

Índice Bispectral e Outros Parâmetros Processados do Eletroencefalograma: uma Atualização

Rogean Rodrigues Nunes¹, Itagyba Martins Miranda Chaves², Júlio César Garcia de Alencar³,
Suyane Benevides Franco³, Yohana Gurgel Barbosa Reis de Oliveira³, David Guabiraba Abitbol de Menezes⁴

Resumo: Nunes RR, Chaves IMM, Alencar JCG, Franco SB, Oliveira YGBR, Menezes DGA – Índice Bispectral e Outros Parâmetros Processados do Eletroencefalograma: uma Atualização.

Justificativa e objetivos: A análise processada do eletroencefalograma tornou-se de extrema importância na monitoração do sistema nervoso, sendo utilizada a fim de uma melhor adequação anestésica. O objetivo foi fazer uma revisão sobre cada um dos parâmetros processados, definindo sua real importância.

Conteúdo: Foi realizada revisão mostrando os aspectos matemáticos, físicos e clínicos assim como suas correlações e atualizações, com apresentação de novos parâmetros integrados.

Conclusões: A análise adequada dos parâmetros processados do eletroencefalograma pode proporcionar maior segurança intraoperatória assim como resultar em melhor desfecho para o paciente.

Unitermos: MONITORAÇÃO: Índice Bispectral; TÉCNICAS DE MEDIÇÃO: Eletroencefalografia, Eletromiografia.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A palavra de origem grega anestesia (gr. *anaesthesia*), originalmente criada por Dioscórides no século I da era cristã, foi cooptada por Holmes para a nova ciência que surgia no princípio do século XIX, significando inconsciência e perda da sensibilidade. A profundidade da anestesia é um conceito antigo^{1,2}, baseado nos efeitos depressores sobre o sistema nervoso autônomo em respostas a concentrações progressivamente maiores de éter anestésico. Com doses incrementais de anestésico inalatório há perda da consciência seguida de supressão das respostas autonômica e motora aos estímulos cirúrgicos (nociceptivos).

O eletroencefalograma (EEG) tem sido proposto para o estudo da intensidade da depressão central dos anestésicos e seu processamento tem sido pesquisado para facilitar sua interpretação³. Neste sentido, formou-se durante anos um

extenso banco de dados de leituras de EEG, provenientes de pacientes submetidos a diversos regimes anestésicos.

As medidas eletroencefalográficas de intensidade de sedação foram desenvolvidas com base na observação de que, de um modo geral, o EEG do paciente anestesiado muda de um sinal de alta frequência e baixa amplitude (*high frequency low amplitude*-HFLA) durante a vigília para um sinal de baixa frequência e grande amplitude (*low frequency high amplitude*-LFHA), quando profundamente anestesiado.

Na década de 1990, a análise bispectral, um tipo de processamento matemático muito usado em geofísica e prospecção de petróleo, foi utilizado para processar o sinal do EEG. A tecnologia índice bispectral (BIS) foi desenvolvida a partir de um algoritmo fechado e proposta para monitorizar a atividade cerebral em respostas a diversas combinações de anestésicos.

COMO É OBTIDO O BIS?

O BIS (índice bispectral) é um índice derivado empiricamente e dependente da medida da “coerência” entre os componentes do eletroencefalograma (EEG) quantitativo³.

CAPTURE DO SINAL

No processo de cálculo do BIS, o primeiro passo é a aquisição do sinal do EEG que é levado a cabo pela aplicação de quatro eletrodos colocados na superfície cutânea, os quais permitem uma condução elétrica apropriada com baixa impedância.

Recebido do Hospital São Carlos, Fortaleza CE, Brasil.

1. Doutor em Medicina Pós-Graduado em Engenharia Clínica; Vice-coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Carlos-Fortaleza-Ceará

2. Professor de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora-MG

3. Graduando em Medicina

4. Engenheiro Elétrico, UFC; Pós-Graduado em Engenharia Clínica

Submetido em 16 de agosto de 2010.

Approved para publicação em 19 de maio de 2011.

