

**Universidade Federal do Maranhão**  
**Centro de Ciências Exatas e Tecnologia**  
**Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Elétrica**

**Priscila Lima Rocha**

**Caracterização das Hipsarritmias secundárias à  
Síndrome Congênita do Zika vírus e à Síndrome de  
West baseada em Momentos Conjuntos e Medidas  
de Entropia**

**São Luís - MA**

**2022**

**Universidade Federal do Maranhão**  
**Centro de Ciências Exatas e Tecnologia**  
**Programa de Pós Graduação em Engenharia de Elétrica**

**Priscila Lima Rocha**

**Caracterização das Hipsarritmias secundárias à Síndrome  
Congênita do Zika vírus e à Síndrome de West baseada em  
Momentos Conjuntos e Medidas de Entropia**

Proposta de Tese submetida à Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Eletricidade da Universidade Federal do Maranhão como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutora em Engenharia Elétrica.

Orientador: Allan Kardec Duailibe Barros Filho

Coorientador: Washington Luís Santos Silva

São Luís - MA

2022

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Lima Rocha, Priscila.

Caracterização das Hipsarritmias secundárias à Síndrome Congênita do Zika vírus e à Síndrome de West baseada em Momentos Conjuntos e Medidas de Entropia / Priscila Lima Rocha. - 2022.

129 p.

Coorientador(a): Washington Santos Silva.

Orientador(a): Allan Kardec Duailibe Barros Filho.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica/ccet, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, 2022.

1. Entropia. 2. Hipsarritmia. 3. Momentos Conjuntos Tempo-Frequência. 4. Síndrome Congênita do Zika vírus. 5. Síndrome de West. I. Duailibe Barros Filho, Allan Kardec. II. Santos Silva, Washington. III. Título.

**Priscila Lima Rocha**

**Caracterização das Hipsarritmias secundárias à Síndrome Congênita do Zika vírus e à Síndrome de West baseada em Momentos Conjuntos e Medidas de Entropia**

Proposta de Tese submetida à Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Eletricidade da Universidade Federal do Maranhão como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutora em Engenharia Elétrica.

Defesa da Proposta de Tese São Luís - MA, 31 de maio de 2022:

---

**Prof. Dr. Allan Kardec Duailibe Barros Filho**  
Orientador

---

**Prof. Dr. Washington Luís Santos Silva**  
Coorientador

---

**Prof. Dra. Danubia Soares Pires**  
Membro da Banca Examinadora - IFMA

---

**Prof. Dra. Marta de Oliveira Barreiros**  
Membro da Banca Examinadora - UEMA

---

**Prof. Dr. Ewaldo Eder Carvalho Santana**  
Membro da Banca Examinadora - UFMA

---

**Prof. Dr. Francisco das Chagas Souza**  
Membro da Banca Examinadora - UFMA

*Este trabalho é dedicado à minha família e a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização do mesmo.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, em primeiro lugar, pois tudo aquilo que conquistei até aqui é devido a Sua vontade.

Aos meus pais, Vicente Rocha e Obede Lima, pelo amor incondicional, cuidado e amizade; por não medirem esforços para que eu pudesse dedicar-me integralmente aos estudos e por acreditarem nos meus sonhos. Amo vocês.

À minha irmã, Poliana, pelo carinho e companheirismo em todos os momentos. Pela paciência e compreensão nos meus momentos de estresses durante a faculdade e por me fazer rir com suas imitações e brincadeiras. Te amo minha Poly!

Ao meu orientador Allan Kardec Barros por todo o direcionamento, apoio, considerações técnicas e incentivo nessa jornada.

Ao meu co-orientador Washington Silva pelas discussões técnicas, pelas correções dos trabalhos, pela parceria em outras pesquisas e pelas repreensões, quando necessária, e também pelo reconhecimento.

Ao amigo Gean e Jonathan que contribuíram com ideias e auxílios pertinentes para o desenvolvimento desta pesquisa.

À minha amiga Marta por todo o companheirismo envolvido no laboratório e fora dele; você é fonte de inspiração por sua determinação e inteligência, além de ser humilde, bondosa e prestativa com todos.

Aos meus amigos do laboratório de Processamento de Sinais Biológicos-PIB Caio, Leticia, Gomes, Daniel, George, David, Luis Cláudio pelos momentos divertidos e produtivos que temos no laboratório, fazendo de nós um grupo muito sólido.

A todos quantos contribuíram direta e indiretamente para o desenvolvimento deste trabalho.

*“Acredite que você pode, assim você já está no meio do caminho.”*  
*(Theodore Roosevelt)*

## RESUMO

A Síndrome de West é uma rara e severa forma de epilepsia da infância caracterizada pela tríade: presença de espamos, retardo no desenvolvimento cognitivo e o padrão de hipsarritmia no exame de eletroencefalograma (EEG). A hipsarritmia é uma morfologia caótica específica presente no período interictal do sinal de EEG, estudada e conhecida pelos neurologistas desde 1841, por meio da descrição da Síndrome de West (SW) e que, recentemente, também foi identificada nos exames dos pacientes com a Síndrome Congênita do Zika vírus (SCZV). A caracterização da hipsarritmia nos lactentes com microcefalia pelo Zika vírus ainda são bem superficiais. Então, levanta-se o questionamento se há diferença entre o padrão hipsarrítmico que ocorre nos nascidos com a SCZV daqueles provenientes da SW. Desde o surgimento dos casos de microcefalia SCZV, muitas questões sobre a caracterização desta doença ainda estão em aberto, dentre elas, determinar se a hipsarritmia na SCZV segue o mesmo padrão eletroencefalográfico da hipsarritmia da SW. Diante disto, neste trabalho se propõe o desenvolvimento de uma metodologia computacional para análise e diferenciação, baseada no domínio tempo-frequência, entre o padrão caótico de hipsarritmia encontrado nos sinais de EEG de pacientes com microcefalia causada pelo Zika vírus e também encontrado em pacientes diagnosticados com a Síndrome de West. A análise no domínio tempo-frequência é realizada a partir da Transformada Contínua Wavelet (TCW) que revela a distribuição de energia do sinal de EEG em diferentes escalas de frequência ao longo do tempo. Três funções wavelet-mãe são testadas para determinar a função mais apropriada para representar os sinais de EEG com hipsarritmia SCZV e hipsarritmia SW. Considerando os perfis de distribuição de energia gerados pela TCW, são obtidos quatro momentos conjuntos - média conjunta -  $\mu_{(t,f)}$ , variância conjunta -  $\sigma_{(t,f)}^2$ , assimetria conjunta -  $\lambda_{(t,f)}$  e curtose conjunta -  $\kappa_{(t,f)}$  - e quatro medidas de entropia - Shannon, Log Energia, Norma e Sure - para compor o vetor de atributos representativos dos sinais hipsarrítmicos em análise. A classificação entre os dois padrões em análise foi realizada a partir da verificação do desempenho de cinco tipos clássicos de algoritmos de aprendizagem de máquina, utilizando os métodos de validação cruzada *k-fold* e *leave-one-patient-out*. As métricas de acurácia, sensibilidade, especificidade, área sob a curva ROC, coeficiente Cohen's kappa ( $\kappa$ ) e *Matthews correlation coefficient* (MCC) são obtidas para estes algoritmos. Os resultados alcançados para o classificador Rede Neural Artificial foram 78,08% de acurácia, 85,55% de sensibilidade, 73,21% de especificidade, AUC = 0,89,  $\kappa = 0,5616$  e MCC = 0,5765 para o método de validação *leave-one-patient-out*.

**Palavras-chave:** Hipsarritmia, Síndrome Congênita do Zika vírus, Síndrome de West, Momentos Conjuntos Tempo-Frequência, Entropia, Aprendizado de Máquinas.



## ABSTRACT

West Syndrome is a rare and severe form of childhood epilepsy characterized by triad: presence of spasms, cognitive developmental delay and the hipsarrhythmia pattern on electroencephalogram (EEG). Hipsarrhythmia is a specific chaotic morphology present in the interictal period of the EEG signal, studied and known by neurologists since 1841, through the description of West Syndrome (WS) and which has recently also been identified in the examinations of patients with Zika virus congenital syndrome (ZVCS). The hipsarrhythmia characterization in infants with microcephaly due Zika virus is still very superficial. Then, the question arises whether there is a difference between the hipsarrhythmic pattern that occurs in those born with CZVS of those from WS. Since the emergence of ZVCS cases, many questions about the characterization of this disease are still open, among them, whether the hipsarrhythmia in ZVCS follows the same electroencephalographic pattern as the hipsarrhythmia in WS. In view of this, this work proposes the development of a computational methodology for analysis and differentiation, based on the time-frequency domain, between the chaotic hipsarrhythmia pattern found in EEG signals of patients with microcephaly caused by Zika virus and also found in patients diagnosed with West Syndrome. Analysis in the time-frequency domain is performed from the Wavelet Continuous Transform (CWT) which reveals the energy distribution of the EEG signal at different frequency scales over time. Three mother-wavelet functions are tested to determine the most appropriate function to represent EEG signals with hipsarrhythmia ZVCS and hipsarrhythmia WS. Considering the energy distribution profiles generated by CWT, four joint moments are obtained - joint mean -  $\mu_{(t,f)}$ , joint variance -  $\sigma_{(t,f)}^2$ , joint skewness -  $\lambda_{(t,f)}$ , and joint kurtosis -  $\kappa_{(t,f)}$  - and four entropy measures - Shannon, Log Energy, Norm, and Sure - to compose the attributes vector that representing the hipsarrhythmic signals under analysis. The performance of five classical types of machine learning algorithms are verified in classification using the k-fold cross validation and leave-one-patient-out cross validation methods. Discrimination results provided 78,08% accuracy, 85,55% sensitivity, 73,21% specificity, and AUC = 0,89 for the ANN classifier.

**Keywords:** Hipsarrhythmia, Zika virus congenital syndrome, West Syndrome, Join Moments, Entropy, Machine Learning.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 – Estruturas de um neurônio biológico . . . . .   | 25 |
| Figura 2 – Ilustração da gravação do sinal de EEG . . . . .  | 26 |
| Figura 3 – Ritmos fundamentais do sinal de EEG . . . . .   | 28 |
| Figura 4 – Sistema Internacional 10-20 de localização dos eletrodos . . . . .  | 31 |
| Figura 5 – Regiões Anatômicas do Cérebro . . . . .   | 31 |
| Figura 6 – Sequência multinível para classificação das epilepsias . . . . .  | 33 |
| Figura 7 – Classificação dos tipos de crises epiléticas . . . . .  | 34 |
| Figura 8 – Hipsarritmia com aumento da sincronização inter-hemisférica . . . . .   | 37 |
| Figura 9 – Hipsarritmia Assimétrica . . . . .  | 38 |
| Figura 10 – Hipsarritmia com um foco consistente de descargas anormais . . . . .   | 38 |
| Figura 11 – Hipsarritmia com episódios de atenuação da tensão . . . . .  | 39 |
| Figura 12 – Hipsarritmia com atividade lenta de alta tensão . . . . .  | 39 |
| Figura 13 – Hipsarritmia com atividade rápida predominante . . . . .   | 40 |
| Figura 14 – Representação sinal no domínio do tempo . . . . .  | 43 |
| Figura 15 – Representação sinal no domínio da frequência . . . . .   | 43 |
| Figura 16 – Representação sinal no domínio tempo-frequência . . . . .  | 44 |
| Figura 17 – Plano resolução tempo-frequência Transformada de Fourier de Curto-<br>Prazo . . . . .                            | 47 |
| Figura 18 – Plano resolução tempo-frequência Transformada Contínua Wavelet . . . . .   | 47 |
| Figura 19 – Representação bidimensional da correlação em diferentes intervalos de<br>tempo . . . . .                         | 48 |
| Figura 20 – Função Morlet wavelet . . . . .  | 49 |
| Figura 21 – Diagrama esquemático . . . . .   | 62 |
| Figura 22 – representação esquemática da formação do conjunto de matrizes $\mathcal{M}^j$ . . . . .                          | 65 |
| Figura 23 – Segmentos hipsarrítmicos Síndrome Congênita do Zika vírus - Hips-SCZV . . . . .                                  | 72 |
| Figura 24 – Segmentos hipsarrítmicos Síndrome West - Hips-SW . . . . .   | 72 |
| Figura 25 – Distribuição de energia do canal “Fz-Cz” para Hips-SCZV e Hips-SW<br>utilizando Bump wavelet . . . . .           | 74 |
| Figura 26 – Distribuição de energia do canal “Fz-Cz” para Hips-SCZV e Hips-SW<br>utilizando Morlet (Gabor) wavelet . . . . . | 76 |
| Figura 27 – Distribuição de energia do canal “Fz-Cz” para Hips-SCZV e Hips-SW<br>utilizando Morse wavelet . . . . .          | 78 |
| Figura 28 – Distribuição de energia do canal “Cz-C4” para Hips-SCZV e Hips-SW<br>utilizando Bump wavelet . . . . .           | 80 |
| Figura 29 – Distribuição de energia do canal “Cz-C4” para Hips-SCZV e Hips-SW<br>utilizando Morlet (Gabor) wavelet . . . . . | 82 |

|   |    |
|---|----|
| Figura 30 – Distribuição de energia do canal “Cz-C4” para Hips-SCZV e Hips-SW<br>utilizando Morse wavelet . . . . . | 84 |
| Figura 31 – Comparação RMSE entre Bump, Morlet(Gabor) e Morse wavelet para<br>a classe Hips-SCZV . . . . .          | 87 |
| Figura 32 – Comparação RMSE entre Bump, Morlet (Gabor) e Morse wavelet para<br>a classe Hips-SW . . . . .           | 88 |
| Figura 33 – Distribuição dos índices $F_{\mu(t,f)}[T]$ . . . . .  | 89 |
| Figura 34 – Distribuição dos índices $F_{\sigma^2(t,f)}[T]$ . . . . .   | 90 |
| Figura 35 – Distribuição dos índices $F_{\lambda(t,f)}[T]$ . . . . .  | 91 |
| Figura 36 – Distribuição dos índices $F_{\kappa(t,f)}[T]$ . . . . .   | 92 |
| Figura 37 – Distribuição dos índices $F_{E_{Shannon}}[T]$ . . . . .   | 93 |
| Figura 38 – Distribuição dos índices $F_{E_{LogEnergia}}[T]$ . . . . .  | 94 |
| Figura 39 – Distribuição dos índices $F_{E_{Norma}}[T]$ . . . . .   | 95 |
| Figura 40 – Distribuição dos índices $F_{E_{Sure}}[T]$ . . . . .  | 96 |
| Figura 41 – Visualização das classes Hips-SCZV e Hips-SW pelo algoritmo t-SNE .                                     | 99 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|      |  |
|------|--|
| Acc  | Acurácia ( <i>Accuracy</i> )   |
| ANN  | Redes Neurais Artificiais ( <i>Artificial Neural Networks - ANN</i> )                  |
| DT   | Árvore de Decisão ( <i>Decision Tree - DT</i> )  |
| EEG  | Eletroencefalograma  |
| ILAE | Internacional Liga contra a Epilepsia ( <i>International League against Epilepsy</i> ) |
| k-NN | k-Vizinhos mais próximos ( <i>k-Nearest Neighbor - k-NN</i> )                          |
| LDA  | Análise Discriminante Linear ( <i>Linear Discriminant Analysis - LDA</i> )             |
| PEPS | Potenciais Excitatórios Pós-Sinápticos   |
| PIPS | Potenciais Inibitórios Pós-Sinápticos  |
| SCZV | Síndrome Congênita do Zika Vírus   |
| SW   | Síndrome de West   |
| SVM  | Máquinas de Vetor de Suporte ( <i>Support Vector Machines - SVM</i> )                  |
| TFCP | Transformada de Fourier de Curto-Prazo   |
| TICW | A Transformada Inversa Contínua Wavelet  |
| TCW  | Transformada Contínua Wavelet  |
| ZIKV | Zika vírus   |
| Sens | Sensibilidade  |
| Spec | Especificidade( <i>Specificity</i> )   |

## LISTA DE SÍMBOLOS

|                      |  |
|----------------------|--|
| $\alpha$             | Ritmo fundamental do sinal de  |
| $\beta$              | Ritmo fundamental do sinal de EEG  |
| $\delta$             | Ritmo fundamental do sinal de EEG  |
| $\theta$             | Ritmo fundamental do sinal de EEG  |
| $\kappa_{t,f}$       | Curtose conjunta   |
| $\lambda_{t,f}$      | Assimetria conjunta  |
| $\mu_{t,f}$          | Média conjunta   |
| $\sigma_{t,f}^2$     | Variância conjunta   |
| $ch$                 | Canal do EEG   |
| $E_{ch}^{LogE}$      | vetor que contém as entropias de Log Energia extraídas de $M$ escalas da distribuição de energia tempo-frequência do $ch$ canal. |
| $E_{ch}^{norma}$     | vetor que contém as entropias de norma extraídas de $M$ escalas da distribuição de energia tempo-frequência do $ch$ canal.       |
| $E_{ch}^{shannon}$   | vetor que contém as entropias de Shannon extraídas de $M$ escalas da distribuição de energia tempo-frequência do $ch$ canal.     |
| $E_{ch}^{sure}$      | vetor que contém as entropias de Sure extraídas de $M$ escalas da distribuição de energia tempo-frequência do $ch$ canal.        |
| $F_a$                | Índice de integração espacial do atributo $a$  |
| $F_{E_{LogEnergia}}$ | Índice de integração espacial entropia Log Energia   |
| $F_{E_{Norma}}$      | Índice de integração espacial entropia de Norma  |
| $F_{E_{shannon}}$    | Índice de integração espacial entropia de Shannon  |
| $F_{E_{Sure}}$       | Índice de integração espacial entropia de Sure   |
| $F_{\kappa(t,f)}$    | Índice de integração espacial curtose conjunta   |
| $F_{\lambda(t,f)}$   | Índice de integração espacial assimetria conjunta  |
| $F_{\mu(t,f)}$       | Índice de integração espacial média conjunta   |

$F_{\sigma_{(t,f)}^2}$ 

Índice de integração espacial variância conjunta

 $W_{ch}^{(t,f)}$ 

Matriz de distribuição de energia tempo-frequência do  $ch$ -ésimo canal do  $T$ -ésimo segmento

## SUMÁRIO

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO</b>  | <b>16</b> |
| <b>1.1</b> | <b>Justificativa e Motivação</b>                                 | <b>18</b> |
| <b>1.2</b> | <b>Estado da Arte</b>  | <b>19</b> |
| 1.2.1      | Trabalhos relacionados - EEG Síndrome de West                    | 19        |
| 1.2.2      | Trabalhos relacionados - EEG Síndrome Congênita do Zika Vírus    | 22        |
| <b>1.3</b> | <b>Objetivos</b>   | <b>23</b> |
| 1.3.1      | Objetivo Geral   | 23        |
| 1.3.2      | Objetivos Específicos  | 23        |
| <b>2</b>   | <b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>                                     | <b>25</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Eletroencefalograma</b>                                       | <b>25</b> |
| 2.1.1      | Geração do Sinal de Eletroencefalograma                          | 25        |
| 2.1.2      | Ritmos Cerebrais   | 26        |
| 2.1.3      | Aquisição do EEG   | 30        |
| <b>2.2</b> | <b>Epilepsia</b>   | <b>30</b> |
| 2.2.1      | Síndrome de West e o Padrão Interictal Hipsarritmia              | 35        |
| 2.2.2      | Síndrome Congênita Zika Vírus e o Padrão Interictal Hipsarritmia | 40        |
| <b>2.3</b> | <b>Processamento de Sinal no Domínio Tempo-Frequência</b>        | <b>42</b> |
| <b>2.4</b> | <b>Transformada Contínua Wavelet</b>                             | <b>46</b> |
| <b>2.5</b> | <b>Momentos Conjuntos da Distribuição Tempo-Frequência</b>       | <b>51</b> |
| <b>2.6</b> | <b>Medidas de Entropia</b>                                       | <b>52</b> |
| <b>2.7</b> | <b>Aprendizado de Máquina</b>                                    | <b>55</b> |
| 2.7.1      | <i>Discriminant Analysis</i> - (DA)                              | 55        |
| 2.7.2      | <i>Support Vector Machine</i> - (SVM)                            | 56        |
| 2.7.3      | <i>Artificial Neural Networks</i> - (ANN)                        | 56        |
| 2.7.4      | <i>k-Nearest Neighbor</i> - (k-NN)                               | 57        |
| 2.7.5      | <i>Decision Tree</i> - (DT)                                      | 57        |
| <b>2.8</b> | <b>Métricas de Desempenho dos Classificadores</b>                | <b>58</b> |
| <b>3</b>   | <b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>                                       | <b>62</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Base de dados de sinais de EEG</b>                            | <b>64</b> |
| <b>3.2</b> | <b>Pré-processamento do sinal de EEG</b>                         | <b>64</b> |
| <b>3.3</b> | <b>Extração de Características do sinal de EEG</b>               | <b>65</b> |
| <b>3.4</b> | <b>Hiper-parâmetros Máquina de Aprendizagem</b>                  | <b>68</b> |
| <b>4</b>   | <b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>                                   | <b>71</b> |

|                |  |            |
|----------------|--|------------|
| <b>4.1</b>     | <b>Banco de dados e Pré-processamento do sinal de EEG . . . . .</b>              | <b>71</b>  |
| <b>4.2</b>     | <b>Extração de Características do sinal de EEG . . . . .</b>                     | <b>73</b>  |
| <i>4.2.0.1</i> | <i>Distribuição tempo-frequência a partir da Transformada Contínua Wavelet .</i> | <i>73</i>  |
| <b>4.3</b>     | <b>Obtenção dos Momentos Conjuntos . . . . .</b>                                 | <b>88</b>  |
| <b>4.4</b>     | <b>Obtenção das Medidas de Entropia . . . . .</b>                                | <b>93</b>  |
| <b>5</b>       | <b>CONCLUSÕES . . . . .</b>  | <b>104</b> |
|                | <b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>   | <b>106</b> |
|                | <b>ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA . . . . .</b>                               | <b>117</b> |



**TRABALHOS PUBLICADOS PELO AUTOR**

- ROCHA, P. L. et al. Classification of the interictal state with hypsarrhythmia from zika virus congenital syndrome and of the ictal state from epilepsy in childhood without hypsarrhythmia in eegs using entropy measures. *Computers in Biology and Medicine*, v. 126, p. 104014, 2020. ISSN 0010-4825.
- ROCHA, P. L. et al. Discrimination of Secondary Hypsarrhythmias to Zika Virus Congenital Syndrome and West Syndrome based on Joint Moments and Entropy Measurements. *Scientific reports*, v. 12, n. 1, p. 1-17, 2022

## 1 INTRODUÇÃO

O uso de ferramentas da Engenharia, tais como técnicas de processamento de sinais e aprendizado de máquina para o reconhecimento de padrões tem obtido grandes avanços na área biomédica. Os modernos equipamentos utilizados para a realização de exames nos pacientes geram uma grande quantidade de sinais biológicos que podem ser processados e analisados por algoritmos que fornecem respostas robustas para auxiliar os profissionais da área da saúde no diagnóstico e tratamento de doenças de uma forma rápida e confiável (SUBASI, 2019; KRISHNAN; ATHAVALE, 2018).

Dentre as diversas fontes fisiológicas de sinais, destaca-se o cérebro, órgão do corpo humano amplamente estudado na atualidade. Logo, a captação da atividade elétrica cerebral é feita através do exame de Eletroencefalograma (EEG), na qual eletrodos são posicionados no escalpo, no córtex cerebral ou no cérebro do indivíduo (SIULY; LI; ZHANG, 2016; KILOH; MCCOMAS; OSSELTON, 2013; GOMES, 2015; TEPLAN et al., 2002).

A epilepsia, principal doença estudada através do EEG, é uma doença do cérebro caracterizada por crises espontâneas e recorrentes, podendo ser o resultado de descargas paroxísticas, excessivas e síncronas de uma população neuronal (FISHER et al., 2014; MOTAMEDI; MEADOR, 2003; ORGANIZATION et al., 2005).

A epilepsia pode iniciar nos primeiros meses de vida do indivíduo, recebendo classificações especiais conforme suas características nesta fase de desenvolvimento da criança (ENGEL, 2013; HOLMES, 2014). Dentre as epilepsias da infância, tem-se a Síndrome de West, uma rara e severa forma de epilepsia cuja etiologia (causa e origem) ainda não é definida. Esta epilepsia na infância é caracterizada pela tríade: presença de espasmos, retardo no desenvolvimento cognitivo e o padrão de hipsarritmia no exame de eletroencefalograma (PORTILLO et al., 2011; ADHIKARI; GAUTAM, 2020; HRACHOVY; JR, 2003).

Os espasmos e as evidências do atraso ou regressão do desenvolvimento psicomotor são sintomas perceptíveis aos cuidadores, porém há a hipsarritmia, que só é detectada por meio da aquisição dos sinais cerebrais, ou seja, o EEG (PAVONE et al., 2014; DULAC; TUXHORN, 2005; DULAC, 2001; YACUBIAN; KOCHEN, 2012).

A hipsarritmia é um padrão de ritmo caótico, presente em intervalos entre crises, caracterizado por ondas lentas de alta amplitude, misturadas por picos e descargas de ondas agudas, também de alta amplitude, sem concordância de fase, que variam em topografia e duração (GIBBS; GIBBS, 1952; CHAO; TAYLOR; DRUCKMAN, 1957; GIBBS; FLEMING; GIBBS, 1954; RENUART, 1961). Esta variabilidade é provavelmente responsável, pelo menos em parte, pela pouca confiabilidade entre os profissionais da saúde

quando se classifica a hipsarritmia (LUX; OSBORNE, 2004). No entanto, a identificação deste padrão continua a ser considerado um importante biomarcador clínico de um mau prognóstico. Existe ainda maior controvérsia quanto às definições específicas em relação aos padrões de hipsarritmia modificados (PHILIPPI et al., 2008; SEHGAL et al., 2017; KRAMER; SUE; MIKATI, 1997).

Devido a importância na identificação da hipsarritmia para o direcionamento adequado no tratamento dos pacientes com Síndrome de West, alguns trabalhos foram propostos com este intuito, utilizando técnicas de processamento digital de sinais e aprendizagem de máquinas (TRAITRUENGSAKUL et al., 2015; TRAITRUENGSAKUL et al., 2017; MYTINGER et al., 2015; SMITH et al., 2017).

Porém, os esforços das pesquisas na área de processamentos de sinais de EEG têm-se voltado para propor melhorias na qualidade de vida de crianças nascidas com microcefalia causada pelo Zika vírus (ZIKV) (MAGALHÃES-BARBOSA et al., 2017; ARAUJO; SILVA; ARAUJO, 2016; BECKHAM et al., 2016; SEQUERRA et al., 2020a). Devido ao grave comprometimento do sistema nervoso central, observou-se que as crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZV) apresentam crises convulsivas já no período neonatal (ALVES et al., 2016; CONCEIÇÃO et al., 2019).

A partir dos exames de EEG realizados nos bebês com crises convulsivas, observou-se também a presença do padrão eletroencefalográfico de hipsarritmia. Nesta síndrome em específico, a identificação da hipsarritmia torna-se mais desafiadora pelo fato do sinal de EEG apresentar diversas anormalidades (JR et al., 2018; CONCEIÇÃO et al., 2019; JR et al., 2018; KANDA et al., 2018).

Apesar da hipsarritmia já ser estudada e conhecida pelos neurologistas desde 1841, por meio da descrição da Síndrome de West, a caracterização da hipsarritmia nos lactentes com microcefalia Zika vírus ainda são bem superficiais. Segundo Fisch, Oliveira e Fernandes (1966), enquanto a sintomatologia e o aspecto eletroencefalográfico da hipsarritmia são bem descritos, a etiopatogenia, ou seja, a análise especializada das causas que ocasionam o desenvolvimento deste padrão caótico no EEG, ainda não é bem estabelecida.

Então, levanta-se o questionamento se há diferença entre o padrão hipsarrítmico que ocorre nos nascidos com a SCZV daquelas provenientes da Síndrome de West. Desde o surgimento dos casos de microcefalia SCZV, muitas questões sobre a caracterização desta doença ainda estão em aberto, dentre elas, determinar se a hipsarritmia na SCZV segue o mesmo padrão eletroencefalográfico da hipsarritmia da Síndrome de West.

Diante do apresentado, propõe-se neste trabalho o desenvolvimento de uma metodologia computacional para análise e caracterização do padrão de hipsarritmia dado na microcefalia causada pelo Zika vírus e o padrão de hipsarritmia oriundo da Síndrome de West.

## 1.1 Justificativa e Motivação

Durante o surto de ZIKV no Nordeste do Brasil, no início de 2015, o Ministério da Saúde Brasileiro, confirmou um aumento no nascimento de crianças com microcefalia, na mesma região, em comparação com taxas anteriormente relatadas de 0,5 /10.000 nascidos vivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE-BRASIL, 2016). Os fatores envolvidos na rápida disseminação do vírus no feto ainda são desconhecidos, assim como os motivos de sua persistência prolongada em mulheres grávidas (OLIVEIRA et al., 2016). A frequência de morbidade na infecção pelo ZIKV ainda não foi determinada, bem como o momento da infecção aguda durante a gravidez, que pode estar associada a diferentes desfechos fetais, como a microcefalia. As manifestações neurológicas destes pacientes ainda não foram bem descritas, porém observou-se um relato frequente de crises epiléticas pelos cuidadores (TEIXEIRA et al., 2020a; ALVES et al., 2016; EICKMANN et al., 2016). Devido ao grave comprometimento do sistema nervoso central, foi observado que muitos casos de crianças com Síndrome Congênita do Zika vírus apresentavam espasmos epiléticos, alta degeneração cognitiva e o padrão eletroencefalográfico de hipsarritmia logo nos primeiros meses de vida (ALVES et al., 2016). Então, pelo pouco conhecimento sobre esta nova doença, alguns estudos clínicos começaram a associar a infecção congênita pelo vírus da Zika como a causa da Síndrome de West (AMADOR et al., 2021; ALVES et al., 2018). Embora a hipsarritmia encontrada no EEG na SCZV seja semelhante aos padrões mais frequentemente descritos nas malformações do desenvolvimento cortical causadas por outras etiologias, na SCZV, esta parece ser mais complexa e podem refletir lesões contínuas, sugerindo que SCZV tem características morfológicas específicas associadas ao desenvolvimento deste padrão e, conseqüentemente, epilepsia no primeiro ano de vida (QUILIÃO et al., 2020; SEQUERRA et al., 2020b; KANDA et al., 2018).

Logo, esta associação direta dos sintomas apresentados pelos pacientes com Síndrome Congênita do Zika vírus à SW faz com que estes pacientes recebam o mesmo tratamento já consolidado oferecido aos pacientes diagnosticados com SW. Duas opções mais comuns de tratamento estão disponíveis no momento: o primeiro é corticotrofina ou esteróides orais, o outro é o uso de vigabatrina ou outros medicamentos anti-epiléticos. Estes medicamentos também são usados para os pacientes com SCZV, porém, em muitos casos, não há sucesso na resposta a estes fármacos no controle das crises (ALVES et al., 2018; QUILIÃO et al., 2020; SAKAKIHARA, 2011; SHUMILOFF; LAM; MANASCO, 2013). Dessa forma, os objetivos do tratamento da epilepsia na infância - interromper os espasmos epiléticos, normalizar o padrão interictal de hipsarritmia do sinal de EEG e otimizar o resultado do desenvolvimento neurológico – tem pouca efetividade com os tratamentos oferecidos atualmente para os pacientes com SCZV.

Portanto, estudos mais aprofundados nas características específicas da SCZV, como o estudo inicial da análise do padrão de hipsarritmia entre essas duas síndromes

realizada por este trabalho, podem instigar pesquisas de novas medicações e tratamentos que melhorem a qualidade de vida das crianças com SCZV, uma vez que os resultados obtidos pelo método desenvolvido levam a uma diferenciação entre esse padrão na SCZV daqueles apresentados por pacientes diagnosticados com SW. O desenvolvimento com condições epiléticas constantes, intensas e descontroladas é atualmente o maior motivo de preocupação, angústia, e medo nas famílias das crianças com SCZV (QUILIÃO et al., 2020).

O Estado do Maranhão possui um centro de apoio às crianças com doenças neurológicas, incluindo os casos de microcefalia causados pelo Zika vírus no Estado, chamada de Casa de Apoio Ninar, vinculada ao Centro de Referência em Neurodesenvolvimento, Assistência e Reabilitação de Crianças do Complexo Hospitalar Dr. Juvêncio Matos (Governo do Estado do Maranhão, 2020). O espaço recebe crianças com microcefalia congênita, onde uma equipe multidisciplinar especializada presta atendimento visando a melhora na qualidade de vida destas crianças. Através de parceria firmada com a Casa Ninar, os exames realizados neste centro de atendimento permitirão a organização de um banco de dados exclusivo com distintas características dos pacientes acometidos por convulsões originadas da microcefalia causada pelo ZIKV bem como de pacientes com a Síndrome de West que também recebem suporte neste centro de saúde.

## 1.2 Estado da Arte

Atualmente, muitas abordagens são apresentadas na literatura especializada utilizando o processamento de sinais EEG para a classificação de crises epiléticas. A maioria delas modelam o problema como classificação de sinais entre epilepsia versus saudável para o diagnóstico de epilepsia (ZHOU et al., 2018; REDDY; RAO, 2017), ictal (em convulsão) versus interictal para a detecção do início de convulsões (Z. et al., 2019; WESTRHENEN et al., 2019; TRUONG et al., 2017), entre outros, sendo o problema de classificação mais comum a detecção de convulsões, em que os segmentos interictal do EEG dos pacientes precisam ser identificados. No entanto, as abordagens mencionadas foram desenvolvidas para detectar convulsões epiléticas em sinais de EEG de pacientes com outros tipos de epilepsia, sem a especificidade de hipsarritmia presente no estado interictal.

Durante o levantamento bibliográfico, não foram encontrados trabalhos com aplicação semelhante à proposta neste estudo para a devida comparação de métodos e resultados. Dessa forma, buscou-se então apresentar trabalhos relacionados com os aspectos envolvidos nesta pesquisa, tanto na área clínica quanto na área de engenharia.

### 1.2.1 Trabalhos relacionados - EEG Síndrome de West

Os pioneiros na descrição do padrão de hipsarritmia no sinal de EEG foram Gibbs e Gibbs (1952). Segundo estes pesquisadores, que nomearam este achado no EEG, a

hipsarritmia caracterizava-se por ondas e pontas de alta tensão aleatórias. Os picos eram aleatórios tanto no tempo quanto na localização, aparecendo em um dado momento como focais e, momentos depois, como múltiplos focos (GIBBS; GIBBS, 1952). Pouco tempo depois, outros pesquisadores se interessaram pelo assunto e muitas publicações foram feitas a respeito (GIBBS; FLEMING; GIBBS, 1954; RENUART, 1961; CHAO; TAYLOR; DRUCKMAN, 1957; BENATTI; FOSCHI; CAVAZZUTI, 1966). Nestas novas publicações, os autores relacionaram diferentes aspectos sintomatológicos que estavam ligados a presença da hipsarritmia.

