de forma longitudinal (aos 4 e 6 meses de idade corrigida), o que pretende ser um método de avaliação objetivo do desenvolvimento das crianças em termos de registos encefalográficos. Sabendo que uma avaliação atempada através do estudo das competências visuomotoras em bebês prematuros revela precocemente alguma imaturidade que as crianças possam vir a apresentar durante o seu desenvolvimento, as conclusões retiradas de todo o processo têm como objetivo a elaboração de um plano de intervenção mais adequado.

Como resultado do estudo desenvolvido, concluiu-se que se verificou a tendência de que quanto menor a idade gestacional, maior a latência de P100. Esta tendência mostrou-se mais relevante para os 6 meses de idade corrigida. Portanto, demonstra-se que a idade gestacional deve ser tida em conta no acompanhamento e nas terapias de estimulação do desenvolvimento visuomotor.

**Palavras-chave:** Prematuridade, Potenciais evocados visuais, Latência, Capacidades visuomotoras

## ABSTRACT

Portugal has one of the highest rates of prematurity on the European continent. Prematurity can cause a series of challenges such as physical and emotional changes, as well as in family dynamics. Advances in medicine and perinatal care have allowed the survival rates of premature babies to increase. However, they continue to have a higher risk of mortality than full-term babies, as well as suffering from health and developmental problems. The implementation of intervention, prevention and monitoring therapies for these children must be taken into account, particularly in terms of their visuomotor skills.

In the present dissertation, it was collected and performed a posterior analysis of visual evoked potentials (a technique that evaluates the brain response triggered by visual stimulation) applied to babies born prematurely in a longitudinal way (at 4 and 6 months of corrected age), which intends to be an objective evaluation method of children's development in terms of of encephalographic records. Knowing that a timely assessment through the study of visual-motor skills in premature babies early reveals any immaturity that children may present during their development, the conclusions drawn from the whole process aim to develop a more appropriate intervention plan.

As a result of the developed study, it was concluded that there was a tendency that the lower the gestational age, the greater the P100 latency. This trend was more relevant for 6 months of corrected age. Therefore, it is demonstrated that the gestational age should be taken into account in the follow-up and in the therapies to stimulate the visuomotor development.

**Keywords:** Prematurity, Visual evoked potentials, Latency, Visuomotor abilities

# ÍNDICE

<b>Índice de Figuras</b>	<b>x</b>
<b>Índice de Tabelas</b>	<b>xv</b>
<b>Siglas</b>	<b>xvi</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2 Conceitos teóricos</b>	<b>3</b>
2.1 Desenvolvimento do bebé no primeiro ano de vida . . . . .	3
2.2 Riscos associados à prematuridade . . . . .	9
2.3 Metodologias de avaliação do desenvolvimento . . . . .	10
2.4 Potenciais evocados . . . . .	12
2.5 Potenciais evocados visuais . . . . .	13
2.5.1 Estímulos para criação de potenciais evocados visuais . . . . .	13
2.5.2 Recolha dos sinais, processamento e análise . . . . .	14
2.6 Topografia . . . . .	19
<b>3 Estado da Arte</b>	<b>21</b>
3.1 Protocolos de atuação em bebés prematuros . . . . .	21
3.2 Diferenças no desenvolvimento entre crianças pré-termo e de termo . .	22
3.3 Potenciais evocados visuais e topografia . . . . .	29
<b>4 Procedimento experimental</b>	<b>32</b>
4.1 Fases do procedimento experimental . . . . .	32
4.1.1 Planeamento do protocolo experimental . . . . .	32
4.1.2 Recolhas dos potenciais evocados visuais e caracterização da amos- tra . . . . .	35
4.1.3 Processamento dos sinais recolhidos . . . . .	38
<b>5 Apresentação e discussão dos resultados</b>	<b>47</b>

5.1	Adultos . . . . .	47
5.2	Bebés prematuros . . . . .	49
5.2.1	Resultados individuais dos bebés prematuros . . . . .	51
5.2.2	Discussão dos resultados para os bebés prematuros . . . . .	64
5.3	Casos extra-estudo de bebés prematuros . . . . .	69
5.4	Bebés nascidos a termo . . . . .	71
5.5	Análise conjunta de todos os resultados . . . . .	73
<b>6</b>	<b>Conclusões e perspectivas futuras</b>	<b>74</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>76</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

2.1	Mecanismo de translocação somal. O neurónio desenvolve um prolongamento que habilita o movimento da zona ventricular (verde) para o córtex (rosa) (adaptado de [7]) . . . . .	4
2.2	Diferentes fases de mielinização. Da esquerda para a direita, observa-se a formação da bainha de mielina (azul) em torno do axónio (castanho) (adaptado de [9]) . . . . .	5
2.3	Cronograma com as etapas que se espera que o bebé atinja durante o primeiro ano de vida em relação a competência motoras (adaptado de [10]) . . . . .	6
2.4	Esquema ilustrativo da passagem do estímulo visual pela retina (adaptado de [13]) . . . . .	7
2.5	Padrões de contrafase utilizados como estímulos para potenciais evocados de reversão de padrão (adaptado de [31]) . . . . .	14
2.6	Exemplo de esquema de colocação de eléctrodos para recolha de potenciais evocados visuais (adaptado de [33]) . . . . .	15
2.7	Gravações de potenciais evocados visuais de: (A) <i>flash</i> , (B) <i>onset/offset</i> e (C) reversão de padrão (adaptado de [30]) . . . . .	15
2.8	Potenciais evocados visuais de reversão de padrão obtidos em idades diferentes com padrões quadriculados grandes e pequenos (adaptado de [30]) . . . . .	17
2.9	Potenciais evocados visuais de uma mulher de 25 anos com historial de 4 dias de neurite óptica aguda no olho direito (adaptado de [37]) . . . . .	18
2.10	Resultados obtidos por Jeffreys e Smith que demonstram inversão da polaridade consoante a localização do eléctrodo (adaptado de [40]) . . . . .	19
2.11	Visualização de artefatos através de topografia (adaptado de [42]) . . . . .	20
3.1	Potenciais evocados visuais obtidos por Roy <i>et al</i> para seis bebés pré-termo e seis bebés de termo entre 1 e 6 meses de idade usando o maior tamanho dos quadrados de xadrez (adaptado de [53]) . . . . .	24

3.2	Varição da latência de P100 ao longo do crescimento para bebês prematuros e bebês de termo obtida por Roy <i>et al.</i> usando o maior tamanho dos quadrados de xadrez. Destaque para o período entre 1,5 e 2,5 meses (adaptado de [53])	25
3.3	Varição da latência de P100 de acordo com a idade gestacional obtida por Michalczuk <i>et al.</i> (adaptado de [57]) . . . . .	26
3.4	Mapas topográficos correspondentes aos vários picos dos potenciais evocados visuais (PEVs) obtidos por Hughes <i>et al.</i> (adaptado de [65]) . . . . .	29
3.5	Topografias cerebrais obtidas por Skrandies com uma taxa de reversão de padrão de 1,95 reversões/s (adaptado de [67]) . . . . .	31
4.1	Padrões de xadrez criados com o <i>software E-prime</i> que revertem entre si a cada segundo durante 120 segundos . . . . .	33
4.2	Mensagem apresentada pelo <i>software E-prime</i> antes da apresentação dos padrões de xadrez . . . . .	33
4.3	Mensagem apresentada pelo <i>software E-prime</i> depois da apresentação dos padrões de xadrez . . . . .	34
4.4	Parametrização de um padrão xadrez no <i>software E-prime</i> para assinalar o momento da sua reversão no equipamento <i>g.Nautilus</i> . . . . .	34
4.5	Equipamento <i>g.Nautilus</i> (adaptado de [69]) . . . . .	35
4.6	Disposição dos canais ativos (a vermelho) na touca do dispositivo <i>g.Nautilus</i> , com os canais efetivamente utilizados nas medições destacados a verde (adaptado de [69]) . . . . .	36
4.7	Medição da impedância dos elétrodos no <i>software g.NEEDaccess - Demo Client</i>	37
4.8	Seleção da opção <i>Combine triggers</i> no <i>software</i> do equipamento <i>g.Nautilus</i> .	38
4.9	Esquema ilustrativo da estrutura de um ficheiro <i>.hdf5</i> (adaptado de [70]) .	39
4.10	Visualização da estrutura por hierarquias de um dos ficheiros <i>.hdf5</i> criado durante as recolhas feitas como testes em adultos . . . . .	39
4.11	Visualização da matriz criada com o comando <i>hdf5read</i> com a informação referente aos sinais registados pelos elétrodos e aos momentos de acionamento do <i>trigger</i> numa recolha feita como teste em adultos . . . . .	39
4.12	Sinal em bruto registado na região Oz numa das recolhas feitas num bebé prematuro com quatro meses de idade corrigida . . . . .	40
4.13	Registo dos valores de <i>trigger</i> numa das recolhas feitas num bebé prematuro com quatro meses de idade corrigida . . . . .	40
4.14	Criação do filtro <i>Butterworth</i> passa-banda de 4ª ordem de 2 - 30 Hz com a ferramenta <i>Filter Designer</i> disponibilizada pelo <i>MatLab</i> . . . . .	41
4.15	Criação do filtro <i>Butterworth</i> passa-baixo de 4ª ordem de 10 Hz com a ferramenta <i>Filter Designer</i> disponibilizada pelo <i>MatLab</i> . . . . .	42

4.16	Sinal em bruto registado na região PO8 numa das recolhas feitas num bebé prematuro com seis meses de idade corrigida. Podem ser vistos os segmentos do sinal considerados para a construção da resposta evocada a verde, encontrando-se a vermelho os segmentos rejeitados . . . . .	43
4.17	Interface desenvolvida com a ferramenta <i>GUIDE</i> disponibilizada pelo <i>MatLab</i>	44
4.18	Visualização dos PEVs do canal PO7 de um bebé prematuro com 4 meses de idade corrigida através da interface criada com o <i>GUIDE</i> . . . . .	45
4.19	Visualização dos PEVs de um bebé prematuro com 6 meses de idade corrigida através da interface criada com o <i>GUIDE</i> . . . . .	46
4.20	Visualização da topografia de um bebé prematuro com 6 meses de idade corrigida através da interface criada com o <i>GUIDE</i> . . . . .	46
5.1	Visualização dos PEVs do participante A (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente) . . . . .	48
5.2	Evolução dos PEVs em PO8 do participante A (Em cima, da esquerda para a direita, cada gráfico corresponde à adição de 20 segmentos para o processamento. Cada conjunto de 20 segmentos adicionado pode ser visto em baixo individualmente) . . . . .	49
5.3	Evolução dos PEVs em Oz de um bebé prematuro com 4 meses de idade corrigida (Em cima, da esquerda para a direita, cada gráfico corresponde à adição de 20 segmentos para o processamento. Cada conjunto de 20 segmentos adicionado pode ser visto em baixo individualmente) . . . . .	50
5.4	Visualização dos PEVs do canal PO8 de um bebé prematuro com quatro meses de idade corrigida com e sem remoção dos artefactos . . . . .	51
5.5	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé LV_14_04 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente) . . . . .	52
5.6	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé LV_14_04 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente) . . . . .	53
5.7	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé SF_14_04 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente) . . . . .	54
5.8	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé SF_14_04 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente) . . . . .	54

5.9	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê RM_05_05 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respectivamente) . . . . .	55
5.10	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê RM_05_05 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respectivamente) . . . . .	56
5.11	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê AG_20_05 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respectivamente) . . . . .	57
5.12	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê CG_20_05 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respectivamente) . . . . .	57
5.13	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê AG_20_05 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respectivamente) . . . . .	58
5.14	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê CG_20_05 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respectivamente) . . . . .	58
5.15	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê MA_14_06 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respectivamente) . . . . .	59
5.16	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê MF_14_06 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respectivamente) . . . . .	60
5.17	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê MA_14_06 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respectivamente) . . . . .	60
5.18	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê MF_14_06 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respectivamente) . . . . .	61
5.19	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê DA_30_06 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respectivamente) . . . . .	61

5.20	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê DA_30_06 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente) .	62
5.21	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê MV_20_07 (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente) . . . . .	63
5.22	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê CO_09_08 (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente) . . . . .	64
5.23	Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê LC_18_08 (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente) . . . . .	64
5.24	Resultados obtidos por Lupton <i>et al.</i> que evidenciam a variação da latência entre diferentes posicionamentos de elétrodos (adaptado de [72]) . . . . .	66
5.25	Gráfico da latência média de P100 dos quatro canais aos 4 meses de idade corrigida em função das semanas de gestação . . . . .	67
5.26	Gráfico da latência média de P100 dos quatro canais aos 6 meses de idade corrigida em função das semanas de gestação . . . . .	68
5.27	Visualização dos PEVs dos bebês JC_06_07 (esquerda) e JA_06_07 (direita) (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente) . . . . .	70
5.28	Visualização dos PEVs de bebês prematuros com nove (esquerda) e quatro (direita) meses de idade corrigida e patologias associadas(as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente) . . . . .	71
5.29	Visualização dos PEVs dos bebês RP_30_08 (esquerda) e MA_30_08 (direita)(as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente) . . . . .	72
5.30	Gráfico da latência média de P100 dos quatro canais aos 4 meses de idade em função das semanas de gestação incluindo bebês pré-termo e de termo . . . .	73

## ÍNDICE DE TABELAS

2.1	Principais escalas de avaliação do desenvolvimento do recém-nascido prematuro (adaptado de [23]) . . . . .	12
5.1	Latência de P100 medida em adultos (como simplificação, P, S, F, M e L. significam "Participante", "Sexo", "Feminino", "Masculino" e "latência em", respectivamente) . . . . .	47
5.2	Latência de P100 medida em bebês prematuros com 4 meses de idade corrigida (como simplificação, P, S, F, M e L. significam "Participante", "Sexo", "Feminino", "Masculino" e "latência em", respectivamente) . . . . .	65
5.3	Latência de P100 medida em bebês prematuros com 6 meses de idade corrigida (como simplificação, P, S, F, M e L. significam "Participante", "Sexo", "Feminino", "Masculino" e "latência em", respectivamente) . . . . .	67
5.4	Tabela-resumo dos resultados obtidos (como simplificação, L. significa "latência aos") . . . . .	68
5.5	Latência média de P100 de acordo com o gênero e idade corrigida . . . . .	69
5.6	Latência de P100 medida em bebês prematuros com 9 meses de idade corrigida (como simplificação, L. significa "latência em" . . . . .	70
5.7	Latência de P100 medida em bebês prematuros não-saudáveis (como simplificação, L. significa "latência em") . . . . .	71
5.8	Latência de P100 medida em bebês de termo com quatro meses (como simplificação, SG e L. significam "semanas de gestação" e "latência em", respectivamente) . . . . .	72
5.9	Latência de média de P100 obtida para cada uma das amostras . . . . .	73

## SIGLAS

- EEG** eletroencefalografia 13, 21, 26, 27
- ISCEV** Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão 14
- MAC** Maternidade Dr Alfredo da Costa 35, 36
- PEVs** potenciais evocados visuais xi, xii, xiii, xiv, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 35, 42, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 70, 71, 72, 73, 74

## INTRODUÇÃO

Em Portugal nascem todos os dias 17 recém-nascidos prematuros, sendo uma das mais altas taxas de prematuridade do continente europeu. Segundo dados divulgados pela PORDATA em 2019, verificou-se um registo anual de 8% de partos prematuros, ou seja, antes das 37 semanas de gestação. A nível mundial, a prevalência de nascimentos prematuros situa-se em 1 a cada 10 nascimentos. As consequências potenciais da prematuridade incluem alterações físicas, emocionais e nas dinâmicas familiares. Dados estes fatores, foi inclusivamente criado o Dia Mundial da Prematuridade para sensibilizar acerca das dificuldades sentidas pelas famílias.[2]

Apesar das melhorias nos cuidados perinatais e neonatais terem aumentado significativamente as taxas de sobrevivência de bebés nascidos prematuros, crianças nascidas pré-termo apresentam um maior risco de mortalidade que os bebés nascidos a termo, bem como de sofrerem problemas de saúde e de desenvolvimento. Estes problemas podem incluir complicações gastrointestinais, imunológicas, visuais, auditivas, comportamentais, respiratórias, do sistema nervoso central, motoras, cognitivas e de crescimento a longo prazo.[3] Assim, são necessárias intervenções para a prevenção e acompanhamento do desenvolvimento de crianças prematuras, incluindo também as suas competências visuomotoras, as quais serão o foco de interesse para este projeto.

Os défices visuais são comuns em crianças prematuras e são suscetíveis de serem detetados através de programas de rastreio visual infantil, acompanhamento oftalmológico ou cuidados optométricos. No entanto, a triagem de rotina pode não detetar todos os problemas de visão. Funções visuais associadas ao fluxo de processamento visual dorsal, como perceção global de movimento e integração visuomotora, podem ser prejudicadas pelo nascimento prematuro. Esses problemas podem continuar na adolescência e na idade adulta. Melhorias na compreensão dos mecanismos pelos quais o nascimento prematuro afeta a capacidade visuomotora levará a melhorias em futuros rastreios e intervenções para crianças nascidas prematuramente.[4]

A presente dissertação insere-se numa colaboração com o projeto desenvolvido pela Dra. Ana Isabel Ferreira no âmbito do Programa Doutoral em Engenharia Biomédica intitulado "Desenvolvimento das competências visuais e motoras em bebés pré-termo", aprovado pela comissão de ética do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, cujo principal objetivo é estudar as competências visuomotoras de bebés nascidos prematuramente, para que possa ser feita uma intervenção adequada nos primeiros meses de vida. O estudo tem como objetivo específico avaliar o desempenho dos bebés ao nível das capacidades visuomotoras, aos 4, 6, 9 e 12 meses (no caso dos prematuros, subentenda-se em idade corrigida) com recurso a medições de potenciais evocados visuais e atividade eletrodérmica em cada uma destas etapas. Para além disso, será pedido o preenchimento da base de dados clínica e do questionário sociodemográfico, a avaliação oftalmológica e a caracterização da morfologia cerebral dos bebés prematuros, através da realização de ecografia transfontanelar aos 4 e 12 meses. A escala escolhida para a avaliação do desenvolvimento do prematuro é a escala de Bailey, aplicada pelo médico neonatologista.

Em particular, esta dissertação pretende avaliar as capacidades visuais de bebés prematuros aos quatro e seis meses de idade corrigida para compreender a evolução dos sinais numa fase inicial do desenvolvimento dos bebés prematuros através de técnicas de eletrofisiologia (neste caso, eletroencefalografia). Sendo que é necessário um protocolo visual, foi utilizado um paradigma que recorre a potenciais evocados visuais, estudando principalmente as latências dos sinais. Para isso, foi elaborado um protocolo experimental, posteriormente utilizado no processo de recolha da resposta evocada em bebés. Para além disso, desenvolveu-se em *MatLab* toda a programação necessária para processar os sinais recolhidos. Para facilitar a interpretação dos dados, foi criada uma interface com a ferramenta *GUIDE* do *MatLab*. Com os resultados obtidos, discutiu-se a variação da forma e da latência dos potenciais evocados tendo em conta a idade do bebé e qual a influência das semanas de gestação na latência e efetuou-se uma análise topográfica. Com as conclusões retiradas da análise dos dados, espera-se contribuir para a elaboração de um plano de intervenção ainda mais adequado para o desenvolvimento visuomotor dos bebés prematuros.

A tese inicia-se com uma descrição dos conceitos teóricos fundamentais para a sua compreensão, nomeadamente as etapas de desenvolvimento do bebé no primeiro ano de vida, definição de prematuridade e enumeração dos riscos associados, explicação dos conceitos de potenciais evocados visuais e topografia. No Capítulo seguinte aborda-se o estado da arte relativo aos protocolos de atuação em bebés prematuros e estudos realizados em bebés e crianças com potenciais evocados visuais. De seguida, é descrito todo o procedimento experimental dividido em três fases: planeamento, recolhas dos potenciais evocados visuais e processamento dos dados. No Capítulo 5 são apresentados os resultados de forma individual para cada um dos participantes do estudo, sendo feita a sua análise conjunta na "Discussão de resultados". Conclui-se com uma visão geral de todo o processo e refletindo sobre perspetivas futuras.

## CONCEITOS TEÓRICOS

Para um melhor entendimento do trabalho a realizar, são abordados neste Capítulo alguns conceitos essenciais. No Subcapítulo 2.1 começa-se com uma breve descrição do desenvolvimento das capacidades visuais e motoras de um bebé ao longo do seu primeiro ano de vida. No Subcapítulo 2.2 define-se prematuridade, seguindo-se uma enumeração de complicações sentidas por crianças prematuras dando-se particular atenção aos problemas visuais e visuomotores. No Subcapítulo 2.3 são enumeradas metodologias existentes de avaliação do desenvolvimento de bebés. No Subcapítulo 2.4 introduz-se o conceito de potencial evocado, explicando-se com maior detalhe as características dos potenciais evocados visuais no Subcapítulo 2.5. São referidos quais os estímulos para criação de potenciais evocados visuais existentes, como é feita a recolha, processamento e análise dos sinais e o modo como o sinal evolui com o crescimento ou se altera com a existência de uma doença.

### 2.1 Desenvolvimento do bebé no primeiro ano de vida

As capacidades visuais e motoras do bebé começam a desenvolver-se ainda como feto no útero materno. O processo de formação do cérebro humano começa durante as semanas de gestação e continua até ao fim da primeira década de vida após o nascimento, envolvendo a criação de  $10^{11}$  neurónios, que podem migrar desde os seus locais de origem até às suas posições finais, passando por um período de crescimento e diferenciação de características estruturais específicas e estabelecendo conexões com outras células.[5] Na Figura 2.1, pode ser visto um esquema da migração neuronal por translocação somal, que consiste no desenvolvimento de um prolongamento do neurónio que habilita o movimento da zona ventricular para o córtex.[6] O desenvolvimento neuronal acontece em simultâneo com o desenvolvimento das células gliais, da estrutura óssea, dos envoltórios meníngeos, do sistema vascular e do líquido cefalorraquidiano.[5]

É logo durante esta fase do desenvolvimento que começa a formação de sinapses, ou seja, a passagem do impulso nervoso entre células. Comparando com os adultos, o cérebro de uma criança apresenta um número bastante superior de sinapses, condição

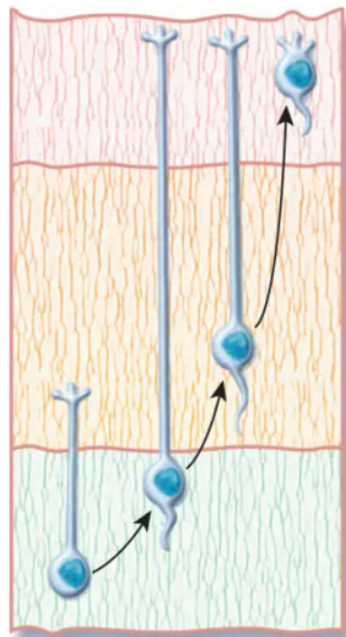


Figura 2.1: Mecanismo de translocação somal. O neurónio desenvolve um prolongamento que habilita o movimento da zona ventricular (verde) para o córtex (rosa) (adaptado de [7])

que se mantém até ao aparecimento de eventos regressivos na pré-adolescência. Outro processo importante iniciado na vida intra-uterina é a mielinização. A mielina é uma substância lipoprotéica que se encontra enrolada em torno dos axónios. O aumento da velocidade de propagação do impulso nervoso e da eficiência na transmissão da informação são os principais benefícios atribuídos à bainha isolante de mielina. Em concreto, a mielinização começa no 5º mês de gestação e prolonga-se até às duas décadas de vida, sendo o período mais intenso de formação da mielina entre o nascimento e o segundo aniversário. Contudo, a mielinização não acontece de forma homogénea nem todos os neurónios são mielinizados. A mielinização começa pelas áreas corticais que controlam os movimentos mais básicos e a análise sensorial, terminando com as áreas que controlam funções mentais complexas. Curiosamente, alguns estudos revelaram evidências de disparidade na mielinização entre crianças do sexo masculino e feminino, sendo mais precoce em áreas relacionadas com o processamento visuo-espacial ou com a linguagem, respetivamente.[8] A Figura 2.2 representa diferentes fases de mielinização.

Existem registos de movimentos intra-uterinos por parte do feto antes da mielinização, que podem ser devidos a reflexos em massa ou simples difusão de um impulso. É no segundo mês de gestação que, segundo Minkowski, "aparece a transmissão neuro-muscular, com movimentos lentos, assimétricos, arrítmicos e amorfos", evoluindo para "movimentos mais ativos, rápidos, e coordenados, assim como pela aparição de reflexos curtos" durante o terceiro mês. Coincidindo com o início da mielinização, entre o quarto e o sexto mês de gestação, surgem os mecanismos de coordenação e uma "limitação relativa das reações



Figura 2.2: Diferentes fases de mielinização. Da esquerda para a direita, observa-se a formação da bainha de mielina (azul) em torno do axônio (castanho) (adaptado de [9])

motoras, por um encurtamento das zonas reflexógenas". Até ao nascimento, os sentidos começam a desempenhar o seu papel na determinação dos movimentos e dos reflexos.[5]

A propensão para o movimento diminui à medida que o feto cresce e ocupa mais espaço, o que não invalida que muitos dos movimentos praticados pelo feto estejam presentes no repertório do recém-nascido. Por exemplo, quando os recém-nascidos são mantidos na posição vertical com os pés numa superfície dura, pode ocorrer um fenómeno chamado de "reflexo de marcha do recém-nascido", no qual movem as pernas com um padrão alternado como se estivessem a caminhar. Os movimentos parecem ser provocados pelo contacto com a superfície do solo e não requerem controlo cortical. Os passos geralmente desaparecem aos 2 meses de idade e reaparecem aos 8-10 meses, quando os bebés começam a andar com apoio.[10]

A principal diferença/adversidade imposta ao movimento após o nascimento é a gravidade, à qual o recém-nascido tem de se adaptar, começando o controlo do movimento de "cima para baixo" ao longo do corpo, ou seja, desde o levantar da cabeça até caminhar. O desenvolvimento das habilidades motoras não segue um cronograma fixo, dependendo de fatores externos como a interação com os pais e a forma como estes estimulam o desenvolvimento destas capacidades. Com o desenvolvimento do controlo da postura, fica facilitada a aprendizagem de movimentos de maior precisão como a exploração bimanual de objetos, o que confere a noção de tridimensionalidade.[10]

Até aos 3 meses, os recém-nascidos começam a desenvolver reflexos de busca, começando a puxar objetos com as suas próprias mãos e levando-os à boca, enquanto aprendem a repetir os seus próprios movimentos corporais. Durante este período, atinge-se o controlo da cabeça, sendo capazes de a manter erguida por alguns segundos com apoio e a levantá-la levemente quando estão deitados em decúbito ventral. A maioria dos bebés de três meses demonstra expressões faciais e comportamentos antecipatórios. A partir desta idade e até aos 6 meses, os bebés começam a desenvolver maior destreza e força, começando a rolar, sentar-se com apoio e puxar o corpo para frente. Os bebés desenvolvem o reconhecimento de rostos familiares, respondem às expressões faciais de outras pessoas,

reconhecem e reagem a sons familiares e começam a imitar as expressões faciais e os sons dos outros. Até aos 9 meses, sentam-se sem apoio, transferem objetos de uma mão para a outra e começam a gatinhar. Começam a entender as diferenças entre objetos animados e inanimados, a reconhecer as diferenças entre as imagens que representam diferentes números de objetos, a utilizar o tamanho relativo de um objeto para determinar a que distância ele está e a olhar por mais tempo para objetos suspensos no ar (como um balão ou um avião). Dos 9 aos 12 meses, a maioria dos bebés é capaz de ficar de pé sem ajuda, dar os primeiros passos, atirar objetos, chutar uma bola e agarrar objetos entre o polegar e um dedo. Por outro lado, entendem o conceito de permanência do objeto, ou seja, a ideia de que um objeto continua a existir mesmo que não possa ser visto no momento.[11] A Figura 2.3 mostra, em forma de cronograma, as etapas que se espera que o bebé atinja durante o primeiro ano de vida em relação a competência motoras.

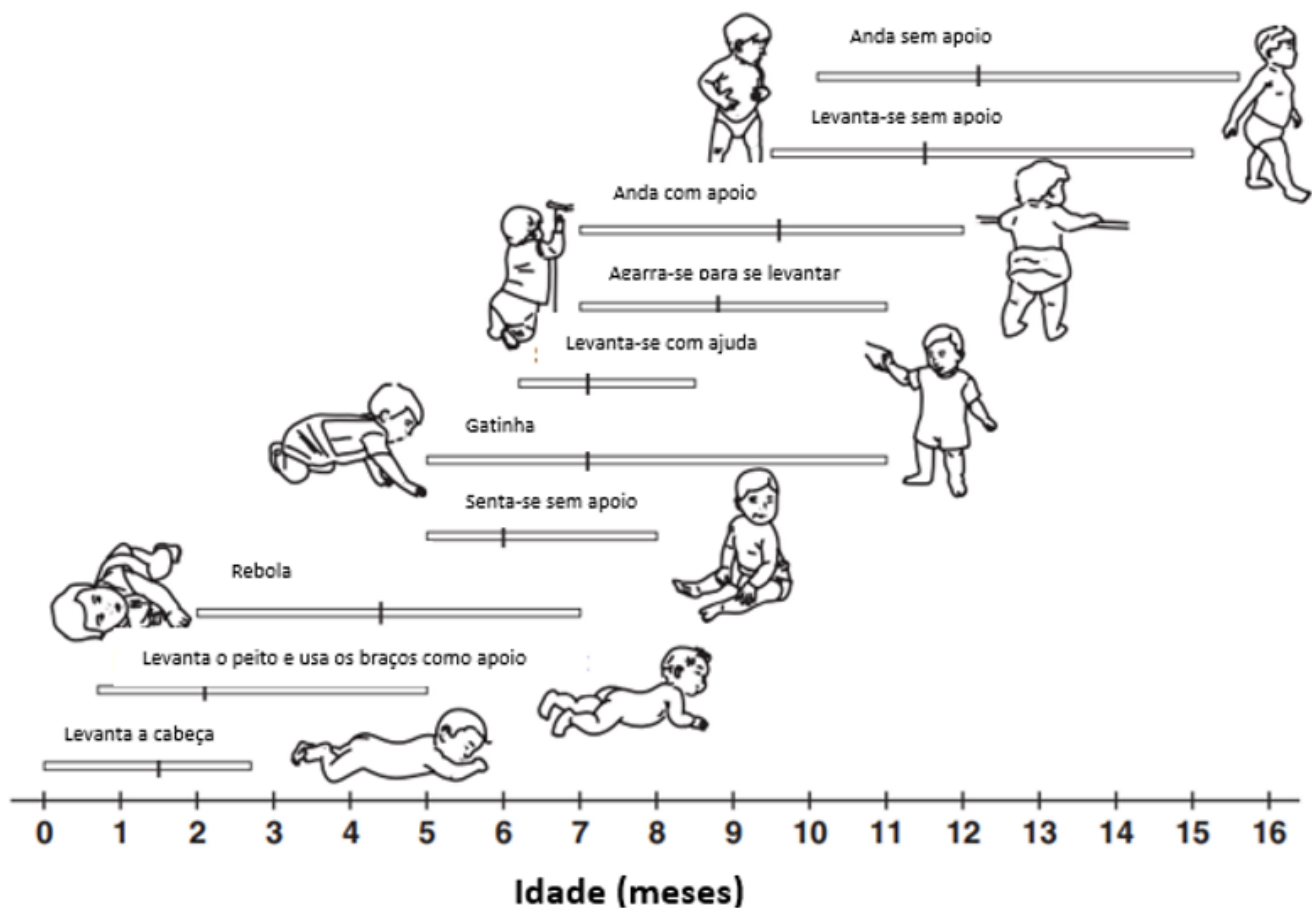


Figura 2.3: Cronograma com as etapas que se espera que o bebé atinja durante o primeiro ano de vida em relação a competência motoras (adaptado de [10])

Por sua parte, a capacidade visual do sistema nervoso central desenvolve-se progressivamente desde o nascimento. As imagens captadas pelos olhos são recebidas e interpretadas por uma área específica da região occipital. A mielinização da fibra do nervo ótico está perto da conclusão na décima semana de vida após nascimento considerando

gestação completa, o que conseqüentemente, aumenta rapidamente a densidade sináptica do córtex visual desde o nascimento até aos quatro meses de vida extra-uterina.[12]

O desenvolvimento do sistema visual inicia-se imediatamente após o nascimento por meio de estímulos visuais e interações com o ambiente, que ocorrem ao mesmo tempo que o desenvolvimento global da criança. A integridade anatômica e neurofisiológica desse sistema é essencial para a ocorrência do processo de maturação, que difere com a idade e é interdependente de aspetos genéticos, cognitivos e ambientais. Após o nascimento, o sistema visual atravessa um processo contínuo de maturação que inclui o globo ocular e redes neuronais de áreas corticais e áreas de associação cortical que integram diferentes partes. No início da vida, as vias óticas são parcialmente mielinizadas e o córtex visual é rudimentar. Muitas alterações anatômicas ocorrem no processo de maturação visual, como o aumento da densidade de cones e dos segmentos externos dos fotorreceptores, que se desenvolvem lentamente até aos 7 anos, possibilitando melhorar progressivamente a visão funcional. Os estímulos luminosos recebidos pela retina são transmitidos ao córtex occipital como estímulos específicos formados a partir das reações fotoquímicas pela retina após a captação da luz, como pode ser visto na Figura 2.4. O córtex occipital integra os estímulos recebidos de ambos os olhos numa percepção visual única. Completando a sua maturidade funcional entre as idades de 5 e 6 anos, esse mecanismo neurosensorial é chamado de fusão binocular.[12]

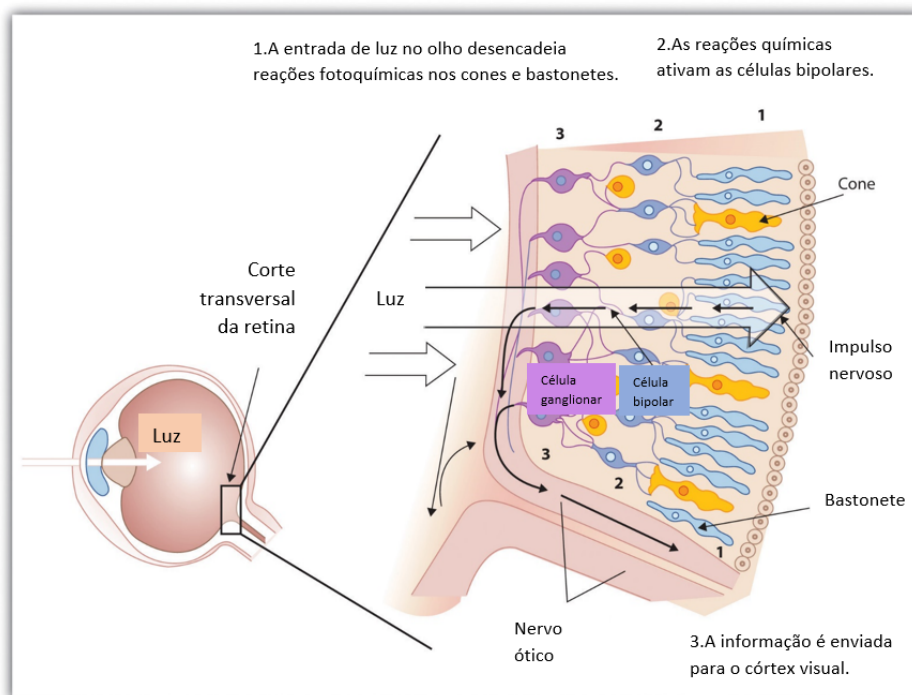


Figura 2.4: Esquema ilustrativo da passagem do estímulo visual pela retina (adaptado de [13])

