UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

CLASSIFICAÇÃO DE ELETROENCEFALOGRAMAS EPILÉTICOS EM ESTADO DE REPOUSO COM APLICAÇÃO DE CLASSIFICADORES LINEARES E UM ATRIBUTO DERIVADO DA DENSIDADE ESPECTRAL DE POTÊNCIA

JOSÉ DE SANTANA FIEL

DM: 43/2019

UFPA / ITEC / PPGEE
Campus Universitário do Guamá
Belém-Pará-Brasil
2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

JOSÉ DE SANTANA FIEL

CLASSIFICAÇÃO DE ELETROENCEFALOGRAMAS EPILÉTICOS EM ESTADO DE REPOUSO COM APLICAÇÃO DE CLASSIFICADORES LINEARES E UM ATRIBUTO DERIVADO DA DENSIDADE ESPECTRAL DE POTÊNCIA

DM: 43/2019

Dissertação submetida à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da UFPA para a obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Elétrica na área de Telecomunicações.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Pereira Júnior

UFPA / ITEC / PPGEE
Campus Universitário do Guamá
Belém-Pará-Brasil

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F452c Fiel, José de Santana
Classificação de eletroencefalogramas epiléticos em estado de repouso com aplicação de classificadores lineares e um atributo derivado da densidade espectral de potência / José de Santana Fiel. — 2019.
98 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Antônio Pereira Júnior
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, Instituto de Tecnologia, Universidade Federal do Pará, Belém, 2019.

1. Aprendizado de máquina. 2. Eletroencefalografia. 3. Epilepsia. 4. Debiased weighted phase-lag index. 5. Densidade espectral de potência. I. Título.

CDD 621.3822

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

"CLASSIFICAÇÃO DE ELETROENCEFALOGRAMAS EPILÉTICOS EM ESTADO DE REPOUSO COM APLICAÇÃO DE CLASSIFICADORES LINEARES E UM ATRIBUTO DERIVADO DA DENSIDADE ESPECTRAL DE POTÊNCIA"

AUTOR: JOSÉ DE SANTANA FIEL

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA À BANCA EXAMINADORA APROVADA PELO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA, SENDO JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA ELÉTRICA NA ÁREA DE TELECOMUNICAÇÕES.

APROVADA EM: 04/12/2019

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Antônio Pereira Júnior
(Orientador – PPGEE/UFPA)

Prof.ª Dr.ª Adriana Rosa Garcez Castro
(Avaliadora Interna – PPGEE/UFPA)

Prof. Dr. Antônio da Silva Silveira
(Avaliador Interno – PPGEE/UFPA)

Prof.ª Dr.ª Valquíria Gusmão Macedo
(Avaliadora Externa ao Programa – FEEB/UFPA)

VISTO:

Prof.ª Dr.ª Maria Emília de Lima Tostes
(Coordenadora do PPGEE/ITEC/UFPA)

À minha família

Agradecimentos

Aos meus pais, Helena de Santana Fiel e Raimundo Pompeu Fiel, por lutarem diariamente durante décadas, para me proporcionar a oportunidade de me dedicar integralmente aos estudos. Agradeço por todo amor, carinho, apoio, investimento e compreensão incondicionais.

Aos meus irmãos por todos os momentos de alegria que me proporcionaram e pela confiança em mim depositada.

Ao meu orientador, professor Antônio Pereira Júnior, pelo empenho e dedicação com que conduziu este trabalho, pelas orientações acadêmicas e pelos momentos de compartilhamento de experiências e conhecimentos.

Agradecimentos especiais são direcionados à Eline Melo, grande profissional e amiga querida que participou de todas as etapas deste trabalho, desde a coleta dos dados a revisão de parte desse texto.

Aos amigos do LAPS, Raphael Navegantes, Luan Gonçalves, Camilo Gonçalves, Charles Ferreira, Rodrigo Milhomens, Weverson Nascimento, Priscila Resque, pelos momentos de descontração no laboratório, pelas muitas experiências trocadas e pela amizade.

À Jéssica Gama, por todas as contribuições para melhoria do texto. Agradeço à Thaynara Tavares, pela ajuda na redação dos artigos e pelo otimismo inabalável.

Agradecimentos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro ao longo do programa.

Por fim, agradeço ao grupo de voluntários, sem o qual este trabalho não existiria.

"Space around me where my soul can breathe
I've got body that my mind can leave
Nothing else matters, I don't care what I miss
Company's okay
Solitude is bliss
There's a party in my head and no one is invited
And you will never come close to how I feel"
Solitude Is Bliss, Tame Impala

Resumo

Milhões de brasileiros são afetados pela epilepsia e o acesso ao diagnóstico precoce é crucial para o seu tratamento adequado. No entanto, o diagnóstico de epilepsia depende da avaliação de registros eletroencefalográficos (EEG) de longa duração realizados por profissionais treinados, transformando-o em um processo oneroso que não está imediatamente disponível para muitos pacientes no Brasil. Assim, o presente trabalho propõe uma metodologia para a classificação automática do EEG de indivíduos epiléticos, que utiliza registros de EEG de curta duração obtidos com o paciente em repouso. O sistema é baseado em algoritmos de aprendizado de máquina que usam um atributo extraído da densidade espectral de potência dos sinais de EEG. Esse atributo é uma estimativa da conectividade funcional entre os pares de canais de EEG e é chamado *debiased weighted phase-lag index* (dWPLI). Os algoritmos de classificação foram análise discriminante linear (LDA) e máquinas de vetores de suporte (SVM). Os sinais de EEG foram adquiridos durante o estado interictal, isto é, entre convulsões e não tinham atividade epileptiforme. Registros EEG 11 pacientes epiléticos e 7 indivíduos saudáveis foram utilizados para avaliar o desempenho do método proposto. Ambos os algoritmos atingiram seu desempenho máximo de classificação, 100 % de precisão e área sob a curva de característica de operação do receptor (AUROC), quando um vetor de característica com 190 atributos foi usado como entrada. Os resultados mostram a eficácia do sistema proposto, dado seu alto desempenho de classificação.

Palavras-chave: aprendizado de máquina. debiased weighted phase-lag index. densidade espectral de potência. eletroencefalografia. epilepsia.

Abstract

Millions of Brazilians are affected with epilepsy and the access to early diagnosis is crucial for their adequate treatment. However, epilepsy diagnosis depends on the evaluation of long-duration electroencephalographic (EEG) recordings performed by trained professionals, turning it in a time-consuming process which is not readily available for many patients. Thus, the present work proposes a methodology for automatic EEG classification of epileptic subjects which uses short-duration EEG recordings obtained with the patient at rest. The system is based on machine learning algorithms that use an attribute extracted from the power spectral density of EEG signals. This attribute is an estimate of functional connectivity between EEG channel pairs and is called *debiased weighted phase-lag index*. The classification algorithms were linear discriminant analysis (LDA) and support vector machines (SVM). EEG signs were acquired during the interictal state, i.e., between seizures and had no epileptiform activity. Recordings of 11 epileptic patients and 7 healthy subjects were used to evaluate the method's performance. Both algorithms reached their maximum classification performances, 100 % accuracy and area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve, when a feature vector with 190 attributes was used as input. The results show the efficacy of the proposed system, given its high classification performance.

Keywords: debiased weighted phase-lag index. electroencephalography. epilepsy. machine learning. power spectral density.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Prevalência de epilepsia e neurocisticercose na América Latina. A NCC é a principal causa de epilepsia adquirida durante a vida em países em desenvolvimento 18

Figura 2 – Distribuição de especialistas em epilepsia por região de acordo com o sítio da LBE. (A) Número de especialistas cadastrados por habitantes. A maior concentração fica na região Centro-oeste brasileira. (B) Já a maior concentração de especialistas por km^2 é encontrada na região Sudeste. A região Norte apresenta a menor densidade de especialista em ambos os casos. 23

Figura 3 – Exemplo de frequências típicas do EEG para um sujeito sem transtornos neurológicos. 28

Figura 4 – Resposta em frequência de um filtro FIR projetado com a *toolbox* EEGLAB. As linhas verticais em vermelho indicam as frequências de corte (30 e 50 Hz). (A) O ganho de amplitude é unitário (0 dB) e (B) a fase é linear para a faixa de frequência de interesse. 33

Figura 5 – (A) Ilustração do viés na estimativa do periodograma e os efeitos do janelamento, usando um sinal senoidal de 10 Hz como exemplo. Teoricamente, um sinal infinito (a) fornece um espectro ideal com picos de largura infinitesimal para cada frequência (b). Na prática, o periodograma de sinais de duração finita (d) é um estimador espectral impreciso (enviesado) e ruidoso (variável) (e), com múltiplos picos causados pela descontinuidade imposta pela duração finita dos dados (c). O janelamento reduz o viés multiplicando os dados com janelas que suavizam as descontinuidades (f) nos limites dos dados (g). Fazendo isso, o janelamento reduz o viés pela diminuição da potência dos lobos laterais do espectro (h). (B) Um esquema da estimação espectral usando *multitapering*, que é obtido pela média dos espectros fornecidos por várias janelas distintas, calculados usando um conjunto de funções ortogonais. (C) Comparação entre estimativas espectrais para um sinal de EEG ruidoso com pico em 10 Hz. O espectro obtido com *multitapering* e mais suave e preciso que os outros dois métodos. 34

Figura 6 – Versão simplificada das etapas do ICA aplicada aos eletrodos $x_1(t)$ e $x_2(t)$. O objetivo do ICA é encontrar as fontes neuronais reais $s_1(t)$ e $s_2(t)$. (1) Os sinais neuronais captados pelos eletrodos são modificados pelos coeficientes misturadores (a_{ij}) através de combinações lineares das fontes neuronais. (2) O ICA pode ser usado para recuperar as fontes independentes a partir de estimativas das fontes e dos coeficientes de mistura. 37
Figura 7 – Características espaciais de componentes independentes para registros com 25 e 30 eletrodos, obtidas com EEGLAB. As características dos artefatos quase não variam com o aumento do número de eletrodos. . . 38
Figura 8 – Exemplos de sinais da base de dados disponibilizada pela Universidade de Bonn. O banco de dados é composto por três categorias: normal (de pessoas sem epilepsia), epiléptico interictal e epiléptico ictal. Os sinais de sujeitos sem epilepsia foram registrados de eletrodos no escalpo. Já os sinais sujeitos epilépticos foram registrados com eletrodos intracranianos, portanto, de forma invasiva. 40
Figura 9 – Metodologia empregada para classificação de EEG a partir de atributos estatísticos dos coeficientes da TDW. (A) Os sinais são filtrados em 6 sub bandas diferentes. (B) Cada sinal x[n] gera 6 sub sinais dos quais são extraídos 3 atributos atributos estatísticos para classificação. 41
Figura 10 – (A) Metodologia empregada para classificação binária de EEG usando VMD e RF. Esse processo inclui várias etapas de estimação de parâmetros estatísticos na extração de atributos e (B) na estrutura do classificador RF. 42
Figura 11 – Metodologia empregada para classificação ternária de EEG. O sinal é decomposto em uma faixa de alta frequência (j=1) e outra de baixa frequência (j=J). Então, as sub bandas são somadas de forma cumulativa. Para os k vizinhos mais próximos, estima-se a entropia multi-escalar usada como atributo de entrada do classificador SVM. 44
Figura 12 – Metodologia empregada para classificação de EEG epilépticos usando *deep learning*. 45
Figura 13 – Etapas para cálculo do PLI entre dois sinais. (A) O sinal é divido em 4 épocas (janelas de tempo) de curta duração. (B) As transformadas discretas de Fourier X(k) e Y(k) são estimadas. O espectro cruzado dos sinais, Sxy(k), é computado. Sxy(k) é um vetor complexo, isto é, possui parte real e imaginária. (C) Os procedimentos (A) e (B) são repetidos para todas as épocas, resultando em um vetor complexo para cada época. (D) Somente o sinal da parte imaginária do vetores complexos é usado para obtenção do PLI. 50

Figura 14 – PLI e sua derivação WPLI. Espectro cruzado (A) sem e (B) com ruído causado pelo volume de condução. O ruído faz o vetor resultante rotacionar em direção ao eixo real. (C) Os pesos do PLI são iguais para todo o espectro e atribui o valor +1 para o avanço de fase (em azul) ou −1 para o atraso de fase (em vermelho). (D) O WPLI pondera o PLI pela magnitude de cada componente imaginária do espectro cruzado. . 51
Figura 15 – Conceito de classificação com SVM para duas classes. O hiperplano ótimo é definido pelos pontos x sobre $x^T\beta + \beta_0 = 0$. Esses pontos são estimados com o intuito de maximizar as margens (M), o que assegura maior robustez na separação das classes. A formulação do SVM pode permitir que alguns pontos sejam classificados de forma equivocada e ultrapassem a fronteira de decisão, desde que o total de ultrapassagens ($\sum \hat{\xi}_j$) seja limitado. 53
Figura 16 – Aplicação do classificador para duas classes com distribuições normais. O classificador separa as classes com base em um novo eixo definido por $x^T\beta + \beta_0 = 0$ (linha sólida). A linha pontilhada indica a mediana entre os centro de massas das classes k e l, que, nesse exemplo, não representa uma boa fronteira de decisão, já que ela não minimiza a sobreposição entre as classes. Em contrapartida, o LDA (linha sólida) otimiza a separação minimizando a sobreposição entre as classes. . . . 56
Figura 17 – Visão lateral e transversal superior da distribuição dos eletrodos no escalpo de um indivíduo, segundo o sistema 10-20. As rótulos dos eletrodos são definidas de acordo com a proximidade da região cortical e o hemisfério (ímpar para o esquerdo e par para o direito) na qual o eletrodo está posicionado. 59
Figura 18 – Modelo experimental proposto. Inicialmente, (A) os sinais de EEG são coletados dos participantes. Em seguida, (B) os sinais são pré-processados para eliminação de artefatos. (C) A partir do espectro de potência, a sincronização entre os canais é estimada e os atributos são extraídos. Finalmente, (D) um classificador linear verifica a que classe o sujeito pertence com base nos atributos selecionados. 64
Figura 19 – Matriz de conectividade com as médias do dWPLI para os grupos controle e experimental na faixa de frequência θ. As cores quentes indicam maior sincronização entre os canais. 66
Figura 20 – Organização topográfica da CF entre os canais, na banda θ, avaliada com o dWPLI, para 20 % das conexões mais fortes. O grupo RE possui a maioria das conexões com alta sincronia. A sincronia ficou entre 0,6 e 0,8. 67

Figura 21 – Matriz de conectividade com as médias do dWPLI para os grupos controle e experimental, para a banda α. As cores quentes indicam maior sincronização entre os canais. 68
Figura 22 – Organização topográfica da CF avaliada com o dWPLI na banda α para 20 % das conexões mais fortes. O grupo HC possui um número maior eletrodos com alta sincronia. Nesse caso, a sincronia ficou entre 0,8 e 1,0. 69
Figura 23 – Matriz de conectividade com as médias do dWPLI para os grupos controle e experimental, para a banda para a banda β. 70
Figura 24 – Organização topográfica da CF avaliada com o dWPLI para a banda β (somente 20 % das conexões mais fortes são exibidas). A sincronia para os dois grupos atingiu valores intermediários (entre 0,4–0,6). Novamente, o grupo RE possui um número maior de conexões com sincronia mais elevada. 71
Figura 25 – Regiões incluídas como atributos para os classificadores. 72
Figura 26 – Desempenho dos classificadores em função do número de atributos de entrada usados para a classificação na banda θ. 74
Figura 27 – Desempenho dos classificadores em função dos atributos usados para a banda α. 76
Figura 28 – Desempenho dos classificadores em função dos atributos usados para a banda β. 78

Lista de tabelas

Tabela 1 – Custos dos procedimentos de finalidade diagnóstica. 21
Tabela 2 – Número de especialistas em epilepsia cadastrados no sítio eletrônico da LBE por região geopolítica no Brasil. 22
Tabela 3 – Faixas de frequência do EEG e suas características. 28
Tabela 4 – Estado da arte para classificação binária e ternária de sinais de EEG de pacientes epilépticos e de sujeitos normais. 39
Tabela 5 – Detalhes clínicos dos participantes do grupo experimental. 58
Tabela 6 – Faixas de frequência de interesse. 60
Tabela 7 – Organização das amostras. 62
Tabela 8 – Divisão das amostras para validação cruzada. 62
Tabela 9 – Redes funcionais adotadas e seus atributos. 72
Tabela 10 – Desempenho dos classificadores em função dos atributos usados para a banda θ. 74
Tabela 11 – Desempenho dos classificadores em função dos atributos usados para a banda α. 76
Tabela 12 – Desempenho dos classificadores em função dos atributos usados para a banda β. 78
Tabela 13 – Tempo de treinamento médio para as topologias usadas. 80
Tabela 14 – Tempo de execução das etapas de processamento do protocolo proposto. 81

Lista de abreviaturas e siglas

AR	Autorregressivo
AUROC	*Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*
BEST	*Biomarkers, Endpoints, and other Tools*
CE	Conectividade Efetiva
CF	Conectividade Funcional
CG	Causalidade de Granger
dWPLI	*Debiased Weighted Phase Lag Index*
ECG	Eletrocardiograma
EDF	*European Data Format*
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
ELT	Epilepsia do Lobo Temporal
EOG	Eletro-oculograma
FFT	*Fast Fourier Transform*
FIR	*Finite-duration Impulse Response*
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
HC	*Health Control*
Hz	Hertz
μV	microvolts
ICA	*Independent Component Analysis*
KNN	*k-Nearst Neighbors*
LAPS	Laboratório de Processamento de Sinais
LBE	Liga Brasileira de Epilepsia

LDA	*Linear Discriminant Analysis*
MEG	Magnetoencefalograma
NB	*Naïve Bayes*
NCC	Neurocisticercose
PLI	*Phase-Lag Index*
RE	*Refractory Epilepsy*
RF	*Random Forest*
RMP	Rede de Modo Padrão
SUS	Sistema Único de Saúde
SVM	*Support Vector Machine*
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TDW	Transformada Discreta de *Wavelet*
TFD	Transformada de Fourier Discreta
TFTD	Transformada de Fourier no Tempo Discreto
UFPA	Universidade Federal do Pará
VEEG	Vídeo-EEG
VMD	*Variational Mode Decomposition*
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo
WPLI	*Weighted Phase Lag Index*

Sumário

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS . . . 18
1.1 Motivação . . . 18
1.2 Justificativa . . . 22
1.3 Objetivos do Trabalho . . . 25
1.3.1 Objetivo Geral . . . 25
1.3.2 Objetivos Específicos . . . 25
1.4 Estrutura da Dissertação . . . 25

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA . . . 27
2.1 Origem e Aplicação dos Sinais de EEG . . . 27
2.2 Definição de Epilepsia . . . 29
2.3 Redes Neuronais e Conectividade Funcional . . . 30
2.4 Pré-Processamento dos Sinais de EEG . . . 32
2.4.1 Filtragem dos Sinais . . . 32
2.4.2 Análise de Componentes Independentes (ICA) . . . 35
2.5 Trabalhos Correlatos . . . 38

3 MÉTODOS . . . 47
3.1 Índices de Sincronização de Fase . . . 47
3.2 Classificadores Lineares . . . 52
3.2.1 Support Vector Machines . . . 52
3.2.2 Linear Discriminant Analysis (LDA) . . . 54
3.3 Base de Dados Usada . . . 56
3.3.1 Participantes . . . 57
3.4 Aquisição de Sinais . . . 57
3.5 Pré-processamento dos Sinais . . . 59
3.6 Análise de Conectividade Funcional . . . 60
3.7 Medidas de Desempenho para Classificadores . . . 60
3.8 Amostras Usadas . . . 61
3.9 Modelo Experimental Proposto . . . 63

4 RESULTADOS . . . 65
4.1 Matrizes de Conectividade . . . 65
4.1.1 Banda θ . . . 65
4.1.2 Banda α . . . 67
4.1.3 Banda β . . . 69

4.2 **Desempenho dos Classificadores** **71**
4.2.1 Banda θ 72
4.2.2 Banda α 75
4.2.3 Banda β 77
4.3 **Tempo de Treinamento e Execução** **79**

5 **CONCLUSÕES** **82**
5.1 **Trabalhos Futuros** **82**
5.2 **Trabalho Publicado** **83**

REFERÊNCIAS **84**

ANEXOS **90**

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) **91**

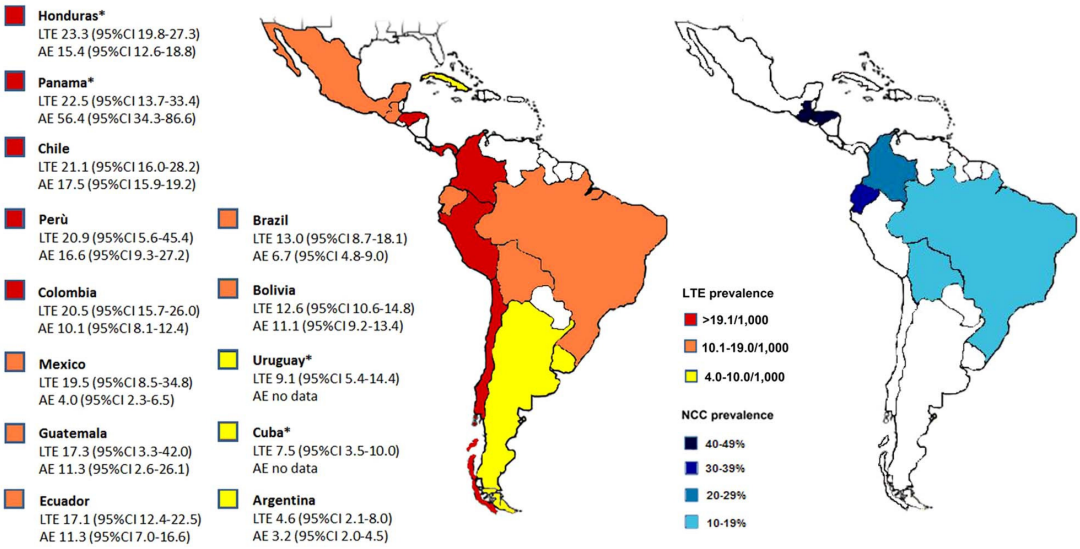
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA **94**

1 Considerações Iniciais

1.1 Motivação

A epilepsia é uma doença neurológica mundialmente comum. No entanto, há uma concentração maior de pacientes em países em desenvolvimento, que somam 85 % do total de casos, apesar desse grupo de países possuir apenas metade da população mundial (MEYER et al., 2010). O acesso ao diagnóstico e tratamento nesses países é geralmente limitado, sobretudo em áreas rurais, e a maioria dos pacientes não recebe o tratamento adequado (NICOLETTI et al., 2018). Enquanto a prevalência de epilepsia do lobo temporal (ELT) em países desenvolvidos é de 5,8/1.000 habitantes, no Brasil pode alcançar até 18,1/1.000 habitantes, sendo as áreas rurais as mais afetadas (BRUNO et al., 2013). A Fig. 1 ilustra a prevalência de epilepsia e neurocisticercose (NCC) na América Latina. A NCC é uma condição causada pela presença de larvas do *Taenia solium* no sistema nervoso central e é uma das principais causas de epilepsia em países em desenvolvimento (BRUNO et al., 2013).

Figura 1 – Prevalência de epilepsia e neurocisticercose na América Latina. A NCC é a principal causa de epilepsia adquirida durante a vida em países em desenvolvimento



Fonte: Bruno et al. (2013)

Abreviações: LTE=lifetime epilepsy, AE=active epilepsy.

No Brasil, o Ministério da Saúde por meio da Portaria Nº 17 [1], de 21 de Junho de 2018, define o EEG como principal exame complementar no auxílio ao diagnóstico de epilepsia. Com o exame de EEG é possível identificar o tipo e a localização da atividade epileptiforme, além de orientar na classificação da síndrome epiléptica e na definição da eventual terapia farmacológica. A análise especializada do EEG por neurofisiologistas, portanto, é fundamental para classificação do tipo de crise e da síndrome epiléptica do paciente, contribuindo para o aumento da eficácia do tratamento da epilepsia.

Durante a análise do EEG os profissionais podem identificar eventuais alterações nas ondas cerebrais dos pacientes. Os pacientes que necessitam de um diagnóstico diferencial são encaminhados para realização de um EEG de duração prolongada para aumentar as chances de registro do período ictal. O monitoramento do paciente durante a aquisição do EEG prolongado pode contar com o auxílio de uma câmera de vídeo, em um exame denominado vídeo-EEG (VEEG) (YOGARAJAH et al., 2009). O VEEG é um processo demorado e requer a participação de vários profissionais treinados e um ambiente clínico apropriado. Tal ambiente deve incluir aparelhos que permitam o monitoramento de pacientes em vigília, em sono, e durante a execução de tarefas corriqueiras, devendo ser confortável e preparado para evitar traumas e lesões durante as crises. Além disso, requer uma equipe técnica treinada para o atendimento de eventuais emergências (GHOUGASSIAN et al., 2004; CASCINO, 2002). As anotações sobre possíveis manifestações clínicas dos pacientes devem ser tomadas manualmente pelos profissionais envolvidos.

Segundo Mecarelli (2019), a exploração diagnóstica por VEEG de longa duração é usada para a identificação, diferenciação, classificação e caracterização de eventos ictais. Além disso, VEEG é o exame mais indicado quando o tratamento farmacológico não é efetivo na redução da frequência de crises epilépticas (MECARELLI, 2019). No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) recomenda a exploração diagnóstica pelo VEEG para monitorização de ocorrências de eventos epileptógenos ou crises epilépticas [2].

Diagnosticar corretamente sujeitos com epilepsia baseado em registros obtidos durante o período interictal continua sendo um desafio, dado que demanda o acompanhamento prolongado por equipes de profissionais capacitados. Além disso, o ambiente de coleta deve ser adequado para evitar qualquer desconforto ou mesmo acidentes durante o período de acompanhamento. Assim, obter um método capaz de extrair diferenças relevantes entre os grupos é fundamental para o diagnóstico da epilepsia.

Os recentes avanços no entendimento dos mecanismos e das causas da epilepsia são de pouca utilidade se seu diagnóstico não for preciso. O erro no diagnóstico clínico de epilepsia ainda é considerado muito elevado. Uma revisão sistemática baseada em 28

[1] Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/junho/28/Portaria-Conjunta.pdf/>

[2] http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0211050091/12/2019

estudos conduzidos na Europa, América do Norte, Ásia e Oceania Xu et al. (2016) mostrou que a taxa de falsos positivos no diagnóstico de epilepsia varia consideravelmente com a região. A menor taxa de falsos positivos foi de 2 % e reportada em um estudo realizado na Irlanda do Norte e que incluiu 247 participantes, com apenas 5 participantes classificados como falso positivo. Em contrapartida, em um estudo realizado na Dinamarca, que incluiu 120 participantes (78 homens), a taxa de falso positivos foi de 71 %, a mais alta relatada pela revisão sistemática. Ainda segundo Xu et al. (2016), a alta variabilidade acontece por conta da falta de padronização do protocolo usado no diagnóstico, os critérios adotados para o diagnóstico e a experiência variada dos neurologistas.

A maior proporção de erro no diagnóstico é encontrada em centros não especializados no tratamento de epilepsia. Apesar disso, o erro no diagnóstico ficou em torno de 20 % em dois estudos conduzidos em centros especializados no Reino Unido (OTO, 2017). Outro estudo realizado no Reino Unido indicou que o erro no diagnóstico efetuado por clínicos gerais ou pediatras sem especialização em epilepsia foi 3,4 vezes maior que o erro obtido por especialistas em epilepsia (19,3 % contra 5,6 %) (LEACH et al., 2005). Em contrapartida, o mesmo estudo reporta que o diagnóstico realizado por neurologistas é mais confiável, com erro de diagnóstico sendo cometido em apenas 5,6 % dos casos.

O erro no diagnóstico impacta diretamente o prognóstico clínico dos pacientes (XU et al., 2016). Além disso, limitações no estilo de vida, diminuição da produtividade ou diminuição da empregabilidade e os efeitos colaterais das drogas antiepiléticas também afetam a vida desses pacientes (ALLERS et al., 2015). Do ponto de vista científico, a inclusão de pacientes diagnosticados de forma errônea pode contaminar os resultados das pesquisas sobre o tema, o que pode levar a resultados equivocados mesmo se existir revisão cega por pares.

Os custos financeiros para os órgãos públicos relacionados ao erro no diagnóstico também são elevados. Na Inglaterra e no País de Gales, o custo financeiro direto total estimado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* varia entre 159 e 230 milhões de dólares americanos (National Clinical Guideline Centre (UK), 2012). O custo direto leva em consideração consultas em centros de emergência, internações em hospitais, testes laboratoriais de rotina, consulta com especialistas, exames de imagem e EEG e a terapia com drogas antiepilépticas. Na Europa, o custo total estimado, incluindo 28 países, chega a 18,9 bilhões de dólares americanos, sendo metade desse valor custo direto (PUGLIATTI et al., 2007).