Correspondência para:

Dr. Rogean Rodrigues Nunes

Avenida Comendador Francisco Ângelo, 1185

Dunas

60181500 – Fortaleza, CE, Brasil

E-mail: rogean@fortalnet.com.br

A montagem utilizada é a referencial unilateral com eletrodo explorador na posição FT9 ou FT10 (região frontotemporal) e o eletrodo de referência na posição FPz (frontopolar) ⁴ (Figura 1). Isto determina que o traçado do EEG obtido seja monocal (esquerdo ou direito, segundo a posição do eletrodo frontotemporal). O eletrodo na posição FT8 é utilizado no algoritmo do BIS para aumentar seu cálculo na presença de atividade eletromiográfica e o eletrodo FP2 (terra virtual) tem como objetivo aumentar a rejeição de modo comum.

DIGITALIZAÇÃO

Após a aquisição e amplificação do sinal, é realizada a digitalização. O sinal analógico capturado é apresentado a intervalos regulares (frequência expressa em Hz) de forma que as deflexões de cada onda estão definidas por uma sucessão de valores concretos positivos ou negativos dependentes do momento da coleta dos dados.

A frequência dos dados coletados é essencial para a obtenção de um sinal digitalizado seguro já que, segundo o teorema de Shannon ^{3,5}, deve ser superior ao dobro da máxima frequência do sinal analisado. As frequências máximas do sinal do EEG têm sido consideradas durante muito tempo, de 30 a 40 Hz, portanto, uma frequência de 70 Hz seria mais real.

Se a frequência de amostras é pequena, existe um risco de converter, de forma errônea, uma onda analógica rápida em uma onda digitalizada lenta (fenômeno de *aliasing*) ³.

RECONHECIMENTO E FILTRAGEM DE ARTEFATOS

Após a digitalização, o sinal é submetido a um processo de reconhecimento de artefatos ⁶. Os artefatos produzidos por sinais que excederam o limite dinâmico do amplificador, como o uso

do bisturi elétrico, podem ser identificados no *epoch* (divisões temporais finitas do registro, em que se realiza a análise: 2 segundos de duração no caso do BIS) e são então rejeitados, já que os dados originais não podem ser reconstituídos.

Outros artefatos podem ser eliminados do sinal contaminado e o sinal filtrado resultante pode ser utilizado para análise ulterior. Estes tipos de artefatos incluem os que apresentam frequências superiores as do EEG (por exemplo, corrente elétrica alternada). Outros artefatos com frequência dentro do limite das ondas do EEG, como o eletrocardiograma (ECG) e os produzidos por bombas rotativas (GEC) são eliminados já que apresentam uma regularidade. Outros contaminantes detectáveis são as interferências produzidas pelos estimuladores de nervos periféricos assim como as emitidas por estimuladores de potenciais evocados. Nos pacientes acordados ou com sedação superficial, os movimentos oculares criam uma atividade ondulatória lenta reconhecível ⁶.

No caso particular do BIS, o EEG digitalizado é filtrado para excluir artefatos de alta e de baixa frequências e dividido em *epochs* de dois segundos. Cada *epoch* é correlacionada com um modelo de (ECG) e caso sejam mostradas espículas de marca-passo ou sinais de ECG, os mesmos serão eliminados e os dados perdidos serão estimados por interpolação. Os movimentos do globo ocular são detectados e as *epochs* contaminadas com este artefato, descartadas.

Posteriormente, a linha de base é analisada e são eliminadas as voltagens contaminantes devido às baixas frequências (por exemplo, ruídos de baixa frequência dos eletrodos).

ANÁLISE TEMPORAL E PARÂMETROS DERIVADOS: TAXA DE SUPRESSÃO DE SURTOS E ÍNDICE QUAZI DE SUPRESSÃO

O sinal do EEG, após digitalização e filtragem de artefatos, poderá ser tratado matematicamente. Entretanto, neste momento as alterações na voltagem somente poderão ser