Aos 15 dias após o nascimento, a criança mostra interesse em objetos com mais de 10 cm de diâmetro. Considerando o desenvolvimento visual normal, crianças até 18 meses têm visão semelhante aos adultos, sendo que até a criança completar 10 anos o sistema visual está completamente desenvolvido. Após o nascimento, as células do corpo do bebê ainda estão em pleno desenvolvimento, formando conexões contínuas e comunicações neuronais. A maturação dos olhos e das vias óticas está diretamente relacionada com o desenvolvimento visual e neuromotor da criança. A par da capacidade do sistema visual de interpretar as imagens percebidas dá-se o desenvolvimento cognitivo em conjunto com outras habilidades relacionadas com o desenvolvimento infantil, formando e organizando o repertório visual. Estímulos, motivações e experiências visuais são importantes para o amadurecimento do sistema visual e suas funções de desenvolvimento.[12]

Ao nascer, a visão dos bebês está repleta de todos os tipos de estimulação. Embora possam olhar atentamente para um alvo altamente contrastado, os bebês ainda não desenvolveram a capacidade de distinguir facilmente a diferença entre dois alvos ou mover os olhos entre as duas imagens. Durante os primeiros meses de vida, os olhos começam a trabalhar juntos e a visão melhora rapidamente. A coordenação olho-mão começa a desenvolver-se quando a criança começa a seguir objetos em movimento com os olhos e a alcançá-los. Com oito semanas, os bebês começam a focar mais facilmente os olhos nos rostos dos pais ou de outra pessoa próxima deles. Os bebês devem começar a seguir objetos em movimento com os olhos e alcançá-los por volta dos três meses de idade. Entre os 5 e os 8 meses, o controlo dos movimentos oculares e as habilidades de coordenação olho-corpo continuam a melhorar. A percepção de profundidade, que é a capacidade de julgar se os objetos estão mais próximos ou mais distantes do que outros objetos, não está presente no nascimento. Só por volta do quinto mês é que os olhos são capazes de trabalhar juntos para formar uma visão tridimensional do mundo e começar a ver em profundidade. Embora a visão de cores de um bebê não seja tão sensível quanto a de um adulto, geralmente acredita-se que os bebês tenham uma boa visão de cores aos 5 meses de idade. A presença de problemas oculares e de visão em bebês é rara, sendo que a maioria nasce com olhos saudáveis e começa a desenvolver as habilidades visuais que precisarão ao longo da vida sem dificuldade.[14]

A percepção visual desempenha um papel importante no desenvolvimento cognitivo, social e comportamental, pois sofre um rápido desenvolvimento ao longo da infância. A avaliação do desenvolvimento percetivo visual deteta não apenas a falta de acuidade visual e de campo visual, mas também distúrbios comportamentais e de desenvolvimento cognitivo. No entanto, a avaliação do desenvolvimento visual infantil não é feita de forma independente às capacidades sensoriais, cognitivas e visuomotoras, mas sim de um modo integrado. Portanto, é essencial realizar adicionalmente a avaliação do neurodesenvolvimento para detetar possíveis anormalidades visuais durante a infância. A avaliação visual precoce demonstrou medir efetivamente a plasticidade do desenvolvimento neuronal, o que permitiu a intervenção em lesões pré-existentes.[15]

## 2.2 Riscos associados à prematuridade

Considera-se que um bebê nasce prematuro se o parto ocorrer antes de se completarem 37 semanas de gestação. Dos possíveis fatores de risco materno para um parto prematuro, destacam-se: partos prematuros anteriores, gravidez em idades mais jovens ou mais tardias, intervalos curtos entre gestações, estilo de vida (atividade física, nutrição, carga de trabalho), consumo de álcool e tabaco, hipertensão crônica, distúrbios da gravidez, *diabetes mellitus*, doenças cardíacas, respiratórias, renais ou autoimunes, hipertiroidismo, infecções e infertilidade.[16]

Crianças nascidas muito e extremamente prematuras (com tempo de gestação entre 28 e 32 semanas e inferior a 28 semana, respetivamente) correm maior risco de desenvolvimento visual e neurológico anormal quando comparadas com crianças nascidas a termo.[17] O parto prematuro está associado à retinopatia da prematuridade (uma doença vascular retiniana proliferativa) e também pode afetar o desenvolvimento de estruturas cerebrais associadas ao processamento pós-retiniano de informações visuais.[4] A retinopatia da prematuridade em conjunto com o comprometimento visual cerebral ou cortical, hipoplasia do nervo ótico e doença congénita da retina constituem as principais causas de cegueira em crianças nos países ocidentais.[18] Défices visuais comuns em crianças nascidas pré-termo, como redução da acuidade visual, estrabismo e erro de refração, são suscetíveis de serem detetados através de programas de triagem visual infantil, acompanhamento oftalmológico ou atendimento optométrico. No entanto, a triagem de rotina pode não detetar outros problemas de visão, como campos visuais reduzidos, sensibilidade ao contraste prejudicada e défices no processamento visual cortical, que podem ocorrer em crianças nascidas prematuramente. Esses problemas podem continuar na adolescência e na vida adulta e contribuir para dificuldades de aprendizagem (particularmente leitura e matemática), comportamento e cognição.[4] Para além disso, nos primeiros anos de vida, os bebês prematuros costumam continuar a apresentar problemas de saúde física que requerem visitas médicas frequentes e internamentos, o que limita a sua participação em atividades habituais nestas idades, o que pode, por sua vez, atrasar as competências sociais.[16]

Podemos definir três etapas principais para o desenvolvimento visual da criança: formação anatômica do olho, que é influenciada pela genética; experiência visual relacionada com a estimulação endógena no útero; e experiência visual por estimulação exógena após o nascimento. Os bebês prematuros correm um maior risco de apresentar vulnerabilidades no desenvolvimento visual devido à redução da segunda etapa do desenvolvimento, o que implica igualmente que a terceira etapa comece num sistema imaturo.[19] Portanto, quanto maior o período gestacional, menor a probabilidade de cegueira ou deficiência visual grave. Por seu lado, a miopia e a hipermetropia surgem em pelo menos um quarto das crianças nascidas com menos de 28 semanas, sendo que a necessidade de prescrição de óculos se situa em valores próximos de 24% das crianças de 6 anos nascidas com menos de 26 semanas de gestação em comparação com 4% das crianças nascidas a termo da mesma

idade. Para nascimentos prematuros com peso baixo extremo ( $< 1$  g), verifica-se uma alta taxa (4-5%) de descolamento da retina tardio durante o final da adolescência.[16]

A integração entre os sistemas visual e motor é chamada de integração visuomotora e é definida como a coordenação entre a percepção visual e o movimento dos membros. A capacidade visuomotora de crianças prematuras pode estar comprometida, prejudicando o desempenho da criança no seu papel ocupacional, o que causa dificuldades acadêmicas, por exemplo, na cópia de figuras, recortes e caligrafia. O desempenho nas atividades da vida diária, como alimentação, autocuidado e lazer é igualmente afetado.[20]

O desenvolvimento de movimentos oculares de perseguição suave começa imediatamente após o nascimento, desenvolve-se rapidamente e atinge um nível quase adulto aos 4-6 meses de idade. Os movimentos dos olhos e da cabeça são os primeiros sistemas guiados pela visão a desenvolver-se, enquanto a capacidade de alcançar um objeto se desenvolve posteriormente. O alcance intencional começa por volta dos 3-4 meses de idade, embora alguns estudos constatem que bebês a partir de uma semana de idade movimentam os braços e as mãos para os manter no campo visual. Os bebês prematuros usam padrões de movimento para alcançar objetos estacionários diferentes dos bebês nascidos a termo, registrando-se velocidades mais baixas e mais ajustes durante o movimento até ao objeto.[21] Para uma melhor comparação do desenvolvimento dos bebês prematuros com o dos bebês de termo, aplica-se o conceito de idade corrigida. O valor da idade corrigida equivale à idade que o prematuro teria caso o seu nascimento fosse de termo e calcula-se pela subtração do número de semanas com que o bebê nasce prematuro (considera-se que a gestação deveria ser de 40 semanas) à sua verdadeira idade pós-natal.[22]

Concluindo, as terapias de intervenção são uma mais-valia para que as crianças prematuras adquiram as ferramentas necessárias para ultrapassar estas dificuldades e atingir um grau de desenvolvimento o mais semelhante possível ao das crianças nascidas a termo.

### 2.3 Metodologias de avaliação do desenvolvimento

Para implementar as terapias de intervenção, é necessário ter igualmente em atenção qual a escala de avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor a utilizar. Estas escalas são instrumentos padronizados cujo propósito é auxiliar no reconhecimento e identificação de crianças em risco e têm em conta que devem ser comprovadamente confiáveis e de elevada sensibilidade e especificidade. Para além disso, devem igualmente ser sensíveis à cultura em que a família do bebê se insere. Para além de facilitarem o diagnóstico, a sua utilização pode ser útil para delinear um tratamento em caso de surgimento de complicações.[23]

Uma das escalas mais utilizadas é a escala de Bayley, criada por Nancy Bayley *et al.*[23] em 1933, que avalia o desenvolvimento infantil de forma padronizada com referências normativas para crianças pequenas compiladas ao longo de 40 anos de estudo e prática clínica, sendo os resultados finais publicados em 1969. Estes resultados resumem-se à

testagem numa amostra de 1262 crianças com idades entre 2 e 30 meses de nacionalidade americana. A escala de Bayley é considerada uma das melhores escalas de avaliação neuropsicomotora e permite perceber e identificar o estado de desenvolvimento atual de um bebé em particular. Ao longo do tempo, a escala sofreu várias edições. Originalmente, consistia numa divisão em três escalas complementares: a escala motora, a escala mental e o registo do comportamento infantil. A escala mental mede as habilidades cognitivas consideradas como a base para a inteligência posterior, o que inclui medições de respostas à estimulação visual e auditiva, exercícios de imitação, comunicação, memória e coordenação olho-mão e classificação da habilidade vocal e de linguagem expressiva. A escala motora permite medir o controlo motor, a coordenação motora grossa e as habilidades motoras finas, sendo composta por exercícios atribuídos diretamente à criança como na escala anterior. O último teste é o registo do comportamento infantil, no qual o examinador avalia o nível de atividade, atenção, motivação e persistência da criança. A segunda edição da escala de Bayley, publicada em 1993, substituiu o registo de comportamento infantil pela escala comportamental. Esta alteração e a versão seguinte da escala, conhecida por *Bayley-III*, tornaram o teste mais apropriado para uso em ambientes clínicos, mantendo as qualidades básicas da edição original.[24] A informação sobre outras escalas também importantes está resumida na Tabela 2.1, adaptada de [23].

Tabela 2.1: Principais escalas de avaliação do desenvolvimento do recém-nascido prematuro (adaptado de [23])

Escola	Faixa etária	Descrição
Teste de Gesell	1-36 meses	Avalia de uma forma direta comportamentos adaptativos, de linguagem, motores finos e grossos e sociais. É no entanto um modelo com limitações, tais como não ter em atenção a movimentação espontânea do bebé nem a qualidade desses movimentos.
Teste Denver	1 semana-6 anos	Reconhece atrasos no desenvolvimento através de testes motores, cognitivos, de linguagem e comportamentais.
Escala de Triagem sobre o Desenvolvimento de Milani-Comporetti	0-2 anos	Examina comportamentos motores espontâneos, reações de equilíbrio, protetoras, de endireitamento e reflexos primitivos.
Gráfico do Desenvolvimento Motor de Zdanska-Brincken	1 mês-1 ano	Avalia o desenvolvimento da criança através da caracterização do controlo postural bípede e sentado, da locomoção e dos movimentos da cabeça e tronco.
<i>Alberta Infant Motor Scale</i>	0-18 meses	Eficaz na identificação de atrasos motores através da avaliação das capacidades motoras grosseiras nas posições: em prono, em supino, sentado e de pé.
<i>Peabody Developmental Motor Scale</i>	1-72 meses	Usado para avaliação das capacidades motoras recorrendo a seis testes, entre eles, reflexos, estática, locomoção e manipulação de objetos.
<i>Test of Infant Motor Performance</i>	0-4 meses (a partir de 32 semanas de gestação)	Exame muito sensível a alterações motoras, avaliando vários itens dos movimentos da cabeça e do tronco em prono, em supino e de pé.

## 2.4 Potenciais evocados

Potenciais evocados são médias de respostas elétricas a estímulos repetitivos (auditivos, visuais ou somatossensoriais), constituindo meios não invasivos de examinar a integridade funcional das vias sensoriais dentro do sistema nervoso,[25] uma vez que medem a atividade elétrica de certas áreas do cérebro e da medula espinhal. A sua análise consegue avaliar a rapidez com que os sinais nervosos chegam ao cérebro. [26]

Com a estimulação repetida, torna-se mais simples a eliminação do ruído aleatório pela média das respostas associadas ao instante do estímulo, o que leva a que os potenciais evocados tenham latências e amplitudes bem definidas.[27] Anormalidades nas latências e amplitudes das formas de onda do potencial evocado refletem danos ou disfunções ao longo das vias sensoriais que podem não ser detetados noutros exames, pelo que os potenciais evocados são normalmente utilizados em combinação com outros testes para auxiliar no diagnóstico de distúrbios neurológicos.[26] A maturação do sistema nervoso pode igualmente ser verificada através deste exame, uma vez que os potenciais evocados variam com o crescimento.[25]

## 2.5 Potenciais evocados visuais

Os potenciais evocados visuais (PEVs) são ondas geradas no córtex occipital (mais especificamente nas áreas corticais 17, 18 e 19) em resposta à estimulação visual. Medem o tempo de condução da atividade neuronal da retina para o córtex occipital e são usados clinicamente como uma medida da integridade e funcionalidade dessa via.[28] As áreas corticais referidas correspondem, respetivamente, ao córtex visual, ao córtex de associação visual e área periestriada, que contribui para movimentos de seguimento optocinético e fixação dos olhos.[29]

Os PEVs são uma técnica derivada da **eletroencefalografia (EEG)** na medida em que a EEG representa o registo eletrofisiológico da atividade do cérebro, sendo que nos potenciais evocados visuais temos, em específico, um registo da resposta de um lobo occipital desencadeada por um estímulo visual, principalmente dependente da integridade funcional da visão no campo visual central. Assim, os PEVs podem ser usados para avaliar a integridade ou estado maturacional da via visual em lactentes e crianças pré-verbais.[30]

### 2.5.1 Estímulos para criação de potenciais evocados visuais

Os estímulos utilizados para a criação dos PEVs podem ser de três tipos: *flash*, *onset/offset* ou reversão de padrão. Padrões de contrafase, geralmente padrões de xadrez, como os representados na Figura 2.5, são os estímulos padrão usados para produzir PEVs de reversão de padrão. Quadrados escuros tornam-se claros e vice-versa, sem alteração na luminância geral do monitor onde são apresentados. Normalmente, o padrão é revertido 100 a 128 vezes com 1 a 2 Hz de frequência, e os resultados são calculados com base na média dos segmentos do sinal correspondentes a cada estímulo. Os PEVs de reversão de padrão requerem a manutenção da fixação visual no centro do padrão. O córtex occipital é particularmente sensível à percepção de bordas e um tabuleiro de xadrez com bordas nítidas produz uma resposta forte e mensurável. Os PEVs de reversão de padrão são precisos e constantes para cada indivíduo sem alteração clínica e são muito sensíveis a disfunções no sistema de condução visual.[28]

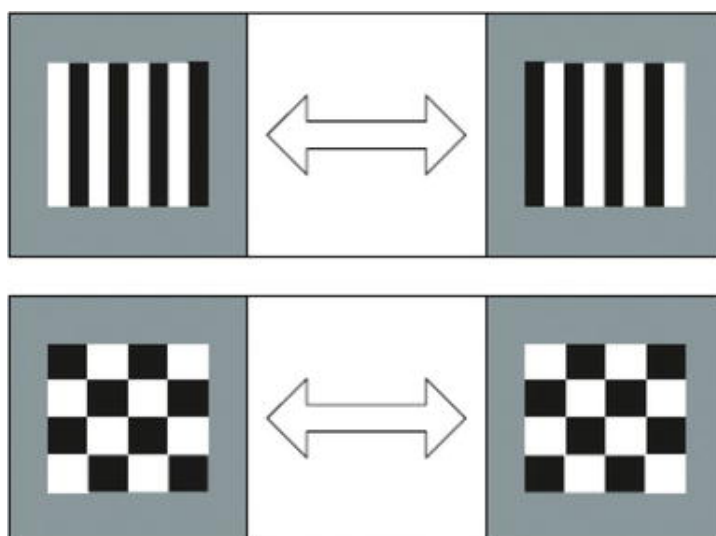


Figura 2.5: Padrões de contrafase utilizados como estímulos para potenciais evocados de reversão de padrão (adaptado de [31])

Alternativamente, os estímulos podem ser constituídos por uma luz intermitente numa sequência estroboscópica (*PEVs flash*) ou mesmo intensidades ou luminâncias de luz que alternam. A fixação do ecrã não é necessária, e os olhos podem estar fechados. Os *PEVs de flash* avaliam a integridade do sistema visual através do núcleo geniculado lateral e podem ajudar a determinar se o nervo está intacto. Os potenciais de *flash* têm maior variabilidade de latência e menos sensibilidade aos defeitos de condução visual.[28]

Por último, no estímulo *onset/offset* o padrão xadrez tem de ser trocado abruptamente por um fundo cinzento difuso, o que é difícil de conseguir com monitores de tubo catódico e impossível para monitores de cristal líquido não modificados.[32]

### 2.5.2 Recolha dos sinais, processamento e análise

Segundo a [Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão \(ISCEV\)](#), para a recolha dos sinais, deve ser colocado um elétrodo ativo no couro cabeludo sobre o córtex visual (Oz), juntamente com um elétrodo de referência em Fz e a terra (*ground*) em Cz ou no lóbulo da orelha, podendo adicionar-se mais elétrodos se necessário (exemplo na Figura 2.6).[30]

As gravações de *PEVs* devem ter uma indicação clara de polaridade, tempo em milissegundos e amplitude em microvolts. O [ISCEV](#) recomenda que as concavidades voltadas para cima sejam apresentadas como positivas, embora em muitos laboratórios seja escolhida a concavidade voltada para baixo para representar a positividade no elétrodo ativo (ver exemplo de gravações de *PEVs* na Figura 2.7). O sinal é processado de forma a efetuar a média de *PEVs*. O objetivo principal de filtrar e fazer a média final é melhorar a relação sinal-ruído. O sinal é contaminado pela atividade de outras áreas do cérebro bem como por ruído de fontes externas. No entanto, uma vez que os *PEVs* em resposta

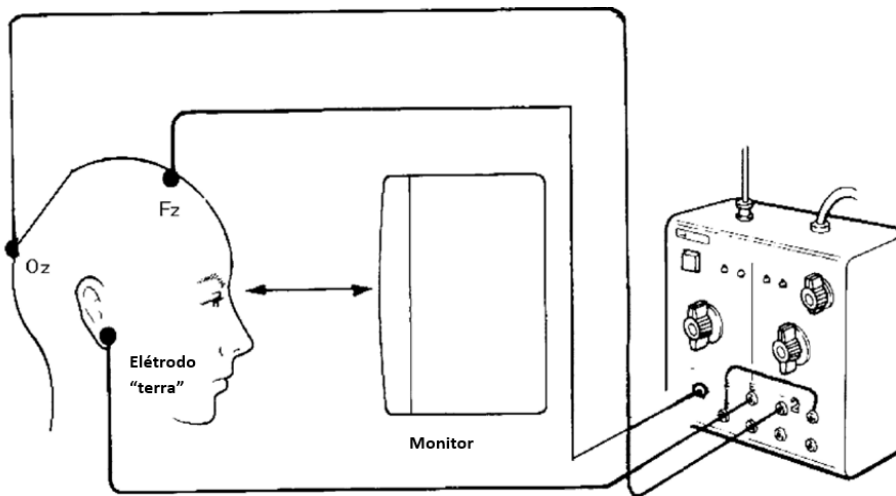


Figura 2.6: Exemplo de esquema de colocação de eléctrodos para recolha de potenciais evocados visuais (adaptado de [33])

a um determinado padrão são bastante constantes em amplitude e latência enquanto o ruído ocorre aleatoriamente em relação ao estímulo visual, a média dos PEVs diminuirá a contaminação indesejada numa proporção igual à raiz quadrada do número de potenciais incluídos no cálculo da média. A maioria dos equipamentos comerciais para gravação de PEVs não é projetado especificamente para uso em bebés e crianças pequenas e, portanto, requer várias modificações para uso nesta população de pacientes. Movimentos repentinos da cabeça e do corpo, incluindo bocejos, choro ou sucção vigorosa, podem produzir artefactos eléctricos de grande amplitude. A média dos sinais por si só não é suficiente para remover as contribuições destes artefactos, que devem ser eliminados.[30]

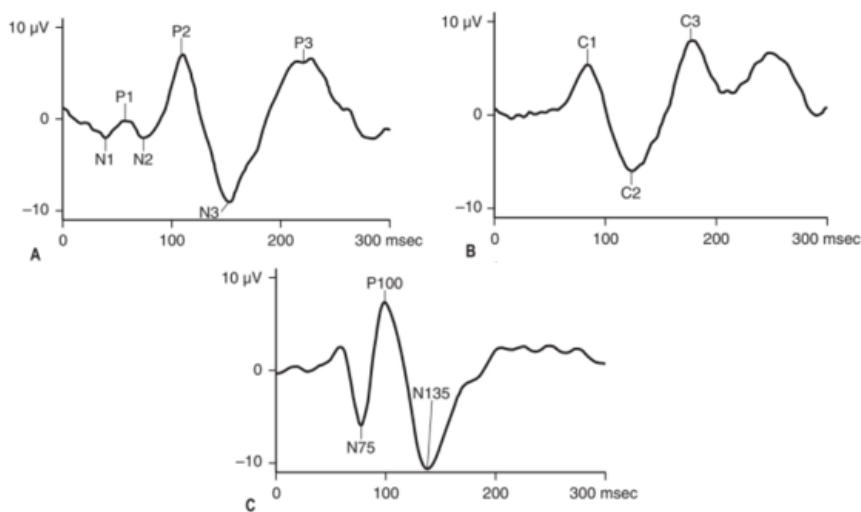


Figura 2.7: Gravações de potenciais evocados visuais de: (A) *flash*, (B) *onset/offset* e (C) *reversão de padrão* (adaptado de [30])

Partindo do exemplo de um estímulo de reversão de padrão, a forma de onda de maior interesse para a análise do sinal é o pico positivo mais amplo (P100) que ocorre a cerca de 260 ms em neonatos. A latência do pico P100 muda para cerca de 100 ms antes dos 6 meses de idade. Esta maturação é muito rápida nos primeiros meses de vida e avança muito mais lentamente depois disso. Uma latência de pico P100 prolongada pode refletir a presença e gravidade de condições como ambliopia, atraso na maturação visual e outras formas de deficiência visual. Em contraste, a amplitude de P100 tem utilidade clínica mais limitada, dado que apresenta uma maior variabilidade entre indivíduos. Para além disso, a presença de artefactos e a desatenção podem degradar a amplitude.[34] No entanto, há evidências de que a amplitude do pico P100 para PEVs de reversão de padrão é maior por volta dos 7-8 anos de idade. Com a entrada das crianças na adolescência, os tecidos que envolvem o cérebro (crânio, escalpe e músculos) sofrem um espessamento, o que atenua o sinal registado.[35]

Muitas vezes, há um pico menor negativo em 60 a 80 ms, designado por pico N75 e outro pico negativo pode seguir o P100, o N135. As latências dos picos negativos geralmente não são de interesse clínico, mas a sua presença pode ajudar no reconhecimento do P100.[28]

Aos 5 anos de idade, o desenvolvimento da retina, a densidade de células corticais, a mielinização e a acuidade visual estão bastante próximos dos valores na fase adulta, ou seja, a partir desta idade as formas de onda dos PEVs são semelhantes, apesar de ainda existirem alterações subtis durante a adolescência. As mudanças mais dramáticas ocorrem nos primeiros anos após o nascimento, principalmente até aos seis meses de vida. Nessa fase, os PEVs mudam rapidamente em forma e complexidade e as latências do P100 diminuem substancialmente. Os componentes dos PEVs mudam gradualmente após os 55 anos, apresentando atenuação na amplitude e um aumento na latência de P100, possivelmente cerca de 3 ms por década. Assim, os dois períodos da vida que mais variam na fisiologia dos PEVs são os primeiros anos durante a maturação precoce e durante o envelhecimento. Há registos de que idosos no final da vida variam ainda mais do que crianças em desenvolvimento.[36] Na Figura 2.8 mostra-se igualmente que quanto menor a latência de P100, maior o grau de semelhança com a morfologia do sinal em adultos e que o tamanho do quadriculado do padrão influencia o resultado.

A amplitude e principalmente a latência dos PEVs podem também ser uma fonte de informação sobre a existência de várias doenças. Por exemplo, a desmielinização geralmente diminui a latência dos PEVs enquanto a compressão das vias ópticas, causada por estenose craniana, hidrocefalia ou tumor, reduz a amplitude. A disfunção macular retiniana também pode retardar a latência dos PEVs e reduzir a sua amplitude.[35]

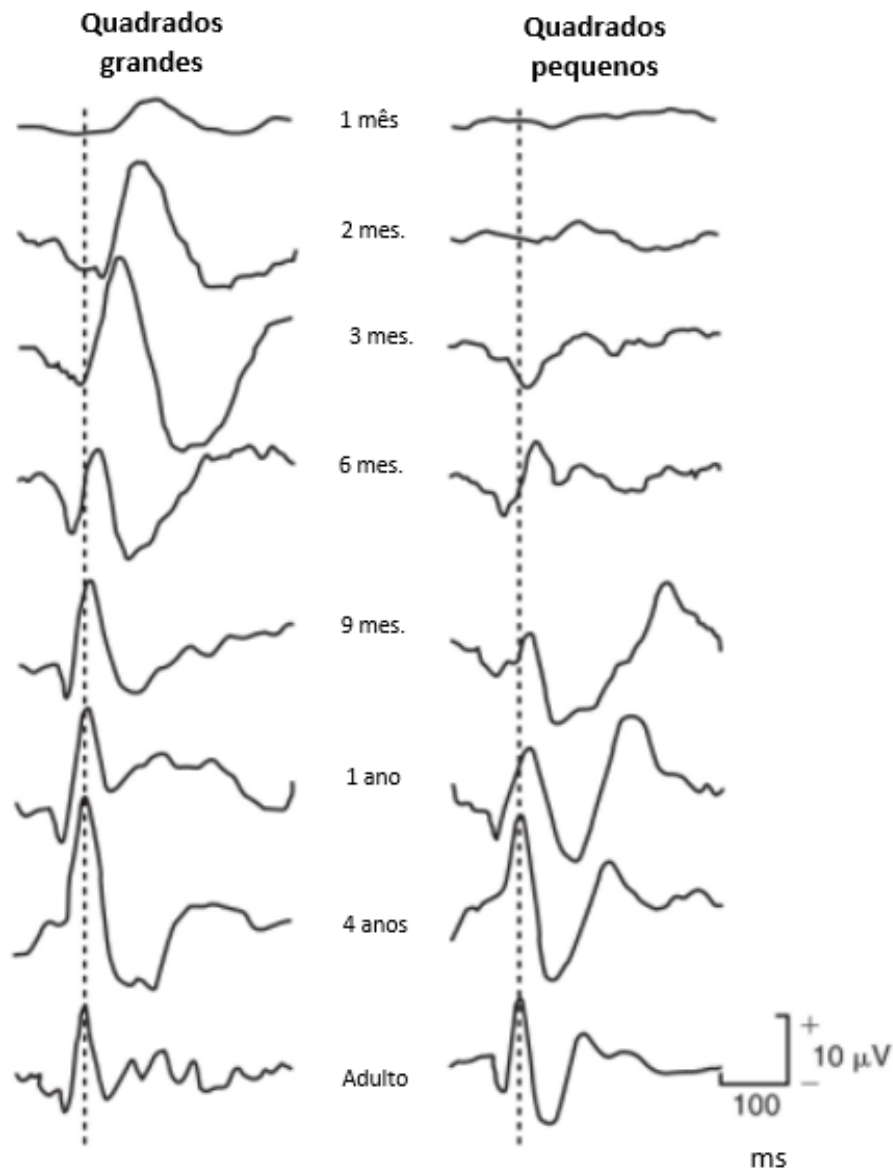


Figura 2.8: Potenciais evocados visuais de reversão de padrão obtidos em idades diferentes com padrões quadriculados grandes e pequenos (adaptado de [30])

No caso da neurite ótica, os resultados eletrofisiológicos são muito importantes para o diagnóstico, sendo neste caso tanto a latência quanto a amplitude de P100 são fatores a ter em conta. Com o bloqueio de condução das fibras inflamadas do nervo ótico, torna-se bastante visível a diminuição da amplitude do potencial evocado durante a fase aguda da doença, como pode ser notado na Figura 2.9. A diminuição da amplitude dos PEVs correlaciona-se com a acuidade visual e está associada ao grau de atrofia. Na fase crónica, ocorre como principal característica o prolongamento da latência de P100 em até 70%

dos pacientes que sofrem de neurite ótica.[37] Não só foi demonstrado que os PEVs estão atrasados em pacientes com neurite ótica, mas também que o atraso do P100 persiste após a recuperação clínica.[38]

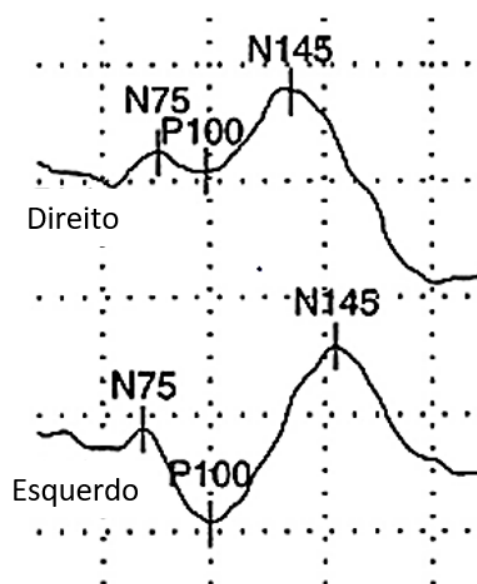


Figura 2.9: Potenciais evocados visuais de uma mulher de 25 anos com historial de 4 dias de neurite ótica aguda no olho direito (adaptado de [37])

Em caso de compressão do nervo ótico, frequentemente nota-se distorção da forma de onda e, embora haja atrasos na latência, estes são de menor magnitude do que o observado quando há desmielinização.[38]

Num estudo que comparou PEVs de quinze recém-nascidos a termo com hipoglicemia com onze bebés sem hipoglicemia ou lesão do lobo parietal-occipital, verificou-se que o grupo com hipoglicemia apresentou latência tardia na primeira onda positiva. Com um exame de ressonância magnética mostrou-se que 80% do grupo com hipoglicemia exibiu lesões do lobo occipital, sendo mais propensos a apresentar morfologia anormal na resposta evocada do que o grupo de controlo.[39]

Finalmente, a localização do eléctrodo ativo durante a recolha experimental é também um fator importante que influencia a forma dos PEVs, podendo provocar uma inversão da polaridade de P100 e dos restantes picos observados. Esta inversão de polaridade dos picos do sinal consoante a localização do eléctrodo foi previamente estudada por Jeffreys e Smith[40], que no seu estudo mostraram diferentes estímulos visuais a três participantes, registando os PEVs a 4 cm e 8 cm do ínon. Os resultados mostraram picos de polaridade invertida e latência semelhante entre os dois eléctrodos, como mostra a Figura 2.10. Os autores justificaram a inversão com a diferente orientação das áreas do córtex visual.

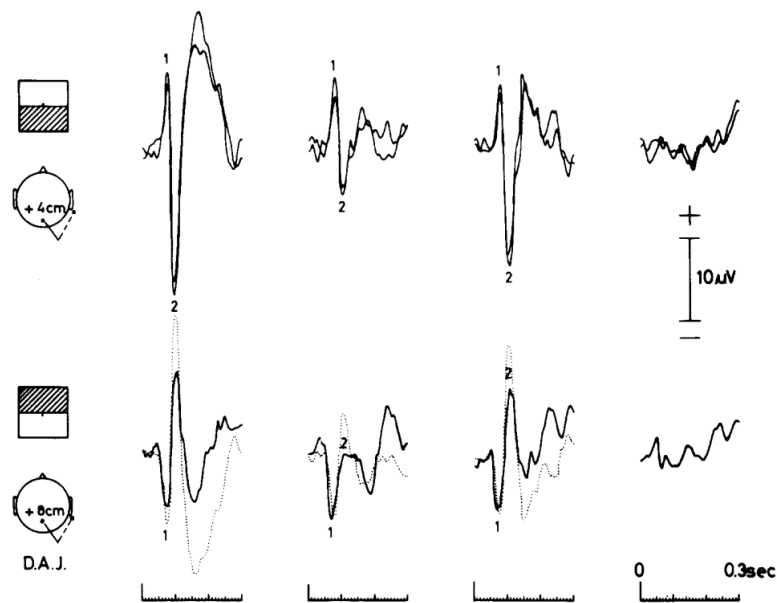


Figura 2.10: Resultados obtidos por Jeffreys e Smith que demonstram inversão da polaridade consoante a localização do eléctrodo (adaptado de [40])

## 2.6 Topografia

A organização topográfica cerebral pode ser descrita como a projecção de neurónios adjacentes numa área para neurónios adjacentes noutra localização.[41]

As gravações de potenciais evocados podem ser realizadas para avaliar a distribuição topográfica das mudanças de potencial ao longo da estrutura cerebral e relacioná-las com a atividade neuronal subjacente. Pode inclusivamente ser feita a visualização de vários tipos de artefatos, como pode ser visto na Figura 2.11.[42] Infelizmente, a topografia de superfície resultante de fontes de atividade dentro do cérebro tende a ser distorcido pelos efeitos do crânio e outros tecidos condutores intervenientes. Além disso, a interpretação de gravações multicanal pode ser complicada pela contribuição desconhecida de atividade nas zonas adjacentes. Deve-se a Jeffreys e Axford[43] a primeira tentativa sistemática de relacionar a topografia dos PEVs com a organização retinotópica do córtex visual. Nos seus estudos, apresentaram estímulos com padrões para zonas específicas do campo visual, a fim de avaliar o modelo que descrevia o córtex visual primário, no qual estímulos apresentados aos campos visuais superior e inferior são representado pelo córtex nas margens inferior e superior da fissura calcarina contralateral, respectivamente, produzindo campos dipolares de polaridades opostas. Este modelo (conhecido por cruciforme) não tem em consideração diferenças na morfologia da fissura calcarina, que podem variar consideravelmente na forma e na posição em relação aos pontos de referência do crânio que definem o sistema de coordenadas 10/20, dividindo-se em múltiplos subsulcos próximos ao pólo occipital para alguns indivíduos. Além disso, a área e o volume do córtex estriado, bem como sua posição em relação à fissura calcarina, são igualmente

passíveis de heterogeneidade. Portanto, os autores concluíram que a topografia da cabeça e a amplitude da atividade decorrente do córtex estriado têm uma ampla variabilidade intersujeitos devido às variações anatómicas.[43]

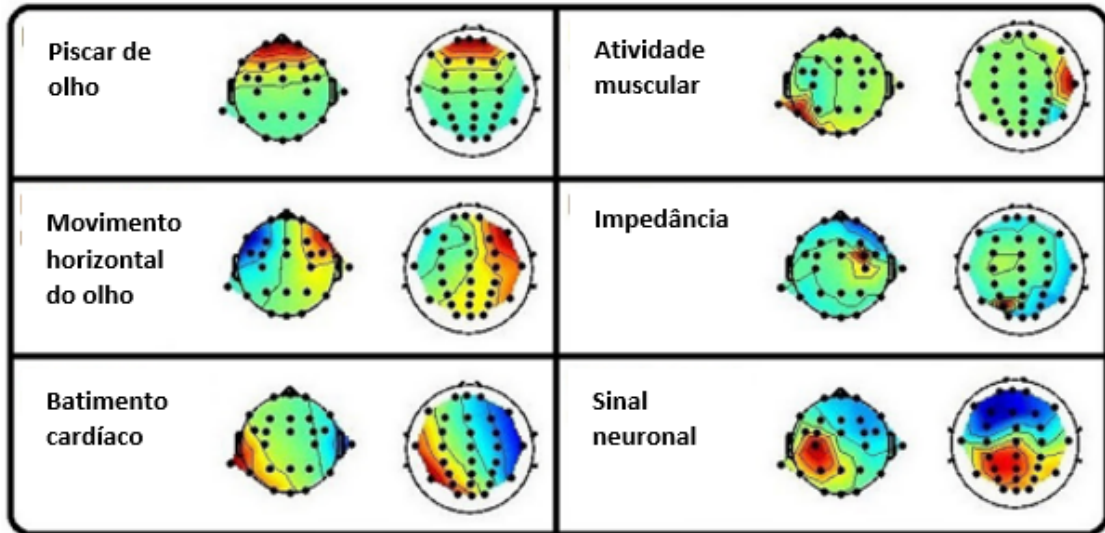


Figura 2.11: Visualização de artefatos através de topografia (adaptado de [42])

## ESTADO DA ARTE

Neste Capítulo, resumem-se os resultados de estudos realizados com crianças prematuras para se entender os avanços e fragilidades nesta área. Primeiramente, exemplificam-se estudos sobre melhorias nos protocolos de atuação em bebês prematuros, partindo para estudos sobre as diferenças no desenvolvimento entre crianças pré-termo e de termo. Finalmente, dá-se exemplos de alguns estudos que envolvem mapas topográficos do cérebro.