Philippi et al. (2008) propôs um estudo retrospectivo para uma classificação dos sinais de EEG pré-hipsarrítmicos visando uma opção de tratamento precoce da Síndrome de West. Neste trabalho, 69 bebês diagnosticados com Síndrome de West foram estudados, sendo que havia 61 registros de sinais de EEG pré-hipsarrítmicos de 18 bebês com Síndrome de West. Os pesquisadores desenvolveram um método de classificação dos sinais de EEG em três tipos, de acordo com o estado clínico do paciente anterior ao surgimento da Síndrome de West. Foram classificados três estados clínicos e os tipos de EEG correspondentes. Estado clínico 1 apresentado com descargas epilépticas (multi)focais <50% do tempo de registro de EEG (tipo 1 EEG). O estado clínico 2 foi acompanhado por EEG tipo 2 com descargas epilépticas bio-hemisféricas >50% do tempo de registro de EEG. O estado clínico 3 foi caracterizado por hipsarritmia. A fiabilidade intraclasse de sete avaliadores cegos foi considerada boa (mediana ponderada  $\kappa$  0,67). Como conclusão, os autores acreditam que os bebês com Síndrome de West poderiam ser identificados de forma fiável várias semanas antes da ocorrência de hipsarritmia por um padrão EEG típico (tipo 2), abrindo assim o caminho para estudos de intervenção precoce.

Mytinger et al. (2015) propuseram uma escala de classificação da hipsarritmia baseada na identificação das descargas epilépticas e amplitudes das ondas lentas de fundo. Para eles, essa abordagem melhoraria a concordância entre os diferentes agentes na interpretação da hipsarritmia. A esta escala de classificação do EEG chamaram de “BASED” (Burden of Amplitudes and Epileptiform Discharges). Embora os autores afirmem que a pontuação “BASED” permitiu uma melhor concordância entre os avaliadores na interpretação da hipsarritmia (97%), este método é laborioso, uma vez que os especialistas precisam responder um questionário relacionado a identificação das descargas epilépticas e amplitudes das ondas lentas de fundo do EEG. As respostas a este questionário geram uma primeira pontuação que, em seguida, levam a uma pontuação final. Esta pontuação final deverá ser comparada a uma tabela e finalmente, com o resultado desta comparação, classificar em presença de hipsarritmia ou não.

Traitruengsakul et al. (2015) propuseram uma nova metodologia para identificar descargas epilépticas associadas a indivíduos com espasmos infantis (EIE), também conhecida como Síndrome de West, que se caracteriza por registros eletroencefalogramáticos

(EEG) exibindo hipsarritmia (HYPS). A abordagem para identificar essas descargas consiste em três estágios: primeiro - construir o domínio tempo-frequência (TFD) do registro do EEG usando o TFD de busca correspondente (MP-TFD), segundo - decompor a matriz TFD em duas submatrizes (W, H) usando a fatoração não negativa da matriz (NMF), e terceiro - usar os vetores espectrais e temporais decompostos para localizar as descargas epiléticas, chamadas de picos, durante os intervalos da HYPS. O método foi aplicado a um conjunto de dados de EEG de cinco indivíduos e a identificação da localização dos picos foi comparada com aqueles que foram visualmente identificados pelos epileptologistas e aqueles obtidos usando softwares de análise clínica comercialmente disponíveis. O método MP-TFD resultou em percentagens médias de 86% e 14%, respectivamente, verdadeiro positivo e falso negativo, o que representa uma melhoria significativa em relação ao software clínico, que alcançou percentagens médias de 4% e 96%, respectivamente, verdadeiro positivo e falso negativo.

Traitruengsakul et al. (2017) aperfeiçoaram o artigo de 2015 propondo um novo algoritmo de extração de características no domínio tempo-frequência para a localização de descargas epiléticas na hipsarritmia em crianças com espasmos epiléticos. O algoritmo proposto foi baseado na decomposição matricial combinado com o método de classificação SVM para identificar as formas de onda do EEG com picos do sinal. Esta decomposição matricial forneceu uma representação de alta resolução no domínio tempo-frequência, que foi capaz de capturar as características transientes das descargas epiléticas. A avaliação foi realizada em um conjunto de dados com pacientes com espasmos epiléticos e os resultados foram comparados com relação à identificação de picos por um eletrofisiologista. Os resultados mostraram um percentual médio verdadeiro positivo e falso positivo de 98% e 7%, respectivamente, com área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*- Curva Característica de Operação do Receptor) médio de  $98,15 \pm 0,30$ , que foi significativamente maior que os resultados do software clinicamente disponível. O algoritmo proposto poderia ser potencialmente utilizado pelos clínicos para orientar o tratamento e evitar o catastrófico resultado a longo prazo dos espasmos infantis.

Smith et al. (2017) demonstraram uma relação entre os espasmos infantis e a hipsarritmia e a força das correlações temporais de longo alcance no cérebro em desenvolvimento. Consistente com a ideia de que correlações temporais de longo alcance refletem o controle funcional normal de sincronia do cérebro. Descobriram que a força das correlações nos EEGs de pacientes com espasmos infantis eram mais fracas do que as observadas em cérebros saudáveis. Usando os parâmetros do (*Detrended Fluctuation Analysis*), a presença de hipsarritmia podia ser classificada com até 92% de precisão. Verificaram ainda que o tratamento bem sucedido fez com que a força das correlações temporais de longo alcance retornasse ao nível dos pacientes controle, com os pacientes que responderam ao tratamento exibindo um aumento significativamente maior nos valores exponenciais do que aqueles que não responderam ao tratamento. Estes resultados sugerem que a força

das correlações temporais de longo alcance pode não só ser um indicador de hipsarritmia, mas também refletir a resposta ao tratamento.

Sehgal et al. (2017) fizeram um estudo transversal avaliando o impacto da gravidade clínica da epilepsia e da gravidade da hipsarritmia pré-tratamento na epilepsia e nos resultados cognitivos em crianças tratadas com Síndrome de West. Trinta e três crianças, de 1 a 5 anos de idade, com espasmos infantis foram inscritas com registros de EEG de pré-tratamento no período de  $\geq 1$  ano de início dos espasmos. O desenvolvimento neurológico foi avaliado pelo Perfil de Desenvolvimento 3 e pelo Sistema de Classificação da Função Motora Bruta. A severidade da epilepsia no último 1 ano foi determinada pela Pontuação de Gravidade da Epilepsia na Primeira Infância (E-Chess). Foi calculada o *Kramer Global Score* da severidade da hipsarritmia. *Kramer Global Score*  $\leq 8$  e E-Chess  $\leq 9$  nos últimos 1 ano foram associados a um resultado favorável de epilepsia, mas não a um resultado neuropsicomotor (KRAMER; SUE; MIKATI, 1997).

### 1.2.2 Trabalhos relacionados - EEG Síndrome Congênita do Zika Vírus

A partir de 2015, quando surgiram os primeiros casos de crianças com microcefalia devido à infecção pelo Zika vírus, observou-se também a presença do padrão de hipsarritmia nos eletroencefalogramas destes pacientes. Então, iniciaram-se estudos sobre esse padrão na Síndrome Congênita do Zika vírus.

Carvalho et al. (2017) descreveram padrões de EEG do sono de recém-nascidos e bebês com microcefalia devido à Síndrome Congênita do Zika vírus. Os autores verificaram diferentes tipos de anormalidades do EEG com predomínio da atividade epiléptica interictogênica e da hipsarritmia.

Kanda et al. (2018) descreveram as descobertas do eletroencefalograma do sono de crianças epilépticas que nasceram com microcefalia em áreas do Brasil com transmissão ativa do vírus Zika entre 2014 e 2017. Os autores revisaram os EEGs de 23 crianças. A principal anomalia de EEG de fundo foi a desaceleração difusa (10 casos), seguida pela hipsarritmia clássica (3 casos) e modificada (5 casos). No ZIKV, a atividade rítmica foi associada a hipsarritmia ou fundo lento. Estudos adicionais são necessários para determinar se esta associação é sugestiva de infecção por ZIKV. Os autores acreditam que o EEG deve ser incluído na investigação de todos os recém-diagnosticados de microcefalia congênita, especialmente aqueles que ocorrem em áreas de transmissão autóctone do ZIKV.

Conceição et al. (2019) descreveram os padrões eletroencefalográficos em vigília e sono em diferentes faixas etárias de crianças com síndrome congênita pelo vírus Zika (SCZ), e correlacionar estes padrões com dados da história clínica. A maioria dos padrões de EEG associados a SCZ pode ser encontrado em diferentes faixas etárias tendo relação com variáveis clínicas como o grau de microcefalia e achados no exame de neuroimagem. O padrão rítmico é o único padrão que tem relação com a faixa etária, sendo mais comumente



encontrado após 12 meses. A taxa de maturação de vigília e sono, tende a se manter constante entre 2 e 40 meses; Espasmos epilépticos sem hipsarritmia podem ser encontrados em crianças com infecção congênita pelo vírus Zika.

Sousa et al. (2019) propuseram métodos computacionais capazes de identificar o padrão de hipsarritmia em exames de eletroencefalogramas de crianças com microcefalia infectadas pelo vírus Zika. O método foi criado combinando índices matemáticos e o SVM. Três índices foram propostos. O primeiro índice foi definido tendo como base a decomposição de sinais em wavelets. O segundo teve como fundamentação teórica a combinação entre Transformada de Wavelet e funções de Gabor. O terceiro índice é resultado de uma proposta de decomposição de sinais em funções de Gabor sintonizadas. Os resultados alcançados pelos índices evidenciaram a eficácia da metodologia em identificar o padrão de hipsarritmia, pois apresentam taxas de acerto que chegaram a 100%.

Diante dos estudos levantados na literatura especializada apresentados aqui, observa-se que as pesquisas, tanto clínicas quanto na área de processamento de sinais, estão voltadas para caracterização e identificação dos sinais de EEG/hipsarritmia da Síndrome de West e Síndrome Congênita do Zika Vírus de forma isolada. Nenhum destes trabalhos, tanto na área clínica ou na área de engenharia, propôs uma investigação comparativa/discriminativa entre o padrão de hipsarritmia encontrado na SCZV e na SW. Dessa forma, neste trabalho, apresenta-se uma metodologia computacional que analisa os sinais do padrão de hipsarritmia nestas duas síndromes.

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo Geral**

Desenvolver uma metodologia computacional para análise e discriminação do padrão de hipsarritmia presente na Síndrome Congênita do Zika Vírus e do padrão de hipsarritmia presente na Síndrome de West.

### **1.3.2 Objetivos Específicos**

1. Realizar o pré-processamento dos sinais de EEG dos pacientes com microcefalia causada pelo Zika vírus e dos pacientes com Síndrome de West a fim de eliminar artefatos e ruídos de linha que interferem na fase posterior de análise do sinal;
2. Analisar o conteúdo espectral do sinal de EEG ao longo do tempo a partir da aplicação da Transformada Contínua Wavelet (TCW);
3. Utilizar diferentes funções wavelet-mãe para selecionar a função que melhor descreve os sinais hipsarrítmicos no domínio tempo-frequência dados na microcefalia causada pelo Zika vírus e também oriundos da Síndrome de West;

4. Extrair os quatro primeiros momentos conjuntos da distribuição de energia tempo-frequência obtida a partir da TCW;
5. Obter as medidas de entropia de Shannon, Log Energia, Entropia *Sure* e Entropia Norma da distribuição de energia tempo-frequência obtida a partir da TCW;
6. Analisar o desempenho dos principais métodos de aprendizado de máquinas presentes na literatura especializada para discriminação entre hipsarritmia SCZV e hipsarritmia SW.

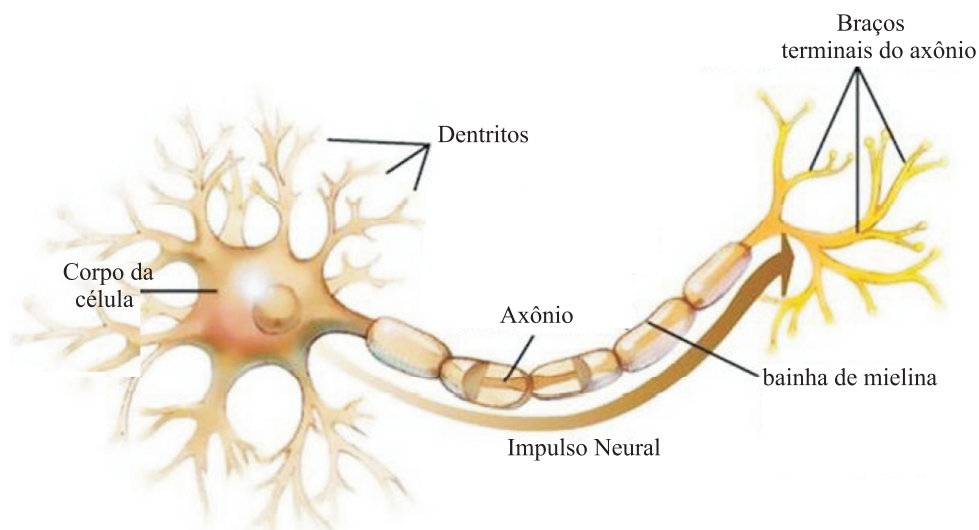
## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Eletroencefalograma

#### 2.1.1 Geração do Sinal de Eletroencefalograma

O neurônio é a célula básica presente no cérebro que é responsável pelo processamento das informações e estímulos no corpo humano. Esta célula é constituída basicamente pelas seguintes estruturas: dendritos, que são responsáveis por captar os estímulos de outros neurônios; o corpo celular, que processa as informações trazidas do meio externo através dos dendritos e fornece uma resposta a estes estímulos; e por fim, tem-se o axônio, responsável por conduzir a resposta do corpo celular para outros neurônios (SANEI; CHAMBERS, 2013). Apresenta-se na Figura 1 as estruturas básicas que constituem o neurônio.

Figura 1 – Estruturas de um neurônio biológico



Fonte: adaptado de Siuly, Li e Zhang (2016)

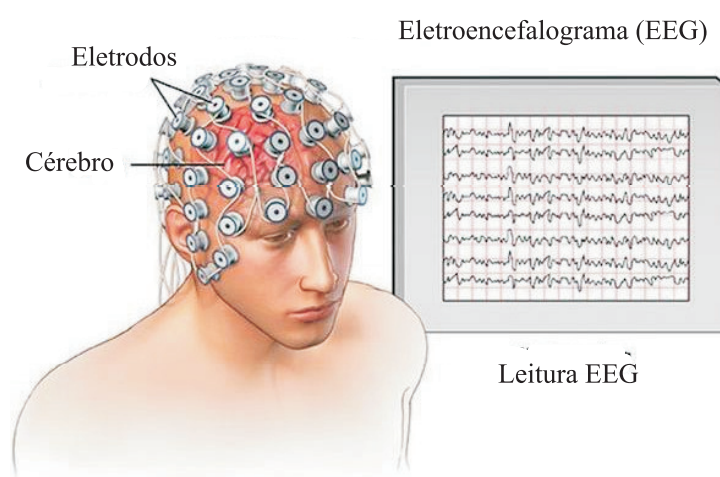
Dessa forma, os neurônios estão agrupados em circuitos complexos que interagem uns com os outros, estimulando ou inibindo os neurônios vizinhos. Entre esses neurônios há fluxos de correntes iônicas (movimento das cargas dos íons) (SANEI; CHAMBERS, 2013). Esses fluxos e as diferenças nas concentrações iônicas intra e extracelulares geram a diferença de potencial elétrico (diferença de sinal entre as cargas elétricas totais no interior e exterior dos neurônios). O campo elétrico no volume condutor, formado pelos componentes aquosos que rodeiam os neurônios, é o que gera a atividade elétrica cerebral (SUBHA et al., 2010).

O somatório de potenciais excitatórios, chamados potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS), e de potenciais inibitórios, chamados potenciais inibitórios pós-sinápticos

(PIPS), resulta na formação da atividade elétrica cerebral, a qual pode ser mensurada no couro cabeludo ao se colocar eletrodos no escalpo que se comportam como transdutores de corrente iônica celular em corrente elétrica (LAKSHMI; PRASAD; PRAKASH, 2014; GEERTS, 2012).

O registro gráfico desses potenciais relacionados com a atividade elétrica do cérebro é chamado de eletroencefalograma (EEG), um método que proporciona informações úteis sobre o cérebro e tem sido usado clinicamente desde 1929 (HAAS, 2003). A maior vantagem do EEG é servir como um indicador instantâneo e contínuo da função do cérebro. É possível registrar sinais EEG continuamente durante mais de 24 h a partir de vários canais. Por meio do EEG também pode-se verificar a resposta do cérebro a estímulos, adquiridos como potenciais evocados ou relacionados com eventos que ocorrem dentro de frações de um segundo do estímulo (BHATTACHARJEE et al., 2019; THAKOR; SHERMAN, 2013). Apresenta-se na Figura 2 um esquema de registro do EEG. O EEG proporciona uma excelente resolução temporal, significativamente melhor que os métodos de imagem como a ressonância magnética e o PET (*Positron emission tomography*- Tomografia por Emissão de Pósitrons). Por outro lado, pelo fato de se utilizar eletrodos fixos no escalpo do paciente, o EEG perde em resolução espacial em relação aos métodos de imagem. Logo, para a localização de fontes dentro do cérebro, o melhor é a combinação do EEG com os métodos de imagem (BHATTACHARJEE et al., 2019; THAKOR; SHERMAN, 2013).

Figura 2 – Ilustração da gravação do sinal de EEG



Fonte: adaptado de Siuly, Li e Zhang (2016)

### 2.1.2 Ritmos Cerebrais

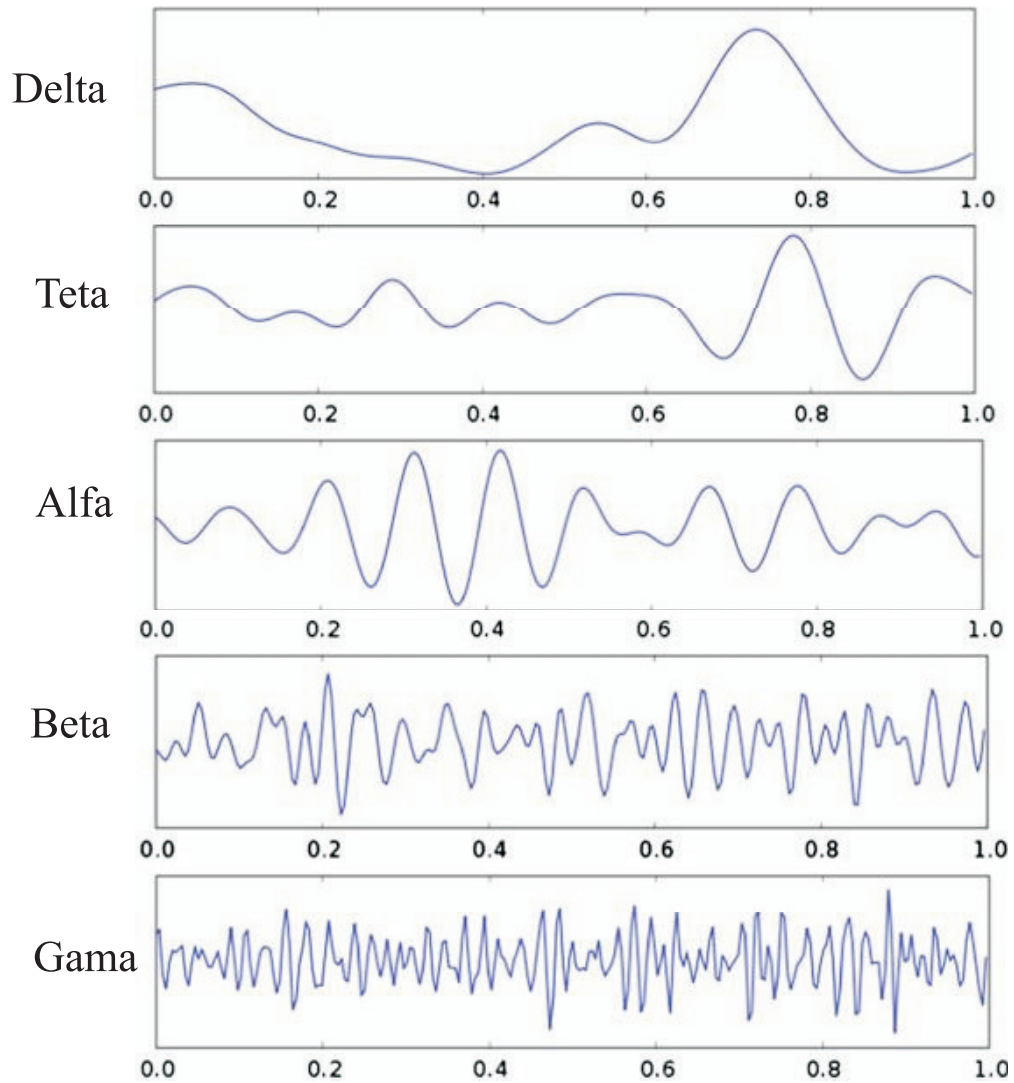
Os especialistas clínicos estão familiarizados com a manifestação dos ritmos dos sinais de eletroencefalogramas. Esses sinais, gravados a partir do couro cabeludo, têm um

conteúdo de frequência não superior a 40 Hz e amplitudes num intervalo de microvolts até quase 100 mV. Os ritmos do EEG ou sub-bandas de frequência são convencionalmente categorizados em cinco bandas de frequência. As características das bandas, como frequência e amplitudes, mudam de um estado humano para outro, como vigília, sono e idade. Os entendimentos dessas faixas de frequência listadas a seguir oferecem uma classificação clínica de diferentes ritmos (BHATTACHARJEE et al., 2019; THAKOR; SHERMAN, 2013; TEPLAN et al., 2002; MILLER, 2007):

1. Ritmo Delta ( $\delta$  : 0 - 3Hz) - Tende a ser maior em amplitude e possuir ondas mais lentas. É normal como ritmo dominante em bebês até um ano de idade e nas fases 3 e 4 do sono. Pode ocorrer de maneira focal em lesões subcorticais e multifocal em lesões difusas, encefalopatia metabólica hidrocefálica ou lesões profundas da linha média. São geralmente mais proeminentes frontalmente em adultos e posteriormente em crianças.
2. Ritmo Teta ( $\theta$  : 3,5 Hz a 7,5 Hz) - É classificado como atividade “lenta”. É perfeitamente normal em crianças até aos 13 anos de idade e em sono, mas anormal em adultos acordados. Pode ser visto como uma manifestação de lesões subcorticais focais; também pode ser visto em multifocos em doenças difusas como a encefalopatia metabólica ou alguns casos de hidrocefalia.
3. Ritmo Alfa ( $\alpha$  : 7,5 Hz a 13 Hz) - É geralmente melhor visto nas regiões posteriores da cabeça de cada lado, sendo mais elevado em amplitude do lado dominante. Aparece ao fechar os olhos e relaxar, e desaparece ao abrir os olhos ou em estado de alerta por qualquer mecanismo (pensar, calcular). É o maior ritmo visto em adultos normais e relaxados. Está presente durante a maior parte da vida, especialmente após o décimo terceiro ano.
4. Ritmo Beta ( $\beta$  : 14 Hz a 26 Hz) - Caracteriza-se por uma atividade “rápida”. É normalmente vista de ambos os lados em uma distribuição simétrica e é mais evidente frontalmente. Acentua-se pelo uso de medicamentos sedativos-hipnóticos, especialmente os benzodiazepínicos e os barbitúricos. Pode estar ausente ou reduzido em áreas de danos corticais. Geralmente é considerado como um ritmo normal, dominante nos pacientes que estão em alerta ou ansiosos ou com os olhos abertos.
5. Ritmo Gama ( $\gamma$  : 30 Hz a 45 Hz) - Embora as amplitudes destes ritmos sejam muito baixas e a sua ocorrência seja rara, a detecção destes ritmos pode ser utilizada para a confirmação de certas doenças cerebrais. As regiões de altas frequências de EEG e os níveis mais elevados de fluxo sanguíneo cerebral (bem como a absorção de oxigênio e glucose) estão localizadas na área frontocentral. A banda de onda gama também tem revelado uma boa indicação de evento relacionado a sincronização (ERS) do cérebro (SUBHA et al., 2010).

Mostra-se na Figura 3 a forma de onda dos diferentes tipos de ritmos fundamentais normais do EEG.

Figura 3 – Ritmos fundamentais do sinal de EEG



Fonte: adaptado de Siuly, Li e Zhang (2016)

Há algumas variáveis que são importantes para classificar a atividade elétrica cerebral apresentada pelo EEG, dentre elas destacam-se: frequência, tensão elétrica, morfologia, sincronismo e periodicidade (SANEI; CHAMBERS, 2013; BHATTACHARJEE

et al., 2019; THAKOR; SHERMAN, 2013; TEPLAN et al., 2002; MILLER, 2007):

**Frequência:** refere-se à atividade repetitiva rítmica (em Hz). A frequência da atividade do EEG pode ter diferentes propriedades, incluindo:

- Rítmico: A atividade do EEG consiste de ondas de aproximadamente frequência constante;
- Arrítmico: A atividade do EEG não apresenta ritmos estáveis;
- Disrítmico: Os ritmos e/ou padrões de atividade do EEG que caracteristicamente aparecem em grupos de doentes ou raramente são vistos em sujeitos saudáveis.

**Tensão Elétrica:** refere-se à tensão média ou à tensão de pico da atividade do EEG. Os valores dependem, em parte, da técnica de gravação. Os termos descritivos associados à tensão do EEG incluem:

- Atenuação (sinônimos: supressão, depressão): É a redução da amplitude da atividade do EEG resultante da diminuição da tensão elétrica. Quando a atividade é atenuada por estímulos, diz-se que foi “bloqueada” ou mostra “bloqueio”;
- Hiper-sincronia: Visto como um aumento da tensão e regularidade da atividade rítmica, dentro da faixa das frequências  $\alpha$ ,  $\beta$ , ou  $\theta$ . O termo implica um aumento do número de elementos neurais que contribuem para o ritmo (observação: o termo é utilizado em sentido interpretativo, mais como descritor de mudança no EEG);
- Paroxístico: Emerge da atividade de fundo com um início rápido, atingindo (geralmente) uma tensão bastante alta e terminando com um regresso abrupto à atividade de baixa tensão. Embora o termo não implique diretamente uma anomalia, muita atividade anormal é paroxística.

**Morfologia:** Refere-se à forma da onda. A forma de uma onda ou um padrão de EEG é determinada pelas frequências que combinam-se para compor a forma de onda e pelas suas relações de fase e tensão. Os padrões das ondas podem ser descritos como sendo:

- Monomórfico: Atividade do EEG distinta que parece ser composta por uma atividade dominante;
- Polimórfico: Atividade do EEG distinta composta de múltiplas frequências que se combinam para formar uma forma de onda complexa;
- Sinusoidal: Ondas que se assemelham a ondas sinusoidais. A atividade monomórfica é normalmente sinusoidal;

- Transiente: Uma onda ou padrão isolado que é distintamente diferente da atividade de fundo.
  - a) Espícula: um pico pontiagudo com uma duração de 20ms a menos de 70ms.
  - b) Onda Aguda: um transitório com um pico pontiagudo e uma duração de 70-200 ms.

**Sincronismo:** A sincronização refere-se ao aparecimento simultâneo de padrões rítmicos ou morfologicamente distintos sobre diferentes regiões da cabeça, quer do mesmo lado (unilateral), quer de ambos os lados (bilateral).

**Periodicidade:** A periodicidade refere-se à distribuição de padrões ou elementos no tempo (por exemplo, o aparecimento de uma determinada atividade do EEG em intervalos mais ou menos regulares). A atividade pode ser generalizada, focal ou lateralizada.

### 2.1.3 Aquisição do EEG

Atividade elétrica espontânea dos neurônios do cérebro durante um período de tempo pode ser registrada a partir de múltiplos eletrodos colocados sobre o couro cabeludo. Os eletrodos são pequenos discos de metal, normalmente feitos de aço inoxidável, estanho, ouro ou prata cobertos com um revestimento de cloreto de prata. São colocados em posições especiais no couro cabeludo. Estas posições são especificadas utilizando o sistema Internacional 10/20. Cada eletrodo é etiquetado com uma letra e um número. A letra refere-se à área do cérebro subjacente ao eletrodo, por exemplo, F - Lóbulo frontal e T - Lóbulo temporal (DAVIDSON; JACKSON; LARSON, 2000; CASSON et al., 2010).

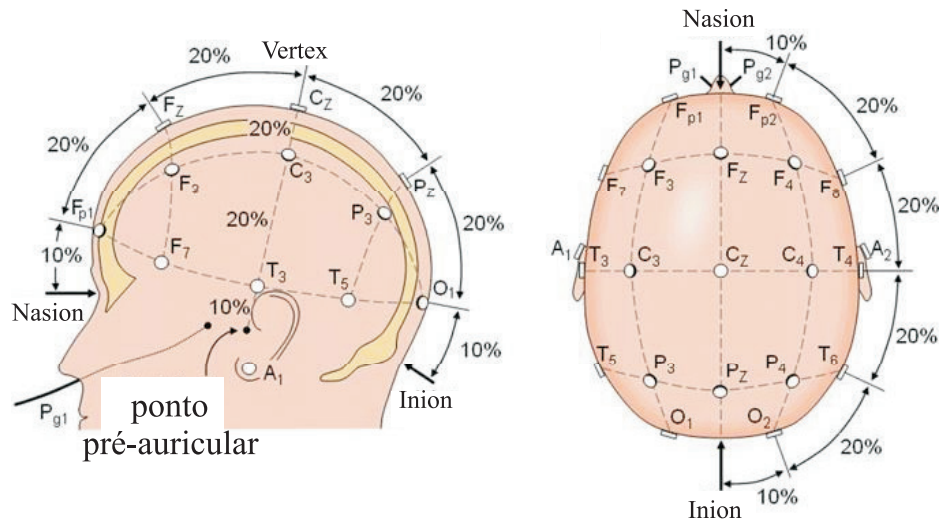
A colocação padronizada de eletrodos para um registo clássico de EEG tornou-se comum desde a adoção do Sistema 10-20. A essência deste sistema é a distância em porcentagem na faixa 10 - 20 entre *nasion* (ponto onde o final do nariz encontra a testa) - *inion* (ponto no início da nuca - occipício) e pontos fixos. Estes pontos são marcados como o Polo Frontal (Fp), Central (C), Parietal (P), Occipital (O), e Temporal (T). Os eletrodos sobre a linha média da cabeça são marcados com um subscrito z, que significa zero. Os números pares denotam o hemisfério direito da cabeça e os números ímpares o hemisfério esquerdo (SANEI; CHAMBERS, 2013; HOLMES, 2014). A padronização da posição dos eletrodos na cabeça pelo sistema 10-20 é apresentada na Figura 4. As regiões do cérebro que nomeiam os pontos fixos do Sistema 10-20 e onde os respectivos eletrodos serão posicionados são visualizadas na Figura 5

## 2.2 Epilepsia

A epilepsia é a doença neurológica mais comum, afetando mais de 65 milhões de pessoas em todo o mundo. Segundo a Liga Internacional contra a Epilepsia (*International League against Epilepsy - ILAE*) um conceito de epilepsia é uma predisposição duradoura

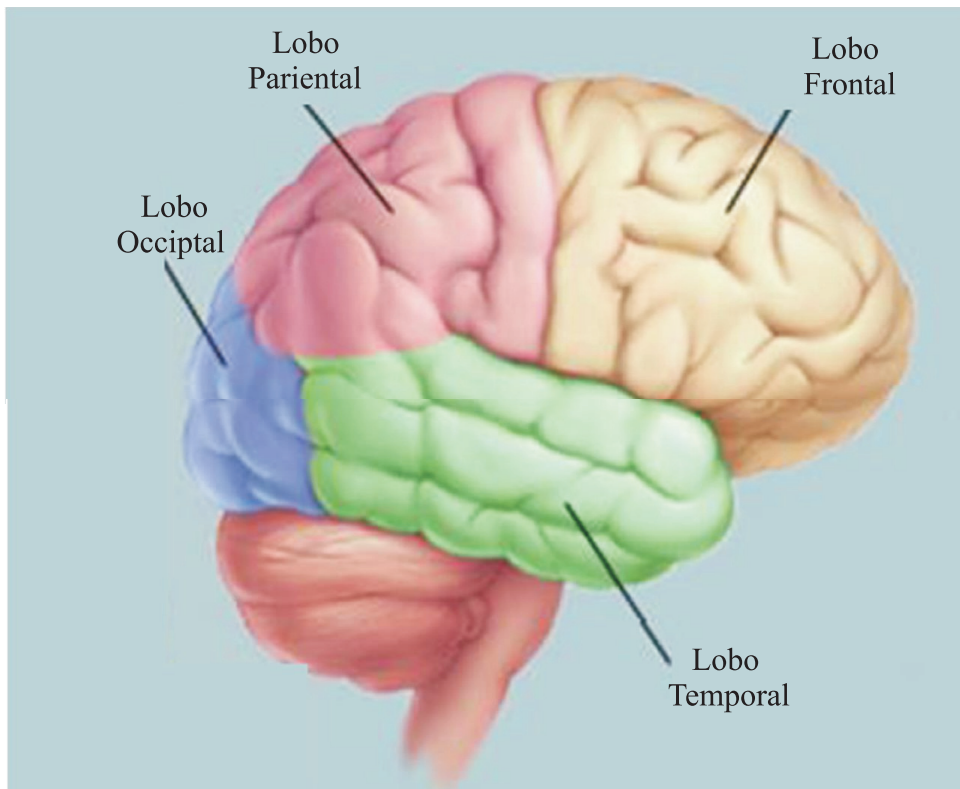


Figura 4 – Sistema Internacional 10-20 de localização dos eletrodos



Fonte: adaptado de Siuly, Li e Zhang (2016)

Figura 5 – Regiões Anatômicas do Cérebro



Fonte: adaptado de Siuly, Li e Zhang (2016)

do cérebro para gerar crises epiléticas, com consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Crise epilética é a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas

devido a atividade neuronal anormal excessiva ou síncrona no cérebro (FISHER et al., 2014).

Para que a epilepsia esteja presente, é necessário que qualquer uma das seguintes condições sejam satisfeitas (SCHEFFER et al., 2017):

1. Pelo menos duas crises não provocadas (ou reflexos) que ocorram com mais de 24h horas de intervalo;
2. Uma crise não provocada (ou de reflexo) e uma probabilidade de novas crises semelhantes após duas crises não provocadas (pelo menos 60%) ocorridas ao longo dos últimos 10 anos;
3. Diagnóstico de uma síndrome epiléptica.