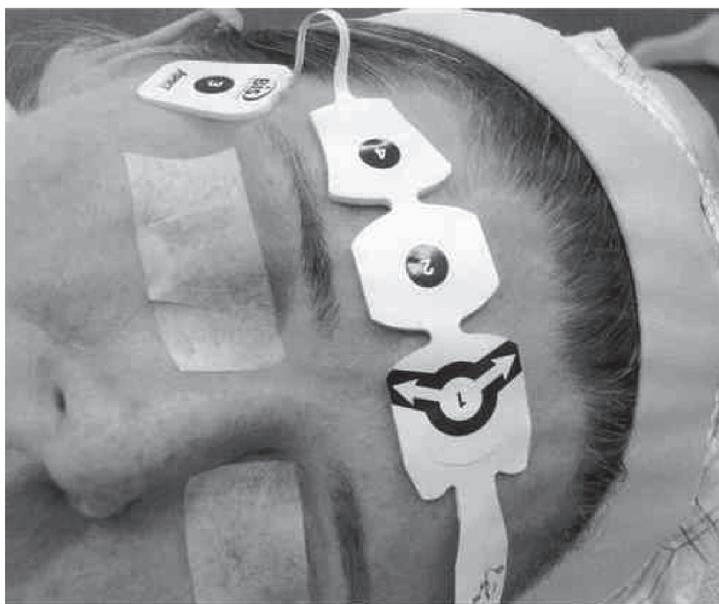


Figura 1 – Montagem Referencial do Lado Direito.

avaliadas no domínio do tempo. A partir destes parâmetros (voltagem e tempo), várias análises estatísticas podem ser realizadas, resultando em variáveis importantes, tais como: frequência de borda espectral 50%, frequência de borda espectral 95% e muito mais (cálculo estatístico estrito). Para a análise estatística destes dados no domínio do tempo, é necessário conhecer que o EEG é um sinal não determinístico, ou seja, não é possível prever exatamente seus valores futuros. Portanto, o EEG é um sinal estocástico e alguns pontos estatísticos não são previsíveis ⁷ (os valores futuros só podem ser previamente preditos em função de uma probabilidade de distribuição de amplitudes observadas no sinal). Tem-se utilizado vários parâmetros derivados da análise estatística temporal descritiva, tais como potência elétrica do EEG ⁸, potência total ⁹, análise descrita por Hjorth ¹⁰ envolvendo atividade, mobilidade e complexidade, frequência de cruzamento (da linha isoeletrica de voltagem zero) e a análise aperiódica de Demetrescu ¹¹ derivada do parâmetro anterior.

No cálculo do BIS, não se utiliza qualquer parâmetro derivado da análise estatística temporal estrita, sendo, portanto, sua geração baseada, também, em duas medidas *ad hoc* das ondas do EEG: taxa de supressão de surtos e o índice de supressão QUAZI.

TAXA DE SUPRESSÃO DE SURTOS (TS)

A supressão de surtos é definida como intervalos maiores a 0,5 segundo, nos quais a voltagem do EEG encontra-se abaixo de $\pm 0,5 \mu V$ (Figura 2). A taxa de supressão de surtos ^{12,13} é a fração da *epoch* (período de tempo de análise de 2 segundos) em que o EEG é isoeletrico (não excede $\pm 0,5 \mu V$). Devido à natureza especialmente variável (não estacionária) da supressão de surtos, esta deve ser calculada em média durante um intervalo de, pelo menos, 30 *epochs* (60 segundos). O valor normal da TS é 0 (zero).

ÍNDICE DE SUPRESSÃO QUAZI

O índice de supressão QUAZI foi projetado para descobrir a presença de supressão de surtos na presença de voltagem

errante da linha base. QUAZI incorpora informação de ondas lentas ($< 1,0$ Hz), derivadas do domínio de frequência para detectar a atividade de surtos superimpostos sobre estas ondas lentas, que iriam de certa forma contaminar o algoritmo original do *burst suppression ratio* (BSR), excedendo os critérios de voltagem estabelecidos para definir o silêncio elétrico. Com este índice, podemos detectar certos períodos de supressão os quais não poderiam ser descobertos com os critérios estritos do silêncio elétrico ($\pm 5 \mu V$) imposto pela definição da taxa de surto supressão.

JANELA, ANÁLISE FREQUENCIAL E PARÂMETROS DERIVADOS: POTÊNCIA RELATIVA β

Antes de realizar a análise frequencial, e para evitar erros na interpretação posterior das ondas devido a rupturas artificiais no traçado contínuo nas *epochs*, cada *epoch* é analisada de acordo com a janela de Blackman, a qual reduz as distorções relacionadas à contaminação por artefatos frequenciais criados pelas transições abruptas nos extremos de cada *epoch*.

Após digitalização do sinal e aplicada a função de janela de Blackman¹⁴, o mesmo pode ser tratado matematicamente através da análise de Fourier. Esta análise gera um espectro de frequências que corresponde a um simples histograma de amplitudes no domínio da frequência.