### 3.1 Protocolos de atuação em bebês prematuros

Como referido nos capítulos anteriores, é imprescindível um acompanhamento direcionado ao crescimento das crianças prematuras. Para tal, foram criados protocolos de atuação em bebês prematuros que consistem num conjunto de regras e indicações que devem ser seguidas para estimular o desenvolvimento dos bebês prematuros e/ou promover o relacionamento dos pais com a criança. Estes protocolos de intervenção baseiam-se principalmente em estimulação multi-sensorial, sendo que a sua aplicação precoce tem um elevado impacto a curto e longo prazo na saúde do bebê.[44]

Neste âmbito, foram realizados alguns estudos que tentam perceber quais as melhores abordagens a seguir. Nomeadamente, um estudo conduzido por Fontana *et al.*[45] sugere que a estimulação multissensorial, especialmente massagens infantis e interações visuais, pode ajudar no desenvolvimento do cérebro e na maturação visual em bebês prematuros. As massagens foram iniciadas três semanas após o nascimento e realizadas duas vezes por dia enquanto as interações visuais foram realizadas uma vez ao dia. Os resultados dos testes clínicos, nomeadamente **PEVs** e **EEG**, mostraram que os bebês que receberam intervenções precoces tiveram melhores funções visuais, incluindo, por exemplo, mobilidade ocular espontânea, movimentos oculares e atenção à distância e que as intervenções influenciaram positivamente o desenvolvimento do cérebro.

Partindo de resultados fornecidos por estudos anteriores que afirmam que os programas de intervenção centrados na família revelam maior eficácia que intervenções centradas apenas na criança, Formiga *et al.*[46] avaliaram a evolução do desenvolvimento motor

de lactentes pré-termo participantes num programa de intervenção precoce com e sem orientações dadas aos pais. Os resultados da avaliação do desenvolvimento pela *Alberta Infant Motor Scale* revelaram que as famílias que receberam explicações dos exercícios a treinar com o bebé obtiveram melhor evolução do desenvolvimento motor.

O contacto corporal entre o bebé prematuro e os pais foi o centro das atenções do estudo conduzido por Feldman *et al.*[47] Da seleção inicial de 146 bebés pré-termo com três meses de idade, metade experimentou o método canguru, no qual se fomenta o contacto direto da pele da criança com a dos pais. O método foi aplicado uma hora por dia durante pelo menos 14 dias consecutivos. Os resultados mostraram que com a prática deste método, os bebés mostraram que as ligações familiares foram mais coesas.

Para a realização de um estudo neste âmbito nos Estados Unidos da América, foi criado o Programa de Saúde e Desenvolvimento Infantil (IHDP) como um esforço de intervenção preventiva de referência para crianças prematuros, cujos autores destacam a sua abrangência e alta intensidade. Os primeiros resultados datam da década de 1990 apesar destas crianças terem sido seguidas por duas décadas sensivelmente. No entanto, os componentes principais para o estudo focaram-se nos 3 primeiros anos após a alta hospitalar, sendo estes caracterizados por visitas domiciliárias às famílias para ajudar no desenvolvimento de capacidades de resolução de problemas quotidianos e de cuidados com o bebé, reuniões de grupos de pais com filhos prematuros e exercícios prescritos aos pais para ajudar no reconhecimento dos sinais da criança e para promover avanços no desenvolvimento do lactente. Ao fim destes três anos, registaram-se resultados positivos principalmente ao nível cognitivo. Após este período começou a notar-se um declínio, sendo este superior para o grupo de controlo que não participou no programa. Por outro lado, foi relatado menos sofrimento emocional pelas mães no grupo de intervenção, mas o sofrimento materno não pareceu influenciar os resultados da criança.[48]

Em relação a Portugal, dá-se o exemplo do protocolo de atuação nos recém-nascidos prematuros do Hospital de Faro, que se inicia antes da alta da Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, quando o terapeuta realiza uma avaliação neuromotora do bebé de risco para que este possa ser encaminhado para terapia individual (casos mais graves) ou para o grupo de orientação ao neurodesenvolvimento do bebé prematuro. Como se pode ler no protocolo, "o grupo de orientação é realizado no Hospital, em cinco sessões (...) sob a orientação de uma equipa multidisciplinar e tendo como foco o desenvolvimento psico-motor e a relação pais/cuidadores-bebé". Como resultado, verificou-se que tanto o número de sessões como o envolvimento dos pais determina o sucesso do protocolo.[49]

### **3.2 Diferenças no desenvolvimento entre crianças pré-termo e de termo**

A busca pela compreensão das diferenças no desenvolvimento de crianças pré-termo e de termo justificou a preparação de alguns estudos, sendo um tema que merece ser

explorado.

Mancini *et al.*[50] compararam através de testes infantis padronizados a movimentação espontânea aos 8 meses e a independência em mobilidade aos 12 meses de bebês pré-termo com bebês de termo. Concluíram que "na ausência de outros distúrbios e com correção da idade em pré-termos, o desenvolvimento motor pode ser semelhante ao de crianças nascidas a termo", referindo, no entanto, que as competências de mobilidade parecem ser adquiridas de forma diferente. Reforçaram igualmente o carácter longitudinal do estudo, que lhes permitiu conclusões mais adequadas sobre as mudanças no desenvolvimento.

Outro estudo longitudinal foi realizado por Feng *et al.*,[51] no qual bebês pré-termo e de termo foram sujeitos a gravações de PEVs de *flash* e a exames de neurodesenvolvimento dos 1 aos 18 meses de idade. Nos PEVs foram analisadas a amplitude e latência da onda P2 (pode ser visto um exemplo de P2 na Figura 2.7 (A)), verificando-se que a maturação da latência de P2 em prematuros de baixo peso era semelhante aos bebês de termo aos três meses de idade corrigida, enquanto para prematuros de muito baixo peso a maturação da latência de P2 apenas acompanhava os restantes grupos aos 18 meses.

De maneira semelhante, numa investigação de Ruberto *et al.*[52], fez-se uma comparação do desenvolvimento da via visual em recém-nascidos prematuros e a termo saudáveis usando PEVs de *flash*. Os vinte e nove recém-nascidos prematuros tinham entre 28 e 35 semanas de idade gestacional, sendo avaliados em quatro momentos distintos: aos 3 meses pós-natal, 3 meses de idade corrigida, 8 meses pós-natal e 8 meses de idade corrigida. Os recém-nascidos a termo foram igualmente testados aos 3 e 8 meses de vida. Os resultados demonstraram que os PEVs de *flash* apresentavam uma latência mais curta no caso dos lactentes pré-termo aos 8 meses de idade corrigida em comparação com os lactentes a termo.

Pretendendo também obter resultados para várias idades, o objetivo do estudo realizado por Roy *et al.*[53] foi avaliar o desenvolvimento visual de lactentes prematuros com 1 a 6 meses de idade, através de registos de PEVs de reversão de padrão, cujos estímulos apresentados foram testados com três tamanhos diferentes: 60, 30 e 15 min de arco. Os vinte e quatro bebês prematuros tinham entre 26 e 36 semanas de gestação e foram comparados com o mesmo número de crianças de termo. Os resultados mostraram uma rápida maturação visual entre 1 e 3 meses, seguida de uma progressão mais lenta nos próximos 3 meses, em ambos os grupos. Por outro lado, os prematuros com idade corrigida entre 1,5 e 2,5 meses mostraram uma tendência de maturação mais rápida do que os nascidos a termo. Finalmente, a latência de P100 diminuiu com o aumento do tamanho dos quadrados xadrez dos estímulos. A montagem experimental consistiu num eléctrodo ativo na posição Oz, eléctrodo de referência no lóbulo da orelha direita e o eléctrodo terra no lóbulo da orelha esquerda, segundo o sistema 10/20, e a impedância foi mantida abaixo dos 5k $\Omega$ . O estímulo consistiu num padrão xadrez revertido com uma taxa de 1,3 reversões por segundo. Em termos de análise dos sinais, fizeram-se médias de 50-100 respostas a estímulos, sendo os cortes do sinal feitos 50 ms antes do momento

exato do estímulo e 450 ms depois. A taxa de amostragem utilizada foi de 100 Hz. A Figura 3.1 mostra os PEVs obtidos para seis bebês pré-termo e seis bebês de termo entre 1 e 6 meses de idade. A Figura 3.2 representa a variação da latência de P100 ao longo do crescimento para os dois grupos de bebês.

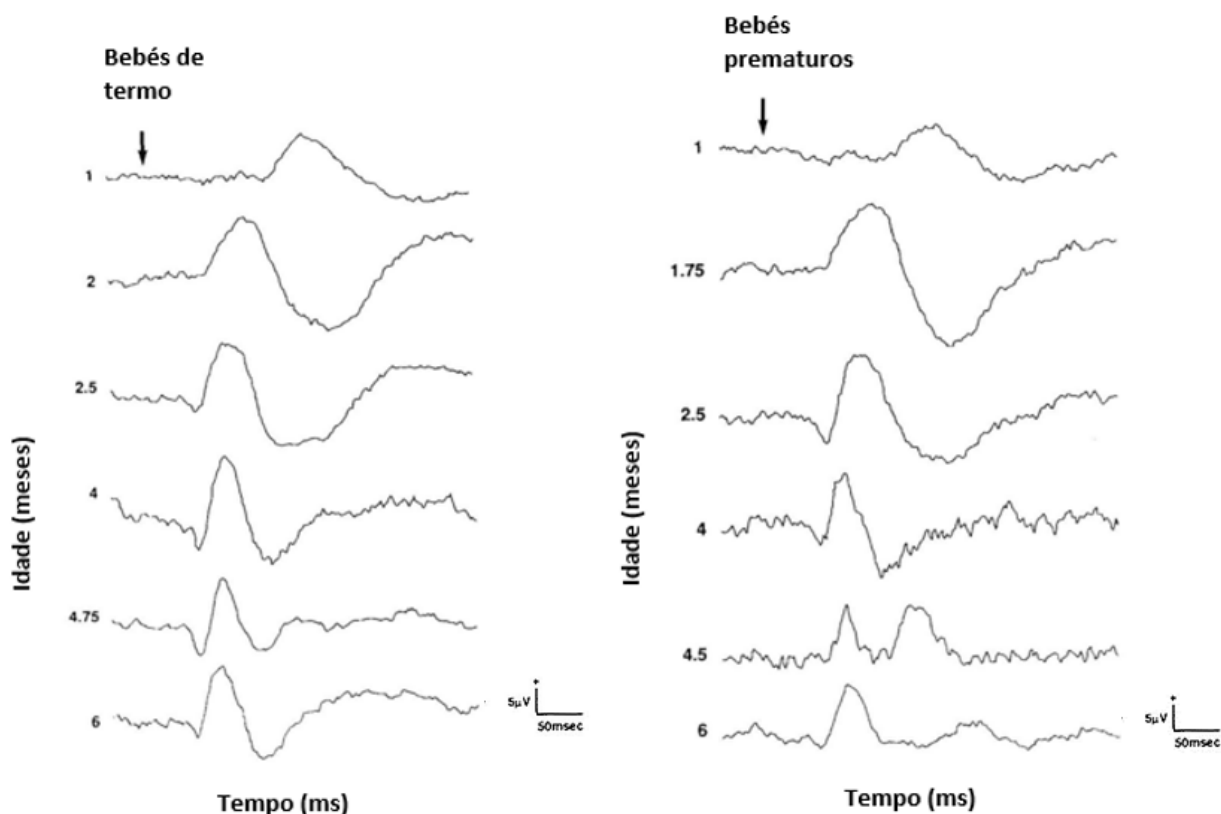


Figura 3.1: Potenciais evocados visuais obtidos por Roy *et al* para seis bebês pré-termo e seis bebês de termo entre 1 e 6 meses de idade usando o maior tamanho dos quadrados de xadrez (adaptado de [53])

Também Birtles *et al.*[54] estudaram a maturação dos PEVs de reversão de direção em 17 bebês prematuros saudáveis, de baixo risco (nascidos com 32 semanas de gestação), com uma idade corrigida de 2-4 meses. Estes foram comparados com um grupo de 26 bebês nascidos a termo. Os estímulos de reversão de direção consistiam em 1000 pontos brancos aleatórios que mudavam de direção 2 vezes por segundo. Os elétrodos foram colocados na testa (*ground*), no vertex (referência) e 1 cm acima do ínion. A impedância medida encontrava-se abaixo de 10 k $\Omega$  e aplicou-se um filtro passa-banda entre 0,5 Hz e 30 Hz. O sinal foi gravado até serem registadas 400 reversões do estímulo elegíveis para a média, ou seja, cuja amplitude pico-a-pico não excedesse 200 mV. As respostas de reversão de direção foram menores nos prematuros, sugerindo um atraso na maturação do processamento de movimento.

Por sua vez, o estudo desenvolvido por Kharal *et al.*[55] teve como objetivo comparar os PEVs *flash* monoculares entre bebês pré-termo e a termo clinicamente estáveis aos

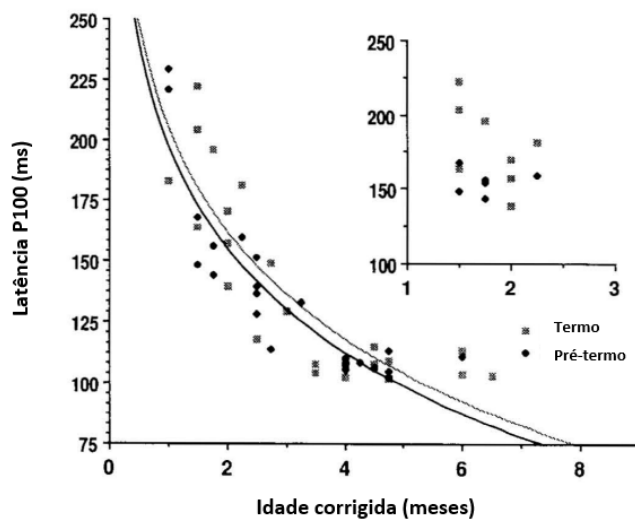


Figura 3.2: Variação da latência de P100 ao longo do crescimento para bebês prematuros e bebês de termo obtida por Roy *et al.* usando o maior tamanho dos quadrados de xadrez. Destaque para o período entre 1,5 e 2,5 meses (adaptado de [53])

6 meses de idade. Durante as gravações do sinal, a impedância para cada elétrodo foi mantida em menos de 5 k $\Omega$  e o filtro passa-banda ajustado para 0,5 Hz a 50 Hz. Um algoritmo de rejeição de artefato foi usado para rejeitar artefatos acima de um limite de 90% do intervalo. No caso de artefatos excessivos, a medição foi rejeitada e repetida. Os PEVs foram obtidos em dois ensaios, cada um com 100 estímulos, sendo depois feita a média destes. Verificou-se que aos 6 meses de idade corrigida, a latência de P2 nos prematuros estava significativamente mais atrasada e a amplitude mais reduzida que nas crianças de termo.

Num âmbito mais específico e sabendo que as vias parvocelular e magnocelular são componentes importantes das vias visuais (transmitem informação sobre cor e alto contraste e movimento e baixo contraste, respetivamente) Tremblay *et al.*[56] efetuaram PEVs a bebês prematuros e de termo de 3, 6 ou 12 meses revelando menores amplitudes e latências mais longas de P100 em resposta a estímulos para avaliar a via magnocelular em prematuros aos 3 meses. Pelo contrário, a via parvocelular não mostrou evidências de ser afetada pela prematuridade. Outros resultados do estudo demonstram que embora as crianças pré-termo consigam superar o atraso no desenvolvimento visual com o tempo, aos 12 meses ainda se regista uma ativação cerebral anormal da via magnocelular. O estímulo foi apresentado 150 vezes com uma taxa de reversão de 1 Hz, ou seja, cada padrão era mostrado durante 500 ms, sendo depois a fase invertida. Estes padrões tinham sido previamente desenhados com recurso ao *software E-Prime Psychology Software (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, USA)*. Durante os registos de PEVs numa sala de Faraday, um dos investigadores observava a criança a olhar para o ecrã, assinalando os momentos

em que ocorriam faltas de atenção para que esses segmentos de EEG fossem excluídos da análise.

Utilizando igualmente PEVs, o objetivo do estudo levado a cabo por Michalczuk *et al.*[57] foi perceber qual a influência de diversos fatores, como idade gestacional, peso ao nascer e índice de Apgar, na amplitudes e latência da onda P100 em crianças pré-termo em idade escolar. O índice de Apgar consiste numa escala que traduz o bem-estar aos 1 e 5 minutos após o nascimento através da avaliação do esforço respiratório, da frequência cardíaca, da irritabilidade, do tônus muscular e da cor.[58] Para avaliar os fatores referidos anteriormente, realizaram-se PEVs de reversão de padrão monoculares a 28 prematuros, comparando-os com os resultados registados das medições a 25 crianças de termo. Usaram-se três elétrodos ativos (em O1, O2 e Oz), o elétrodo de referência em Fz e a terra em Cz. O estímulo consistiu num padrão xadrez preto e branco com um ponto vermelho no centro da tela e a sua taxa de reversão era de 1,999 reversões por segundo. No final, foi feita uma média dos oitenta estímulos mostrados, sendo necessário recorrer ao uso de filtros para uma correta análise do sinal (filtro passa-alto com frequência de corte de 2,5 Hz e filtro passa-baixo com frequência de corte de 100 Hz). Concluiu-se que quanto maior o peso ao nascer, a idade gestacional ou o índice de Apgar, maior a amplitude de P100. Por outro lado, quanto maior o índice de Apgar, menor a latência de P100 para os elétrodos O1 e Oz, e quanto maior a idade gestacional, menor a latência para O1 e O2. Um exemplo de uma destas conclusões pode ser visto na Figura 3.3 [57]

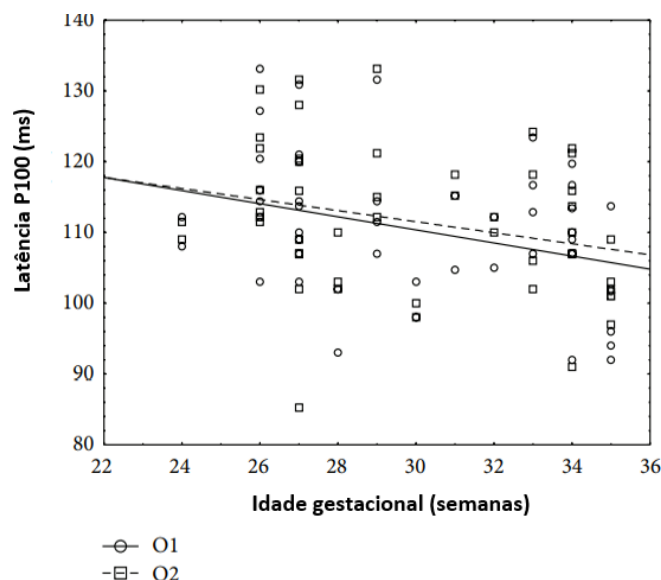


Figura 3.3: Variação da latência de P100 de acordo com a idade gestacional obtida por Michalczuk *et al.* (adaptado de [57])

Querendo testar a influência de outros fatores nas latências de P100, Agyei *et al.*[59] pretenderam criar e mostrar diferentes padrões de fluxo ótico como estímulo visual para perceber a forma como influenciam a percepção visual durante o crescimento. Para tal,

### 3.2. DIFERENÇAS NO DESENVOLVIMENTO ENTRE CRIANÇAS PRÉ-TERMO E DE TERMO

---

utilizaram medições de EEG e PEVs em bebês de 3 a 4 meses e de 11 a 12 meses para estudar longitudinalmente a atividade elétrica cerebral à medida que os bebês eram expostos a um fluxo óptico estruturado para frente e para trás e a movimento visual aleatório não estruturado. O EEG foi gravado com 128 elétrodos distribuídos pela touca, com uma impedância máxima de 50 k $\Omega$  e uma taxa de amostragem de 500 Hz. O estímulo foi apresentado num ecrã com 108 x 70,5 cm a uma distância constante de 80 cm da criança. Consistia em 100 pontos pretos que apareciam no ecrã numa ordem sequencial aleatória ou movendo-se apenas numa direção, num total de 90 a 120 estímulos por sessão. Para fazer a média dos cortes do sinal referentes à visualização de cada estímulo, estes foram efetuados 200 ms antes e 800 ms após o momento exato de visualização. Em relação à filtragem, foram aplicados um filtro notch de 50 Hz para remover a interferência de linha, um filtro passa-alto com frequência de corte de 1,6 Hz e um filtro passa-baixo com frequência de corte de 60 Hz. Os resultados dos PEVs mostraram que os bebês apresentavam diferenças significativas entre as condições de movimento radial a partir dos 11-12 meses, onde mostraram a latência mais curta para o fluxo ótico para frente e a latência mais longa para o movimento visual aleatório.

Outro fator importante que pode influenciar os resultados é a existência de patologias, pelo que O'Reilly *et al.*[60] investigaram a existência de anormalidades funcionais no processamento visual em crianças entre os 8 e os 12 anos sem comprometimento neuromotor grave. Os participantes foram sujeitos a vários exames como avaliação oftalmológica, testes cognitivos, PEVs de reversão de padrão e ressonância magnética, sendo que o único parâmetro no qual se verificaram diferenças entre as crianças pré-termo e de termo foi nos PEVs. A latência de P100 apresentou um registo significativamente menor nos prematuros. Neste estudo, foi mostrado um padrão xadrez preto e branco com uma cruz central a uma taxa de reversão de 2 Hz, ou seja, quatro reversões de padrão por segundo, sendo no total apresentados 480 estímulos. O padrão foi criado com recurso ao *E-Prime software (Psychology Software Tools, Inc.)*. As gravações decorreram com uma taxa de amostragem de 250 Hz e a aplicação de um filtro passa-banda de 0,1 - 100 Hz e ganho de 10000. Recolheram-se sinais dos elétrodos TP9, TP10, P7, P8, PO7, PO8, PO9, P10, O1 e O2. Para a análise dos registos, efetuaram-se cortes de 500 ms nos sinais, aos quais se aplicou um filtro elíptico passa-baixo com frequência de corte de 40 Hz. Os segmentos contaminados com movimentos oculares foram excluídos previamente da média dos segmentos.

Na linha dos estudos que envolvem medição de PEVs em crianças com patologias, Mercuri *et al.*[61] avaliaram e compararam PEVs de reversão de orientação e reversão de fase como indicadores da maturação da função cortical numa população de recém-nascidos a termo com lesões cerebrais aos 5 meses de idade. Os padrões utilizados como estímulo foram revertidos a uma taxa de 8 reversões/s ou 4 reversões/s caso a taxa anterior não garantisse bons resultados, até serem apresentados um total de 200 estímulos. Os sinais foram amplificados e filtrados num intervalo de 0,2 Hz a 30 Hz. Os bebês cujos resultados não eram significativos aos 5 meses (o que aconteceu para 23 das 46 crianças

em estudo) voltaram a ser testados aos 6, 9, 12 e 18 meses. Destes, 16 crianças revelaram resultados anormais durante todas as sessões, o que pode ser compatível com lesões generalizadas, como encefalopatia hipóxico-isquêmica de graus 2 e 3. Crianças com lesões focais tendem a apresentar sinais levemente atrasados.

Para além das diferenças relatadas nos resultados com PEVs, outros estudos provaram a existência de diferenças entre bebês pré-termo e de termo. Hitzert *et al.*[62] conduziram uma investigação sobre as diferenças no desenvolvimento do desvio do olhar em direção a um estímulo periférico entre bebês pré-termo e de termo e a sua associação a funções cognitivas específicas e habilidades motoras. Os testes, que se dividiam em "competitivos" e "não competitivos" foram realizados às 6, 10, 14, 18, 22 e 26 semanas após a data de nascimento. Em ambos os testes, aparecia um estímulo no centro da tela do computador que a criança deveria fixar por 1-2s. De seguida, um segundo estímulo era exibido na periferia, desaparecendo o estímulo central nas tentativas não competitivas, enquanto nas tentativas competitivas este se mantinha presente. Após uma nova avaliação das crianças aos 11 anos de idade com recurso a testes de caligrafia, verificou-se que os prematuros desenvolveram latências de mudança do olhar adulto em condições competitivas mais rapidamente. No entanto, o desempenho geral dos prematuros, em especial as suas habilidades visuomotoras e motoras, foi inferior ao dos de termo, o que implica que um desenvolvimento muito rápido de processos visuomotores devido à exposição prematura ao mundo visual pode ser desvantajoso em idade escolar.

Por outro lado, o estudo efetuado por Peterson *et al.*[63] sobre as diferenças de volumes cerebrais regionais entre crianças prematuras e de termo com oito anos de idade através da comparação de imagens de ressonância magnética estrutural provou que os volumes corticais regionais foram significativamente menores nas crianças prematuras nas regiões sensorio-motoras e nos cortex pré-motores, temporal médio, parieto-occipital e subgenua. Detetaram-se igualmente reduções no volume da substância cinzenta subcortical nos gânglios da base, da substância branca no corpo caloso posterior e da substância cinzenta cortical na amígdala e no hipocampo. Estando estes volumes relacionados com o controlo do movimento, estas alterações podem ser responsáveis por distúrbios motores que afetam estas crianças.

Finalmente, a preferência visual por rostos ao nascer desenvolve-se durante a gestação e, portanto, o parto prematuro pode afetar negativamente esta capacidade. Pereira *et al.*[64] realizaram um estudo transversal que avaliou a preferência por estímulos faciais em prematuros nas primeiras horas após o nascimento, ao ser-lhes mostrados dois desenhos (um rosto natural e um rosto distorcido) que eram posteriormente movidos para que o bebê apresentasse movimentos em direção ao estímulo. Os prematuros, além de apresentarem menor ocorrência de movimentos de orientação para ambos os desenhos, também não apresentaram preferência por nenhum deles. Os recém-nascidos a termo mostraram preferência por faces naturais e um maior número de orientações para o estímulo.

### 3.3 Potenciais evocados visuais e topografia

A topografia cerebral foi relacionada com os PEVs em estudos como os descritos em seguida. Na sua investigação, Hughes *et al.*[65] recrutaram 34 voluntários saudáveis (metade do sexo masculino e metade do sexo feminino) com 31 anos de idade média para fazer um estudo topográfico com PEVs. Com ecrã posicionado a 1 metro de distância, era visualizado um padrão quadriculado a uma taxa de reversão de 1 Hz, estando apenas um dos olhos aberto. No total, registavam-se 128 respostas a estímulos, que eram segmentadas em cortes de 300 ms para cálculo da média. Os 28 elétrodos escolhidos para a recolha estavam distribuídos segundo a norma 10/20. O mapa topográfico foi realizado com o software *Brain-Imager of Neuroscience (Medical Instrument Company)*, que implicava a aplicação de filtragem entre 1,05 - 100 Hz com -3dB de atenuação. Na Figura 3.4, podem ser vistos alguns dos mapas topográficos obtidos para os intantes de ocorrência das ondas que os autores identificaram como N75, P100, N135 e P180.

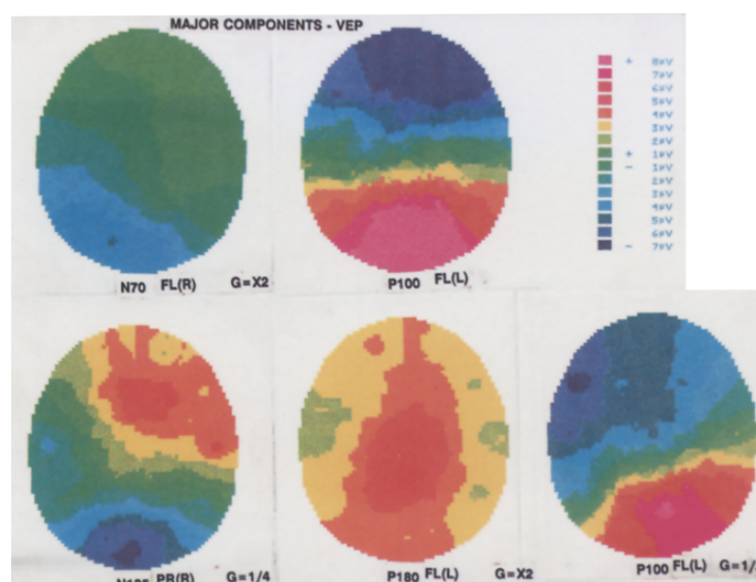


Figura 3.4: Mapas topográficos correspondentes aos vários picos dos PEVs obtidos por Hughes *et al.* (adaptado de [65])

Também Kemp *et al.*[66] aliaram mapas topográficos aos resultados de PEVs. O objetivo do estudo foi examinar as características espaço-temporais de PEVs associados ao processamento de imagens agradáveis e desagradáveis com baixo conteúdo de excitação através de topografia. O estudo baseava-se na hipótese de que imagens emocionais, após a subtração do processamento associado às imagens neutras, induziriam lateralização da atividade neuronal nas regiões frontais. Foram selecionadas e mostradas aos 25 participantes (apenas 16 puderam ser efetivamente incluídos no estudo por razões técnicas) 75 imagens do manual de instruções do IAPS divididas em três blocos: 25 desagradáveis, 25 neutras e 25 agradáveis. Cada imagem foi apresentada uma vez durante 6 segundos

e foi seguida pela avaliação da tipologia e da excitação pelo participante. A atividade elétrica cerebral foi registrada por 64 eletrodos posicionados segundo o sistema 10/20, com a referência nas orelhas e um eletrodo nasal como *ground*. A impedância dos eletrodos permaneceu abaixo de 5 k $\Omega$  e a taxa de amostragem do sinal foi de 500 Hz. Para o processamento, foi aplicado um filtro passa-banda entre 0,74 Hz e 74 Hz. Demonstrou-se que a tipologia agradável está associada a um aumento da amplitude frontal e diminuição da latência bilateralmente, bem como uma diminuição da amplitude e aumento da latência na região occipital. Produziu também uma redução na amplitude dentro da região occipital e reduções de latência frontal. Os PEVs durante o processamento da tipologia desagradável demonstraram uma diminuição bilateral da amplitude frontal anterior (particularmente pronunciada no frontal anterior esquerdo), um aumento da amplitude na região centroparietal, uma amplitude diminuída na região occipital, bem como reduções de latência nas regiões frontal, temporal esquerda e occipitotemporal direita.

Por seu lado, Skrandies *et al.*[67] investigaram como a frequência de reversão de padrões xadrez a preto e branco apresentados em diferentes partes do campo visual afeta a topografia dos PEVs. O sinal foi registrado a partir de uma matriz de 16 eletrodos sobre o córtex occipital em 12 adultos saudáveis. O padrão apresentado aos participantes tinha uma taxa de reversão entre 1,95 reversões/s e 7,81 reversões/s e era mostrado frontalmente ou com mais especificidade para a hemirretina esquerda ou direita. A análise mostrou que tanto a localização do estímulo retiniano quanto a frequência de estimulação afetou a atividade visual evocada, o que se traduziu em alterações significativas na topografia cerebral. Além disso, o padrão de lateralização de componentes também dependia da frequência temporal da estimulação. A conclusão retirada foi que a atividade elétrica do cérebro provocada por estímulos visuais mostra características globalmente semelhantes que são moduladas pela localização e frequência do estímulo. Na Figura 3.5 pode ser visto o exemplo dos mapas topográficos obtidos com 1,95 reversões/s.

Tendo como referência estudos anteriores realizados em macacos que provaram que a área temporal média do córtex do macaco está envolvida na análise de movimento visual e que a área ao redor do córtex occipital anterior no homem é homóloga à área temporal média do macaco, Nakamura e Ohtsuka[68] investigaram os componentes corticais dos PEVs desencadeados por movimento e sua topografia no córtex visual do homem. Para tal, recrutaram 5 indivíduos saudáveis com idades entre 25 e 34 anos aos quais foram mostrados como estímulo pontos a moverem-se com velocidade variável horizontalmente para a direita e depois para a esquerda alternadamente por 500 milissegundos com intervalos entre estímulos de 1500 milissegundos. Quinze eletrodos foram colocados no occipital em torno de Oz em intervalos de 5 cm. A taxa de amostragem do sinal era de 500 Hz. Para o processamento foi aplicado um filtro passa-banda entre 0,5 Hz e 100 Hz e o sinal dividido em 128 segmentos de 500 ms para cálculo da média. No final, foram criados mapas topográficos mostrando a distribuição de voltagem nos 15 eletrodos em latências variando de 0 a 200 milissegundos com um intervalo de 20 milissegundos para cada sujeito. Adicionalmente, foram registradas imagens tridimensionais de ressonância magnética do

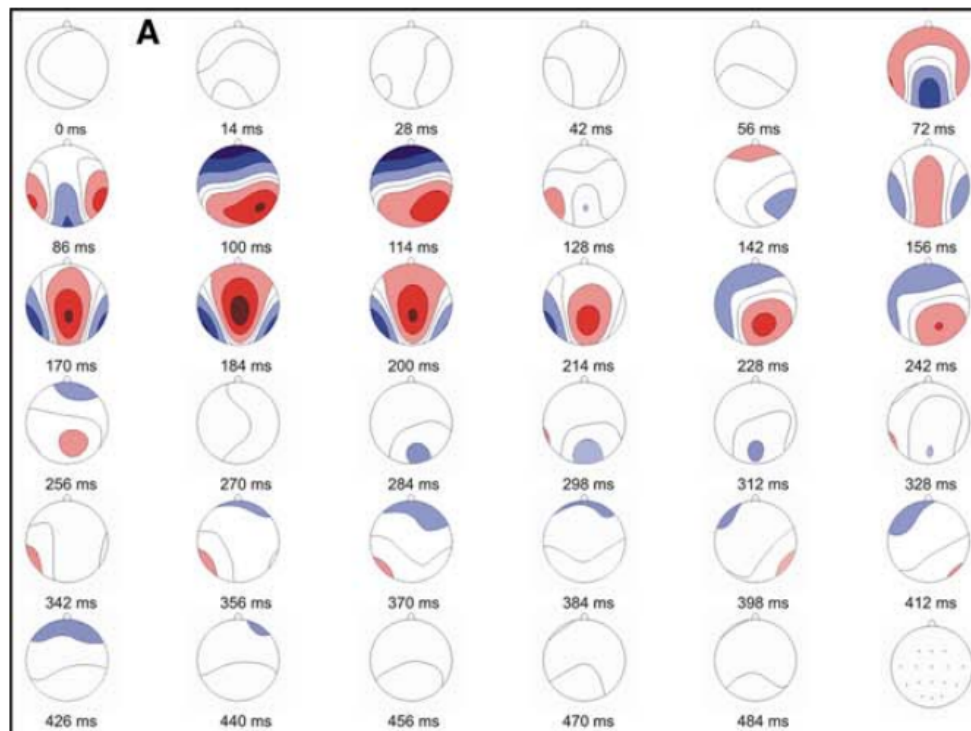


Figura 3.5: Topografias cerebrais obtidas por Skrandies com uma taxa de reversão de padrão de 1,95 reversões/s (adaptado de [67])

mesmo cérebro para especificar a topografia dos principais componentes dos PEVs. Como resultado, observaram consistentemente uma onda positiva com pico de latência de cerca de 100 milissegundos (P100) e uma onda negativa com pico de latência de cerca de 150 milissegundos (N150) para todos os sujeitos. A análise topográfica mostrou que P100 era dominante em uma área relativamente ampla caudal a Oz, enquanto N150 era dominante numa área relativamente pequena posterior ao sulco occipital anterior direito, que incluía a área correspondente à área temporam média no homem.