No Brasil, um estudo conduzido em um centro especializado em Salvador (Bahia) revelou que o custo médio anual por paciente associado ao diagnóstico e tratamento de epilepsia chegava a 84.549,84 reais (LINS et al., 2012). O estudo incluiu 87 participantes (39 mulheres) com idade média de 38,64 e 36,10 anos para homens e mulheres, respectivamente. Segundo os autores desse estudo, os medicamentos contribuíram para 74,87 % (62.462,45

reais) do total de custos. Já as consultas médicas de rotina representaram 4,11 % (3.480 reais) dos custos, ao passo que exames de diagnóstico (EEG, tomografia computadorizada, ressonância magnética e exames laboratoriais) contabilizaram quase 22 % (18.607,39 reais) dos custos.

O Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde [3] (DATASUS), órgão vinculado ao Ministério da Saúde, disponibiliza através do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) os custos associados ao exames usados para diagnóstico da epilepsia. A Tabela 1 exibe os custos desses procedimentos. A exploração diagnóstica por VEEG é o procedimento diagnóstico mais caro, custando 1.707,05 reais, ao passo que os exames de EEG são os mais baratos e custam apenas 25,00 reais.

Tabela 1 – Custos dos procedimentos de finalidade diagnóstica.

Exame	Complexidade	Custo por exame (R$)
Ressonância magnética de crânio	Alta	268,75
Tomografia computadorizada de crânio	Alta	97,44
EEG em sono induzido com ou sem medicamento	Média	25,00
EEG em vigília e sono espontâneo com ou sem fotoestímulo	Média	25,00
VEEG c/ registro prolongado	Média	27,00
Exploração diagnóstica pelo VEEG com ou sem uso de eletrodo de profundidade	Alta	1.707,05

Fonte: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp/>.

De acordo com o SIGTAP, o objetivo da exploração diagnóstica por VEEG é monitorar a ocorrência de eventos epiletógenos e/ou crises epilépticas para proporcionar o tratamento adequado, seja ele cirúrgico ou não. Esse é exame é de alta complexidade e custa aproximadamente 63 vezes mais que um exame de média complexidade por VEEG com registro prolongado. Já um exame de EEG de média complexidade é aproximadamente 68 vezes mais barato que a exploração diagnóstica por VEEG, não precisando ser realizado em centros de alta complexidade. Adicionalmente, a exploração diagnóstica por VEEG deve ser realizada em centros de referência ou unidades de assistência de alta complexidade em neurologia/neurocirurgia habilitados.

[3] Para mais informações sobre a sua criação e competências acessar: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=01>.

1.2 Justificativa

O uso de protocolos consistentes na prática clínica podem ajudar a mitigar a taxa de diagnósticos incorretos. Outra medida importante é o pronto encaminhamento de pacientes aos centros especializados no tratamento de epilepsia. No entanto, vale ressaltar que a criação de recomendações padronizadas na prática clínica é inútil se não há disponibilidade de especialistas. Barreiras geográficas também dificultam o acesso ao sistema de saúde público ou privado. Esse é o caso da região Norte do Brasil. O diagnóstico de epilepsia através de VEEG ainda não está disponível nesta região, tanto na rede pública quanto na rede privada de saúde. Por conta disso, atualmente os pacientes indicados para o exame de VEEG são encaminhados para outros estados nas regiões Nordeste, Centro-Oeste ou mesmo Sudeste.

Além da dificuldade técnica inerente ao processo de diagnóstico da epilepsia, a falta de disponibilidade de profissionais especializados em algumas regiões é preocupante de acordo com os dados disponibilizados pela Liga Brasileira de Epilepsia (LBE). A LBE é uma associação de profissionais dedicados à saúde de pacientes epilépticos. O sítio eletrônico da LBE[4] reúne informações relevantes e importantes para a promoção do ensino e da pesquisa destinados à prevenção, diagnóstico e tratamento da epilepsia. A LBE possui vários parceiros importantes e milhares de profissionais afiliados. A Tabela 2 exibe o número de profissionais Neurologistas especialistas em Epilepsia cadastrados no sítio da LBE por estado e por região. A Figura 2 ilustra o número de especialistas em epilepsia por km^2 e por habitante.

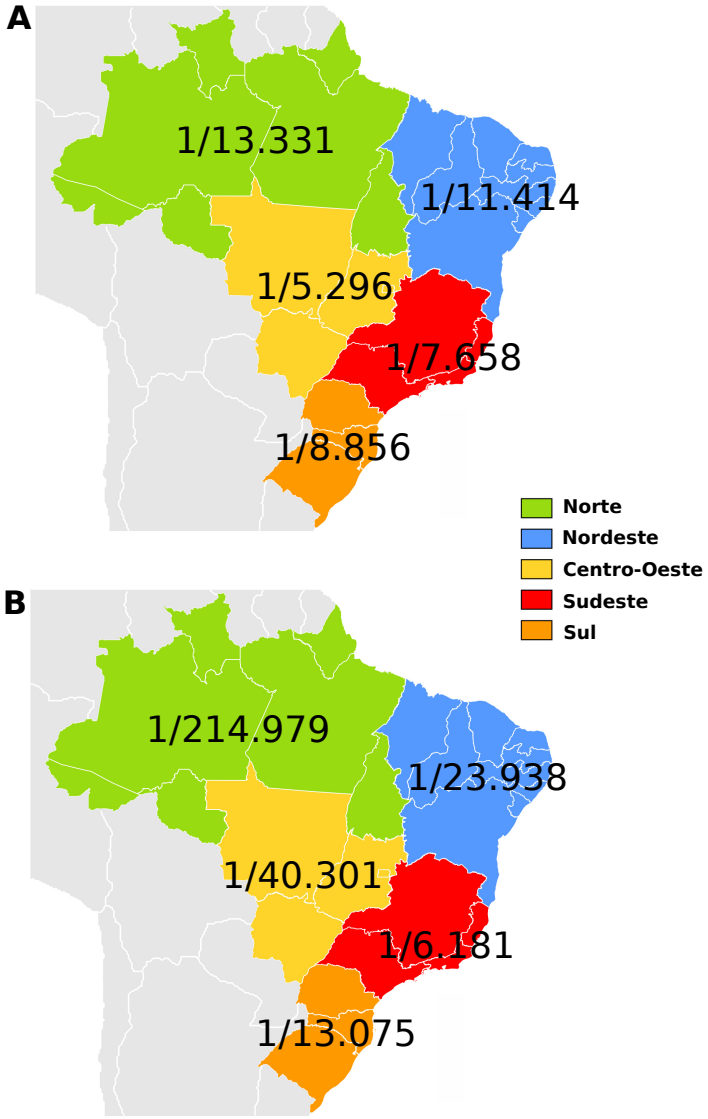
Tabela 2 – Número de especialistas em epilepsia cadastrados no sítio eletrônico da LBE por região geopolítica no Brasil.

Região/País	Estado (Número de Especialistas)	Total
Norte	AM (4), PA (7), RO (1), RR (2), TO (1), AC (1), AP (2)	18
Nordeste	BA (19), MA (3), CE (15), PE (8), PB (4), RN (6), PI (2), AL (5), SE (3)	65
Centro-Oeste	MT (4), GO (11), MS (10), DF (15)	40
Sudeste	SP (88), RJ (35), MG (20), ES (7)	150
Sul	RS (13), SC (11), PR (20)	44
Brasil	Todos Estados	317

Fonte: Produzido pelo autor.

[4] <http://epilepsia.org.br/>

Figura 2 – Distribuição de especialistas em epilepsia por região de acordo com o sítio da LBE. (A) Número de especialistas cadastrados por habitantes. A maior concentração fica na região Centro-oeste brasileira. (B) Já a maior concentração de especialistas por km^2 é encontrada na região Sudeste. A região Norte apresenta a menor densidade de especialista em ambos os casos.



Fonte: Autor

De acordo com a LBE em toda a região Norte existe apenas 1 especialista para cada 13.331 pacientes, levando-se em consideração a população estimada[5] e com valores corrigidos pela incidência de epilepsia no país ($\simeq 1,3$ % (BRUNO et al., 2013)). Adicionalmente, a população rural na região norte do Brasil é de aproximadamente 25 % e a baixa densidade demográfica faz com que o acesso aos serviços públicos de saúde se torne mais difícil (BRUNO et al., 2013). Assim, tratamentos em centros especializados são extremamente

[5] Dados demográficos disponíveis em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e>

raros. Em contrapartida, a região Sudeste possui 1 especialista para cada 4.074 pacientes. No Brasil, existe, em média, um médico especialista em epilepsia para cada 8.618 pacientes atendendo uma área de aproximadamente 26.941 km^2.

O estabelecimento de um biomarcador neurofisiológico para diagnóstico de epilepsia representaria um progresso significativo para diagnóstico rápido de pacientes com epilepsia refratária, permitindo o início de terapias personalizadas. Um biomarcador é uma característica medida como indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas a exposição ou a intervenções, incluindo intervenções terapêuticas e pode possuir características moleculares, histológicas, radiográficas ou fisiológicas (PITKÄNEN et al., 2019). Em 2015, um conselho formado pelas agências norte-americanas *Food and Drug Administration* e o *National Institutes of Health* criou o *Biomarkers, EndpointS, and other Tools* (BEST). O BEST foi criado com o intuito de melhorar a compreensão e o uso da terminologia de biomarcadores em pesquisa biomédica, prática clínica e desenvolvimento de produtos médicos (PITKÄNEN et al., 2019). As categorias de biomarcadores, definidas pelo BEST, incluem biomarcadores de (PITKÄNEN et al., 2019):

- Susceptibilidade (risco)
- Diagnóstico
- Monitoramento
- Prognóstico
- Predição
- Resposta (farmacodinâmico)
- Segurança

Uma revisão bibliográfica recente Pitkänen et al. (2019) mostrou que nos últimos 4 anos foram propostos 30 novos biomarcadores de epilepsia, sendo a maioria biomarcadores de diagnóstico. Segundo os autores, os biomarcadores de diagnóstico são usados para identificar a epilepsia ou um de seus subtipos Pitkänen et al. (2019). O biomarcador considerado padrão-ouro para o diagnóstico de epilepsia é o evento convulsivo registrado durante exames clínicos (PITKÄNEN et al., 2019). No entanto, em muitas situações as convulsões ocorrem de forma natural em sujeitos saudáveis (MECARELLI, 2019). Apenas 10 % das pessoas que sofrem pelo menos uma convulsão durante sua vida é de fato epiléptica (PITKÄNEN et al., 2019).

Os Biomarcadores propostos devem passar por um processo de validação e comprovação de sua utilidade clínica. Biomarcadores de diagnóstico devem apresentar níveis

adequados de sensibilidade e especificidade para serem introduzidos clinicamente. É importante reforçar que a maioria dos estudos com propostas de biomarcadores realizados nos últimos 4 anos foram conduzidos em amostras relativamente pequenas e sem contar com um grupo de validação (PITKÄNEN et al., 2019). Ainda segundo estes autores, apenas 8 estudos propuseram biomarcadores eletrofisiológicos de diagnóstico entre os anos de 2011 e 2019, sendo apenas 2 deles obtidos de forma não invasiva com o EEG. Em um desses estudos, o potencial evocado visual foi usado como biomarcador para diferenciar pacientes com epilepsia generalizada idiopática de um grupo controle (WON et al., 2017). Já o outro estudo propôs oscilações de alta frequência (com frequência acima de 40 Hz) como um biomarcador da zona que origina as crises epilépticas (ANDRADE-VALENCA et al., 2011).

1.3 Objetivos do Trabalho

1.3.1 Objetivo Geral

- Propor um biomarcador neurofisiológico para pacientes com epilepsia refratária baseado em registros de EEG de curta duração em repouso

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Aplicar algoritmos de aprendizagem de máquina para identificação automática de sinais de EEG de pacientes com epilepsia
2. Descrever a topologia da Rede de Modo Padrão (RMP) de pacientes epilépticos e não epilépticos pela estimativa da conectividade funcional entre os canais de EEG
3. Identificar padrões estereotipados associados com a RMP de pacientes epilépticos
4. Avaliar a especificidade e sensibilidade dos biomarcadores propostos

1.4 Estrutura da Dissertação

Este documento está organizado da seguinte forma:

O Capítulo 1 introduz a motivação para o estudo, o objetivo pretendido, a revisão da literatura, além de apresentar como o trabalho foi organizado.

O Capítulo 2 apresenta a definição de epilepsia. Além disso, define-se conectividade funcional e rede funcional. Aborda-se também os métodos de processamento de sinais empregados neste trabalho. Os resultados das estratégias consideradas e o estado da arte para classificação de sinais epilépticos também são discutidos.

O Capítulo 3 traz uma descrição da metodologia proposta para a caracterização da rede funcional do córtex humano.

O Capítulo 4 descreve a metodologia usada desde a aquisição de sinais eletroencefalográficos até o estabelecimento das redes funcionais corticais. Em seguida, são apresentados i) uma descrição dos classificadores utilizados para identificar os grupos experimentais de forma automática e ii) os resultados obtidos com o método proposto.

No Capítulo 5 são apresentadas as considerações finais bem como as propostas de trabalhos futuros.

No Anexo A, encontra-se o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) entregue aos pacientes. O parecer com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Pará é apresentado no Anexo B.

2 Fundamentação Teórica

Neste capítulo, aborda-se os aspectos teóricos necessários para o desenvolvimento da dissertação. Inicialmente, algumas definições básicas sobre o EEG e os ritmos cerebrais característicos serão apresentadas. A utilização de sinais de EEG para o diagnóstico de epilepsia também será abordada. Em seguida, técnicas de processamento digital de sinais e a descrição de circuitos corticais por meio de Redes Funcionais serão discutidas. Por fim, discutiremos um método para representação das principais propriedades das redes funcionais.

2.1 Origem e Aplicação dos Sinais de EEG

Apesar do crescente desenvolvimento de técnicas sofisticadas de processamento de imagens em neurociências (por exemplo, tomografia computadorizada, ressonância magnética funcional e tomógrafo por emissão de pósitrons), a eletroencefalografia continua sendo uma ferramenta clínica importante no diagnóstico de distúrbios neurológicos (LIBENSON, 2009).

Os neurônios piramidais são os principais responsáveis pelos potenciais elétricos registrados pelo EEG (LENT, 2010). Isso ocorre por conta da geometria dessas células e a maneira como se organizam no córtex cerebral, dispostas em paralelo, com dendritos orientados perpendicularmente à superfície cortical. Caso estas células estivessem dispostas de forma não ordenada, isto é, de forma aleatória, o potencial resultante em qualquer ponto do escalpe seria nulo. Portanto, os sinais de EEG são resultantes da superposição de potenciais elétricos oriundos de diferentes neurônios corticais. A atividade dessas células gera sinais elétricos com amplitudes na faixa de algumas dezenas de microvolts e que podem ser registrados no escalpo, por conta das propriedades de volume de condução do tecido cerebral (LIBENSON, 2009). Desde sua origem no córtex cerebral até o escalpe (couro cabeludo) a atividade sináptica que é a base do sinal do EEG sofre uma série de atenuações por conta da sua passagem por tecidos com características dielétricas diferentes e, por isso, o sinal captado pelo eletrodo deve se amplificado.

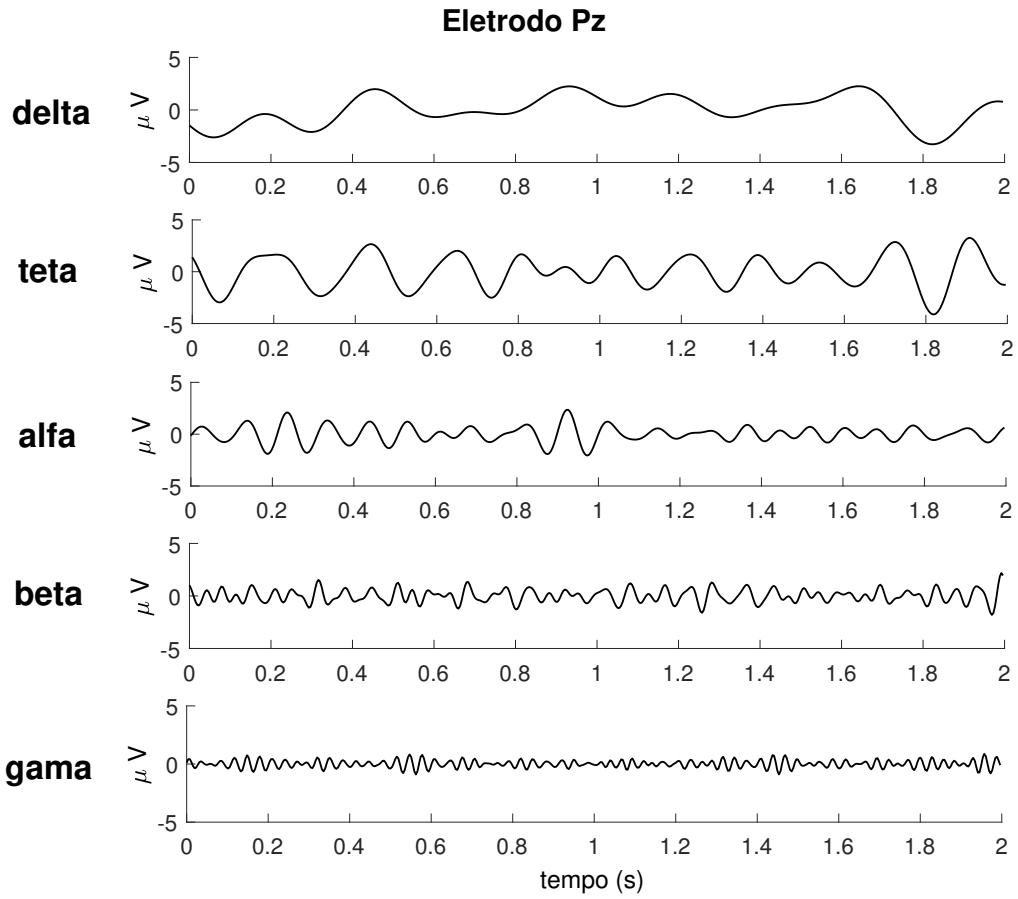
As faixas de frequência reveladas no sinal de EEG estão associadas com funções mentais distintas (MARZBANI; MARATEB; MANSOURIAN, 2016): ondas θ são mais evidentes em crianças e, em adultos, estão associadas com estados meditativos e sono (exceto sono profunfo). As ondas α estão associadas a um estado de relaxamento, tranquilidade e vigilância, estado de autoconsciência. O ritmo β é associado a estados de atividade mental, intelectual e concentração sustentada. A Tabela 3 resume algumas frequências características de sinais de EEG e a Figura 3 ilustra as características dessas ondas.

Tabela 3 – Faixas de frequência do EEG e suas características.

Onda cerebral	Faixa de frequência (Hz)	Características gerais
δ	0,5–4	sono, reparo, resolução de problemas, inconsciência, inconsciência profunda
θ	4–8	criatividade, *insight*, estados profundos, inconsciência, estado meditativo ótimo, depressão, ansiedade, distração
α	8–13	prontidão e tranquilidade, meditação, profundamente relaxado
β	13–30	pensando, focando, atenção sustentada, tensão, alerta, excitação
γ	30–100	aprendizagem, processamento cognitivo, tarefas de resolução de problemas, agudez mental

Fonte: Marzbani, Marateb e Mansourian (2016).

Figura 3 – Exemplo de frequências típicas do EEG para um sujeito sem transtornos neurológicos.



Fonte: Autor.

Há evidências que apontam que alterações na atividade oscilatória estão associadas com várias neuropatologias como esquizofrenia, autismo e depressão, por exemplo (NEWSON; THIAGARAJAN, 2019). Por conta disso, o EEG tem sido usado como coadjuvante no diagnóstico de diversas doenças neurológicas em todas as faixas etárias. A maioria das aplicações referem-se a detecção de anormalidades da atividade elétrica cerebral. Conforme será discutido na Seção 2.2, o EEG é fundamental no diagnóstico de pacientes com epilepsia. A epilepsia é decorrente de um distúrbio da excitabilidade do córtex cerebral e, portanto, mensurável por métodos neurofisiológicos. Outras aplicações potenciais da eletroencefalografia são listadas a seguir (LIBENSON, 2009).

- Diagnóstico de problemas com perda de consciência ou demência
- Auxílio na detecção de tumores, infecções ou hemorragias cerebrais
- Diagnóstico de morte cerebral de pessoas em coma
- Estudo de distúrbios do sono, como a narcolepsia
- Verificação em tempo real da atividade cerebral de pacientes submetidos a anestesia geral durante processos cirúrgicos

2.2 Definição de Epilepsia

A epilepsia é uma disfunção cerebral que atinge mais de 70 milhões de pessoas no mundo todo (THIJS et al., 2019). É caracterizada pela predisposição persistente a crises epilépticas espontâneas que têm implicações sociais, cognitivas, psicológicas e neurobiológicas (FISHER et al., 2005). Uma crise epilética pode ser definida como uma ocorrência transiente de sinais e/ou sintomas devido a atividade neural excessiva e sincronizada do cérebro (FISHER et al., 2005).

A hiper atividade neuronal pode ficar restrita ao foco epileptogênico ou se espalhar para outras regiões cerebrais. Quando a crise é localmente restrita, a crise é chamada parcial. Em contrapartida, quando a atividade elétrica anormal se espalha por ambos os hemisférios cerebrais a crise é denominada generalizada (THIJS et al., 2019). Os sintomas da epilepsia são complexos, com múltiplos fatores de riscos e uma forte pré-disposição genética (MOSHÉ et al., 2015; THIJS et al., 2019).

As causas da doenças são divididas em seis categorias: genéticas, estruturais, metabólicas, infecciosas, imunes e desconhecidas. Traumas na hora do parto, abusos de álcool e drogas, tumores e outras doenças neurológicas também facilitam o aparecimento da epilepsia (MOSHÉ et al., 2015; THIJS et al., 2019).

O reconhecimento de sinais EEG de pacientes epilépticos e de sujeitos saudáveis pode ser descrito como um problema de classificação de sinais. Uma etapa fundamental

em um problema de classificação de sinais envolve a extração de características relevantes dos dados. No diagnóstico da epilepsia, essa etapa é realizada por especialistas e demanda o uso de ferramentas e protocolos apropriadas.

Estima-se que nos EUA 1,2 % das visitas a clínicas de urgência e emergência são realizadas por pacientes epiléticos logo após uma crise convulsiva (HUFF et al., 2001). Aproximadamente cerca de 30 % dos pacientes com epilepsia apresentam convulsões que são refratárias a drogas antiepiléticas. A ELT é o tipo mais comum das epilepsias refratárias em adultos. Nesse tipo de epilepsia, mesmo a remoção cirúrgica do foco epiléptico é usualmente ineficaz para livrar os pacientes das convulsões epiléticas e também dos distúrbios cognitivos e psiquiátricos que ocorrem no intervalo entre as convulsões (período interictal).

Pesquisas clínicas sugerem que os efeitos das convulsões epilépticas não são estritamente localizados, mas se espalham para outras áreas cerebrais conectadas ao lobo temporal, tanto diretamente quanto indiretamente. Vários trabalhos têm demonstrado que, em geral, o efeito de qualquer lesão cerebral é raramente confinado à região diretamente afetada e normalmente influencia a atividade neuronal em regiões remotas, através de um fenômeno chamado de diásquise. O resultado é que os problemas associados com lesões ou disfunções localizadas do sistema nervoso central podem resultar não apenas dos efeitos diretos na região afetada, mas também da maneira como a lesão afeta o equilíbrio dinâmico das redes neuronais nas quais aquela região está inserida.

As características topológicas das redes funcionais, particularmente da RMP, reveladas pela sincronização da atividade oscilatória de grupos neuronais específicos podem ser descritas matematicamente através da teoria de grafos. Nessa representação, os grupos neuronais são caracterizados como vértices e as conexões funcionais entre eles formam as arestas. A topologia das redes funcionais pode ser caracterizada por vários parâmetros. Na Seção 2.3, aborda-se métodos usados para descrição das redes funcionais a partir de dados cerebrais.

2.3 Redes Neuronais e Conectividade Funcional

O sistema nervoso humano é composto de dezenas de bilhões de neurônios conectados entre si, formando um sistema que possui trilhões de conexões (LENT, 2010). O cérebro humano forma, portanto, um sistema complexo. Neste sistema, a ação coletiva de células nervosas ligadas por uma densa e intrincada malha de conexões guia nosso comportamento, modula nossos pensamentos e forma e/ou recupera nossas memórias (KREBS, 2012). A compreensão de sistemas complexos não depende unicamente do conhecimento individual de seus componentes, mas também da interação entre eles, ou seja, de como conectam-se entre si (BULLMORE; BASSETT, 2011). Isso se aplica a qualquer sistema complexo –

proteínas, células, ecossistemas, redes sociais, economias, etc.

A análise de redes provou ser uma ferramenta eficaz para descrever os padrões emergentes de organização de sistemas complexos construídos de múltiplos agentes interagindo. Essa abordagem também é aplicada em neurociências para caracterizar como os grupos neuronais distribuídos no cérebro interagem e determinam o comportamento humano. Por exemplo, o processamento mental auto-referencial (livre pensamento) elicita a sincronização da atividade de um conjunto específico de regiões cerebrais. Um dos objetivos da neurociência de redes é explicar as diferenças na organização da rede cerebral entre indivíduos saudáveis e pacientes com distúrbios neurológicos distintos. No presente estudo, buscou-se caracterizar as alterações na topologia da RMP de pacientes epilépticos utilizando EEGs da atividade elétrica cortical.

Transtornos neurológicos como a doença de Alzheimer, Esclerose Lateral Amiotrófica e Epilepsia têm sido associados à organização anormal das redes cerebrais. Por exemplo, há um aumento da conectividade local (de curta distância) da RMP de pacientes epilépticos, ao mesmo tempo em que ocorre uma diminuição da conectividade global (de longa distância) (COBEN; MOHAMMAD-REZAZADEH, 2015).

É possível descrever parcialmente o comportamento das redes neuronais através da caracterização da conectividade funcional (CF) entre os seus agentes. Define-se conectividade funcional como a dependência estatística simétrica entre eventos neurofisiológicos remotos (FRISTON, 2011). Algumas métricas como correlação, coerência e entropia de transferência podem ser usadas para quantificar CF. Já a conectividade efetiva (CE) é definida como a influência explícita, normalmente assimétrica, que um sistema neural exerce sobre outro, tanto em nível sináptico quanto em nível populacional (FRISTON, 2011). A causalidade de Granger (CG), a correlação cruzada e o índice de inclinação de fase são exemplos de métodos usados para avaliação de CE. (FRISTON, 2011)

A distinção entre essas duas abordagens é crucial, pois determina a forma com que se interpreta os dados e que tipo de questões eles podem ajudar a resolver. Por exemplo, a CF geralmente tem como meta determinar o padrão predominante de correlação existente em um dado conjunto de variáveis, ou estabelecer se um determinado valor de correlação entre duas variáveis é significativo. Por outro lado, usualmente, a CE é utilizada para teste de hipóteses referentes ao acoplamento entre regiões, onde alguma forma de dependência estatística já foi verificada experimentalmente (SETH; BARRETT; BARNETT, 2015).

A caracterização de circuitos funcionais e/ou efetivos determinantes para o surgimento da consciência, do comportamento e da cognição humana continua sendo um ponto chave de esforços nas neurociências (BASSETT; SPORNS, 2017). Os métodos quantitativos mais comumente utilizados na identificação desses circuitos, como a análise da correlação ou coerência de séries temporais, apresentam limitações no estudo da causalidade interregional no córtex humano. Apesar desses métodos fornecerem informações relevantes com

relação a dependência estatística dos sinais sob análise, é impossível caracterizar o sentido do fluxo de informação entre eles. No entanto, com a análise de dados por meio da CG é possível identificar interações funcionais causais, isto é, caracterizar o fluxo de informação em uma rede dinâmica de variáveis (BASTOS; SCHOFFELEN, 2016)

2.4 Pré-Processamento dos Sinais de EEG

2.4.1 Filtragem dos Sinais

O uso de filtros digitais em sinais de EEG é indispensável. Devido a grande quantidade de ruídos presentes nos registros, seria impossível interpretar um exame de EEG sem antes filtrá-lo. Os filtros, no entanto, podem modificar propriedades essenciais do EEG, o que pode ser indesejável. Assim, uma breve revisão das características desejáveis para implementação de filtros digitais será apresentada a seguir.

Os sinais, sejam eles no tempo contínuo ou discreto, podem ser processados por sistemas digitais. Genericamente, entende-se por processar o ato de modificar ou extrair informação adicional do sinal de entrada original (MANOLAKIS; INGLE, 2011). Neste trabalho, os sistemas de filtragem serão limitados a filtros digitais. O termo filtro, usado no estudo de sistema lineares invariantes no tempo, refere-se ao sistema capaz de selecionar, ou manter, bandas de frequência desejadas e descartar, ou atenuar, a(s) faixa(s) de frequência indesejada(s) (LATHI, 2006). Dessa forma, quando um sinal é filtrado, idealmente ele deve possuir as mesmas características do sinal original na faixa de frequência desejada, isto é, não deve apresentar nenhuma distorção.