É importante observar a distinção entre crises não provocadas e crises provocadas para o diagnóstico da epilepsia. Uma crise provocada não reflexo (ou sintomáticas agudas) são aquelas oriundas de fatores que reduzem temporariamente o limiar da crise e não estão associadas a uma predisposição persistente e, portanto, não qualificam para um diagnóstico de epilepsia. Exemplos de tais crises são as que ocorrem no prazo de 7 dias após um acidente vascular cerebral ou traumatismo craniano, ou em conjunção com uma alteração metabólica (FISHER et al., 2014).

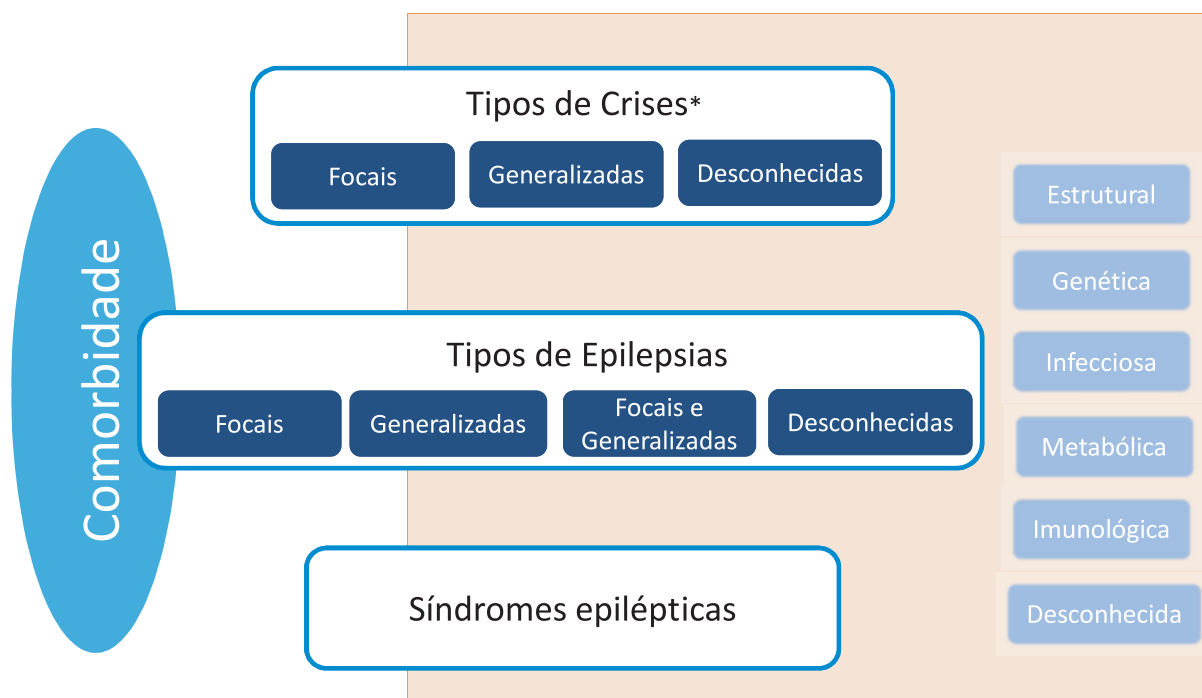
A epilepsia deve ser definida por mais do que apenas a recorrência, ou um potencial de recorrência de convulsões ou crises. Para algumas pessoas com epilepsia, distúrbios comportamentais, tais como problemas cognitivos interictais e pós-ictal, podem fazer parte da condição epiléptica. Os doentes com epilepsia podem sofrer de estigma, exclusão, restrições, sobreproteção e isolamento, que também se tornam parte da condição epiléptica. As convulsões e o potencial de recorrência de convulsões também têm frequentemente consequências psicológicas para o doente e para a família (FISHER et al., 2014).

Ao longo dos anos, muitos esforços foram empenhados no sentido de organizar e classificar as crises epilépticas e as epilepsias. Devidos aos recentes avanços, em 2017 a ILAE propôs uma nova classificação das epilepsias, feito em multiníveis e desenhada para atender a diferentes ambientes clínicos (FISHER et al., 2017). A sequência multinível para classificação das epilepsias é apresentada na Figura 6.

Este método leva em consideração que o nível de classificação para determinar o diagnóstico da epilepsia depende dos recursos disponíveis em cada localidade. Assim, sempre que possível, deve ser seguido a sequência indicada.

O ponto de partida neste método de classificação é determinar o tipo de crise epiléptica. A observação do histórico detalhado dado pelo paciente e por uma testemunha, acompanhada pelo exame clínico e pela análise de exames adicionais como EEG, exames

Figura 6 – Sequência multinível para classificação das epilepsias



Fonte: adaptado de Fisher et al. (2017)

de imagem e de vídeos (vídeo-EEG ou filmagem dos eventos por familiares) são elementos que dão suporte a identificação do tipo de crise.

A caracterização das crises exige experiência do profissional da saúde para coletar os dados e interpretar os mesmos (FISHER et al., 2017). Apresenta-se na Figura 7 a classificação dos tipos de crises proposta pela ILAE em 2017.

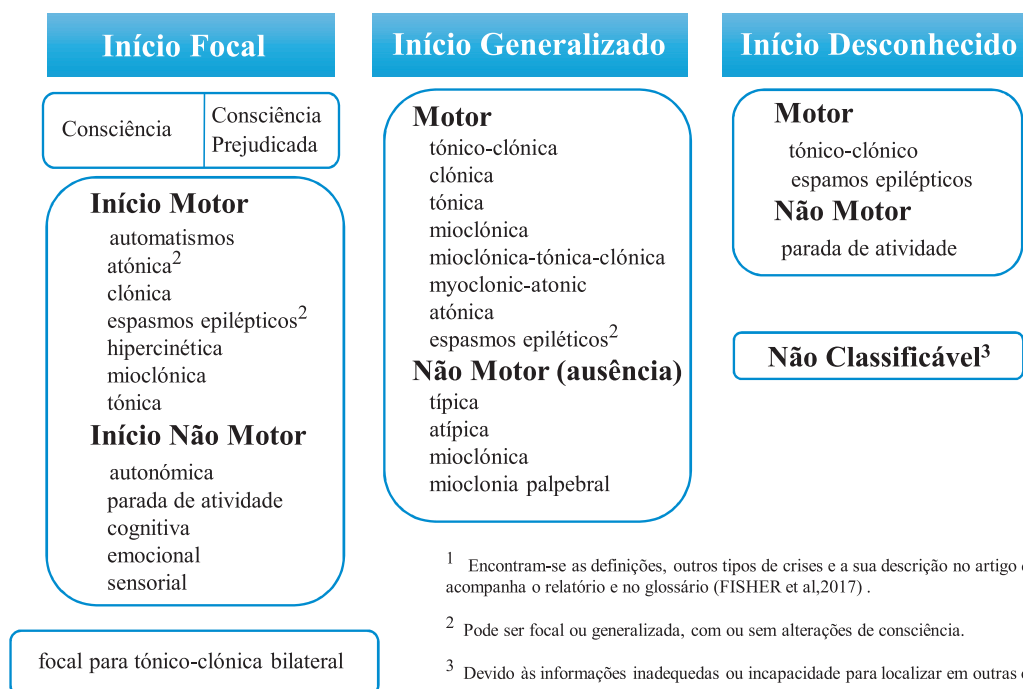
Em seguida, tem-se a classificação do tipo de epilepsia. Neste ponto, o especialista já detectou o paciente com epilepsia de acordo com uma das condições indicadas pela Scheffer et al. (2017).

Sobre os tipos de epilepsia, tem-se as seguintes classificações:

Para fazer um diagnóstico de Epilepsia Generalizada, o EEG deverá tipicamente mostrar atividade epileptiforme de ponta-onda generalizada. Indivíduos com epilepsias generalizadas podem ter vários tipos de crises incluindo ausências, crises mioclônicas, atônicas, tônicas, e tônico-clônicas. O diagnóstico é clínico, apoiado pelo registo de descargas típicas no EEG [...].

As Epilepsias Focais incluem distúrbios uni ou multifocais bem como crises

Figura 7 – Classificação dos tipos de crises epiléticas



Fonte: adaptado de Fisher et al. (2017)

que envolvem um hemisfério. [...] O EEG interictal mostra tipicamente descargas epileptiformes focais. Uma vez mais o diagnóstico é clínico, suportado pelos achados eletroencefalográficos.

O novo grupo de Epilepsia Focal e Generalizada em Conjunto foi criado a pensar nos doentes que têm tanto crises generalizadas como focais. O diagnóstico é clínico, suportado pelos achados no EEG. O registo ictal é útil mas não essencial. O EEG interictal pode mostrar descargas de ponta-onda generalizada e descargas epileptiformes focais, embora a atividade epileptiforme não seja necessária para o diagnóstico [...].

O termo “desconhecida” é usado quando não é possível determinar se se trata de uma epilepsia focal ou generalizada, por não haver dados clínicos suficientes. Isto pode ocorrer por várias razões: pode não haver acesso a EEG, ou os estudos EEG podem não ser informativos, por exemplo, se forem normais[...] (SCHEFFER et al., 2017)

O nível tipo de epilepsia pode ser também o ponto final no diagnóstico, caso o clínico esteja inábil a fazer um diagnóstico da síndrome epilética.

Por fim, tem-se o nível da classificação do tipo de Síndrome epilética. O terceiro nível é o diagnóstico da Síndrome Epilética. Segundo Fisher et al. (2017) “Uma síndrome epilética compreende um conjunto de aspectos que normalmente verifica-se em associação e que abrangem o tipo de crises, o EEG e as alterações de imagem”.

A identificação da síndrome epilética dependem de alguns fatores e possuem algumas implicações, conforme a seguir:

Algumas síndromes são dependentes da idade no que diz respeito à idade de início e remissão (quando aplicável), outros têm em comum o tipo de precipitantes de crises, a variação diurna ou mesmo o prognóstico. Podem também ter comorbilidades distintivas tais como déficit intelectual e psiquiátrico, em combinação com alterações específicas no EEG e exames de imagem. Uma síndrome pode também ter implicações etiológicas, prognósticas e terapêuticas. É importante notar que uma síndrome epilética nem sempre tem uma correlação etiológica específica mas pode ter implicações na orientação terapêutica. Há muitas síndromes bem reconhecidas, tais como a epilepsia de ausências da infância, a síndrome de West e a síndrome de Dravet, apesar de nunca ter havido uma classificação de síndromes da ILAE [...](SCHEFFER et al., 2017).

### 2.2.1 Síndrome de West e o Padrão Interictal Hipsarritmia

Desde a sua primeira descrição em 1841, a identificação da Síndrome de West foi minuciosamente investigada e é reconhecida como uma síndrome epilética na infância (SCHEFFER et al., 2017; D'ALONZO et al., 2018).

A Síndrome de West é uma síndrome epilética que causa deterioração neurológica (encefalopatia epilética), sendo objeto de vários estudos destinados a compreender as complexas relações entre uma doença epilética e o neurodesenvolvimento. Esta síndrome afeta metade dos bebês com epilepsia severa, na faixa de 1,6 a 4,3 a cada 10.000 nascidos vivos. O pico de ocorrência da síndrome acontece no primeiro ano de vida (D'ALONZO et al., 2018; DULAC, 2001).

Caracteriza-se pela tríade sintomática: achados electrográficos peculiares chamados hipsarritmia, breves espasmos e atraso do desenvolvimento psicomotor (DULAC, 2001; ADHIKARI; GAUTAM, 2020). Em sua carta ao Lancet, o Dr. West descreveu os espasmos característicos e notou uma associação com o retardamento no desenvolvimento (WEST, 1841). Gibbs e Gibbs (1952) descreveram pela primeira vez o padrão EEG normalmente visto em bebês com espasmos infantis, nomeando-o de hipsarritmia.

Apesar de a tríade sintomática sugerir um mecanismo patogênico único, a heterogeneidade etiológica influencia fortemente a variabilidade da síndrome em termos de neurodesenvolvimento, escolhas de tratamento, gestão e, possivelmente, semiologia eletroclínica (ADHIKARI; GAUTAM, 2020).

Os espasmos são a principal característica clínica desta condição. Os espasmos são contrações súbitas e breves dos músculos do pescoço, tronco e membros que ocorrem num período de tempo variável, desde uma fração de segundo a 1-2 s. Em alguns casos, os espasmos podem ser tão rápidos que passam despercebidos pelos cuidadores, ou podem ser clinicamente imperceptíveis mesmo que sejam mostrados em registos poligráficos. Eles se manifestam em salvas que variam de algumas a centenas durante 1 dia. Geralmente, os espasmos são do tipo flexores, porém podem ser extensores ou uma mistura de ambos. Por vezes, os espasmos são precedidos de choro ou gritos, e estão ocasionalmente associados

a outros eventos clínicos, tais como cianose, palidez, desvio dos olhos e modificação da frequência respiratória ou cardíaca (PAVONE et al., 2014; DULAC; TUXHORN, 2005).

Os pacientes com síndrome de West, devido aos espasmos, tem desenvolvimento psicomotor retardado, com hipotonia axial (diminuição do tônus muscular e da força) e muitas vezes com perda do contato visual (PAVONE et al., 2014; DULAC; TUXHORN, 2005).

O EEG hipsarrítmico é caracterizado por ondas lentas de elevada tensão (até 500  $\mu\text{V}$ ), irregularmente intercaladas por picos e ondas agudas que ocorrem aleatoriamente em todas as áreas corticais. As descargas anormais são assíncronas em ambos os hemisférios, mostrando uma aparência geral de uma desorganização caótica da eletrogênese (HRACHOVY; JR, 2003; PHILIPPI et al., 2008).

A hipsarritmia é um padrão interictal observado principalmente enquanto a criança está acordada. Durante o sono lento, surgem muitas vezes explosões de múltiplos picos e ondas mais síncronas (HOLMES, 1997).

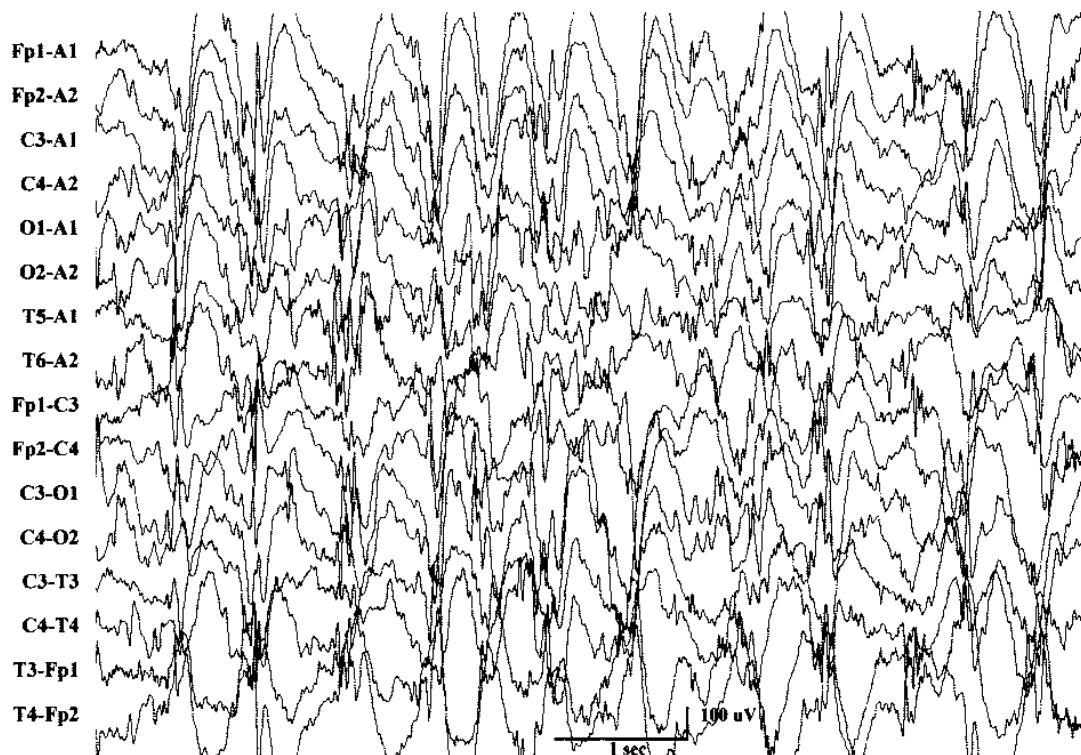
O termo “hipsarritmia modificada” tem sido utilizado por alguns pesquisadores para designar padrões de EEG com características atípicas, tais como atividade de fundo relativamente preservada, descargas de picos de ondas síncronas generalizadas, assimetria proeminente ou surto-supressões (KRAMER; SUE; MIKATI, 1997; HRACHOVY; JR, 2003; HRACHOVY; JR; KELLAWAY, 1984).

As variantes unanimemente reconhecidas são (KRAMER; SUE; MIKATI, 1997):

- Hipsarritmia com aumento da sincronização inter-hemisférica, realizando por vezes uma imagem mais fragmentada enquanto acordado, na qual o pico multifocal, a atividade de onda aguda e a atividade de onda lenta assíncrona difusa são substituídos ou misturados com atividade que exibe um grau significativo de sincronia e simetria inter-hemisférica (Figura 8).
- Hipsarritmia Assimétrica também referida como hemi-hipsarritmia ou hipsarritmia unilateral é caracterizada por hipsarritmia com uma diferença consistente na amplitude entre hemisférios (Figura 9).
- Hipsarritmia com um foco consistente de descargas anormais em que um foco distinto de pico ou atividade de ondas agudas é sobreposto a um fundo típico de hipsarritmia, tendendo frequentemente a persistir após o desaparecimento do padrão hipsarritmia (Figura 10).
- Hipsarritmia com episódios de atenuação da tensão referida como a variante de supressão da hipsarritmia, caracterizada por um padrão de hipsarritmia interrompido por episódios de atenuação de tensão generalizada, regional ou localizada, que normalmente persistem de 2 a poucos segundos (Figura 11).

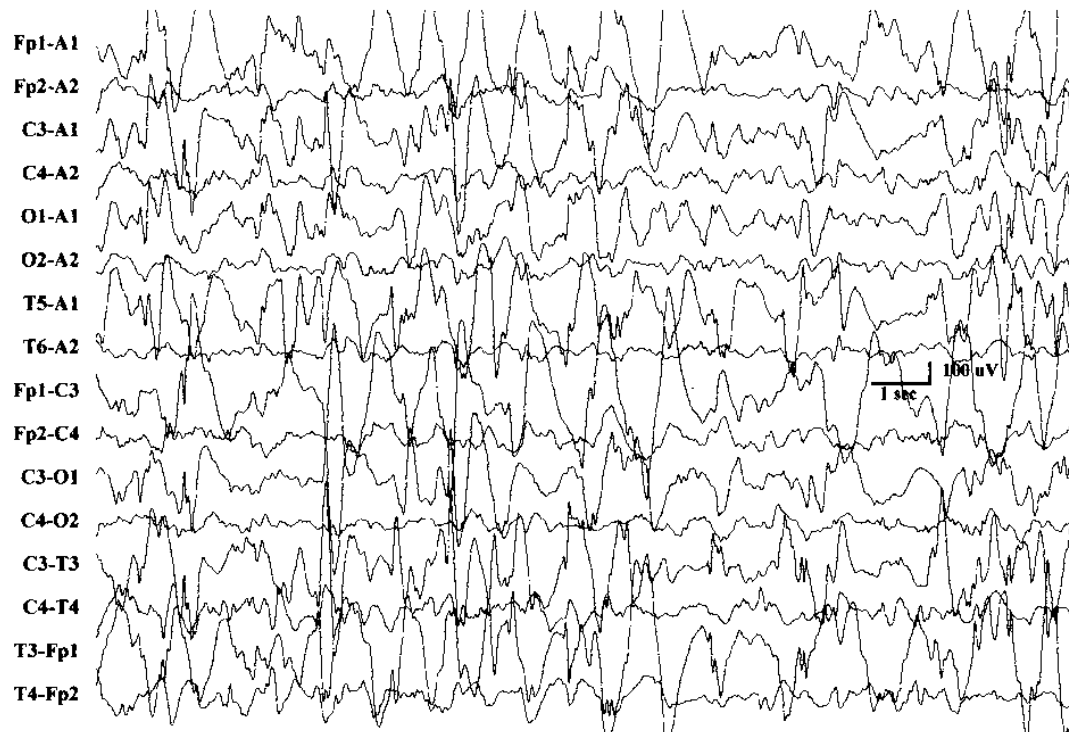
- Hipsarritmia com atividade lenta de alta tensão com pouco ou nenhum componentes de espículas/onda aguda (abrandamento excessivo) consistindo em alta tensão, assíncrona e atividade lenta síncrona com pouco ou nenhum componente de espícula/onda aguda (Figura 12).
- Hipsarritmia com atividade rápida predominante (rapidez excessiva) que consiste num quadro modificado pela coexistência de atividades rápidas ou um aumento da componente de poli-espículas rápidas (Figura 13).

Figura 8 – Hipsarritmia com aumento da sincronização inter-hemisférica



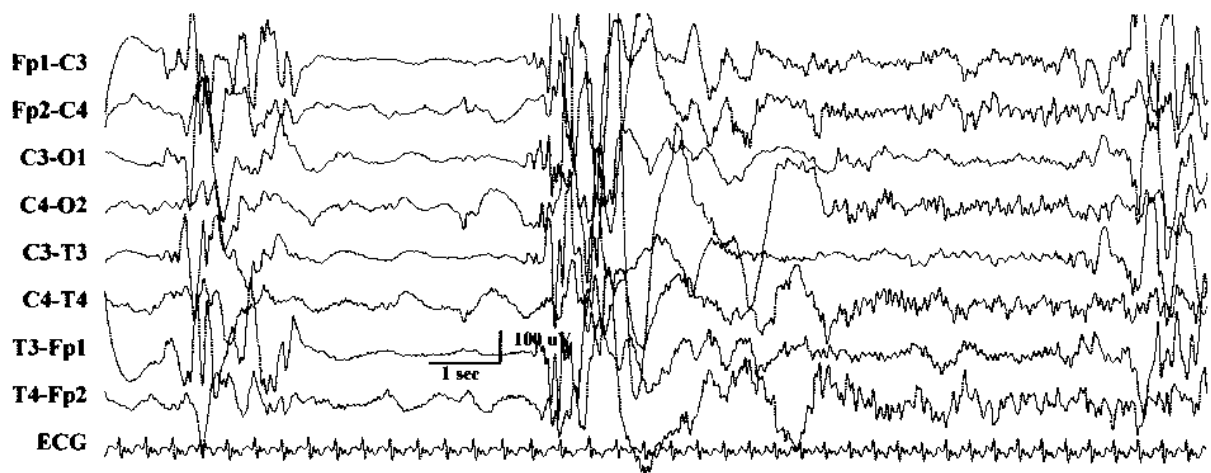
Fonte: adaptado de Hrachovy e Jr (2003)

Figura 9 – Hipsarritmia Assimétrica



Fonte: adaptado de Hrachovy e Jr (2003)

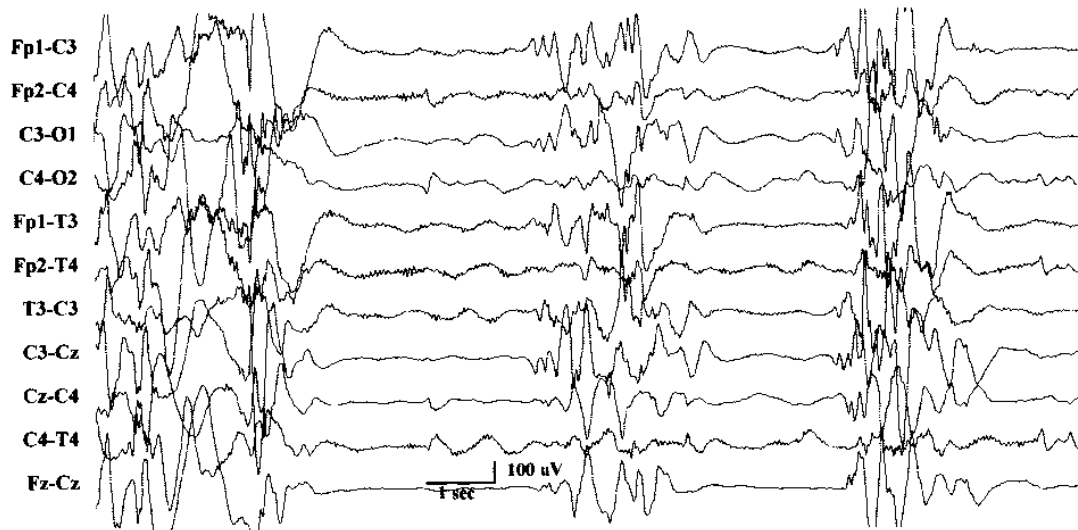
Figura 10 – Hipsarritmia com um foco consistente de descargas anormais



Fonte: adaptado de Hrachovy e Jr (2003)

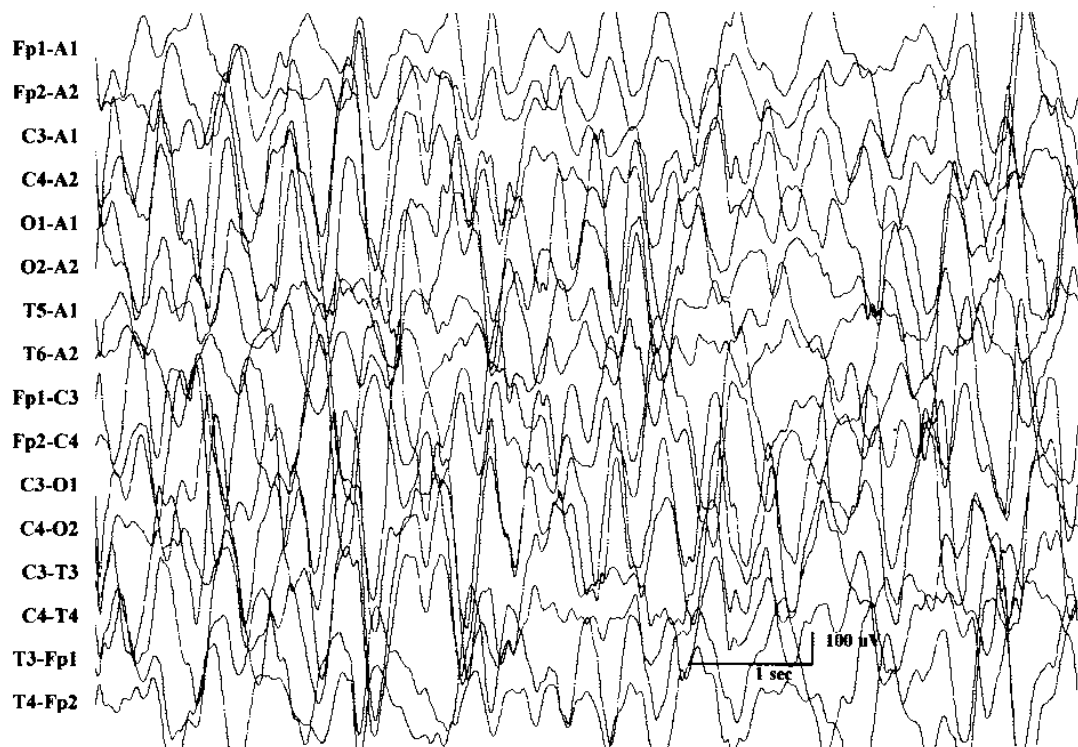


Figura 11 – Hipsarritmia com episódios de atenuação da tensão



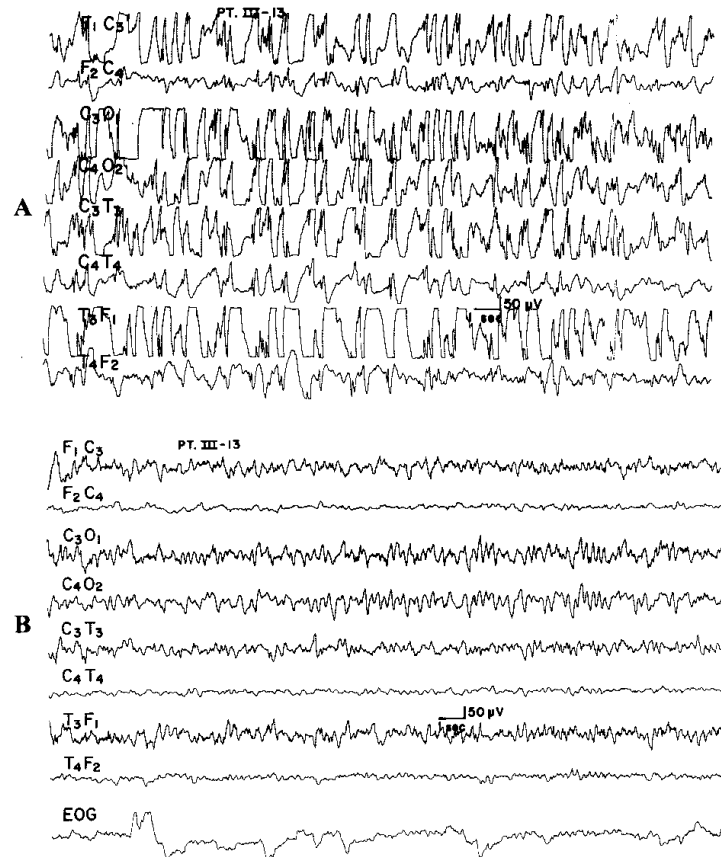
Fonte: adaptado de Hrachovy e Jr (2003)

Figura 12 – Hipsarritmia com atividade lenta de alta tensão



Fonte: adaptado de Hrachovy e Jr (2003)

Figura 13 – Hipsarritmia com atividade rápida predominante



Fonte: adaptado de Hrachovy e Jr (2003)

Embora a análise, caso a caso, do quadro electroclínico possa ajudar na definição do diagnóstico e na avaliação do prognóstico, as variantes ou padrões modificados são frequentes e geralmente não correlacionados com o prognóstico e apenas parcialmente com a etiologia (KRAMER; SUE; MIKATI, 1997).

Sugere-se que a deterioração cognitiva e comportamental, que é típica da síndrome, pode ser resultado da atividade persistente da hipsarritmia no EEG, possivelmente representando uma variante do estado não-convulsivo (KRAMER; SUE; MIKATI, 1997).

### 2.2.2 Síndrome Congênita Zika Vírus e o Padrão Interictal Hipsarritmia

O vírus Zika é um arbovírus de RNA, do gênero *Flavivirus*. O nome do vírus faz menção à floresta Zika, localizada em Uganda, onde macacos sentinelas foram encontrados com a presença do vírus pela primeira vez em 1947 (BRASIL, 2015). Estudos mostram que o aparecimento do vírus no Brasil tenha se dado durante a realização do Campeonato Mundial de Canoagem, no estado do Rio de Janeiro, em que atletas vindos de países do Pacífico, nos quais o vírus já tinha circulado, participaram do evento (MUSSO, 2015). A

propagação do vírus no país foi favorecida pelos vetores *A. aegypti* (principalmente nas regiões norte, nordeste e centro-oeste) e *A. albopictus* (em especial na região sul) (MUSSO; GUBLER, 2016).

Em setembro de 2015, os casos notificados de bebês com microcefalia aumentaram acentuadamente na região nordeste, e foi sugerida uma associação com o vírus Zika (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015). Pesquisas apontaram a ocorrência de que mães infectadas pelo vírus da Zika durante a gestação geraram fetos que se desenvolveram com microcefalia (MINISTÉRIO DA SAÚDE-BRASIL, 2017). Essa associação causal foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA em abril de 2016. Com o aumento constante da microcefalia, o Ministério da Saúde brasileiro criou um sistema de vigilância e, até 4 de Junho de 2016, tinham sido comunicados 7830 casos suspeitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE-BRASIL, 2016).

As características clínicas dos recém-nascidos com microcefalia durante o surto do Zika vírus mostraram-se diferentes das resultantes da toxoplasmose, sífilis, varicella-zoster, parvovírus B19, rubéola, citomegalovírus, e herpes (infecções TORCH), com calcificações intracranianas graves e outras anomalias neurológicas. Além das calcificações, a neuroimagem identificou características distintivas, incluindo malformações corticais graves, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar e hipodensidade anormal da matéria branca (ABREU; NOVAIS; GUIMARÃES, 2016; CABRAL et al., 2017; TEIXEIRA et al., 2020b).

Logo, como uma nova doença, a evolução da Síndrome Congênita do Zika vírus é ainda desconhecida. As manifestações neurológicas destas crianças ainda não foram bem descritas, porém as primeiras observações mostram o surgimento de crises epiléticas já nos primeiros meses de vida (PEREIRA et al., 2019; BECKHAM et al., 2016; ARAUJO; SILVA; ARAUJO, 2016). Também são escassos os estudos das características eletroencefalográficas destes pacientes, porém aqueles disponíveis descrevem que os padrões eletroencefalográficos se assemelham com os encontrados em outras síndromes epiléticas originária de algum dano no sistema nervoso ou desordem metabólica. Foram encontradas de forma recorrente nesses pacientes anormalidades focais ou multifocais, espículas interictais ritmadas de modo unilateral ou bilateral, complexos surto-supressão, padrões hipsarrítmicos, além de descargas de alta frequência e amplitude (CONCEIÇÃO et al., 2019; JR et al., 2018; KANDA et al., 2018; CARVALHO et al., 2017).

Nos estudos envolvendo os achados eletroencefalográficos dos pacientes com SCZV, observa-se que uma grande parcela dos pacientes desenvolvem epilepsia com manifestações clínicas chamadas espasmos epiléticos e a presença no sinal de EEG durante o período interictal do padrão de hipsarritmia. Por essas características, muitos estudos fazem uma ligação entre a Síndrome de West e a Síndrome Congênita do Zika Vírus. Porém, nenhum estudo direcionado às especificidades do padrão de hipsarritmia presente nestas duas síndromes foi realizado, tanto na área clínica quanto na área da engenharia.

Uma vez que o sinal de EEG é um importante biomarcador para a detecção do padrão de hipsarritmia, a análise deste sinal através de ferramentas computacionais auxiliam os profissionais da área da saúde no diagnóstico destas síndromes. Então, as técnicas da engenharia na área de processamento de sinais devem ser apropriadas para revelar as características intrínsecas do padrão caótico de hipsarritmia presente no eletroencefalograma que permitam representar as peculiaridades de cada uma das síndromes.