Apesar de existirem estudos como os citados ao longo de todo o capítulo, ainda existem resultados contraditórios e uma carência de registos de PEVs de reversão de padrão e registos topográficos que se foquem no acompanhamento de bebés pré-termo nos primeiros seis meses de vida e que relacionem a variação da latência de P100 consoante a sua idade gestacional em idades tão precoces. A presente tese pretende dar um contributo para colmatar estas lacunas.

## PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Neste Capítulo explica-se o procedimento experimental a adotar, dividindo-o em três fases (planeamento do protocolo, recolha dos dados e processamento dos sinais).

### 4.1 Fases do procedimento experimental

O procedimento experimental da tese divide-se em três fases:

1. Planeamento do protocolo experimental de recolha de potenciais evocados visuais em bebés até aos 12 meses
2. Recolhas dos sinais em bebés nascidos de termo e pré-termo
3. Criação de algoritmos de processamento de potenciais evocados de forma a construir a resposta a estímulos visuais

#### 4.1.1 Planeamento do protocolo experimental

A criação dos estímulos visuais a que os bebés são sujeitos foi feita com recurso ao *software E-prime*. Foi escolhida uma técnica de potenciais evocados de reversão de padrão, sendo criado um padrão xadrez, no qual as cores dos quadrados (pretos e brancos) se invertem a cada 1 segundo durante 120 segundos. Por outras palavras, cada criança visualizou no total 120 estímulos, estando cada um deles visível durante sensivelmente 1 segundo. A escolha deste padrão recaiu no facto de apresentar uma menor variabilidade na latência e amplitude entre diferentes medições, o que facilita a comparação dos dados. Por sua vez, o número de estímulos apresentados foi pensado para ser abrangente o suficiente para permitir que ainda fossem aproveitadas várias partes do sinal, tendo em conta que seria quase impossível não haver muitos artefatos nos sinais dos bebés. No centro do padrão xadrez, encontra-se uma cruz vermelha que serve como ponto de fixação do olhar, como pode ser visto na figura 4.1.

Por outro lado, antes e depois de o padrão ser mostrado, eram exibidas aos pais mensagens de aviso sobre o início e o fim da aquisição do sinal. As mensagens podem ser vistas nas figuras 4.2 e 4.3.

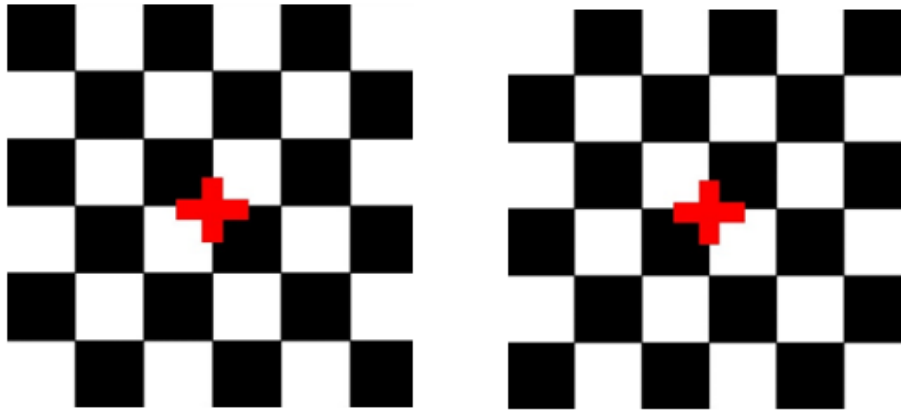


Figura 4.1: Padrões de xadrez criados com o *software E-prime* que revertem entre si a cada segundo durante 120 segundos

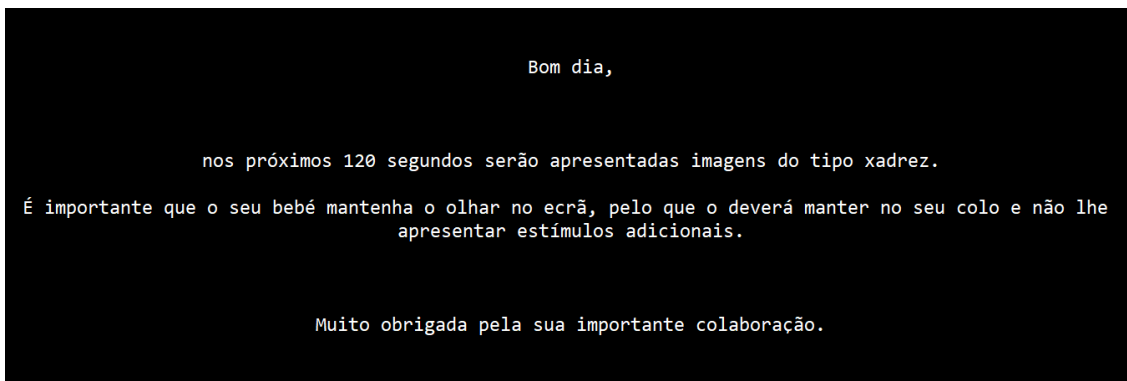


Figura 4.2: Mensagem apresentada pelo *software E-prime* antes da apresentação dos padrões de xadrez

Uma vez que a correta criação dos sinais de [PEVs](#) depende do conhecimento do momento exato da apresentação de cada estímulo, foi feita a conexão entre o *E-prime* e o equipamento que permitiu fazer a recolha dos dados (*g.Nautilus*). Desta forma, o *E-prime* foi parametrizado para enviar um sinal cada vez que o padrão de xadrez era revertido (momento de *trigger*). Na figura 4.4, pode ser vista a parametrização para um dos padrões, baseada nas instruções presentes no guião *g.Recorder - Parallel Port QuickStart V5.16.00* referente ao equipamento *g.Nautilus*.

Convém referir que, para ser possível a gravação dos *triggers*, esta só poderia ser feita com uma torre de computador devido à necessidade de existência de uma porta paralela para fazer a conexão entre os dispositivos e o computador. Por esta razão, foi facultado o equipamento necessário para fazer as recolhas dos sinais aos locais explicitados nos próximos sub-capítulos.

Quanto à taxa de aquisição, após testagem da recolha de sinais com uma taxa de

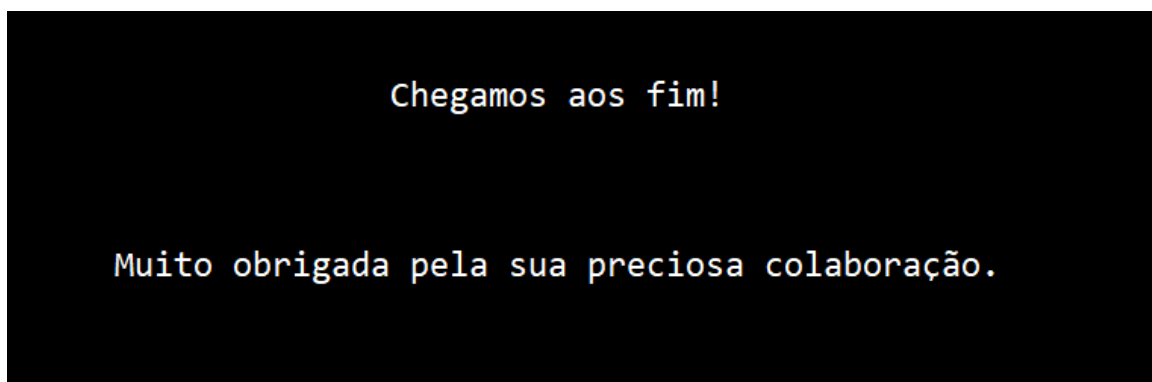


Figura 4.3: Mensagem apresentada pelo *software E-prime* depois da apresentação dos padrões de xadrez

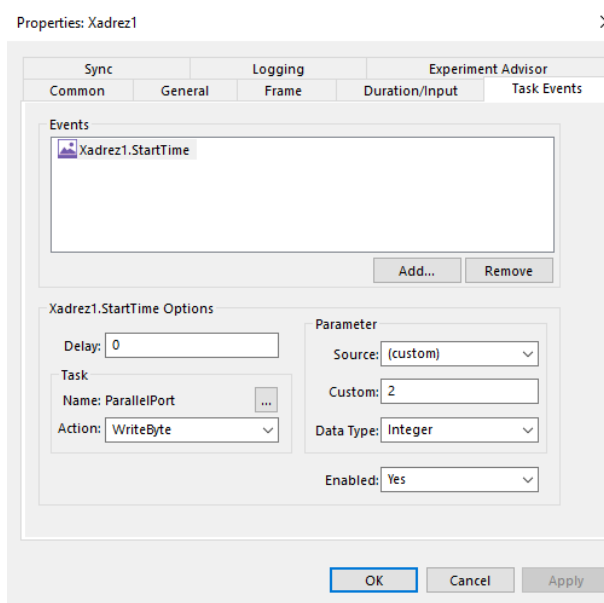


Figura 4.4: Parametrização de um padrão xadrez no *software E-prime* para assinalar o momento da sua reversão no equipamento *g.Nautilus*

aquisição de 500 Hz, verificou-se que o computador sofria alguns bloqueios que comprometiam a recolha de dados. Por esta razão, ficou definido que seria utilizada uma taxa de aquisição de 250 Hz.

Portanto, a criança deverá manter-se quieta com o olhar fixo na cruz que assinala o centro do ecrã do computador no qual o padrão será projetado, o que constitui a maior dificuldade inerente à recolha dos dados. No entanto, a taxa de reversão do padrão é suficiente para provocar um efeito visual parecido com a técnica de *flash*, o que previne o efeito de eventuais faltas de atenção.

#### 4.1.2 Recolhas dos potenciais evocados visuais e caracterização da amostra

A recolha dos dados é feita com recurso ao equipamento *g.Nautilus*, comercializado pela empresa austríaca *g.Tec.* o qual pode ser visto na figura 4.5.



Figura 4.5: Equipamento *g.Nautilus* (adaptado de [69])

O equipamento é composto por uma touca com 32 canais ativos dispostos segundo a figura 4.6, dos quais só foram utilizados PO7, PO8, Oz, Cz, GND e lóbulo da orelha.

Antes de as medições serem efetivamente feitas em bebés, foram realizadas recolhas de teste de *PEVs* em adultos com um procedimento semelhante ao descrito em seguida para as crianças, com a diferença de as medições terem sido realizadas no laboratório do Edifício de Excelência da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa. A amostra é constituída por quatro adultos (3 do sexo feminino e 1 do sexo masculino) com idade média de 28 anos.

Para os bebés, pretende-se que este seja um estudo longitudinal com medições dos potenciais evocados visuais a cada criança aos quatro, seis, nove e doze meses de idade de forma a avaliar a sua evolução. A amostra foi recolhida em Lisboa, mais concretamente na *Maternidade Dr Alfredo da Costa (MAC)* e na Unidade de Saúde Familiar da Baixa.

Os critérios de inclusão das crianças pré-termo no estudo são:

1. ter nascido na *MAC*;
2. ter à data da avaliação inicial 4 meses de idade corrigida;

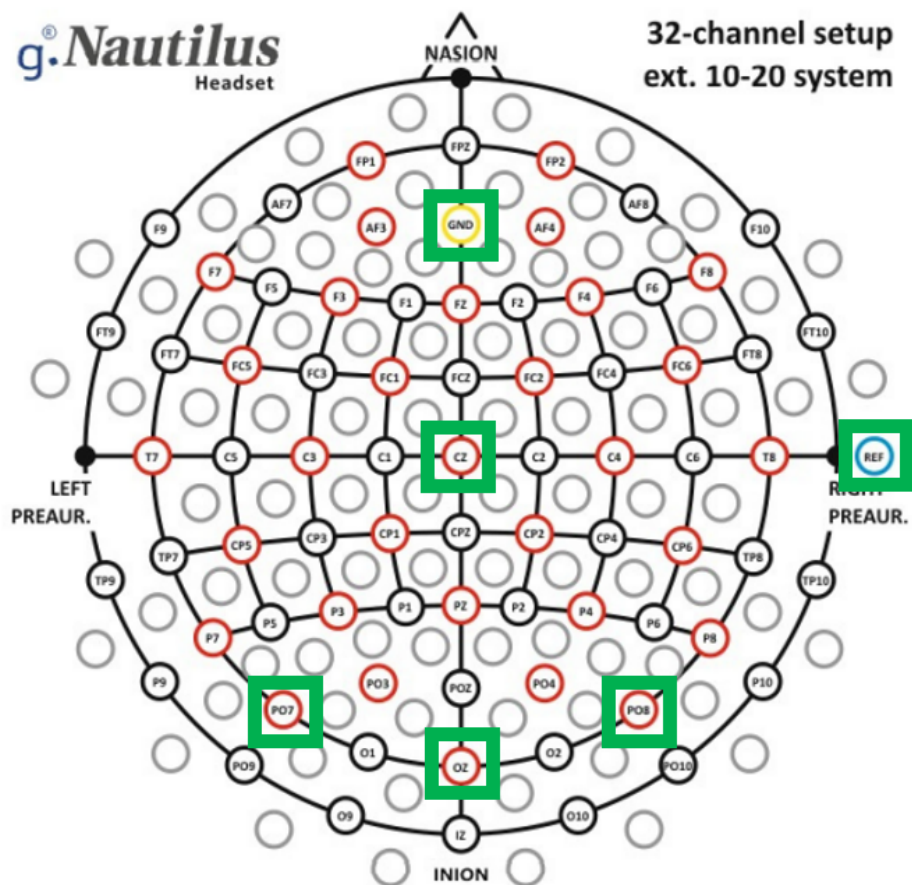


Figura 4.6: Disposição dos canais ativos (a vermelho) na touca do dispositivo *g.Nautilus*, com os canais efetivamente utilizados nas medições destacados a verde (adaptado de [69])

3. estar a realizar o programa de seguimento ao bebé pré-termo da *MAC*;

Por oposição, os critérios de exclusão consistem em:

1. não colaborar durante a aplicação das provas;
2. demonstrar sinais de desconforto ao longo dos procedimentos de avaliação;
3. estar internado devido ao nascimento pré-termo;
4. ter alteração de desenvolvimento grave ou patologia associada que impossibilite a realização da avaliação.

Assim, foram analisados os sinais de potenciais evocados visuais de uma amostra de 11 bebés prematuros, inicialmente com 4 meses de idade corrigida, a realizar o programa de seguimento ao bebé pré-termo da *MAC*. A amostra é constituída por 8 bebés do sexo feminino e 3 bebés do sexo masculino, com uma idade gestacional média de 30 semanas.

Sendo utilizado o mesmo protocolo, para além dos bebés referidos, que constituem a amostra principal do estudo, foram também analisados para comparação os sinais de 2

bebés prematuros com nove meses de idade corrigida do sexo masculino, 2 bebés prematuros não-saudáveis com quatro e nove meses de idade corrigida (1 do sexo masculino e 1 do sexo feminino) e 5 bebés de termo de quatro meses do sexo feminino.

Antes de ser iniciada a medição, era colocada a touca na cabeça do bebé com os eléctrodos prontos a recolher os sinais nas posições PO7, PO8, Oz, Cz, GND e lóbulo da orelha. As quatro primeiras posições referidas encontravam-se conetadas ao eléctrodos com as numerações 28, 15, 32 e 17, respetivamente. Esta escolha de eléctrodos tentou ser o mais fiel possível ao estipulado pelas instruções do equipamento, verificando-se apenas a necessidade de trocar o eléctrodo corresponde ao PO8 (que deveria ser o 31) pelo número 15 após irregularidades nas medições em adultos feitas como testes (ruído excessivo comparativamente com os outros eléctrodos).

Após a colocação da touca, era distribuído o gel *Sigma Gel* pelos eléctrodos para diminuir a impedância, que era medida com o programa *g.NEEDaccess - Demo Client*. De acordo com as especificações do equipamento, considerava-se que a recolha dos sinais estava pronta a ser feita quando a impedância de todos os eléctrodos era inferior a 30 k $\Omega$ . O resultado da medição correta da impedância pode ser visto na Figura 4.7.

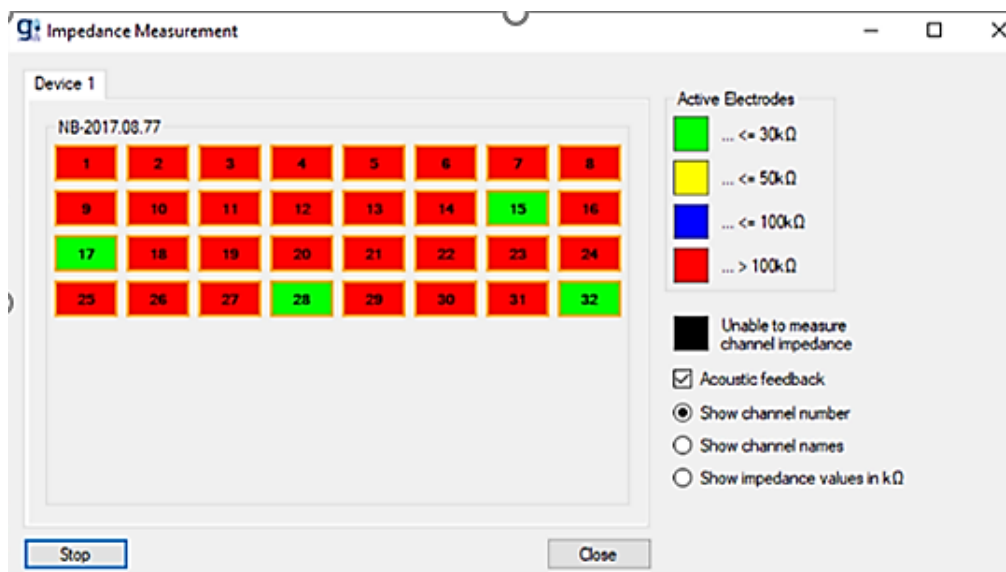


Figura 4.7: Medição da impedância dos eléctrodos no *software g.NEEDaccess - Demo Client*

Posteriormente, ligava-se o dispositivo *g.Nautilus* em modo administrador, sendo depois seleccionada a taxa de aquisição de 250 Hz, a opção de gravação dos valores de *triggers* em conformidade com o *E-prime* (como pode ser visto na Figura 4.8), a ordem da escala de visualização do sinal em microvolts e quais os canais pretendidos para a recolha. No final das parametrizações, era iniciada a gravação dos sinais e a reversão dos padrões de xadrez do *E-prime*.

Refira-se igualmente que durante a medição o bebé se encontra sentado ao colo da mãe, enquanto também são recolhidos sinais de atividade eletrodérmica na planta do pé, que serão utilizados no contexto da tese de doutoramento da Dra. Ana Isabel Ferreira.

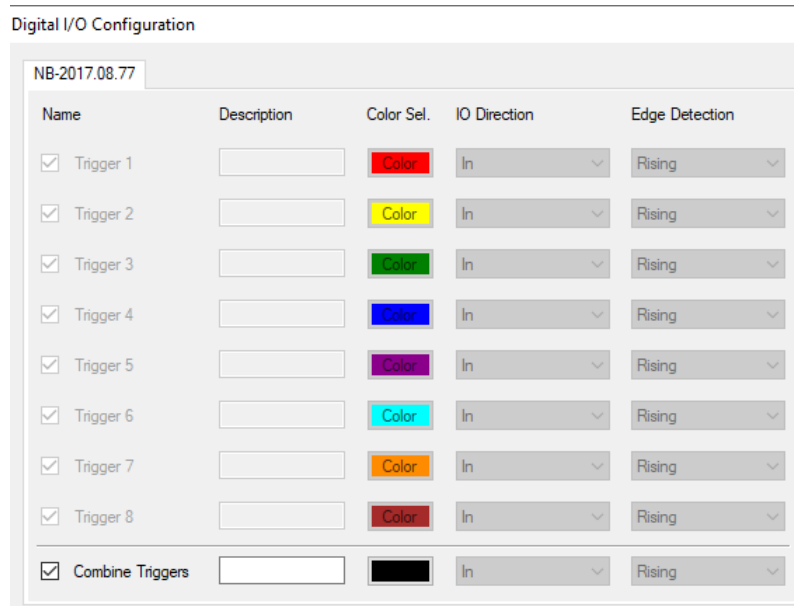


Figura 4.8: Seleção da opção *Combine triggers* no software do equipamento *g.Nautilus*

### 4.1.3 Processamento dos sinais recolhidos

#### 4.1.3.1 Organização dos ficheiros *.hdf5*

O processamento dos sinais foi efetuado com o software *MatLab*. Os ficheiros criados pelo *g.Nautilus* com os dados recolhidos eram do tipo *.hdf5*, pelo que não podiam ser diretamente lidos com o *MatLab*. Os ficheiros *.hdf5*, que significa *Hierarchical Data Format version 5*, são um formato que suporta o registo de muitos dados, complexos e heterogéneos. O seu conteúdo organiza-se de forma hierárquica por várias diretorias de uma forma lógica, em tudo semelhante à organização de ficheiros num computador. Seguindo com esta comparação, os termos equivalentes para "pastas" e "ficheiros" na caracterização das estruturas hierárquicas de um ficheiro *.hdf5* são "grupos" e "conjuntos de dados". [70] A figura 4.9 mostra um esquema com a estrutura descrita.

Portanto, para aceder aos dados referentes aos sinais recolhidos, foi necessário tornar a estrutura por hierarquias dos ficheiros visível com o comando *hdf5info*. Com este comando, é possível percorrer os grupos e perceber qual a diretoria que deve ser incluída no comando *hdf5read* para que a informação presente no conjunto de dados pretendido possa ser vista no *MatLab*. Como pode ser observado na figura 4.10, conclui-se que o comando a utilizar seria *hdf5read(ans.GroupHierarchy.Groups(2).Datasets(4))*, visto ser nesta diretoria que se encontram os registos dos sinais obtidos pelos elétrodos referidos no capítulo anterior e dos momentos de acionamento dos *triggers*.

Na figura 4.11, pode-se verificar que cada uma das cinco linhas da matriz criada corresponde à informação de um dos canais, que agora já pode ser convenientemente visualizada no *MatLab*.

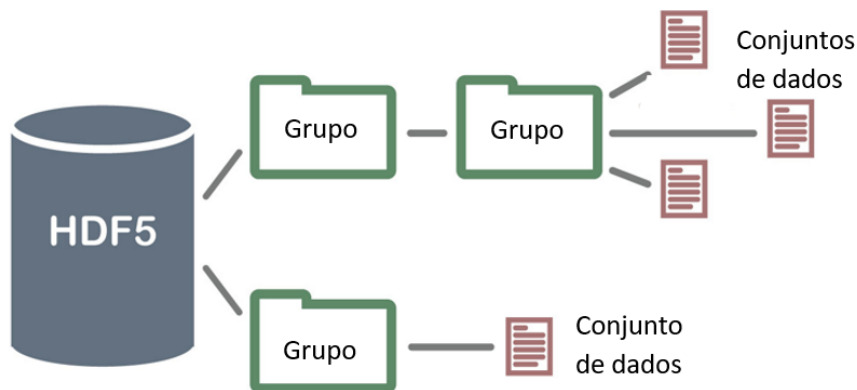


Figura 4.9: Esquema ilustrativo da estrutura de um ficheiro *.hdf5* (adaptado de [70])

Fields	Filename	Name	Rank	Datatype	Dims	MaxDims	Layout	Attributes	Links
1	'C:\Users\...\RawData/...		1	1x1 struct	1	1	'contiguous'		
2	'C:\Users\...\RawData/...		1	1x1 struct	1	1	'contiguous'		
3	'C:\Users\...\RawData/...		1	1x1 struct	1	1	'contiguous'		
4	'C:\Users\...\RawData/...		2	1x1 struct	[5,56632]	[1.8447e+1...	'chunked'		
5	'C:\Users\...\RawData/...		1	1x1 struct	1	1	'contiguous'		
6	'C:\Users\...\RawData/...		1	1x1 struct	1	1	'contiguous'		

Figura 4.10: Visualização da estrutura por hierarquias de um dos ficheiros *.hdf5* criado durante as recolhas feitas como testes em adultos

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-7.6470e+03	-7.6265e+03	-7.6265e+03	-7.6127e+03	-7.5950e+03	-7.6039e+03	-7.5930e+03	-7.5658e+03	-7.5565e+03	-7.5582e+03
2	-3.0532e+04	-3.0323e+04	-2.9910e+04	-2.9830e+04	-3.0127e+04	-3.0353e+04	-3.0142e+04	-2.9723e+04	-2.9636e+04	-2.9938e+04
3	8.3828e+03	8.3542e+03	8.3400e+03	8.3324e+03	8.3307e+03	8.3225e+03	8.3204e+03	8.3218e+03	8.3164e+03	8.3264e+03
4	4.7671e+03	4.7547e+03	4.7366e+03	4.7360e+03	4.7474e+03	4.7275e+03	4.7227e+03	4.7330e+03	4.7313e+03	4.7388e+03
5	198	198	198	198	198	198	198	198	198	198

Figura 4.11: Visualização da matriz criada com o comando *hdf5read* com a informação referente aos sinais registados pelos elétrodos e aos momentos de acionamento do *trigger* numa recolha feita como teste em adultos

#### 4.1.3.2 Registo dos *triggers*

Na figura 4.12, pode ser visto o sinal em bruto registado na região Oz numa das recolhas feitas num bebé prematuro com quatro meses de idade corrigida. Na figura 4.13, por outro lado, podem ser vistos os registos dos valores dos *triggers*. Este registo era sempre inicializado com o valor 198, passando para 2 no momento em que o *E-prime* mostrava as instruções como na figura 4.2. Quando o padrão xadrez era apresentado pela primeira vez, este valor mantinha-se inalterado apenas mudando para 3 quando ocorria a reversão

para o padrão oposto. No momento de reversão seguinte, o valor voltava a 2 e por aí diante sem ocorrer mais nenhum problema. Para colmatar a falha referida, ou seja, a falta do momento exato em que o primeiro padrão era mostrado, estipulou-se que o primeiro estímulo era apresentado 1 s antes de o valor do *trigger* ser 3 pela primeira vez.

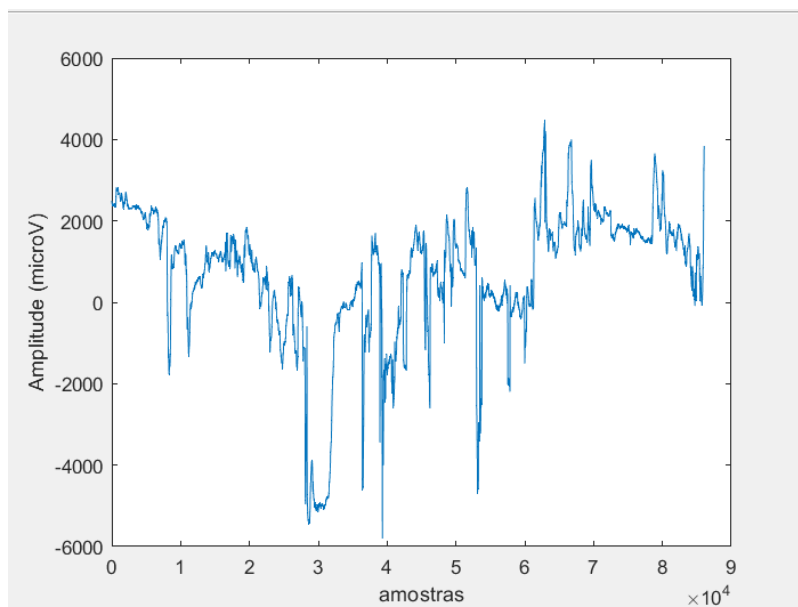


Figura 4.12: Sinal em bruto registado na região Oz numa das recolhas feitas num bebé prematuro com quatro meses de idade corrigida

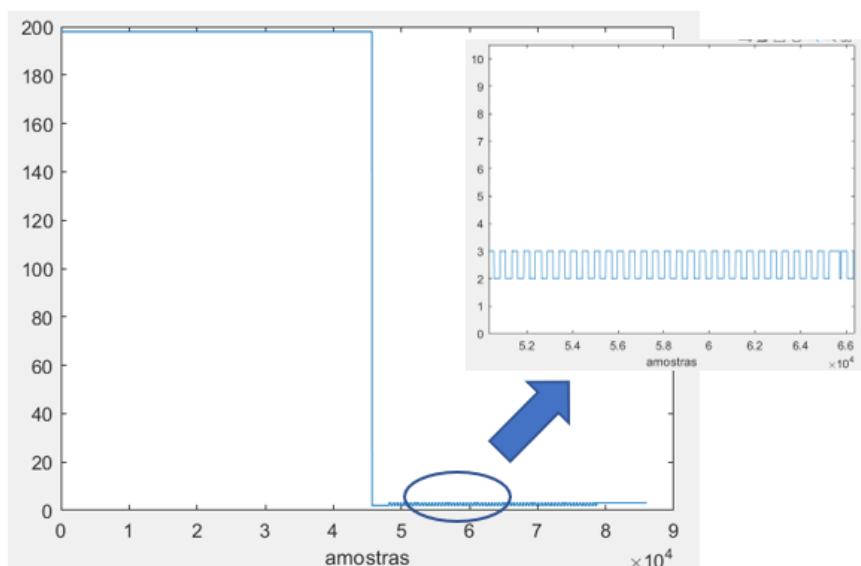


Figura 4.13: Registo dos valores de *trigger* numa das recolhas feitas num bebé prematuro com quatro meses de idade corrigida

#### 4.1.3.3 Filtragem e média do sinal

Relativamente ao tratamento dos sinais em concreto, este iniciou-se com a remoção da componente DC através da subtração a cada sinal da sua própria média. Uma vez que os sinais resultantes apresentavam bastante ruído, optou-se por aplicar uma filtragem prévia à média dos segmentos do sinal correspondentes a cada estímulo. Partindo de valores próximos dos relatados na bibliografia[59],[57],[54],[61] e após várias combinações testadas nos sinais recolhidos em adultos, a escolha recaiu num filtro *Butterworth* passa-banda de 4ª ordem com frequências de corte de 2 Hz e 30 Hz. O filtro referido foi criado com a ferramenta *Filter Designer* disponibilizada pelo *MatLab*. O filtro desenhado pode ser visto na Figura 4.14.

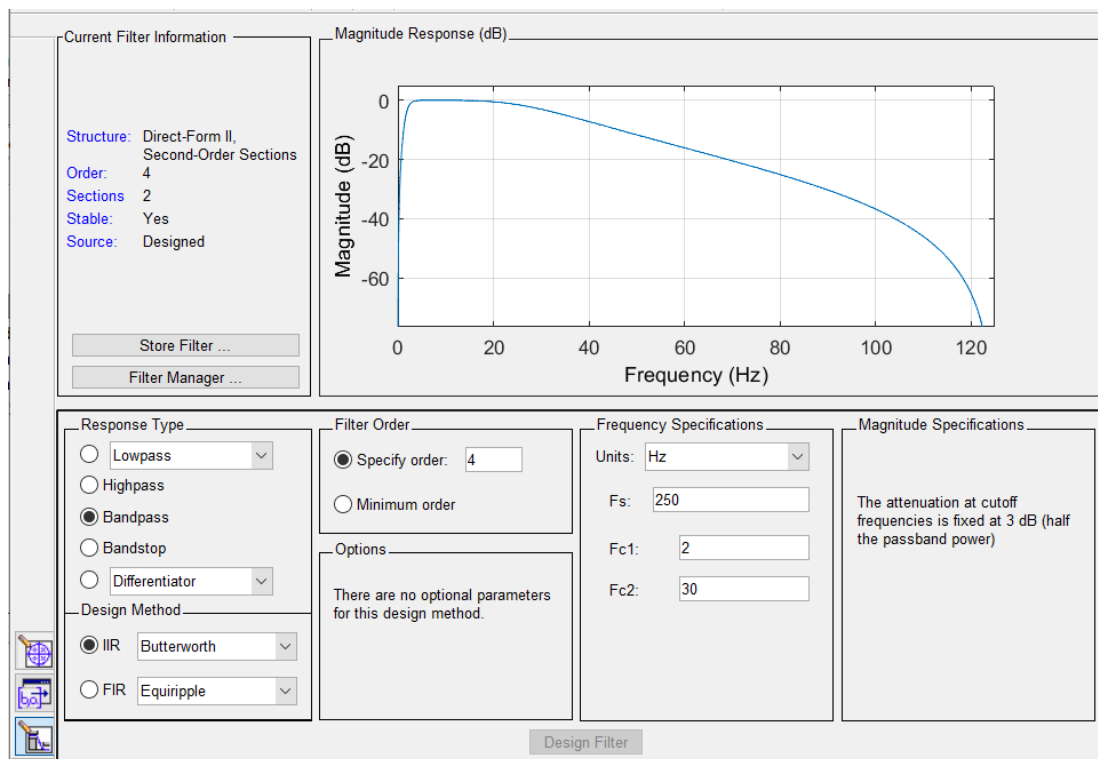


Figura 4.14: Criação do filtro *Butterworth* passa-banda de 4ª ordem de 2 - 30 Hz com a ferramenta *Filter Designer* disponibilizada pelo *MatLab*

O filtro referido foi aplicado ao sinal com recurso à função *filtfilt* para evitar que ocorresse desfasamento do sinal após aplicação do filtro. Caso existisse desfasamento, este poderia alterar significativamente as latências de P100 registadas, sofrendo atrasos temporais que iriam interferir com os resultados, pondo em causa a sua credibilidade.

Finalmente, procedeu-se à divisão do sinal em 120 segmentos, cada um correspondente a um estímulo (por outras palavras, um estímulo significa uma reversão do padrão de xadrez). Portanto, para que seja visível toda a resposta evocada, os cortes realizados no sinal devem ser efetuados alguns milissegundos antes e após o momento exato do estímulo. Desta forma, observam-se os momentos imediatamente anteriores à aplicação

do estímulo (linha de base) bem como a totalidade da resposta ao estímulo que se prolonga no tempo. Optou-se por cortar o sinal 100 ms antes e 700 ms após a visualização da reversão do padrão. Consequentemente, fez-se a média destes segmentos, ao somá-los e dividindo pelo número de segmentos. Uma vez que o resultado continuava a apresentar muito ruído, foi estudada a aplicação de um filtro passa-baixo, novamente criado com a aplicação *Filter Designer*. Desta vez, o filtro escolhido e aplicado com a função *filtfilt* foi um filtro *Butterworth* passa-baixo de 4ª ordem com frequência de corte de 10 Hz. O filtro desenhado pode ser visto na Figura 4.15.