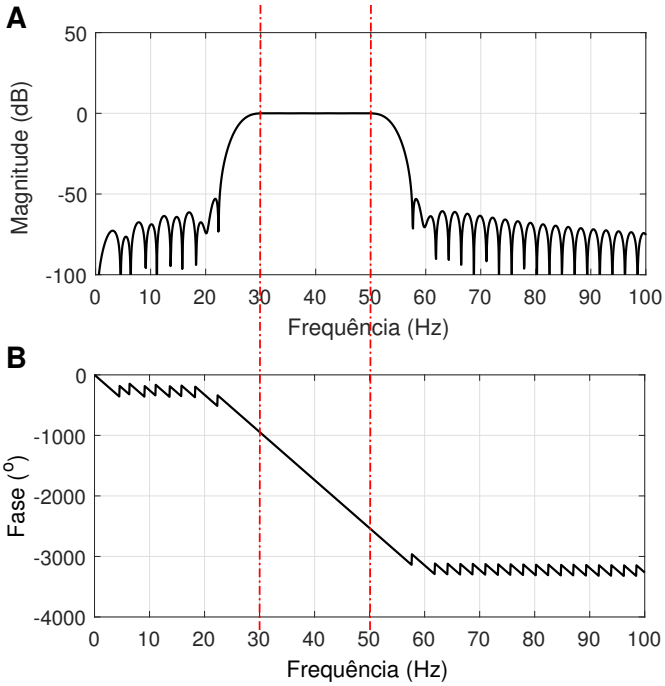
Um filtro com o espectro de amplitude constante e fase linear com inclinação negativa, para uma dada faixa de frequência, é capaz de filtrar um sinal qualquer sem distorcê-lo, na mesma faixa de frequência. Para um sistema não apresentar distorção, ele deve possuir uma resposta impulsiva com o espectro de magnitude constante e um espectro linear de fase, com inclinação constante, isto é, com o atraso do sinal de saída com relação ao sinal de entrada (nesse caso, em amostras) constante (HAYKIN, 2010).

Neste trabalho, os filtros usados na etapa de pré-processamento foram obtidos no MATLAB (Mathworks, Inc.) com a caixa de ferramentas EEGLAB (DELORME; MAKEIG, 2004). O EEGLAB é uma ferramenta intuitiva para análise de sinais eletrofisiológicos, pois permite a análise nos domínios do tempo discreto ou da frequência, entre outros métodos. O filtros disponíveis no EEGLAB são projetados com o método dos mínimos quadrados e apresentam resposta impulsiva finita (em inglês, *finite-duration impulse response* - FIR).

A Figura 4 exemplifica a resposta impulsiva de um filtro passa faixas, com frequência de corte inferior e superior de 30 e 50 Hz, respectivamente. Nota-se que entre 30 e 50 Hz, o ganho em amplitude é de 0 dB (ou seja, o ganho é unitário) e a fase do filtro é linear.

Todos os filtros usados neste trabalho apresentam características similares, isto é, não distorcem o sinal na faixa de frequência de interesse.

Figura 4 – Resposta em frequência de um filtro FIR projetado com a *toolbox* EEGLAB. As linhas verticais em vermelho indicam as frequências de corte (30 e 50 Hz). (A) O ganho de amplitude é unitário (0 dB) e (B) a fase é linear para a faixa de frequência de interesse.

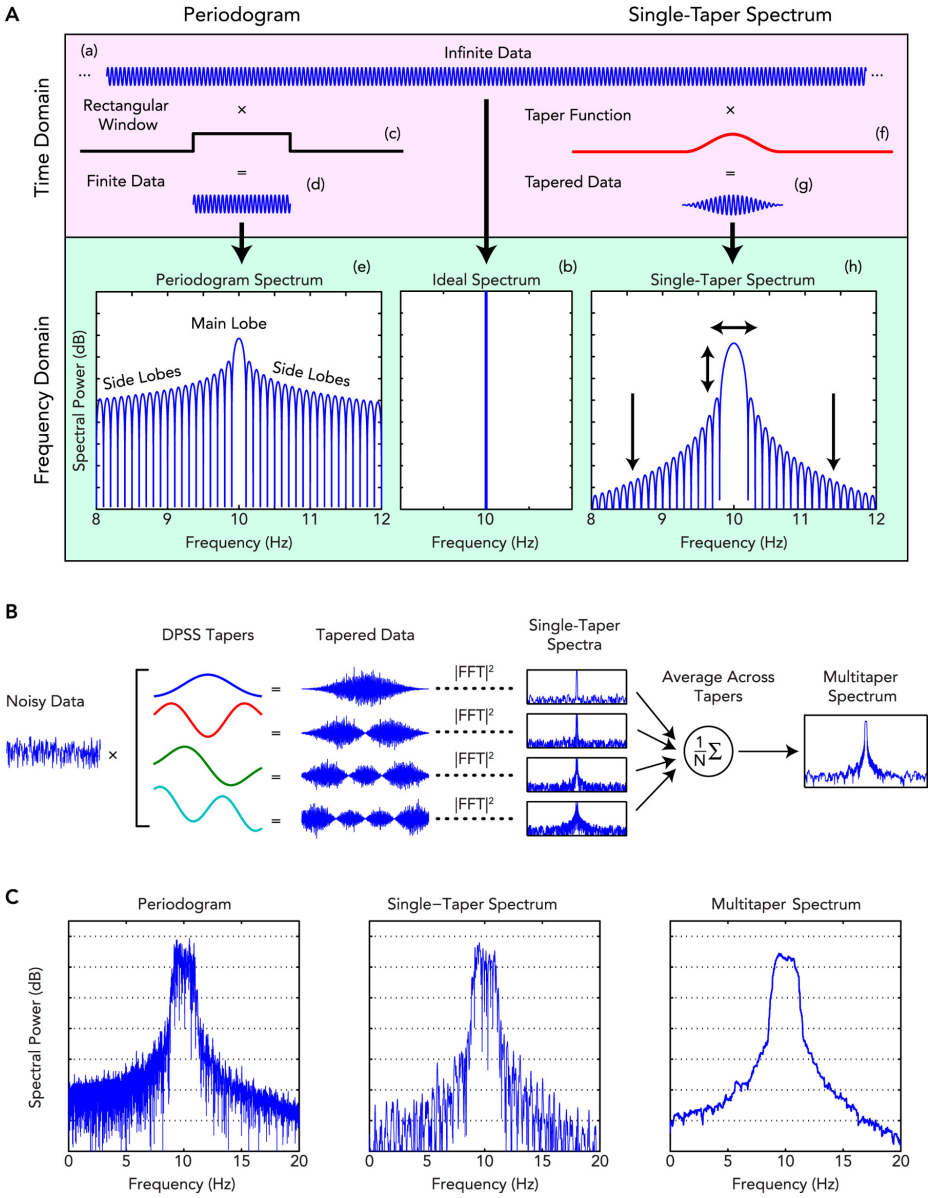


Fonte: Produzido pelo autor.

As características ilustradas na Fig. 4 são fundamentais para o modelo proposto nesse trabalho, uma vez que os atributos usados na classificação dos grupos são baseados na consistência do atraso de fase entre os eletrodos, conforme será abordado na Seção 3.

A caixa de ferramentas FIELDTRIP foi também desenvolvida especialmente para análise de sinais biomédicos no MATLAB (OOSTENVELD et al., 2011). Ela oferece diversos métodos avançados de pré-processamento, processamento e análise estatística. Neste trabalho, utilizou-se o FIELDTRIP durante a etapa de processamento dos sinais, incluindo a estimação espectral. A decomposição espectral foi implementada usando *multitapering*. A Fig. 5 ilustra um exemplo de redução de viés (imprecisão) e variância na estimação espectral usando *multitapering* semelhante ao usado neste trabalho. O espectro obtido com *multitapering* apresenta o pico mais suave e possui pouco ruído quando comparado aos resultados obtidos pelo periodograma e janelamento Hanning (com apenas uma janela).

Figura 5 – (A) Ilustração do viés na estimativa do periodograma e os efeitos do janelamento, usando um sinal senoidal de 10 Hz como exemplo. Teoricamente, um sinal infinito (a) fornece um espectro ideal com picos de largura infinitesimal para cada frequência (b). Na prática, o periodograma de sinais de duração finita (d) é um estimador espectral impreciso (enviesado) e ruidoso (variável) (e), com múltiplos picos causados pela descontinuidade imposta pela duração finita dos dados (c). O janelamento reduz o viés multiplicando os dados com janelas que suavizam as descontinuidades (f) nos limites dos dados (g). Fazendo isso, o janelamento reduz o viés pela diminuição da potência dos lobos laterais do espectro (h). (B) Um esquema da estimação espectral usando *multitapering*, que é obtido pela média dos espectros fornecidos por várias janelas distintas, calculados usando um conjunto de funções ortogonais. (C) Comparação entre estimativas espectrais para um sinal de EEG ruidoso com pico em 10 Hz. O espectro obtido com *multitapering* e mais suave e preciso que os outros dois métodos.



Fonte: Prerau et al. (2016).

2.4.2 Análise de Componentes Independentes (ICA)

Nesta seção, descreve-se um método estatístico fundamental para a análise de sinais de EEG, a análise de componentes independentes. Essa análise possui diversas aplicações em sinais biológicos e pode ser usada para a diminuição do efeito de fontes espúrias no EEG, conforme será descrito a seguir.

Pode-se resumir o conceito fundamental do método ICA como a busca pela minimização da informação mútua entre as fontes dos sinais observados, maximizando, dessa forma, a independência entre as fontes dos sinais captados (HYVARINEN; KARHUNEN; OJA, 2001). A seguir uma definição matemática básica da análise ICA apresentada em detalhes por Hyvarinen, Karhunen e Oja (2001) será introduzida.

Dado um conjunto de variáveis aleatórias $x_1, x_2, ..., x_n$, com função densidade de probabilidade conjunta $f(x_1, x_2, ..., x_n)$. Essas variáveis são mutuamente independentes se

$$f(x_1, x_2, ..., x_n) = f_1(x_1)f_2(x_2)...f_n(x_n)$$

onde $f_i(x_i)$ é a função densidade de probabilidade marginal de x_i.

Para um vetor $\boldsymbol{x} = [x_1, x_2, ..., x_n]$ de n componentes, produzido pela combinação (mistura) linear de n sinais mutuamente independentes definidos como $\boldsymbol{s} = [s_1, s_2, ..., s_n]$, tem-se:

$$x_i = a_{i1}s_1 + a_{i2}s_2...a_{in}s_n$$

onde os coeficientes a_{ij} determinam a matriz A, denominada matriz misturadora, o vetor $\boldsymbol{x}$ representa o vetor de misturas, $\boldsymbol{s}$ o vetor de componentes independentes e $i = [1, 2, ..., n]$. Assim, $\boldsymbol{x}$ pode ser definido como:

$$\boldsymbol{x} = A\boldsymbol{s} \tag{2.1}$$

Assumindo que a matriz A possui inversa, isto é, existe uma matriz W, com coeficientes w_{ij}, é possível encontrar os sinais independentes $s_i(t)$ como

$$s_k(t) = w_{k1}x_1 + w_{k2}x_2...w_{kj}x_j$$

onde $i = [1, 2, ..., n]$ e $k = [1, 2, ..., n]$.

Estimar os sinais independentes ($\boldsymbol{s}$) é equivalente a encontrar a matriz de separação $W = A^{-1}$. Isso pode ser alcançado isolando a estimativa ($\hat{\boldsymbol{s}}$) a partir da Equação 2.1, ou seja, escrevendo-a na forma da Equação 2.2, desde que $\hat{\boldsymbol{s}} \approx \boldsymbol{s}$.

$$\hat{\boldsymbol{s}} = W\boldsymbol{x} \tag{2.2}$$

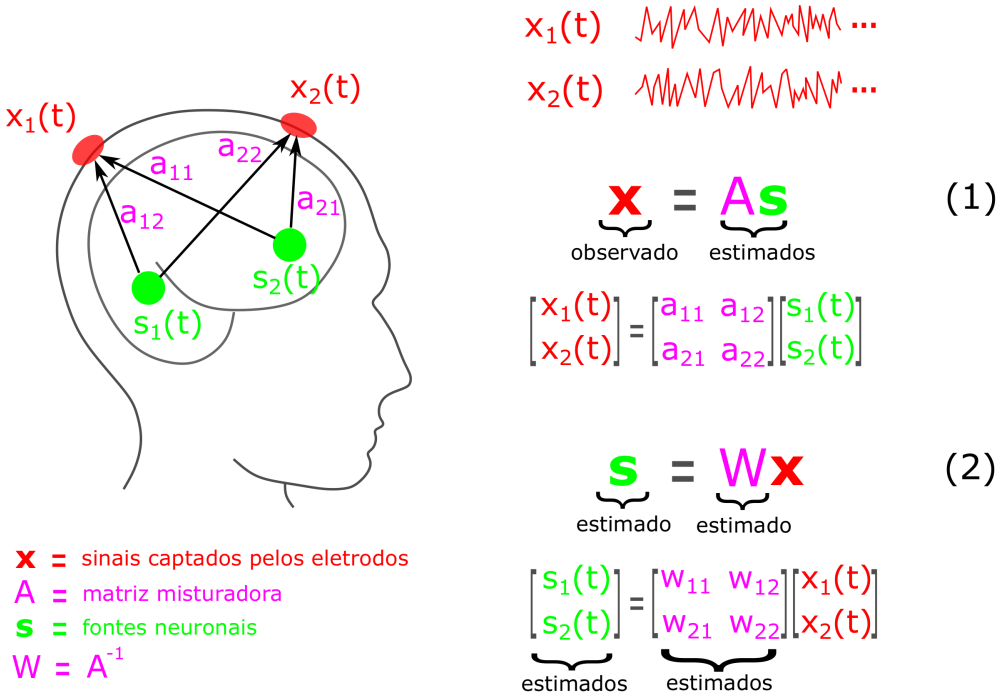
Esse modelo básico ICA é um modelo generativo, ou seja, ele descreve como os dados observados são gerados a partir da combinação dos componentes s_i. Os componentes independentes não são observáveis diretamente e os coeficientes a_{ij}, que se misturam com o sinal s_i, também são desconhecidos. Portanto, os sinais independentes e a matriz A devem ser estimados.

Em sinais de EEG (que seriam equivalentes ao vetor $\boldsymbol{x}$ na Equação 2.1), leva-se em consideração que a matriz misturadora A depende da geometria das fontes e da condutividade elétrica do cérebro, do fluído cerebrospinal, do crânio e do escalpo e que, por isso, é constante ou que seus valores variam lentamente (HYVARINEN; KARHUNEN; OJA, 2001). Sinais de EEG são gerados por várias fontes distintas (equivalentes ao vetor $\boldsymbol{s}$ na Equação 2.1). Além disso, sinais coletados no escalpo humano com equipamentos de EEG invariavelmente incluem artefatos (ou ruídos) gerados por fontes extrínsecas ou intrínsecas ao corpo humano. Entende-se por artefato em sinais de EEG todo sinal que não possui origem neuronal e que reduz a relação sinal-ruído dos registros. Assim, artefatos misturados aos sinais cerebrais podem comprometer a interpretação clínica e a análise quantitativa do EEG.

Algoritmos baseados em ICA têm se mostrado eficientes na identificação e eliminação de artefatos espacialmente estereotipados no sinal de EEG (DELORME et al., 2012). Exemplos de artefatos espacialmente estereotipados são a atividade muscular do pescoço, o movimento sacádico dos olhos, o piscamento, a atividade cardíaca. Vale ressaltar que trechos de sinais com artefatos não estereotipados são mais difíceis de serem identificados e removidos com o ICA e, por isso, devem ser removidos por meio de outros métodos. A Figura 6 ilustra como a aplicação de uma versão simplificada das etapas do ICA aplicada ao registro com apenas dois eletrodos.

Para aplicações com o EEG ou MEG, o número de fontes é definido pela quantidade de sensores disponíveis durante a coleta. No exemplo da Figura 6, apenas dois sensores (eletrodos) estão sendo usados na coleta de dados, logo, apenas duas fontes neuronais podem ser estimadas.

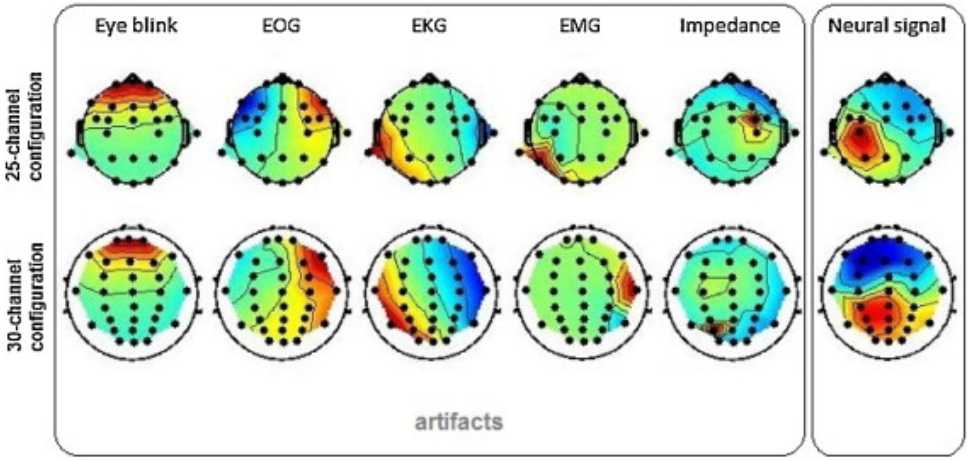
Figura 6 – Versão simplificada das etapas do ICA aplicada aos eletrodos $x_1(t)$ e $x_2(t)$. O objetivo do ICA é encontrar as fontes neuronais reais $s_1(t)$ e $s_2(t)$. (1) Os sinais neuronais captados pelos eletrodos são modificados pelos coeficientes misturadores (a_{ij}) através de combinações lineares das fontes neuronais. (2) O ICA pode ser usado para recuperar as fontes independentes a partir de estimativas das fontes e dos coeficientes de mistura.



Fonte: Autor.

A caixa de ferramentas EEGLAB pode ser usada dentro da plataforma MATLAB para separar, com base nos princípios de ICA, sinais cerebrais de artefatos elétricos de várias naturezas. A Fig. 7 exemplifica alguns artefatos classificados por especialistas e obtidos com o ICA para aquisição com dois equipamentos de EEG distintos. As aquisições foram realizadas com 25 e 30 canais de EEG. Nota-se que as características da distribuição do potencial elétrico no escalpo são parecidas nos dois casos. Por exemplo, piscamentos causam uma concentração de altas amplitudes (cores quentes) nos eletrodos frontais por estarem mais próximos aos olhos. Já os movimentos horizontais dos olhos (EOG) geram padrões de alta amplitude com polaridades positiva e negativa (dipolos) nos eletrodos frontais localizados em posições simétricas nos hemisférios esquerdo e direito. Componentes independentes não originados pela atividade elétrica neuronal são considerados ruidosos.

Figura 7 – Características espaciais de componentes independentes para registros com 25 e 30 eletrodos, obtidas com EEGLAB. As características dos artefatos quase não variam com o aumento do número de eletrodos.



Fonte: Radüntz et al. (2015).

2.5 Trabalhos Correlatos

Recentemente, um grande número de métodos foi aplicado na classificação de sinais de EEG. Vários métodos atingiram acurácia de 100 % na diferenciação entre o EEG de pacientes epilépticos e sujeitos saudáveis (TZALLAS et al., 2012; SWAMI et al., 2016; SHARMILA; GEETHANJALI, 2016; SHARMA; PACHORI; ACHARYA, 2017; ZHANG; CHEN; LI, 2017; BHATTACHARYYA et al., 2017; ULLAH et al., 2018). Entretanto, esses estudos incluíram nos períodos de treinamento e teste dos classificadores sinais coletados durante o período ictal. O período ictal representa uma condição extrema e, por conta disso, faz com que o processo de classificação se torne mais fácil.

Como apresentado na Tabela 4, métodos diversos de classificação binária e ternária de sinais de EEG epilépticos têm sido propostos na literatura. Os métodos ternários classificam os sinais como pertencentes a uma das três categorias: não epiléptico (ou normal), epiléptico interictal e epiléptico ictal. Enquanto isso, classificadores binários diferenciam apenas duas classes: normal ou epiléptico interictal; normal ou epiléptico ictal; e epiléptico interictal ou epiléptico ictal.

Tabela 4 – Estado da arte para classificação binária e ternária de sinais de EEG de pacientes epilépticos e de sujeitos normais.

Banco de dados	Estado da arte	VC 10-partições	Acurácia (%)
AB *vs* CD *vs* E	Zhang, Chen e Li (2017)	sim	97,40
AB *vs* CD *vs* E	Bhattacharyya et al. (2017)	sim	98,60
AB *vs* CD *vs* E	Kumar e Rao (2018)	não	94,10
AB *vs* CD *vs* E	Ullah et al. (2018)	sim	99,10
AB *vs* E	Sharma, Pachori e Acharya (2017)	sim	100
AB *vs* CD	Sharma, Pachori e Acharya (2017)	sim	92,50
A *vs* E	Tzallas et al. (2012)	sim	100
ABCD *vs* E	Tzallas et al. (2012)	sim	99,20
AB *vs* E	Swami et al. (2016)	sim	99,20
B *vs* E	Swami et al. (2016)	sim	98,90
A *vs* E	Swami et al. (2016)	sim	100
A *vs* E	Sharmila e Geethanjali (2016)	não	100
CD *vs* E	Sharmila e Geethanjali (2016)	não	98,80
A *vs* E	Bhattacharyya et al. (2017)	sim	100
B *vs* E	Bhattacharyya et al. (2017)	sim	100
C *vs* E	Bhattacharyya et al. (2017)	sim	99,50
D *vs* E	Bhattacharyya et al. (2017)	sim	98,00
ABCD *vs* E	Bhattacharyya et al. (2017)	sim	99,00
A *vs* E	Ullah et al. (2018)	sim	100
B *vs* E	Ullah et al. (2018)	sim	99,80
C *vs* E	Ullah et al. (2018)	sim	99,10
D *vs* E	Ullah et al. (2018)	sim	99,40
AB *vs* CD	Ullah et al. (2018)	sim	99,90
AB *vs* E	Ullah et al. (2018)	sim	99,80
AB *vs* CDE	Ullah et al. (2018)	sim	99,50
ABC *vs* E	Ullah et al. (2018)	sim	99,97
ABCD *vs* E	Ullah et al. (2018)	sim	99,00

Fonte: Adaptado de Ullah et al. (2018).

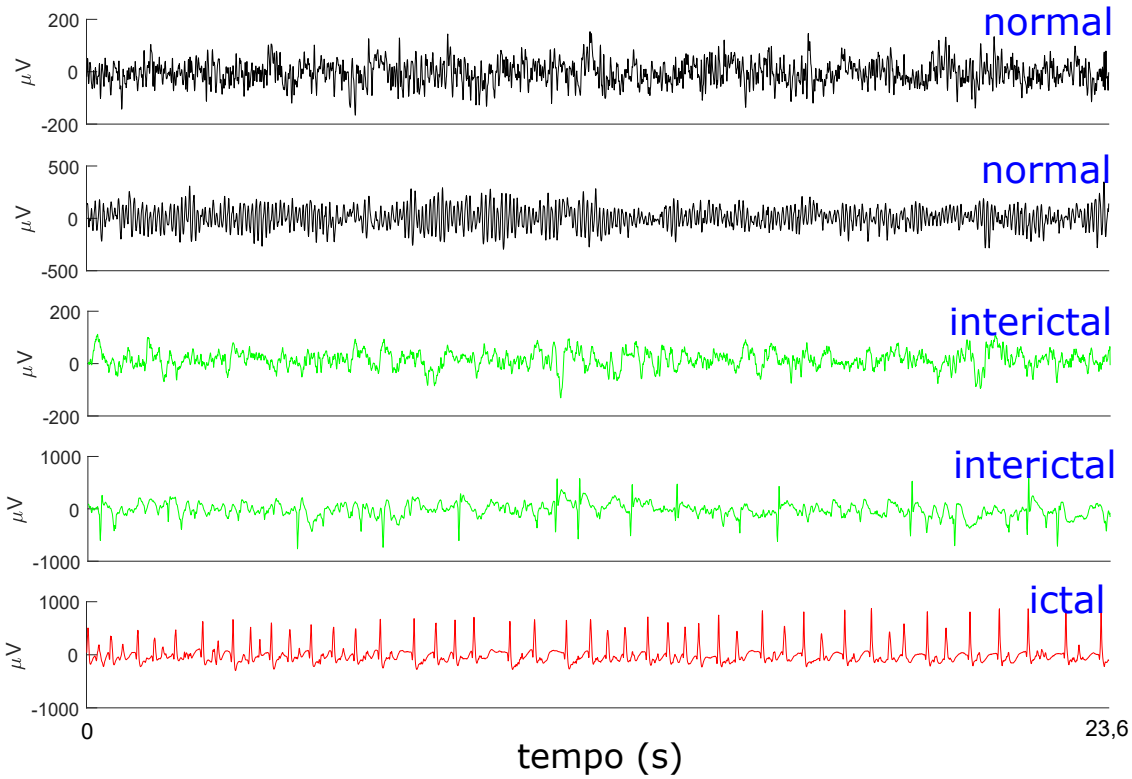
Abreviações: VC = validação cruzada; A,B = EEG não epiléptico; B,C = EEG epiléptico interictal; E = EEG epiléptico ictal.

Todos os trabalhos apresentados na Tab. 4 fizeram uso do banco de dados público disponibilizado pela Universidade de Bonn para *benchmarking*[1]. Esse banco de dados inclui dados de EEG separados em 5 conjuntos, rotulados de A-E de acordo com a condição de

[1] <http://epileptologie-bonn.de/cms/upload/workgroup/lehnertz/eegdata.html>

coleta. Cada conjunto possui 100 segmentos de 23,6 s de duração. Os conjuntos A e B foram coletados de 5 voluntários saudáveis com olhos fechados e abertos, respectivamente. C e D foram coletados de forma invasiva de 5 pacientes durante o período interictal. Já o conjunto de dados E contém apenas dados do período ictal desses pacientes. D e E foram coletados com eletrodos localizados na zona epileptogênica.

Figura 8 – Exemplos de sinais da base de dados disponibilizada pela Universidade de Bonn. O banco de dados é composto por três categorias: normal (de pessoas sem epilepsia), epiléptico interictal e epiléptico ictal. Os sinais de sujeitos sem epilepsia foram registrados de eletrodos no escalpo. Já os sinais sujeitos epilépticos foram registrados com eletrodos intracranianos, portanto, de forma invasiva.

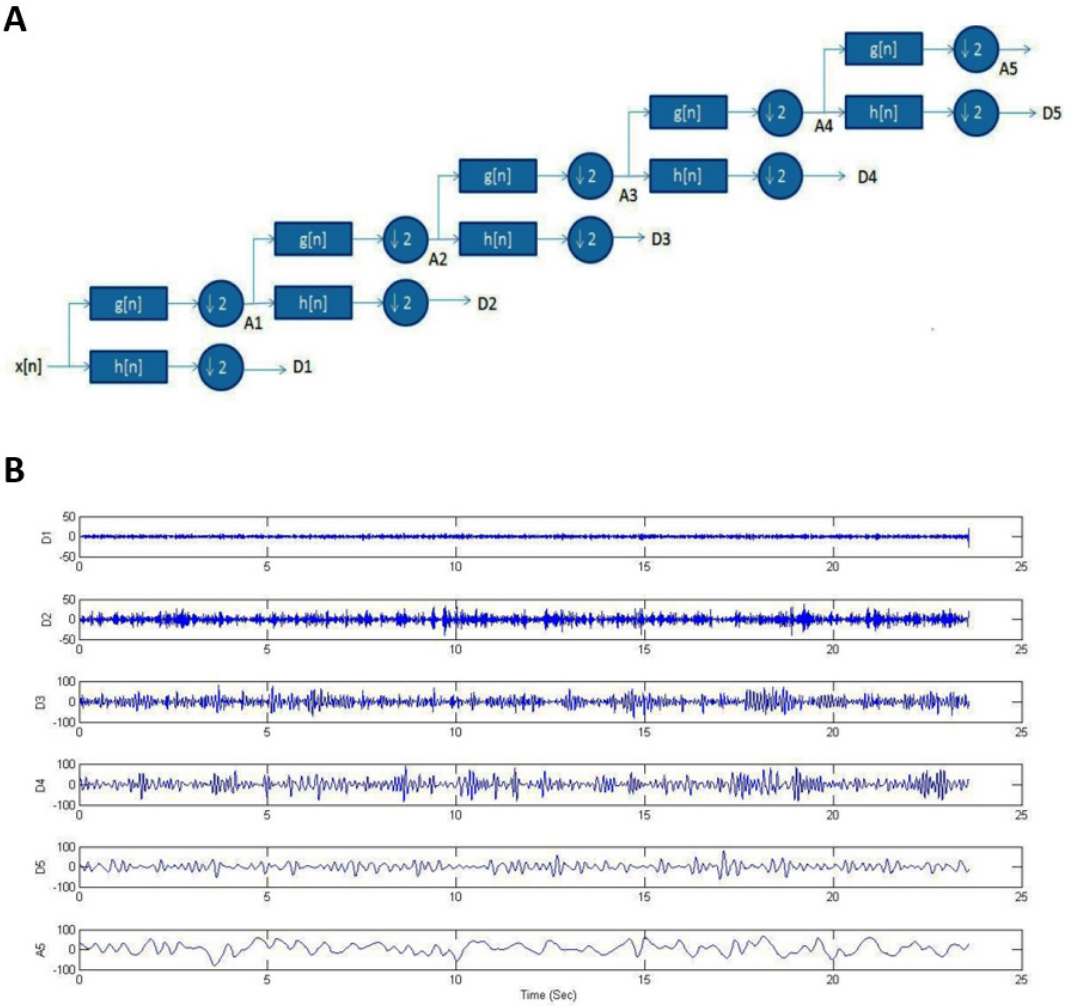


Fonte: <http://epileptologie-bonn.de/cms/upload/workgroup/lehnertz/eegdata.html>.