A melhor comparação para entender a análise de Fourier é comparar o EEG a uma luz branca que atravessa um prisma de cristal, criando um arco-íris (o espectro). Cada cor da luz representa uma frequência e a luminosidade das cores à amplitude em cada frequência.

Nos monitores clínicos, o EEG é decomposto em seu espectro frequencial através da transformada rápida de Fourier (FFT) de Cooley e Tukey ¹⁵. Este algoritmo permite um cálculo eficiente dos dados digitalizados e apresenta-se graficamente como um histograma de potência no domínio da frequência, sendo descartado o espectro de fase. A análise quantitativa do sinal obtido por meio da FFT permite identificar alguns padrões genéricos, denominadas bandas, em que cada uma delas é definida por uma faixa de frequências: $\delta = 0,5-3,5$ Hz, $\theta = 3,5-7,0$ Hz, $\alpha = 7,0-13,0$ Hz, $\beta = 13,0-30,0$ Hz e $\beta_2 = 30,0-50,0$ Hz.

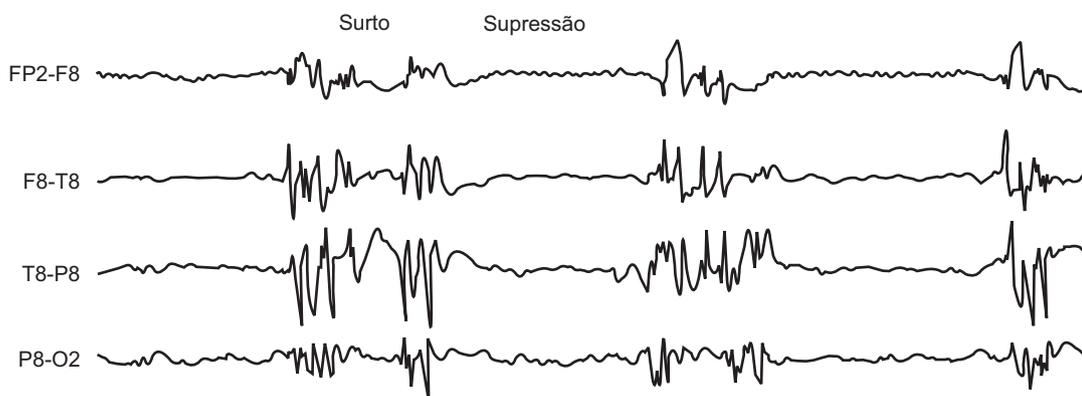


Figura 2 – Presença de Surto-Supressão.

Do espectro de potência vários parâmetros podem ser derivados: amplitude ou potência total, amplitude ou potência relativa de bandas, frequência da potência de pico, frequência de borda espectral 50%, frequência de borda espectral 95% e quociente delta aumentado. Existem outros parâmetros que combinam a análise temporal com a frequencial, como a frequência espectral limite compensada com surtos de supressão [BcSEF = (1-BSR/100)]³.

POTÊNCIA β RELATIVA

O parâmetro de análise frequencial que utiliza o BIS é a taxa relativa β, a qual é definida como $\log(P_{30-47\text{ Hz}}/P_{11-20\text{ Hz}})$, ou seja, o logaritmo do quociente entre as somas de energias espectrais (amplitude de onda expressa na forma de voltagem ao quadrado) das bandas de frequências. Assim, temos uma banda de baixa frequência (11-20 Hz), que está incluída dentro de dois espectros clássicos: α e β e outra de alta frequência, incluída dentro do espectro β₂.

ANÁLISE BISPECTRAL E PARÂMETROS DERIVADOS: SYNCHFASTSLOW

A análise bispectral incorpora informação sobre a fase relativa ao início da *epoch* considerada, das diferentes frequências obtidas (Figura 3). O bispectro mede a correlação de fase das ondas obtidas pela análise de Fourier entre as diferentes frequências. Em um modelo simplista, quanto maior o grau de acoplamento de fase, menor será o número de neurônios “marca-passo”. A análise bispectral permite suprimir as fontes gaussianas de ruído, aumentando a relação sinal/ruído, podendo identificar situações não lineares importantes no