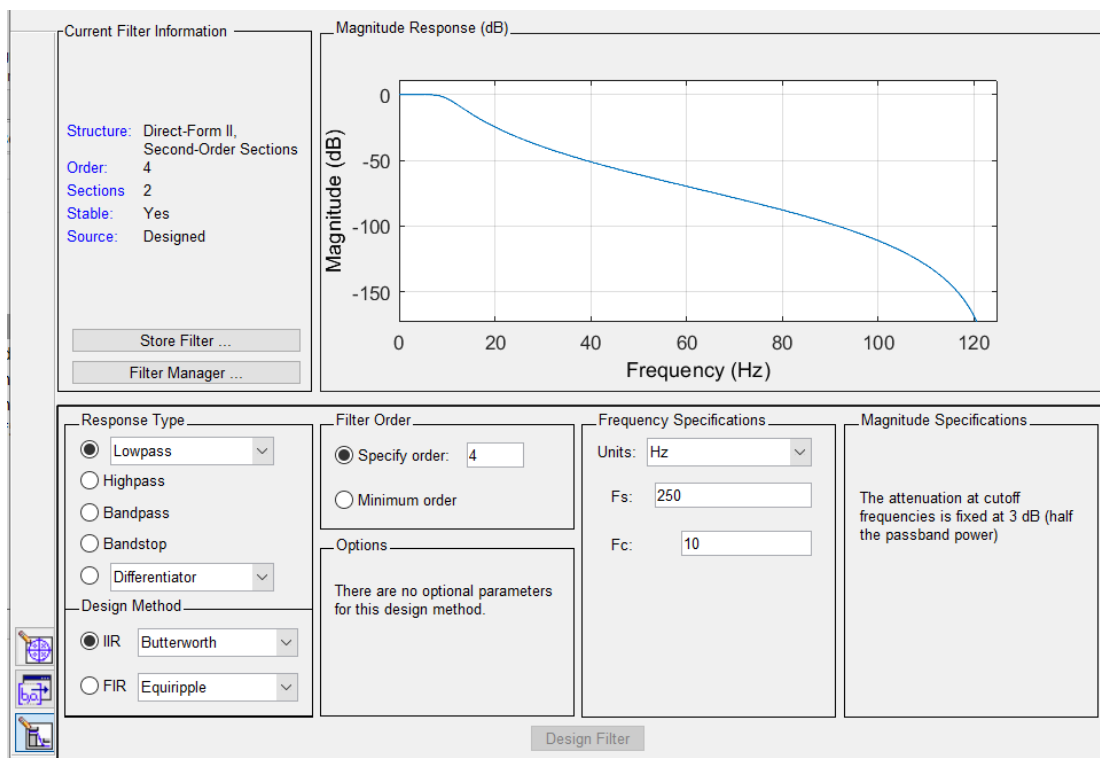


Figura 4.15: Criação do filtro *Butterworth* passa-baixo de 4ª ordem de 10 Hz com a ferramenta *Filter Designer* disponibilizada pelo *MatLab*

#### 4.1.3.4 Remoção de artefatos

Para a identificação de P100, foram usadas como referência a Figura 2.7 (C) para os adultos e a Figura 2.8 para as crianças, presentes no Capítulo 2. Os sinais obtidos foram comparados com as referidas Figuras, sendo identificado como P100 o pico cuja forma mais se assemelhava às Figuras tidas como referência, tendo também em conta as suas latências. Para o canal Cz, foi igualmente contemplada a possibilidade de ocorrer inversão da polaridade.[40]

Para os adultos, P100 foi facilmente identificável, pelo que os resultados obtidos permitiram concluir que o algoritmo desenvolvido era eficaz na criação dos PEVs. No entanto, para as crianças, não foi possível fazer a identificação de P100 nesta etapa, pois,

verificava-se que o sinal continuava contaminado com artefatos, pelo que foi necessário encontrar um método eficaz para os remover. Com este propósito em mente, testou-se a identificação de artefatos através de alguns métodos, tais como descartar os segmentos cuja média se afastasse acima de um limite do valor da média do sinal inteiro. Com a mesma lógica, outro método testado foi remover os segmentos cuja moda do valor absoluto dos picos diferisse acima de um limite da moda do valor absoluto dos picos do sinal inteiro. Aplicando estas condições, os artefatos não eram corretamente removidos. Porém, após testagem com vários valores para o limite, concluiu-se que o critério que melhor se adequava para a remoção de artefatos e que podia ser aplicado em todos os sinais infantis (pois, alguns valores testados apresentavam bons resultados para uns sinais mas, noutros casos todo o sinal era considerado artefato) seria eliminar os segmentos cujo desvio-padrão era 0,6 vezes superior ao desvio-padrão do sinal completo. No *MatLab*, foi criada uma janela de visualização para que se pudesse ter uma perceção da eficácia do algoritmo a detetar estes artefatos. Na Figura 4.16, podem ser vistos os segmentos do sinal considerados para a construção da resposta evocada a verde, encontrando-se a vermelho os segmentos rejeitados.

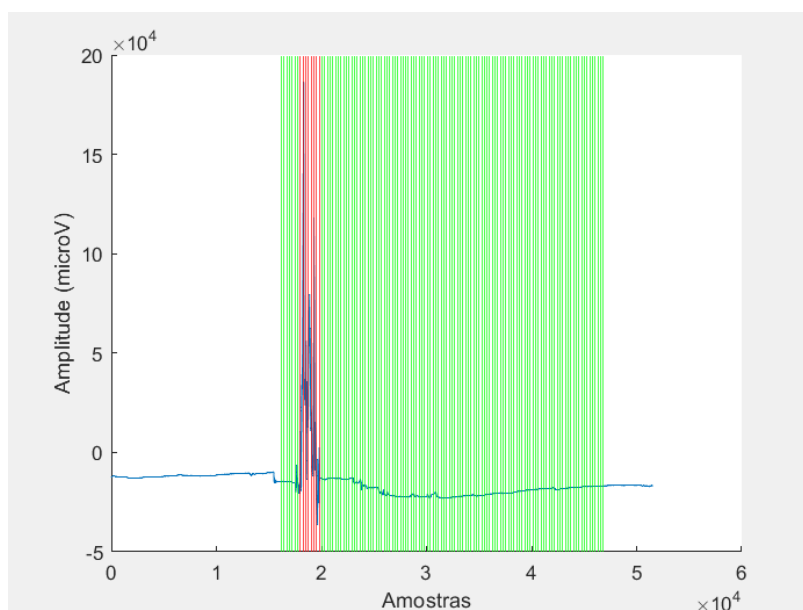


Figura 4.16: Sinal em bruto registado na região PO8 numa das recolhas feitas num bebé prematuro com seis meses de idade corrigida. Podem ser vistos os segmentos do sinal considerados para a construção da resposta evocada a verde, encontrando-se a vermelho os segmentos rejeitados

Com os artefatos removidos, foi então possível proceder à identificação de P100 pelo método comparativo acima descrito, considerando que este teria de estar localizado entre 90 ms e 280 ms de latência.[34]

#### 4.1.3.5 Mapas topográficos

Com os sinais totalmente processados como descrito anteriormente, efetuaram-se os mapas topográficos das cabeças nos instantes em que ocorriam as ondas P100 com a função *topoplot* do *MatLab*. A visualização bidimensional é frequentemente usada para estabelecer relações que permitem análise de detalhes e medições precisa. O *topoplot* é uma ferramenta do *MatLab* para utilização na visualização bidimensional dos valores de potência dos dados de EEG.[71] No entanto, esta ferramenta extrapola valores para os restantes elétrodos e, por isso, pode resultar em mapas que não correspondem totalmente à realidade. Assim, os mapas topográficos obtidos oferecem uma visão geral da topografia cerebral das crianças, uma vez que como são utilizados apenas 4 elétrodos não se consegue obter informação detalhada.

#### 4.1.3.6 Desenvolvimento de uma interface com a ferramenta *GUIDE*

Para que fosse mais intuitiva a visualização da formação dos *PEVs* à medida que a média era feita com mais segmentos do sinal e para perceber a forma como a resposta evocada variava ao longo do tempo de visualização do padrão xadrez, foi criada uma interface com a ferramenta *GUIDE* disponibilizada pelo *MatLab*. Numa primeira abordagem, a interface criada permite escolher qual o ficheiro a analisar, sendo depois mostrados os sinais em bruto referentes aos quatro elétrodos citados anteriormente. Com os botões presentes debaixo de cada um dos gráficos, o utilizador pode seleccionar qual o canal que pretende analisar. Na Figura 4.17, é possível observar esta interface.

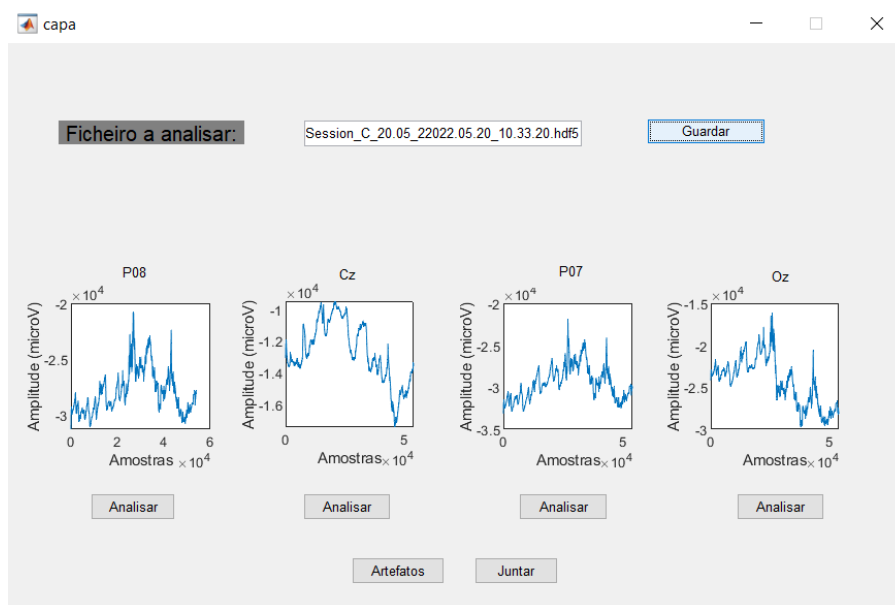


Figura 4.17: Interface desenvolvida com a ferramenta *GUIDE* disponibilizada pelo *MatLab*

Ao carregar no botão "Analisar", aparece uma nova interface (Figura 4.18). Os primeiros seis gráficos mostram a evolução do sinal à medida que mais segmentos são incluídos

na média tradicionalmente concretizada para a obtenção da resposta evocada. Os restantes gráficos mostram as respostas evocadas correspondentes a parcelas de 20 segmentos do sinal. O botão "Artefatos" permite visualizar quais os segmentos que estão a ser descartados pelo algoritmo de forma semelhante à Figura 4.16.

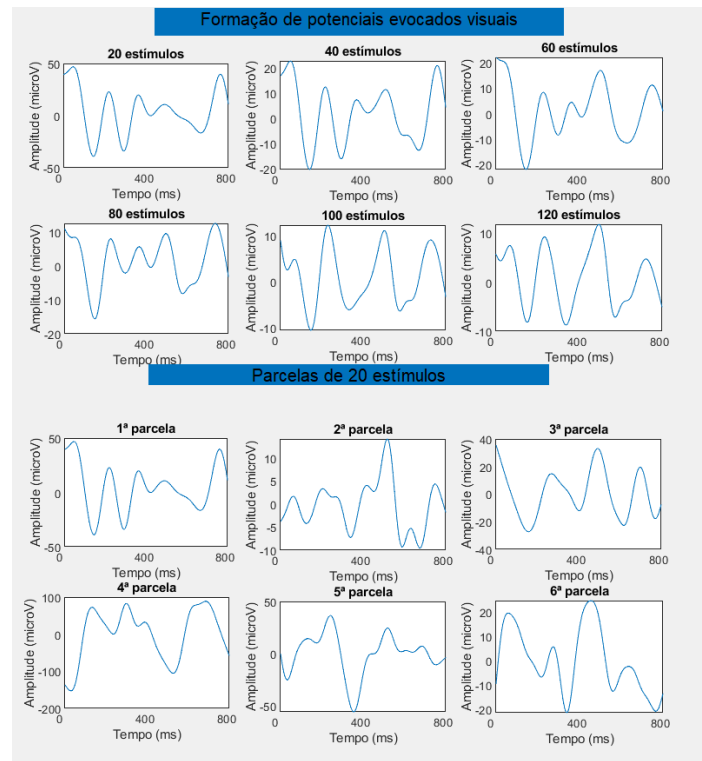


Figura 4.18: Visualização dos PEVs do canal PO7 de um bebé prematuro com 4 meses de idade corrigida através da interface criada com o *GUIDE*

Ao carregar no botão "Juntar", é possível visualizar apenas os resultados finais para os quatro canais numa só janela, como pode ser visto na Figura 4.19. Nesta janela, por sua vez, é possível seleccionar a opção de assinalar as latências dos sinais ou abrir uma nova interface para fazer a análise topográfica, bastando escrever a latência pretendida, como pode ser visto na Figura 4.20.

A interface criada tem, assim, como principal vantagem proporcionar a noção de como o sinal se vai construindo ao longo do tempo, o que permite tirar conclusões sobre o número médio de estímulos a partir do qual este estabiliza a sua forma. Por outro lado, mesmo após a remoção dos artefatos, consegue-se notar em que períodos o bebé esteve mais agitado. As interfaces de análise de cada um dos eléctrodos podem estar abertas ao mesmo tempo, o que facilita a comparação entre os dados. A principal limitação da interface é o facto de estar programada, neste momento, para os quatro canais utilizados nesta dissertação. No entanto, o código associado a análise de cada canal é facilmente reprodutível entre si, pelo que a introdução de mais eléctrodos é facilmente implementada na plataforma.

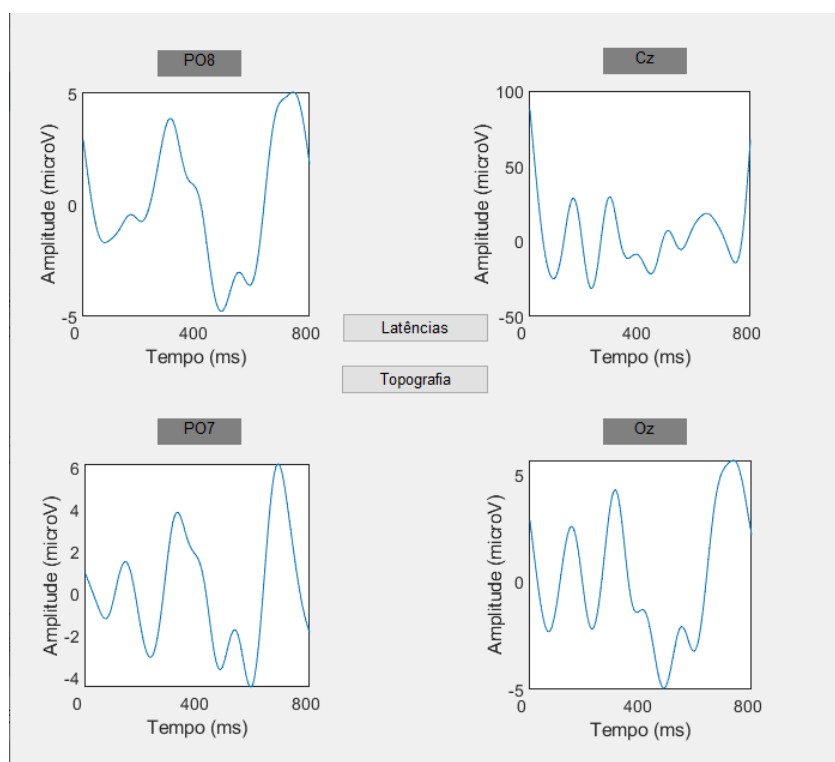


Figura 4.19: Visualização dos PEVs de um bebé prematuro com 6 meses de idade corrigida através da interface criada com o *GUIDE*

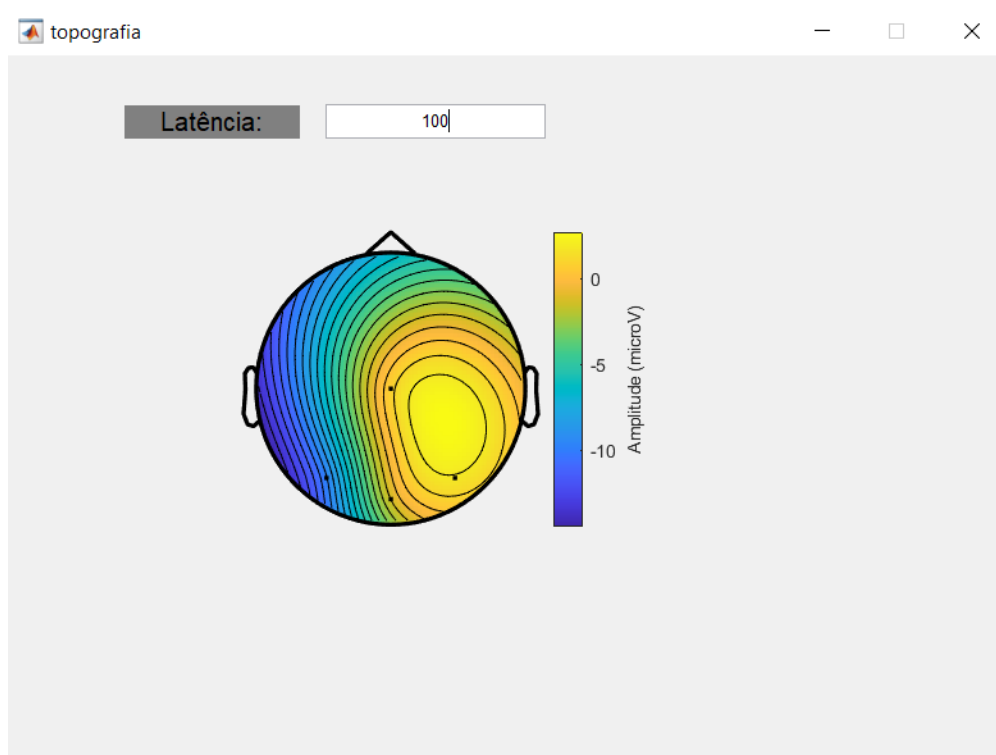


Figura 4.20: Visualização da topografia de um bebé prematuro com 6 meses de idade corrigida através da interface criada com o *GUIDE*

## APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste Capítulo, são apresentados os resultados da recolha e processamento dos sinais dos participantes no estudo. São apresentados os resultados obtidos individualmente referentes aos bebés que fizeram parte da amostra analisada nesta dissertação, bem como comparações entre bebés prematuros com diferentes idades gestacionais e entre bebés e adultos em termos de latência e forma dos PEVs. Analisa-se igualmente a evolução do sinal dos PEVs com dois meses de interregno entre medições na mesma criança. Com a interface desenvolvida com o GUIDE fez-se uma comparação entre as várias parcelas do sinal e percebeu-se qual o número médio de segmentos do sinal necessário para obter um resultado estabilizado. Para além disso, verificou-se que existiam diferenças significativas caso os artefatos não fossem removidos. Por fim, procedeu-se a uma análise dos mapas topográficos dos bebés prematuros criados a partir de cada recolha do sinal.

### 5.1 Adultos

Servindo como referência para comparação com os bebés, foram obtidos os resultados da Tabela 5.1 para uma amostra de 4 adultos (3 do sexo feminino e 1 do sexo masculino). Na Figura 5.1, pode ser visto o exemplo do participante A.

Tabela 5.1: Latência de P100 medida em adultos (como simplificação, P, S, F, M e L. significam "Participante", "Sexo", "Feminino", "Masculino" e "latência em", respetivamente)

P	S	L. PO8 (ms)	L. Cz (ms)	L. PO7 (ms)	L. Oz (ms)	Média (ms)
A	F	112	112	100	104	107
B	F	104	108	92	96	100
C	M	116	112	108	120	114
D	F	92	124	92	104	103

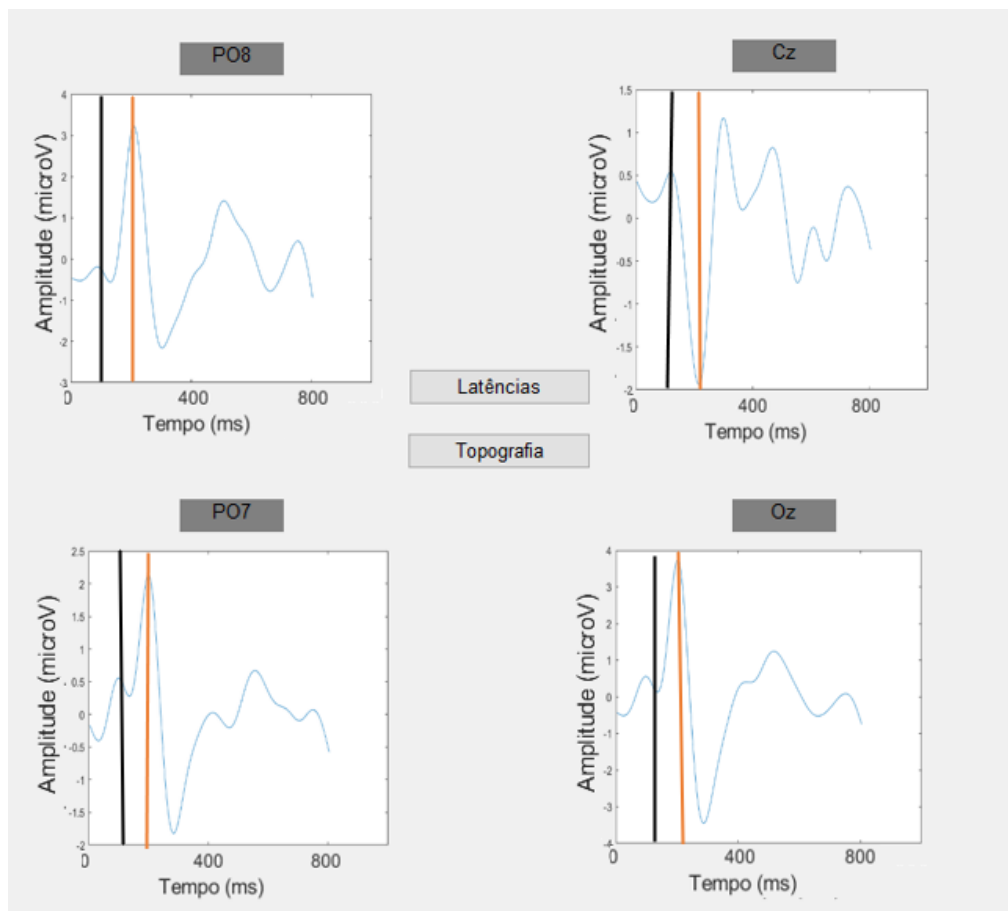


Figura 5.1: Visualização dos PEVs do participante A (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

Como esperado e descrito na literatura[30],[34], a latência de P100 para os adultos participantes era próxima de 100 ms para os quatro elétrodos, sendo que os valores eram aproximados entre os canais, mas não exatamente iguais (maior diferença registada de 32 ms). Em termos de forma, os sinais eram semelhantes à Figura 2.7 (C). Apenas no elétrodo Cz de dois dos participantes se verificava uma inversão da polaridade da onda, mantendo-se a latência igual.

Com recurso à interface implementada com o GUIDE, tentou perceber-se qual o número de estímulos apresentados a partir do qual a forma do potencial evocado pouco se altera. Pode ser visto o caso do participante A na Figura 5.2. Estando de acordo com o facto de existirem poucos artefatos a contaminar o sinal e de os participantes terem estado sempre concentrados na visualização do estímulo, concluiu-se que para os adultos o sinal começa a estabilizar cedo (como pode ser visto na Figura 5.2, o sinal permanece quase igual desde o início), sendo os sinais entre parcelas similares.

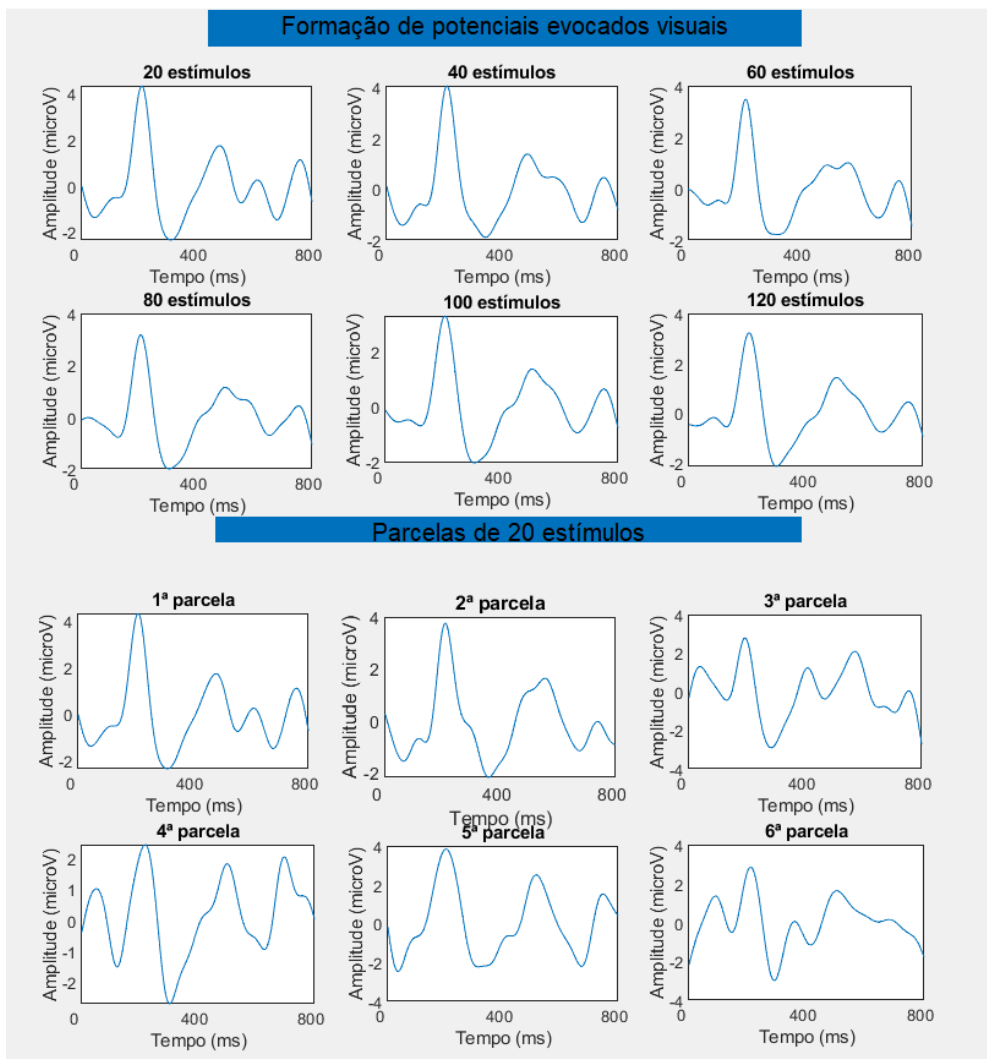


Figura 5.2: Evolução dos PEVs em PO8 do participante A (Em cima, da esquerda para a direita, cada gráfico corresponde à adição de 20 segmentos para o processamento. Cada conjunto de 20 segmentos adicionado pode ser visto em baixo individualmente)

## 5.2 Bebés prematuros

No caso dos bebés prematuros, tanto de quatro como de seis meses de idade corrigida, a análise com a interface GUIDE mostrou resultados semelhantes à Figura 5.3. Para estes bebés, cujo número de semanas de gestação variava entre 24 semanas e 32 semanas, as diferenças entre as parcelas de 20 estímulos denotavam que, mesmo após remoção dos artefactos óbvios, a atenção/agitação dos bebés era volátil comparativamente com a capacidade de concentração demonstrada pelos adultos. Portanto, para as crianças o potencial evocado conseguido com 100 estímulos pouco diferia do construído com 120 estímulos.

De ressaltar que a remoção dos artefactos foi, no entanto, eficaz para obtenção dos

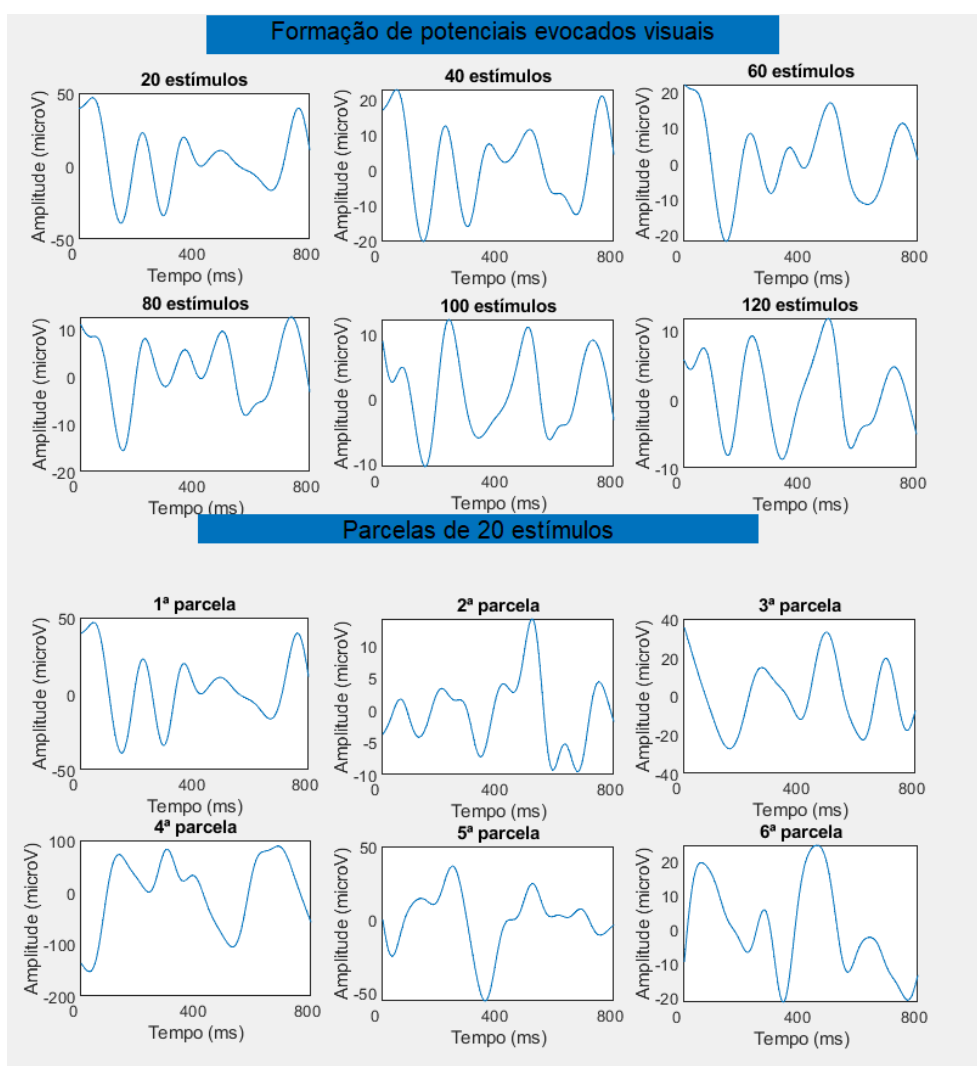


Figura 5.3: Evolução dos PEVs em Oz de um bebé prematuro com 4 meses de idade corrigida (Em cima, da esquerda para a direita, cada gráfico corresponde à adição de 20 segmentos para o processamento. Cada conjunto de 20 segmentos adicionado pode ser visto em baixo individualmente)

sinais, como pode ser visto na Figura 5.4 que compara um sinal original de um bebé prematuro com um sinal processado com os artefatos removidos. Os artefatos eram encontrados maioritariamente no final e na zona correspondente à segunda parcela. Poderemos atribuir o maior número de artefatos no final ao desgaste da visualização do ecrã e no início à "surpresa" criada quando o padrão aparece.

Sendo os bebés prematuros a amostra de maior relevância para este estudo, os seus resultados são de seguida apresentados individualmente, podendo ser encontrados organizados em tabelas para análise do conjunto dos dados da amostra no Subcapítulo 5.2.2.

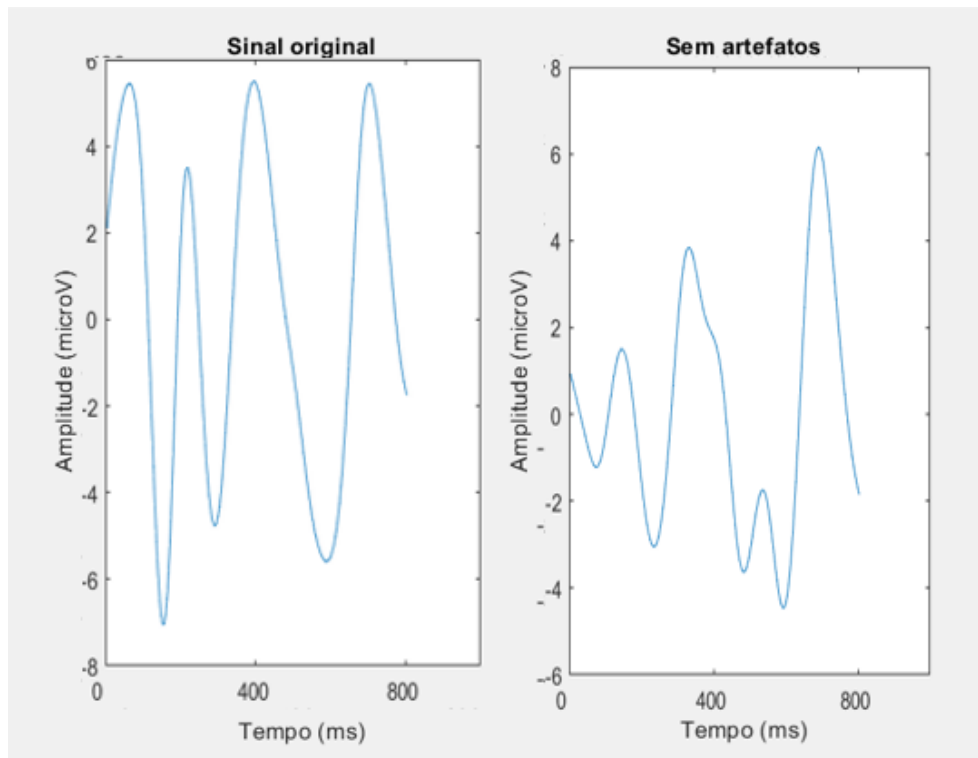


Figura 5.4: Visualização dos PEVs do canal PO8 de um bebé prematuro com quatro meses de idade corrigida com e sem remoção dos artefatos

## 5.2.1 Resultados individuais dos bebés prematuros

### 5.2.1.1 Bebé LV\_14\_04

LV\_14\_04 é um bebé prematuro de 31 semanas de gestação do sexo feminino. As Figuras 5.5 e 5.6 mostram os sinais de PEVs medidos aos 4 e 6 meses de idades corrigida, respetivamente. Aos 4 meses, a latência de P100 ainda está nitidamente atrasada relativamente ao valor que seria de esperar para um adulto, sendo registados 276 ms em P08 e Oz, 260 ms em Cz e 268 ms em PO7. Como pode ser observado, existe uma diferença significativa entre as latências de cada eléctrodo. Ao longo de todo este Subcapítulo, este fenómeno irá ser notado em quase todas as descrições dos resultados dos bebés da amostra, pelo que irá ser mais aprofundado no Subcapítulo seguinte, no qual é feita a discussão geral dos resultados. Em relação ao processamento, o algoritmo desenvolvido selecionou uma média de 69 segmentos como não tendo artefatos.