Sharmila e Geethanjali (2016) classificam o EEG de forma binária (epiléptico *vs* não epiléptico) usando *naïve* Bayes (NB) e *k-nearest neighbors* (KNN) como classificadores e empregando a transformada discreta de *wavelet* (TDW) na extração de características. Três características estatísticas são extraídas dos coeficientes resultantes da TDW: o valor absoluto da média, a potência média e o desvio padrão para cada sub banda apresentada na Fig. 9. Os testes são realizados somente na base de dados da Universidade de Bonn para todas as combinações possíveis de atributos de entrada, totalizando 7 possibilidades.

Sharmila e Geethanjali (2016) alcançaram acurácia de 100 % na classificação com NB e KNN quando o banco de dados usado no treinamento e teste incluía o EEG de sujeitos saudáveis e o de pacientes epiléticos durante o período ictal. Entretanto, Sharmila e Geethanjali (2016) não utilizam a validação cruzada durante os testes de sua técnica o que pode inflar os resultados obtidos no processo de classificação (BOKHARI; HUBERT, 2018), gerando resultados excessivamente otimistas. O fato de incluir dados do período ictal em todos os treinamentos e testes é outro ponto negativo da metodologia proposta por Sharmila e Geethanjali (2016), já que o período ictal representa uma condição extrema.

Figura 9 – Metodologia empregada para classificação de EEG a partir de atributos estatísticos dos coeficientes da TDW. (A) Os sinais são filtrados em 6 sub bandas diferentes. (B) Cada sinal x[n] gera 6 sub sinais dos quais são extraídos 3 atributos atributos estatísticos para classificação.

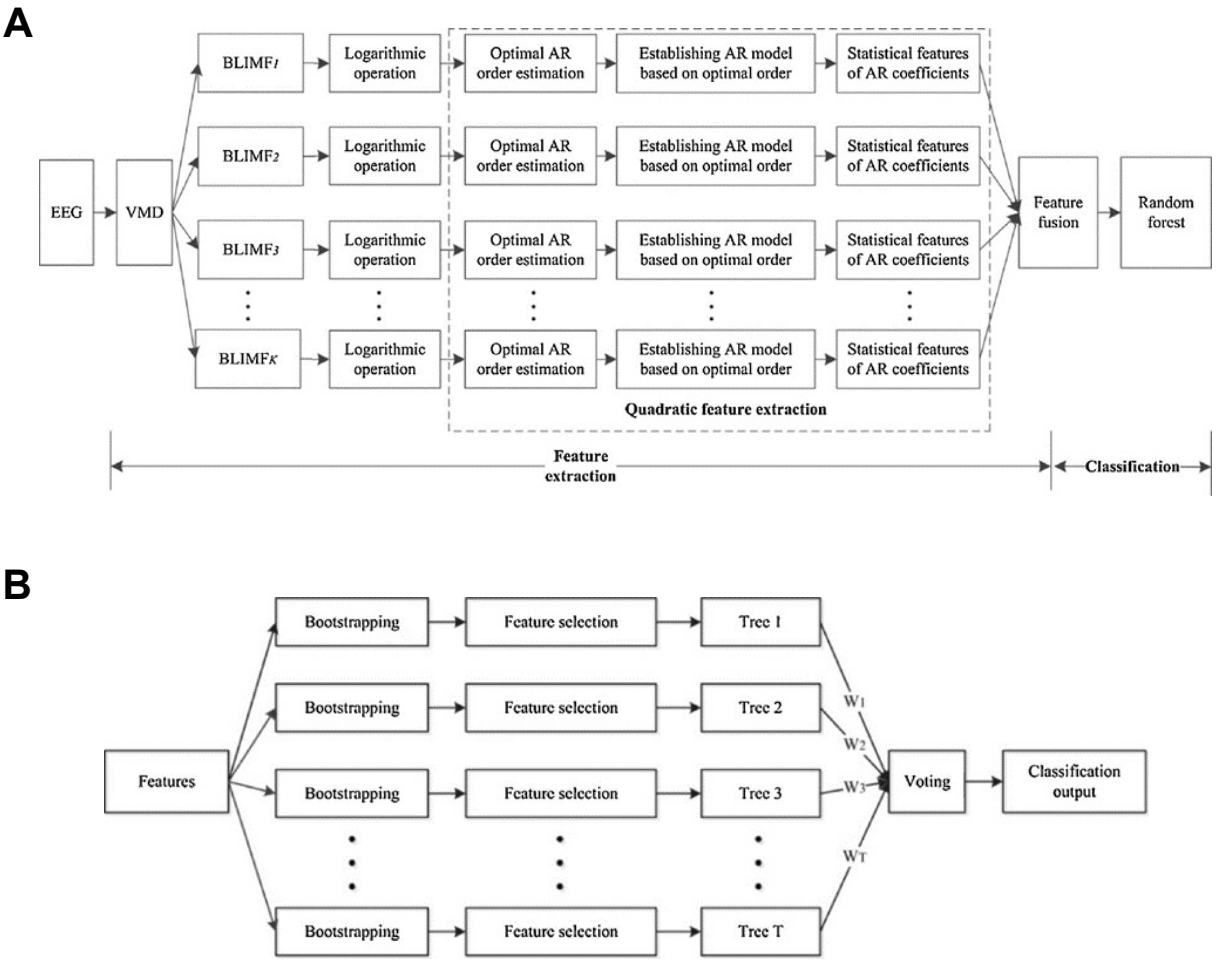


Fonte: Sharmila e Geethanjali (2016).

Zhang, Chen e Li (2017) propõem uma técnica usando classificadores *random forest* (RF) e atributos derivados do *variational mode decomposition* (VMD) (Fig. 10). O VMD

decompõe de forma adaptativa o sinal em torno de frequências específicas e fornece excelente precisão para extração de características de baixa frequência (DRAGOMIRETSKIY; ZOSSO, 2014). A partir do VMD de um sinal de entrada, 15 *band-limited intrinsic mode functions* (BLIMF) são estimados.

Figura 10 – (A) Metodologia empregada para classificação binária de EEG usando VMD e RF. Esse processo inclui várias etapas de estimação de parâmetros estatísticos na extração de atributos e (B) na estrutura do classificador RF.



Fonte: Zhang, Chen e Li (2017).

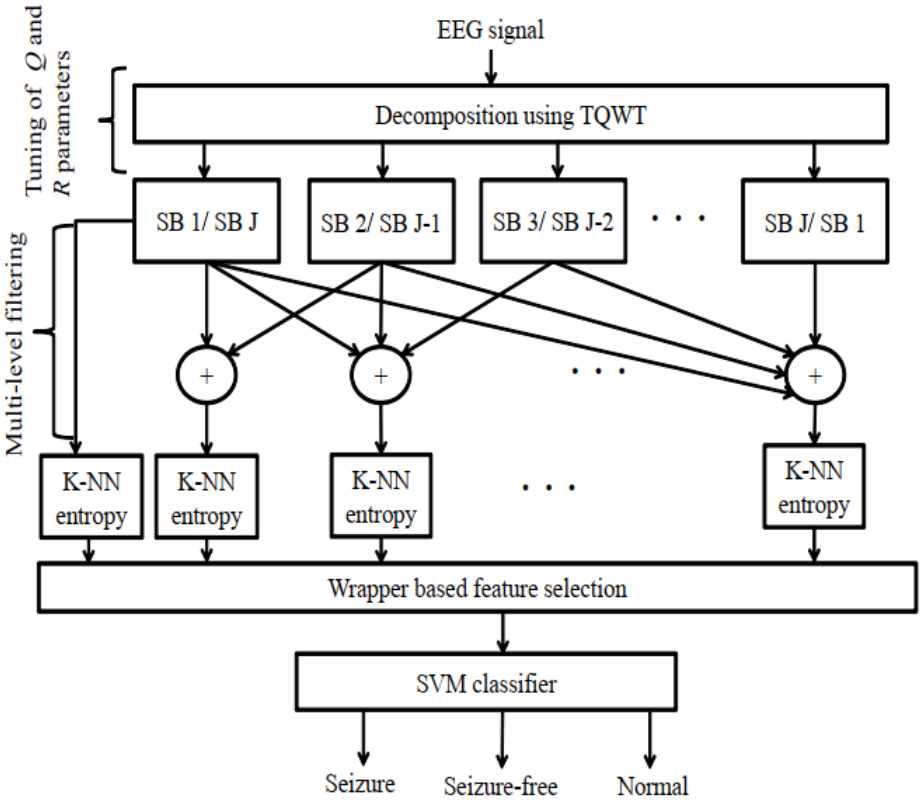
Devido à alta variância de amplitude, emprega-se uma transformação logarítmica nos BLIMF e o resultado da transformação é aproximado usando modelos autorregressivos (AR), sendo a ordem dos modelos AR estimada previamente de forma otimizada. Para cada modelo AR, 8 atributos estatísticos são extraídos dos seus coeficientes e usados como entrada, são eles: energia, comprimento, máximo, mínimo, média (primeiro momento central), variância (segundo momento central), assimetria ou *skewness* (terceiro momento central) e curtose ou *kurtosis* (quarto momento central). Finalmente, esses atributos são usados como entrada do classificador.

A acurácia alcançada por Zhang, Chen e Li (2017) foi de 97,40 % para classificação ternária (normal *vs* interictal *vs* ictal) de EEG. Zhang, Chen e Li (2017) usaram somente a base de dados disponibilizada pela Universidade de Bonn e aplicaram a validação cruzada 10-partições. Segundo os autores, uma dificuldade de se usar a sua metodologia é a necessidade de estimar um número ótimo de BLIMF a ser usado, já que ela demanda muito tempo. Além disso, essa é a etapa inicial de todo o processo, precisando ser definida antes do VMD. Outro ponte negativo é a utilização de apenas oito atributos de entrada, o que segundo os autores, pode representar apenas uma fração das características dos sinais de EEG.

O método proposto por Bhattacharyya et al. (2017) usa um classificador do tipo *support vector machine* (SVM). Ele consiste em características extraídas de uma derivação da TDW, denominada *tunable-Q wavelet transform* (TQWT), combinada com uma medida de entropia multi-escalar. A partir das sub bandas estimadas (de alta e baixa frequência) com o TQWT, a entropia e o KNN é estimada para o k-ésimo vizinho mais próximo (KNN, em inglês *k-Nearest Neighbor*).

Esse método alcançou acurácia elevada de 98,6 % para classificação ternária (normal *vs* interictal *vs* ictal) (BHATTACHARYYA et al., 2017). No entanto, a primeira etapa dessa metodologia requer um ajuste de dois parâmetros usados para a decomposição dos sinais usando TQWT. Além disso, o número de vizinhos mais próximos também precisa ser definido antes da etapa de classificação. Os autores não definem esses parâmetros de forma sistemática. O número de vizinhos mais próximos escolhido foi 4 para todas as simulações. Bhattacharyya et al. (2017) realizam um total de 12 combinações variando o número de sub bandas e os parâmetros da TQWT. Os autores ressaltam que a escolha desses parâmetros depende da aplicação e da base de dados usada.

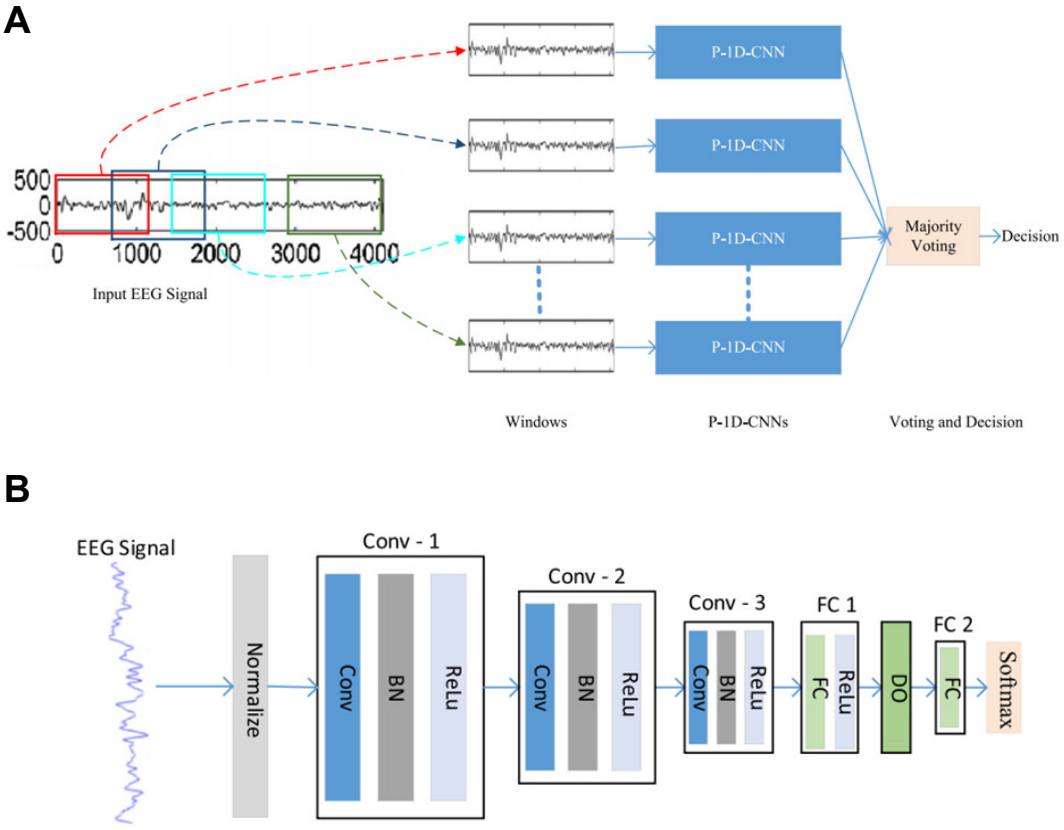
Figura 11 – Metodologia empregada para classificação ternária de EEG. O sinal é decomposto em uma faixa de alta frequência (j=1) e outra de baixa frequência (j=J). Então, as sub bandas são somadas de forma cumulativa. Para os k vizinhos mais próximos, estima-se a entropia multi-escalar usada como atributo de entrada do classificador SVM.



Fonte: Bhattacharyya et al. (2017).

Um método robusto para classificação binária (epiléptico *vs* não epiléptico e ictal *vs* interictal) e ternária (normal vs interictal vs ictal) dos sinais de EEG foi proposto por Ullah et al. (2018). Esse método é denominado *pyramidal 1D convolutional neural network* (P-1D-CNN) e se baseia em algoritmos *deep learning* (DL), que representam o estado da arte no que se refere a *machine learning*. Algoritmos DL não são dependentes do banco de dados usado e possuem alta capacidade de generalização. Ullah et al. (2018) reportam acurácias entre 99,10 % e 99,97 % para vários conjuntos de dados, superando a maioria dos métodos com objetivos semelhantes e até então propostos na literatura. Especificamente, o P-1D-CNN apresenta resultados melhores que os concorrentes em 16 experimentos. As etapas da metodologia proposta por Ullah et al. (2018) são ilustradas na Figura 12.

Figura 12 – Metodologia empregada para classificação de EEG epilépticos usando *deep learning*.



Fonte: Ullah et al. (2018).

A utilização de algoritmos DL, no entanto, demanda uma grande quantidade de dados para a etapa de treinamento. Ullah et al. (2018) propõe dois esquemas para aumento do banco de dados a partir do banco de dados da Universidade de Bonn. Os dados foram divididos em 10 partições, com 90 % sendo usado para treinamento e 10 % para teste, para ambos os esquemas. O primeiro método dividiu cada segmento contendo 4097 amostras em janelas não contíguas de 512 amostras em passos de 64 amostras (sobreposição de 87,5 %), gerando assim, 57 janelas para cada segmento. Como o banco de dados possui 5 classes (A–E) com 100 segmentos de EEG, cada segmento gerou 5130 (90×57) janelas de treinamento para cada classe. Cada segmento de teste foi divido em 4 sub sinais de 1024 amostras. Cada sub sinal foi janelado em passos de 512 amostras, com cada janela contento 512 amostras (ou seja, 50 % de sobreposição).

O segundo esquema de aumento da base de dados proposto por Ullah et al. (2018) foi desenvolvido de forma similar ao esquema descrito anteriormente, com apenas algumas diferenças. Para o segundo esquema, janelas com 512 amostras foram extraídas em passos de 1024 amostras, ou seja, 25 % de sobreposição. Assim, cada segmento gerou 28 janelas e cada classe gerou 2520 (90×28) janelas. Cada segmento de teste foi divido em 4 sub sinais

de 1024 amostras e cada sub sinal gerou 5 janelas de 512 amostras com passos de 128 amostras (ou seja, 75 % de sobreposição).

Além da necessidade dos esquemas de aumento da base de dados, outra desvantagem do método P-1D-CNN é a necessidade de utilização de unidades de processamento gráfico (GPU) dedicadas, que são mais caras que as unidades gráficas integradas. Apesar de ser um método com o maior custo computacional, pois demanda mais tempo para o treinamento, o P-1D-CNN foi o que apresentou os melhores resultados para a classificação binária e ternária.

Soriano et al. (2017) combinaram algoritmos de aprendizagem de máquina com a conectividade funcional extraída do magnetoencefalograma (MEG) de 42 voluntários durante o período interictal. O banco de dados, portanto, não foi o disponibilizado pela Universidade de Bonn. O método de conectividade usado foi o *phase-lag index* (PLI), que conforme discutido na Seção 3.1, apresenta algumas limitações na estimação da conectividade funcional. Os autores empregaram redes neurais artificiais para classificação, com validação cruzada *leave-one-out*. Nesse tipo de validação, o número de partições é igual ao número de amostras disponíveis. O protocolo adotado alcançou acurácia máxima de 90 % na categorização binária (normal *vs* epiléptico interictal).

O método proposto por Diessen et al. (2013) para classificação binária (epilepsia parcial *vs* normal) do EEG de estado de repouso de crianças (35 epilépticas e 35 controles) atingiu sensibilidade e especificidade de 96 % e 95 %, respectivamente. Nesta abordagem os autores se utilizam de características extraídas dos grafos formados a partir da rede funcional, tais quais *clustering coeffient*, *shortest path length*, *degree centrality*, entre outras. Os autores não utilizam aprendizagem de máquina para classificação dos grupos, somente teste estatístico (teste t para duas amostras independentes). Além disso, o banco de dados usado não foi o disponibilizado pela Universidade de Bonn.

Vale ressaltar que apesar de algumas abordagens terem alcançado bons resultados na classificação de sinais epilépticos, elas não são intuitivas e exigem a definição arbitrária de alguns parâmetros. Além disso, o banco de dados usado na maioria dos casos possui registros de apenas 10 voluntários (5 pacientes com epilepsia). Em contrapartida, conforme ficará evidente nas seções seguintes, a metodologia proposta nesta dissertação é mais intuitiva, já que propõe um atributo candidato a biomarcador eletrofisiológico não invasivo capaz de estimar o nível de sincronização neuronal durante o período interictal. A escolha desse atributo é consequência do fato que, conforme mencionado na Seção 2.2, a ocorrência transiente de atividade neural excessiva e sincronizada do cérebro é uma característica persistente em pacientes epilépticos.

3 Métodos

A integração entre regiões cerebrais especializadas distintas pode ser mediada pela sincronização da atividade elétrica. Essa integração pode ser quantificada com métodos lineares ou não-lineares baseadas na potência ou fase de sinais de EEG. Nesse caso, a atividade elétrica cerebral é registrada por eletrodos localizados no escalpo. Este trabalho descreve somente medidas não lineares baseadas em diferenças de sincronização de fase, definidas na Seção 3.1.

3.1 Índices de Sincronização de Fase

Conectividades espúrias entre eletrodos podem ter origem variada. Entre elas, o volume de condução gera atraso de fase de 0° ou 180° entre sinais, mesmo na ausência de conectividade real (BASTOS; SCHOFFELEN, 2016). O atraso de 0° ocorre quando os eletrodos estão contidos no mesmo dipolo, ao passo que o atraso de 180° ocorre quando os eletrodos localizam-se em lados opostos do dipolo (BASTOS; SCHOFFELEN, 2016). Assim, pode-se evitar conectividades espúrias eliminando conectividades com atraso de fase de 0° ou de 180°. Vale ressaltar, no entanto, que é possível observar conectividades legítimas com atraso de fase de 0° ou 180°. Por conta disso, foi desenvolvida uma medida de CF baseada em fase e insusceptível ao volume de condução, denominada PLI (STAM; NOLTE; DAFFERTSHOFER, 2007). O PLI entre dois sinais discretos no tempo é definido no plano complexo e é derivado de uma relação entre os espectros de potência dos sinais. Portanto, a seguir, algumas definições básicas e necessárias para o cálculo do PLI serão apresentadas.

Em aplicações cotidianas, sobretudo em sistemas de comunicação, a obtenção de informação sobre a distribuição de energia com relação a frequência de um sinal é mais relevante do que sua representação temporal (LATHI, 2006). A análise de sinais com a transformada de Fourier, usada na representação de sinais não periódicos, baseia-se na premissa de que todo sinal pode ser representado através de uma combinação linear de um conjunto de funções ortogonais, e.g. senoides, com frequências múltiplas de uma frequência fundamental (HAYKIN, 2010). Adiante, apresenta-se algumas definições matemáticas que permitem a representação alternativa de sinais no domínio da frequência.

Um sinal $x[n]$ discreto no tempo pode ser representado por uma série infinita de senoides complexas no tempo discreto. por meio da sua transformada de Fourier de tempo

discreto (TFTD), definida pela Equação 3.1.

$$X(e^{j\omega}) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x[n]e^{-j\omega n} \tag{3.1}$$

onde $\omega = 2\pi f$ representa a frequência em rad/s e f a frequência em Hz.

A TFTD de um sinal discreto no tempo é periódica com período 2π. Portanto, só precisa ser especificada numa faixa de 2π (por exemplo: $\omega \in [\pi, \pi)$ ou $\omega \in [0, 2\pi)$). Apesar da Equação 3.1 ser uma transformação aplicada a um sinal discreto no tempo, $X(e^{j\omega})$ é uma função contínua na frequência, sendo sua implementação numérica, portanto, não realizável em computadores digitais (MANOLAKIS; INGLE, 2011). No entanto, é possível analisar a TFTD em pontos específicos de ω, isto é, amostrando $X\left(e^{j\omega}\right)$. Isso pode ser feito tomando-se N amostras de $X\left(e^{j\omega}\right)$ no intervalo $\omega \in [0, 2\pi)$. A variável contínua ω transforma-se então $\omega = k\frac{2\pi}{N}$, com $0 \leq k \leq N-1$. Essa versão discretizada da TFTD é chamada de transformada de Fourier discreta (TFD).

Define-se $X(k)$ como a TFD de um sinal $x[n]$, discreto no tempo composto por N amostras, conforme a Equação 3.2 (DINIZ; SILVA; NETTO, 2014).

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x[n]e^{-j(\frac{2\pi}{N})nk} \tag{3.2}$$

onde $k = [0, ..., N-1]$ denota a frequência discreta.

A TFD corresponde a amostras da transformada de Fourier e mapeia um sinal de comprimento N em N coeficientes na frequência discreta, os quais correspondem a N amostras da transformada de Fourier de $x[n]$.

Vários algoritmos foram desenvolvidos para implementação digital da TFD. Na plataforma MATLAB, por exemplo, a TFD é calculada através de um algoritmo denominado transformada rápida de Fourier (FFT, em inglês *fast Fourier transform*) pelo comando fft$(\cdot)$.

A medida de conectividade usada é derivada de uma relação entre os espectro de potência cruzado dos sinais. O espectro cruzado entre os sinais discretos no tempo $x[n]$ e $y[n]$ é definido pela Equação 3.3[1].

$$S_{xy}(k) = X(k)Y^*(k) \tag{3.3}$$

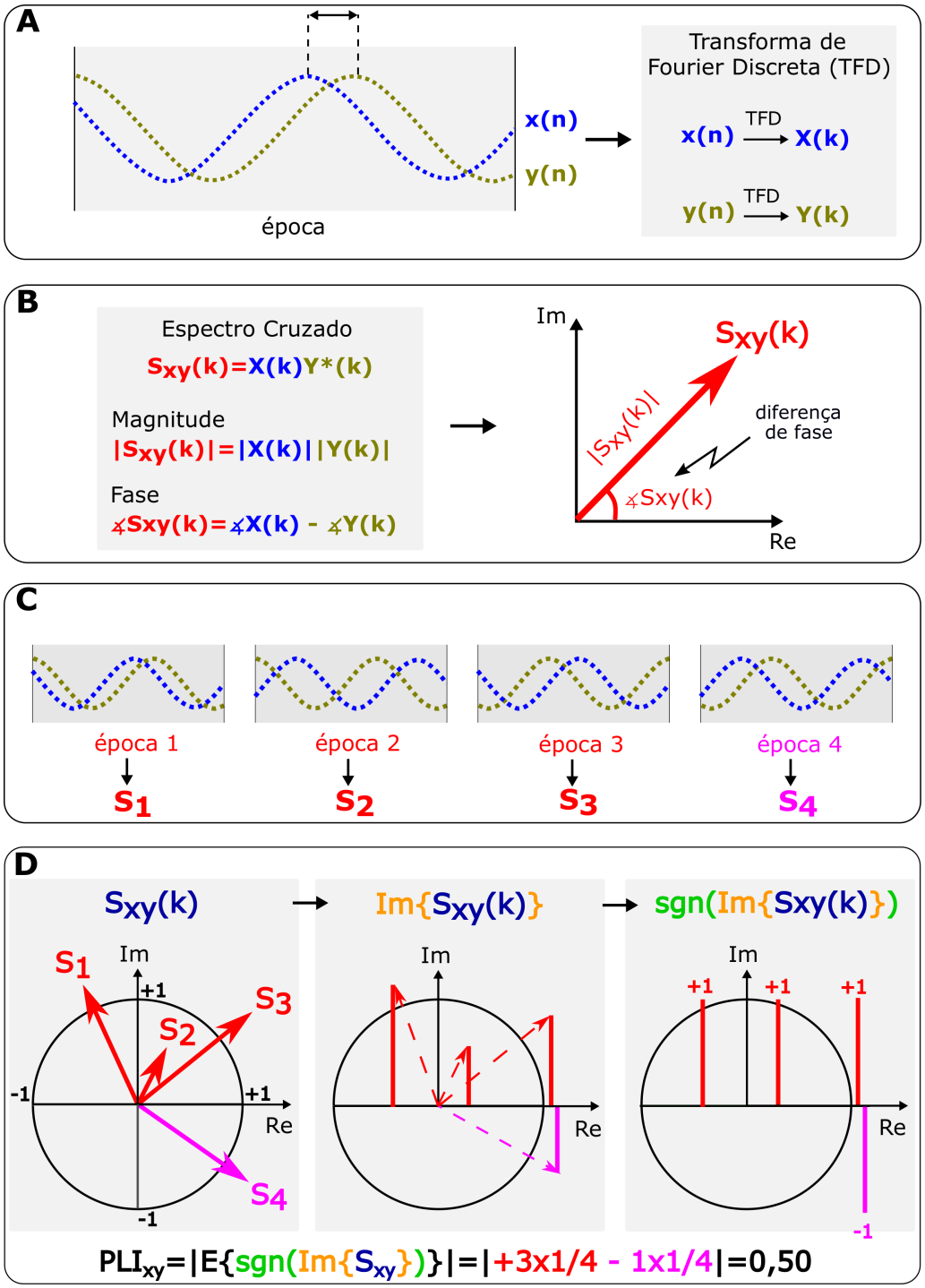
onde $Y^*(k)$ é complexo conjugado da TFD de y[n]. Assim, o PLI é definido pela Equação 3.4 (STAM; NOLTE; DAFFERTSHOFER, 2007).

$$PLI_{xy} = |E\{sgn(\Im\{S_{xy}\})\}| \tag{3.4}$$

[1] k será omitido, por conveniência, nas próximas menções ao espectro cruzado

onde $\Im\{S_{xy}\}$ indica a parte imaginária do espectro cruzado entre os vetores x e y, $sgn(\cdot)$ indica o sinal ($+1$ para valores positivos, -1 para valores negativos e 0 para valores nulos) e $E\{\cdot\}$ o operador valor esperado sobre todas as épocas analisadas. A Fig. 13 ilustra as etapas para o cálculo do PLI.