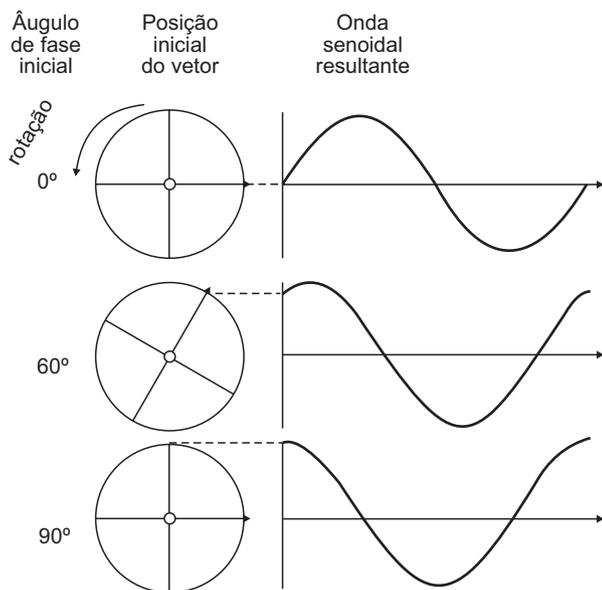


Figura 3 – Mudanças no Ângulo de Fase.

processo de geração do sinal. O bispectro é calculado multiplicando três valores espectrais complexos (cada valor espectral complexo inclui informação da frequência, amplitude e fase), o valor espectral das frequências primárias f_1 e f_2 pelo valor espectral da frequência de modulação (f_1+f_2). Este produto é o ponto mais importante da análise bispectral: se em cada frequência do tripé (f_1 , f_2 e f_1+f_2) a amplitude espectral é grande (existe alguma onda sinusoidal para esta frequência) e se os ângulos de fase para cada uma das três frequências consideradas estão alinhados, o produto final será grande (Figura 4A). Ao contrário, se um dos componentes sinusoidais é pequeno ou está ausente ou se os ângulos de fase não estão alinhados, o produto será pequeno (Figura 4B)¹⁶.

O único conjunto de combinações de frequências para o cálculo do bispectro é um espaço em cunha (triangular e sombreado na Figura 4) de frequência frente a frequência. As possíveis combinações fora desta cunha triangular não são necessárias ao cálculo devido à simetria [$B(f_1, f_2) = B(f_2, f_1)$]. Além disso, uma gama de possíveis frequências de modulação (f_1+f_2) está limitada a frequências menores ou iguais à metade da frequência de amostragem.

O bispectro é expressado em microvolts ao cubo (μV^3) já que se trata do produto de três ondas sinusoidais, cada uma com uma amplitude em microvolts. Um valor derivado do bispectro é a bicoerência, a qual varia numericamente de 0 a 1 proporcionalmente ao grau de acoplamento de fase na frequência do tripé considerado.

SYNCHFASTSLOW

O BIS utiliza como parâmetro derivado da análise bispectral a sincronização rápido/lenta, que é o logaritmo do quociente entre a soma de todos os picos de bispectro na banda de 0,5 a 47 Hz e a soma do bispectro na banda de 40 a 47 Hz.

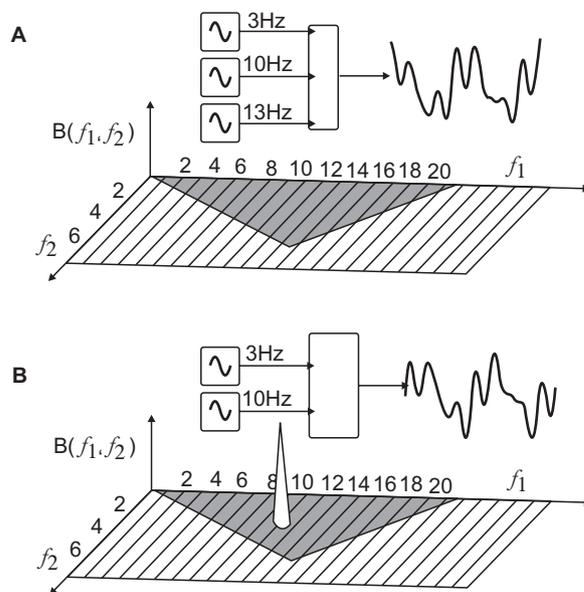


Figura 4 – Produto Final dos Ângulos de Fase.