### 2.3 Processamento de Sinal no Domínio Tempo-Frequência

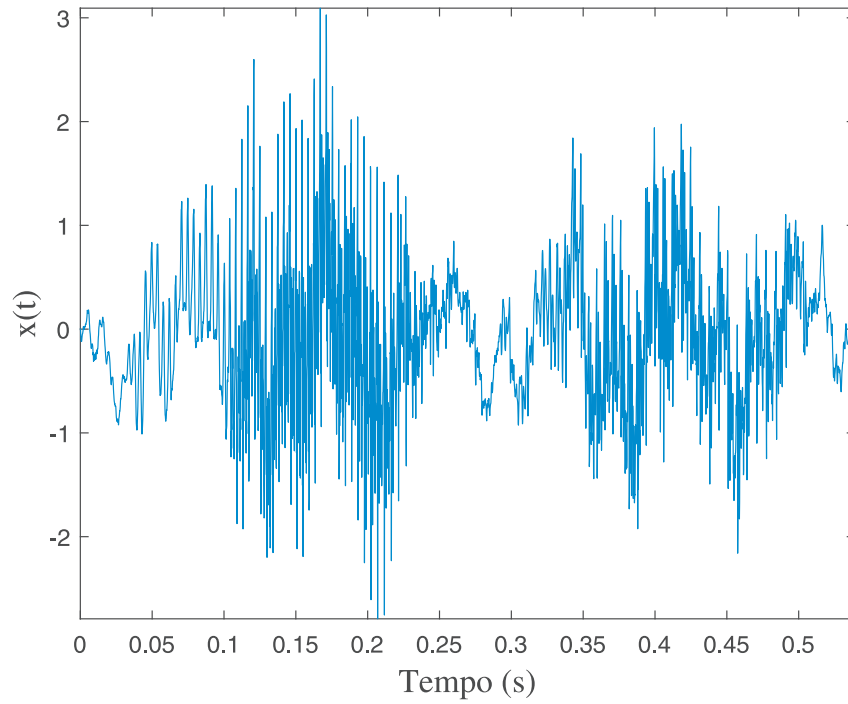
O processamento de sinais no domínio tempo-frequência (PSTF) é um conjunto de métodos, técnicas e algoritmos de processamento de sinais na qual as duas clássicas variáveis representativas do sinal, o tempo ( $t$ ) e a frequência ( $f$ ), são usadas de forma concomitante para representar o sinal. Dessa forma, este método contrasta com os tradicionais métodos de processamento de sinais, em que a variável tempo  $t$  ou a variável frequência  $f$  são utilizadas de forma exclusiva e independente uma da outra (HLAWATSCH; AUGER, 2013; BOASHASH, 2003; FLANDRIN, 2018).

De forma geral, observa-se que os sinais reais possuem a variável tempo  $t$  e a variável frequência  $f$  inter-relacionadas, como por exemplo os sinais biológicos de voz, os sinais cardíacos (ECG), os sinais cerebrais (EEG), dentre outros. Estes sinais são caracterizados por apresentar variações de frequência ao longo do tempo, sendo descritos como não-estacionários. As duas representações clássicas de sinais, ou seja, a representação de domínio temporal e a representação de domínio de frequência tratam o sinal como estacionário, simplificando a representação e ocultando informações importantes do sinal (BOASHASH, 2015).

Dessa forma, as representações convencionais (em tempo ou frequência) demonstraram ser inadequadas para sinais não estacionários; em vez disso, as representações no domínio conjunto tempo-frequência ( $t, f$ ) tornam-se mais robustas para processar tais sinais. Em particular, existem características que representam mudanças sutis no sinal que podem não ser visíveis no domínio do tempo ou da frequência, mas que são claramente visíveis no domínio conjunto do tempo-frequência. Apresenta-se na Figura 14, Figura 15 e Figura 16 a representação de um sinal no domínio do tempo, no domínio da frequência e no domínio tempo-frequência, respectivamente (BOASHASH, 2015).

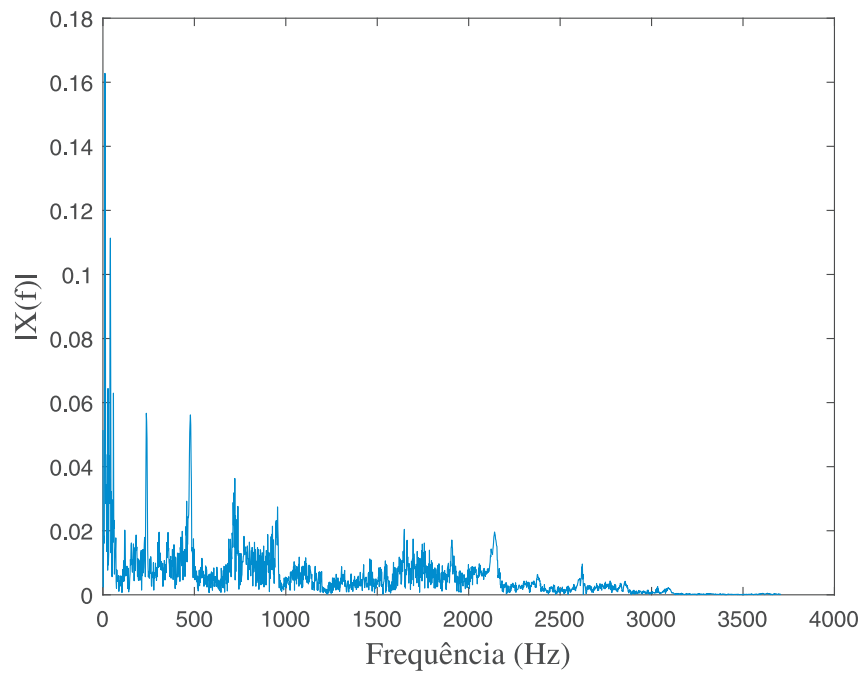
O processamento de sinais no domínio tempo-frequência é uma extensão natural de ambos os domínios tempo e frequência, usando representações dos sinais em um espaço completo na qual é possível observar todas as informações do sinal de uma forma mais acessível. Essa representação fornece uma distribuição de energia do sinal em relação ao tempo e a frequência simultaneamente. Antes de considerar a análise tempo-frequência em

Figura 14 – Representação sinal no domínio do tempo



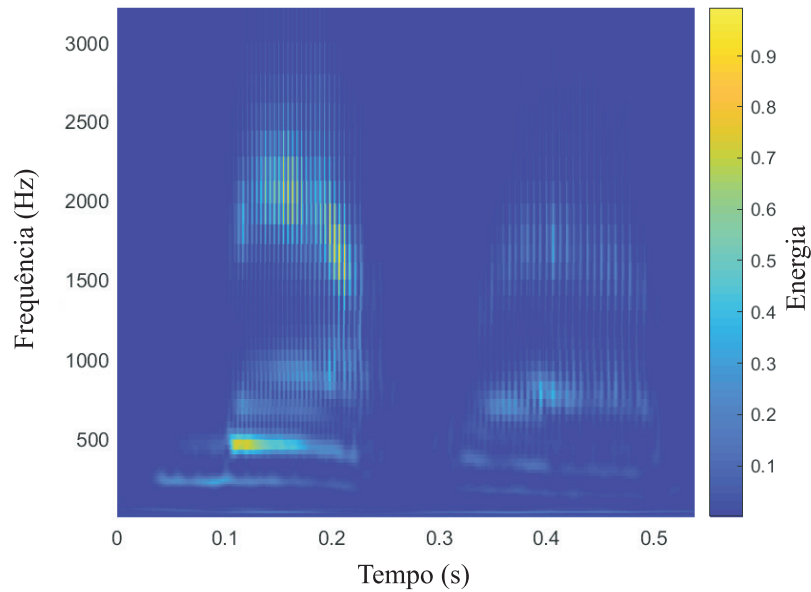
Fonte: o autor

Figura 15 – Representação sinal no domínio da frequência



Fonte: o autor

Figura 16 – Representação sinal no domínio tempo-frequência



Fonte: o autor

termos de energia, uma abordagem intuitiva para compreender esse domínio considera decompor linearmente o sinal em um conjunto de “blocos de construção” sobre os quais pode-se impor algumas propriedades de localização, tanto em termos da variável tempo como da variável frequência. Mais especificamente, o valor de um sinal  $x(t)$  no instante de tempo  $t_0$  pode ser expresso por (2.1)(STANKOVIC; DAKOVIĆ; THAYAPARAN, 2014):

$$x(t_0) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)\delta_t(t_0)dt \quad (2.1)$$

onde  $\delta_t(\tau) \equiv \delta(t - \tau)$  é distribuição Dirac em  $t$ .

Outra forma de expressar o valor de um sinal  $x(t)$  no instante de tempo  $t_0$  é dado por (2.2):

$$x(t_0) = \int_{-\infty}^{\infty} X(f)e_f(t_0)df \quad (2.2)$$

onde a notação  $e_f(t) \equiv e^{j2\pi ft}$  e  $X(f)$  é a Transformada de Fourier do sinal  $x(t)$ .

A decomposição do sinal na equação (2.1) favorece a descrição temporal; já a equação (2.2) está baseada na descrição do sinal através de suas harmônicas. Assim, estas duas formas de representar o sinal  $x(t)$  podem ser relacionadas por uma descrição conjunta em termos do tempo  $t$  e da  $f$  frequência (BOASHASH, 2015). Logo, as duas decomposições

anteriores podem ser substituídas por uma terceira, intermediária, que pode ser escrita como (2.3):

$$x(t_0) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \lambda_x(t, f) g_{t,f}(t_0) dt df \quad (2.3)$$

As funções  $g_{t,f}(\cdot)$  permitem uma transição entre as situações extremas anteriores (perfeita localização no tempo e nenhuma localização na frequência quando  $g_{t,f}(\cdot) \rightarrow \delta_t(\cdot)$ ; perfeita localização na frequência e nenhuma localização no tempo quando  $g_{t,f}(\cdot) \rightarrow e_t(\cdot)$ ). Então, as funções  $g_{t,f}(\cdot)$  desempenham o papel de átomo (núcleo) no domínio tempo-frequência, na medida em que são supostamente constituintes de qualquer sinal e possuem propriedades de localização conjunta que sejam tão ideais quanto possível (“elementaridade”, dentro dos limites das desigualdades tempo-frequência do tipo Heisenberg-Gabor (HLAWATSCH; AUGER, 2013)).

Para que a decomposição tempo-frequência seja completamente descrita, ela deve ser naturalmente invertível, de modo que (2.4):

$$\lambda_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t_0) g_{t,f}^*(t_0) dt_0 \quad (2.4)$$

o que torna  $\lambda_x(t, f)$  uma representação linear tempo-frequência de  $x(t)$ .

De acordo com (2.4), há diversas formas de representar o sinal no domínio tempo-frequência. Um procedimento simples para determinar a representação consiste em gerar uma família de átomos  $g_{t,f}(\cdot)$  pela ação de um grupo de transformações atuando sobre um único elemento principal  $g(\cdot)$ . Dessa forma, fazendo (2.5):

$$g_{t,s}(s) \equiv g(s - t) e^{j2\pi fs} \quad (2.5)$$

conduz à família das transformações de Fourier de curto-prazo com janela  $g(\cdot)$ .

Caso  $g_{t,s}(s)$  seja definido como (2.6):

$$g_{t,s}(s) \equiv \sqrt{f/f_0} g((f/f_0)(s - t)) \quad (2.6)$$

onde  $f_0 > 0$  e  $g(\cdot)$  tem média 0, há a geração da família de Transformadas Wavelet.

Observa-se que em diversas aplicações, as quantidades físicas relevantes de um sinal (ou mesmo as únicas quantidades observáveis) são de um tipo de energia. Assim, torna-se evidente a busca por decomposições que permitam distinguir as variações de energia do sinal. Por definição e pela propriedade isométrica da transformada de Fourier, a energia  $E_x$  de um sinal  $x(t) \in L^2(\mathbb{R})$  pode ser equivalentemente expresso como (2.7):

$$E_x = \int_{-\infty}^{\infty} |x(t)|^2 dt = \int_{-\infty}^{\infty} |X(f)|^2 df \quad (2.7)$$

Conseqüentemente, e por um raciocínio semelhante ao seguido para as decomposições lineares, distribuir conjuntamente a energia de  $x(t)$  ao longo de ambas variáveis tempo  $t$  e frequência  $f$  equivale a procurar uma distribuição de energia  $\rho_x(t, f)$  tal que (2.8):

$$E_x = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \rho_x(t, f) dt df \quad (2.8)$$

Diversas abordagens podem ser utilizadas para definir a distribuição de energia  $\rho_x(t, f)$ . Entre as mais comuns, estão o espectrograma e o escalograma, na qual se toma como solução mais simples a utilização das relações básicas (2.3) e (2.4) e adota como definição  $\rho_x(t, f) \equiv |\lambda_x(t, f)|^2$ , enquanto normaliza-se o átomo elementar  $g(\cdot)$ , tal que (2.8) seja satisfeita (BOASHASH, 2003).

## 2.4 Transformada Contínua Wavelet

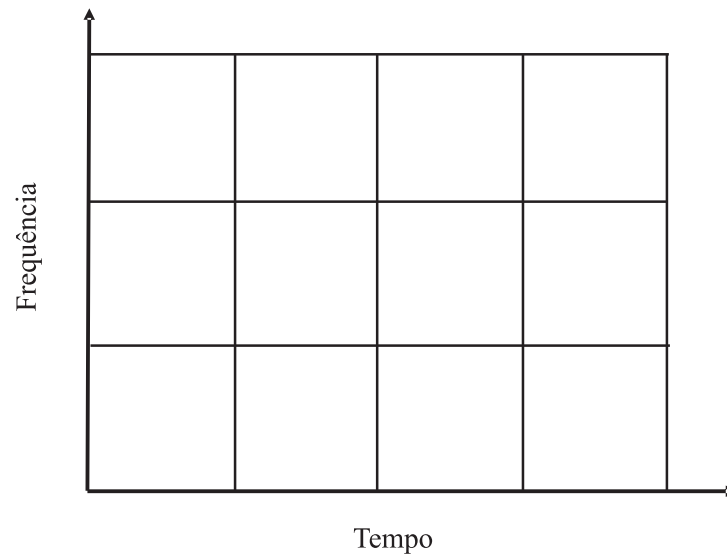
A teoria das Wavelet nasceu em meados da década de 1980 em resposta aos problemas de resolução tempo-frequência dos métodos do tipo Fourier pelo fato de muitos sinais não estacionários exigirem uma análise cuja resolução espectral (resposta temporal) variasse com a localização temporal (resposta espectral). Uma vantagem da análise wavelet é a capacidade de realizar análises locais, revelando aspectos do sinal que outras técnicas de análise deixam escapar, como pontos de quebra, descontinuidades, entre outros. Em comparação à Transformada de Fourier de Curto-Prazo (TFCP), a análise através das wavelets permitiu o desenvolvimento da análise multiresolução (GROSSMANN; MORLET, 1984; MALLAT, 1999a).

O problema de resolução tempo-frequência é causado pelo princípio de incerteza de Heisenberg e existe independentemente da técnica de análise utilizada. Uma característica da TFCP é que esta técnica utiliza uma resolução fixa de tempo-frequência. Porém, utilizando uma abordagem denominada análise multiresolução é possível analisar o sinal em diferentes frequências com diferentes resoluções (SHARMA; PACHORI; ACHARYA, 2015; YADAV; ANAND R.S. AND DEWAL; GUPTA, 2015). Apresenta-se na Figura 17 e Figura 18 os planos de resolução tempo-frequência da TFCP e o plano da Transformada Contínua Wavelet, respectivamente.

A partir do esquema da Figura 18, assume-se que na análise com a Transformada Contínua Wavelet, as baixas frequências se apresentam em toda a duração do sinal, enquanto que as altas frequências aparecem de tempos em tempos, como uma curta explosão. Estas características de variação de frequência ao longo do tempo é frequentemente encontrado nos casos de aplicações práticas (WALNUT, 2013).

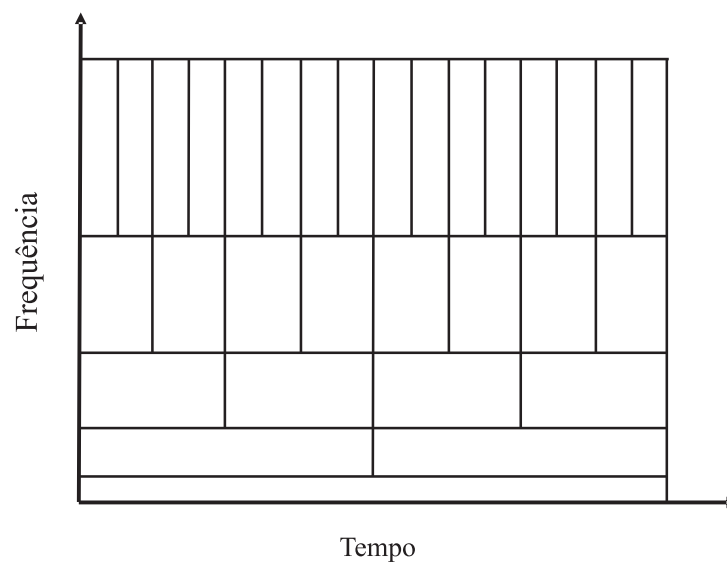


Figura 17 – Plano resolução tempo-frequência Transformada de Fourier de Curto-Prazo



Fonte: o autor

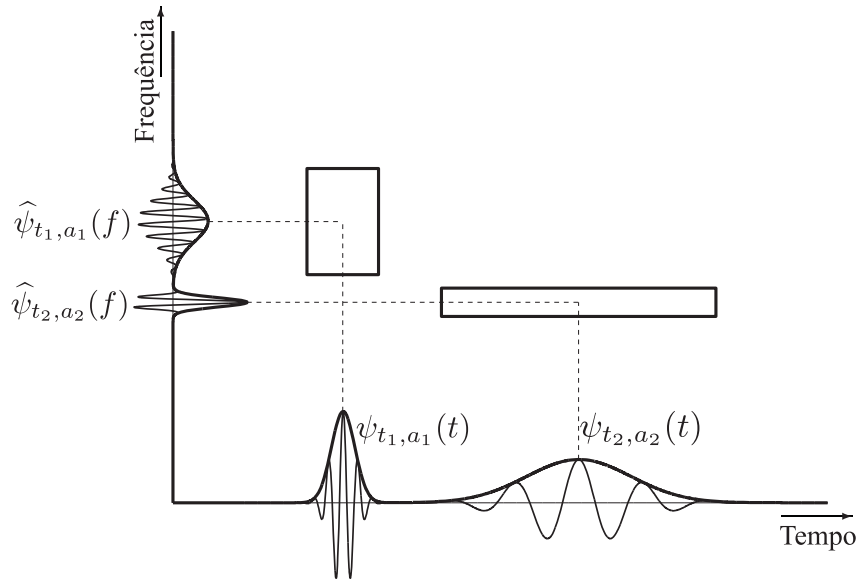
Figura 18 – Plano resolução tempo-frequência Transformada Contínua Wavelet



Fonte: o autor

A Transformada Contínua Wavelet calcula a correlação entre o sinal considerado e a função wavelet  $\psi(t)$ . A similaridade entre o sinal e a função wavelet analisada, também chamada de função wavelet-mãe é calculada separadamente em diferentes intervalos de tempo, resultando em uma representação bidimensional, esquematizada conforme apresentado na Figura 19.

Figura 19 – Representação bidimensional da correlação em diferentes intervalos de tempo



Fonte: adaptado de Hlawatsch e Auger (2013)

A partir do esquema da Figura 19, observa-se que a representação bidimensional da correlação da função wavelet-mãe com o sinal é formada por blocos elementares, dados pela variação da função  $\psi_{t',a}$  para  $(t', a) = (t_1, a_1)$  e  $(t', a) = (t_2, a_2)$ , com  $a_2 > a_1$ . Neste esquema, as linhas em negrito traçam o módulo das funções e a linha mais fina mostra a sua parte real. A variação da resolução temporal é proporcional a  $1/a$ , e a resolução de frequência é proporcional a  $a$  (STARK, 2005; DEBNATH, 2012).

Em comparação à Transformada de Fourier, a função núcleo da Transformada Wavelet pode ser escolhida com mais liberdade, sem a necessidade de utilização de formas senoidais. A função wavelet  $\psi(t)$  é uma onda pequena, que deve ser oscilatória de alguma forma para discriminação entre diferentes frequências (MALLAT, 1999b). Apresenta-se na Figura 20 um exemplo de uma wavelet, chamada de Morlet.

A Transformada Contínua Wavelet possui diversos tipos de funções wavelet, todas com propriedades específicas. Uma função de análise  $\psi(t)$  é classificada como uma wavelet se os seguintes critérios matemáticos sejam satisfeitos (MALLAT, 1999b; WALNUT, 2013):

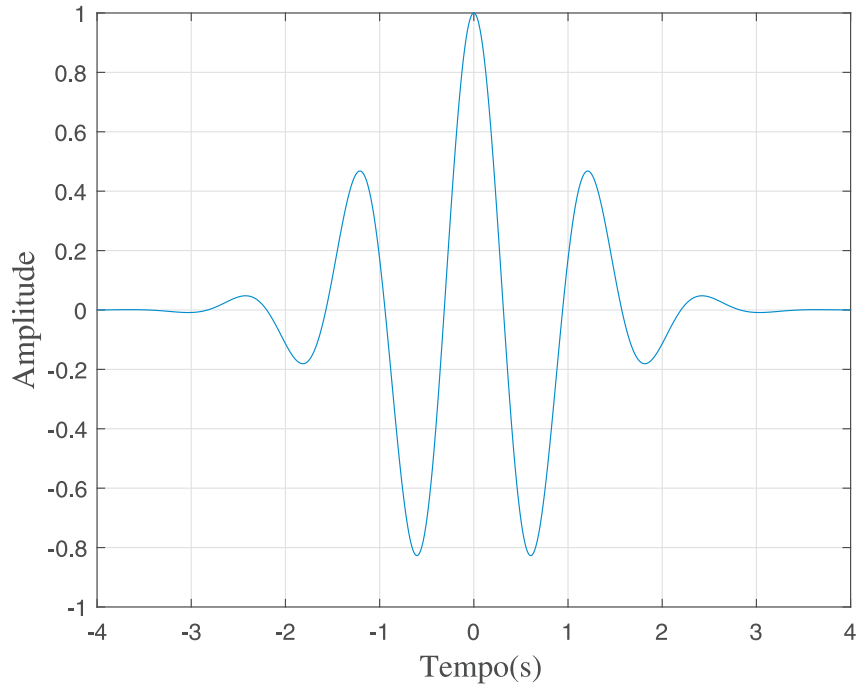
1. A wavelet deve ter energia finita

$$E = \int_{-\infty}^{\infty} |\psi(t)|^2 dt < \infty \quad (2.9)$$

2. Se  $\Psi(f)$  é a Transformada de Fourier da wavelet  $\psi(t)$ , a seguinte condição deve ser atendida:

$$C_\psi = \int_0^\infty \frac{|\Psi(f)|^2}{f} df < \infty \quad (2.10)$$

Figura 20 – Função Morlet wavelet



Fonte: o autor

Esta condição implica que a wavelet não tem componente de frequência zero, isto é, a média da wavelet  $\psi(t)$  deve ser igual a zero. Essa condição é chamada de constante de admissibilidade. O valor de  $C_\psi$  depende da wavelet escolhida.

3. A Transformada de Fourier da wavelet complexa  $\Psi(f)$  deve ser real e extinguir-se para as frequências negativas.

A Transformada Contínua Wavelet é definida como (2.11)(MALLAT, 1999b; WALNUT, 2013):

$$X_{TCW}(\tau, s) = \frac{1}{\sqrt{|s|}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi^*\left(\frac{t - \tau}{s}\right) dt \quad (2.11)$$

A transformada do sinal  $X_{TCW}(\tau, s)$  é uma função do parâmetro de translação  $\tau$  e o parâmetro de escala  $s$ . A função wavelet-mãe  $\psi^*$  indica que o complexo conjugado é usado no caso de uma wavelet complexa. A energia do sinal é normalizada em cada escala através da divisão dos coeficientes da wavelet por  $1/\sqrt{|s|}$ . Isto assegura que as wavelets tenham a mesma energia em todas as escalas(WALNUT, 2013).

A função wavelet-mãe é contraída e dilatada através da alteração do parâmetro de escala  $s$ . A variação na escala  $s$  muda não só a frequência central  $f_c$  da wavelet, mas também o comprimento da janela. Assim, a escala  $s$  é utilizada em vez da frequência para

representar os resultados da Transformada Contínua Wavelet. O parâmetro de translação  $\tau$  especifica a localização do wavelet no tempo; através dessa alteração, a wavelet pode ser deslocada sobre o sinal (WALNUT, 2013; MALLAT, 1999b).

Então, mantendo a escala  $s$  constante e variando a translação  $\tau$ , as linhas do plano de tempo-escala são preenchidas; variando a escala  $s$  e mantendo a translação  $\tau$  constante, preenche-se as colunas do plano tempo-escala. Os elementos em  $X_{TCW}(\tau, s)$  são chamados de coeficientes da wavelet, onde cada coeficiente da wavelet é associado a escala (frequência) e um ponto no domínio do tempo (STARK, 2005; DEBNATH, 2012).

A Transformada Contínua Wavelet também é uma transformação inversa, como é o caso da Transformada de Fourier e da Transformada de Fourier de Curto-Prazo. A Transformada Inversa Contínua Wavelet (TICW) é definida por (2.12):

$$x(t) = \frac{1}{C_\psi^2} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} X_{TCW}(\tau, s) \frac{1}{s^2} \psi\left(\frac{t-\tau}{s}\right) d\tau ds \quad (2.12)$$

Dado que a constante de admissibilidade  $C_\psi$  deve satisfazer a segunda condição da wavelet.

Uma função wavelet tem a sua própria frequência central  $f_c$  em cada escala, a escala  $s$  é inversamente proporcional a essa frequência. Um grande valor de escala corresponde a baixa frequência, dando uma informação global do sinal. Escalas baixas correspondem a altas frequências, fornecendo informações detalhadas do sinal.

Para a TCW, a desigualdade de Heisenberg ainda se mantém, o produto largura de banda-tempo  $\Delta t \Delta f$  é constante e de limite inferior. Diminuindo a escala, isto é, utilizar janelas curtas, aumenta-se a resolução no tempo  $\Delta t$ , resultando em uma diminuição na resolução da frequência  $\Delta f$ . Isto implica que a resolução frequência  $\Delta f$  é proporcional à frequência  $f$ , ou seja, a análise wavelet tem uma resolução de frequência relativa constante (MALLAT, 1999b; STARK, 2005). A Morlet wavelet, apresentada na Figura 20 é obtida usando uma janela Gaussiana, onde  $f_c$  é a frequência central e  $f_b$  é o parâmetro de largura de banda (2.13):

$$\psi(t) = g(t) e^{-j2\pi f_c t}, \quad g(t) = \sqrt{\pi f_b e^{t^2} / f_b} \quad (2.13)$$

A frequência central  $f_c$  e o parâmetro largura de banda  $f_b$  da wavelet são os parâmetros de sintonização. Para a Morlet wavelet, escala e frequência são relacionadas como (2.14):

$$f = \frac{f_c}{s} \quad (2.14)$$

O cálculo da Transformada Contínua Wavelet é normalmente realizado tomando-se valores contínuos para o parâmetro de escala  $s$  e para o parâmetro de translação  $\tau$ . Os coeficientes da wavelet resultantes são chamadas séries wavelet (MALLAT, 1999b; DEBNATH, 2012).

## 2.5 Momentos Conjuntos da Distribuição Tempo-Frequência

Os momentos da distribuição tempo-frequência fornecem uma maneira eficiente de caracterizar sinais cujas frequências mudam no tempo (ou seja, não são estacionárias) (LOUGHLIN, 2001; TACER; LOUGHLIN, 1998).

A distribuição tempo-frequência gerada por técnicas de análise no tempo-frequência captura o comportamento das variações da frequência do sinal ao longo do tempo, porém tratar diretamente essas distribuições como atributos do sinal leva a uma alta carga computacional e potencialmente introduz características não relacionadas e indesejáveis. Em contraste, a obtenção dos momentos no domínio tempo-frequência de baixa dimensionalidade fornece um método para capturar as características essenciais do sinal em um pacote de dados muito menor. O uso desses momentos reduz significativamente a carga computacional para extração e comparação de características — um benefício fundamental para a operação em tempo real (LOUGHLIN, 2001; TACER; LOUGHLIN, 1998; DAVIDSON; LOUGHLIN, 2000).

Os momentos conjuntos de tempo-frequência de um sinal não estacionário compreendem um conjunto de parâmetros variáveis no tempo que caracterizam o espectro do sinal à medida que este evolui ao longo do tempo. A covariância do sinal  $x(t)$  foi definido por Cohen como (2.15): (LOUGHLIN, 2001; TACER; LOUGHLIN, 1998; DAVIDSON; LOUGHLIN, 2000)

$$Cov_{t\omega} = \langle t\omega \rangle - \langle t \rangle \langle \omega \rangle = \langle t\dot{\phi}(t) \rangle - \langle t \rangle \langle \omega \rangle \quad (2.15)$$

$x(t) = A(t)e^{j\phi(t)}$  e  $\dot{\phi}(t) \equiv \frac{d}{dt}\phi(t)$ . Assim, (2.15) é o primeiro momento conjunto  $\langle t\omega \rangle$  de um sinal é igual  $\langle t\dot{\phi}(t) \rangle$ .

O espectrograma produz este resultado se janelas reais são usadas no cálculo. Cohen também mostrou que, no limite de uma janela estreita infinitesimal, o espectrograma produz a derivada da fase (frequência instantânea) do sinal para o primeiro momento condicional na frequência. Assim, o espectrograma pode ser uma distribuição útil para se derivar os momentos de tempo-frequência do sinal (LOUGHLIN, 2001; TACER; LOUGHLIN, 1998).

Em teoria, os momentos conjuntos de um sinal podem ser obtidos diretamente através de (2.16):

$$\langle t^n \omega^m \rangle = \int \int t^n \omega^m \rho(t, \omega) dt d\omega \quad (2.16)$$

Similarmente, caso haja os momentos condicionais  $\langle t^n \rangle_\omega$  ou  $\langle \omega^m \rangle_t$  de um sinal, respectivamente (2.17) e (2.18),

$$\langle t^n \rangle_\omega = \frac{1}{P(\omega)} \int t^n \rho(t, \omega) dt \quad (2.17)$$

$$\langle \omega^m \rangle_t = \frac{1}{P(t)} \int \omega^m \rho(t, \omega) d\omega \quad (2.18)$$

então é possível obter os momentos conjuntos por (2.19):

$$\langle t^n \omega^m \rangle = \int t^n \langle \omega^m \rangle_t P(t) dt = \int \omega^m \langle t^n \rangle_\omega P(\omega) d\omega \quad (2.19)$$

onde  $P(t)$  e  $P(\omega)$  são as distribuições de tempo e frequência, respectivamente, da distribuição tempo-frequência  $\rho(t, \omega)$  (LOUGHLIN, 2001; TACER; LOUGHLIN, 1998).

## 2.6 Medidas de Entropia

O conceito de entropia foi introduzido e desenvolvido na termodinâmica no início da década de 1850 por Rudolf Clausius, em resposta à observação de que uma certa quantidade de energia funcional liberada por reações de combustão é sempre perdida por dissipação ou fricção (CLAUSIUS, 1960).

Em 1877, Ludwig Boltzmann desenvolveu uma avaliação estatística mecânica da entropia e considerou a entropia como uma medida de desordem estatística. A entropia aumenta com o grau de desordem e é máxima para sistemas completamente aleatórios (BEN-NAIM, 2008).

Já na década de 1940, Shannon aplicou o conceito de entropia na teoria da comunicação e análise de sistemas para avaliar a natureza estatística da “informação perdida” em sinais de linha telefônica. Na teoria da comunicação, a quantidade de informação transmitida é a quantidade de informação que falta no sinal recebido ou, alternativamente, a incerteza de um sinal que foi efetivamente enviado quando é recebido. Os algoritmos baseados na entropia são então desenvolvidos para serem uma medição quantitativa da incerteza. Assim, a entropia aborda e descreve a irregularidade, complexidade, ou características de imprevisibilidade de um sinal. (SHANNON, 1948; COLE, 1997; PAL; PAL, 1989).

Então, para uma variável aleatória discreta  $Y$  com função massa de probabilidade  $p(Y)$ , a entropia de Shannon é definida como a esperança de uma função de  $Y$ ,  $I(Y)$ , onde  $I(Y) = -\log(p(Y))$ . Tem-se (2.20) (ZHANG, 2017; SHANNON, 1948):

$$H(Y) = E \{I(Y)\} = E \{-\log(p(Y))\} \quad (2.20)$$

Na teoria da informação,  $I(Y)$  é o conteúdo da informação de  $Y$ , na qual também é uma variável aleatória. Supondo que a variável aleatória  $Y$  tenha os possíveis valores  $y_1, y_2, \dots, y_n$  e as correspondente função massa de probabilidade de  $p_i = Pr(Y = y_i)$ . A entropia de Shannon pode ser expandida como (2.21)(SHANNON, 1948; ZHANG, 2017):

$$H(Y) = E \{I(Y)\} = E \{-\log(p(Y))\} = \sum_{i=1}^n (p_i \times (-\log(p_i))) = - \sum_{i=1}^n (p_i \log p_i) \quad (2.21)$$

Esta definição de entropia pode ser estendida para variáveis aleatórias contínuas com função densidade de probabilidade  $f(Y)$  como segue (2.22):

$$H(Y) = E \{I(Y)\} = E \{-\log(f(Y))\} = - \int f(Y) \times \log(f(Y)) dY \quad (2.22)$$

A entropia definida para uma variável discreta é mais comumente utilizada. O conceito de entropia pode ser facilmente estendida a variável aleatória multidimensional. Com base em Shannon (1948), a entropia tem as seguintes propriedades principais para servir como medida de informação:

- $H = 0$  se e somente se todos os  $p_i$  com exceção de um, forem zero, sendo que esta exceção tem valor unitário. Então, somente quando se tem a certeza do resultado é que  $H$  desaparece. Caso contrário,  $H$  é positivo.
- Para um dado  $n$ ,  $H$  é máximo e igual a  $\log n$  quando todos os  $p_i$  são iguais (isto é,  $1/n$ ). Esta é também, intuitivamente, a situação mais incerta.
- Qualquer mudança no sentido da equalização das probabilidades  $p_1, p_2, \dots, p_n$  aumenta  $H$ . Então se  $p_1 < p_2$  e aumenta-se  $p_1$ , diminuindo  $p_2$  em uma quantidade igual, de modo que  $p_1$  e  $p_2$  sejam mais próximos, então há o aumento de  $H$ . De uma forma mais geral, se realizarmos qualquer operação de “cálculo da média” em  $p_i$  na forma  $p'_i = \sum_j^n a_{ij} p_j$  onde  $\sum_j^n a_{ij} = \sum_i^n a_{ij} = 1$  e todos  $a_{ij} \geq 0$ , então  $H$  aumenta (exceto no caso especial onde esta transformação não é mais do que uma permutação de  $p_i$  com  $H$ , claro, permanecendo o mesmo).