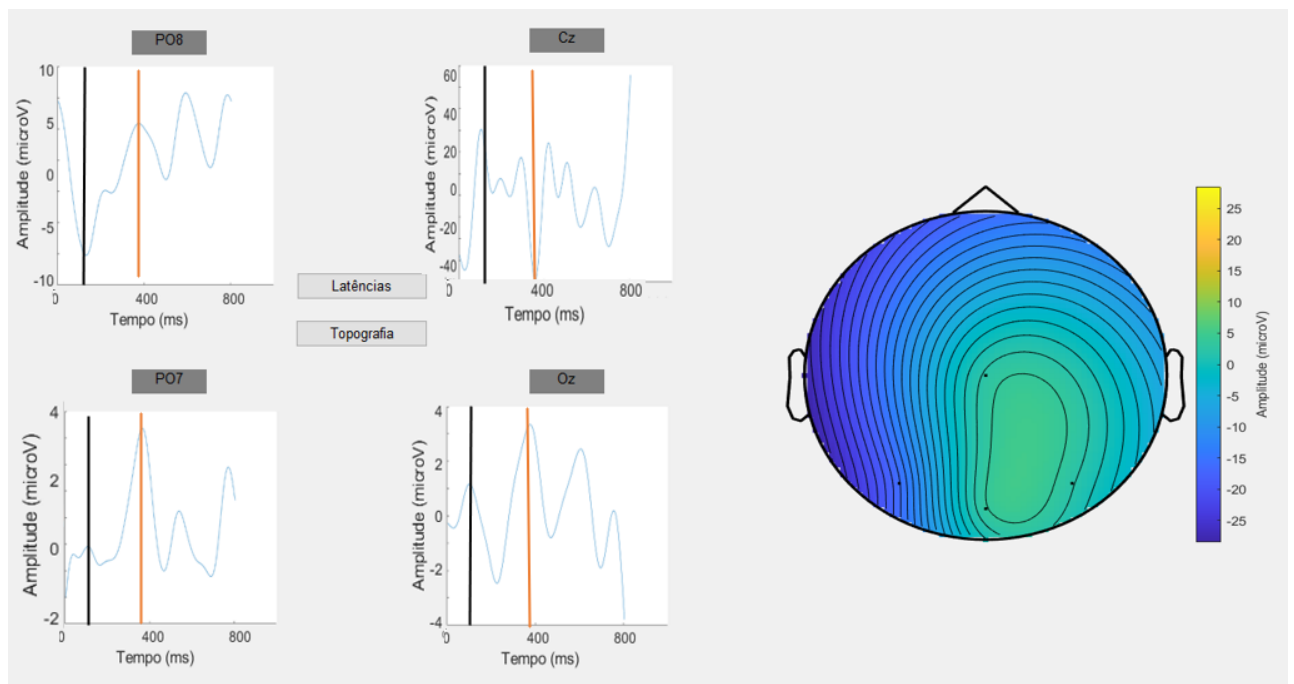


Figura 5.5: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé LV\_14\_04 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

Aos 6 meses, nota-se que as amplitudes dos sinais se mantêm em conformidade com as anteriormente obtidas. Por outro lado, o formato da onda difere bastante. No entanto, nota-se principalmente em PO7 a tendência para a maturação da forma do sinal[30], destacando-se latências de 148 ms em PO8, 116 ms em PO7 e 108 ms em Oz. Sendo que em Cz o pico registado difere em demasia em termos de latência dos restantes canais e não se consegue assinalar nenhum pico no sinal com latência próxima das anteriormente referidas, considerou-se que não houve registo de PEVs para o elétrodo Cz. Não sendo este o único caso em que não se regista ocorrência do sinal desejado, a discussão deste facto está presente no próximo Subcapítulo. Neste caso, foi incluída uma média de 95 segmentos para o processamento.

Como esperado, a latência de P100 diminuiu drasticamente nos dois meses de intervalo entre medições. Concretamente, diminuiu de uma latência média dos 4 canais de 270 ms para 124 ms, ou seja, reduziu 146 ms. Nas Figuras 5.5 e 5.6 podem ser vistos os mapas topográficos aos 4 e 6 meses de idade corrigida, que denotam a importância da região occipital.[28]

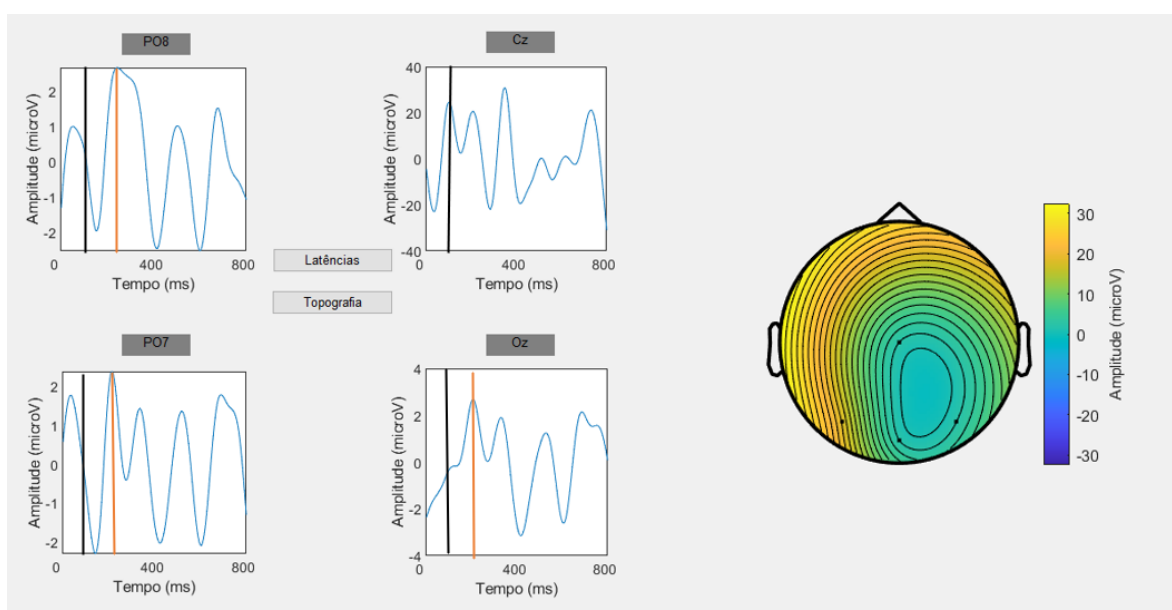


Figura 5.6: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé LV\_14\_04 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

### 5.2.1.2 Bebé SF\_14\_04

SF\_14\_04 é um bebé prematuro de 24 semanas de gestação do sexo feminino, cujos sinais foram recolhidos aos quatro e seis meses de idade corrigida. Na Figura 5.7, estão os potenciais evocados aos 4 meses de idade corrigida, sendo obtidos valores de latência de P100 de 188 ms, 204 ms, 192 ms e 220 ms para P08, Cz, PO7 e Oz, respetivamente. Neste caso, o formato dos sinais é bastante irregular, o que poderá ser influenciado pelo reduzido tempo de gestação da criança, uma vez que se sabe que quanto menor o tempo de gestação maior a probabilidade de surgirem complicações associadas.[17]

Dois meses depois, como mostra a Figura 5.8, a forma do sinal está muito mais definida, permitindo registar latências muito semelhantes às anteriormente registadas: 212 ms em PO8 e Oz, 192 ms em Cz e 232 ms em PO7. Portanto, neste caso, não se verificou evolução na latência de P100, o que poderá sugerir algum "atraso" no desenvolvimento da via visual dado o seu grau de prematuridade. Inicialmente, o número médio de segmentos incluídos para o processamento do sinal foi de 68 segmentos, passando aos seis meses para uma média de 80 segmentos. Nas Figuras 5.7 e 5.8 podem ser vistos os mapas topográficos aos 4 e 6 meses de idade corrigida, que mostram novamente que Oz está no centro do processamento visual.

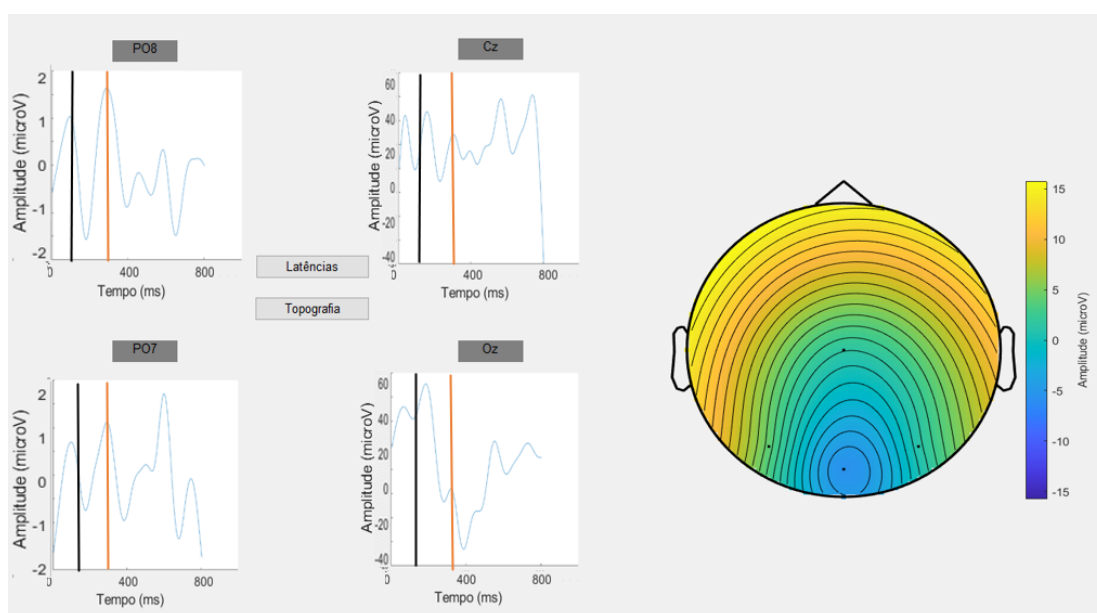


Figura 5.7: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê SF\_14\_04 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

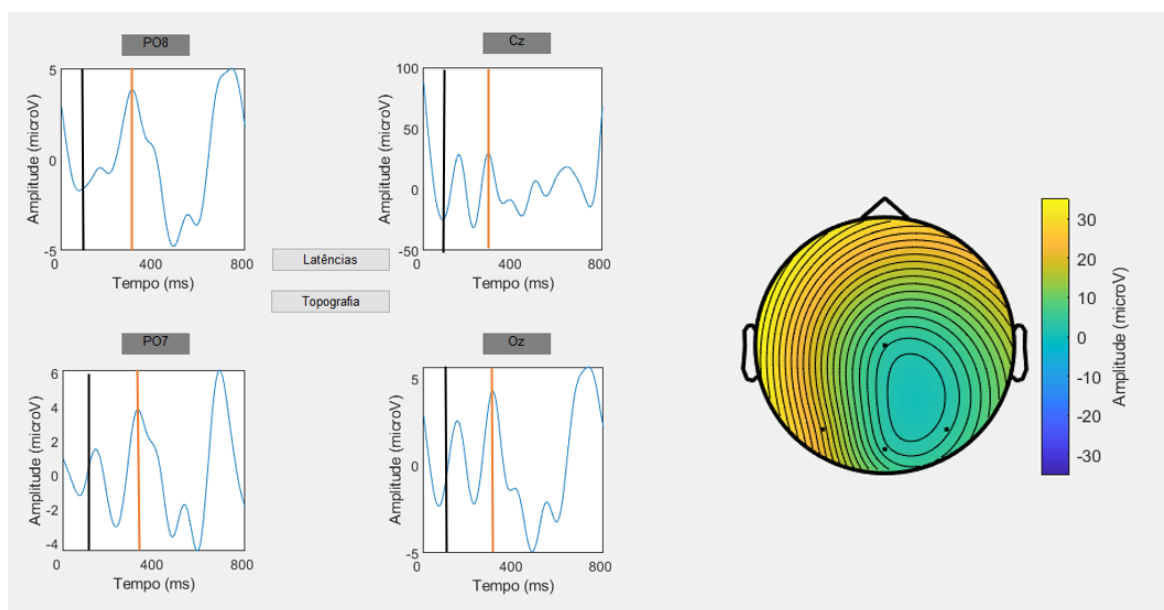


Figura 5.8: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê SF\_14\_04 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

### 5.2.1.3 Bebê RM\_05\_05

RM\_05\_05 é um bebê prematuro de 28 semanas de gestação do sexo masculino. Tal como as crianças anteriores, realizou medições aos 4 e 6 meses de idade corrigida, cujos resultados podem ser vistos nas Figuras 5.9 e 5.10, respetivamente. Aos 4 meses, este

bebé apresentou três canais com latências de P100 aproximadas (136 ms em P07, 136 ms em Cz e 128 ms em Oz) apesar de a forma do sinal ainda se apresentar muito irregular. Sendo que em PO8 o pico registado difere bastante em latência dos restantes canais, considerou-se que não houve registo de PEVs para o elétrodo PO8.

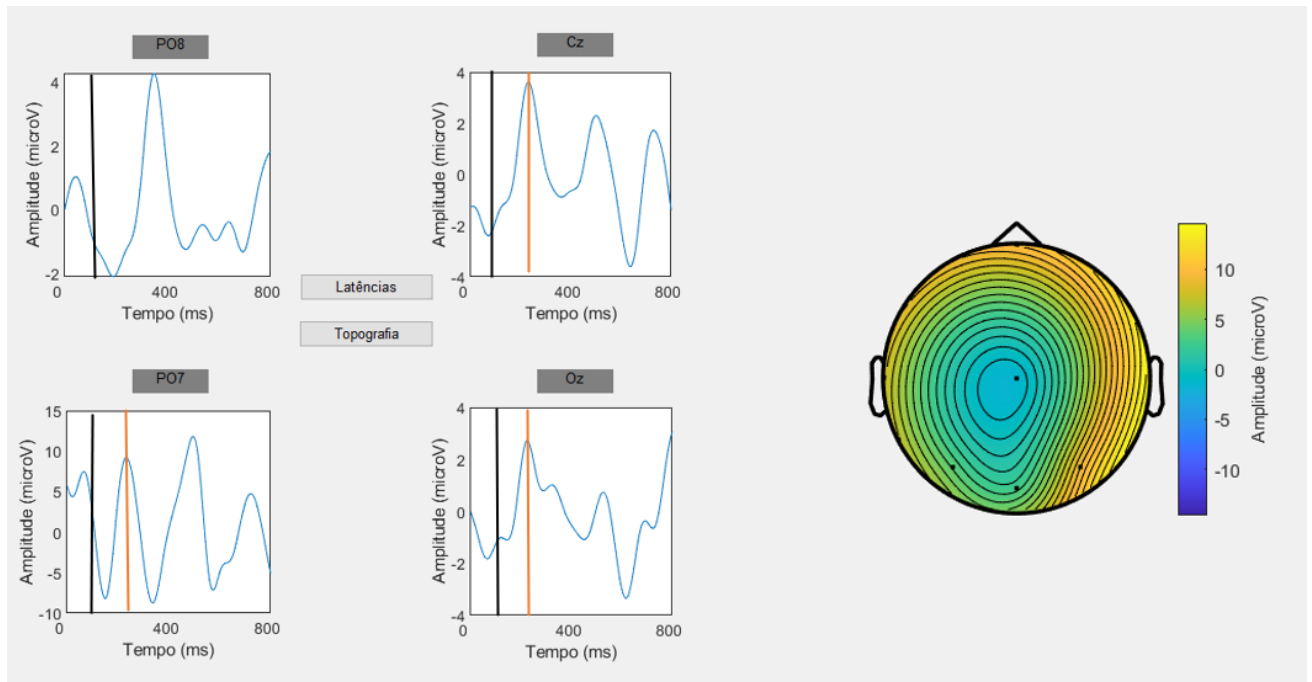


Figura 5.9: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé RM\_05\_05 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

Pelo contrário, aos 6 meses, o sinal torna-se bastante consistente entre os quatro canais. Em relação à latência, esta evoluiu de forma bastante óbvia em PO8, verificando-se um pico em 156 ms. Em relação aos restantes canais, ocorreu um ligeiro aumento, registando-se 144 ms em Cz, 148 ms em PO7 e 152 ms em Oz. Assim, a latência média dos 4 canais aumentou de 133 ms para 150 ms. No entanto, o facto de o sinal ser visível para os quatro canais aos 6 meses constitui uma melhoria nos resultados para este bebé. Aos 4 meses, o número médio de segmentos considerados pelo algoritmo para o processamento do sinal foi de 96 segmentos ao passo que aos seis meses foram considerados 112 segmentos para o processamento nos quatro elétrodos. Nas Figuras 5.9 e 5.10 podem ser vistos os mapas topográficos aos 4 e 6 meses de idade corrigida, que demonstram um maior foco na zona occipital no segundo caso.

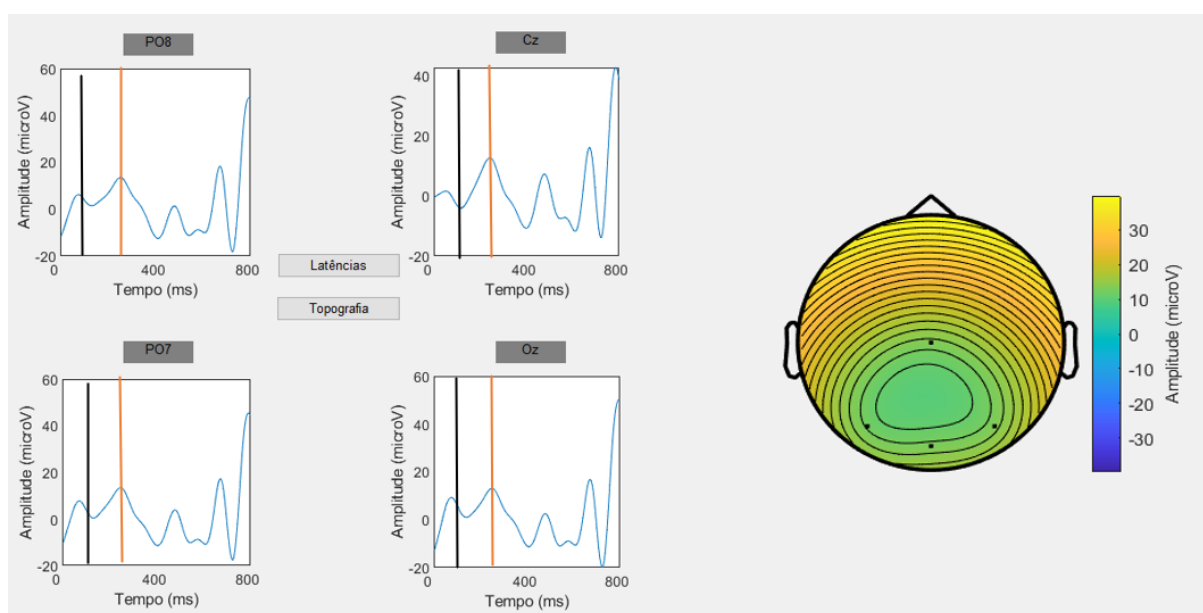


Figura 5.10: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé RM\_05\_05 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

#### 5.2.1.4 Bebés CG\_20\_05 e AG\_20\_05

Os bebés CG\_20\_05 e AG\_20\_05 são gémeos prematuros de 30 semanas de gestação do sexo feminino, cujos sinais foram recolhidos aos quatro e seis meses de idade corrigida. As Figuras 5.11 e 5.12 mostram os sinais de PEVs medidos aos 4 meses de idade corrigida a AG\_20\_05 e CG\_20\_05, respetivamente. Apesar de serem gémeas, as latências registadas e o formato dos sinais não são semelhantes, sendo que AG\_20\_05 parece estar mais desenvolvida em termos visuais, uma vez que apresenta menor latência para P100. Portanto, para CG\_20\_05 observam-se como valores de latência de P100 268 ms para PO8 e Cz, 264 ms em PO7 e 280 ms em Oz. Para AG\_20\_05, as latências são de 188 ms para PO8 e Oz, 152 ms para Cz e 192 ms para P07. As latências médias para os quatro elétrodos são de 270 ms para CG\_20\_05 e 180 ms para AG\_20\_05, dando uma diferença de 90 ms entre irmãos. Para AG\_20\_05, o número médio de segmentos utilizados para o processamento foi de 36 segmentos, enquanto que para a sua irmã foi de 72 segmentos. Nas Figuras 5.11 e 5.12 podem ser vistos os mapas topográficos dos gémeos AG\_20\_05 e CG\_20\_05, sendo que a simetria em relação a Oz é mais evidente no segundo bebé.

Aos 6 meses, o número médio de segmentos utilizados para o processamento do sinal de CG\_20\_05 foi de 29 segmentos, sendo para AG\_20\_05 utilizados 120 segmentos para os quatro canais. Neste caso, registaram-se para CG\_20\_05 as seguintes latências: 124 ms em PO8, 152 ms para PO7 e 108 ms em Oz. Para Cz, considerou-se que não houve registo do sinal, dada a falta de coerência com os picos observados nos restantes canais. Para AG\_20\_05, os resultados da latência foram: 112 ms em PO8, 124 ms em PO7 e 108 ms em Oz, sendo novamente ignorado Cz. Novamente, AG\_20\_05 apresenta menores latências

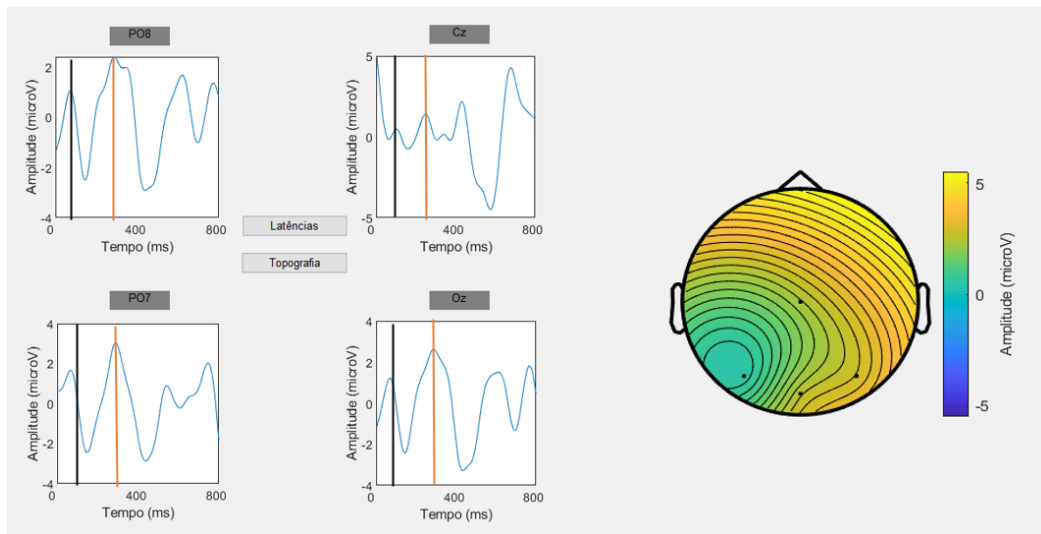


Figura 5.11: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê AG\_20\_05 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

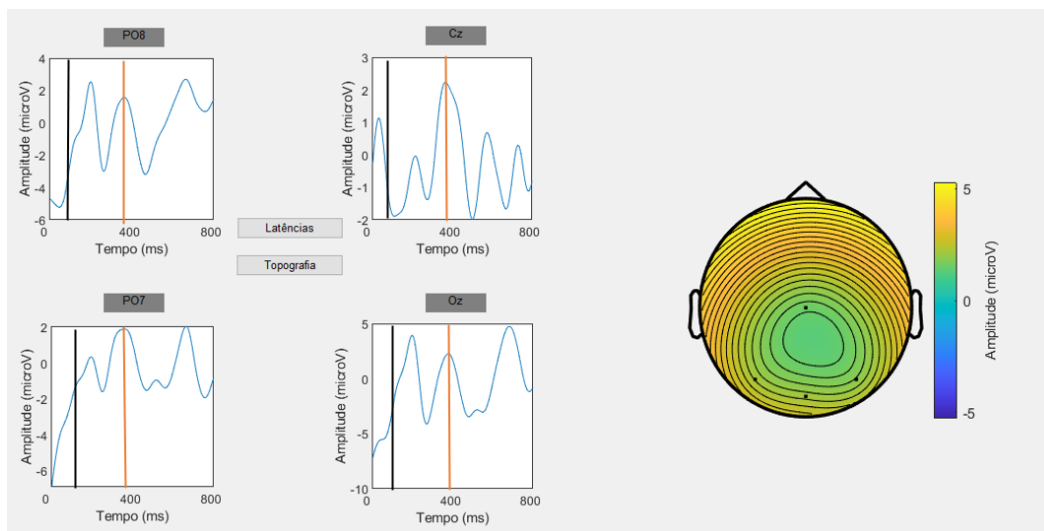


Figura 5.12: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê CG\_20\_05 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

que a sua irmã, passando de uma latência média de 180 ms para 115 ms, ou seja, reduziu 65 ms. Quando a CG\_20\_05, a latência média reduziu de 270 ms para 128 ms, portanto, 142 ms. Aos seis meses, a diferença entre irmãs foi de 13 ms. Nas Figuras 5.13 e 5.14 podem ser vistos os PEVs e os mapas topográficos dos gémeos AG\_20\_05 e CG\_20\_05 aos seis meses de idade corrigida, sendo que a região occipital está em maior evidência em 5.13.

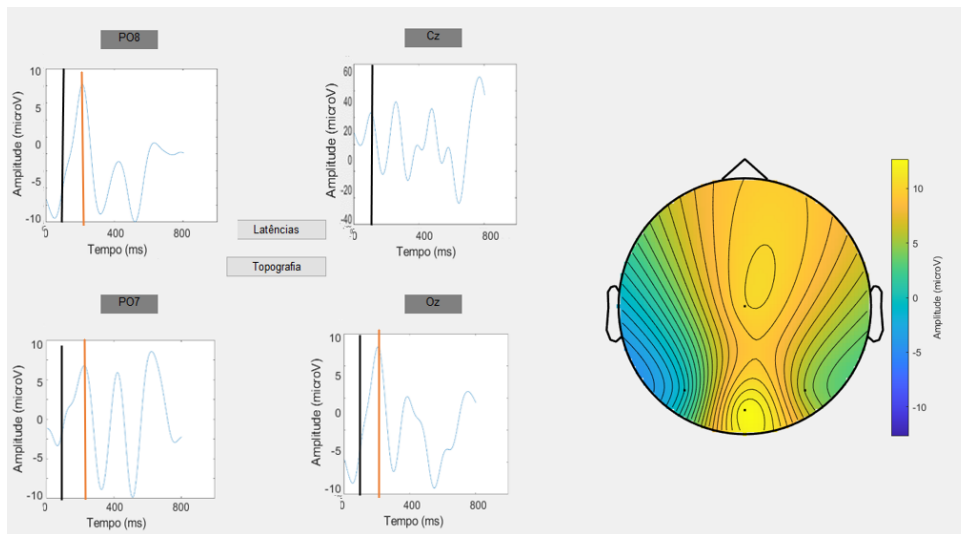


Figura 5.13: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé AG\_20\_05 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

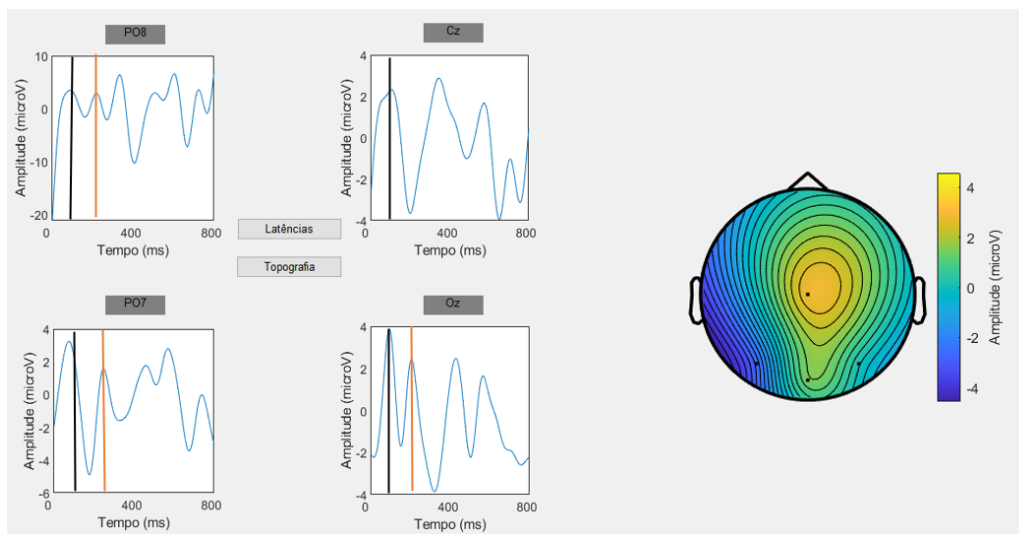


Figura 5.14: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé CG\_20\_05 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

### 5.2.1.5 Bebés MF\_14\_06 e MA\_14\_06

Os bebés MF\_14\_06 e MA\_14\_06 são gémeos prematuros de 30 semanas de gestação do sexo feminino, com sinais recolhidos aos quatro e seis meses de idade corrigida. Tal como no caso anterior, as Figuras 5.15 e 5.16 mostram os sinais de PEVs medidos aos 4 meses de idades corrigida a MA\_14\_06 e MF\_14\_06, respetivamente. Novamente, o formato da onda e as latências obtidas diferem razoavelmente apesar do grau de parentesco. MA\_14\_06 regista 140 ms em PO8 e 136 ms em Oz. Como para os restantes elétrodos os

picos mais proeminentes estão registados em latências pouco coerentes com os resultados dos restantes canais, a sua contribuição foi descartada como registo de P100. Por seu lado, para MF\_14\_06 notam-se 240 ms em PO8 e PO7, 236 ms em Cz e 248 ms em Oz. As latências médias para os quatro elétrodos são de 138 ms para MA\_14\_06 e 241 ms para MF\_14\_06, dando uma diferença de 103 ms entre irmãos. Para MA\_14\_06, o número médio de segmentos utilizados para o processamento foi de 28 segmentos, enquanto que para a sua irmã foi de 30 segmentos. Nas Figuras 5.16 e 5.15 podem ser vistos os mapas topográficos dos gémeos MF\_14\_06 e MA\_14\_06, que neste caso também são diferentes entre os dois irmãos.

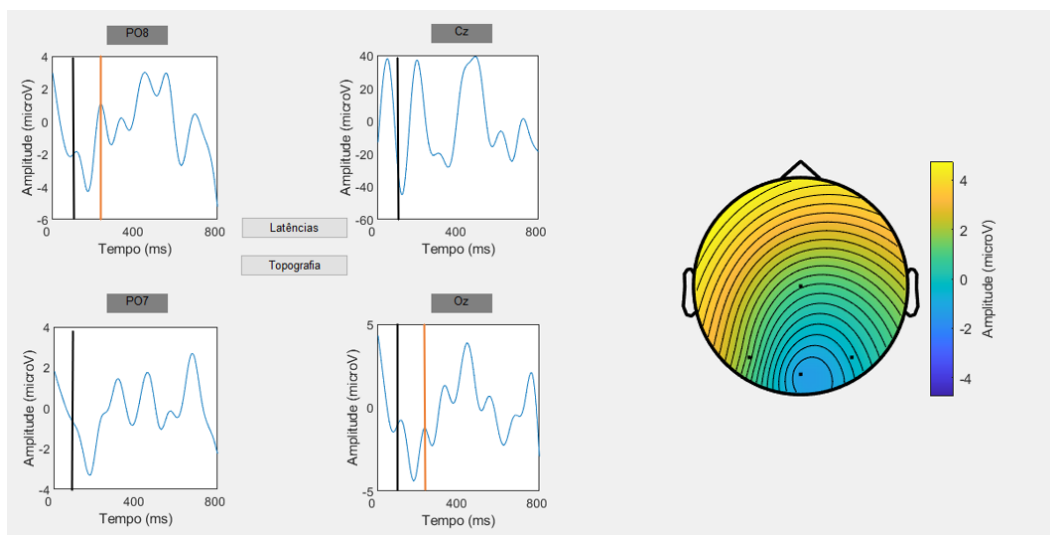


Figura 5.15: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé MA\_14\_06 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

Aos 6 meses, o número médio de segmentos utilizados para o processamento do sinal de MA\_14\_06 foi de 39 segmentos, sendo para MF\_14\_06 de 81 segmentos. Nesta situação, a evolução dos sinais ao longo dos dois meses de intervalo entre medições não é clara na forma e apenas ocorreu diminuição da latência para MA\_14\_06, que registou 96 ms para PO8, 120 ms para Cz e 112 ms para Oz. Quanto a MF\_14\_06, inclusivamente, houve um ligeiro aumento nas latências: 228 ms em P08, 288 ms em Cz, 272 ms em PO7 e 256 ms em Oz. Portanto, para MA\_14\_06 a latência média diminuiu de 138 ms para 109 ms (diminuição de 29 ms) e para MF\_14\_06 aumentou de 241 ms para 261 ms (aumento de 20 ms). Assim, a diferença entre irmãos aumentou para 152 ms. Nas Figuras 5.17 e 5.18 podem ser vistos os PEVs e os mapas topográficos dos gémeos MA\_14\_06 e MF\_14\_06 aos seis meses de idade corrigida, não se verificando tantas diferenças para MF\_14\_06.

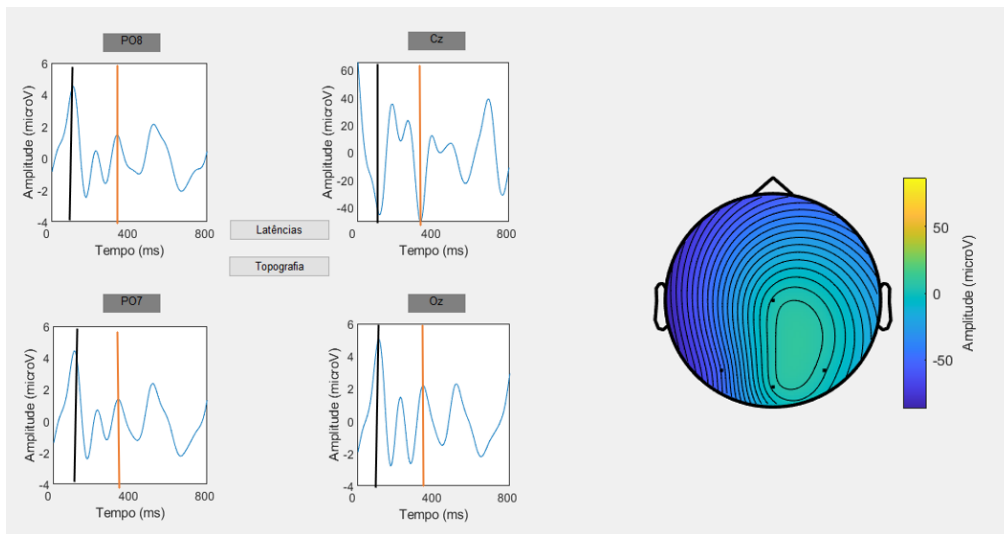


Figura 5.16: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê MF\_14\_06 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

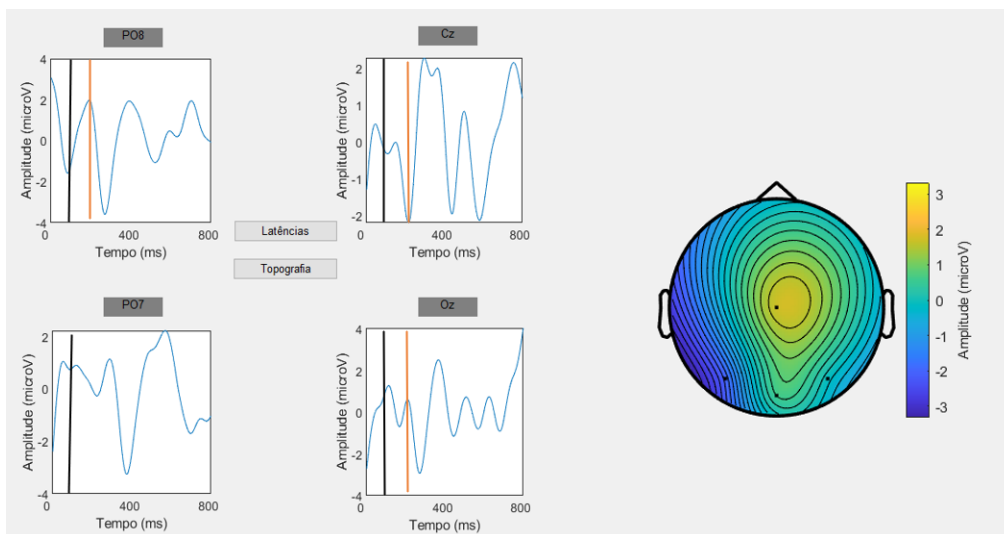


Figura 5.17: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê MA\_14\_06 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

### 5.2.1.6 Bebê DA\_30\_06

DA\_30\_06 é um bebê prematuro de 32 semanas de gestação do sexo masculino, sendo os sinais recolhidos aos quatro e seis meses de idade corrigida. A Figura 5.19 mostra os sinais de PEVs medidos e a topografia aos 4 meses de idade corrigida. Apesar de ser o bebê em estudo com maior idade gestacional, as latências de P100 apresentadas ainda estão atrasadas em relação aos 100 ms. Neste caso, os valores de latência obtidos são de 172 ms para PO8 e Cz. Nos restantes canais, os picos registados estão numa

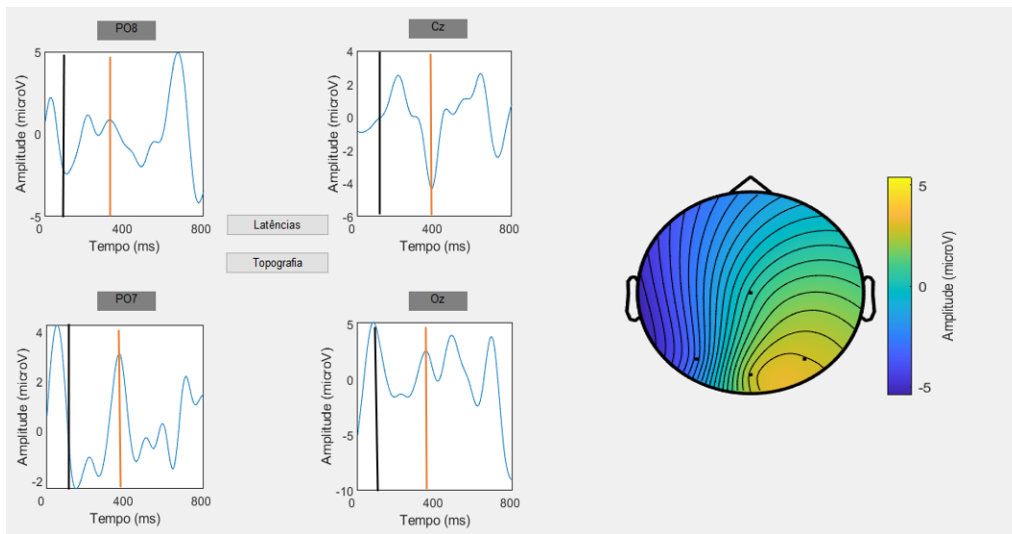


Figura 5.18: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê MF\_14\_06 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

latência demasiado tardia para poderem ser considerados como P100. O número médio de segmentos utilizados para o processamento foi de 81 segmentos.