ANÁLISE PONDERADA DE SUBPARÂMETROS

O número BIS é obtido da análise ponderada de quatro subparâmetros: taxa de supressão de surtos, supressão QUAZI, potência relativa beta e sincronização rápido/lenta, onde se aplica um modelo estatístico multivariado utilizando uma função não linear^{17,18}.

A particular utilização de vários subparâmetros na geração do BIS foi derivada empiricamente de uma base de dados, acumulados prospectivamente, de EEG e escalas de sedação em que se utilizou uma grande variedade de protocolos anestésicos.

Cada um deste subparâmetros apresenta maior ou menor influência na geração do BIS (Figura 5), a depender das variações na atividade elétrica captada pelo eletrodo explorador. Assim, temos:

1. Sincronização rápido/lenta – correlaciona-se melhor com as respostas durante uma sedação moderada ou anestesia superficial. Este parâmetro também se correlaciona bem com os estados de ativação do EEG (fase de excitação) e durante os níveis cirúrgicos de hipnose.
2. Potência beta relativa – este parâmetro é mais importante para o algoritmo de cálculo do BIS durante a sedação superficial.
3. Supressão de surtos e supressão QUAZI – detectam anestesia profunda.

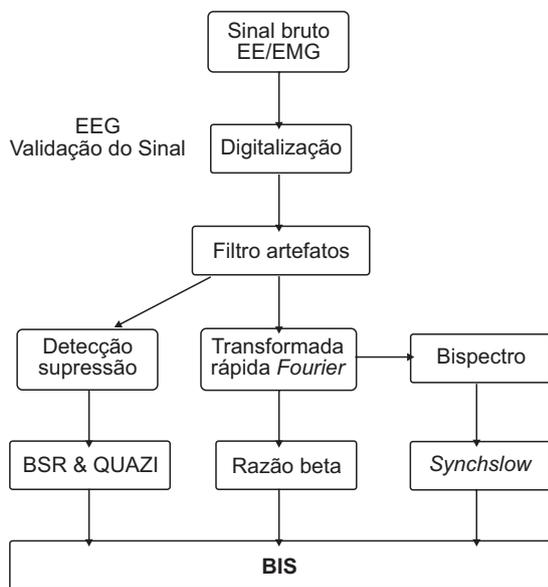


Figura 5 – Subparâmetros Geradores do BIS.

CÁLCULO DO TEMPO DE RESPOSTA DO BIS DELAY TIME

O BIS é recalculado internamente a cada 0,5 segundo, usando um intervalo de dois segundos com uma sobreposição de 75%. O valor mostrado na tela é atualizado a cada segundo. O BIS usa uma janela interna de mudança com duração de 15 segundos (Figura 6). Assim, o tempo médio para o cálculo de resposta do BIS é a metade desta, ou seja, 7,5 segundos, podendo ser calculado da seguinte forma:

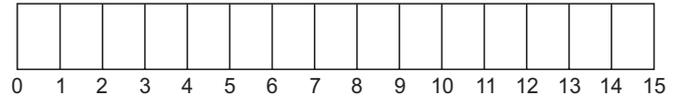


Figura 6 – Representação Esquemática da Janela Interna.

Fazendo o somatório dos n termos relacionados a uma progressão aritmética, temos:

$$S_n = [(a_1 + a_n) \cdot n] / 2,$$

Sendo:

- n = número de termos = 16,
- a₁ = primeiro termo = zero,
- a_n = a₁₆ = último termo = 15

Salientando-se que os termos correspondem aos segundos decorridos. Assim, temos:

$$S_{16} = [(0 + 15) \cdot 16] / 2 \rightarrow S_{16} = 120$$

Contudo, a análise deverá ser feita pela média. Assim, como temos 16 termos, a média será:

$$S_{16}/16 = 120/16 \rightarrow S_{16}/16 = 7,5 \text{ segundos}$$

A partir das últimas versões do BIS, desenvolveu-se uma escala a qual correlaciona o índice bispectral com o grau de sedação/hipnose (Tabela I).

Tabela I – BIS e Correlação Clínica

BIS	Grau sedação
90-100	Desperto
70-90	Sedação leve a moderada
60-70	Anestesia superficial
45-60	Anestesia adequada
0-45	Anestesia profunda

OUTRAS VARIÁVEIS PROCESSADAS

1. Eletromiografia – a avaliação da atividade eletromiográfica é feita em uma faixa de frequência de 70 a 110 Hz. Esta atividade eletromiográfica é matematicamente transformada em potência eletromiográfica através da utilização da raiz média quadrática (RMS).