Nos últimos anos, o conceito de medidas derivadas da entropia tem sido utilizada na análise de sinais fisiológicos nos estudos de avaliação da complexidade dos sistemas biológicos. Medidas de entropia são utilizadas para demonstrar a perda de complexidade fisiológica relacionada com o surgimento de doenças na dinâmica de vários sistemas

fisiológicos, incluindo os sistemas cardiovascular, respiratório e neurológico(BOROWSKA, 2015; ACHARYA et al., 2015; JIANG; PENG; XU, 2011).

A análise dos sinais de eletroencefalograma a partir de medidas de entropia mostrou-se apropriada pelo fato dos sistemas neuronais exibirem um tipo de comportamento não linear ou caótico. Assim, a entropia é uma forma de quantificar, em sentido estatístico, o grau de incerteza ou aleatoriedade no padrão, que é também aproximadamente equivalente à quantidade de informação contida no sinal(MOHAMMAD-DJAFARI, 2015; BEIN, 2006).

As medidas de entropia no domínio do tempo geralmente dividem o sinal em segmentos que posteriormente são comparados por semelhança, seja diretamente (no domínio do tempo), ou após algum tipo de transformação do sinal (tal como a densidade espectral de potência). Isto depende tipicamente de alguns parâmetros fundamentais - o tamanho do segmento escolhido, a transformação do sinal (se houver) e a distância métrica ou a forma como os segmentos são comparados. Outros tipos de entropia transformam primeiro o sinal de EEG para o domínio da frequência utilizando métodos clássicos, tais como o Transformada de Fourier ou métodos mais complexos, como a Transformada Wavelet e utilizam as características dos sinais nestas transformações para obter a informação(ANDINO et al., 2000; ZHANG, 2017).

A depender da forma como é calculada, cada medida de entropia faz algumas suposições implícitas sobre qual aspecto do sinal é significativo ou importante para quantificar. Algumas medidas de entropia analisam a distância vetorial entre segmentos no domínio do tempo, enquanto outras analisam os elementos transformados do sinal, tais como o conteúdo espectral ou um elemento oscilatório ou uma wavelet. Assim, a depender da aplicação, uma vez que se escolha um aspecto irrelevante do sinal, a medida de entropia pode não fazer sentido para uma dada análise do sinal de EEG(ANDINO et al., 2000; ZHANG, 2017).

Logo, numerosas métricas de entropia estão disponíveis para quantificar diferentes aspectos da complexidade dos sinais biológicos(ARUNKUMAR et al., 2017). Dentre elas, além da entropia de Shannon, tem-se, dentre outras, a Entropia Log Energia, Norma Entropia e Entropia *Sure*(KAPLUN et al., 2019).

- Entropia Log Energia

$$E(X) = \sum_j \log(x_j^2) \quad (2.23)$$

- Norma Entropia

$$E(X) = \sum_j |x_j|^p \quad (2.24)$$

onde  $p \geq 1$  em norma- $l^p$



- Entropia SURE

$$E(X) = n - \sum_{j:|x_j|\leq p} 1 + \sum_i \min(x_j^2, p) \quad (2.25)$$

onde  $p \geq 0$ -limiar.

Todas as variações de entropia apresentadas são obtidas tomando o sinal  $X$  e a expansão dos seus coeficientes em alguma base ortonormal  $x_j$ .

## 2.7 Aprendizado de Máquina

Um modelo de aprendizado de máquina pode ser definido por um conjunto de parâmetros implementados em um programa de computador; a medida que este modelo é treinado com dados representativos do processo, os parâmetros são otimizados para generalizar novas informações (ALPAYDIN, 2020).

Muitos métodos de classificação utilizando aprendizado de máquinas foram desenvolvidos nas últimas quatro décadas. Os algoritmos mais populares são Análise Discriminante Linear (*Discriminant Analysis - LDA*),  $k$ -Vizinhos mais próximos (*k-Nearest Neighbor - k-NN*), Redes Neurais Artificiais (*Artificial Neural Networks - ANN*), Máquinas de Vetor de Suporte (*Support Vector Machines - SVM*) e Árvore de Decisão (*Decision Tree - DT*).

### 2.7.1 Discriminant Analysis - (DA)

*Discriminant Analysis* (LDA) é uma técnica de classificação utilizada para encontrar uma combinação linear de parâmetros que representa ou divide duas ou mais classes de dados. Essa combinação resultante pode ser empregada como um classificador linear (HUBERTY, 1994; FISHER, 1936). O LDA, assume-se que as classes são normalmente distribuídas. Semelhante à análise de componentes principais, o LDA pode ser utilizado tanto para a classificação de dados como para redução de dimensionalidade. Seja um banco de dados contendo duas classes, dada a probabilidade *a priori* para a classe 1 e para a classe 2,  $p_1$  e  $p_2$ , respectivamente, as médias das classes e a média total como  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  e  $\mu$ , respectivamente e as variâncias das classes como  $cov_1$  e  $cov_2$ , tem-se (2.26):

$$\mu = p_1 \times \mu_1 + p_2 \times \mu_2 \quad (2.26)$$

Então, a dispersão intra-classe e a dispersão entre-classe são empregadas para expressar os critérios requeridos para a separabilidade entre as classes. As medidas de dispersão para as situações multiclases são calculadas como (2.27):

$$S_w = \sum_{j=1}^C p_j x cov_j \quad (2.27)$$

onde  $C$  refere-se ao número de classes e (2.28):

$$cov_j = (\mathbf{x}_j - \mu_j)(\mathbf{x}_j - \mu_j)^T \quad (2.28)$$

A dispersão entre-classes é calculada como (2.29):

$$S_b = \frac{1}{C} \sum_{j=1}^C (\mu_j - \mu)(\mu_j - \mu)^T \quad (2.29)$$

Portanto, o objetivo é encontrar um plano discriminante para maximizar a relação de dispersão entre-classes e intra-classe (2.30):

$$J_{LDA} = \frac{wS_bw^T}{wS_w w^T} \quad (2.30)$$

Em casos práticos, as covariâncias das classe e as médias não são conhecidas. Porém, elas podem ser estimadas a partir do conjunto de treinamento. Assim, ou a estimativa máxima *a posteriori* ou a estimativa de máxima probabilidade pode ser utilizada como valor exato nas equações (2.27) a (2.29).

### 2.7.2 Support Vector Machine - (SVM)

*Support Vector Machine* - (SVM) é uma técnica computacional que foi proposta por Boser, Guyon e Vapnik (1992). É baseada na teoria de Vapnik–Chervonenkis (VC) e o princípio de Minimização Estrutural do Risco (MER). Nesta técnica, pretende-se determinar a minimização do erro do conjunto de treinamento, maximizando o limite entre o hiperplano de separação e os dados. O uso de uma programação quadrática convexa é uma das maiores vantagens do SVM, pois este tipo de programação resulta apenas em mínimos globais, evitando que o algoritmo fique preso em um mínimo local (BATTINENI; CHINTALAPUDI; AMENTA, 2019; CORTES; VAPNIK, 1995; CRISTIANINI; SHAW-TAYLOR et al., 2000).

Diferentes funções kernels não lineares podem ser utilizadas como funções de mapeamento dos dados para um espaço de alta dimensionalidade, tais como funções de base radial e polinomial (HAN; PEI; KAMBER, 2011).

### 2.7.3 Artificial Neural Networks- (ANN)

*Artificial Neural Networks*- (ANN) é uma emulação computacional do sistema nervoso humano que consiste numa grande quantidade de elementos de processamento simples, extremamente interligados, conhecidos como neurônios. Todos os neurônios estão interligados com sinapses de ponderações variáveis. Devido a este fato, a ANN pode ser entendida como um sistema de processamento distribuído em paralelo.

O Perceptron de Multicamadas (MLP) é o tipo de ANN mais aplicado, que consiste em camada de entrada, pelo menos uma camada oculta e camada de saída. O sinal de entrada é transmitido através da rede neural MLP em direção à frente, camada por camada. Todo o processamento dos dados da camada de entrada é feito na camada oculta e transmitido para a camada de saída.

O número de neurônios na camada oculta depende dos dados que estão em análise. A falta ou número extremo de neurônios na camada oculta pode provocar baixa generalização e sobreajustamento dos dados. A resposta da saída de cada neurônio é baseada em uma função de transferência, chamada de função de ativação, que permite o mapeamento linear ou não linear da entrada para a saída (ALPAYDIN, 2020; RUMELHART; HINTON; WILLIAMS, 1986).

#### 2.7.4 *k*-Nearest Neighbor - (k-NN)

A ferramenta *k*-Nearest Neighbor - (k-NN) é um método simples mais efetivo para a tarefa de classificação. Para uma dada amostra  $t$  a ser classificada, seu  $k$  vizinhos mais próximos formam a vizinhança de  $t$ . Geralmente, a votação majoritária entre as amostra de dados na vizinhança é utilizada para decidir a classificação da amostra  $t$  considerando uma distância ponderada. Assim, a distância entre a amostra  $t$  e seus  $k$  vizinhos mais próximos pode ser expressa sob a forma de diferentes tipos de medidas de distância, tais como a distância Euclideana, distância Chebyshev, distância Manhattan entre outras.

Para utilizar k-NN, é necessário escolher um valor adequado para  $k$ , e o sucesso do classificador depende principalmente deste valor. Neste sentido, o classificador k-NN é enviesado pelo valor de  $k$ . Há várias maneiras de selecionar o valor  $k$ , porém o mais simples de todos eles é executar o classificador várias vezes com diferentes valores de  $k$  e depois selecionar o que tiver a maior acurácia.

Para a classificação de uma nova amostra, o algoritmo k-NN necessita analisar todo o conjunto de treinamento. Isto torna o método de classificação mais lento, não permitindo que seja aplicado em um grande banco de dados. Porém, para aumentar a sua eficiência, algumas amostras devem ser encontradas para representar o conjunto de dados de treinamento para a classificação, e depois construir um modelo de aprendizagem indutivo a partir do conjunto de dados de treinamento, empregando este modelo para classificação (ZHANG; CHEN, 2016; AHA; KIBLER; ALBERT, 1991).

#### 2.7.5 *Decision Tree*- (DT)

*Decision Tree*- (DT) é uma estrutura hierárquica de dados que emprega a abordagem de dividir para conquistar. É um método não paramétrico eficaz que pode ser utilizado tanto para a classificação como para regressão. Na estimativa paramétrica, é definido um modelo sobre todo o espaço de entrada e aprende-se os seus parâmetros a partir de todo o

conjunto de treinamento. Depois, o mesmo modelo e o mesmo conjunto de parâmetros pode ser utilizado para qualquer entrada de teste. Na estimativa não paramétrica, o espaço de entrada é dividido em regiões locais, definidas por uma medida de distância, tal como a norma Euclidiana, e o modelo local relacionado, formado a partir dos dados de treinamento nessa região, é utilizada para cada entrada.

Um DT é um modelo hierárquico de aprendizagem supervisionada em que a região local é descrita numa sequência de partições recursivas em um número menor de etapas. Um DT consiste em nós de decisão internos e folhas terminais. Cada nó de decisão emprega uma função de teste com resultados discretos que rotulam os ramos. Dado uma entrada, é utilizado um teste em cada nó, e um dos ramos é selecionado em função do resultado. Este procedimento começa na raiz e é repetido recursivamente até que um nó de folha seja alcançado

Este método é um modelo não paramétrico no sentido de que qualquer forma paramétrica para a densidade da classe não é assumida e a montagem da árvore, *a priori*, não é estática. A árvore cresce através da adição de ramos e folhas durante o processo de aprendizagem, dependendo da complexidade do problema, intrínseco nos dados. Cada nó de folha tem um rótulo de saída, o código da classe, no caso de classificação e um valor numérico, no caso da regressão. Um nó de folha descreve a região localizada no espaço de entrada na qual as amostras dessa região tem os mesmos rótulos na classificação, ou saídas numéricas similares na regressão.

Os limites das regiões são bem definidas por seus discriminantes, que podem ser codificados internamente nos nós na direção da raiz até os nós da folha. A atribuição hierárquica das decisões consegue uma rápida localização da região que abrange um entrada. Além disso, o DT é interpretável e pode ser transformado num conjunto de regras SE-ENTÃO que são facilmente compreensíveis. Por conseguinte, os DT são amplamente conhecidos e ocasionalmente escolhidos em vez de abordagens mais precisas, porém menos interpretáveis (QUINLAN, 1986; FARID et al., 2014).

## 2.8 Métricas de Desempenho dos Classificadores

A eficiência dos classificadores foi validada com a escolha adequada de medidas de desempenho. Assim, as métricas de desempenho dadas pela acurácia, sensibilidade e especificidade foram adotadas (SUBASI, 2019). Além destas métricas, foram analisadas a curva ROC, a área sob a curva ROC (AUC), o coeficiente Cohen's kappa ( $\kappa$ ) e o coeficiente de correlação Matthews (CCM).

Para melhor entendimento do significado das métricas obtidas através dos resultados dos classificadores, define-se, no contexto do estudo proposto, cada um dos termos que constituem o cálculo dessas métricas, conforme a seguir:

### 1. Classes:

- classe 1 = segmentos hips – sczv
- classe 2 = segmentos sem hips-sczv (hips-sw)

### 2. Termos das métricas:

- Verdadeiro Positivo (VP) – segmentos observados com hips-sczv indicados como segmentos com hips-sczv no resultado da classificação;
- Falso Positivo (FP) – segmentos observados sem hips-sczv (hips-sw) indicados como segmentos com hips-sczv no resultado da classificação;
- Verdadeiro Negativo (VN) – segmentos observados sem hips-sczv (hips-sw) indicados como segmentos sem hips-sczv (hips-sw) no resultado da classificação;
- Falso Negativo (FN) – segmentos observados com hips-sczv indicados como segmentos sem hips-sczv (hips-sw) no resultado da classificação.

Dessa forma, os valores numéricos de sensibilidade representam a probabilidade do classificador identificar segmentos hipsarrítmicos que de fato pertencem à SCZV. Quanto maior for esse valor numérico de sensibilidade, menos provável o classificador retornar um resultado falso-positivo em novos testes. Assim, um classificador que tenha alta sensibilidade tende a identificar todos os segmentos hips-sczv possíveis sem descartar nenhum caso. Logo, o classificador com alta sensibilidade permite a rastreabilidade dos segmentos com hips-sczv.

Em relação a especificidade, o resultado numérico apresentado pelo classificador representa a probabilidade de identificar um segmento sem hips-sczv, ou seja, um segmento com hips-sw, como um verdadeiro-negativo. Desse modo, uma alta especificidade do classificador garante a rastreabilidade dos segmentos hips-sw.

O valor numérico da acurácia permite concluir o quanto o classificador identifica corretamente os VP e os VN na totalidade dos segmentos apresentados para o diagnóstico. Portanto, um bom classificador é aquele que possui tanto a sensibilidade, a especificidade e a acurácia com altos valores numéricos simultaneamente.

A análise da curva ROC e a área sobre essa curva ROC (AUC) também são uma outra forma de avaliar o desempenho do classificador através da relação entre as métricas sensibilidade, especificidade e acurácia. Uma vez que a curva ROC é construída a partir da relação entre a taxa de verdadeiros positivos (TVP), que é equivalente a sensibilidade, contra a taxa de falso positivo (TFP), que equivale (1-especificidade), a localização do ponto no espaço ROC retrata se a classificação é boa ou não. Classificadores que obtêm uma localização no espaço ROC acima da diagonal formada pelas coordenadas (0,0) e (1,0) são considerados bons classificadores, abaixo da diagonal, apresentam um mal desempenho.

O classificador ideal seria aquele que possui um ponto localizado na coordenada (0,1) do espaço ROC. Quanto mais inclinada a curva ROC for na direção da coordenada ideal, melhores são os resultados apresentados pelo classificador.

A área sob a curva ROC (AUC) é uma forma de medir a acurácia do classificador, quanto mais próximo da unidade a área for, melhor é a acurácia da classificação. O resultado de classificação comumente usada por meio da AUC é dada pelas seguintes relações:

- $0.9 < AUC < 1.0$  - Classificação: Excelente;
- $0.8 < AUC < 0.9$  - Classificação: Boa;
- $0.7 < AUC < 0.8$  - Classificação: Regular;
- $0.6 < AUC < 0.7$  - Classificação: Ruim.

O CCM e o coeficiente  $\kappa$  são métricas de correlação, correspondência ou reprodutibilidade entre as classificações preditas e os rótulos verdadeiros. Ambos os coeficientes variam no intervalo de  $[-1,1]$  e consideram as quatro categorias da matriz de confusão da classificação binária. CCM e  $\kappa$  partilham várias propriedades, onde em ambos podemos concluir que o resultado próximo de 1 indica o caso de uma predição muito boa, o que significa uma forte correlação entre a predição e o rótulo verdadeiro; quando os coeficientes resultam em 0, indica uma predição aleatória, ou seja, não há correlação entre a predição e o rótulo verdadeiro; no caso dos coeficientes resultantes próximos de -1, indica uma discordância total entre a predição e o rótulo verdadeiro.

As métricas sensibilidade, especificidade e acurácia, o coeficiente  $\kappa$  e CCM são definidas, respectivamente por (2.31), (2.32), (2.33) (2.34) e (2.35):

$$Sen = \frac{VP}{VP + FN} \times 100 \quad (2.31)$$

$$Esp = \frac{VN}{VN + FP} \times 100 \quad (2.32)$$

$$Ac = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \times 100 \quad (2.33)$$

$$\kappa = \frac{2 \cdot (TP \cdot TN - FP \cdot FN)}{(TP + FP) \cdot (FP + TN) + (TP + FN) \cdot (FN + TN)} \quad (2.34)$$

$$CCM = \frac{TP \cdot TN - FP \cdot FN}{\sqrt{(TP + FP) \cdot (TP + FN) \cdot (TN + FP) \cdot (TN + FN)}} \quad (2.35)$$

onde FN é falso negativo e FP é falso positivo.

Utilizou-se o método de validação cruzada de *k-fold* para obter e avaliar estas medidas de uma forma fiável e estável no que diz respeito ao desempenho de classificação. Por conseguinte, todo o conjunto de dados foi aleatoriamente dividido em  $k$  subconjuntos com o mesmo número de amostras. Entre os subconjuntos  $k$ , o modelo do classificador foi testado apenas com um deles - para validação - e os outros subconjuntos  $k-1$  são considerados durante o treinamento do modelo do classificador. Este processo foi repetido  $k$  vezes, permitindo que cada um dos subconjuntos  $k$  seja utilizado uma vez para validação do modelo.

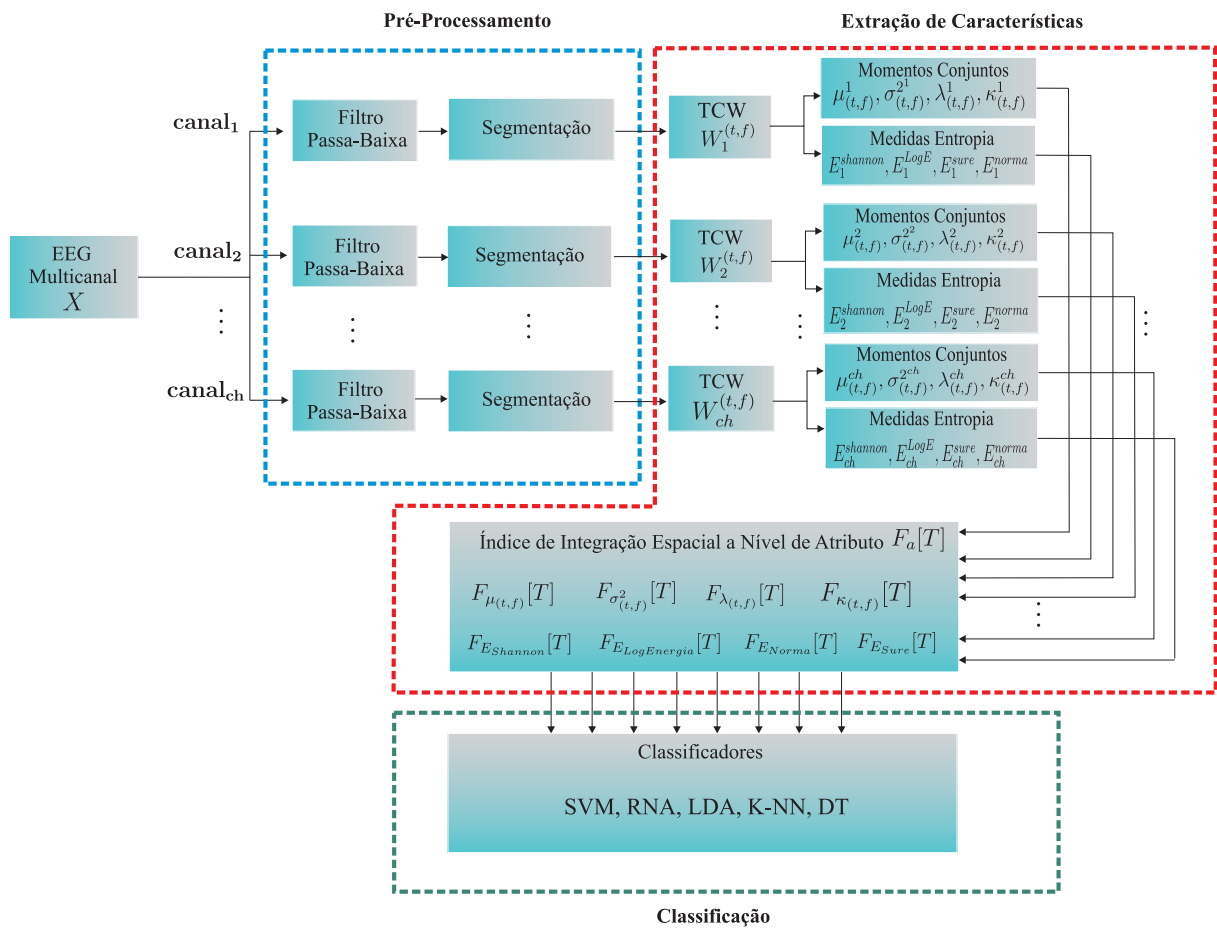
Uma segunda abordagem para validação dos modelos dos classificadores é a validação cruzada *leave-one-patient-out* (LOPOCV). Atualmente muito utilizado na validação de resultados de classificação utilizando sinais biométricos, este método particiona  $k$  vezes o conjunto original de amostras de todos os pacientes de forma que a partição de treino seja constituída de amostras de pacientes que não estarão contidos na partição de teste. A similaridade das amostras originárias de um mesmo indivíduo podem ser maior que as similaridades entre amostras de diferentes indivíduos. Dessa forma, o método de validação cruzada *leave-one-patient-out* implica que as características do conjunto de teste em cada interação não estarão inclusas dentro do conjunto de treino, assim assegurando a fiabilidade do modelo (BURIRO et al., 2021; WANG et al., 2021).

No final, a média dos resultados de cada métrica obtidos nas  $k$  interações foram levadas em consideração para produzir as medidas de desempenho a serem avaliadas (KOTU; DESHPANDE, 2019).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Diante da fundamentação teórica descrita, apresenta-se uma metodologia para a caracterização das hipsarritmias secundárias à Síndrome Congênita do Zika vírus e à Síndrome de West por meio da extração de medidas de entropia e dos momentos conjuntos da distribuição tempo-frequência do sinal de EEG gerada a partir da Transformada Contínua Wavelet Apresenta-se na Figura 21 o diagrama esquemático da proposta de caracterização das hipsarritmias secundárias a Síndrome Congênita do Zika vírus e a Síndrome de West a ser desenvolvido.

Figura 21 – Diagrama esquemático



A primeira etapa consistiu em realizar o pré-processamento dos sinais de EEG, cuja aquisição e disponibilização foram prestadas pela instituição governamental do Maranhão Casa de Apoio Ninar. O comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução n.º 466/2012 do CNS e na Regra Operacional n.º do CNS. 001 de 2013, consentiu a utilização de sinais EEG para esta investigação ( Número do parecer: 2.111.125).



Em seguida, os trechos dos sinais de EEG rotulados pelo neuropediatra como sendo hipsarrítmicos, tanto dos pacientes com a SCZV quanto dos pacientes com a SW, foram segmentados em janelas retangulares de 1 segundo, sem sobreposição.

Os segmentos obtidos dos sinais dos paciente com SCZV foram rotulados como (Hips-SCZV) e os segmentos obtidos dos sinais dos pacientes com SW foram rotulados como (Hips-SW). Dessa maneira, os conjuntos de dados para análise das duas classes foram alcançados. Posteriormente, a abordagem denominada integração espacial em nível de atributos foi adotada para a fase de extração de atributos dos segmentos de EEG multicanais. Nesta abordagem, é realizada a extração de características de cada canal e depois combinam-se estas características extraídas através de um único índice.

Logo, para a abordagem utilizada na fase de extração de características, a Transformada Contínua Wavelet (TCW) foi aplicada para gerar um distribuição de energia no domínio tempo-frequência. A partir da aplicação da TCW, as variações de energia nas diferentes sub-bandas de frequência que compõem o sinal de EEG (delta ( $\delta$ :0-4Hz), teta ( $\theta$ : 4-8Hz), alfa ( $\alpha$ : 8Hz-16Hz), beta ( $\beta$ : 16-32Hz) e gama ( $\gamma$  :> 32Hz) ) ao longo do tempo pôde ser determinada, permitindo uma análise multiresolução do sinal.

Foram utilizadas 3 diferentes funções wavelet-base analíticas como núcleo da Transformada Contínua Wavelet. Então, as funções wavelet *Morse*, *Morlet (Gabor)* e *Bump* foram avaliadas na geração das distribuições de energia tempo-frequência dos sinais Hips-SCZV e Hips-SW.

Após a geração da distribuição tempo-frequência pela Transformada Contínua Wavelet, os quatro primeiros momentos conjuntos tempo-frequência da distribuição foram obtidos. A média conjunta -  $\mu_{(t,f)}$ , variância conjunta -  $\sigma_{(t,f)}^2$ , assimetria conjunta -  $\lambda_{(t,f)}$  e curtose conjunta -  $\kappa_{(t,f)}$  foram geradas de cada classe de sinais (Hips-SCZV) e (Hips-SW). Dessa forma, baseando-se no pressuposto que as distribuições tempo-frequência de cada classe são geradas por diferentes funções densidade de probabilidade (fdp), estes momentos podem ser utilizados para avaliar essas fdp e serem utilizados para caracterizar cada uma das classes de sinais analisadas. Por fim, obtiveram-se também quatro medidas de entropia da distribuição de energia tempo-frequência gerados para compor o vetor de atributos: Entropia de Shannon, Entropia Log Energia, Entropia *Sure* e Entropia Norma. Dessa forma, avaliou-se a complexidade das distribuições de energia de cada uma das classes (Hips-SCZV) e (Hips-SW).

O conjunto de treinamento de um grupo de cinco classificadores foi composto por 80% das características extraídas; o restante, 20% do total, foi utilizado para compor as características da fase de teste e generalização. Simulações com diferentes parâmetros destes classificadores foram realizadas. O desempenho destes classificadores no processo de discriminação das classes (Hips-SCZV) e (Hips-SW) foi verificado através da técnica de validação cruzada *k-fold* e *leave-one-patient-out*, onde as médias das métricas de acurácia,

sensibilidade, especificidade, curva ROC, área sob a curva ROC (AUC), coeficiente Cohen's kappa ( $\kappa$ ) e coeficiente de correlação Matthews (CCM) foram analisadas para alcançar o método de aprendizado de máquina que melhor permita a discriminação entre as classes.

### 3.1 Base de dados de sinais de EEG

Os padrões de hipsarritmia para a análise proposta foram provenientes de sinais de EEG coletados em pacientes com a Síndrome Congênita do Zika Vírus e pacientes com a Síndrome de West, em tratamento na Casa de Apoio Ninar. A primeira base de dados foi composta de exames de 30 crianças com microcefalia causada pelo Zika vírus. Dentre estas crianças, 13 pacientes apresentam traços interictais do padrão de hipsarritmia com idade entre 2 a 4 meses. Já o segundo conjunto de dados foi obtido de exames de 13 crianças diagnosticados com a Síndrome West e em tratamento, cujas idades variam entre 8 meses a 1 ano. Estes sinais foram amostrados a uma frequência de  $f_a = 128$  Hz e gravados com o software *Neuromap*. Os eletrodos foram colocados no couro cabeludo das crianças durante o sono espontâneo, seguindo o Sistema Internacional 10/20. O comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - CEP-HUUFMA consentiu a utilização de sinais EEG para esta investigação (Número do parecer: 2.111.125). Portanto, mediante a obtenção destes bancos de dados contendo os padrões para a análise/classificação proposta, obteve-se as amostras necessárias à fase do pré-processamento do sinal de EEG.

### 3.2 Pré-processamento do sinal de EEG

Os sinais de EEG selecionados a partir das bases de dados descritas na seção 3.1 passaram por um filtro passa-baixa *Butterworth* de 6ª ordem com uma frequência de corte de 60Hz para eliminar ruídos indesejados, tais como o ruído de linha. A definição do filtro passa-baixa *Butterworth* de 6ª para eliminação do ruído de linha de 60 Hz no sinal de EEG foi realizada por meio de pesquisas na literatura especializada em outros trabalhos que utilizam o sinal de EEG (ALTURKI et al., 2021; SAVADKOOHI; OLADUNNI; THOMPSON, 2020; VIMALA; RAMAR; ETTAPPAN, 2019; KIM, 2018). Além disso, realizou-se testes experimentais para estabelecer a ordem do filtro.

Assim, verificou-se que filtro com função *Butterworth* é o mais utilizado nos estudos que envolvem sinais de EEG para eliminação do ruído de linha. Realizou-se algumas simulações que permitiram a especificação da sexta ordem para o filtro, na qual atingiu-se o compromisso entre a atenuação das frequência imediatamente após à frequência de corte do filtro sem elevar o valor da ordem do filtro.

Após a filtragem, os trechos rotulados pelo especialista neuropediatra como hipsarrítmicos foram segmentados em tamanhos de 1 segundo e janelados com a função retangular, sem sobreposição entre elas. Dessa forma, obteve-se 950 segmentos de sinais

de EEG da classe (Hips-SCZV) e 950 segmentos da classe (Hips-SW), totalizando 1900 segmentos para análise.

### 3.3 Extração de Características do sinal de EEG

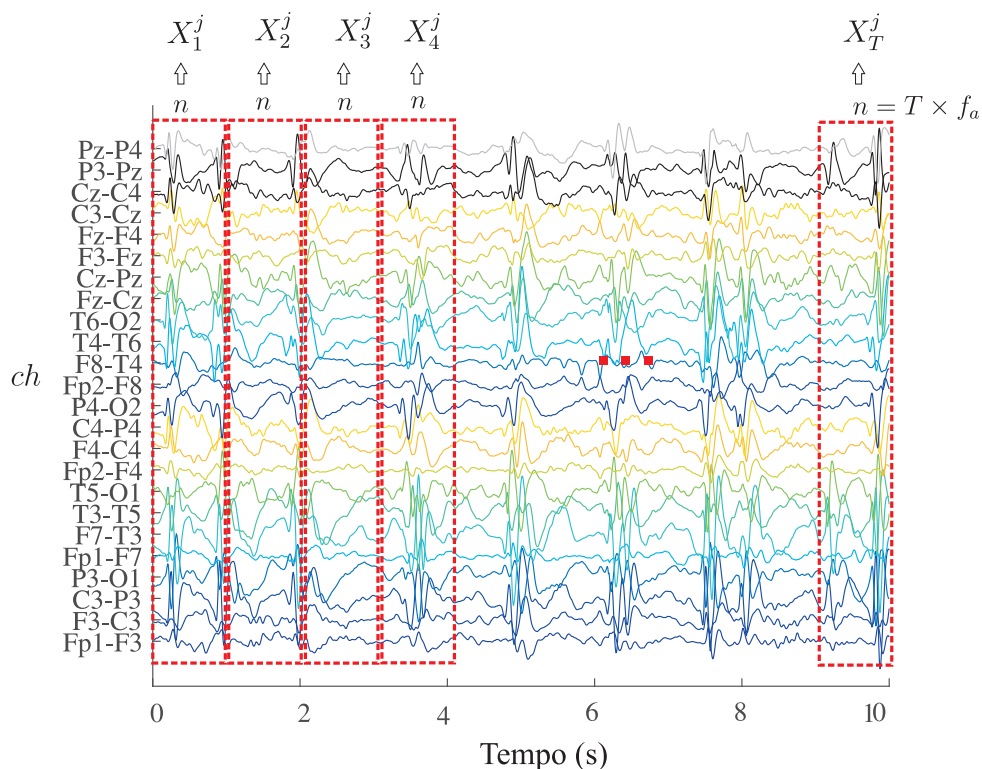
Para aplicação da metodologia proposta, obteve-se o conjunto de matrizes  $\mathcal{M}^j$  formado a partir de  $T$ -ésimo segmento multicanal do sinal EEG, contendo  $ch$  canais, do padrão  $j$  a ser reconhecido, ou seja, as classes (Hips-SCZV) e (Hips-SW), conforme (3.1):

$$\mathcal{M}^j = \{X_1^j, X_2^j, \dots, X_T^j\} \quad (3.1)$$

$X$  é uma matriz contendo as amostras de sinal EEG de tamanho  $ch \times n$ , em que  $n$  é o número de amostras por segmento, dado por meio da multiplicação da duração do segmento  $T = 1$  s pela frequência de amostragem  $f_a$ .

Apresenta-se na Figura 22 a representação esquemática da formação do conjunto de matrizes  $\mathcal{M}^j$ .

Figura 22 – representação esquemática da formação do conjunto de matrizes  $\mathcal{M}^j$



A partir do conjunto  $\mathcal{M}^j$ , a etapa de extração de características é realizada. Nessa fase, a abordagem de integração espacial em nível de atributos foi considerada para obter os atributos dos sinais que pertencem as classes (Hips-SCZV) e (Hips-SW).

Esta abordagem é realizada de tal modo que são extraídas características de cada canal de forma independente e, posteriormente, estas características extraídas são integradas para formar um novo conjunto único de atributos. Assim, combinou-se as características extraídas através de uma média espacial em vez de concatená-las, a fim de reduzir o problema de dimensionalidade do conjunto de atributos resultante. Dessa forma, a integração espacial em nível de atributos por segmento é definida como (3.2):

$$F_a[T] = \frac{1}{N_{ch}} \sum_{i=1}^{N_{ch}} \frac{1}{N_a} \sum_{a=1}^{N_a} f_{ai}[T] \quad (3.2)$$

onde  $F_a[T]$  é o índice de integração espacial do atributo  $a$  extraído do  $T$ -ésimo segmento;  $N_{ch}$  é o número de canais que compõe o segmento do sinal de EEG;  $N_a$  é o tamanho do vetor de atributos e  $f_{ai}[T]$  é o  $a$ -ésimo coeficiente do vetor de atributos do  $i$ -ésimo canal do  $T$ -ésimo segmento de análise.