Figura 13 – Etapas para cálculo do PLI entre dois sinais. (A) O sinal é divido em 4 épocas (janelas de tempo) de curta duração. (B) As transformadas discretas de Fourier X(k) e Y(k) são estimadas. O espectro cruzado dos sinais, Sxy(k), é computado. Sxy(k) é um vetor complexo, isto é, possui parte real e imaginária. (C) Os procedimentos (A) e (B) são repetidos para todas as épocas, resultando em um vetor complexo para cada época. (D) Somente o sinal da parte imaginária do vetores complexos é usado para obtenção do PLI.



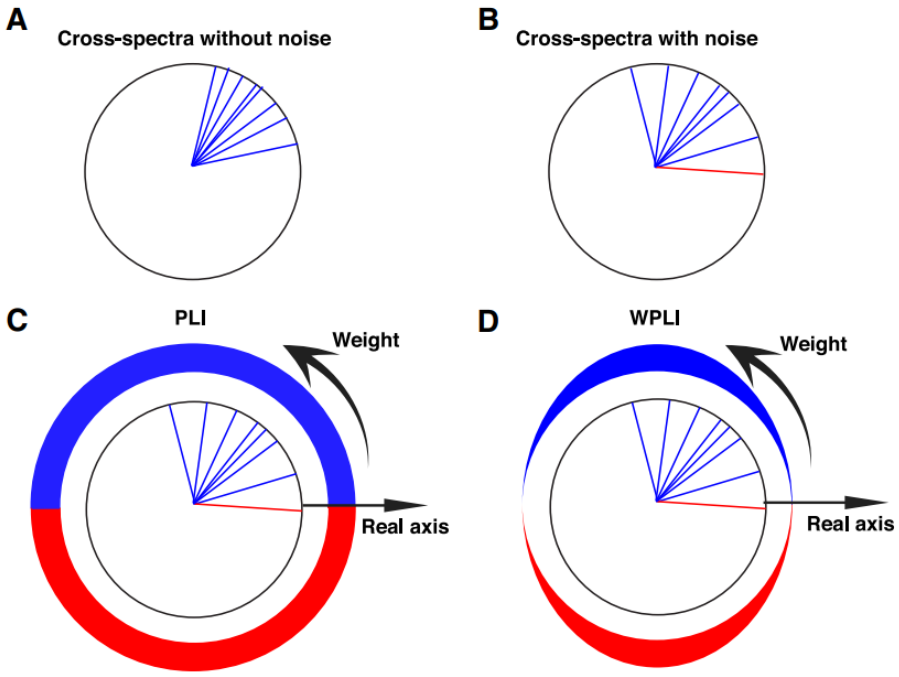
Fonte: Autor.

A equação 3.4 pode ser entendida como uma distribuição média das diferenças de fase entre x e y. Ela fornece o sentido das diferenças de fases, isto é, se estão no sentido positivo ou negativo do eixo real ou imaginário. No caso em que a conectividade é devida ao volume de condução a distribuição de diferenças de fase se dará ao longo do eixo real (no sentido positivo ou negativo). Uma extensão do PLI, denominada WPLI (*weighted phase-lag index*), foi desenvolvida por Vinck et al. (2011). Nesse caso, o os valores de PLI são ponderados de acordo com a sua distância em relação ao eixo real. Matematicamente,

$$WPLI_{xy} = \frac{|E\{|\Im\{S_{xy}\}|sgn(\Im\{S_{xy}\})\}|}{E\{|\Im\{S_{xy}\}|\}} \tag{3.5}$$

Nota-se que a Equação 3.5 se assemelha à Equação 3.4. No entanto, na Equação 3.5, os valores do sinal das diferenças de fases ($sgn(\Im\{S_{xy}\})$) são escalonados pela magnitude da parte imaginária ($|\Im\{S_{xy}\}|$), isto é, quanto mais afastado do eixo real ($0 \; mod \; \pi$) maior a influência no cálculo da conectividade. O denominador da Equação 3.5 representa um fator de normalização que assegura que WPLI $\in [0, 1]$. A Figura 14 ilustra as diferenças entre as medidas PLI e WPLI e fica evidente que, para o cálculo do WPLI, a contribuição do espectro cruzado próximo ao eixo real é irrisória para a conectividade.

Figura 14 – PLI e sua derivação WPLI. Espectro cruzado (A) sem e (B) com ruído causado pelo volume de condução. O ruído faz o vetor resultante rotacionar em direção ao eixo real. (C) Os pesos do PLI são iguais para todo o espectro e atribui o valor $+1$ para o avanço de fase (em azul) ou -1 para o atraso de fase (em vermelho). (D) O WPLI pondera o PLI pela magnitude de cada componente imaginária do espectro cruzado.



Fonte: Vinck et al. (2011).

Um fator adicional para redução da influência do tamanho da amostra foi outro aprimoramento introduzido por Vinck et al. (2011). Essa nova medida, denominada dWPLI (*debiased weighted phase-lag index*), é definida como segue

$$dWPLI_{xy} = \frac{\sum_{j=1}^{N} \sum_{k \neq j}^{N} \Im\{S_{xy}^{j}\} \Im\{S_{xy}^{k}\}}{\sum_{j=1}^{N} \sum_{k \neq j}^{N} |\Im\{S_{xy}^{j}\} \Im\{S_{xy}^{k}\}|} \tag{3.6}$$

onde j e k indicam diferentes épocas; o numerador corresponde a soma de todos os produtos, tomados aos pares, das componentes imaginárias; e o denominador equivale ao produto da magnitude de todas as componentes imaginárias. O dWPLI assume independência estatística entre as épocas analisadas e, por conta disso, pares correspondentes à mesma época (isto é, quando $j = k$) são desconsiderados. Quando $N \to \infty$, a Equação 3.6 tende ao quadrado da Equação 3.5 (VINCK et al., 2011), assim dWPLI $\in [0, 1]$.

3.2 Classificadores Lineares

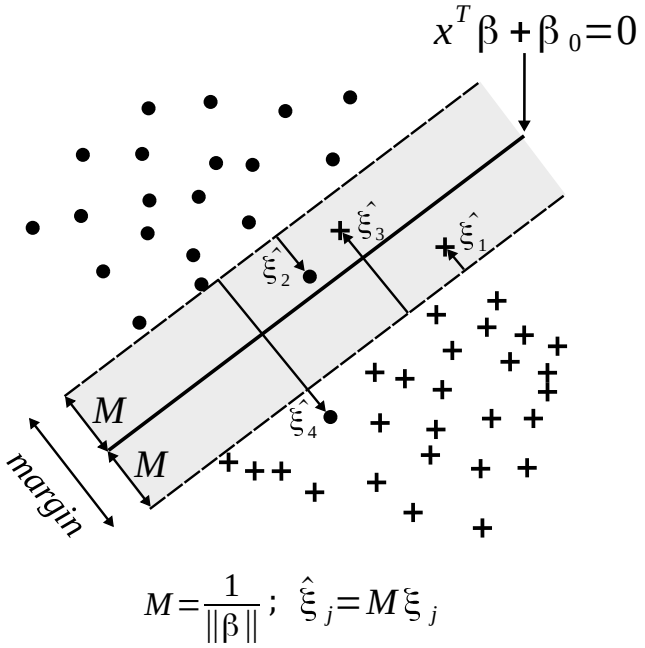
Lotte et al. (2018) realizaram uma revisão extensa sobre aplicações de Interface Cérebro-Computador (ICC) baseadas em EEG no período de uma década, entre 2007 e 2017. Segundo os autores, a maioria das aplicações ICC se baseia em algoritmos de aprendizagem de máquina. Classificadores lineares, especificamente *Linear Discriminant Analysis* (LDA) e SVM, são os empregados com mais frequência, fornecendo bons resultados em diversas aplicações (LOTTE et al., 2018). Classificadores lineares discriminam os dados por meio de fronteiras de decisão lineares. Neste trabalho, utilizou-se os dois algoritmos mais comumente empregados que serão descritos nas seções 3.2.1 e 3.2.2.

3.2.1 Support Vector Machines

Cortes e Vapnik (1995) introduziram um método robusto de aprendizagem supervisionada, denominado *Support Vector Machines*, que pode ser aplicada na classificação binária de dados não linearmente separáveis. Esse método consiste na separação de classes através da criação de fronteiras de decisão em espaços multidimensionais.

As fronteiras de decisão do algoritmo SVM são denominadas hiperplanos. As margens são definidas pela distância perpendicular entre o hiperplano e os pontos em sua vizinhança. A tarefa de aprendizagem consiste em maximizar a margem com base nos dados de treinamento disponíveis. Na Fig.15, uma ilustração do algoritmo SVM na classificação de dados em apenas duas dimensões.

Figura 15 – Conceito de classificação com SVM para duas classes. O hiperplano ótimo é definido pelos pontos x sobre $x^T\beta + \beta_0 = 0$. Esses pontos são estimados com o intuito de maximizar as margens (M), o que assegura maior robustez na separação das classes. A formulação do SVM pode permitir que alguns pontos sejam classificados de forma equivocada e ultrapassem a fronteira de decisão, desde que o total de ultrapassagens ($\sum \hat{\xi}_j$) seja limitado.



Fonte: Hastie, Tibshirani e Friedman (2016).

Assumindo $y_i = \{-1, +1\}$ como as classes possíveis, um hiperplano de separação entre as classes é definido como

$$x^T\beta + \beta_0 = 0 \tag{3.7}$$

Se uma resposta é incorretamente classificada como pertencente à classe $y_i = +1$, então $x^T\beta + \beta_0 < 0$. Caso contrário, $x^T\beta + \beta_0 > 0$. A formulação do algoritmo SVM permite encontrar um hiperplano que otimiza o processo de classificação binária. O método SVM encontra os valores de (β, β_0) que permitem a melhor separação entre os dados de treinamento (i.e., a maior margem possível).

É possível encontrar esses coeficientes mesmo permitindo alguns pontos classificados erroneamente, ou seja, que o hiperplano possua margens suaves. Para tanto, deve-se definir um novo conjunto de variáveis $\xi = \xi_1, \xi_2, ...\xi_N$ proporcionais à quantidade pela qual a previsão de classificação $f(x_i) = x_i\beta + \beta_0$ está no lado errado de sua margem (HASTIE; TIBSHIRANI; FRIEDMAN, 2016). Limita-se a quantidade de erros permitidos durante o treinamento do classificador impondo a restrição $\sum \xi_j$.

Erros de classificação ocorrem quando $\xi_i > 1$. Então, a imposição $\sum \xi_j$ para um

dado valor K limita o total de erros de classificação durante o treinamento em K. O hiperplano ótimo pode ser encontrado através da minimização da distância entre os pontos incorretamente classificados e a fronteira de decisão, isto é, maximizando as margens (HASTIE; TIBSHIRANI; FRIEDMAN, 2016). Assim, o hiperplano ótimo é encontrado minimizando a Equação 3.8.

$$D(\beta, \beta_0) = -\sum_{i \in \mathcal{M}} y_i(x^T\beta + \beta_0) \tag{3.8}$$

onde $\mathcal{M}$ é o conjunto de pontos classificados incorretamente. Supondo que o conjunto de treinamento é formado por N pares ordenados, ou seja, $(x_1, y_1), (x_2, y_2), ..., (x_N, y_N)$, com $x_i \in \mathbb{R}$, é possível encontrar o hiperplano que maximiza a margem para os pontos de treinamento usando a Equação 3.9, desde que se respeite 3.10.

$$\min_{\beta, \beta_0} \|\beta\| \tag{3.9}$$

$$\begin{cases} y_i({x_i}^T\beta + \beta_0) \geq 1 - \xi_i, \forall i \\ \xi_i \geq 0 \end{cases} \tag{3.10}$$

onde C é uma constante qualquer. É possível provar que a Eq.3.9 é um problema quadrático de otimização com solução convexa, isto é, sempre converge para um mínimo global (CORTES; VAPNIK, 1995).

3.2.2 Linear Discriminant Analysis (LDA)

LDA é um método estatístico de classificação usado para discriminar duas ou mais classes (HASTIE; TIBSHIRANI; FRIEDMAN, 2016). Basicamente, dada uma população de indivíduos que podem pertencer a pelo menos duas classes, o algoritmo LDA divide os indivíduos a partir de um conjunto de características descritivas desses indivíduos. O objetivo do LDA é minimizar a probabilidade de erro na classificação, com base na estatística descritiva da população. Para isso, o LDA tenta encontrar, entre todos os eixos possíveis no espaço de características, aquele sobre o qual as projeções dos dados de treinamento permita a separação máxima entre as populações. Nesse trabalho, o algoritmo LDA restringe-se apenas a classificação binária e será formulada a seguir.

O algoritmo LDA pode ser implementado em algumas etapas. Dado o vetor de característica $X = x$, representativa de um indivíduo, a ser classificado como pertencente às classes $G = \{k, l\}$, define-se $f_k(x)$ como a função densidade de probabilidade condicional da classe x e π_k como a probabilidade a priori da amostra x pertencer a classe k. De forma análoga, define-se $f_l(x)$ e π_l. Assume-se que as duas classes possuem densidades de probabilidade gaussianas multivariadas e que elas possuem a mesma matriz de covariância $\Sigma_k = \Sigma_l = \Sigma$.

Assim, a comparação do logaritmo da razão das probabilidades a *posteriori* das duas classes, $D(x)$, com os coeficientes que determinam a fronteira entre as classes (β) permite discriminar um individuo como pertencente a alguma das classes. Isso, pode ser alcançado a partir da análise de $D(x)$, como segue (HASTIE; TIBSHIRANI; FRIEDMAN, 2016).

$$\begin{aligned} D(x) &= \log_e \left(\frac{Pr(G=k|X=x)}{Pr(G=l|X=x)} \right) \\ &= \log_e \left(\frac{f_k(x)\pi_k}{f_l(x)\pi_l} \right) \\ &= x^T\beta + \beta_0 \end{aligned} \tag{3.11}$$

onde

$$\begin{cases} \beta_0 = \log_e \frac{\pi_k}{\pi_l} - \frac{1}{2}(\mu_k - \mu_l)^T\Sigma^{-1}(\mu_k + \mu_l) \\ \\ \beta = (\mu_k - \mu_l)^T\Sigma^{-1} \end{cases}$$

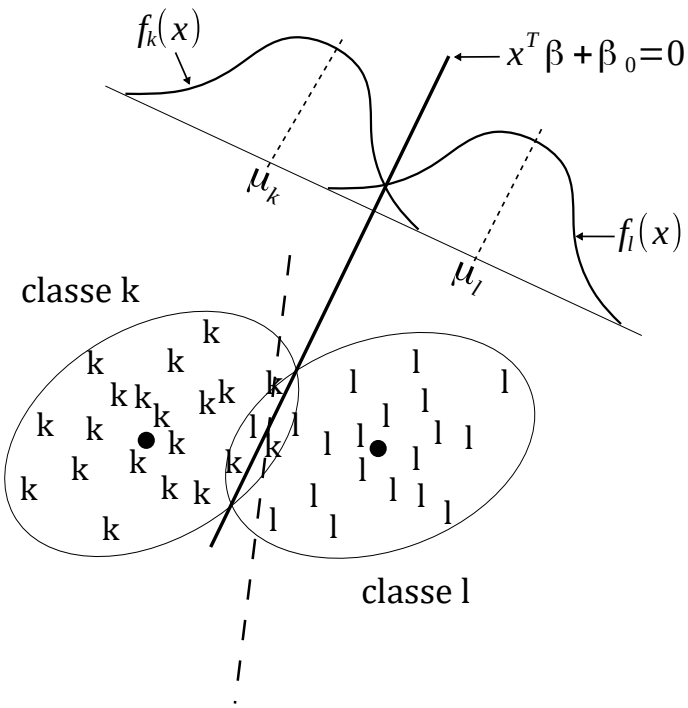
Portanto, a estimativa dos coeficientes β_0 e β, que definem a fronteira entre as classes depende apenas do valor da média de cada classe μ_k e μ_l, da covariância (Σ) entre as classes e das probabilidades a priori π_k e π_l das classes. Na Fig.16, exemplifica-se a aplicação do algoritmo LDA na classificação de dados em apenas duas dimensões.

Um resumo das condições para classificação é apresentado em 3.13. Diz-se que x pertence a classe $G = \{k\}$ se $D(x) > 0$, caso contrário, $x \in G = \{l\}$. Assumindo $y_i = \{-1, +1\}$ como as classes possíveis. Um hiperplano de separação entre as classes é definido como

$$D(x) = x^T\beta + \beta_0 = 0 \tag{3.12}$$

$$\begin{cases} D(x) > 0, x \in G = \{k\} \\ D(x) \leq 0, x \in G = \{l\} \end{cases} \tag{3.13}$$

Figura 16 – Aplicação do classificador para duas classes com distribuições normais. O classificador separa as classes com base em um novo eixo definido por $x^T\beta + \beta_0 = 0$ (linha sólida). A linha pontilhada indica a mediana entre os centro de massas das classes k e l, que, nesse exemplo, não representa uma boa fronteira de decisão, já que ela não minimiza a sobreposição entre as classes. Em contrapartida, o LDA (linha sólida) otimiza a separação minimizando a sobreposição entre as classes.



Fonte: Hastie, Tibshirani e Friedman (2016).

3.3 Base de Dados Usada

O presente estudo foi desenvolvido no Laboratório de Processamento de Sinais, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto – UFPA, Belém, Brasil, por meio do parecer de número 2.432.373. A participação dos voluntários foi condicionada à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos participantes ou seus responsáveis legais, após o esclarecimento dos procedimentos adotados durante o estudo. Uma cópia do TCLE é disponibilizada no Anexo A. Além disso, por meio do TCLE foi garantido o sigilo dos dados dos voluntários, conforme os princípios éticos de confidencialidade e privacidade. A cópia do parecer emitido pelo Comitê de Ética e do TCLE encontra-se no Anexo B.

3.3.1 Participantes

No presente trabalho, avaliamos as diferenças na topologia da RMP entre indivíduos com epilepsia refratária e indivíduos saudáveis (controle). Os participantes consistiram em 7 indivíduos do grupo controle (idade média $34,4 \pm 9,9$, faixa etária 17-45 ; 2 mulheres) e 11 pacientes com epilepsia refratária (média de idade $33,2 \pm 9,8$; faixa etária, 20-50; 2 mulheres). Mais informações sobre os pacientes incluídos no estudo são apresentadas na Tabela 5.

Os critérios de inclusão de participantes para o estudo foram:

- Diagnóstico de epilepsia refratária
- Autorização de participação no estudo pelo neurologista
- Os indivíduos do grupo controle não devem apresentar histórico de doença neurológica e não devem estar tomando medicações neurológicas

Os critérios de exclusão de participantes para o estudo foram:

- Presença de neoplasias, anomalias cardiopulmores, doenças neurológicas progressivas, asma, doença mental ou qualquer outra doença que afete a função do sistema nervoso autônomo
- Idade superior a 70 anos
- Consumo regular de álcool, cigarro ou outras substâncias aditivas
- Presença de desordens respiratórias associadas com o sono

3.4 Aquisição de Sinais

A topologia da rede neural dos participantes foi caracterizada através da conectividade funcional dos registros de EEG em estado de repouso. Para a aquisição do EEG os canais foram distribuídos conforme o padrão internacional de posicionamento de eletrodos 10–20, sugerido pela *American Clinical Neurophysiology Society* (WEBSTER, 2006) e demonstrado na Figura 17.

O sistema de EEG usado contava com 23 eletrodos, com espaçamento entre sensores adjacentes de 10% e 20% da distância total entre a região anterior e posterior do escalpo e a distância à direita e esquerda dos hemisférios, respectivamente. Um gel condutor foi usado para reduzir a impedância entre os eletrodos e o escalpo e assim melhorar a qualidade do sinal registrado.

Tabela 5 – Detalhes clínicos dos participantes do grupo experimental.

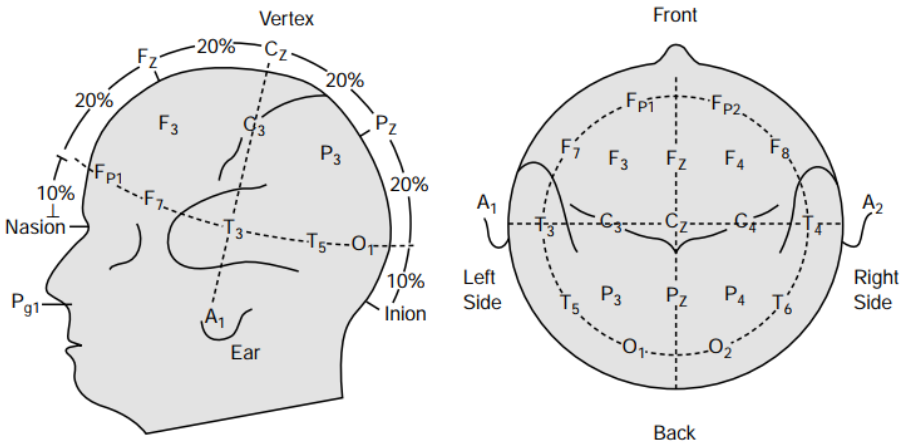
Paciente	Idade (anos)	Sexo	Idade de Início das Convulsões (anos)	Etiologia	Medicação e Dosagem (mg/dia)
1	33	M	7	ELT E/ETM	CBZ 1200, FBT 200
2	45	M	22	ELT E/Cavernoma	FBT 100, FNT 300
3	17	F	2	ELT D/DCF	CBZ 1200, CLB 200, FBT 200
4	24	F	12	ELT E/Tumor Neuroectodérmico	FBT 200, FNT 100
5	45	M	24	ELT D/Gliose	CBZ 1200, VP 1500, TMT 200
6	31	F	14	ELF B	CLB 20, FNT 300, VP 1500
7	35	M	6	ELT E	CBZ 1000, FBT 100
8	27	F	14	ELT D	VP 1500, CLB 20
9	26	M	Nascimento	ELT E	FBT 300, VP 1500, CLB 20
10	24	F	2	ELT E	CBZ 900, FBT 100
11	49	M	45	Desconhecida	FNT 100

Fonte: Produzido pelo autor.

Abreviações: M=masculino, F=feminino, B=bilateral, E=esquerdo, D=direito, ELT=epilepsia do lobo temporal, ELF=epilepsia do lobo frontal, DCF=displasia do cortéx focal, ETM=esclerose temporal mesial, CBZ=Carbamazepina, CLB=Clobazan, FNT=Fenitoína, FBT=Fenobarbital, VP=Valproato, TMT=Topiramato.

Os participantes foram alertados quanto a necessidade de estarem com os cabelos limpos e secos para realização do registro. Além disso, os participantes foram aconselhados a não ingerir bebidas alcoólicas e/ou bebidas com alto teor de cafeína antes do registro.

Figura 17 – Visão lateral e transversal superior da distribuição dos eletrodos no escalpo de um indivíduo, segundo o sistema 10-20. As rótulos dos eletrodos são definidas de acordo com a proximidade da região cortical e o hemisfério (ímpar para o esquerdo e par para o direito) na qual o eletrodo está posicionado.



Fonte: Webster (2006).

Enquanto os sujeitos estavam sentados em uma cadeira olhando para uma parede branca, os sinais EEG foram registrados por 11 minutos usando um sistema de 23 canais EEG (Neuromap 40i, Neurotec, Brasil) com uma frequência de amostragem de 256 Hz e usando o eletrodo localizado na linha média da região frontopolar (Fpz), entre os eletrodos Fp1 e Fp2, como terra (Fig. 17). Dois eletrodos localizados nas apófises mastoides foram usados como referência. A impedância dos eletrodos foi mantida abaixo de 20 kΩ. Um filtro rejeita-faixa com frequência de corte ajustada em 60 Hz foi ativado durante a coleta dos dados e filtros passa faixas com frequências de corte de $0,5$ e 100 Hz foram usados para cada canal. Todos os registros foram codificados de acordo com o formato *European Data Format* (EDF).

3.5 Pré-processamento dos Sinais

Os dados de EEG foram analisados no MATLAB (Mathworks, Inc.). Os dados foram pré-processados na plataforma EEGLAB. Inicialmente, os dados foram filtrados com filtros FIR passa faixas entre $0,5$ Hz e 90 Hz. Um filtro FIR rejeita-faixa 60 Hz também foi aplicado. Sob análise visual eliminou-se as épocas associadas com artefatos de amplitude superior a 50 μV (LIBENSON, 2009). Para cada participante, apenas 9 minutos dos dados remanescentes foram selecionados. A separação de fontes através do ICA foi implementada e em seguida os componentes espúrios (artefatos biológicos e não biológicos) foram eliminados.

3.6 Análise de Conectividade Funcional

As épocas remanescentes da etapa de foram carregadas no *toolbox* FIELDTRIP, sendo usadas para obtenção dos espectros de potência do sinal e, posteriormente, para extração das matrizes de conectividade. A medida de conectividade usada, dWPLI, avalia a sincronia de fase entre pares de eletrodos e será usada como atributo de entrada para os classificadores. Um total de 20 eletrodos foi usado para estimação do dWPLI.

O número de eletrodos define a dimensão da matriz de conectividade. Cada matriz de conectividade tem dimensão 20×20, com todas as combinações possíveis, totalizando 400 atributos. A CF leva em consideração somente a interação entre os agentes (eletrodos), portanto o dWPLI não é definido para o mesmo eletrodo. Sendo assim, pode-se excluir os elementos da diagonal principal (ou secundária, dependendo da forma com que se deseja apresentar o gráfico) da matriz de conectividade, o que resulta em 380 atributos. Além disso, a formulação da Equação 3.6 implica que a medida dWPLI entre dois canais de EEG é simétrica, ou seja, $dWPLI_{xy} = dWPLI_{yx}$. Como resultado, as matrizes de conectividade são obrigatoriamente quadradas e simétricas e apresentam, portanto, redundância com relação à informação acima (ou abaixo) de suas diagonais principais. Eliminando-se a redundância resta um total de 190 (380/2) atributos.

O foco dessa dissertação era analisar sujeitos conscientes em estado de repouso em vigília, por isso, a análise da banda δ foi descartada (Tabela 3). A capacidade de resolver problemas, a aprendizagem e a cognição dos sujeitos não fez parte desse estudo, e, portanto, a banda gama não foi analisada (Tabela 3). Portanto, optou-se por uma análise exploratória da CF para três bandas de frequência: θ (4-8 Hz), α (8-13 Hz), β (13-30 Hz) (Tabela 6).

Tabela 6 – Faixas de frequência de interesse.

Onda cerebral	Faixa de frequência (Hz)
θ	4-8
α	8-13
β	13-30

Fonte: Produzido pelo autor.

3.7 Medidas de Desempenho para Classificadores

A etapa de classificação apresentada na Figura 18 foi implementada por meio de dois classificadores lineares. Esses classificadores são descritos na Seção 3.2 e foram implementados em MATLAB. O desempenho dos classificadores foi avaliado de acordo

com três medidas: acurácia, sensibilidade e especificidade. Esses parâmetros são definidos de acordo com as equações 3.14, 3.15 e 3.16, respectivamente.

A acurácia avalia a proporção de predições corretas. A sensibilidade avalia o percentual de pacientes epilépticos corretamente identificados como sendo acometidos pela doença. Já a especificidade mede a probabilidade do resultado do teste ser negativo para epilepsia quando sujeitos não epilépticos são avaliados.

$$acuracia = \frac{VP + VN}{VP + FP + FN + VN} \times 100\ \% \tag{3.14}$$

$$sensibilidade = \frac{VP}{VP + FN} \times 100\ \% \tag{3.15}$$

$$especificidade = \frac{VN}{VN + FP} \times 100\ \% \tag{3.16}$$

onde:

- Verdadeiro Positivo (VP): paciente epiléptico corretamente diagnosticado
- Verdadeiro Negativo (VN): paciente saudável classificado como saudável
- Falso Positivo (FP): sujeito saudável diagnosticado (incorretamente) com epilepsia
- Falso Negativo (FN): paciente epiléptcio (incorretamente) considerado saudável

A área sob a curva ROC (em inglês, *area under the receiver operating characteristic curve* - AUROC) também foi usada como medida de desempenho dos classificadores. A AUROC avalia a habilidade do classificador identificar corretamente sujeitos com epilepsia e sujeitos saudáveis. Valores acima de 0,50 indicam capacidade de classificação. Conforme a AUROC se aproxima de 1 é dito que o algoritmo possui excelente capacidade de classificação. Em contrapartida, quando a área é próxima de 0,5 o classificador apresenta desempenho limitado. Assim, o classificador possui mais capacidade de distinguir pacientes saudáveis de epilépticos a medida que a AUROC se aproximar de 1. A maioria dos biomarcadores de diagnósticos de epilepsia revisada por Pitkänen et al. (2019) possui AUROC maior que 0,8, o que fornece sensibilidade e especificidade altas o suficiente para um diagnóstico sem evidências de convulsões.