A variável potência eletromiográfica é calculada como a soma de todas as RMS, no intervalo citado (70-110 Hz), normalizado para 0,01 μ VRMS e expressado em decibel (dB). Por exemplo:

$$\text{Se RMS (70-110 Hz)} = 1 \mu\text{V};$$

$$\text{pEMG} = 20 * \log (1/0.01) = 40 \text{ dB}.$$

O intervalo de visualização, mostrado em um gráfico de barra, está entre 30 e 55 dB. É um parâmetro importante, pois mensura a atividade elétrica no núcleo do nervo facial (região bulbo-pontina). Durante anestesia geral, normalmente, os valores situam-se abaixo de 30 dB.

- Matriz espectral de densidade (DAS) – corresponde à densidade de potência no domínio da frequência, esta variando de 0 a 30 Hz. O número que representa o limite da borda espectral apresenta a frequência abaixo da qual 95% da potência total do EEG se encontra (Figura 7). A análise das mudanças nas densidades espectrais mostra variações na adequação anestésica mesmo que o BIS não varie. Percentuais elevados de densidade espectral próximos à borda (SEF 95%) indicam mudanças iminentes na adequação anestésica.
- Suavização de tendências BIS – as versões atuais apresentam três possibilidades de suavização de tendências, as quais são obtidas através das médias móveis simples¹⁹. Esta técnica consiste em calcular a média aritmética das r observações mais recentes (M_t).

Assim, M_t é uma estimativa que não leva em conta as observações mais antigas, o que é razoável devido ao fato do parâmetro variar suavemente com o tempo. O nome média móvel é utilizado porque, a cada período, a observação é substituída pela mais recente, calculando-se uma média nova.

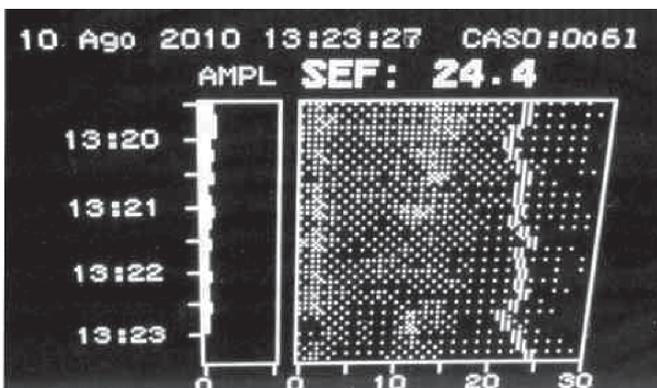


Figura 7 – SEF 95% e Densidade Espectral.

POSSIBILIDADES DE SUAUIZÃO

- 10 segundos – proporciona uma acrescida resposta a alterações de estado, tais como indução e despertar.
- 15 segundos – intermediário.
- 30 segundos – proporciona uma tendência mais suave, com menor variabilidade e sensibilidade a artefatos.

Visão global dos parâmetros derivados do EEG (Figura 8).

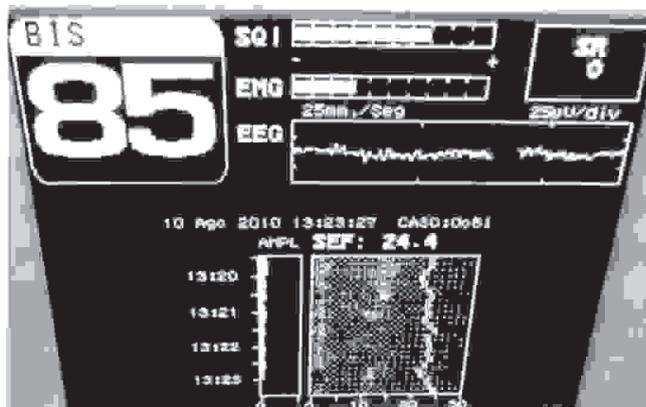


Figura 8 – Visão Global do Parâmetros Eletroencefalográficos: BIS, SEF 95%, Taxa de Supressão (SR) e EMG.