Então, inicialmente, é aplicada a Transformada Contínua Wavelet a cada uma das linhas da matriz  $X$  pertencente ao conjunto  $\mathcal{M}^j$ , onde cada linha da matriz  $X$  representa um canal do sinal de EEG. Logo, para a  $T$ -ésima matriz de  $\mathcal{M}^j$ , obtêm-se um conjunto de matrizes de distribuição de energia tempo-frequência, representado por (3.3):

$$\mathcal{W}^j(t, f) = \left\{ \begin{array}{c} \left[ \begin{array}{c} W_1^{(t,f)} \\ W_2^{(t,f)} \\ \vdots \\ W_{ch}^{(t,f)} \end{array} \right]_1, \left[ \begin{array}{c} W_1^{(t,f)} \\ W_2^{(t,f)} \\ \vdots \\ W_{ch}^{(t,f)} \end{array} \right]_2, \dots, \left[ \begin{array}{c} W_1^{(t,f)} \\ W_2^{(t,f)} \\ \vdots \\ W_{ch}^{(t,f)} \end{array} \right]_T \end{array} \right\} \quad (3.3)$$

onde

$$W_{ch}^{(t,f)}(M \times n) = \begin{bmatrix} \omega_{s_1 1} & \omega_{s_1 2} & \dots & \omega_{s_1 n} \\ \omega_{s_2 1} & \omega_{s_2 2} & \dots & \omega_{s_2 n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \omega_{s_M 1} & \omega_{s_M 2} & \dots & \omega_{s_M n} \end{bmatrix}_T$$

é a matriz de distribuição de energia tempo-frequência do  $ch$ -ésimo canal do  $T$ -ésimo segmento.  $M$  é o número de escalas de análise da Transformada Contínua Wavelet,  $s_M$  é a  $M$ -ésima escala da TCW e  $\omega_{s_M n}$  é o  $n$ -ésimo coeficiente da TCW na escala  $s_M$ .

Uma vez formado o conjunto  $\mathcal{W}^j(t, f)$ , quatro momentos conjuntos tempo-frequência são gerados a partir da  $ch$ -ésima matriz  $W_{ch}^{(t,f)}$  do  $T$ -ésimo segmento: média conjunta -  $\mu_{(t,f)}$  (3.4), variância conjunta -  $\sigma_{(t,f)}^2$  (3.5), assimetria conjunta -  $\lambda_{(t,f)}$  (3.6) e curtose conjunta -  $\kappa_{(t,f)}$  (3.7). Dessa forma, obtêm-se quatro conjuntos de métricas estatísticas:

$$\mathcal{M}_{\mu_{t,f}}^j = \{Md_1^j, Md_2^j, \dots, Md_T^j\} \quad (3.4)$$

$$\mathcal{V}_{\sigma_{t,f}^j} = \{Var_1^j, Var_2^j, \dots, Var_T^j\} \quad (3.5)$$

$$\mathcal{A}_{\lambda_{t,f}^j} = \{Ass_1^j, Ass_2^j, \dots, Ass_T^j\} \quad (3.6)$$

$$\mathcal{C}_{\kappa_{t,f}^j} = \{Curt_1^j, Curt_2^j, \dots, Curt_T^j\} \quad (3.7)$$

onde

$$Md_T^j = \begin{bmatrix} \mu_{(t,f)}^1 \\ \mu_{(t,f)}^2 \\ \vdots \\ \mu_{(t,f)}^{ch} \end{bmatrix}_{ch \times 1} \quad (3.8)$$

$$Var_T^j = \begin{bmatrix} \sigma_{(t,f)}^{2^1} \\ \sigma_{(t,f)}^{2^2} \\ \vdots \\ \sigma_{(t,f)}^{2^{ch}} \end{bmatrix}_{ch \times 1} \quad (3.9)$$

$$Ass_T^j = \begin{bmatrix} \lambda_{(t,f)}^1 \\ \lambda_{(t,f)}^2 \\ \vdots \\ \lambda_{(t,f)}^{ch} \end{bmatrix}_{ch \times 1} \quad (3.10)$$

$$(3.11)$$

$$Curt_T^j = \begin{bmatrix} \kappa_{(t,f)}^1 \\ \kappa_{(t,f)}^2 \\ \vdots \\ \kappa_{(t,f)}^{ch} \end{bmatrix}_{ch \times 1} \quad (3.12)$$

Além dos momentos conjuntos  $(t, f)$ , quatro tipos de medidas de entropia foram extraídas do conjunto  $\mathcal{W}^j(t, f)$ : Entropia de Shannon (3.13), Entropia Log Energia (3.14), Entropia *Sure* (3.15) e Entropia Norma (3.16). Para cada matriz  $W_{ch}^{(t,f)}(M \times n)$ , obtêm-se um valor de entropia para a  $M$ -ésima linha da matriz. Dessa forma, gera-se quatro conjuntos de medidas de entropia:

$$\mathcal{E}_{shannon}^j = \left\{ \begin{array}{c} \begin{bmatrix} E_1^{shannon} \\ E_2^{shannon} \\ \vdots \\ E_{ch}^{shannon} \end{bmatrix}_1, \begin{bmatrix} E_1^{shannon} \\ E_2^{shannon} \\ \vdots \\ E_{ch}^{shannon} \end{bmatrix}_2, \dots, \begin{bmatrix} E_1^{shannon} \\ E_2^{shannon} \\ \vdots \\ E_{ch}^{shannon} \end{bmatrix}_T \end{array} \right\} \quad (3.13)$$

$$\mathcal{E}_{logenergy}^j = \left\{ \begin{array}{c} \begin{bmatrix} E_1^{LogE} \\ E_2^{LogE} \\ \vdots \\ E_{ch}^{LogE} \end{bmatrix}_1, \begin{bmatrix} E_1^{LogE} \\ E_2^{LogE} \\ \vdots \\ E_{ch}^{LogE} \end{bmatrix}_2, \dots, \begin{bmatrix} E_1^{LogE} \\ E_2^{LogE} \\ \vdots \\ E_{ch}^{LogE} \end{bmatrix}_T \end{array} \right\} \quad (3.14)$$

$$\mathcal{E}_{sure}^j = \left\{ \begin{array}{c} \begin{bmatrix} E_1^{sure} \\ E_2^{sure} \\ \vdots \\ E_{ch}^{sure} \end{bmatrix}_1, \begin{bmatrix} E_1^{sure} \\ E_2^{sure} \\ \vdots \\ E_{ch}^{sure} \end{bmatrix}_2, \dots, \begin{bmatrix} E_1^{sure} \\ E_2^{sure} \\ \vdots \\ E_{ch}^{sure} \end{bmatrix}_T \end{array} \right\} \quad (3.15)$$

$$\mathcal{E}_{norma}^j = \left\{ \begin{array}{c} \begin{bmatrix} E_1^{norma} \\ E_2^{norma} \\ \vdots \\ E_{ch}^{norma} \end{bmatrix}_1, \begin{bmatrix} E_1^{norma} \\ E_2^{norma} \\ \vdots \\ E_{ch}^{norma} \end{bmatrix}_2, \dots, \begin{bmatrix} E_1^{norma} \\ E_2^{norma} \\ \vdots \\ E_{ch}^{norma} \end{bmatrix}_T \end{array} \right\} \quad (3.16)$$

onde  $E_{ch} = \begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \\ \vdots \\ e_M \end{bmatrix}$  é um vetor que contém as entropias extraídas de  $M$  escalas da distribuição de energia tempo-frequência de cada canal.

Portanto, os atributos extraídos dos canais de cada segmento, dados nas equações (3.4), (3.5), (3.6), (3.7), (3.13), (3.14), (3.15) e (3.16) são agregados através da abordagem de integração espacial em nível de atributos, definido em (3.2).

Desse modo, as classes Hips-SCZV e Hips-SW são caracterizadas pelo conjunto  $\mathcal{V}^j$  composto pelo vetor de atributos  $V^j$ , cujos elementos são os 8 índices de integração  $F_{\mu(t,f)}, F_{\sigma^2(t,f)}, F_{\lambda(t,f)}, F_{\kappa(t,f)}, F_{E_{shannon}}, F_{E_{LogEnergia}}, F_{E_{Norma}}, F_{E_{Sure}}$  (3.17):

$$\mathcal{V}^j = \{V_1^j, V_2^j, \dots, V_T^j\} \quad (3.17)$$

### 3.4 Hiper-parâmetros Máquina de Aprendizagem

Os algoritmos de aprendizagem de máquina geram modelos capazes de executar uma tarefa mediante a extração de informações contidas nos dados. Assim, a aprendiza-

gem de máquina permite que os algoritmos aprendam por si próprios sem intervenção (CAMPESSATO, 2020).

Há dois tipos de variáveis que devem ser levadas em consideração quando se utiliza algoritmos de aprendizagem de máquina: parâmetros e hiper-parâmetros (AGRAWAL, 2021).

Os parâmetros são aqueles que o algoritmo ajusta a medida que o conjunto de dados é fornecido, e dessa forma, o usuário não tem como interferir neste ajuste. Já os hiper-parâmetros são parâmetros de alto nível que podem ser ajustados manualmente pelo usuário antes de iniciar a fase de treinamento. Os hiper-parâmetros influenciam em propriedades importantes do algoritmo, tal como as características dos dados e a capacidade de aprendizado do algoritmo (AGRAWAL, 2021).

O ajuste dos hiper-parâmetros nos algoritmos de aprendizagem de máquinas é um aspecto importante na construção de modelos eficientes. Cada algoritmo apresenta um conjunto específico de hiper-parâmetros. Para ajustar tais hiper-parâmetros, é necessário ter uma boa compreensão do algoritmo e de como estes hiper-parâmetros afetam o desempenho do modelo gerado (MAHRISHI et al., 2020). Dessa forma, apresenta-se os hiper-parâmetros dos algoritmos de aprendizagem de máquinas que foram ajustados neste trabalho:

- *K-nearest neighbor*-(KNN)
  1. Número de vizinhos: o valor de K, que é um número inteiro positivo que define o número de amostras rotuladas a partir do conjunto de dados de treinamento que devem ser considerados para prever o novo ponto de dados;
  2. Peso da distância: pode-se dar aos vizinhos mais próximos a mesma prioridade ou definir pesos com base na distância a partir do ponto em questão; quanto mais longe o ponto, menor o peso dado;
  3. Métrica de distância: a métrica que deve ser utilizada para calcular a distância entre pontos.
  
- *Support Vector Machine* - (SVM)
  1. Função Kernel: a função kernel ajuda a alcançar a função de mapeamento correta, que é essencial para o desempenho eficiente do SVM. Determinar a função kernel reduz a complexidade de encontrar a função de mapeamento; há uma relação matemática direta entre a função de mapeamento e função kernel;
  2. Escala do Kernel: este hiper-parâmetro é utilizado apenas em kernels polinomiais; um grau mais elevado significa um limite de decisão mais flexível. O grau 1 resultaria em um kernel linear;

3. Nível de restrição da caixa (C): é um parâmetro de regularização. Negocia entre a precisão do treino e a largura da margem. Uma diminuição em C resulta em maiores margens e menor precisão do treino, e vice versa.
- *Decision Tree* - (DT)
    1. Número máximo de divisões: este é um valor inteiro que define o número máximo de amostras necessárias para dividir um nó interno;
    2. Critério de divisão: decide a prioridade das características e, por conseguinte, a sua ordem na estrutura da árvore.
  - *Artificial Neural Network* - (ANN)
    1. Número de camadas conectadas: a adição de camadas aumenta a profundidade da rede neural, e também a capacidade de aprender mais características complexas;
    2. Função de Ativação: as funções de ativação são utilizadas para introduzir uma não linearidade em cada neurônio;
    3. Força de regularização: é um parâmetro utilizado para impedir o sobreajuste do modelo aos dados de treinamento;
    4. Número de neurônios: o número de neurônios varia conforme a camada, mas o número de neurônios na primeira camada e o número de neurônios da última camada deve ser igual ao número de características de entrada e as classes a prever, respectivamente.
  - *Discriminant Analysis* - (DA)
    1. Tipo de Discriminante: função utilizada para separação dos dados.



## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 Banco de dados e Pré-processamento do sinal de EEG

Os resultados apresentados foram obtidos a partir de sinais de EEG de 13 crianças com Síndrome Congênita do Zika vírus (SCZV) e 13 crianças com Síndrome de West (SW) em tratamento na Casa de Apoio Ninar. Os sinais de EEG foram gravados a uma frequência de amostragem de  $f_a = 128$  Hz utilizando o software Neuromap. Os eletrodos foram colocados no couro cabeludo das crianças durante o sono espontâneo, seguindo o Sistema Internacional 10/20, onde a combinação destes eletrodos geraram 24 canais: 'Fp1-F3', 'F3-C3', 'C3-P3', 'P3-O1', 'Fp1-F7', 'F7-T3', 'T3-T5', 'T5-O1', 'Fp2-F4', 'F4-C4', 'C4-P4', 'P4-O2', 'Fp2-F8', 'F8-T4', 'T4-T6', 'T6-O2', 'Fz-Cz', 'Cz-Pz', 'F3-Fz', 'Fz-F4', 'C3-Cz', 'Cz-C4', 'P3-Pz', 'Pz-P4'. Dado o banco de dados com os sinais de EEG, obteve-se 950 segmentos multicanais de 1 segundo de sinais EEG interictais com hipsarritmia oriundos da SCZV e 950 segmentos multicanais de 1 segundo de sinais EEG interictais com hipsarritmia de pacientes com SW, totalizando 1900 segmentos para verificação.

Estes segmentos foram rotulados pelo especialista neuropediatra como hipsarrítmicos Síndrome Congênita do Zika vírus (Hips-SCZV) e como hipsarrítmicos Síndrome de West (Hips-SW).

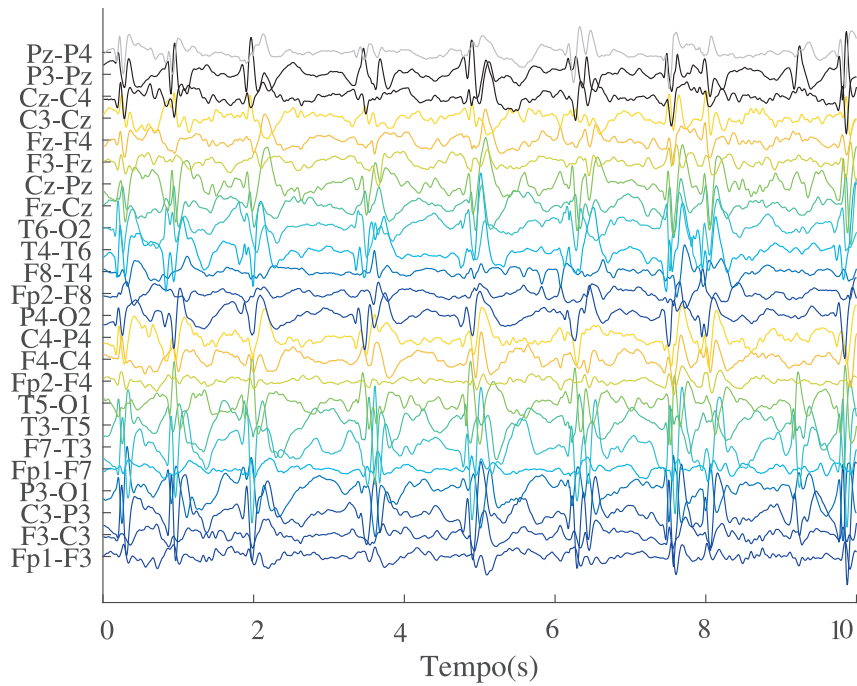
Apresenta-se na Figura 23, 10 segmentos (Hips-SCZV) sem sobreposição e na Figura 24, 10 segmentos (Hips-SW) sem sobreposição, obtidos do banco de dados de sinais de EEG junto à Casa de Apoio Ninar.

A definição da duração do segmento de sinal de EEG adotado neste trabalho para análise e desenvolvimento da metodologia foi dada através da simulação de três diferentes tamanhos: 1 segundo, 5 segundos e 10 segundos. A literatura especializada não impõem um tamanho padrão de tamanho de segmento para análise do sinal de EEG, assim como é feito para sinais de voz, cuja duração do segmento de análise é definida em 20ms.

Segundo as pesquisas conduzidas, o tamanho do segmento de EEG a ser utilizado depende muito da aplicação. Assim, verificou-se, por meio dos experimentos, que os atributos extraídos dos segmentos de 1 segundo permitiram caracterizar as sutis diferenças entre as duas classes de sinais hipsarrítmicos. Além disso, com o menor tamanho dos segmentos para análise, o tempo de processamento de todas as etapas também reduziu.

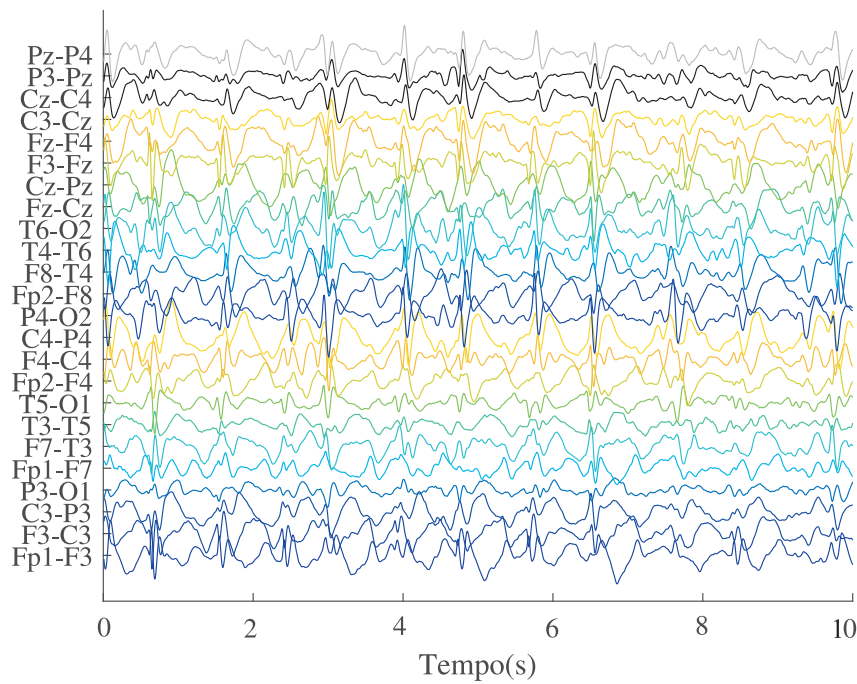
Observa-se, a partir da Figura 23 e Figura 24, que visualmente, o sinal com características temporais da hipsarritmia na SCZV e hipsarritmia na SW são muito semelhantes. Destaca-se nestes sinais das duas classes de investigação, uma certa periodicidade de ondas lentas de alta amplitude, misturadas com picos e descargas de ondas agudas.

Figura 23 – Segmentos hipsarrítmicos Síndrome Congênita do Zika vírus - Hips-SCZV



Fonte: o autor.

Figura 24 – Segmentos hipsarrítmicos Síndrome West - Hips-SW



Fonte: o autor.

Este complexo de picos e ondas lentas observado no sinal hipsarrítmico demonstra as múltiplas escalas de atividade do sinal. Dada a natureza fisiológica, o sinal de EEG em si é um sinal dinâmico não linear, na qual apresentam estatísticas variáveis tanto no tempo como na frequência, apresentando um conteúdo de frequência que varia ao longo do tempo. Neste caso do sinal hipsarrítmico, a componente de pico da forma de onda representa um evento de escala temporal curta, e a componente de onda lenta da forma de onda representa um evento de escala temporal longa.

## 4.2 Extração de Características do sinal de EEG

Conforme apresentado na seção 3.3, a etapa de extração é realizada de tal modo que são extraídas características de cada canal de forma independente e, posteriormente, estas características extraídas são integradas para formar um novo conjunto único de atributos através do cálculo do índice de integração espacial em nível de atributos.

### 4.2.0.1 Distribuição tempo-frequência a partir da Transformada Contínua Wavelet

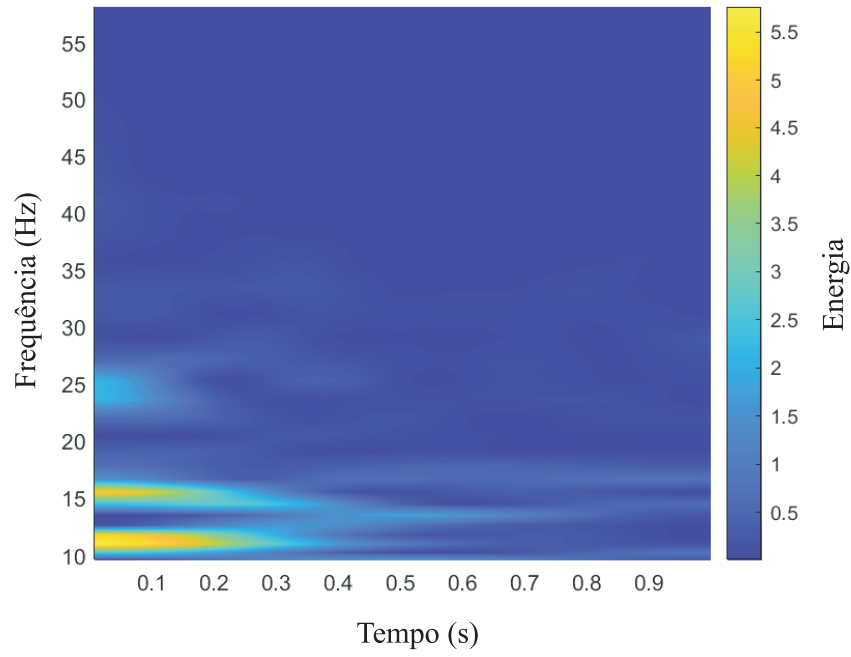
A primeira fase da extração de características é a aplicação da Transformada Contínua Wavelet em cada um dos 24 canais de cada segmento que compõem as classes (Hips-SCZV) e (Hips-SW). Dessa forma, obtêm-se os perfis da distribuição da energia do sinal de EEG simultaneamente em relação ao tempo e a frequência.

Analisou-se três diferentes funções wavelet-mãe como núcleo da Transformada Contínua Wavelet. Assim, as funções wavelet-mãe Morlet, Morlet (Gabor) e Bump foram avaliadas para selecionar a wavelet que melhor caracteriza os sinais (Hips-SCZV) e (Hips-SCZV).

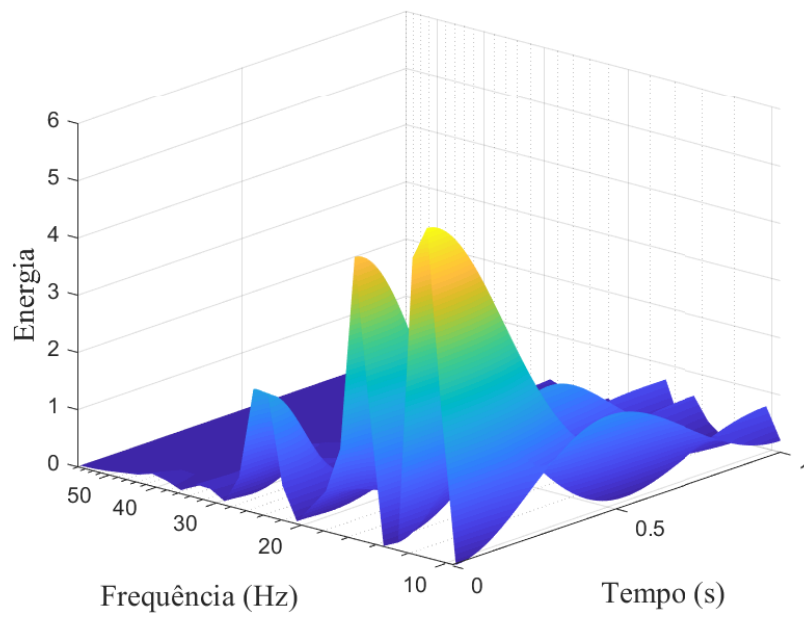
Para demonstrar a aplicação da Transformada Contínua Wavelet e a representação tempo-frequência da distribuição de energia do sinal de EEG, apresenta-se a distribuição de energia do sinal de EEG do canal “Fz-Cz” e do canal “Cz-C4”, tanto para a classe (Hips-SCZV) quanto a classe (Hips-SW), utilizando os três tipos de funções wavelet-mãe analisadas.

A distribuição de energia para o canal “Fz-Cz” para as classes (Hips-SCZV) e (Hips-SW) utilizando a função Bump, Morlet (Gabor) e Morse wavelet são apresentadas, respectivamente, nas Figuras 25, 26 e 27.

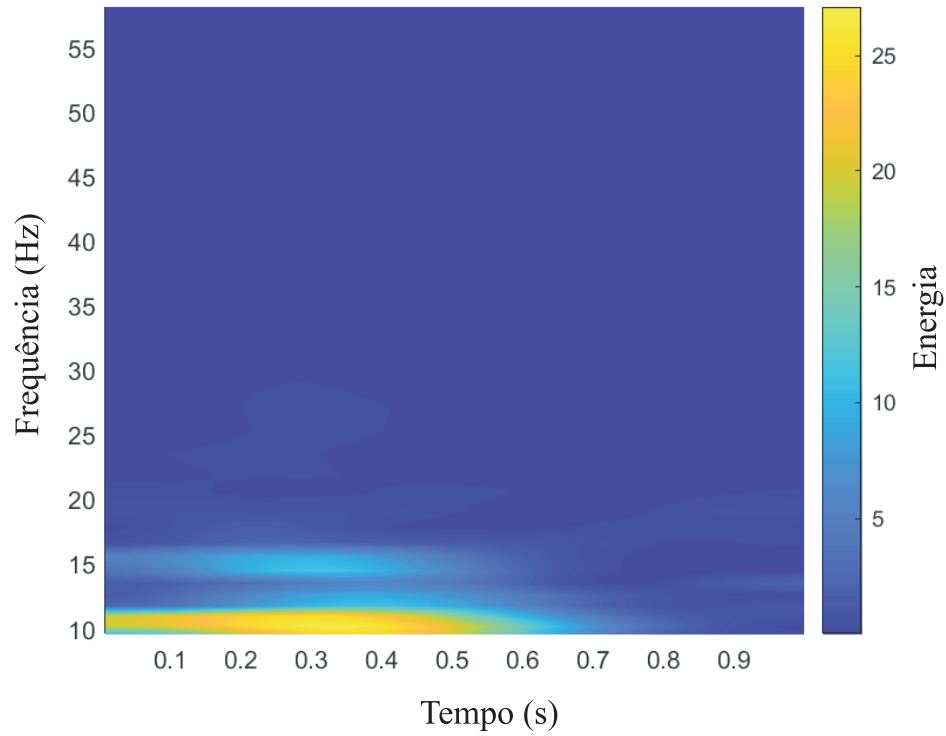
Figura 25 – Distribuição de energia do canal “Fz-Cz” para Hips-SCZV e Hips-SW utilizando Bump wavelet



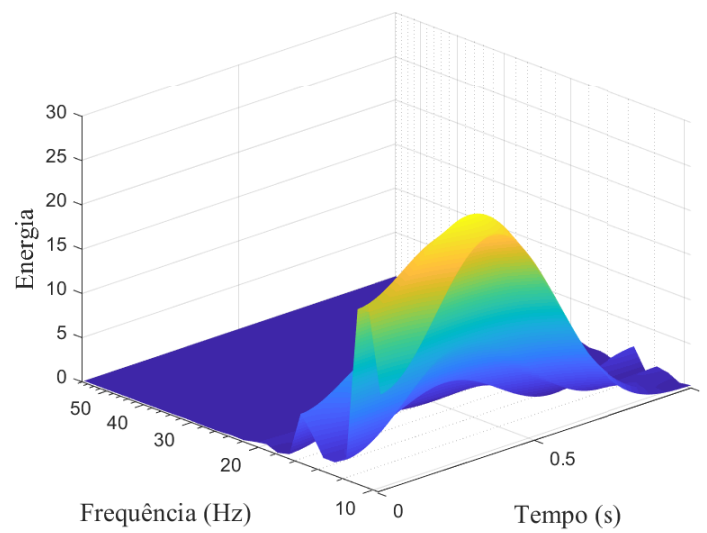
(a)



(b)



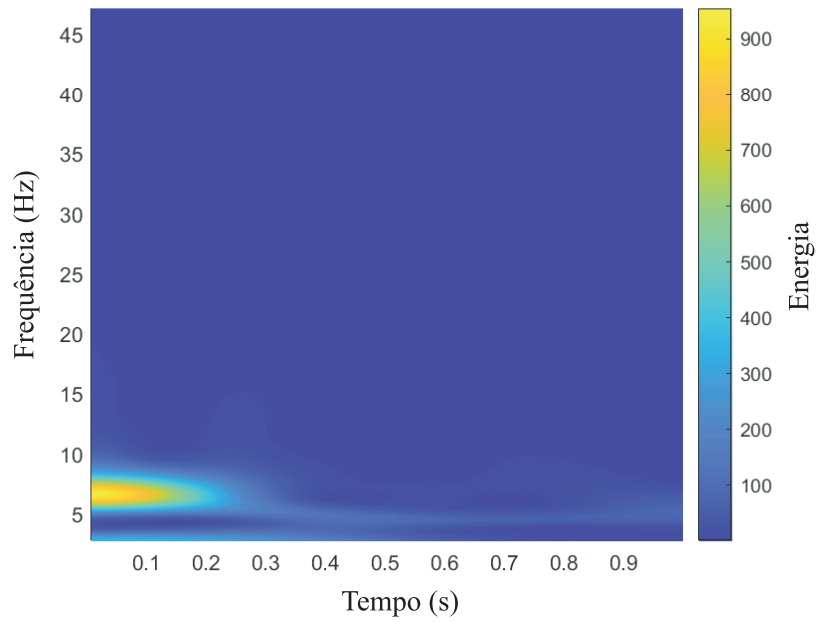
(c)



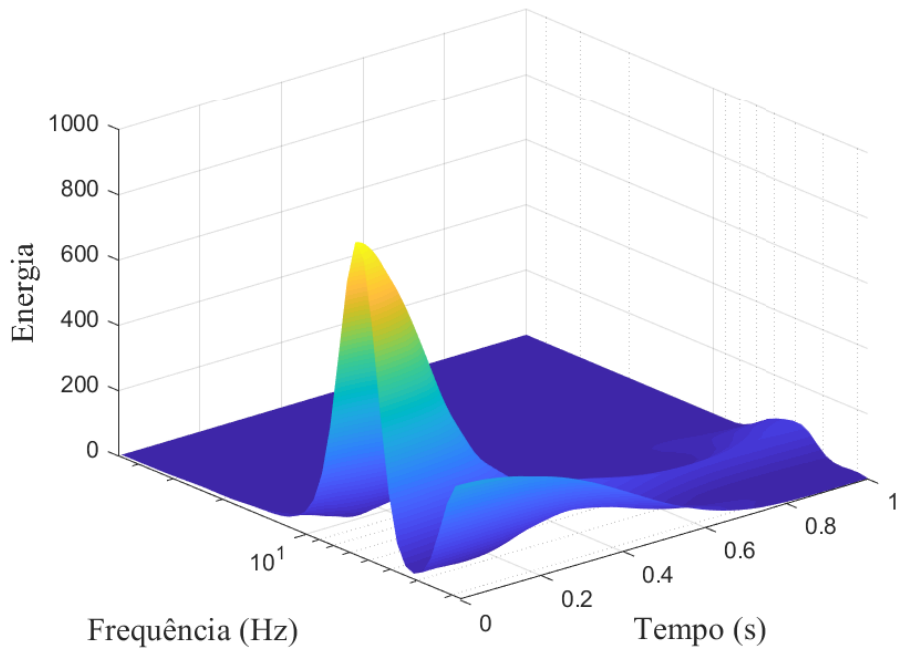
(d)

Da mesma forma, demonstra-se a distribuição de energia para o canal “Cz-C4” para as classes (Hips-SCZV) e (Hips-SW) utilizando a função Bump, Morlet (Gabor) e Morse wavelet, respectivamente, na Figura 28, Figura 29 e Figura 30.