3.8 Amostras Usadas

As amostras, ou matrizes de conectividade, geradas foram organizadas de acordo com a Tabela 7. As matrizes de conectividade foram computadas de forma não contígua

em passos 1/30 Hz e com 2 Hz de suavização. O método usado para estimação do espectro foi o disponibilizado pelo FIELDTRIP. Assim, para cada intervalo de 1 Hz, os espectros de 30 frequências foram estimados. Cada frequência gerou uma amostra, com banda β apresentando o maior número de padrões, tendo em vista que essa banda abrange o maior intervalo de frequências (13–30 Hz). A quantidade de amostras para o treinamento, validação e teste variou de acordo com a faixa de frequência.

Tabela 7 – Organização das amostras.

Grupo	θ	α	β
Controle	7×120	7×150	7×510
Experimental	11×120	11×150	11×510
Total	2160	2700	9180

Fonte: Produzido pelo autor.

Usou-se a validação cruzada k-partições (em inglês, *k-fold cross-validation*) para o treinamento dos classificadores. Para a validação cruzada, realiza-se a divisão do conjunto total de amostras em k partições. Assim, $(k-1)$ partições são usadas como subconjunto de treinamento e a partição restante é usada como subconjunto de teste. Dessa forma, repete-se o processo de aprendizagem k vezes, ou seja, até que todas as partições sejam usadas como subconjunto de teste. O desempenho do classificador é obtido como a média dos desempenhos para cada partição usada como teste.

Neste trabalho, o conjunto total de amostras foi dividido randomicamente em 10 partições, ou seja, aplicou-se a validação cruzada 10-partições, assim como os trabalhos correlatos citados na Tabela 4 (com exceção de Sharmila e Geethanjali (2016) e Kumar e Rao (2018)). Vale ressaltar que os trabalhos incluídos na Tabela 4 não usam um banco de dados independente para validação. Assim, o subconjunto de treinamento constituiu 90 % das amostras, ao passo que os 10 % restantes foram usadas para testes. A Tabela 8 apresenta o número de padrões de treino e teste para cada classe.

Tabela 8 – Divisão das amostras para validação cruzada.

FOI	Treinamento (90%)	Teste (10%)
θ	1944	216
α	2430	270
β	8262	918
Total	12636	1404

Fonte: Produzido pelo autor.

3.9 Modelo Experimental Proposto

A Figura 18 ilustra as principais etapas do protocolo experimental adotado. Todos os passos do procedimento proposto são apresentados a seguir:

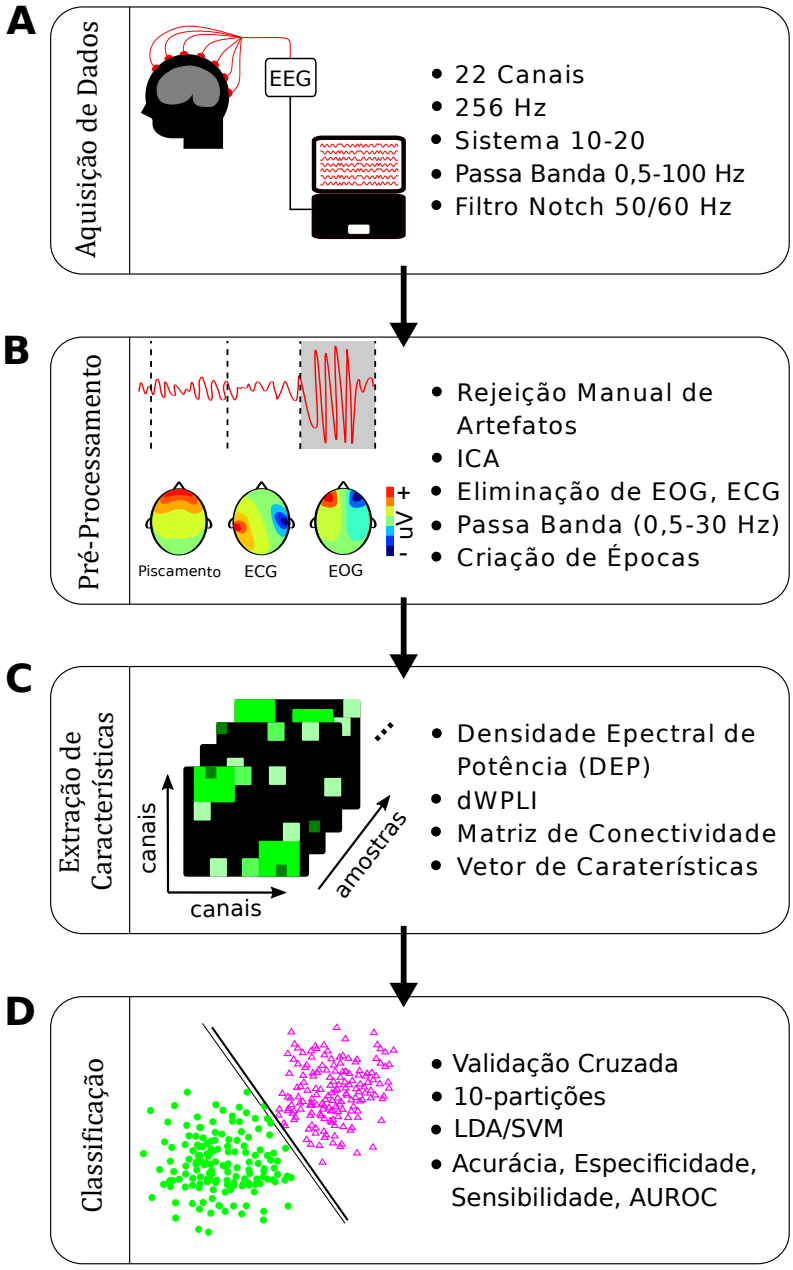
a) Inicialmente, os sinais de EEG são coletados dos participantes com o equipamento de EEG (Neuromap 40i, Neurotec, Itajubá, Brasil). Durante a coleta um filtro rejeita-faixa com frequência de corte ajustada em 60 Hz é ativado. Esse filtro reduz o impacto da interferência da rede elétrica local no registro de EEG. A impedância dos eletrodos é mantida abaixo de 20 kΩ, para garantir a qualidade do registro;

b) Em seguida, os sinais são carregados no MATLAB. O pré-processamento é inteiramente realizado com o toolbox EEGLAB. Elimina-se os trechos do sinal contaminados com artefatos musculares ou extrínsecos. Os sinais remanescentes são pré-processados para eliminação de artefatos com base nas componentes geradas como o ICA. Artefatos intrínsecos ao corpo dos participantes, isto é, sinais fisiológicos tais quais o ECG, EMG e EOG, também são eliminados. Os sinais são filtrados entre $0,5$ Hz e 30 Hz, com um filtro passa banda;

c) As etapas anteriores reduzem o nível de ruído. Assim, com os sinais coletados já limpos o espectro de potência cruzado dos sinais é calculado com a toolbox FIELDTRIP. A partir do espectro de frequência cruzado, a sincronização entre os canais, dWPLI, é calculada usando FIELDTRIP. O dWPLI é estimado para várias faixas de frequências, gerando várias matrizes de conectividade. Portanto, é necessário calcular a média para cada faixa de frequência de interesse. Os atributos usados como entrada do classificador podem ser escolhidos com base na faixa de frequência ou na posição espacial dos eletrodos. As duas formas de escolha de atributos serão analisadas nesse trabalho;

d) A última etapa do modelo proposto é a de classificação automática. Optou-se por dois classificadores lineares, SVM e LDA. Os classificadores verificam a que classe o sujeito pertence. A validação cruzada 10-partições também é usada nesta etapa, o que garante que os resultados de classificação sejam robustos. A classificação foi implementada no MATLAB.

Figura 18 – Modelo experimental proposto. Inicialmente, (A) os sinais de EEG são coletados dos participantes. Em seguida, (B) os sinais são pré-processados para eliminação de artefatos. (C) A partir do espectro de potência, a sincronização entre os canais é estimada e os atributos são extraídos. Finalmente, (D) um classificador linear verifica a que classe o sujeito pertence com base nos atributos selecionados.



Fonte: Produzido pelo autor.

4 Resultados

Neste capítulo são apresentados os resultados do estudo. Inicialmente, apresentamos as matrizes de conectividade que indicam o nível de sincronia dos grupos experimentais individualmente. A análise se baseia em três faixas de frequência distintas: θ, α e β, definidas de acordo com a Seção 3.6. Em seguida, o desempenho de cada classificador linear será discutido, além da influência do número de entradas e da variação de parâmetros do vetor de característica que alimentou os classificadores.

4.1 Matrizes de Conectividade

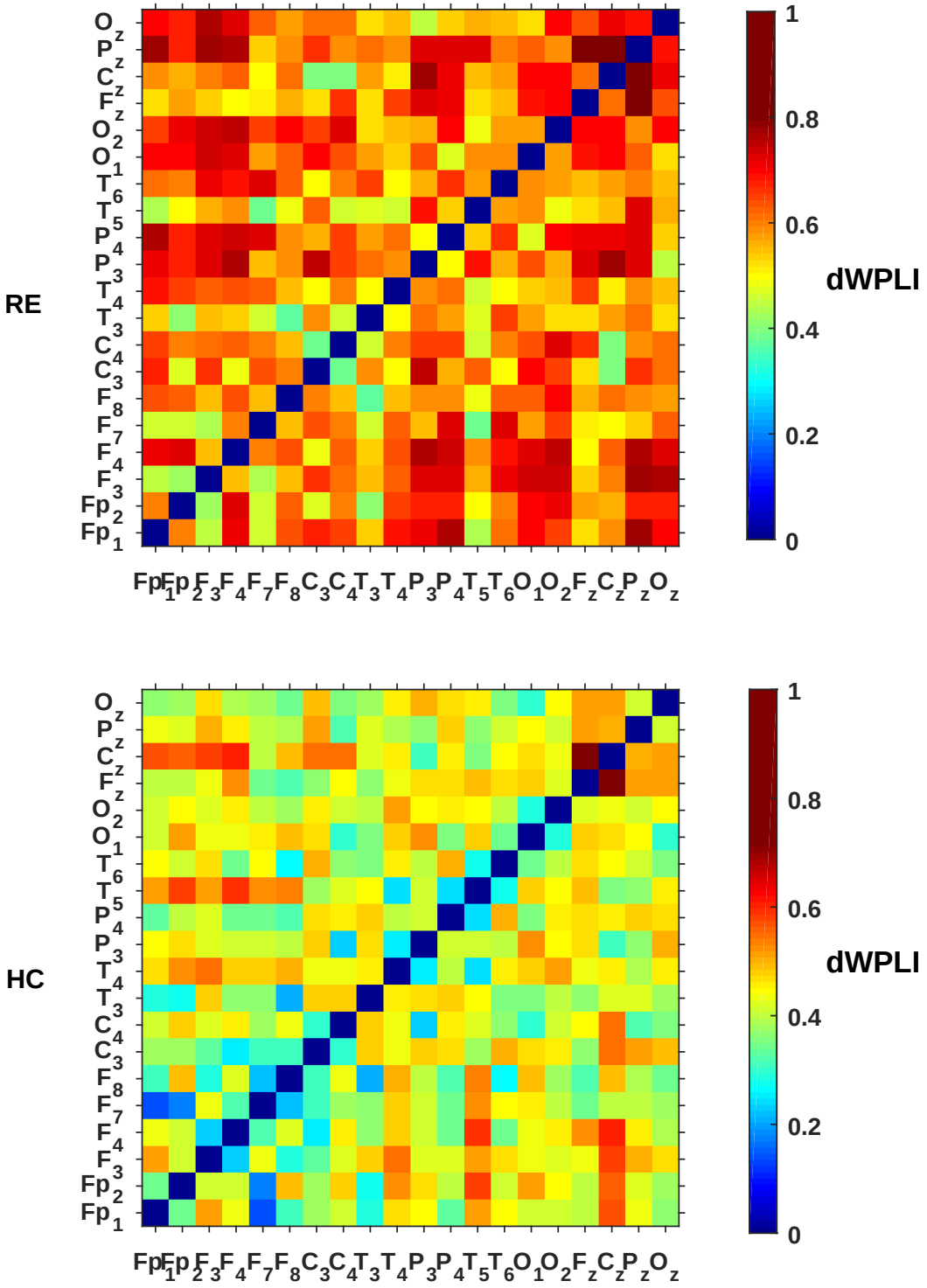
Os resultados a seguir estão divididos de acordo com as faixas de frequência de interesse definidas na Tabela 6.

4.1.1 Banda θ

A Figura 19 apresenta a média dos valores dWPLI para os grupos experimentais computados para a faixa de frequência θ. De acordo com a figura, é clara a diferença entre os valores para os dois grupos nessa banda. Para o grupo RE, o dWPLI ficou acima de 0,5 para quase todas as combinações de canais, com poucas exceções. Em contrapartida, o dWPLI do grupo controle excedeu 0,5 em poucas combinações. Esses resultados indicam que na banda θ a sincronia dos canais de pacientes com epilepsia refratária é sustentada mesmo durante o período interictal.

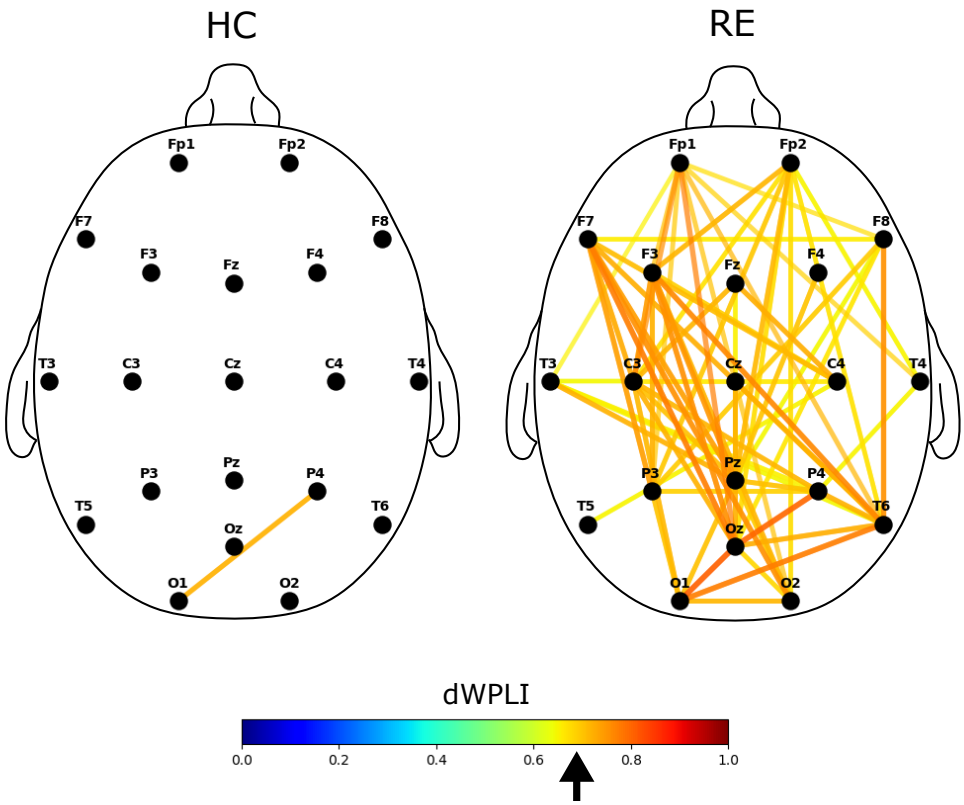
A Fig. 20 exibe as diferenças topológicas das conexões entre os dois grupos experimentais. Nesse gráfico, apenas 20 % das conexões mais fortes foram usadas e pode ser observado que o grupo RE possui uma quantidade muito maior de conexões que o grupo HC.

Figura 19 – Matriz de conectividade com as médias do dWPLI para os grupos controle e experimental na faixa de frequência θ. As cores quentes indicam maior sincronização entre os canais.



Fonte: Produzido pelo autor

Figura 20 – Organização topográfica da CF entre os canais, na banda θ, avaliada com o dWPLI, para 20 % das conexões mais fortes. O grupo RE possui a maioria das conexões com alta sincronia. A sincronia ficou entre 0,6 e 0,8.



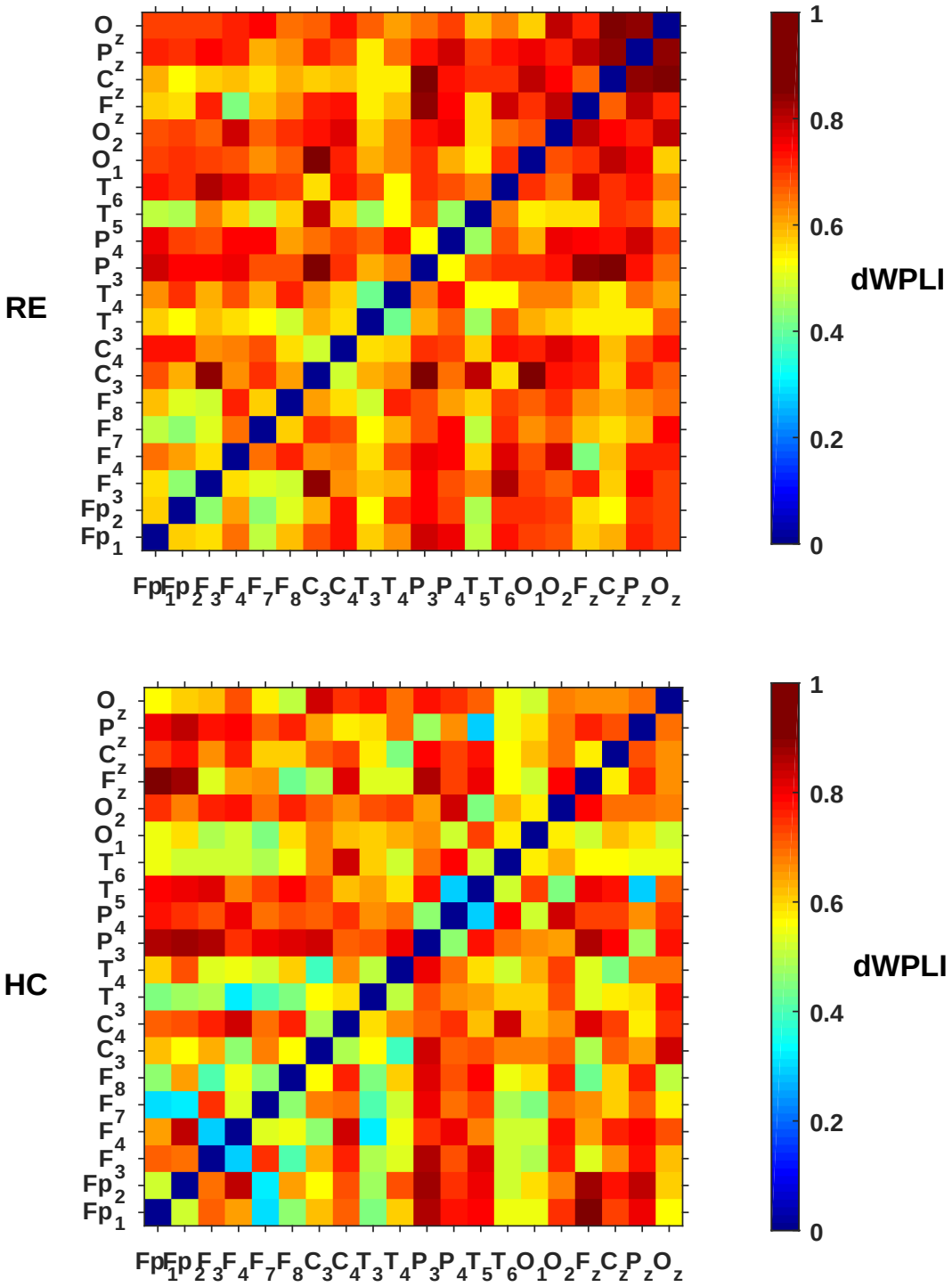
Fonte: Produzido pelo autor

4.1.2 Banda α

Na banda α, a diferença entre os grupos não foi tão evidente quanto na banda θ (ver acima). Ambos os grupos apresentaram níveis de conectividade entre 0,6 e 1 em praticamente todas as combinações de canais. Portanto, nesse caso, para identificar divergências entre os grupos uma análise visual qualitativa mais cuidadosa é necessária.

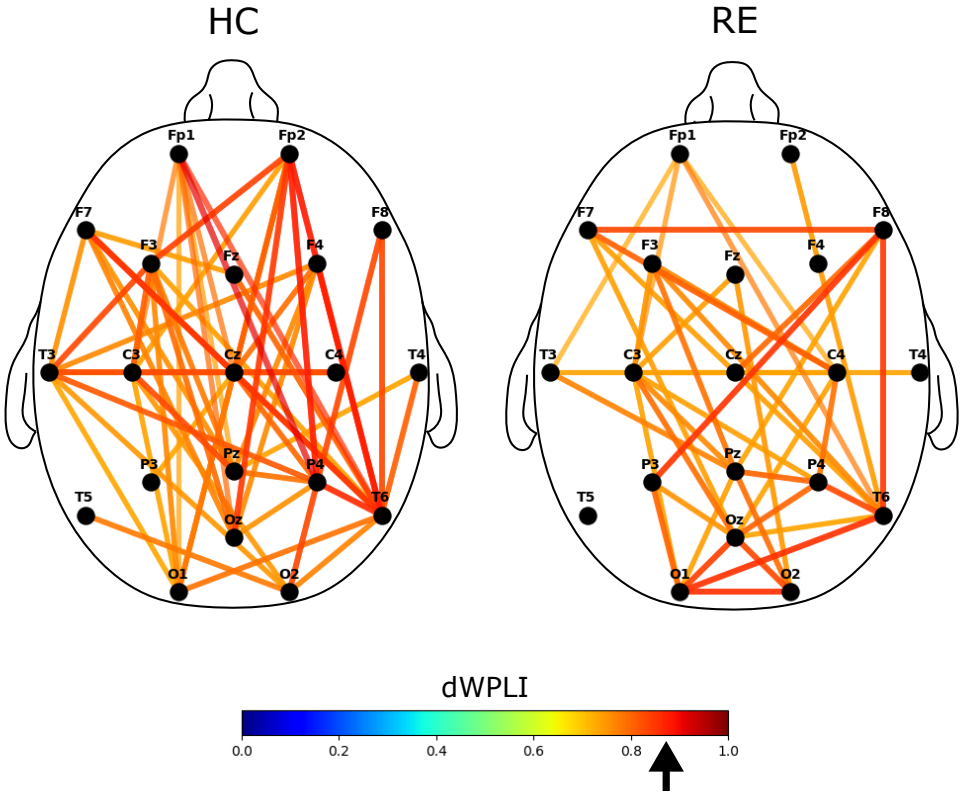
É possível notar que houve divergência entre os grupos quanto à sincronização de um grupo específico de canais. Particularmente, a diferença fica evidente entre os canais da região occipital de ambos os hemisférios (O1 e O2) e os da linha média (Fz, Cz, Pz, Oz) (Figura 21). Nestas regiões, a sincronia de quase todas as combinações ficou entre 0,7 e 1 e 0,5 e 0,7 para os grupos RE e HC, respectivamente. As características topológicas exibidas na Figura 22 foram semelhantes entre os dois grupos, embora o grupo HC tenha apresentado um número maior de conexões com maior sincronia (mais próximas de 1).

Figura 21 – Matriz de conectividade com as médias do dWPLI para os grupos controle e experimental, para a banda α. As cores quentes indicam maior sincronização entre os canais.



Fonte: Produzido pelo autor

Figura 22 – Organização topográfica da CF avaliada com o dWPLI na banda α para 20 % das conexões mais fortes. O grupo HC possui um número maior eletrodos com alta sincronia. Nesse caso, a sincronia ficou entre 0,8 e 1,0.

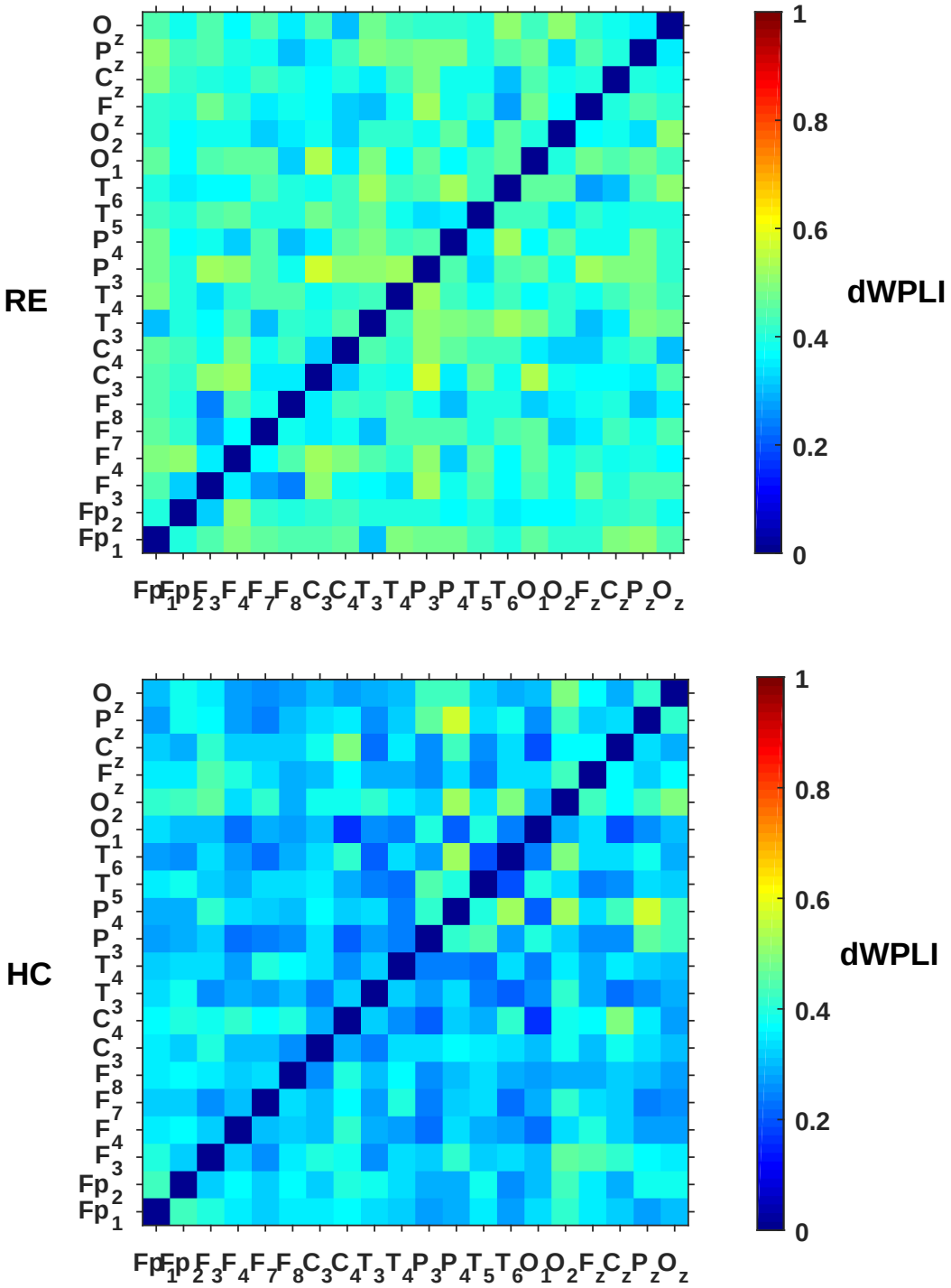


Fonte: Produzido pelo autor

4.1.3 Banda β

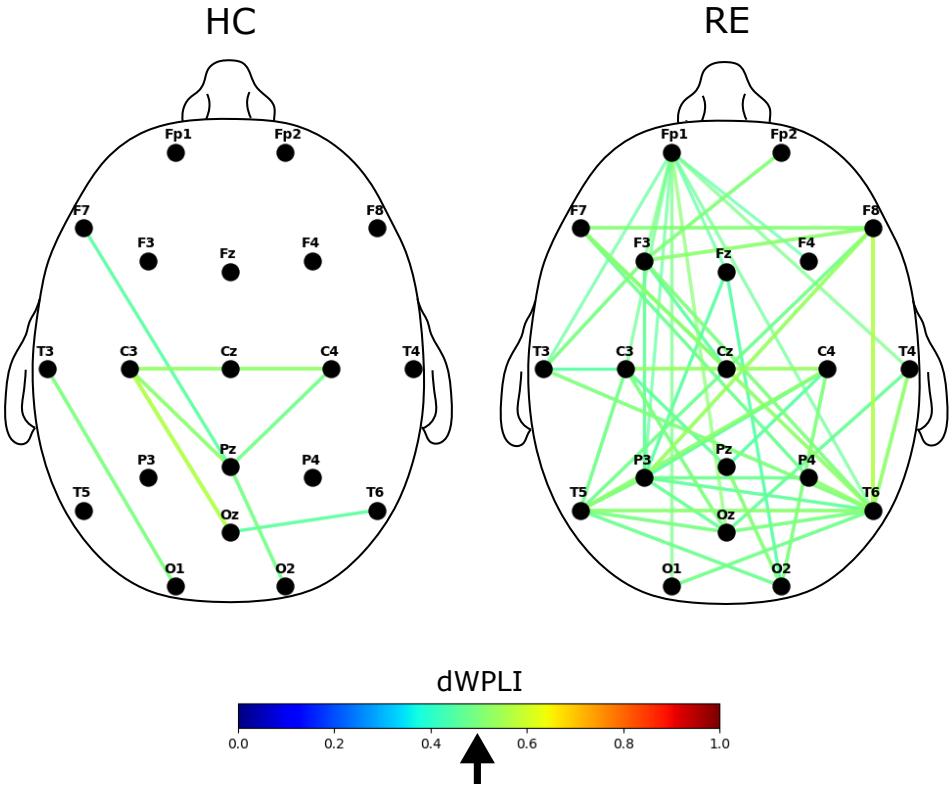
A Figura 23 apresenta as médias das matrizes de conectividade para a banda β. A predominância de cores frias nas matrizes de conectividade dos grupos experimentais indica que o sincronia dos eletrodos nessa faixa de frequência é muito menor que a das faixas θ e α. Em geral, na banda β, os valores do dWPLI ficaram abaixo de 0,5 para os dois grupos. Mesmo assim, a conectividade do grupo controle ficou entre 0,2 e 0,4 ao passo que o dWPLI do grupo experimental atingiu valores de até 0,6 para um número significativo de conexões. O número de canais com sincronia mais elevada foi maior para o grupo experimental (RE). As características topológicas exibidas na Figura 24 são diferentes para os dois grupos, com o grupo RE apresentando um número bem maior de conexões com maior sincronia.