BIS BILATERAL

O BIS bilateral mostra uma importante inovação em relação à análise espectral, já que quantifica outro parâmetro automaticamente: assimetria. Esta é significativa quando apresenta valores relativos maiores que 50% em amplitudes, frequências ou ambas e tem sido correlacionadas com quadros neuropatológicos (Figura 9).

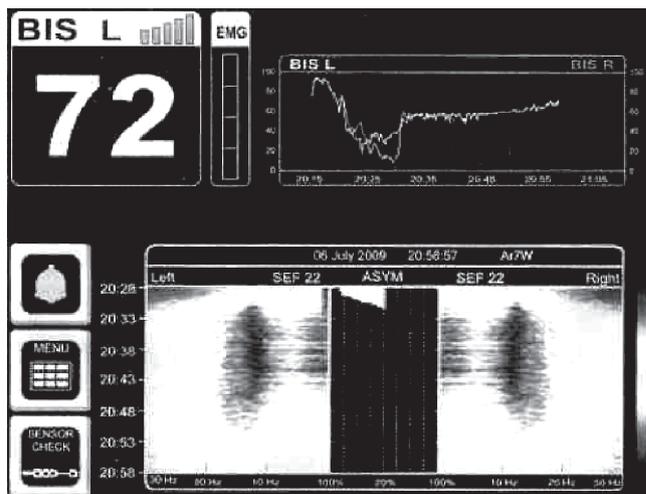


Figura 9 – BIS Bilateral e Presença de Assimetria à Esquerda.

CONCLUSÃO

A correta interpretação dos parâmetros do EEG proporciona maior segurança da tomada de decisões, não somente relacionado ao despertar, cujas consequências podem resultar em síndrome do estresse pós-traumático, mas também devido ao fato de anestésias com valores de BIS muito baixos resultarem em desfechos negativos²⁰.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Guedel AE – Inalation Anaesthesia: A fundamental Guide, 1st Edition, New York, The Macmillian Company, 1937;1-12.
- Rees GJ, Gray TC – Methyl-N-Propil Ether. *Br J Anaesth*, 1950;22:83-91.
- Rampill IJ – A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 1998;89:980-1002.
- Johansen JW – Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006;20:81-99.
- Shannon CE, Weaver W – The Mathematical Theory of Communication. Urbana, University of Illinois Press, 1962.
- Silva FL, Niedermeyer E – Electroencephalography, 4th Edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999;781-796.
- McEwen J, Anderson GB – Modelling the stationarity and Gaussianity of spontaneous electroencephalographic activity. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1975;22:361-369.
- Bickford RG – Automatic electroencephalographic control of general anesthesia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1950;2:93-96.
- Arom KV, Cohen DE, Strobl FT – Effect of intraoperative intervention on neurologic outcome based on electroencephalographic monitoring during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1989;48:476-483.
- Hjorth B – EEG analysis based on time domain properties. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1970;29:306-310.
- Gregory TK, Pettus DC – An electroencephalographic processing algorithm specifically intended for analysis of cerebral electrical activity. *J Clin Monit*, 1986;2:190-197.
- Rampil IJ, Laster MJ – No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology*, 1992;77:920-925.
- Rampil IJ, Weiskopf RB, Brown JG et al. – I653 and isoflurane produce similar dose-related changes in the electroencephalogram of pigs. *Anesthesiology*, 1986;69:298-302.
- Diniz PSR, Da Silva EAB, Netto SL – Processamento Digital de Sinais, 1^a Edição, São Paulo, Bookman, 2002;196-255.
- Cooley JW, Tukey JW – An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. *Math Computation*, 1965;19:297-301.
- Proakis JG, Rader CM, Ling F, Nikias CL – Signal analysis with higher order spectra, *Advanced Digital Signal Processing*, 1^a Edition, New York, Macmillan, 1992;550-89.
- Rosow C, Manberg PJ – Bispectral index monitoring. *Anesth Clin North Am*, 1998;2:89-107.
- Sigl JC, Chamoun NG – An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit*, 1994;10:392-404.
- Morettin PA, Toloí CMC – Análise de Séries Temporais, 1^a Edição, São Paulo, Edgard Blücher LTDA, 2004;87-108.
- Monk TG, Weldon BC – Anesthetic depth is a predictor of mortality. *Anesthesiology*, 2010;112:1070-1072.