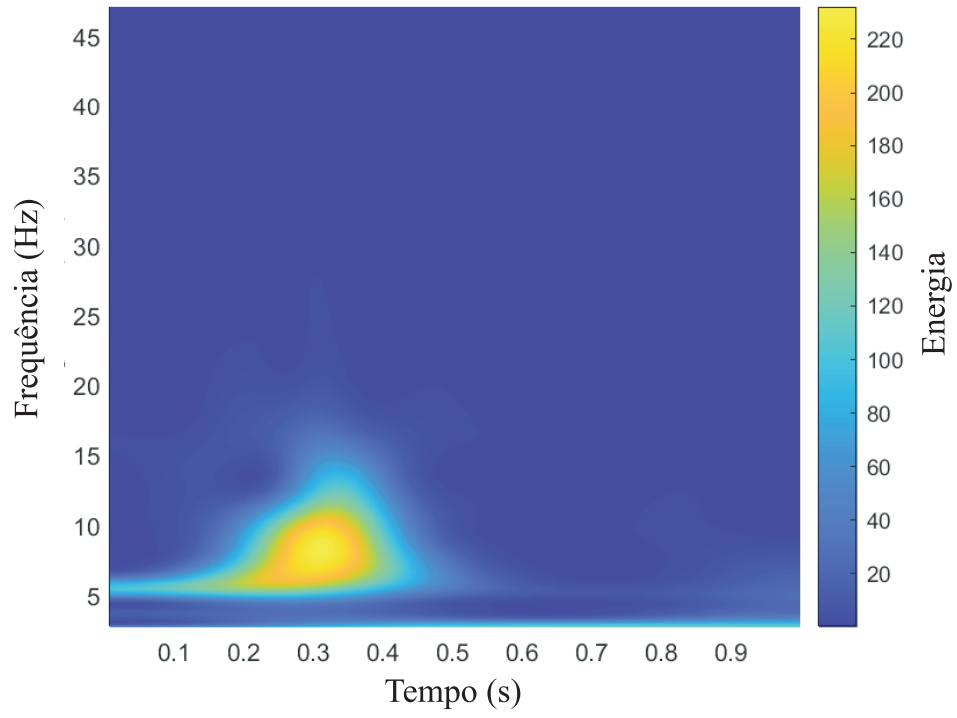
Figura 26 – Distribuição de energia do canal “Fz-Cz” para Hips-SCZV e Hips-SW utilizando Morlet (Gabor) wavelet



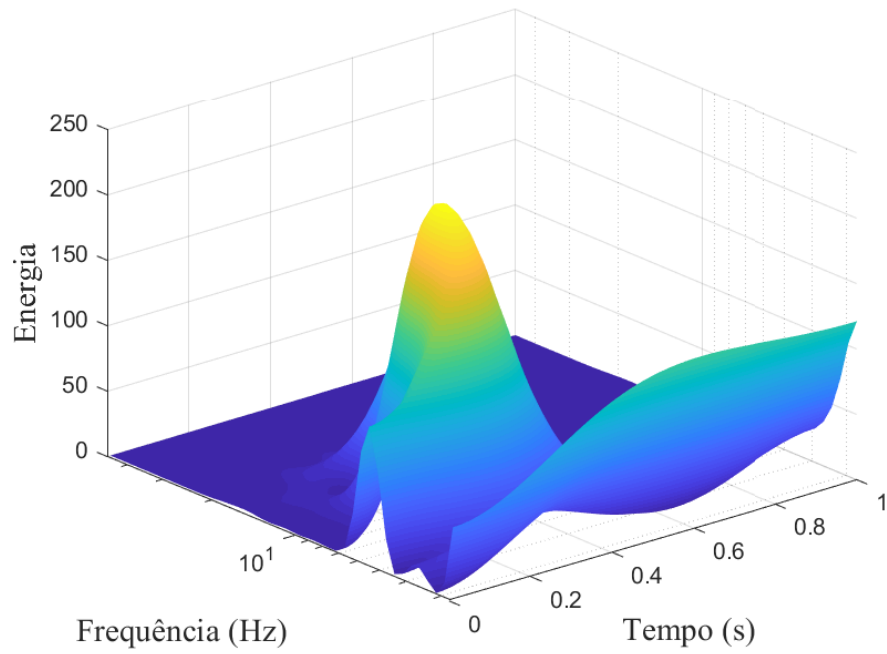
(a)



(b)

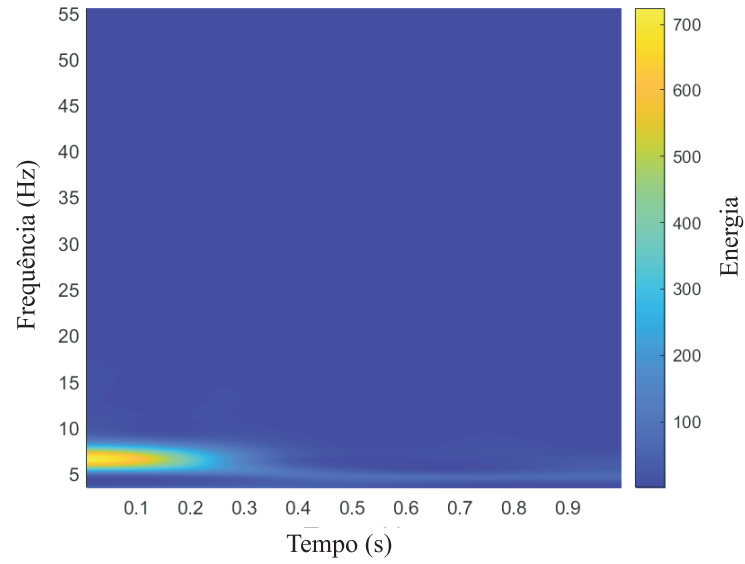


(c)

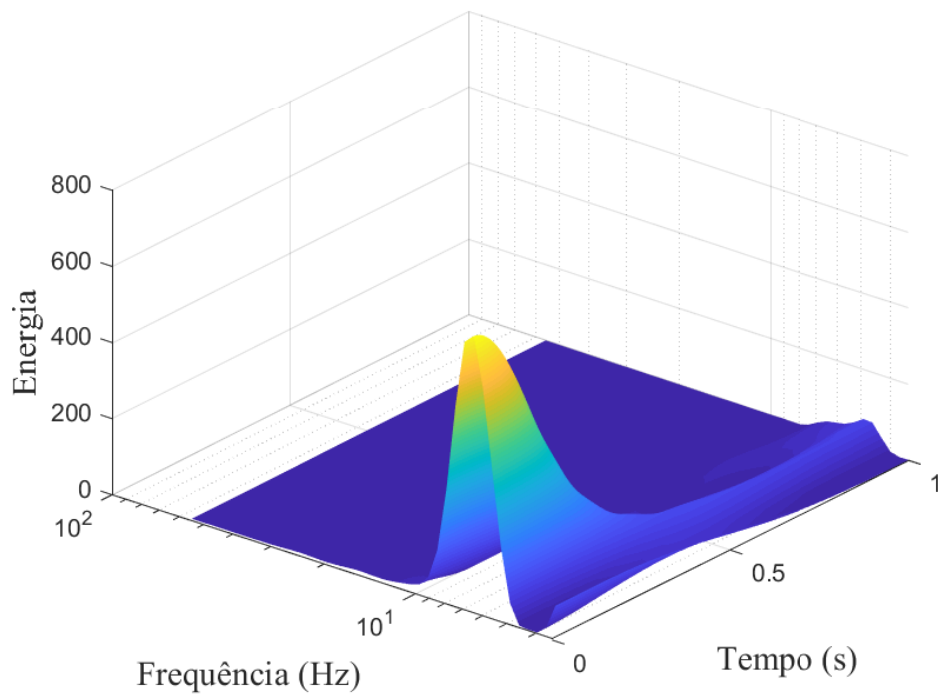


(d)

Figura 27 – Distribuição de energia do canal “Fz-Cz” para Hips-SCZV e Hips-SW utilizando Morse wavelet

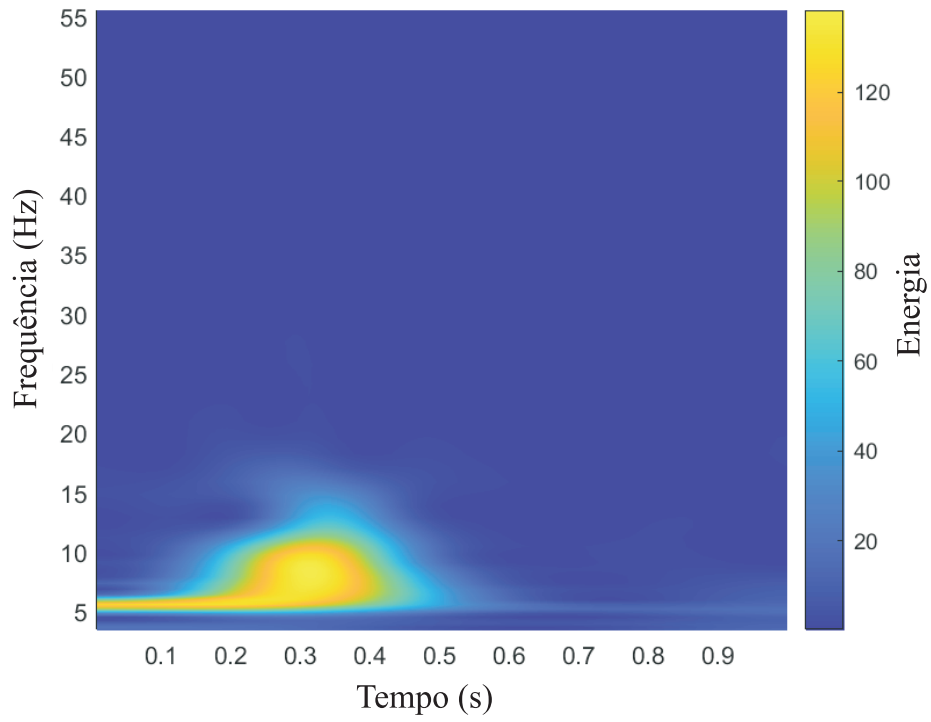


(a)

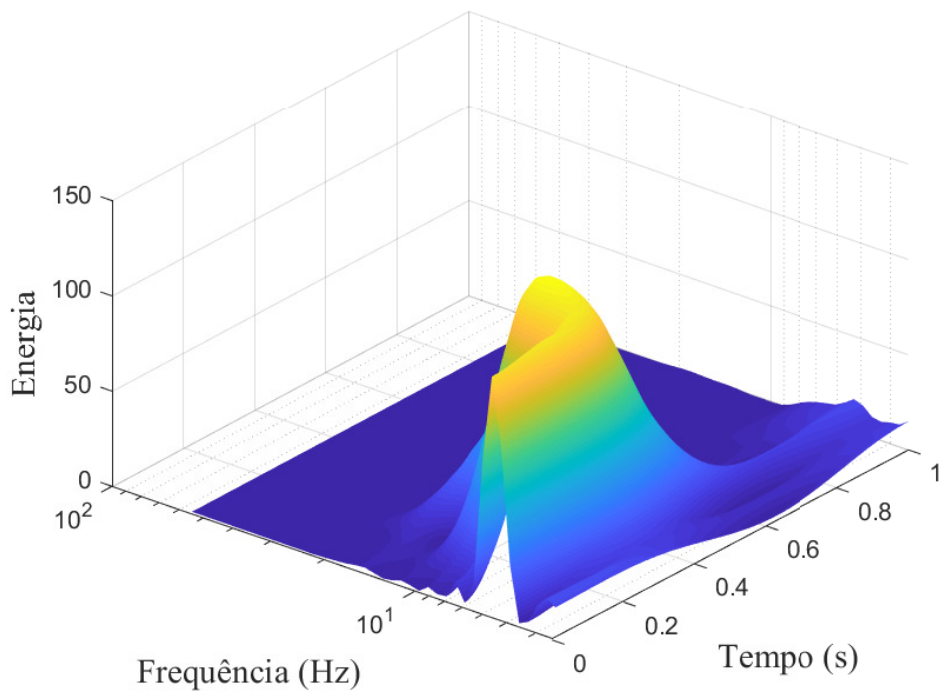


(b)



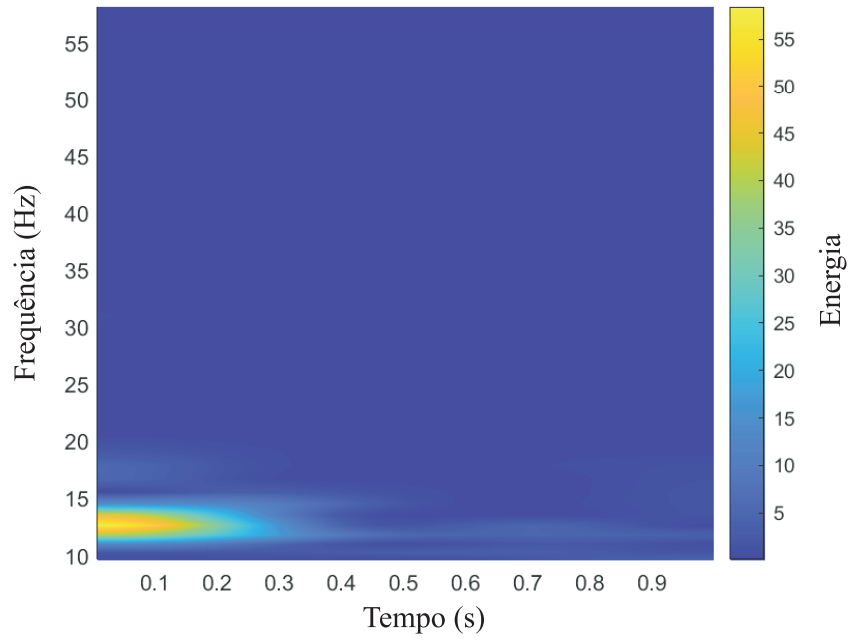


(c)

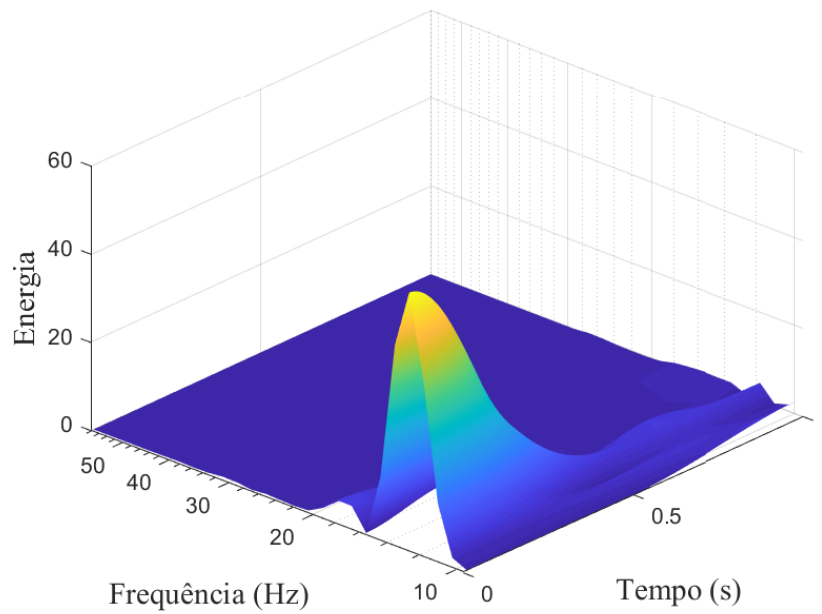


(d)

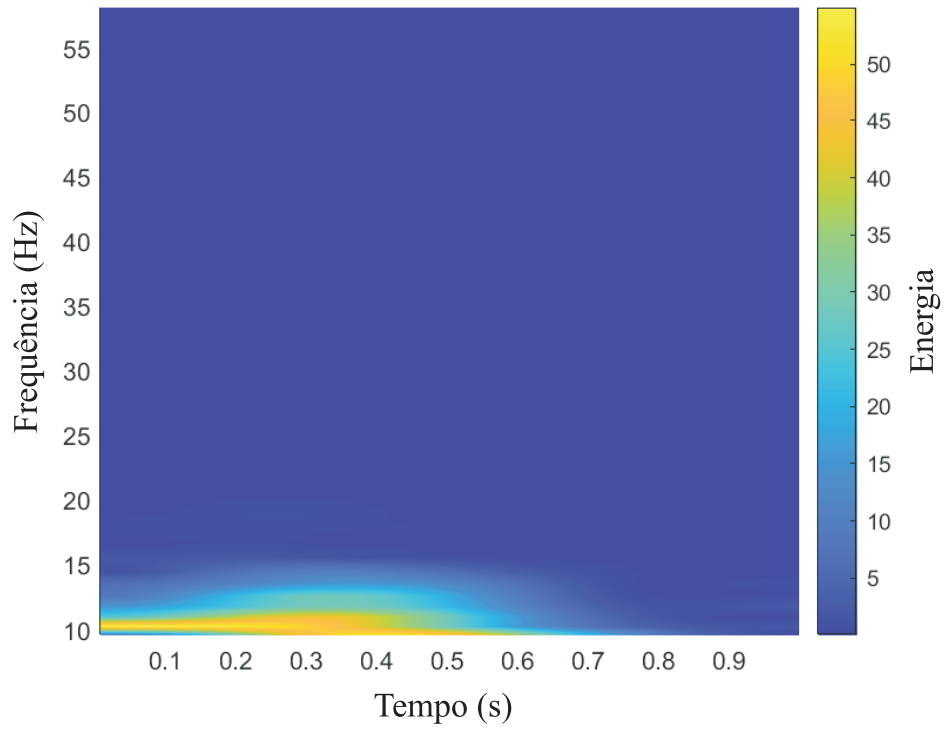
Figura 28 – Distribuição de energia do canal “Cz-C4” para Hips-SCZV e Hips-SW utilizando Bump wavelet



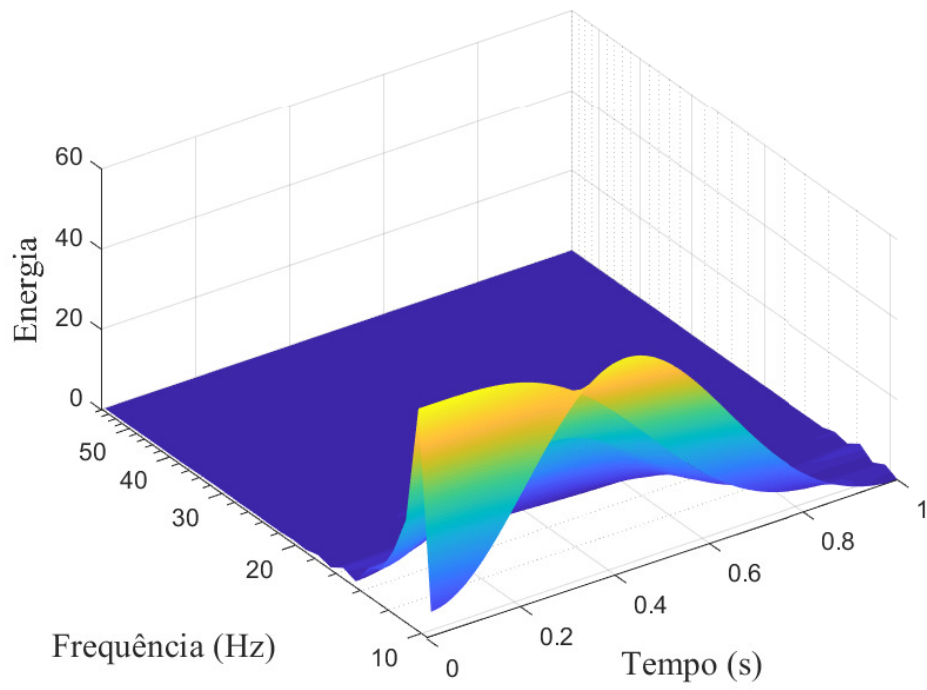
(a)



(b)

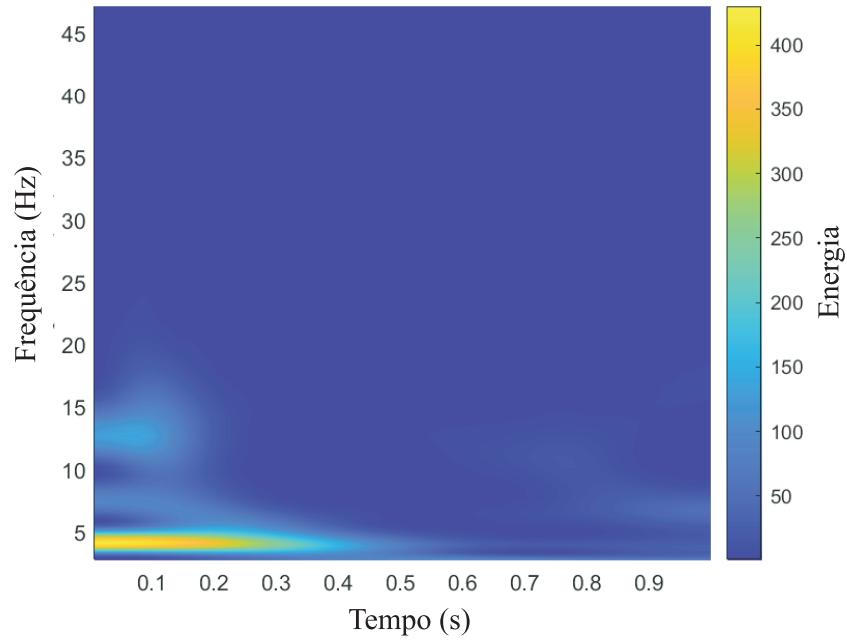


(c)

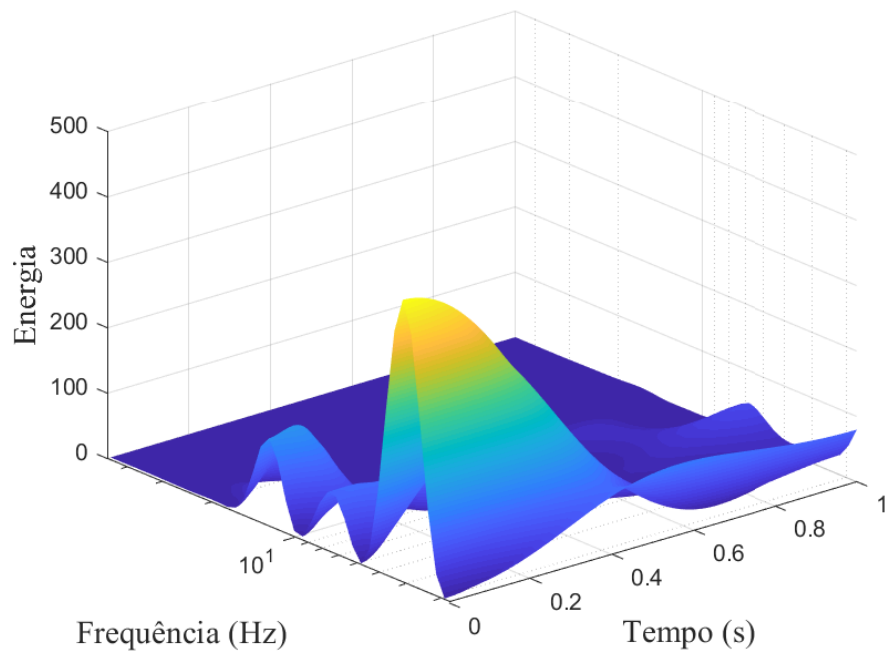


(d)

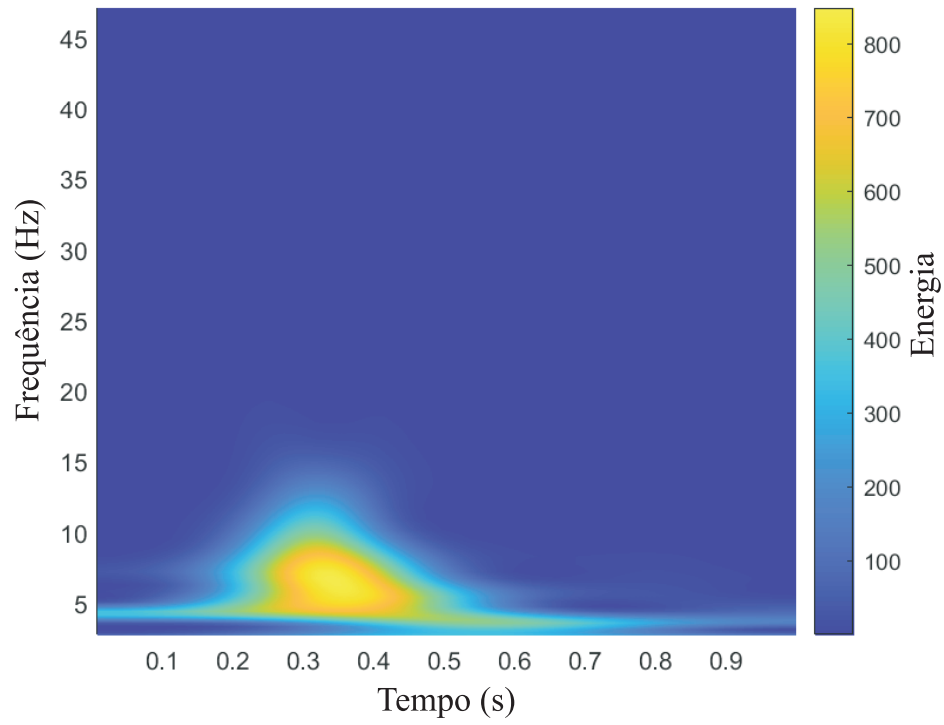
Figura 29 – Distribuição de energia do canal “Cz-C4” para Hips-SCZV e Hips-SW utilizando Morlet (Gabor) wavelet



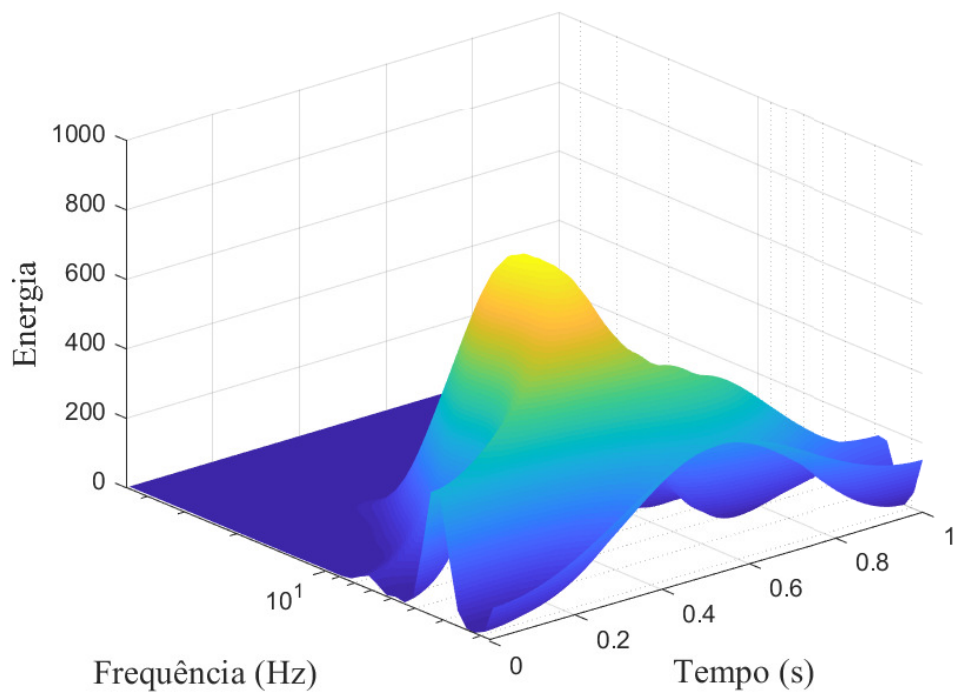
(a)



(b)

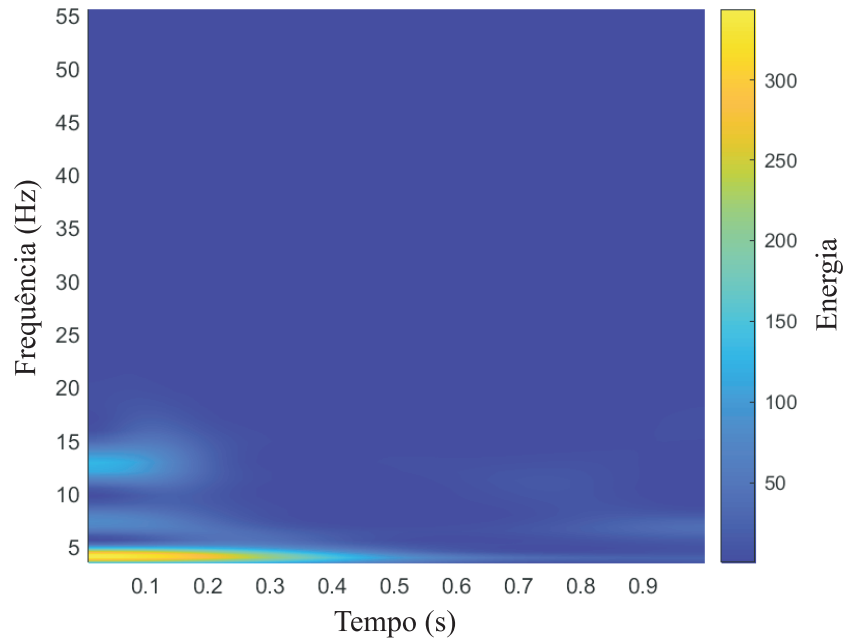


(c)

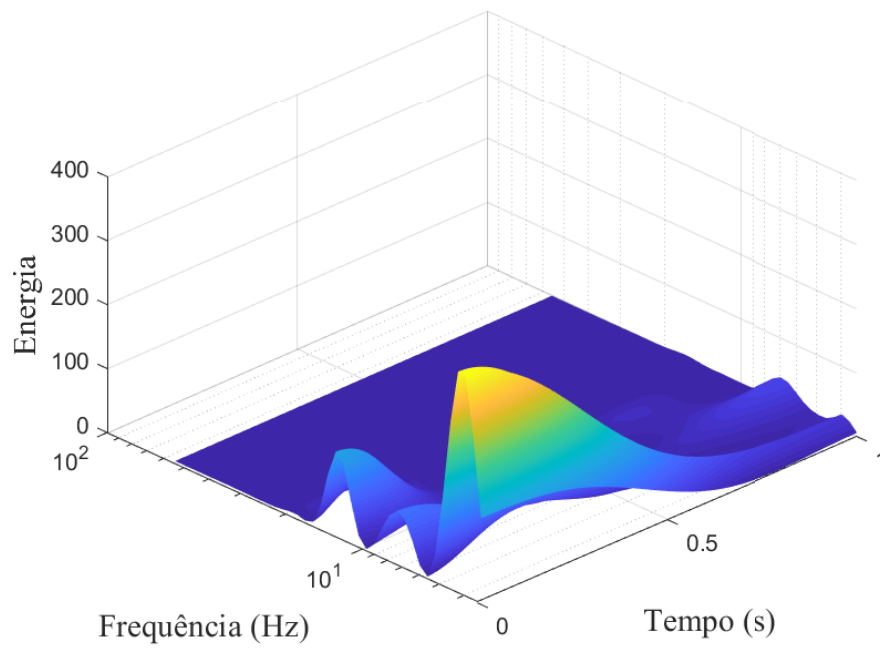


(d)

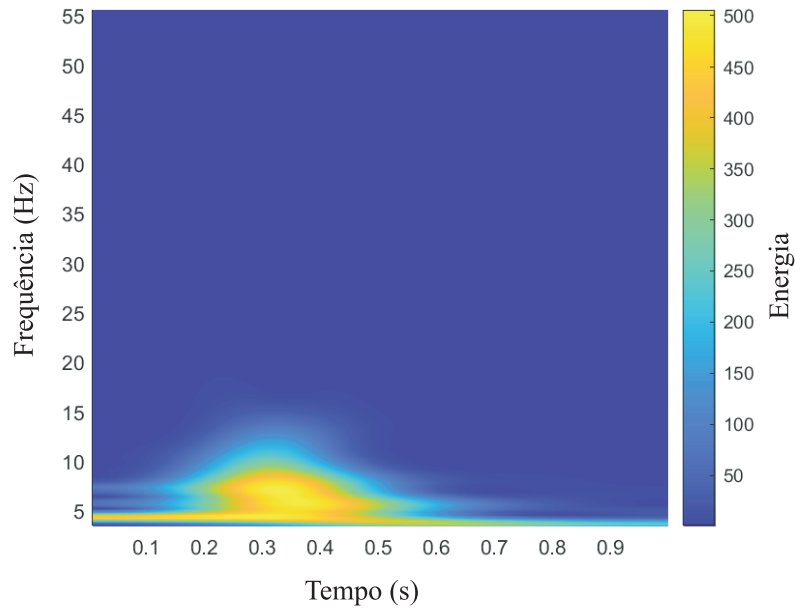
Figura 30 – Distribuição de energia do canal “Cz-C4” para Hips-SCZV e Hips-SW utilizando Morse wavelet



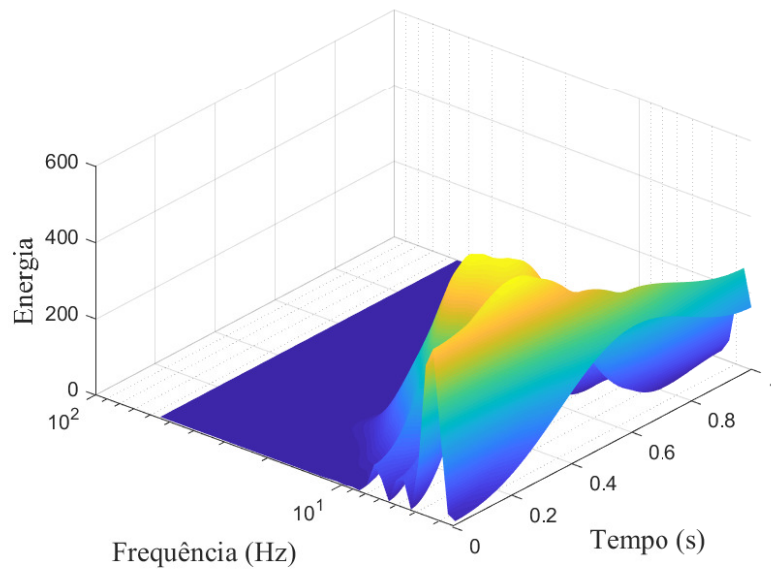
(a)



(b)



(c)



(d)

Apresenta-se em todas as figuras acima, nas imagens (a) e (b), a distribuição de energia tempo-frequência para os sinais da classe Hips-SCZV; nas imagens (c) e (d) têm-se a distribuição de energia tempo-frequência para os sinais da classe Hips-SW. As imagens (a) e (c) são chamadas de escalograma e em (b) e (d), têm-se a distribuição da energia em um plano tridimensional. As cores representam a intensidade da energia do sinal: os tons mais amarelados representam maior energia; os tons azulados, menor energia.

Observa-se nas Figuras de 25 a 30, nas imagens (a) e (c), que o maior conteúdo de energia, representado pela cor mais amarelada no gráfico está concentrado em baixas frequências (0 - 15Hz) com duração de um curto intervalo de tempo (0-0.5s). Este comportamento foi verificado nos demais canais dos demais segmentos para ambas as classes. Verifica-se também por meio das Figuras de 25 a 30, nas imagens (b) e (d), o pico no gráfico correspondente a esta concentração de energia em um intervalo de tempo. Conforme mencionado anteriormente, observa-se através destas figuras a mudança da atividade no complexo de picos e ondas lentas que compõem estes sinais, onde o evento de alta energia observado revela os picos do sinal, pois são eventos de curta duração, enquanto as ondas lentas se apresentam ao longo do intervalo de tempo analisado.

Dessa forma, a aplicação da Transformada Contínua Wavelet se torna adequada para revelar o perfil da atividade do sinal de EEG das classes Hips-SCZV e Hips-SW simultaneamente em várias escalas de frequência e diferentes instantes de tempo. Como o sinal de EEG é composto por múltiplos canais, no caso em análise, o sinal de EEG é composto de 24 canais, aplicou-se a TCW e cada um dos canais de cada segmento das duas classes.

De acordo com a fundamentação teórica apresentada, o sinal de EEG é composto por alguns ritmos fundamentais, localizados em sub-bandas de frequência: delta ( $\delta$ :0-4Hz), teta ( $\theta$ : 4-8Hz), alfa ( $\alpha$ : 8Hz-16Hz), beta ( $\beta$ : 16-32Hz), gama ( $\gamma$  :> 32Hz). O gráfico da distribuição de energia tempo-frequência também permite analisar essas sub-bandas de frequência, uma vez que há a relação da escala da função wavelet com a frequência do sinal. Verifica-se nestes gráficos assim como nos demais canais e demais segmentos para ambas as classes, que a energia do sinal está concentrada principalmente nas sub-bandas  $\delta$ ,  $\theta$  e  $\alpha$ . Não foi realizada uma análise dessas sub-bandas de forma isolada, dando-se relevância as informações de todas as sub-bandas para a extração de características.