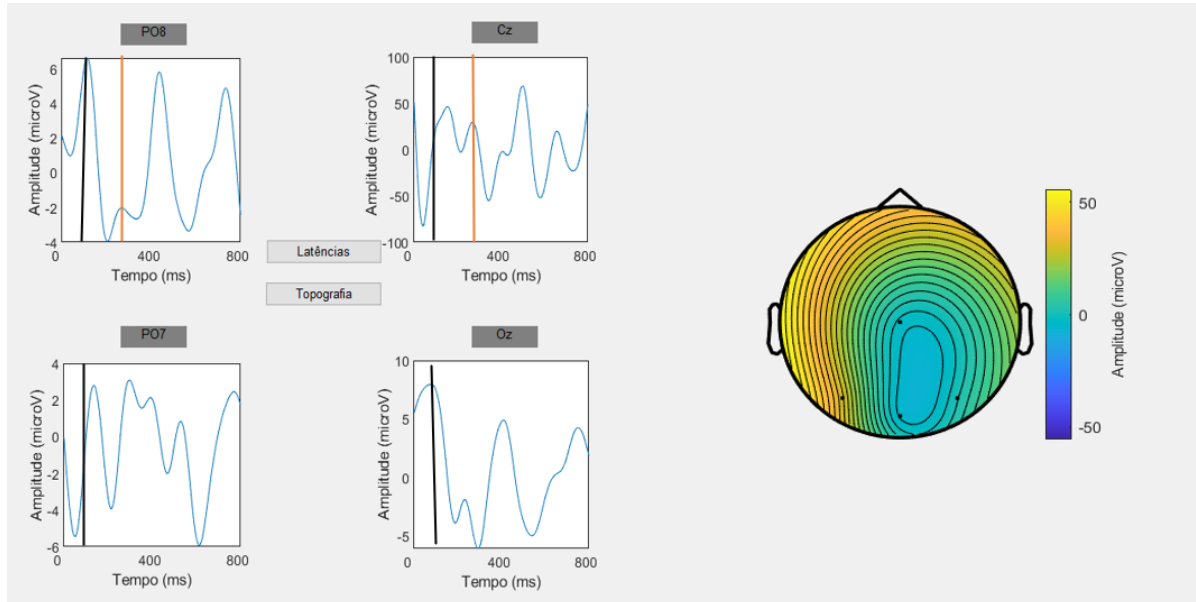


Figura 5.19: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebê DA\_30\_06 aos quatro meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

Aos 6 meses, o número médio de segmentos utilizados para o processamento do sinal de DA\_30\_06 foi de 76 segmentos. Com esta idade, as latências verificadas são muito menores do que as anteriores, mostrando uma evolução favorável no seu desenvolvimento:

96 ms em Cz e 108 ms em Oz. Pelos mesmos motivos que anteriormente, descartaram-se os restantes canais. Portanto, a latência média dos quatro canais diminuiu de 172 ms para 102 ms, ou seja, reduziu 70 ms. Nas duas medições, os registos topográficos demonstram que a zona com maior amplitude se encontra entre Oz e Cz, o que porventura poderá ser devido à fisionomia do próprio bebé.[43] Os PEVs e a topografia podem ser vistos na Figura 5.20.

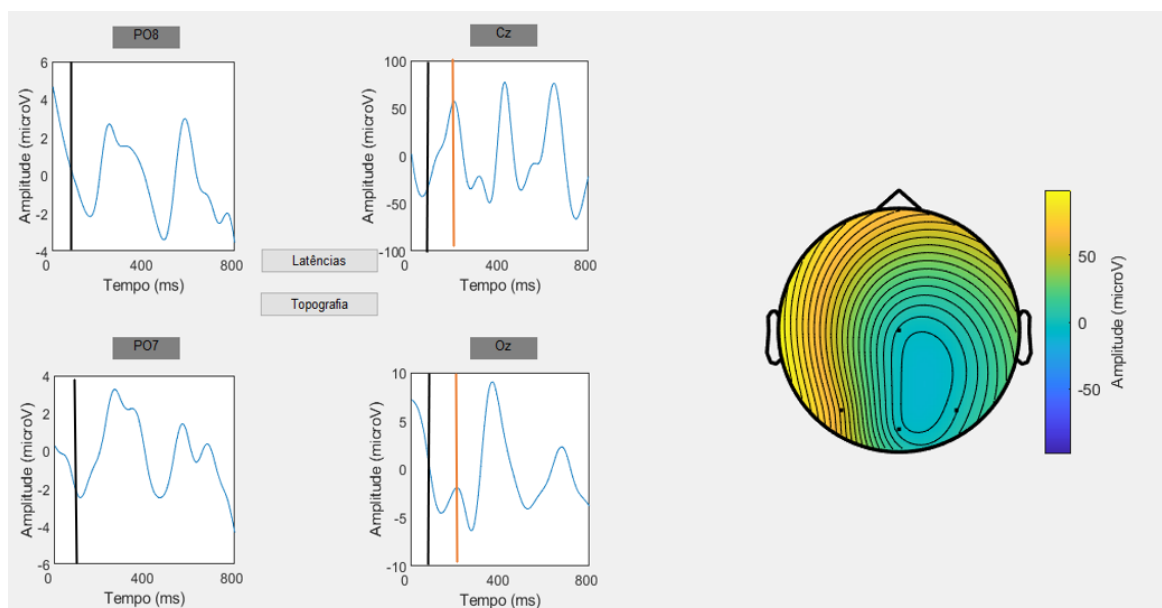


Figura 5.20: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé DA\_30\_06 aos seis meses de idade corrigida (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

### 5.2.1.7 Bebé MV\_20\_07

MV\_20\_07 é um bebé prematuro de 31 semanas de gestação do sexo feminino. Na Figura 5.21 estão apresentados os sinais de PEVs medidos aos 4 meses de idade corrigida. Sendo um dos bebés com maior idade gestacional, constata-se que tanto a forma da onda como as latências obtidas (116 ms para PO8, 120 ms para PO7 e 112 ms para Oz) são umas das mais próximas dos adultos de todos os bebés em estudo aos 4 meses (latência média dos quatro canais de 116 ms). O número médio de segmentos utilizados para o processamento foi de 60 segmentos e descartou-se a contribuição de Cz para a média dos quatro canais, visto a latência registada não ser coerente com as restantes. Na Figura 5.21 pode ser visto o mapa topográfico que mostra novamente a atividade na área occipital.

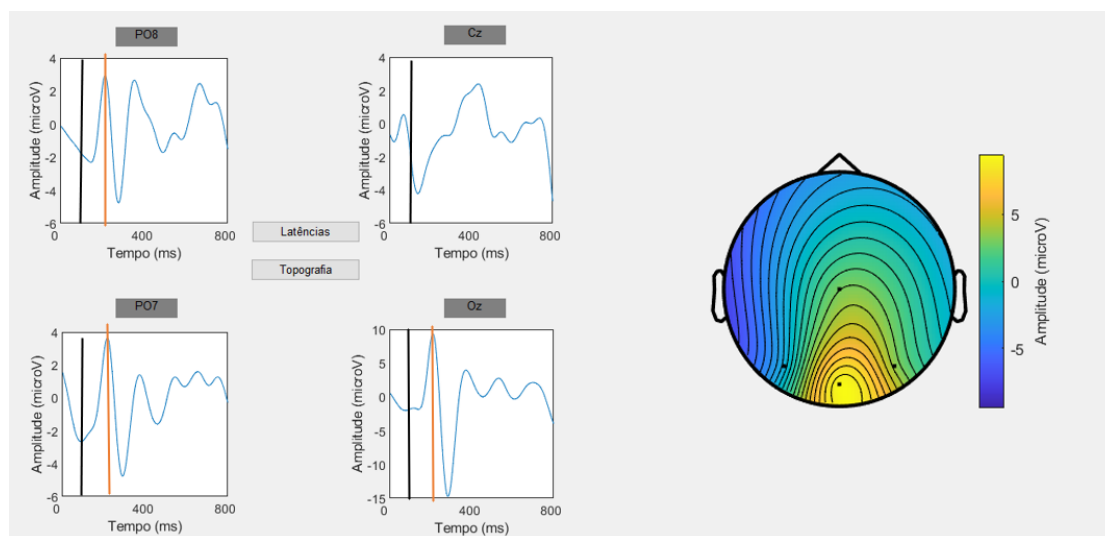


Figura 5.21: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé MV\_20\_07 (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

#### 5.2.1.8 Bebé CO\_09\_08

CO\_09\_08 é um bebé prematuro de 27 semanas de gestação do sexo feminino, com sinais recolhidos apenas ao quatro meses de idade corrigida. De todos os bebés prematuros do estudo, CO\_09\_08 é o que apresenta uma menor latência aos quatro meses de idade corrigida: 112 ms em PO8 e Oz. Registaram-se também picos em PO7 e Cz, que não eram coerentes com os restantes, sendo descartados. Na Figura 5.22, pode-se observar um sinal bastante regular em PO8 e Oz. O número médio de segmentos utilizados para o processamento foi de 70 segmentos. Na Figura 5.22 pode ser visto o mapa topográfico, onde a simetria entre PO8 e PO7 é evidente. Este bebé parece ser um exemplo de um desenvolvimento aparentemente saudável, apesar de existir uma maior probabilidade de complicações dado o seu grau de prematuridade.

#### 5.2.1.9 Bebé LC\_18\_08

LC\_18\_08 é um bebé prematuro de 31 semanas de gestação do sexo masculino, com sinais apenas recolhidos aos quatro meses de idade corrigida. Na Figura 5.23 podem ser vistos os seus PEVs e topografia. As latências obtidas são de 132 ms para PO8 e Oz e 136 ms para Cz. O sinal de PO7 foi descartado. Tal como no caso anterior, PO8 e Oz revelam nitidamente um sinal característico da resposta evocada. O número médio de segmentos utilizados para o processamento foi de 38 segmentos. Em relação à topografia, este bebé tem um padrão diferente dos restantes, porventura relacionado com questões fisionómicas.[43]

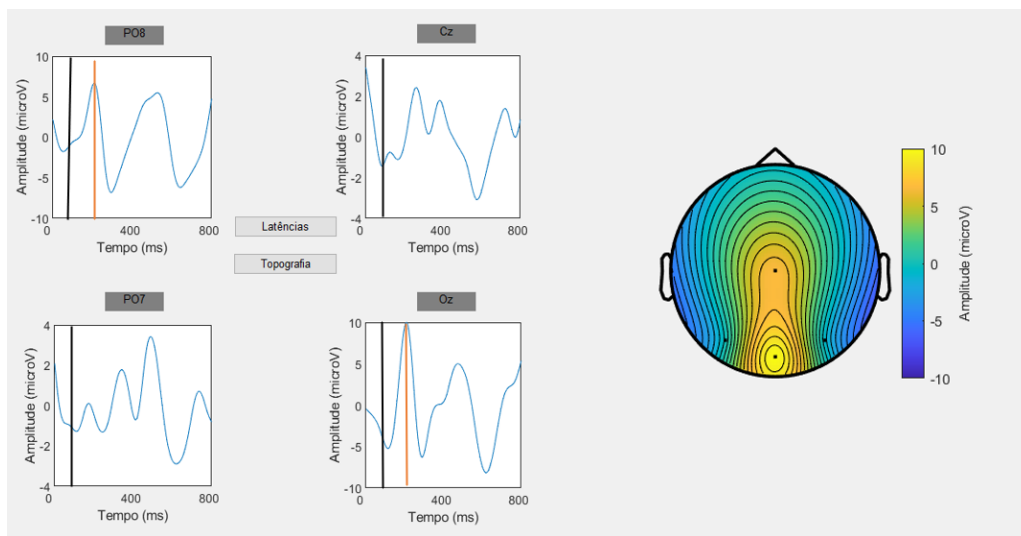


Figura 5.22: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé CO\_09\_08 (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

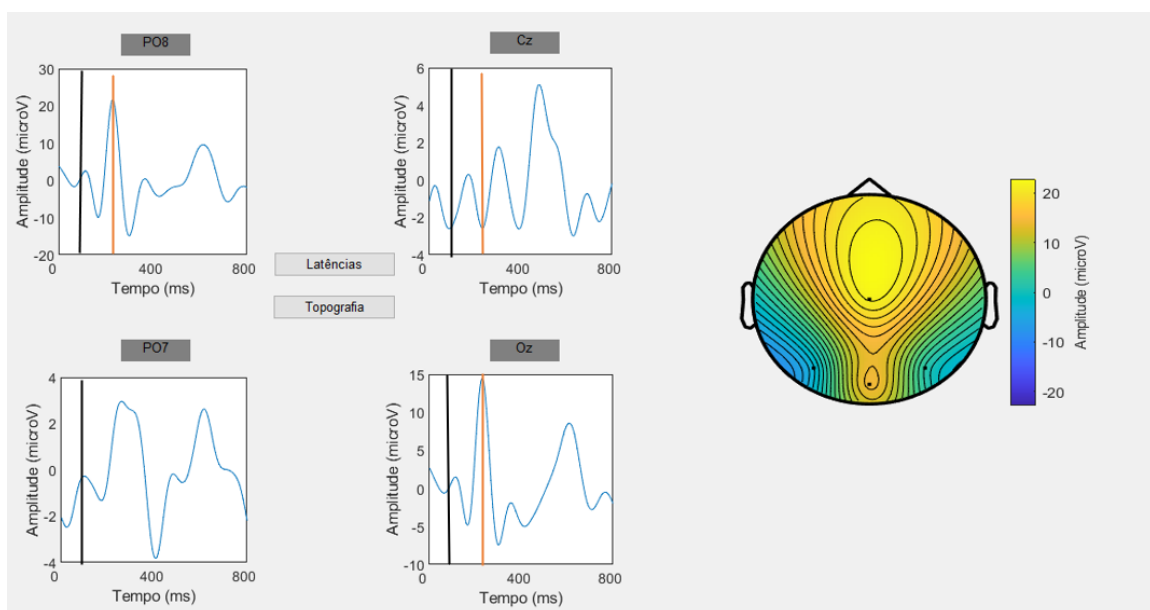


Figura 5.23: Visualização dos PEVs e da topografia em P100 do bebé LC\_18\_08 (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

### 5.2.2 Discussão dos resultados para os bebés prematuros

Para os bebés pré-termo, registou-se um atraso na latência em relação aos adultos como esperado devido à imaturidade do sistema visual. Novamente, os resultados podem ser vistos mais pormenorizadamente na Tabela 5.2. Para ser mais fácil visualizar, os nomes dos gémeos de cada par encontram-se escritos com a mesma cor.

Tabela 5.2: Latência de P100 medida em bebês prematuros com 4 meses de idade corrigida (como simplificação, P, S, F, M e L. significam "Participante", "Sexo", "Feminino", "Masculino" e "latência em", respetivamente)

P	SG	S	L. PO8 (ms)	L. Cz (ms)	L. PO7 (ms)	L. Oz (ms)	Média (ms)
LV_14_04	31	F	276	260	268	276	270
SF_14_04	24	F	188	204	192	220	201
RM_05_05	28	M	-	136	136	128	133
CG_20_05	30	F	268	268	264	280	270
AG_20_05	30	F	188	152	192	188	180
MA_14_06	30	F	140	-	-	136	138
MF_14_06	30	F	240	236	240	248	241
DA_30_06	32	M	172	172	-	-	172
MV_20_07	31	F	116	-	120	112	116
CO_09_08	27	F	112	-	-	112	112
LC_18_08	31	M	132	136	-	132	133

A forma dos PEVs foi mais inconstante entre participantes e, na sua maioria, os picos eram mais "largos" do que para os adultos, o que está de acordo com a literatura.[30],[34] Note-se que neste caso, embora haja latências congruentes entre elétrodos para a mesma medição, verificam-se discrepâncias significativas entre elétrodos, bem como inexistência de P100 nalguns casos. Um resultado semelhante foi obtido por Lupton *et al.*[72] numa análise aos PEVs de *flash* recolhidos em recém-nascidos pré-termo e de termo nos cuidados neonatais. Neste estudo, foram colocados elétrodos ativos em Oz e nas posições laterais denominadas OL e OR que distavam 3 cm para a esquerda e para a direita de Oz respetivamente. Tanto para os bebês com anormalidades como para os bebês sem registo de patologias associadas observaram-se diferenças significativas entre os registos de cada elétrodo. Mais especificamente, no grupo dos recém-nascidos prematuros saudáveis a onda P100 foi registada nos três elétrodos apenas em 69% dos casos. Para além disso, as latências verificadas nestes casos apresentavam variações entre os elétrodos, resultado que está particularmente evidenciado na Figura 5.24 (b). Estes resultados estão também de acordo com Ellingson[73], que justificou este facto referindo, em tradução livre, que a "simetria e sincronia inter-hemisféricas são tão pobres em todo o primeiro ano de vida que nenhum grau de variação pode ser considerado anormal". As diferenças entre os registos de cada elétrodo podem também ser justificadas com mudanças na morfologia do córtex, que permitem que haja zonas com diferentes orientações dipolares do sinal[74], o que pode provocar diferentes amplitudes e, por ventura, a ausência de sinal.

Sendo que alguns dos participantes eram gémeos, constatou-se que para cada par um dos gémeos apresentava um sistema visual mais maduro, ou seja, com latências mais próximas das adultas. Um fenómeno semelhante tinha sido igualmente descrito por Piro *et al.*[75] num estudo que envolveu a aplicação de PEVs a gémeos recém-nascidos, no qual concluíram que o gémeo que apresentava menor índice ponderal tinha maiores latências de P100. O índice ponderal de Rohrer descreve a relação entre o peso (g) e o comprimento

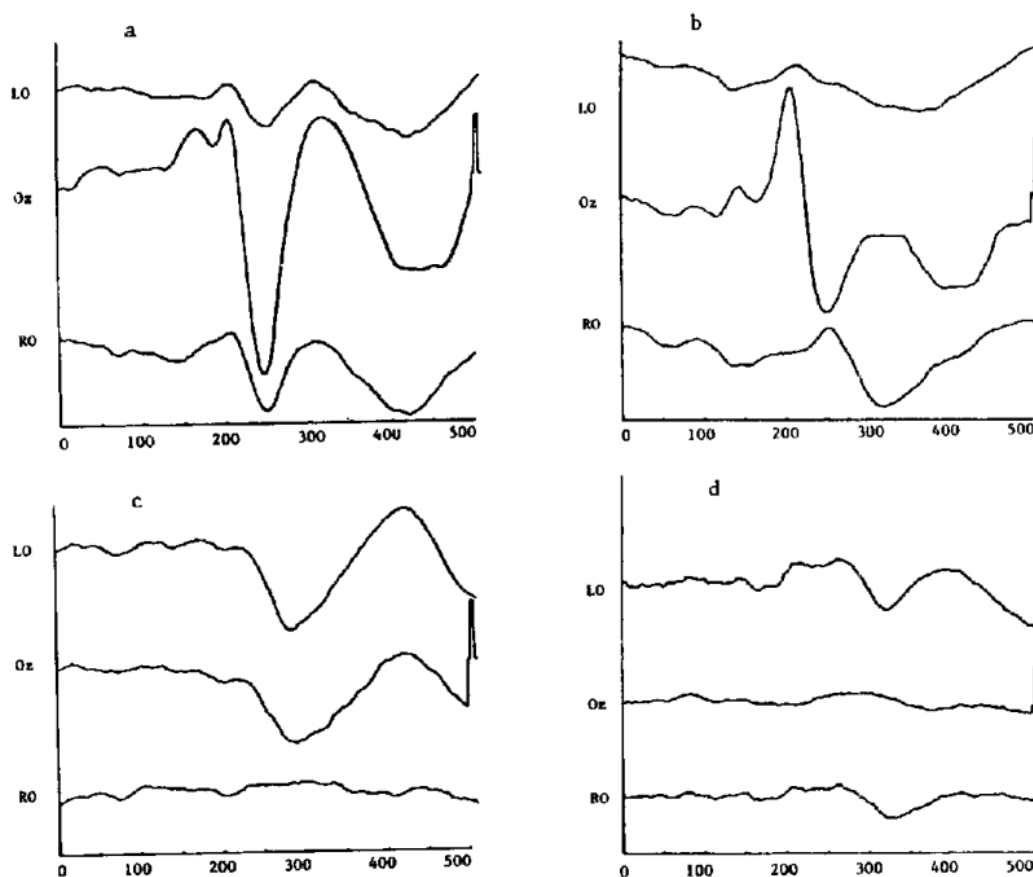


Figura 5.24: Resultados obtidos por Lupton *et al.* que evidenciam a variação da latência entre diferentes posicionamentos de elétrodos (adaptado de [72])

( $\text{cm}^3$ ) ao nascer.[76] De acordo com os autores, este atraso na latência seria porventura reflexo de um atraso na mielinização comparativamente com o irmão, sendo um dado adquirido a forma assimétrica como estes se desenvolvem autonomamente. Deixam como sugestão que os PEVs devem ser incluídos na avaliação do perfil de risco evolutivo dos gémeos, tendo em vista programas de acompanhamento individualizado.[75]

Através da análise da Tabela 5.2, pode notar-se que aos quatro meses de idade corrigida, o número de semanas de gestação parece ter pouca correlação com a latência média de P100, sendo que através de regressão linear parece inclusivamente ocorrer um ligeiro aumento da latência com o aumento do número de semanas de gestação. No entanto, o valor de  $R^2$  desta regressão linear é de 0,01, o que revela a pequena correlação existente. Para uma melhor interpretação, pode ser visto o gráfico da latência média de P100 dos quatro canais em função das semanas de gestação na Figura 5.25.

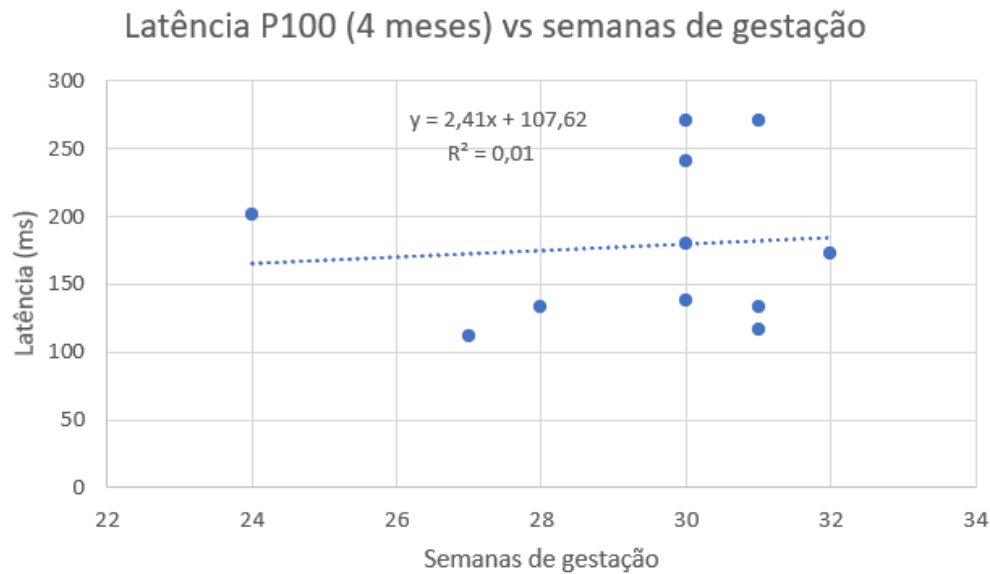


Figura 5.25: Gráfico da latência média de P100 dos quatro canais aos 4 meses de idade corrigida em função das semanas de gestação

Da amostra original de 11 bebês prematuros, oito deles foram novamente analisados aos 6 meses de idade corrigida, obtendo-se os resultados da Tabela 5.3. Tendo em conta o avançar do processo de mielinização e da maturação do sistema visual, as latências de P100 diminuíram para valores mais próximos de 100 ms. Também a forma dos sinais revelou na sua maioria uma maior semelhança com o formato dos sinais em adultos.

Tabela 5.3: Latência de P100 medida em bebês prematuros com 6 meses de idade corrigida (como simplificação, P, S, F, M e L. significam "Participante", "Sexo", "Feminino", "Masculino" e "latência em", respetivamente)

P	SG	S	L. PO8 (ms)	L. Cz (ms)	L. PO7 (ms)	L. Oz (ms)	Média (ms)
LV_14_04	31	F	148	-	116	108	124
SF_14_04	24	F	212	192	232	212	212
RM_05_05	28	M	156	144	148	152	150
CG_20_05	30	F	124	-	152	108	128
AG_20_05	30	F	112	-	124	108	115
MA_14_06	30	F	96	120	-	112	109
MF_14_06	30	F	228	288	272	256	261
DA_30_06	32	M	-	96	-	108	102

Com a mesma intenção que anteriormente, a Figura 5.26 mostra o gráfico da latência média de P100 dos quatro canais em função das semanas de gestação, agora para os seis meses de idade corrigida.

Com esta idade, verifica-se um aumento da correlação entre as semanas de gestação e a latência de P100. Através de regressão linear, nota-se um aumento da latência à medida que o número de semanas de gestação diminui, tal como aconteceu no estudo de

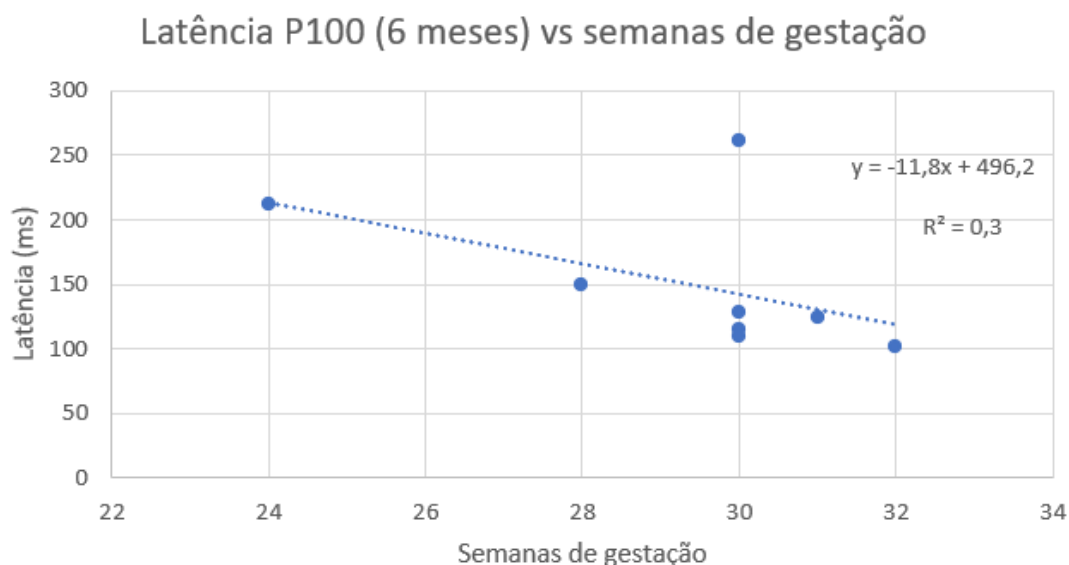


Figura 5.26: Gráfico da latência média de P100 dos quatro canais aos 6 meses de idade corrigida em função das semanas de gestação

Michalczuk *et al.*[57] para crianças em idade escolar. Neste caso, o valor de  $R^2$  sobe para 0,3.

A Tabela 5.4 resume as informações anteriores, juntando as semanas de gestação, o sexo e a evolução da latência média de P100 entre os 4 e os seis meses de idade corrigida, para que possa ser mais obviamente observada a diferença ocorrida na latência tendo dois meses de intervalo entre medições. Para tal, os bebês foram organizados de forma crescente do número de semanas de gestação.

Tabela 5.4: Tabela-resumo dos resultados obtidos (como simplificação, L. significa "latência aos")

Participante	Semanas de gestação	Sexo	L. 4 meses (ms)	L. 6 meses (ms)
SF_14_04	24	F	201	212
RM_05_05	28	M	133	150
CG_20_05	30	F	270	128
AG_20_05	30	F	180	115
MA_14_06	30	F	138	109
MF_14_06	30	F	241	261
LV_14_04	31	F	270	124
DA_30_06	32	M	172	102

Em adultos, o género é um fator diferencial nas latências de P100, uma vez que em média o género masculino tem maiores valores de latência do que o sexo feminino.[77] Tal pode ser verificado na Tabela 5.1, na qual o único participante do sexo masculino (participante C) é o que apresenta a maior latência de P100, distando 7 ms do participante

com latência média mais próxima. Embora as razões para esta diferença entre géneros não estejam completamente claras, uma das hipóteses apontadas refere a influência das diferenças anatómicas e endócrinas.[77] No caso dos bebés prematuros, obtiveram-se os resultados médios expressos na Tabela 5.5, que revelam maiores latências para o sexo feminino aos 4 e 6 meses. No entanto, tem de ser tido em atenção que a amostra é constituída sobretudo por bebés do sexo feminino, sendo que a proporção aumenta para a amostra dos seis meses, o que pode estar a influenciar os resultados. Por outro lado, há evidências de que a mielinização das áreas relacionadas com o processamento visuo-espacial acontece mais rapidamente no sexo masculino, o que também pode contribuir para estes resultados no caso dos bebés.[8]

Tabela 5.5: Latência média de P100 de acordo com o género e idade corrigida

Género	Latência aos 4 meses (ms)	Latência aos 6 meses (ms)
Masculino	146	126
Feminino	191	158

A análise topográfica, sendo feita de forma simplista, uma vez que são usadas informações de apenas quatro elétrodos, mostra para P100 uma simetria entre os canais PO8 e PO7. Como PO7 e PO8 estão localizados simetricamente em relação ao elétrodo Oz, a simetria da sua análise topográfica fica justificada. Na maioria dos mapas topográficos, a região occipital é a zona do cérebro que se destaca com maior evidência, demonstrando que é a região ativada durante o processamento visual.[28] No entanto, verificam-se variações entre os vários sujeitos, uma vez que nalguns casos, a amplitude máxima não está registada na zona occipital, o que denuncia a variabilidade intersujeitos denunciada por [43].

### 5.3 Casos extra-estudo de bebés prematuros

Obtiveram-se igualmente os PEVs de um par de gémeos do sexo masculino com 9 meses de idade corrigida, cujos resultados expostos na Tabela 5.6 mostram que as latências de P100 conseguidas para os quatro canais se assemelham aos valores registados em adultos. O número médio de segmentos utilizados para o processamento do sinal de JA\_06\_07 foi de 97 segmentos, sendo para JC\_06\_07 de 87 segmentos. Tal como observado nos pares de gémeos até agora, nota-se que um dos bebés, neste caso JA\_06\_07, é mais desenvolvido em termos visuais do que o seu irmão (diferença de 28 ms). A Figura 5.27 mostra os sinais obtidos.