Figura 23 – Matriz de conectividade com as médias do dWPLI para os grupos controle e experimental, para a banda para a banda β.



Fonte: Produzido pelo autor

Figura 24 – Organização topográfica da CF avaliada com o dWPLI para a banda β (somente 20 % das conexões mais fortes são exibidas). A sincronia para os dois grupos atingiu valores intermediários (entre 0,4–0,6). Novamente, o grupo RE possui um número maior de conexões com sincronia mais elevada.



Fonte: Produzido pelo autor

É importante frisar que a análise visual das Figuras 19– 24 indica que os valores médios do dois grupos diferem. Sendo a média do dWPLI um fator importante de discriminação entre os grupos pode-se elaborar então formas consistentes de distinguir sujeitos saudáveis de pacientes com epilepsia refratária. Isso será discutido na Seção 4.2.

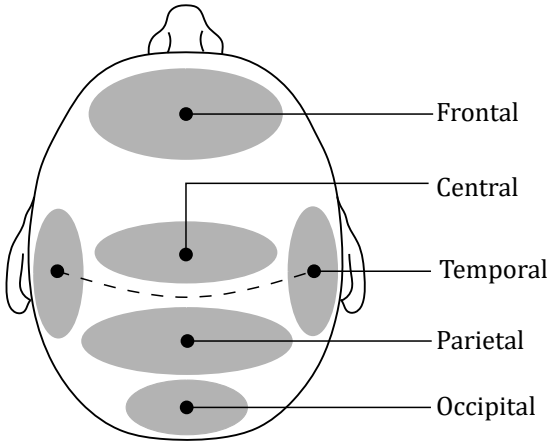
4.2 Desempenho dos Classificadores

Os resultados a seguir estão divididos de acordo com a faixa de frequência de interesse. A nossa premissa é de que a natureza das interações neuronais, avaliada pelos valores de dWPLI, são características para os grupos estudados e, portanto, é possível classificar esses grupos de acordo com os valores de dWPLI estimados a partir dos sinais de EEG. Para tanto, é preciso verificar o desempenho dos classificadores, de acordo com as medidas introduzidas na Seção 3.7. O desempenho dos classificadores foi avaliado por medidas de acurácia, sensibilidade, especificidade, e AUROC.

Um total de 6 configurações de redes funcionais foram usadas para análise do desempenho dos classificadores. Cada configuração recebeu o rótulo indicado na Tabela 9.

Cada rede contou com um número de conexões ou atributos que variam de acordo com as áreas de interesse usadas. As regiões de interesse são: frontal (F), central (C), temporal (T), parietal (P) e occipital (O) (Figura 25). A topologia net 1 incluiu apenas 14 atributos de entrada, ao passo que a topologia net 6 incluiu todas as possíveis conexões, totalizando 190 atributos.

Figura 25 – Regiões incluídas como atributos para os classificadores.



Fonte: Produzido pelo autor

Tabela 9 – Redes funcionais adotadas e seus atributos.

Topologia	Conexões	Número de Atributos
net 1	F-T	14
net 2	F-T, P-T	24
net 3	F-O, P-O	36
net 4	F-T, F-P	49
net 5	F-T, F-O, P-T, P-O	60
net 6	todas as possibilidades	190

Fonte: Produzido pelo autor

Abreviações: F=frontal, P=parietal, T=temporal, O=occipital.

4.2.1 Banda θ

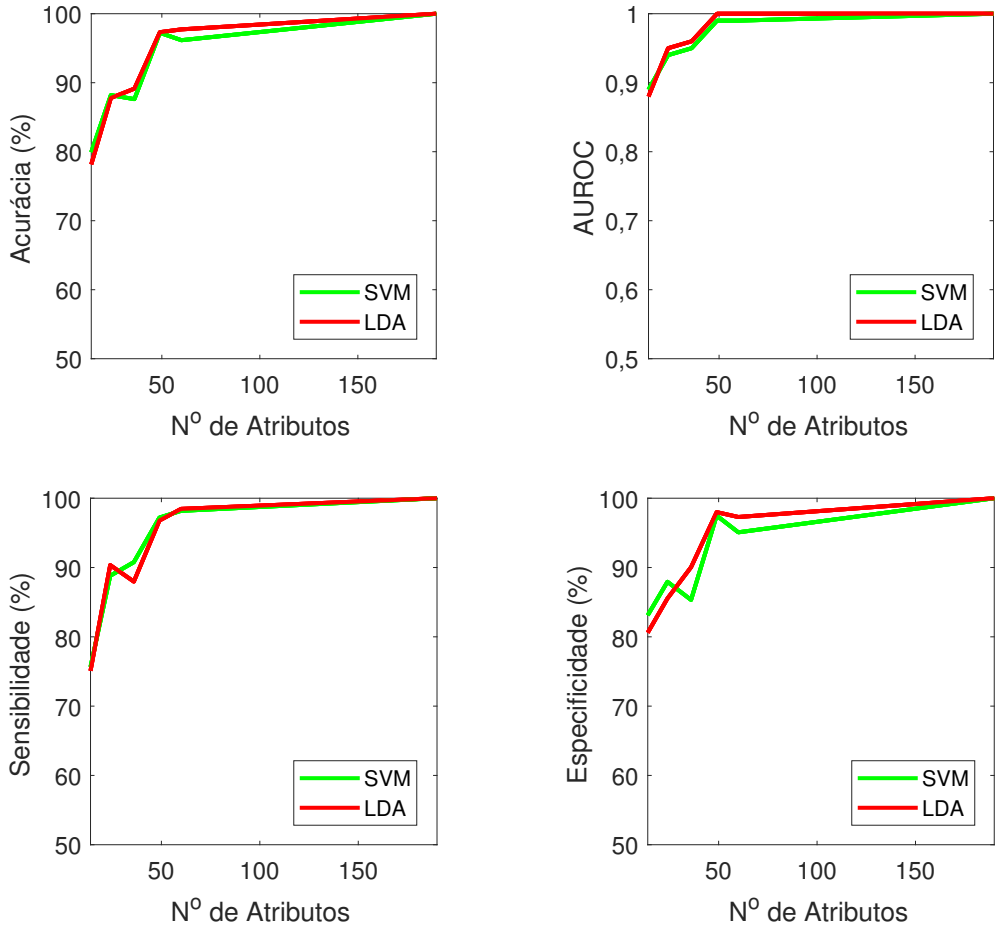
A Fig. 26 ilustra os parâmetros usados para a medida de desempenho dos algoritmos. Os classificadores LDA e SVM obtiveram os melhores resultados quando o número de parâmetros de entrada foi máximo ($n = 190$). Os valores de acurácia, sensibilidade, e especificidade chegaram a 100 % para os dois classificadores. A AUROC também atingiu seu valor máximo, isto é, AUROC=1.

Em contrapartida, o pior desempenho de ambos os classificadores foi encontrado com apenas 14 atributos de entrada, conforme apresentado na Fig. 26 e na Tab. 10. A acurácia para os algoritmos SVM e LDA foi de $79,93$ % e $78,17$ %, respectivamente. O método SVM apresentou maior especificidade ($83,12$ %) quando comparado ao LDA ($80,60$ %). A sensibilidade do SVM ($75,15$ %) foi ligeiramente maior que a do LDA ($75,66$ %) e a AUROC foi de $0,89$ para o SVM e $0,88$ para o LDA. A acurácia acima de 90 % foi obtida com a utilização de pelo menos 49 atributos de entrada.

De uma forma geral, os classificadores SVM e LDA apresentaram resultados próximos e em alguns casos se alternaram com o melhor desempenho. O desempenho dos algoritmos para cada rede avaliada é apresentado na Tab. 10. Ressalta-se que, em dois casos, o aumento do número de parâmetros não implicou em maior acurácia na classificação com o algoritmo SVM. Por exemplo, quando o número de parâmetros de entrada aumentou de 24 para 36, a acurácia do classificador oscilou negativamente. Nesse caso, a exclusão de conexões fronto-temporais pode explicar a redução da acurácia, dado que 10 dos 11 pacientes epilépticos usados na amostra são acometidos com Epilepsia do Lobo Temporal.

Também houve uma diminuição da acurácia quando o número de parâmetros de entrada aumentou de 49 para 60. Nesse caso, a exclusão da rede fronto-parietal pode explicar parcialmente a redução da acurácia. No entanto, essa hipótese precisa de uma investigação mais específica para ser validada.

Figura 26 – Desempenho dos classificadores em função do número de atributos de entrada usados para a classificação na banda θ.



Fonte: Produzido pelo autor

Tabela 10 – Desempenho dos classificadores em função dos atributos usados para a banda θ.

Topologia	Acurácia (%)		Sensibilidade (%)		Especificidade (%)		AUROC	
	SVM	LDA	SVM	LDA	SVM	LDA	SVM	LDA
net 1	79,93	78,17	75,66	75,10	83,12	80,60	0,89	0,88
net 2	88,02	87,79	88,81	90,35	87,94	85,53	0,94	0,95
net 3	87,62	89,14	90,77	87,97	85,33	90,05	0,95	0,96
net 4	97,23	97,32	97,20	96,78	97,49	97,99	0,99	1,00
net 5	96,16	97,73	98,18	98,46	95,08	97,29	0,99	1,00
net 6	100	100	100	100	100	100	1,00	1,00

Fonte: Produzido pelo autor

4.2.2 Banda α

Os resultados obtidos na banda de frequência α foram melhores que os obtidos na banda θ. A Fig. 27 ilustra os valores de desempenho dos algoritmos e o desempenho dos algoritmos para cada rede avaliada é apresentado na Tab. 11. De uma forma geral, o algoritmo SVM apresentou os melhores resultados.

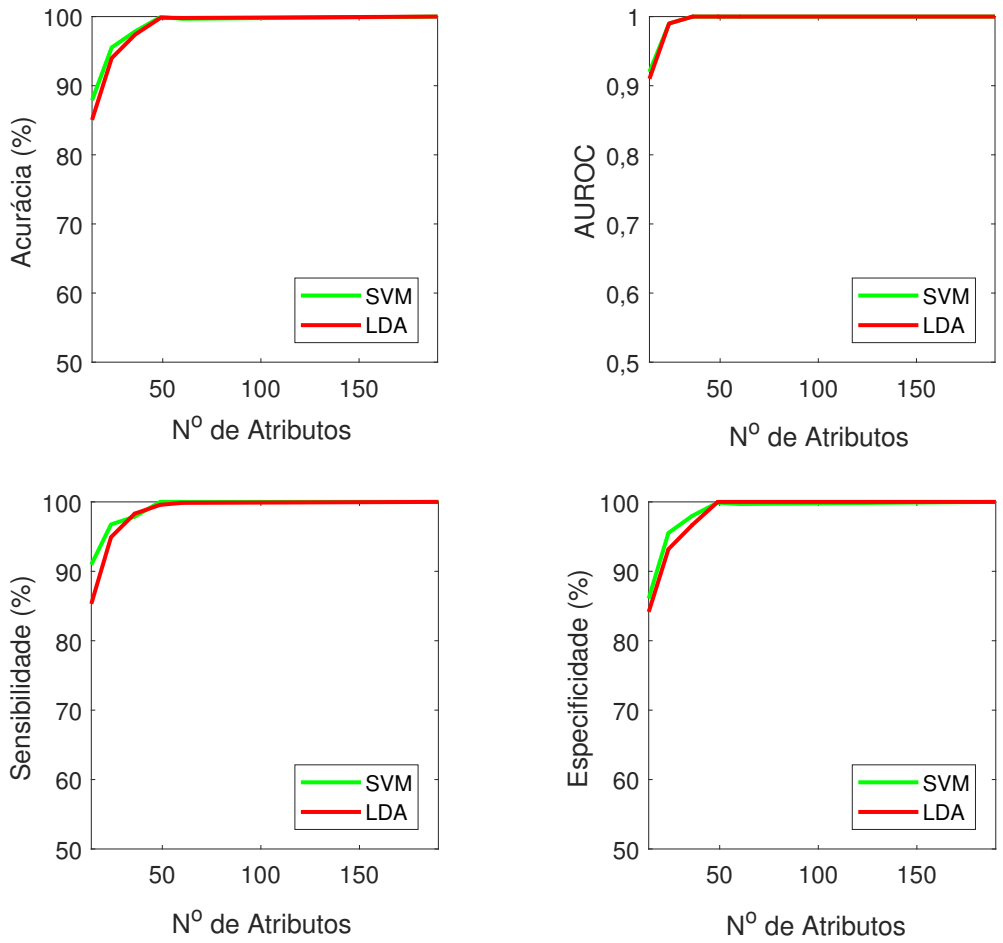
Novamente, os classificadores LDA e SVM obtiveram os melhores resultados quando 190 parâmetros de entrada foram usados. Nesse caso, os valores de acurácia, sensibilidade, e especificidade chegaram a 100 % para os dois classificadores, enquanto a AUROC atingiu o valor unitário.

Valores de acurácia acima de 93 % foram obtidos com a utilização de apenas 24 atributos de entrada. Ainda nesse caso, os valores de sensibilidade foram de $96,75$ % para o SVM e $94,92$ % para o LDA. Já SVM apresentou $86,08$ % de especificidade contra $84,15$ % para o LDA e a AUROC foi de $0,99$ para os dois algoritmos. Vale ressaltar que para a banda α resultados equivalentes só puderam ser obtidos com a utilização de 49 atributos de entrada.

O pior desempenho foi encontrado com apenas 14 atributos de entrada. A acurácia para os algoritmos SVM e LDA foi de $87,98$ % e $85,05$ %, respectivamente. O método SVM apresentou maior especificidade ($86,08$ %) quando comparado ao LDA ($84,15$ %). A sensibilidade do SVM ($90,96$ %) foi ligeiramente maior que a do LDA ($85,31$ %) e a AUROC foi de $0,92$ para o SVM e $0,91$ para o LDA.

Diferente do que foi observado na banda θ, na banda α o aumento do número de parâmetros fez com que a acurácia de classificação também aumentasse, para os dois algoritmos. Portanto, na banda α a exclusão de conexões fronto-temporais não influenciou o desempenho dos classificadores, mesmo com a maioria dos pacientes epilépticos sendo acometidos com ELT.

Figura 27 – Desempenho dos classificadores em função dos atributos usados para a banda α.



Fonte: Produzido pelo autor

Tabela 11 – Desempenho dos classificadores em função dos atributos usados para a banda α.

Topologia	Acurácia (%)		Sensibilidade (%)		Especificidade (%)		AUROC	
	SVM	LDA	SVM	LDA	SVM	LDA	SVM	LDA
net 1	87,98	85,05	90,96	85,31	86,08	84,15	0,92	0,91
net 2	95,53	93,99	96,75	94,92	95,53	93,19	0,99	0,99
net 3	97,87	97,41	97,88	98,31	97,97	96,65	1,00	1,00
net 4	99,95	99,84	100	99,58	99,90	100	1,00	1,00
net 5	99,68	99,80	100	99,86	99,70	100	1,00	1,00
net 6	100	100	100	100	100	100	1,00	1,00

Fonte: Produzido pelo autor

4.2.3 Banda β

A utilização da faixa de frequência β produziu os resultados mais modestos de acurácia, sobretudo de especificidade. A Fig. 28 ilustra o desempenho dos algoritmos, apresentados em mais detalhes na Tab. 12. O algoritmo SVM apresentou, novamente, os melhores resultados.

A acurácia dos classificadores LDA e SVM superou 99 % quando foram usados 190 parâmetros de entrada. A sensibilidade e a especificidade ultrapassou 99 % para os dois classificadores e a AUROC atingiu o valor unitário.

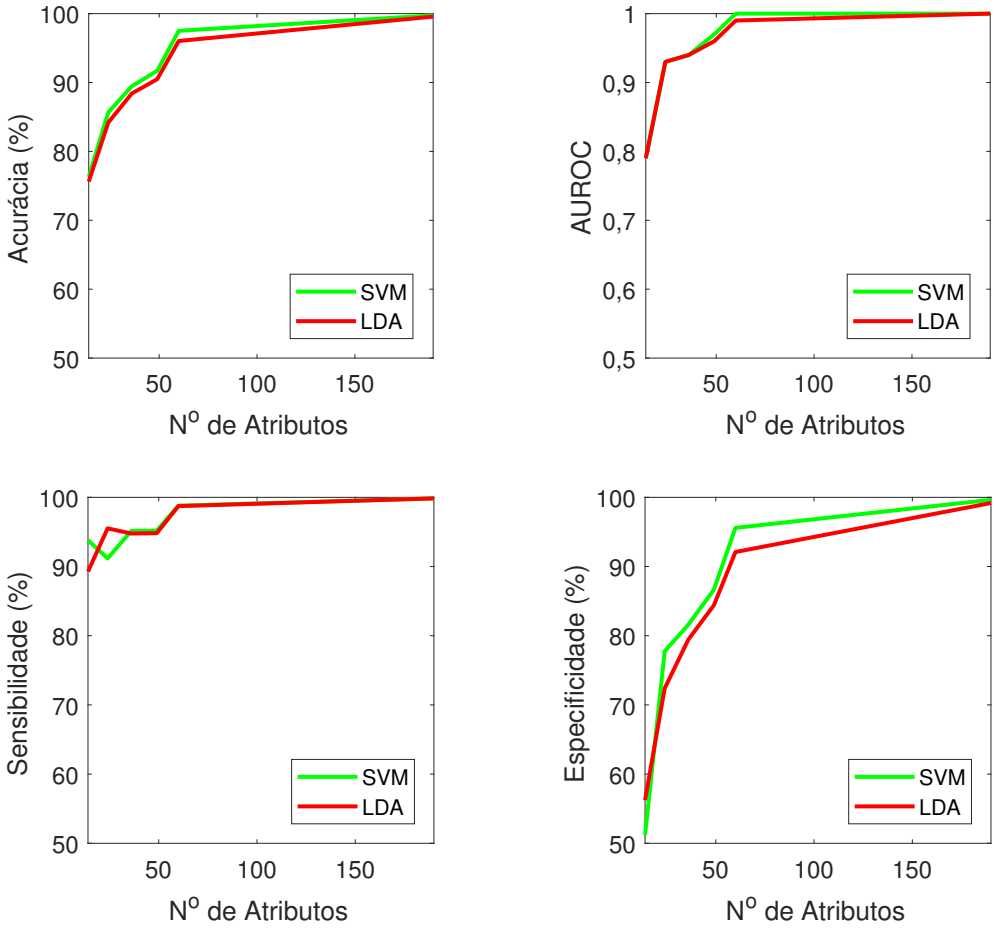
Valores de acurácia acima de 90 % foram obtidos com a utilização de apenas 49 atributos de entrada. Ainda nesse caso, os valores de sensibilidade foram de $95,19$ % para o SVM e $94,82$ % para o LDA. Entretanto, a especificidade dos classificadores permaneceu abaixo dos valores calculados com as outras faixas de frequência ($86,64$% para o SVM e $84,39$ % para o LDA). A capacidade de identificar falsos positivos (ou seja, considerar pacientes saudáveis como sendo pacientes epilépticos) foi relativamente baixa quando comparado com a outras bandas. A AUROC foi de $0,97$ e $0,96$ para o SVM e LDA, respectivamente.

O pior desempenho foi encontrado com apenas 14 atributos de entrada. A acurácia para os algoritmos SVM e LDA foi de $76,29$ % e $75,62$ %, respectivamente. A sensibilidade do SVM ($93,80$ %) foi maior que a do LDA ($89,27$ %). Destaca-se a baixa especificidade (que aumenta o número de falsos positivos) para os dois classificadores. A classificação com o LDA obteve maior especificidade ($56,24$ %) que o SVM ($51,21$ %). Nesse caso, a AUROC foi igual ($0,79$) para os dois algoritmos.

A especificidade dos classificadores foi muito baixa na banda β. Para o SVM, houve uma diferença de 34,87 %, usando 14 atributos de entrada, quando comparado com os resultados encontrados nas bandas θ e α. Já para o LDA, essa diferença chegou a aproximadamente 28 %, em relação à especificidade dos classificadores nas outras faixas de frequência.

A acurácia dos classificadores aumentou com a inclusão de mais parâmetros de entrada, para os dois algoritmos. Portanto, na banda β a exclusão de conexões fronto-temporais não influenciou o desempenho dos classificadores, mesmo com a maioria dos pacientes epilépticos sendo acometidos com ELT.

Figura 28 – Desempenho dos classificadores em função dos atributos usados para a banda β.



Fonte: Produzido pelo autor

Tabela 12 – Desempenho dos classificadores em função dos atributos usados para a banda β.

Topologia	Acurácia (%)		Sensibilidade (%)		Especificidade (%)		AUROC	
	SVM	LDA	SVM	LDA	SVM	LDA	SVM	LDA
net 1	76,29	75,62	93,80	89,27	51,21	56,24	0,79	0,79
net 2	85,66	84,19	91,17	95,52	77,76	72,39	0,93	0,93
net 3	89,46	88,41	95,15	94,77	81,59	79,43	0,94	0,94
net 4	91,70	90,48	95,19	94,82	86,64	84,39	0,97	0,96
net 5	97,51	96,03	98,80	98,73	95,59	92,10	1,00	0,99
net 6	99,75	99,57	99,84	99,85	99,64	99,18	1,00	1,00

Fonte: Produzido pelo autor

A eficácia do dWPLI como biomarcador foi avaliada pela inspeção da acurácia, da sensibilidade, da especificidade e da AUROC de dois classificadores lineares.

As medidas de desempenho usadas indicam que o modelo experimental proposto nessa dissertação atingiu resultados próximos ou superou vários métodos considerados estado da arte para a classificação comparativa de sinais de EEG de pacientes epilépticos e normais. Apesar de não incluir sinais coletados durante o período ictal, o método proposto atingiu acurácia, sensibilidade e especificidade de 100 % usando classificadores lineares.

Em suma, os resultados aqui apresentados indicam que uma medida específica de conectividade funcional, o dWPLI, nas faixas de frequência θ, α e β em repouso pode ser usada como coadjuvante no diagnóstico de epilepsia em pacientes adultos. Vale ressaltar que se usou um banco de dados próprio nesta dissertação com registros de 18 participantes, ao passo que o banco de dados usado para a maioria das metodologias de classificação, conforme apresentado na Tabela 4, é o disponibilizado pela Universidade de Bonn e contém registros de apenas 10 voluntários.

4.3 Tempo de Treinamento e Execução

Todos os testes do sistema de classificação foram realizados em um computador com processador Intel Core i7–4480M ($2,6$ GHz) com 8 GB DDR3–SDRAM (2×4 GB). Todos os registros de EEG usados continham 20 canais com 11 minutos de duração e coletados a uma taxa de amostragem de 256 Hz. Os registros são codificados de acordo com o formato EDF e possuíam aproximadamente 17 MB de dados.

A Tabela 13 resume os tempos de treinamento para os algoritmos em cada faixa de frequência. Durante a etapa de treinamento, os parâmetros adequados são selecionados para os testes de classificação.

O tempo de treinamento do algoritmo SVM cresce rapidamente conforme o número de padrões/amostras (n) de treinamento aumenta. O algoritmo SVM é de tempo quadrático (ou seja, $O(n^2)$) para conjuntos de treinamento pequenos e chega a ser de tempo cúbico ($O(n^3)$) para conjunto de treinamentos grandes (BOTTOU; LIN, 2007, Capítulo 1). Já o algoritmo LDA é de tempo cúbico com respeito ao valor $min(m, n)$ (CAI; HE; HAN, 2008), em que m e n são o número de atributos e de amostras de treinamento, respectivamente. De forma geral, o tempo necessário para selecionar os parâmetros adequados foi menor para o algoritmo LDA.

Tabela 13 – Tempo de treinamento médio para as topologias usadas.

Topologia	Tempo de Treinamento (s)					
	θ		α		β	
	SVM	LDA	SVM	LDA	SVM	LDA
net 1	$2,72$	$0,27$	$2,26$	$0,21$	$259,37$	$0,89$
net 2	$2,04$	$0,49$	$2,07$	$0,36$	$29,81$	$1,27$
net 3	$2,15$	$0,52$	$1,62$	$0,43$	$29,20$	$1,72$
net 4	$1,65$	$0,43$	$1,36$	$0,47$	$27,50$	$2,24$
net 5	$1,99$	$0,66$	$1,58$	$0,51$	$16,86$	$2,78$
net 6	$2,51$	$1,78$	$1,95$	$1,32$	$23,33$	$9,18$

Fonte: Produzido pelo autor

A tabela 14 inclui o tempo médio de processamento de cada etapa. As funções de temporização do MATLAB *tic* e *toc* foram usadas em conjunto para medir os tempos de execução das etapas. Realizamos um total de 100 simulações para cada etapa. Vale ressaltar que todas as etapas descritas a seguir são dependentes do tempo de duração, da frequência de amostragem e do número de canais usados para análise.

A identificação de IC ruidosos foi de longe a etapa mais demorada, durando 3600 s. Isso corresponde a $89,91$ % do tempo total da metodologia. A etapa ICA foi a segunda mais demorada, correspondendo a $7,61$ % do tempo total. Logo em seguida, vem o cálculo do espectro de potência, sendo responsável por $1,4$ % total de processamento. A etapa classificação foi a mais rápida, demandando apenas $0,0017$ % e $0,0019$ % do tempo total da metodologia para os classificadores LDA e SVM, respectivamente.

Identificar IC ruidosos é um processo crítico para a qualidade da análise de dados de EEG, já que se trata de uma análise subjetiva e, por isso, depende da experiência do usuário. Estabelecemos um tempo de duração fixo para identificação e eliminação de IC ruidosos de 1 hora (3600 s) para todos os registros. Durante esse período, especialistas identificaram IC com características espaciais parecidas com as ilustradas na Figura 7 e descritas na Seção 2.4.2, sendo os IC considerados artefatos de registro prontamente eliminados.

Vale destacar que com o aumento do tempo necessário para análise e eliminação dos componentes classificados como artefato ou ruído, a contribuição desta etapa para o tempo total da metodologia proposta também aumenta.

De forma resumida, a etapa de pré-processamento (Seção 3.5) foi a que demandou mais tempo, correspondendo a 98,166 % do tempo de processamento total. Já a etapa de processamento, correspondeu a 1,832 % do tempo de execução do protocolo.

Tabela 14 – Tempo de execução das etapas de processamento do protocolo proposto.

Etapa		Tempo (s)
Leitura do EEG		23,33
ICA		304,72
Eliminação de IC		3600
Filtragem dos Sinais		2,33
Cálculo do Espectro de Potência		56,41
Obtenção de Atributos		16,84
Seleção de Atributos		0,11
Classificação	LDA	0,07
	SVM	0,08
Total	LDA	4003,81
	SVM	4003,82

Fonte: Produzido pelos autores

Abreviações: ICA=análise de componentes independentes, IC=componentes independentes.

5 Conclusões

Este trabalho propôs um sistema de classificação automática de sinais de EEG, provenientes de sujeitos saudáveis e de pacientes epilépticos, baseado em algoritmos de aprendizagem de máquina. Dois algoritmos lineares foram escolhidos neste trabalho, o LDA e o SVM. Esses algoritmos são largamente usados na classificação de sinais de EEG.

Para desenvolvimento do sistema de classificação, utilizou-se uma base de dados própria, coletada no Laboratório de Processamento de Sinais (LAPS) da UFPA. Essa base é composta de dados com registros de EEG de 18 indivíduos, rotulados como sujeitos saudáveis ou epilépticos. Como entrada para o sistema proposto foi usado um vetor de características composto pela coerência de fase entre os pares de eletrodos, o dWPLI, extraída a partir da densidade espectral de potência em três faixas de frequências: θ, α e β.