Tabela 5.6: Latência de P100 medida em bebés prematuros com 9 meses de idade corrigida (como simplificação, L. significa "latência em"

Participante	L. PO8 (ms)	L. Cz (ms)	L. PO7 (ms)	L. Oz (ms)	Média (ms)
JA_06_07	100	96	100	100	99
JC_06_07	136	136	-	108	127

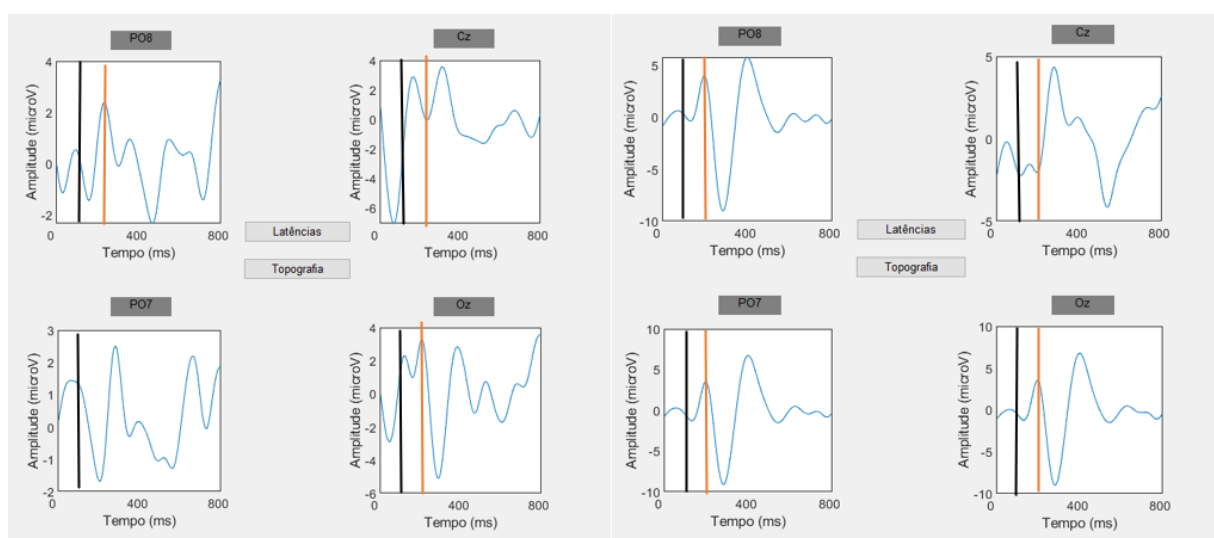


Figura 5.27: Visualização dos PEVs dos bebés JC\_06\_07 (esquerda) e JA\_06\_07 (direita) (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

Fizeram-se também medições extra-estudo a dois bebés prematuros que não cumpriam o critério de ser aparentemente saudáveis. Ao bebé de nove meses de idade corrigida foi reportada a informação de que tinha complicações cognitivas e o bebé de quatro meses foi diagnosticado com nistagmo congénito. O número médio de segmentos utilizados para o processamento do sinal dos quatro canais foi de 120 segmentos e 51 segmentos, respetivamente. Como pode ser visto na Figura 5.28, para o bebé de nove meses obteve-se uma representação gráfica nítida dos PEVs com a constatação de que a latência média de P100 é de 318 ms (Tabela 5.7), ou seja, semelhante à dos bebés com 4 meses de idade corrigida. No caso de MV\_21\_07, pode-se observar um sinal bastante mais irregular comparado com o bebé anterior, visto a sua patologia implicar o movimento involuntário dos olhos, resultando numa redução da visão.[78] A latência média registada foi de 204 ms. No caso destes bebés, admitiu-se que P100 poderia estar em latências mais atrasadas, uma vez que a presença de anormalidades pode provocar atrasos significativos. Por exemplo, há registos de adultos diabéticos com latências de P100 próximas de 160 ms.[79]

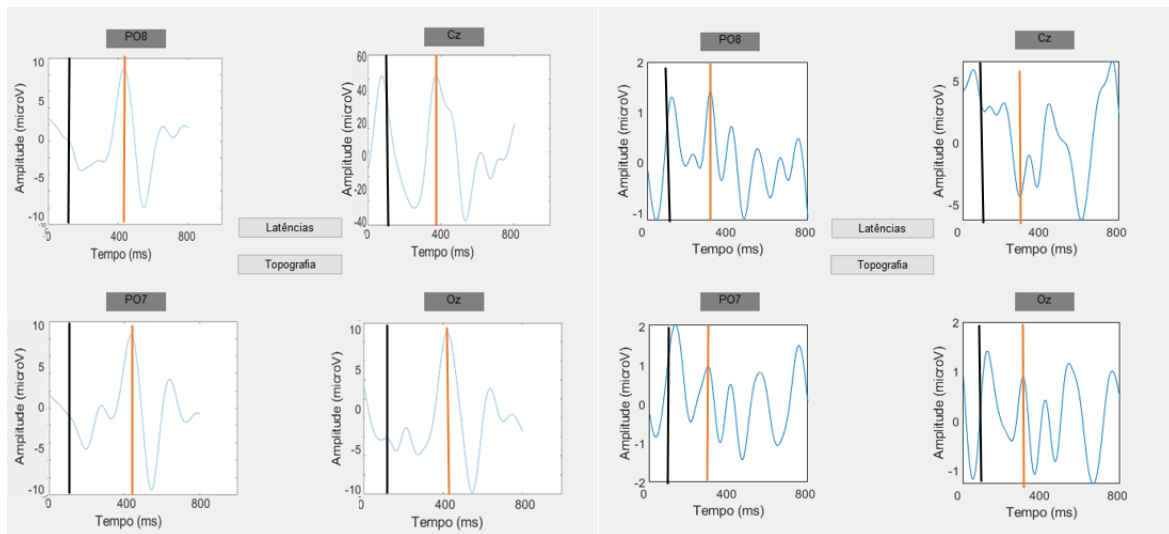


Figura 5.28: Visualização dos PEVs de bebês prematuros com nove (esquerda) e quatro (direita) meses de idade corrigida e patologias associadas (as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

Tabela 5.7: Latência de P100 medida em bebês prematuros não-saudáveis (como simplificação, L. significa "latência em")

Participante	L. PO8 (ms)	L. Cz (ms)	L. PO7 (ms)	L. Oz (ms)	Média (ms)
DB_21_06	336	276	336	324	318
MV_21_07	216	192	200	208	204

## 5.4 Bebés nascidos a termo

Finalmente, foi recolhida uma amostra de cinco bebês de termo com quatro meses, cujos resultados de latência estão expressos na Tabela 5.8. Todos os bebês eram do sexo feminino com 39 semanas de gestação, à exceção de MA\_30\_08 com 41 semanas. Como pode ser visto, as latências de P100 destes bebês são distintas dos bebês prematuros com quatro meses de idade corrigida, acabando inclusivamente por a latência média geral deste grupo de bebês ser inferior à dos prematuros com seis meses de idade corrigida. Estes resultados estão de acordo com as conclusões retiradas dos estudos de Kharal *et al.*[55] e Tremblay *et al.*[56] apresentados no Capítulo 3. A Figura 5.29 mostra os PEVs resultantes desta recolha.

Tabela 5.8: Latência de P100 medida em bebês de termo com quatro meses (como simplificação, SG e L. significam "semanas de gestação" e "latência em", respetivamente)

Participante	SG	L. PO8 (ms)	L. Cz (ms)	L. PO7 (ms)	L. Oz (ms)	Média (ms)
YD_26_07	39	112	-	108	108	109
AA_09_08	39	120	-	144	140	135
JS_18_08	39	124	-	-	112	118
RP_30_08	39	112	104	-	116	111
MA_30_08	41	104	96	-	112	104

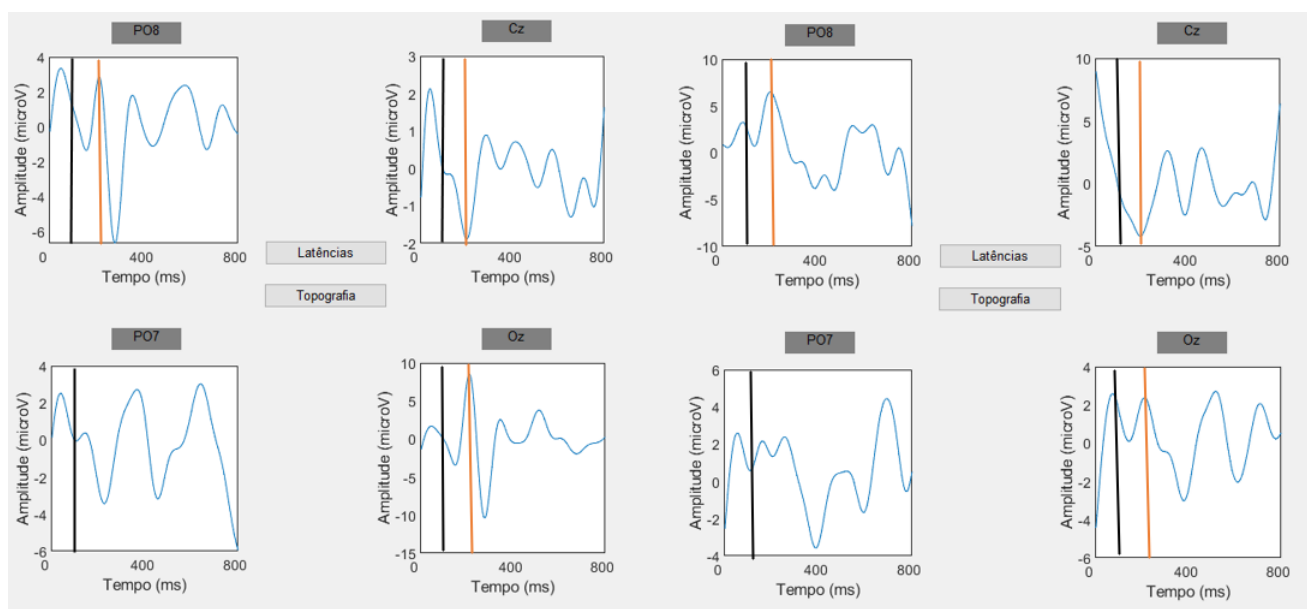


Figura 5.29: Visualização dos PEVs dos bebês RP\_30\_08 (esquerda) e MA\_30\_08 (direita)(as linhas verticais preta e laranja assinalam o momento em que o estímulo foi visualizado e a marcação de P100, respetivamente)

Finalmente, o gráfico da Figura 5.30 mostra a variação da latência de P100 com as semanas de gestação aos quatro meses, juntando das informações de bebês pré-termo e de termo. Neste caso, verifica-se uma maior correlação entre as variáveis do que em 5.25 ( $R^2 = 0,2$ ), sendo que a latência de P100 diminui à medida que o número de semanas de gestação aumenta.

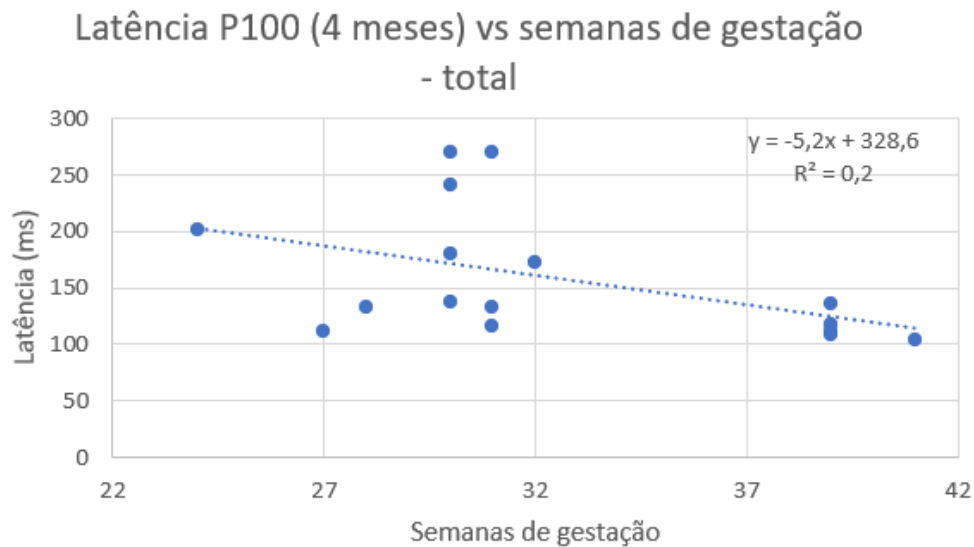


Figura 5.30: Gráfico da latência média de P100 dos quatro canais aos 4 meses de idade em função das semanas de gestação incluindo bebês pré-termo e de termo

## 5.5 Análise conjunta de todos os resultados

Para concluir, a Tabela 5.9 apresenta as latências médias de P100 para as amostras descritas ao longo deste Capítulo.

Tabela 5.9: Latência de média de P100 obtida para cada uma das amostras

Amostras	Latência média (ms)
Adultos	111
Bebês pré-termo (4 meses idade corrigida)	179
Bebês pré-termo (6 meses idade corrigida)	150
Bebês pré-termo (9 meses idade corrigida)	113
Bebês pré-termo (não saudáveis)	261
Bebês de termo (4 meses)	115

Torna-se assim evidente que as menores latências correspondem às populações adulta e bebês de 9 meses de idade corrigida, corroborando o facto de que a latência de P100 se aproxima de 100 ms ao longo do crescimento. Nota-se também a discrepância entre bebês prematuros e de termo, sendo que o primeiro grupo é o que apresenta maiores latências, provando que a prematuridade é um forte fator de influência nos resultados dos PEVs.

## CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS

Com os resultados apresentados na presente dissertação, espera-se contribuir para o aprofundar do conhecimento sobre o desenvolvimento dos bebés prematuros através dos seus registos eletroencefalográficos.

A bibliografia consultada[57] referia que para crianças em idade escolar, o aumento do número de semanas de gestação coincidia com a diminuição da latência de P100. O estudo de potenciais evocados visuais em bebés apresentado nesta dissertação revelou que aos seis meses de idade corrigida, também existe uma tendência para a diminuição da latência de P100 quanto maior for a idade gestacional. Aos quatro meses de idade corrigida, a correlação entre estes fatores é muito fraca. No entanto, se o estudo incluir bebés de termo com quatro meses, verifica-se a mesma tendência de diminuição da latência com o aumento do número de semanas de gestação. Isto demonstra que a idade gestacional tem influência no posterior desenvolvimento do bebé prematuro, sendo que bebés pré-termo com a mesma idade corrigida apresentam latências de P100 distintas consoante este fator. Sendo assim, e como seria de esperar, os resultados demonstram que a maturação das vias visuais e o desenvolvimento visuomotor destes bebés não evolui de forma exatamente igual para todos os casos.

Por outro lado, verifica-se que entre os gémeos prematuros existem diferenças no desenvolvimento quer aos 4 quer aos nove meses de idade corrigida, tendo um dos irmãos um atraso na latência em relação ao outro. Tal pode ser justificado com o facto de é habitual existirem diferenças de desenvolvimento entre gémeos, o que se reflete nos [PEVs](#) obtidos durante o estudo.

Ao contrário dos adultos, que apresentaram sinais parecidos entre si, os prematuros registaram formas de onda muito inconstantes, o que revela a sua imaturidade em relação aos outros grupos. Para além disso, os bebés de termo com 4 meses apresentaram latências de P100 muito mais próximas de 100 ms do que a maioria dos bebés pré-termo de 4 ou mesmo de 6 meses de idade corrigida. Estes resultados vão de encontro com os estudos de [55] e [56], que obtiveram latências mais prolongadas para os bebés prematuros aos 3, 6 e 12 meses. Assim, é notório o atraso maturacional a que os bebés pré-termo ainda estão expostos nestas idades.

---

Como era previsível, a ausência de complicações de saúde foi também um fator de influência nos sinais obtidos, sendo que a amostra de bebês não-saudáveis revelou latências acima do esperado. Neste caso, os problemas de saúde consistiam em complicações cognitivas e nistagmo congênito. Estudos anteriores revelaram as mesmas tendências em bebês com hipoglicemia e lesão do lobo parietal-occipital.[39]

Apesar de ter como principal limitação a pequena amostra para comparação, foi possível mostrar as tendências existentes supracitadas. Desta forma, os potenciais evocados visuais evidenciam-se como uma técnica bastante útil para avaliar o grau de desenvolvimento da criança e ajudar no traçar de um plano de acompanhamento mais personalizado.

Com o continuar do projeto em curso pela Dra. Ana Isabel Ferreira e em futuras teses de mestrado, espera-se continuar a recolha de dados em mais bebês pré-termo e de termo e continuar o estudo longitudinalmente até aos 12 meses para retirar futuras conclusões com o método de processamento e a interface *GUIDE* desenvolvidos ao longo desta dissertação, que se espera serem úteis em futuras avaliações visuais do desenvolvimento de bebês prematuros. Com mais dados será possível fazer uma comparação entre as duas populações de bebês no primeiro ano de vida e avaliar as diferenças entre os dois grupos.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] J. M. Lourenço. *The NOVAthesis L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X Template User's Manual*. NOVA University Lisbon. 2021. URL: <https://github.com/joaomlourenco/novathesis/raw/master/template.pdf> (ver p. ii).
- [2] O. dos Enfermeiros. *Dia Mundial da Prematuridade*. visitado a 28.01.2022, publicado em 2021. URL: <https://www.ordemenfermeiros.pt/eventos/conteudos/dia-mundial-da-prematuridade/> (ver p. 1).
- [3] R. E. Behrman e A. S. Butler. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press, 2007. DOI: [10.17226/11622](https://doi.org/10.17226/11622) (ver p. 1).
- [4] M. P. Leung et al. "The effects of preterm birth on visual development". Em: *Clinical and experimental optometry* 101.1 (2018), pp. 4–12. DOI: [10.1111/cxo.12578](https://doi.org/10.1111/cxo.12578) (ver pp. 1, 9).
- [5] A. J. Diament. "Bases do Desenvolvimento Neurológico". Em: *Arq. Neuro-Psiquiatria* 36.4 (1978), pp. 285–302. DOI: [10.1590/s0004-282x1978000400001](https://doi.org/10.1590/s0004-282x1978000400001) (ver pp. 3, 5).
- [6] L. P. T. da Costa. "Alterações Encefálicas no 2º Trimestre de Fetos com Trissomia 21". Em: *Msc. Dissertation* Universidade do Porto, Portugal (2016) (ver p. 3).
- [7] Drzezo. *Neuronal Migration*. visitado a 25.09.2022, publicado em 2019. URL: <https://neupsykey.com/neuronal-migration/> (ver p. 4).
- [8] M. Pinheiro. "Fundamentos de Neuropsicologia - O Desenvolvimento Cerebral da Criança". Em: *Vita et Sanitas* 1.1 (2007), pp. 34–48 (ver pp. 4, 69).
- [9] A. A. de Barros. *Qual a função da bainha de mielina dos neurónios?* visitado a 25.09.2022, publicado em 2020. URL: <https://pt.quora.com/> (ver p. 5).
- [10] K. E. Adolph e J. M. Franchak. "The development of motor behavior". Em: *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 8.1-2 (2016). DOI: [10.1002/wcs.1430](https://doi.org/10.1002/wcs.1430) (ver pp. 5, 6).

- [11] C. Bureau. *Why the first 5 years of child development are so important*. visitado a 03.05.2022, publicado em 25.09.2018. URL: <https://www.all4kids.org/news/blog/why-the-first-5-years-of-child-development-are-so-important/> (ver p. 6).
- [12] A. Zimmermann et al. "Visual development in children aged 0 to 6 years". Em: *Arq. Bras. Oftalmol.* 82.03 (2019). DOI: 10.5935/0004-2749.20190034 (ver pp. 7, 8).
- [13] S. Academy. *Seeing*. visitado a 25.09.2022, publicado em 2010. URL: [https://saylordotorg.github.io/text\\_introduction-to-psychology/s08-02-seeing.html](https://saylordotorg.github.io/text_introduction-to-psychology/s08-02-seeing.html) (ver p. 7).
- [14] A. O. Association. *Infant Vision: Birth to 24 Months of Age*. visitado a 03.05.2022. URL: <https://www.aoa.org/healthy-eyes/eye-health-for-life/infant-vision?sso=y> (ver p. 8).
- [15] E. Kim et al. "Visual Development of Healthy Full-Term Infants under 24 Months of Age Using the Preverbal Visual Assessment Questionnaire". Em: *Developmental Neuroscience* 44.1 (2021), pp. 39–48. DOI: 10.1159/000520935 (ver p. 8).
- [16] F. Pinto et al. "Born Preterm: A Public Health Issue". Em: *Port J Public Health* 37 (2019), pp. 38–49. DOI: 10.1159/000497249 (ver pp. 9, 10).
- [17] H. C. Glass et al. "Outcomes for Extremely Premature Infants". Em: *Anesth Analg.* 120.6 (2015), pp. 1337–1351. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000705 (ver pp. 9, 53).
- [18] A. Madan, J. E. Jan e W. V. Good. "Visual development in preterm infants". Em: *Developmental medicine and child neurology* 47.4 (2005), pp. 276–80. DOI: 10.1017/s0012162205000514 (ver p. 9).
- [19] M. Wirth et al. "Visual Maturation at Term Equivalent Age in Very Premature Infants According to Factors Influencing Its Development". Em: *Frontiers in Physiology* 9 (2018). DOI: 10.3389/fphys.2018.01649 (ver p. 9).
- [20] R. C. Pinheiro, C. M. S. Martinez e A. M. G. V. Fontaine. "Visual motor integration and overall development of preterm and at term children at the beginning of schooling". Em: *Rev. bras. crescimento desenvolv. hum.* 24.2 (2014), pp. 181–187. DOI: 10.7322/jhgd.81037 (ver p. 10).
- [21] K. S. Brodd. "Delayed development of Visuomotor Capacity in Very Preterm Infants". Em: *Phd. Dissertation Uppsala Universitet*. Sweden (2011) (ver p. 10).
- [22] N. Perumal et al. "Effect of Correcting the Postnatal Age of Preterm-Born Children on Measures of Associations Between Infant Length-for-Age z Scores and Mid-Childhood Outcomes". Em: *Am J Epidemiol.* 190.3 (2021), pp. 477–486. DOI: 10.1093/aje/kwaa169 (ver p. 10).

- [23] N. D. S. H. Silva et al. “Instrumentos de avaliação do desenvolvimento infantil de recém-nascidos prematuros”. Em: *Rev. bras. crescimento desenvolv. hum.* 21.1 (2011), pp. 85–98 (ver pp. 10–12).
- [24] E. M. Lennon et al. “Bayley Scales of Infant Development”. Em: *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development*. Ed. por M. M. Haith e J. B. Benson. Academic Press, 2020, pp. 139–146. DOI: 10.1016/B978-012370877-9.00018-9 (ver p. 11).
- [25] M. J. Taylor, E. Saliba e J. Laugier. “Use of evoked potentials in preterm neonates”. Em: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 74.1 (1996), F70–F76. DOI: 10.1136/fn.74.1.f70 (ver pp. 12, 13).
- [26] C. Clinic. *Evoked Potentials*. visitado a 25.08.2022, publicado em 2019. URL: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/12393-evoked-potentials> (ver pp. 12, 13).
- [27] L. J. Lobeck. “Multiple Sclerosis”. Em: *Encyclopedia of the Human Brain*. Ed. por V. Ramachandran. Academic Press, 2002, pp. 211–225. DOI: 10.1016/B0-12-227210-2/00224-7 (ver p. 13).
- [28] F. W. Drislane. “Visual Evoked Potentials”. Em: *The Clinical Neurophysiology Primer*. Ed. por A. S. Blum e S. B. Rutkove. Humana Press, 2007. Cap. 25, pp. 461–473. DOI: 10.1007/978-1-59745-271-7\_25 (ver pp. 13, 14, 16, 52, 69).
- [29] M. C. de Barros, A. Cardoso e G. Holanda. “Conceito Anátomo-Fisiológico do Lobo Occipital”. Em: *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 30.1 (1972), pp. 30–44. DOI: 10.1590/S0004-282X1972000100003 (ver p. 13).
- [30] E. E. Birch e V. Subramanian. “Visual Evoked Potentials in Infants and Children”. Em: *Aminoff’s Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Ed. por M. J. Aminoff. Elsevier Inc., 2012. Cap. 23, pp. 505–518. DOI: 10.1016/C2010-0-65599-4 (ver pp. 13–15, 17, 48, 52, 65).
- [31] R. Singla. “SSVEP-Based BCIs”. Em: *Evolving BCI Therapy - Engaging Brain State Dynamics*. Ed. por D. Larrivee. IntechOpen, 2018. DOI: 10.5772/intechopen.75693 (ver p. 14).
- [32] J. V. Odom et al. “ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update)”. Em: *Doc Ophthalmol* 133 (2016), pp. 1–9. DOI: 10.1007/s10633-016-9553-y (ver p. 14).
- [33] Y. Sagara et al. “Visual Function with Acupuncture Tested by Visual Evoked Potential”. Em: *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 209.3 (2006), pp. 235–241. DOI: 10.1620/tjem.209.235 (ver p. 15).
- [34] D. L. McCulloch, H. Orbach e B. Skarf. “Maturation of the pattern-reversal VEP in human infants: a theoretical framework”. Em: *Vision research* 39.22 (1999), pp. 3673–3680. DOI: 10.1016/S0042-6989(99)00091-7 (ver pp. 16, 43, 48, 65).

- [35] D. J. Creel. “Visually evoked potentials”. Em: *[Handbook of Clinical Neurology] Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects, Volume 160*. Ed. por K. Levin e P. Chauvel. Elsevier BV, 2019. Cap. 34, pp. 501–522. DOI: [10.1016/B978-0-444-64032-1.00034-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00034-5) (ver p. 16).
- [36] D. J. Creel. “Visually Evoked Potentials”. Em: *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. Ed. por H. Kolb et al. 2007. Cap. 11 (ver p. 16).
- [37] K. Hein e M. Bahr. “Optic Nerve: Optic Neuritis”. Em: *Encyclopedia of the Eye* (2017), pp. 205–209. DOI: [10.1016/B978-0-12-809324-5.01453-X](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.01453-X) (ver p. 18).
- [38] G. E. Holder. “Electrophysiological assessment of optic nerve disease”. Em: *Eye* 18 (2004), pp. 1133–1143. DOI: [10.1038/sj.eye.6701573](https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701573) (ver p. 18).
- [39] M. P. Pittet-Metrailler, A. M. Almazrooei e E. W. Tam. “Sensory assessment: Neurophysiology in neonates and neurodevelopmental outcome”. Em: *[Handbook of Clinical Neurology] Neurocognitive Development: Disorders and Disabilities, Volume 174*. Ed. por A. Gallagher et al. Elsevier BV, 2020. Cap. 14, pp. 183–203. DOI: [10.1016/B978-0-444-64148-9.00014-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64148-9.00014-4) (ver pp. 18, 75).
- [40] D. A. Jeffreys e A. T. Smith. “The polarity inversion of scalp potentials evoked by upper and lower half-field stimulus patterns: latency or surface distribution differences?” Em: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 46.4 (1979), pp. 409–415. DOI: [10.1016/0013-4694\(79\)90142-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(79)90142-1) (ver pp. 18, 19, 42).
- [41] H. Karbasforoushan, R. Tian e J. Baker. “There is a topographic organization in human cortico-pontine connectivity”. Em: *Brain Communications* 4.2 (2022), fcac047. DOI: [10.1093/braincomms/fcac047](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac047) (ver p. 19).
- [42] T. Radüntz et al. “Automated EEG artifact elimination by applying machine learning algorithms to ICA-based features”. Em: *J. Neural Eng.* 14.4 (2017), pp. 1–8. DOI: [10.1088/1741-2552/aa69d1](https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa69d1) (ver pp. 19, 20).
- [43] V. P. Clark, S. Fan e S. A. Hillyard. “Identification of Early Visual Evoked Potential Generators by Retinotopic and Topographic Analyses”. Em: *Human Brain Mapping* 2.3 (1994), pp. 170–187. DOI: [10.1002/hbm.460020306](https://doi.org/10.1002/hbm.460020306) (ver pp. 19, 20, 62, 63, 69).
- [44] R. White-Traut et al. “Protocol for implementation of an evidence based parentally administered intervention for preterm infants”. Em: *BMC Pediatrics volume* 142.21 (2021). DOI: [10.1186/s12887-021-02596-1](https://doi.org/10.1186/s12887-021-02596-1) (ver p. 21).
- [45] C. Fontana et al. “Effects of Early Intervention on Visual Function in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial”. Em: *Frontiers in Pediatrics* 8 (2020), p. 291. DOI: [10.3389/fped.2020.00291](https://doi.org/10.3389/fped.2020.00291) (ver p. 21).
- [46] C. Formiga, E. Pedrazzani e E. Tudella. “Desenvolvimento Motor de Lactentes Pré-termo Participantes de um Programa de Intervenção Fisioterapêutica Precoce”. Em: *Revista Brasileira de Fisioterapia* 8.3 (2004), pp. 239–245 (ver p. 21).

- [47] R. Feldman et al. "Testing a family intervention hypothesis: the contribution of mother-infant skin-to-skin contact (kangaroo care) to family interaction, proximity, and touch". Em: *J Fam Psychol.* 17.1 (2003), pp. 94–107. DOI: [10.1037/0893-3200.17.1.94](https://doi.org/10.1037/0893-3200.17.1.94) (ver p. 22).
- [48] M. J. Guralnick. "Preventive Interventions for Preterm Children: Effectiveness and Developmental Mechanisms". Em: *J Dev Behav Pediatr* 33.4 (2012), pp. 352–364. DOI: [10.1097/dbp.0b013e31824eaa3c](https://doi.org/10.1097/dbp.0b013e31824eaa3c) (ver p. 22).
- [49] A. L. Gomes et al. "Protocolo de atuação nos recém-nascidos Prematuros: realidade do Hospital de Faro". Em: *Revista da SPMFR* 30.2 (2018), pp. 60–66. DOI: [10.25759/spmfr.237](https://doi.org/10.25759/spmfr.237) (ver p. 22).
- [50] M. C. Mancini e S. T. da Fonseca. "Estudo do desenvolvimento da função motora aos 8 e 12 meses de idade em crianças pré-termo e a termo". Em: *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 60.4 (2002), pp. 974–980. DOI: [10.1590/S0004-282X2002000600017](https://doi.org/10.1590/S0004-282X2002000600017) (ver p. 23).
- [51] J.-J. Feng et al. "Flash visual evoked potentials in preterm infants". Em: *Ophthalmology* 120.3 (2013), pp. 489–494. DOI: [10.1016/j.ophtha.2012.08.025](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.08.025) (ver p. 23).
- [52] G. Ruberto et al. "[Compared progression of visual-evoked potentials in preterm and term newborns]". Em: *J Fr Ophthalmol* 27.9 Pt 1 (2004), pp. 1031–1038. DOI: [10.1016/s0181-5512\(04\)96260-2](https://doi.org/10.1016/s0181-5512(04)96260-2) (ver p. 23).
- [53] M. S. Roy et al. "Maturation of binocular pattern visual evoked potentials in normal full-term and preterm infants from 1 to 6 months of age". Em: *Pediatric research* 37.2 (1995), pp. 140–144. DOI: [10.1203/00006450-199502000-00002](https://doi.org/10.1203/00006450-199502000-00002) (ver pp. 23–25).
- [54] D. B. Birtles et al. "Orientation and motion-specific visual cortex responses in infants born preterm". Em: *NeuroReport* 18.18 (2007), pp. 1975–1979. DOI: [10.1097/wnr.0b013e3282f228c8](https://doi.org/10.1097/wnr.0b013e3282f228c8) (ver pp. 24, 41).
- [55] A. Kharal et al. "Flash VEP in clinically stable pre-term and full-term infants". Em: *Documenta ophthalmologica* 141.3 (2020), pp. 259–267. DOI: [10.1007/s10633-020-09773-0](https://doi.org/10.1007/s10633-020-09773-0) (ver pp. 24, 71, 74).
- [56] E. Tremblay et al. "Delayed Early Primary Visual Pathway Development in Pre-mature Infants: High Density Electrophysiological Evidence". Em: *PLOS ONE* 9.9 (2014), e107992. DOI: [10.1371/journal.pone.0107992](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107992) (ver pp. 25, 71, 74).
- [57] M. Michalczuk et al. "An Influence of Birth Weight, Gestational Age, and Apgar Score on Pattern Visual Evoked Potentials in Children with History of Prematurity". Em: *Neural plasticity* 2015 (2015), p. 754864. DOI: [10.1155/2015/754864](https://doi.org/10.1155/2015/754864) (ver pp. 26, 41, 68, 74).

- [58] T. S. Rosen e D. Bateman. “The Effects of Gender in Neonatal Medicine”. Em: *Principles of Gender-Specific Medicine (Second Edition)*. Ed. por M. J. Legato. Academic Press, 2010, pp. 3–17. DOI: [10.1016/B978-0-12-374271-1.00001-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374271-1.00001-0) (ver p. 26).
- [59] S. B. Agyei et al. “Longitudinal study of perception of structured optic flow and random visual motion in infants using high-density EEG”. Em: *Developmental science* 18.3 (2015), pp. 436–451. DOI: [10.1111/desc.12221](https://doi.org/10.1111/desc.12221) (ver pp. 26, 41).
- [60] M. O’Reilly et al. “Ophthalmological, cognitive, electrophysiological and MRI assessment of visual processing in preterm children without major neuromotor impairment”. Em: *Dev Sci*. 13.5 (2010), pp. 692–705. DOI: [10.1111/j.1467-7687.2009.00925.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00925.x) (ver p. 27).
- [61] E. Mercuri et al. “Orientation-reversal and phase-reversal visual evoked potentials in full-term infants with brain lesions: a longitudinal study”. Em: *Neuropediatrics* 29.4 (1998), pp. 169–174. DOI: [10.1055/s-2007-973556](https://doi.org/10.1055/s-2007-973556) (ver pp. 27, 41).
- [62] M. M. Hitzert et al. “Early Visual Attention in Preterm and Fullterm Infants in Relation to Cognitive and Motor Outcomes at School Age: An Exploratory Study”. Em: *Frontiers in pediatrics* 2 (2014), p. 106. DOI: [10.3389/fped.2014.00106](https://doi.org/10.3389/fped.2014.00106) (ver p. 28).
- [63] B. S. Peterson et al. “Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants”. Em: *JAMA* 284.15 (2000), pp. 1939–1947. DOI: [10.1001/jama.284.15.1939](https://doi.org/10.1001/jama.284.15.1939) (ver p. 28).
- [64] S. A. Pereira et al. “A comparison between preterm and full-term infants’ preference for faces”. Em: *J Pediatr (Rio J)* 93.1 (2016), pp. 35–39. DOI: [10.1016/j.jpeds.2016.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.009) (ver p. 28).
- [65] J. R. Hughes, A. Kuruvilla e J. J. Fino. “Topographic Analysis of Visual Evoked Potentials from Flash and Pattern Reversal Stimuli: Evidence for Travelling Waves”. Em: *Brain Topography* 4.3 (1992), pp. 215–228. DOI: [10.1007/bf01131153](https://doi.org/10.1007/bf01131153) (ver p. 29).
- [66] A. H. Kemp et al. “Steady-state visually evoked potential topography during processing of emotional valence in healthy subjects”. Em: *Neuroimage*. 17.4 (2002), pp. 1684–1692. DOI: [10.1006/nimg.2002.1298](https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1298) (ver p. 29).
- [67] W. Skrandies. “The Effect of Stimulation Frequency and Retinal Stimulus Location on Visual Evoked Potential Topography”. Em: *Brain Topogr* 20.1 (2007), pp. 15–20. DOI: [10.1007/s10548-007-0026-1](https://doi.org/10.1007/s10548-007-0026-1) (ver pp. 30, 31).
- [68] Y. Nakamura e K. Ohtsuka. “Topographical Analysis of Motion-Triggered Visual-Evoked Potentials in Man”. Em: *Jpn J Ophthalmol* 43.1 (1999), pp. 36–43. DOI: [10.1016/s0021-5155\(98\)00053-7](https://doi.org/10.1016/s0021-5155(98)00053-7) (ver p. 30).

- [69] J. P. de Almeida Neves Moreira de Morais. “O Efeito da Meditação Mindfulness na Actividade Electrofisiológica: Avaliação do Estado de Concentração, Controlo Emocional e Qualidade de Vida”. Em: *Phd. Dissertation* Universidade Nova de Lisboa, Portugal (2021) (ver pp. 35, 36).
- [70] L. A. Wasser. *Hierarchical Data Formats - What is HDF5?* visitado a 19.05.2022, publicado em 07.10.2020. URL: <https://www.neonscience.org/resources/learning-hub/tutorials/about-hdf5> (ver pp. 38, 39).
- [71] R. Vijayalakshmi et al. “Change Detection and Visualization of Functional Brain Networks using EEG Data”. Em: *Procedia Computer Science* 29 (2014), pp. 672–682. DOI: [10.1016/j.procs.2014.05.060](https://doi.org/10.1016/j.procs.2014.05.060) (ver p. 44).
- [72] B. A. Lupton et al. “The effect of electrode position on flash visual evoked potentials in the newborn”. Em: *Documenta Ophthalmologica* 76.1 (1990), pp. 73–80. DOI: [10.1007/BF00140500](https://doi.org/10.1007/BF00140500) (ver pp. 65, 66).
- [73] R. J. Ellingson. “Development of visual evoked potentials and photic driving responses in normal full term, low risk premature, and Trisomy-21 infants during the first year of life”. Em: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 63.4 (1986), pp. 309–316. DOI: [10.1016/0013-4694\(86\)90015-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(86)90015-5) (ver p. 65).
- [74] C. Balachandran, A. I. Klistorner e F. Billson. “Multifocal VEP in children: its maturation and clinical application”. Em: *Br J Ophthalmol.* 88.2 (2004), pp. 226–232. DOI: [10.1136/bjo.2003.018390](https://doi.org/10.1136/bjo.2003.018390) (ver p. 65).
- [75] E. Piro et al. “Delayed neonatal visual evoked potentials are associated to asymmetric growth pattern in twins”. Em: *Clinical Neurophysiology* 131.3 (2020), pp. 744–749. DOI: [10.1016/j.clinph.2019.12.407](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.12.407) (ver pp. 65, 66).
- [76] E. M. Bismarck-Nasr, M. F. P. Frutuoso e A. M. D. Gambardella. “Relação entre índice ponderal ao nascer e excesso de peso corporal em jovens”. Em: *Cad. Saúde Pública* 23.9 (2007). DOI: [10.1590/S0102-311X2007000900014](https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000900014) (ver p. 66).
- [77] R. Sharma et al. “Visual Evoked Potentials: Normative Values and Gender Differences”. Em: *Journal of clinical and diagnostic research* 9.7 (2015), pp. CC12–CC15. DOI: [10.7860/JCDR/2015/12764.6181](https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12764.6181) (ver pp. 68, 69).
- [78] M. Monteiro. *Nistagmo*. visitado a 31.08.2022, publicado em 2020. URL: <https://www.saudebemestar.pt/pt/clinica/oftalmologia/nistagmo/> (ver p. 70).
- [79] M. Algan et al. “Visual Evoked Potentials in Diabetic Patients”. Em: *Diabetes Care* 12.3 (1989), pp. 227–229. DOI: [10.2337/diacare.12.3.227](https://doi.org/10.2337/diacare.12.3.227) (ver p. 70).