A primeira contribuição dessa dissertação é oriunda dos ótimos resultados obtidos, de até 100 % de acurácia, sensibilidade e especificidade e AUROC unitária em duas das três faixas de frequência para classificadores LDA e SVM. Esses resultados demonstram a eficiência e aplicabilidade do sistema proposto. Além disso, o sistema forneceu resultados compatíveis e em alguns casos superiores a maioria dos métodos considerados estado da arte, apesar de ser um método simples quando comparado às diversas abordagens disponíveis, incluindo redes neurais convolucionais.

Outra contribuição importante dessa dissertação é relacionada à possibilidade de redução dos custos no diagnóstico da epilepsia via VEEG. Assim, pôde-se mostrar que a formulação via dWPLI e algoritmos de aprendizagem de máquina é muito eficiente e é muito mais rápida quando comparada com o diagnóstico com VEEG, podendo ser utilizado em consultas rotineiras de mapeamento cerebral com EEG. Ademais, o método é rápido (baseado no registro de EEG em repouso), não oferece desconforto aos pacientes e não demanda local com câmeras e monitoramento contínuo.

O modelo de diagnóstico automático proposto pode auxiliar o diagnóstico de epilepsia e reduzir os custos e transtornos associados, o que é de suma importância para os pacientes que residem em regiões menos favorecidas economicamente, sobretudo para a região amazônica que possui acesso reduzido a especialistas e centros de tratamento.

5.1 Trabalhos Futuros

Sugere-se para trabalhos futuros:

- aumentar o número de registros disponíveis e com isso tornar os classificadores mais robustos, aumentando a confiabilidade do sistema na classificação dos dados
- usar outros algoritmos para classificação: redes neurais artificiais, árvores de decisão, KNN, regressão logística, etc.
- testar a proposta em outras bases de dados com menor taxa de amostragem e menor quantidade de eletrodos, para comparar a capacidade de generalização do modelo proposto
- implementar métodos de rejeição automática de ICs, como o *Multiple Artifact Rejection Algorithm* (MARA) (WINKLER; HAUFE; TANGERMANN, 2011; WINKLER et al., 2014)
- usar métodos estatísticos para aumento da base de dados e da confiabilidade do sistema de classificação
- o desenvolvimento da metodologia em uma plataforma de código aberto Python
- facilitar a utilização da metodologia proposta por profissionais sem domínio de técnicas de linguagem de programação por meio do desenvolvimento de interfaces computacionais gráficas intuitivas.

5.2 Trabalho Publicado

O trabalho publicado no qual este estudo foi fundamentado se intitula *Classification of Epileptic Resting-State Electroencephalogram Signals Based on Machine Learning and Cross-Spectrum Features*, publicado em 2019 nos anais do XIV Congresso Brasileiro de Inteligência Computacional (CBIC).

Referências

ALLERS, K. et al. The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurology*, v. 15, n. 1, p. 245, nov. 2015. ISSN 1471-2377. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0494-y>. Acesso em: 23 ago. 2019. Citado na página 20.

ANDRADE-VALENCA, L. et al. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology*, v. 77, n. 6, p. 524–531, ago. 2011. ISSN 0028-3878. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149155/>. Citado na página 25.

BASSETT, D. S.; SPORNS, O. Network neuroscience. *Nature Neuroscience*, v. 20, n. 3, p. 353–364, 2017. ISSN 1546-1726. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nn.4502>. Acesso em: 15 maio 2018. Citado na página 31.

BASTOS, A. M.; SCHOFFELEN, J.-M. A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Frontiers in Systems Neuroscience*, v. 9, 2016. ISSN 1662-5137. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2015.00175/full>. Acesso em: 13 abr. 2017. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 47.

BHATTACHARYYA, A. et al. Tunable-Q Wavelet Transform Based Multiscale Entropy Measure for Automated Classification of Epileptic EEG Signals. *Applied Sciences*, v. 7, n. 4, p. 385, abr. 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/7/4/385>. Acesso em: 25 jul. 2019. Citado 4 vezes nas páginas 38, 39, 43 e 44.

BOKHARI, E.; HUBERT, L. The Lack of Cross-Validation Can Lead to Inflated Results and Spurious Conclusions: A Re-Analysis of the MacArthur Violence Risk Assessment Study. *Journal of Classification*, v. 35, n. 1, p. 147–171, abr. 2018. ISSN 1432-1343. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00357-018-9252-3>. Acesso em: 27 jul. 2019. Citado na página 41.

BOTTOU, L.; LIN, C.-J. Support Vector Machine Solvers. In: BOTTOU, L. et al. (Ed.). *Large Scale Kernel Machines*. Cambridge, MA: MIT Press, 2007. p. 1–28. Disponível em: <http://leon.bottou.org/papers/bottou-lin-2006>. Citado na página 79.

BRUNO, E. et al. Epilepsy and Neurocysticercosis in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 7, n. 10, p. e2480, out. 2013. ISSN 1935-2735. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002480>. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 23.

BULLMORE, E. T.; BASSETT, D. S. Brain Graphs: Graphical Models of the Human Brain Connectome. *Annual Review of Clinical Psychology*, v. 7, n. 1, p. 113–140, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-040510-143934>. Acesso em: 11 fev. 2018. Citado na página 30.

CAI, D.; HE, X.; HAN, J. Training Linear Discriminant Analysis in Linear Time. In: *2008 IEEE 24th International Conference on Data Engineering*. [s.n.], 2008. p. 209–217. ISSN: 1063-6382, 2375-026X. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/4497429>. Citado na página 79.

CASCINO, G. D. Video-EEG Monitoring in Adults. *Epilepsia*, v. 43, n. s3, p. 80–93, mar. 2002. ISSN 0013-9580. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1528-1157.43.s.3.14.x>. Acesso em: 31 maio 2019. Citado na página 19.

COBEN, R.; MOHAMMAD-REZAZADEH, I. Neural connectivity in epilepsy as measured by granger causality. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 9, 2015. ISSN 1662-5161. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2015.00194/full>. Acesso em: 24 jun. 2018. Citado na página 31.

CORTES, C.; VAPNIK, V. Support-vector networks. *Machine Learning*, v. 20, n. 3, p. 273–297, set. 1995. ISSN 1573-0565. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00994018>. Acesso em: 8 jun. 2019. Citado 2 vezes nas páginas 52 e 54.

DELORME, A.; MAKEIG, S. Eeglab: An open source toolbox for analysis of single-trial eeg. *Neuroscience*, v. 134, p. 1–14, 2004. ISSN 0306-4522. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452216302032>. Acesso em: 15 set. 2016. Citado na página 32.

DELORME, A. et al. Independent EEG Sources Are Dipolar. *PLOS ONE*, v. 7, n. 2, p. e30135, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0030135>. Acesso em: 09 fev. 2018. Citado na página 36.

DIESSEN, E. v. et al. Improved Diagnosis in Children with Partial Epilepsy Using a Multivariable Prediction Model Based on EEG Network Characteristics. *PLOS ONE*, v. 8, n. 4, p. e59764, abr. 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059764>. Acesso em: 2 ago. 2019. Citado na página 46.

DINIZ, P. S.; SILVA, E. A. D.; NETTO, S. L. *Processamento Digital de Sinais. Projeto e Análise de Sistemas*. 2. ed. Porto Alegre: Bookman, 2014. ISBN 978-85-8260-123-5. Citado na página 48.

DRAGOMIRETSKIY, K.; ZOSSO, D. Variational Mode Decomposition. *IEEE Transactions on Signal Processing*, v. 62, n. 3, p. 531–544, fev. 2014. ISSN 1053-587X. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/6655981>. Citado na página 42.

FISHER, R. S. et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, v. 46, n. 4, p. 470–472, 2005. ISSN 1528-1167. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>. Acesso em: 20 out. 2019. Citado na página 29.

FRISTON, K. J. Functional and effective connectivity: A review. *Brain Connectivity*, v. 1, n. 1, p. 13–36, 2011. ISSN 2158-0014. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/brain.2011.0008>. Acesso em: 23 set. 2017. Citado na página 31.

GHOUGASSIAN, D. F. et al. Evaluating the utility of inpatient video-eeg monitoring. *Epilepsia*, v. 45, n. 8, p. 928–932, 2004. ISSN 1528-1167. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0013-9580.2004.51003.x>. Citado na página 19.

HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R.; FRIEDMAN, J. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction, Second Edition*. 2nd edition. ed. New York, NY: Springer, 2016. ISBN 978-0-387-84857-0. Citado 4 vezes nas páginas 53, 54, 55 e 56.

HAYKIN, S. *Sistemas de Comunicação*. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2010. ISBN 978-85-7780-725-3. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 47.

HUFF, J. S. et al. Emergency Department Management of Patients with Seizures: A Multicenter Study. *Academic Emergency Medicine*, v. 8, n. 6, p. 622–628, 2001. ISSN 1553-2712. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1553-2712.2001.tb00175.x>. Acesso em: 23 ago. 2018. Citado na página 30.

HYVARINEN, A.; KARHUNEN, J.; OJA, E. *Independent Component Analysis*. New York: Wiley-Interscience, 2001. ISBN 978-0-471-40540-5. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 36.

KREBS, C. *Neurociências Ilustrada*. Porto Alegre: Artmed, 2012. ISBN 978-85-65852-62-3. Citado na página 30.

KUMAR, M. R.; RAO, Y. S. Epileptic seizures classification in EEG signal based on semantic features and variational mode decomposition. *Cluster Computing*, fev. 2018. ISSN 1573-7543. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10586-018-1995-4>. Acesso em: 30 out. 2019. Citado 2 vezes nas páginas 39 e 62.

LATHI, B. P. *Sinais e Sistemas Lineares*. 2. ed. Porto Alegre: Bookman, 2006. ISBN 978-85-60031-13-9. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 47.

LEACH, J. P. et al. Epilepsy in the UK: Misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment?: The Wrexham area epilepsy project. *Seizure*, v. 14, n. 7, p. 514–520, out. 2005. ISSN 1059-1311. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131105001512>. Acesso em: 10 ago. 2018. Citado na página 20.

LENT, R. *Cem Bilhões de Neurônios?: Conceitos Fundamentais de Neurociência*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2010. ISBN 978-85-388-0102-3. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 30.

LIBENSON, M. H. *Practical Approach to Electroencephalography*. [S.l.]: Saunders, 2009. ISBN 978-0-7506-7478-2. Citado 3 vezes nas páginas 27, 29 e 59.

LINS, C. C. et al. Custos da epilepsia: uma experiência baseada em um centro especializado. *J. bras. neurocir*, v. 23, n. 2, p. 123–130, 2012. ISSN 0103-5118. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=655806&indexSearch=ID>. Acesso em: 9 dez. 2019. Citado na página 20.

LOTTE, F. et al. A review of classification algorithms for EEG-based brain-computer interfaces: a 10 year update. *Journal of Neural Engineering*, v. 15, n. 3, p. 031005, 2018. ISSN 1741-2552. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1741-2552/aab2f2>. Acesso em: 9 fev. 2019. Citado na página 52.

MANOLAKIS, D. G.; INGLE, V. K. *Applied Digital Signal Processing: Theory and Practice*. New York: Cambridge University Press, 2011. ISBN 978-0-521-11002-0. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 48.

MARZBANI, H.; MARATEB, H. R.; MANSOURIAN, M. Neurofeedback: A Comprehensive Review on System Design, Methodology and Clinical Applications. *Basic and Clinical Neuroscience*, v. 7, n. 2, p. 143–158, abr. 2016. ISSN 2008-126X. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892319/>. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 28.

Video-Electroencephalography (Video-EEG). In: MECARELLI, O. (Ed.). *Clinical Electroencephalography*. [S.l.]: Springer International Publishing, 2019. p. 305–318. ISBN 978-3-030-04572-2. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 24.

MEYER, A.-C. et al. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 88, n. 4, p. 260–266, abr. 2010. ISSN 0042-9686. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855595/>. Acesso em: 10 ago. 2019. Citado na página 18.

MOSHÉ, S. L. et al. Epilepsy: new advances. *The Lancet*, v. 385, n. 9971, p. 884–898, mar. 2015. ISSN 0140-6736, 1474-547X. Disponível em: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60456-6/abstract>. Acesso em: 30 set. 2019. Citado na página 29.

National Clinical Guideline Centre (UK). *The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20*. London: Royal College of Physicians (UK), 2012. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247130/>. Acesso em: 22 ago. 2019. Citado na página 20.

NEWSON, J. J.; THIAGARAJAN, T. C. EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 12, jan. 2019. ISSN 1662-5161. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6333694/>. Acesso em: 6 dez. 2019. Citado na página 29.

NICOLETTI, A. et al. Treating People With Epilepsy in Rural Low-Income Countries Is Feasible. Observations and Reflections From a "Real Life Experience" After a Long Lasting Intervention in the Rural Chaco. *Frontiers in Neurology*, v. 9, 2018. ISSN 1664-2295. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00855/full>. Acesso em: 19 ago. 2018. Citado na página 18.

OOSTENVELD, R. et al. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, v. 2011, 2011. ISSN 1687-5265. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3021840/>. Acesso em: 20 maio 2017. Citado na página 33.

OTO, M. M. The misdiagnosis of epilepsy: Appraising risks and managing uncertainty. *Seizure*, v. 44, p. 143–146, jan. 2017. ISSN 10591311. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131116302977>. Acesso em: 28 ago. 2019. Citado na página 20.

PITKÄNEN, A. et al. Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiology of Disease*, v. 123, p. 42–58, mar. 2019. ISSN 0969-9961. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996118301451>. Acesso em: 11 dez. 2019. Citado 3 vezes nas páginas 24, 25 e 61.

PRERAU, M. J. et al. Sleep Neurophysiological Dynamics Through the Lens of Multitaper Spectral Analysis. *Physiology*, v. 32, n. 1, p. 60–92, dez. 2016. ISSN 1548-9213. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/physiol.00062.2015>. Acesso em: 23 jan. 2019. Citado na página 34.

PUGLIATTI, M. et al. Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia*, v. 48, n. 12, p. 2224–2233, dez. 2007. ISSN 0013-9580. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2007.01251.x>. Citado na página 20.

RADÜNTZ, T. et al. EEG artifact elimination by extraction of ICA-component features using image processing algorithms. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 243, p. 84–93, mar. 2015. ISSN 0165-0270. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027015000370>. Acesso em: 2 fev. 2018. Citado na página 38.

SETH, A. K.; BARRETT, A. B.; BARNETT, L. Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging. *Journal of Neuroscience*, v. 35, n. 8, p. 3293–3297, 2015. ISSN 0270-6474, 1529-2401. Disponível em: <http://www.jneurosci.org/content/35/8/3293>. Acesso em: 27 set. 2017. Citado na página 31.

SHARMA, M.; PACHORI, R. B.; ACHARYA, U. R. A new approach to characterize epileptic seizures using analytic time-frequency flexible wavelet transform and fractal dimension. *Pattern Recognition Letters*, v. 94, p. 172–179, jul. 2017. ISSN 0167-8655. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167865517300995>. Acesso em: 25 jul. 2019. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 39.

SHARMILA, A.; GEETHANJALI, P. DWT based detection of epileptic seizure from EEG signals using naive bayes and k-nn classifiers. *IEEE Access*, v. 4, p. 7716–7727, 2016. ISSN 2169-3536. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/7502139>. Citado 5 vezes nas páginas 38, 39, 40, 41 e 62.

SORIANO, M. C. et al. Automated Detection of Epileptic Biomarkers in Resting-State Interictal MEG Data. *Frontiers in Neuroinformatics*, v. 11, jun. 2017. ISSN 1662-5196. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491593/>. Acesso em: 30 jul. 2019. Citado na página 46.

STAM, C. J.; NOLTE, G.; DAFFERTSHOFER, A. Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, v. 28, n. 11, p. 1178–1193, 2007. ISSN 1097-0193. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.20346>. Acesso em: 22 maio 2017. Citado 2 vezes nas páginas 47 e 48.

SWAMI, P. et al. A novel robust diagnostic model to detect seizures in electroencephalography. *Expert Systems with Applications*, v. 56, p. 116–130, set. 2016. ISSN 0957-4174. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957417416300732>. Acesso em: 25 jul. 2019. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 39.

THIJS, R. D. et al. Epilepsy in adults. *The Lancet*, v. 393, n. 10172, p. 689–701, fev. 2019. ISSN 0140-6736. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618325960>. Acesso em: 27 maio 2019. Citado na página 29.

TZALLAS, A. T. et al. Automated Epileptic Seizure Detection Methods: A Review Study. *Epilepsy - Histological, Electroencephalographic and Psychological Aspects*, fev. 2012. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/epilepsy-histological-electroencephalographic-and-psychological-aspects/automated-epileptic-seizure-detection-methods-a-review-study>. Acesso em: 25 jul. 2019. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 39.

ULLAH, I. et al. An automated system for epilepsy detection using EEG brain signals based on deep learning approach. *Expert Systems with Applications*, v. 107, p. 61–71, out. 2018. ISSN 0957-4174. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957417418302513>. Acesso em: 18 jul. 2019. Citado 4 vezes nas páginas 38, 39, 44 e 45.

VINCK, M. et al. An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *NeuroImage*, v. 55, n. 4, p. 1548–1565, 2011. ISSN 1053-8119. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911000917>. Acesso em: 30 jun. 2017. Citado 2 vezes nas páginas 51 e 52.

WEBSTER, J. G. (Ed.). *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. Edição: 2. Hoboken, N.J: Wiley-Interscience, 2006. ISBN 978-0-470-04070-6. Citado 2 vezes nas páginas 57 e 59.

WINKLER, I. et al. Robust artifactual independent component classification for BCI practitioners. *Journal of Neural Engineering*, v. 11, n. 3, p. 035013, maio 2014. ISSN 1741-2552. Disponível em: <https://doi.org/10.1088%2F1741-2560%2F11%2F3%2F035013>. Citado na página 83.

WINKLER, I.; HAUFE, S.; TANGERMANN, M. Automatic Classification of Artifactual ICA-Components for Artifact Removal in EEG Signals. *Behavioral and Brain Functions : BBF*, v. 7, p. 30, ago. 2011. ISSN 1744-9081. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175453/>. Citado na página 83.

WON, D. et al. Altered visual contrast gain control is sensitive for idiopathic generalized epilepsies. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 128, n. 2, p. 340–348, fev. 2017. ISSN 1388-2457. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5823846/>. Citado na página 25.

XU, Y. et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies. *Seizure*, v. 41, p. 167–174, out. 2016. ISSN 1059-1311. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131116301339>. Acesso em: 17 ago. 2019. Citado na página 20.

YOGARAJAH, M. et al. Long term monitoring in refractory epilepsy: the Gowers Unit experience. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 80, n. 3, p. 305–310, 2009. ISSN 0022-3050, 1468-330X. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/80/3/305>. Acesso em: 31 maio 2019. Citado na página 19.

ZHANG, T.; CHEN, W.; LI, M. AR based quadratic feature extraction in the VMD domain for the automated seizure detection of EEG using random forest classifier. *Biomedical Signal Processing and Control*, v. 31, p. 550–559, jan. 2017. ISSN 1746-8094. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1746809416301525>. Acesso em: 25 jul. 2019. Citado 5 vezes nas páginas 38, 39, 41, 42 e 43.

Anexos

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Esclarecimentos

Este é um convite para você participar da pesquisa: "Epilepsia e Alterações Dinâmicas em Redes Corticais"

O objetivo desta pesquisa é definir um bio-marcador da eficácia da terapia de estimulação do nervo vago em pacientes com epilepsia refratárial. A sua participação na pesquisa não necessitará da interrupção de qualquer tratamento que você esteja senso submetido por recomendação de profissionais da saúde. Caso decida participar, você será submetido aos seguintes procedimentos: responder questionários, avaliações cognitivas e motoras e registros da atividade elétrica corporal, incluindo eletroencefalograma (EEG), eletromiograma (EMG) e eletrocardiograma (ECG). Todo o esforço será feito para que essas avaliações causem o menor desconforto possível e sejam realizadas de maneira rápida e ágil.

Durante a realização dos procedimentos, a previsão de riscos é mínima, ou seja, o risco que você correrá é semelhante àquele de um exame médico de rotina. Para o registro da atividade elétrica (EEG, EMG, ECG), serão posicionados eletródios na superfície da pele em algumas partes do corpo, de maneira indolor. Em caso de algum problema relacionado com a pesquisa, você receberá atendimento pelos pesquisadores participantes ou será encaminhado para atendimento médico especializado.

Durante todo o período da pesquisa você poderá tirar suas dúvidas ligando para os números de telefone relacionados abaixo.

Você tem o direito de recusar a participar da pesquisa ou retirar seu consentimento em qualquer fase da mesma, sem nenhum prejuízo.

Os dados que você irá nos fornecer serão confidenciais e serão divulgados apenas em congressos ou publicações científicas. A sua privacidade será preservada em todas as ocasiões.

Esses dados serão guardados pelo pesquisador responsável por essa pesquisa em local seguro por um período de 5 anos.

Caso solicite, você será reembolsado se tiver algum gasto direto decorrente da sua participação nessa pesquisa.

Qualquer dúvida sobre a ética dessa pesquisa você deverá contactar o Comitê de

Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Pará, no seguinte endereço:

Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB)

Rua dos Munducurus, 4487

Cep: 66073-000 – Guamá – Belém/PA

Tel: (91) 3201-6600 / 3249 53 95

E-mail: ascomhujbb@ufpa.br

Consentimento Livre e Esclarecido

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos, desconfortos e benefícios da mesma e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participar da pesquisa "*Epilepsia e Alterações Dinâmicas em Redes Corticais*" e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas, desde que nenhum dado possa me identificar.

Belém, _____ / _____ / _____.

Assinatura do Participante

Declaração do pesquisador responsável

Como pesquisador responsável pelo estudo "*Epilepsia e Alterações Dinâmicas em Redes Corticais*", declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo.

Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho

Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Belém, _____ / _____ / _____.

Assinatura do Pesquisador Responsável

ANEXO B – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UFPA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO DA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epilepsia e Alterações Dinâmicas em Redes Corticais
Pesquisador: FRANCINALDO LOBATO GOMES
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 76518417.0.0000.0017
Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.432.373

Apresentação do Projeto:
O presente projeto se configura como um estudo clínico do tipo pragmático, ou seja, o interesse é definir um marcador biológico associado com a resposta clínica de pacientes implantados com estimuladores no nervo vago para tratamento da epilepsia e o recrutamento de pacientes será realizado de maneira a preservar a heterogeneidade de casos clínicos e confirmar a performance do biomarcador em casos individuais. Serão recrutados pacientes que sofreram cirurgia para implantação de estimuladores do nervo vago sem exigências de qualquer natureza, exceto a capacidade mínima de locomoção, independente ou assistida e possuir capacidade de decidir de maneira independente e soberana pela participação no estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).
Os sujeitos serão submetidos a um registro de eletroencefalograma (EEG) por 10 minutos em repouso para avaliar as características espaço temporais das oscilações elétricas corticais nos locais de registro. O registro de EEG será realizado em um sistema com 20 eletrodos dispostos na superfície do escalpo do voluntário seguindo o sistema internacional 10/20, tendo como referência os eletródios auriculares. O EEG será registrado com resolução de 600 Hz, filtragem de sinal de 1 a 100 Hz e a impedância dos eletródios será mantida abaixo de 10k.O exame será realizado em uma sala clara, com parede branca e sem distratores do campo visual. Também serão utilizados protetores auriculares
para diminuição de ruídos ambientais. A duração do registro será de 5 a 10 minutos com o

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-000
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-6754 **Fax:** (91)3201-6663 **E-mail:** cephujbb@yahoo.com.br

voluntário em vigília e não engajado em nenhuma tarefa (em repouso) com os olhos abertos e o último minuto do teste com os olhos fechados. O voluntário permanecerá sentado de frente para uma parede branca localizada a 1,4m de distância. Os artefatos elétricos, incluindo movimentos da cabeça e movimentos oculares serão identificados por inspeção visual e aplicação da análise de componentes independentes (ICA) e serão removidos do EEG. As propriedades das redes funcionais serão extraídas a partir do registro do EEG. Os dados do registro dos 20 eletrodos será convertido em uma matriz de correlação (Spearman), em seguida essa matriz é convertida em uma matriz contínua pela aplicação de um limiar.
Será selecionada um período de 20 segundos de registro de EEG pelo pesquisador responsável. Os registros serão filtrados usando um filtro Butterworth entre 0,5 e 70 Hz, além de filtrados para remoção de artefatos da rede elétrica (60 Hz). Como a a amplitude dos sinais pode variar entre indivíduos, devido a diferenças anatômicas os dados serão normalizados dividindo o espectro de potência em cada canal pela média da potência
total do espectro em todos os canais.Para definir o biomarcador, utilizaremos medidas que já se mostraram eficazes em demonstrar diferenças de grupos com epilepsia e grupos controle usando EEG em repouso. O primeiro candidato para biomarcador será a potência de pico da frequência alfa (8-13 Hz)em canais occipitais, que tem um deslocamento para frequências menores em pacientes com epilepsia. O segundo biomarcador será o grau médio
da rede funcional inferida por PLF (phase-locking factor) na faixa alfa baixa, que já foi demonstrado ser elevado em pessoas com epilepsia. Terceiro,utilizaremos uma análise guiada por modelo onde a rede funcional inferida do EEG de cada indivíduo é integrada dentro de modelo de oscilador de fase (tipo Kuramoto).A performance de todos os três biomarcadores será avaliada usando um classificador “leave-one -out”. Em cada caso, os limiares são determinados para produzir a maior sensibilidade para 100% da especificidade e a maior especificidade para 100% da sensibilidade no conjunto de treino.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Criar biomarcadores para monitorar a eficácia da estimulação do nervo vago (ENV) e permitir a definição de um regime de estimulação elétrica baseado em critérios objetivos e, desta forma, contribuir para melhorar o prognóstico de pacientes com epilepsia refratária.

Objetivo Secundário:

Definir o curso temporal das mudanças topológicas na conectividade funcional da RMD induzidas

pela ENV;
Identificar padrões estereotipados de transição associados com a resposta do paciente à terapia de ENV;
Avaliar a especificidade e sensibilidade desses biomarcadores para utilização no monitoramento da resposta do paciente à terapia de ENV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Riscos:
O trabalho em si apresenta riscos mínimos aos pacientes, uma vez que eles passarão pela cirurgia independente da pesquisa. O objetivo desse estudo é avaliar a especificidade e sensibilidade dos biomarcadores encontrados e definidos para utilização no monitoramento da resposta do paciente à terapia de ENV, estabelecendo os parâmetros não invasivos para futuros ajuste. Assim, o único risco envolvido é um eventual ajuste inadequado do
aparelho dependendo das características próprias de um paciente, o que pode levar ao controle inadequado das crises epiléticas no pós operatório.

Benefícios:
Os resultados da pesquisa podem trazer novas perspectivas quanto ao prognóstico de pacientes com epilepsias refratárias, elucidar biomarcadores através de registros eletroencefalográficos, otimizar os ajustes da estimulação do nervo vago para melhor controle das crises convulsivas e contribuir ativamente para melhor entendimento do processamento de redes funcionais corticais nesses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Tal estudo propõe a criação de um biomarcador para monitorar a eficácia da ENV e permitir a definição de um regime de estimulação elétrica baseado em critérios objetivos e, desta forma, contribuir para melhorar o prognóstico de pacientes com epilepsia refratária.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Os termos de obrigatórios foram apresentados e estão de acordo com as legislações do Sistema CEP - CONEP/CNS/MS.

Recomendações:
Recomendamos a coordenação que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto.
Deverá também ser informado ao CEP:

Relatório Semestral;
Relatório Final;
Envio de Relatório de Cancelamento;
Envio de Relatório de Suspensão de projeto;
Comunicação de Término do projeto na Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa aprovada. Atentar-se para a linguagem clara no TCLE.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, este Colegiado manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa por estar de acordo com a Resolução nº466/2012 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Ainda em atendimento a Res. 466/2012 esclarecemos que a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais. Além de apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; de elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

Cabe ainda ao pesquisador:

1- desenvolver o projeto conforme delineado;

2- Em acordo com a Resolução 466/12 CNS, ítens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa. Os relatórios deverão ser inseridos no Sistema Plataforma Brasil pelo ícone "Inserir Notificação" disponível para projetos aprovados.

3- apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP, a qualquer momento;

4- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 05 anos após o término da pesquisa;

5- encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto;

6- justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

UFPA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO DA

Continuação do Parecer: 2.432.373

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_879143.pdf	04/12/2017 12:52:19		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoEpilepsiaDinamicasCorticais_CEPHUJBB_PlataformaBrasilFINAL.pdf	04/12/2017 12:50:28	FRANCINALDO LOBATO GOMES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_EpilepsiaDinamicasCorticais.pdf	04/12/2017 12:50:03	FRANCINALDO LOBATO GOMES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoconcordancia.jpg	21/08/2017 22:01:10	FRANCINALDO LOBATO GOMES	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinadaHUJBB.pdf	06/05/2017 08:37:29	FRANCINALDO LOBATO GOMES	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BELEM, 12 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Kátia Regina Silva da Fonseca
(Coordenador)

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-000
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-6754 **Fax:** (91)3201-6663 **E-mail:** cephujbb@yahoo.com.br