Após a aplicação da Transformada Contínua Wavelet utilizando cada uma das três funções wavelet-mãe escolhidas para análise, verificou-se qual delas melhor caracteriza os sinais de EEG hipsarrítmicos estudados. Realizou-se simulações utilizando três funções wavelet-mãe analíticas ou complexas, dadas pela Bump, Morlet (gabor) e Morse wavelet. Funções wavelet-mãe analíticas são funções cujo espectro tem apenas frequências positivas. Como uma wavelet analítica só responde às frequências não negativas de um determinado sinal, esta produz uma transformação cujo módulo é menos oscilatório do que no caso de uma wavelet real. Esta propriedade é uma grande vantagem na detecção e seguimento de frequências instantâneas contidas no sinal (PRIETO-GUERRERO; ESPINOSA-PAREDES, 2019)(STÉPHANE, 2009).

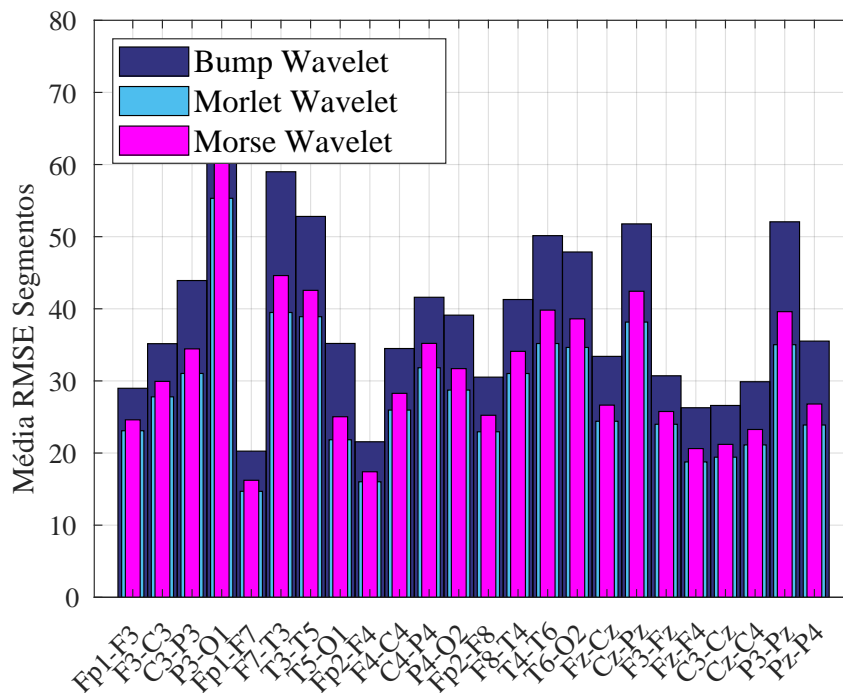
Utilizou-se como critério de avaliação das funções wavelet-mãe o menor valor da métrica RMSE (*root mean squared error*), que calcula a raiz quadrada da média da diferença ao quadrado entre os valores do sinal original e os valores do sinal reconstruído



pela Transformada Contínua Wavelet Inversa, ou seja, o erro ao quadrado. Realizou-se este procedimento de reconstrução do sinal para cada uma das funções wavelet-mãe e obteve-se um RMSE médio entre os segmentos. Apresenta-se na Figura 31 e Figura 32, respectivamente, a comparação entre o RMSE gerado pelas três funções wavelet-mãe para cada canal dos sinais nas classes Hips-SCZV e Hips-SW.

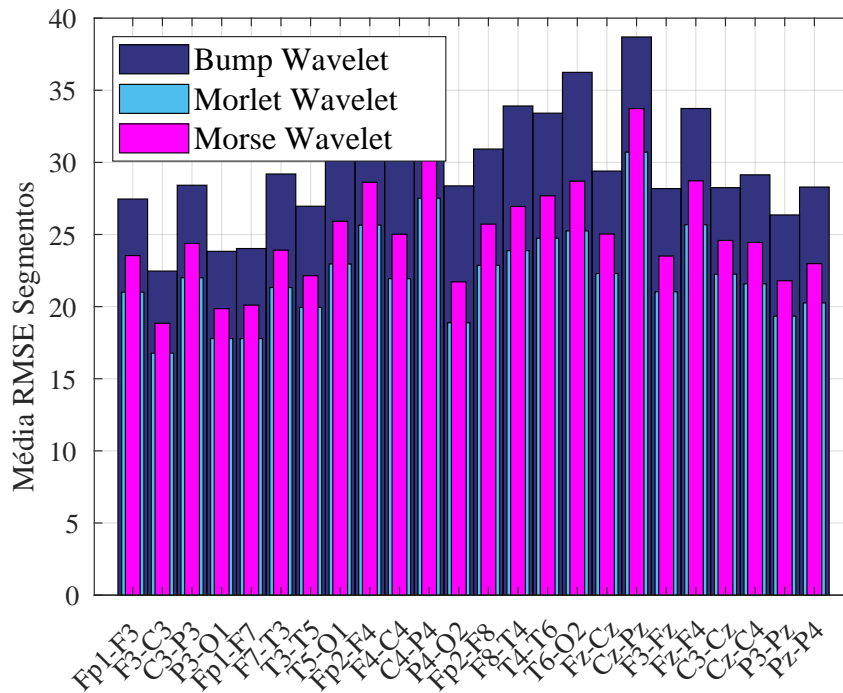
Conforme apresentado nas Figura 31 e Figura 32, observou-se que a função Morlet (Gabor) wavelet foi a função wavelet-mãe que a apresentou menor valor de RMSE médio entre os segmentos analisados para todos os canais, tanto para a classe Hips-SCZV quanto para a classe Hips-SW. Com a utilização da função Morlet como núcleo da TCW também obteve-se bons resultados na análise de sinais de EEG nos seguintes trabalhos (SOUSA et al., 2019)(PRINCE; HEMAMALINI, 2012)(BAJAJ; PACHORI, 2013). Portanto, tomou-se a função wavelet-mãe Morlet como função padrão para as etapas seguintes da fase de extração de características. Sendo assim, os demais fases da etapa de extração de características foram realizadas utilizando apenas a função wavelet-mãe Morlet.

Figura 31 – Comparação RMSE entre Bump, Morlet(Gabor) e Morse wavelet para a classe Hips-SCZV



Fonte: o autor. O gráfico de barras apresenta o resultado RMSE de cada canal que compõe o segmento de sinal de EEG da classe Hips-SCZV que foi reconstruído por cada uma das funções wavelet-mãe utilizadas. Cada barra contém a informação relativa às três funções wavelet-mãe, sendo representadas pelas diferentes cores no interior da barra.

Figura 32 – Comparação RMSE entre Bump, Morlet (Gabor) e Morse wavelet para a classe Hips-SW



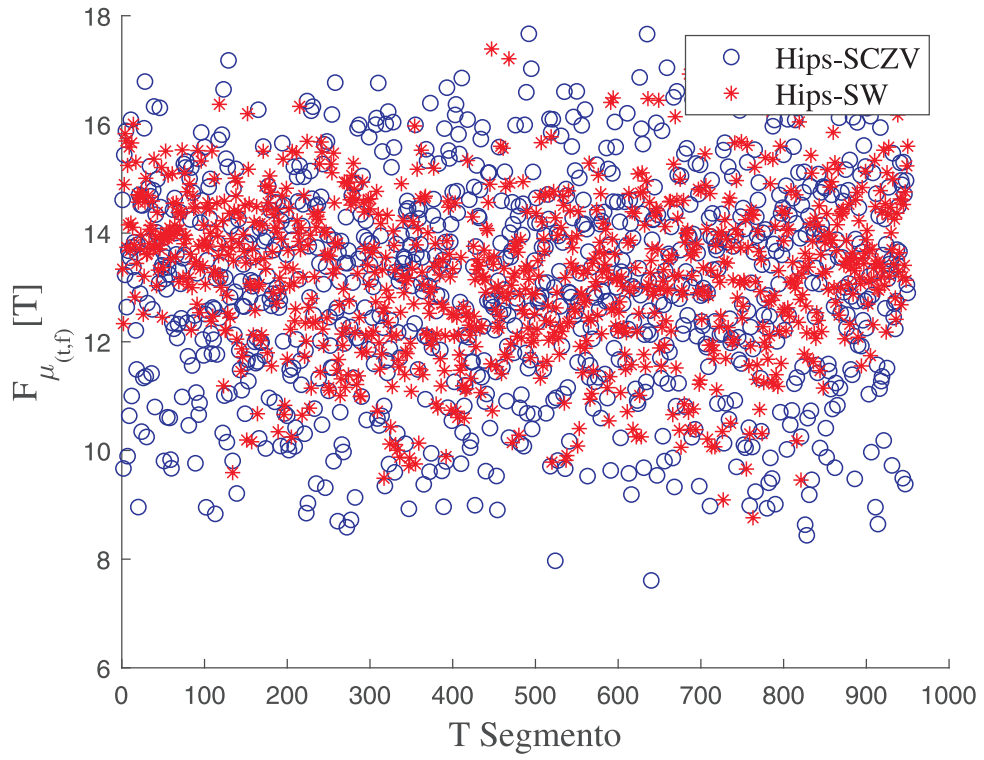
Fonte: o autor. O gráfico de barras apresenta o resultado RMSE de cada canal que compõe o segmento de sinal de EEG da classe Hips-SW que foi reconstruído por cada uma das funções wavelet-mãe utilizadas. Cada barra contém a informação relativa às três funções wavelet-mãe, sendo representadas pelas diferentes cores no interior da barra.

### 4.3 Obtenção dos Momentos Conjuntos

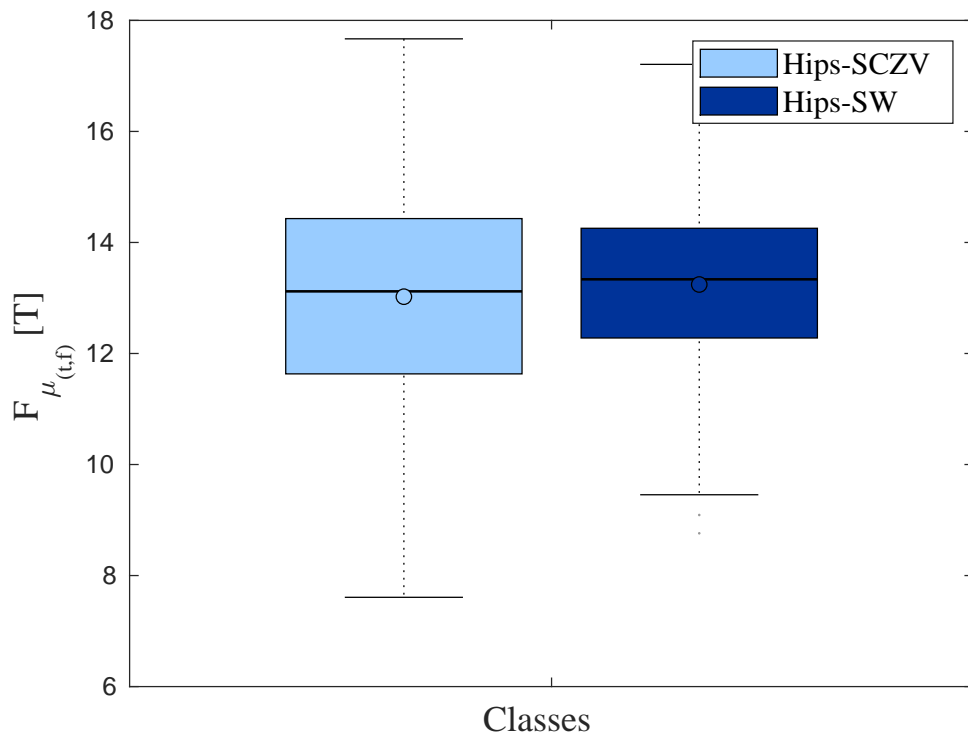
Definida a função wavelet-mãe Morlet como o núcleo da Transformada Contínua Wavelet pelo critério RMSE, obteve-se o momento conjunto tempo-frequência  $\mu_{(t,f)}$  (3.4), variância conjunta -  $\sigma_{(t,f)}^2$  (3.5), assimetria conjunta -  $\lambda_{(t,f)}$  (3.6) e curtose conjunta -  $\kappa_{(t,f)}$  (3.7) das distribuições de energia geradas de cada canal pela TCW utilizando a função Morlet wavelet, conforme a seção 3.3.

Em seguida, foi gerado um índice de integração espacial em nível de atributo (momentos conjunto) para cada um dos momentos conjuntos por segmento, de acordo com a equação 3.2. Dessa forma, obteve-se os índices  $F_{\mu_{(t,f)}}[T]$ ,  $F_{\sigma_{(t,f)}^2}[T]$ ,  $F_{\lambda_{(t,f)}}[T]$  e  $F_{\kappa_{(t,f)}}[T]$  para o  $T$ -ésimo que compõem cada uma das classes Hips-SCZV e Hips-SW.

Apresenta-se a distribuição dos índices  $F_{\mu_{(t,f)}}[T]$ ,  $F_{\sigma_{(t,f)}^2}[T]$ ,  $F_{\lambda_{(t,f)}}[T]$  e  $F_{\kappa_{(t,f)}}[T]$  das classes Hips-SCZV e Hips-SW, respectivamente, na Figura 33, Figura 34, Figura 35 e Figura 36.

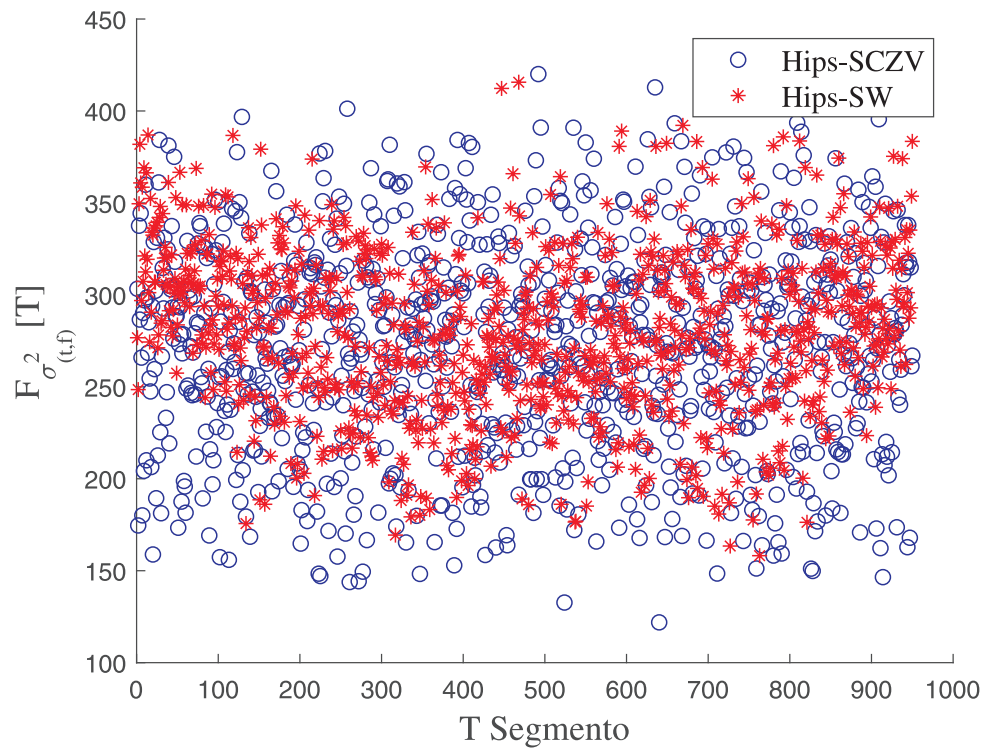
Figura 33 – Distribuição dos índices  $F_{\mu(t,f)}[T]$ 

(a)

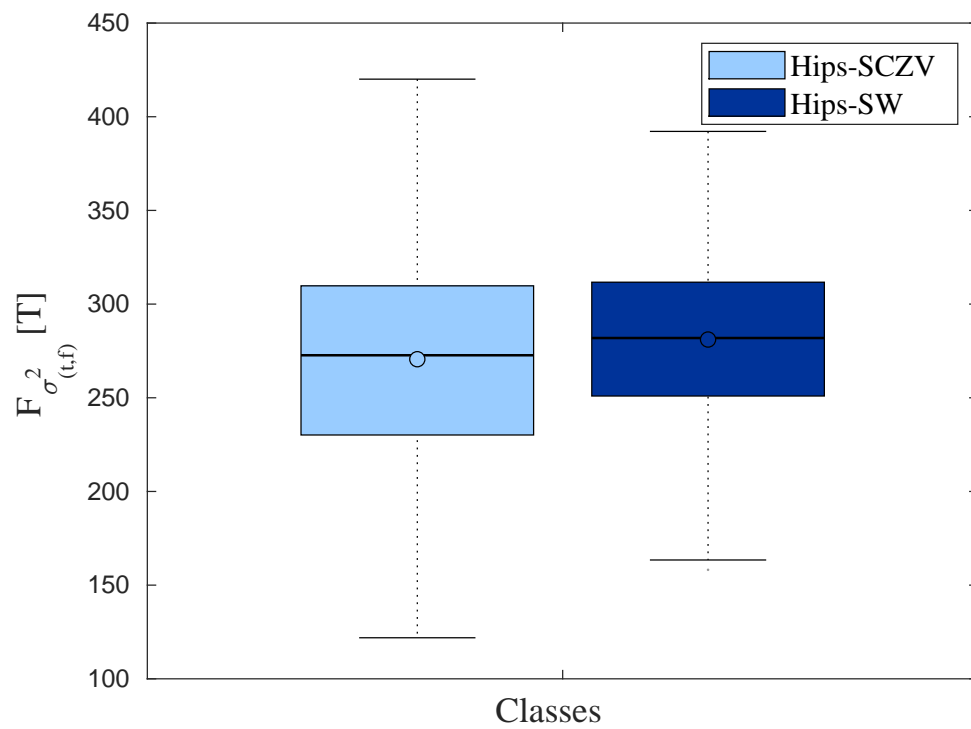


(b)

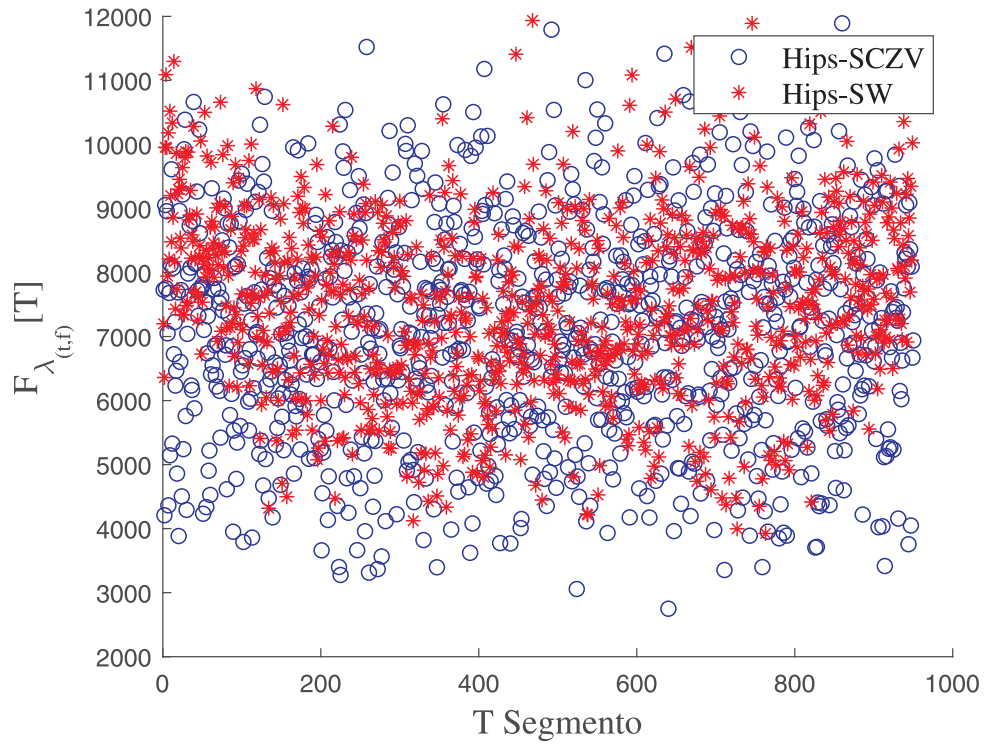
Figura 34 – Distribuição dos índices  $F_{\sigma_{(t,f)}^2} [T]$



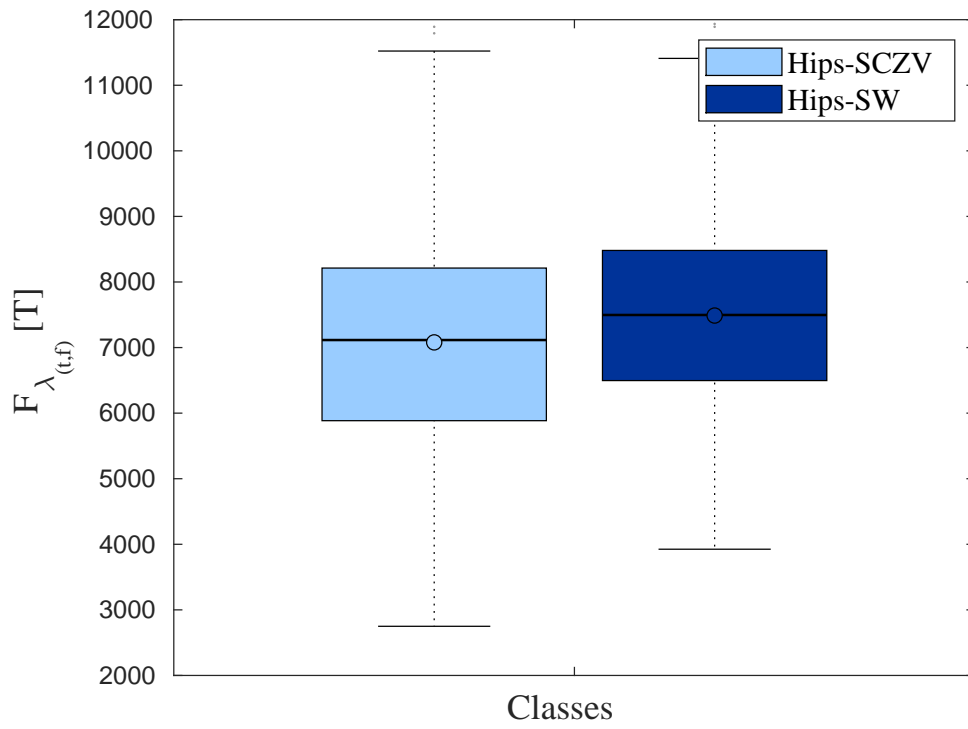
(a)



(b)

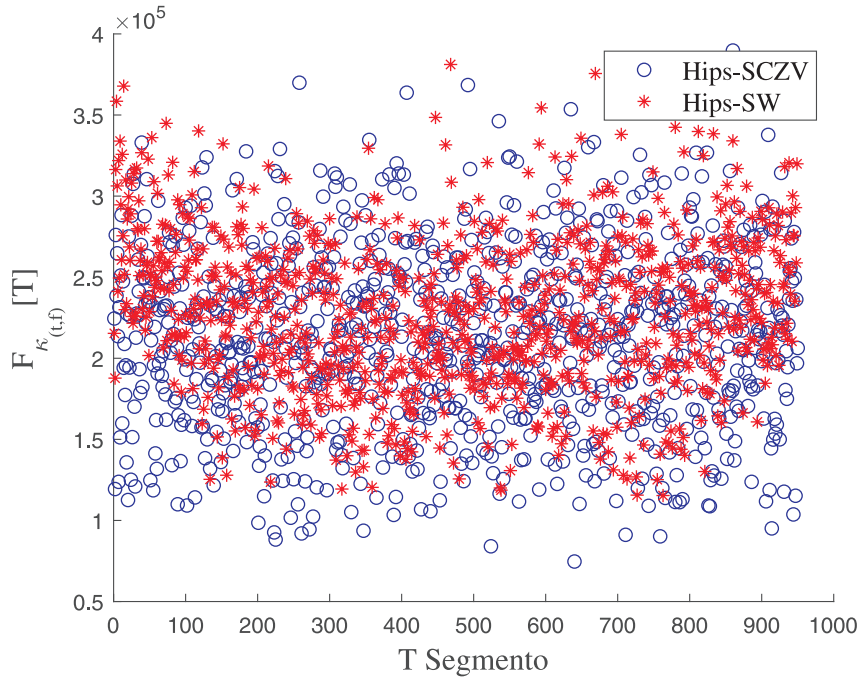
Figura 35 – Distribuição dos índices  $F_{\lambda(t,f)}[T]$ 

(a)

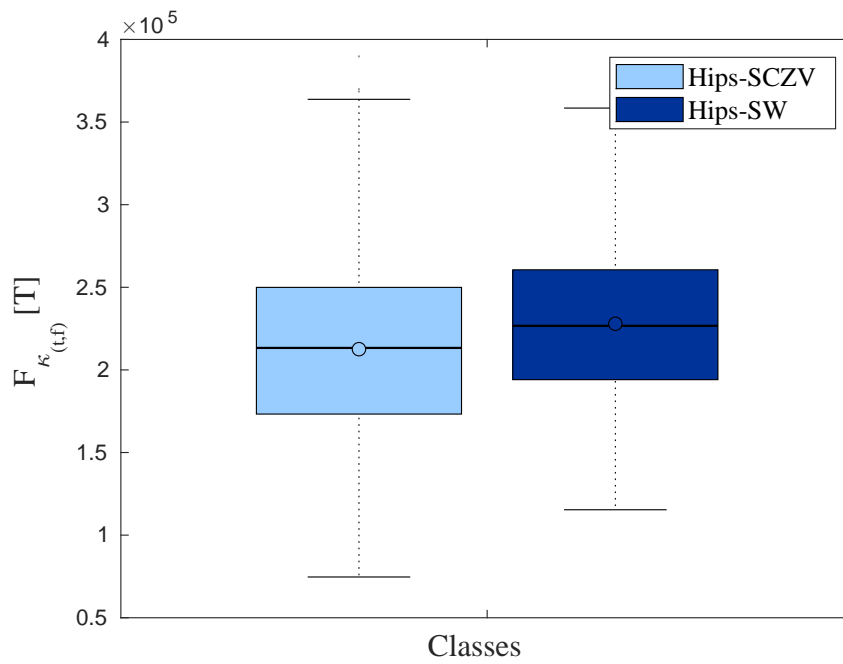


(b)

Figura 36 – Distribuição dos índices  $F_{\kappa(t,f)}[T]$



(a)



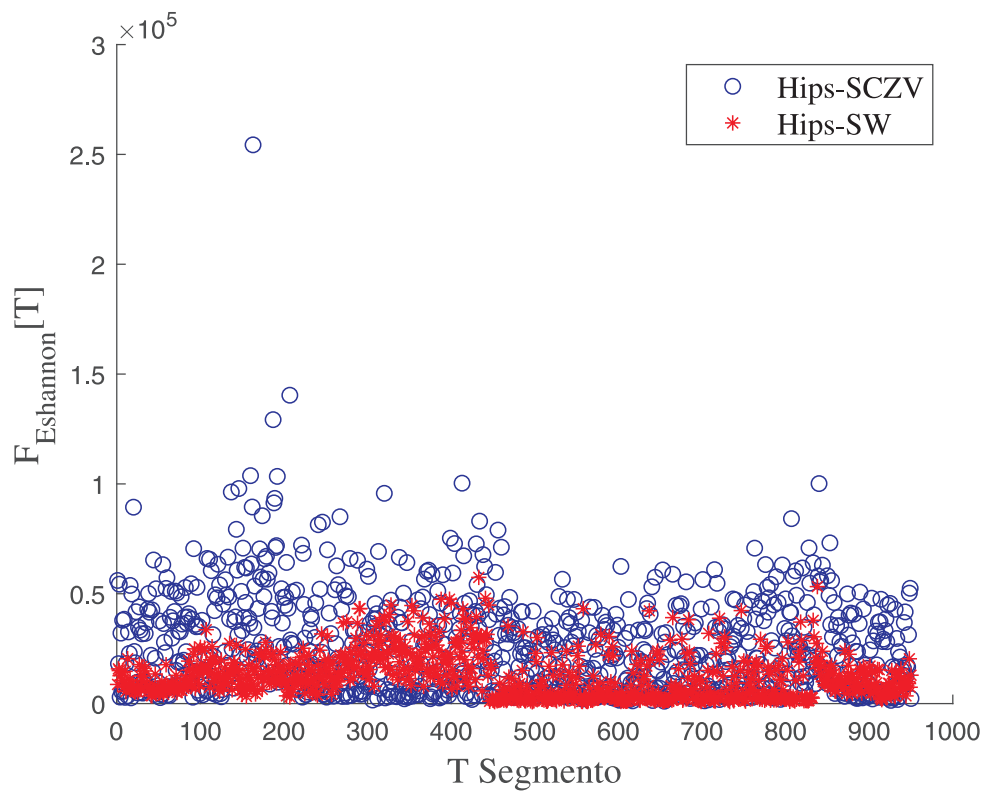
(b)

#### 4.4 Obtenção das Medidas de Entropia

Medidas de entropia também foram extraídas das distribuições tempo-frequência de cada canal geradas pela TCW, conforme procedimentos explicitados na seção 3.3. Quatro tipos de entropia foram obtidas: Entropia de Shannon (3.13), Entropia Log Energia (3.14), Entropia *Sure* (3.15) e Entropia Norma (3.16). Cada uma destas medidas de entropia constitui um atributo que também foram agregados por meio da equação (3.2). Dessa forma, obteve-se os seguintes índices por segmentos para as classes Hips-SCZV e Hips-SW:  $F_{E_{Shannon}}[T]$ ,  $F_{E_{LogEnergia}}[T]$ ,  $F_{E_{Norma}}[T]$  e  $F_{E_{Sure}}[T]$ .

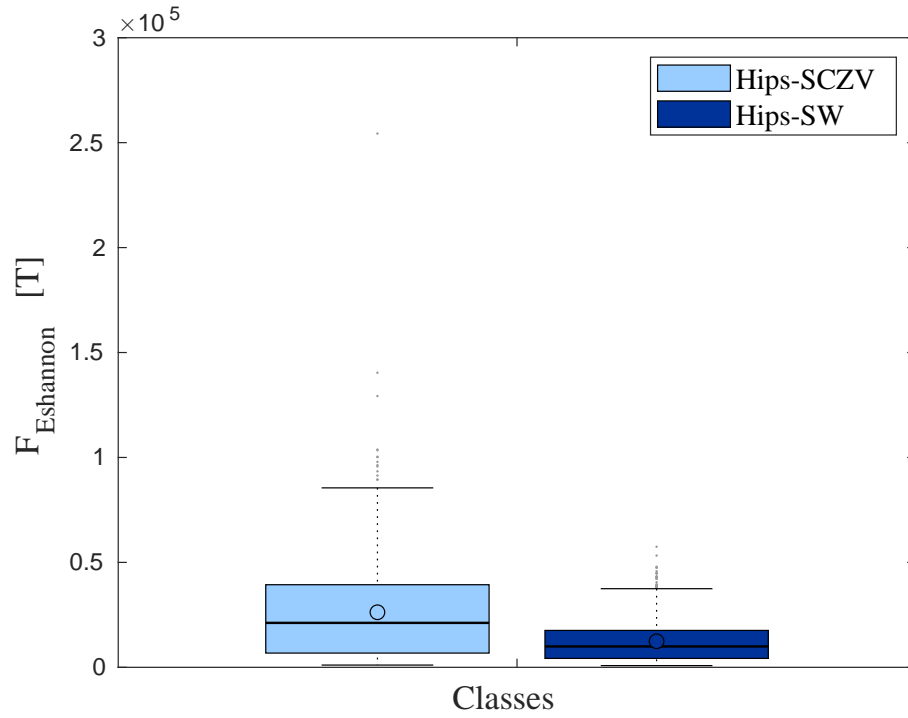
Apresenta-se a distribuição dos índices  $F_{E_{Shannon}}[T]$ ,  $F_{E_{LogEnergia}}[T]$ ,  $F_{E_{Norma}}[T]$  e  $F_{E_{Sure}}[T]$  das classes Hips-SCZV e Hips-SW, respectivamente, na Figura 37, Figura 38, Figura 39 e Figura 40.

Figura 37 – Distribuição dos índices  $F_{E_{Shannon}}[T]$



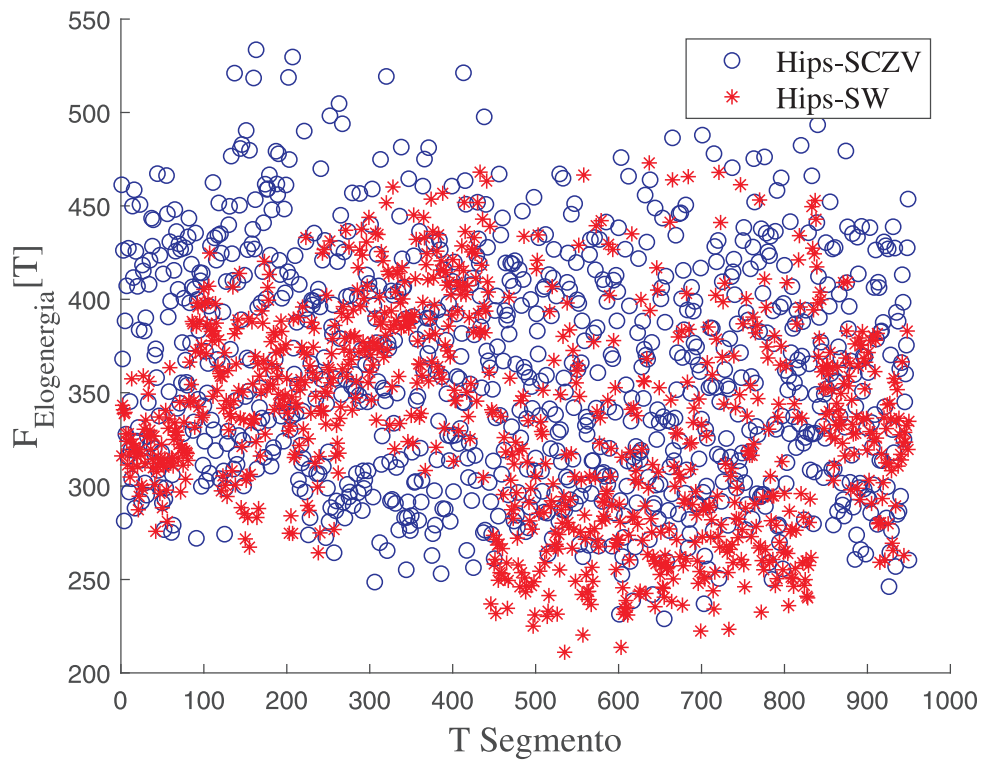
(a)





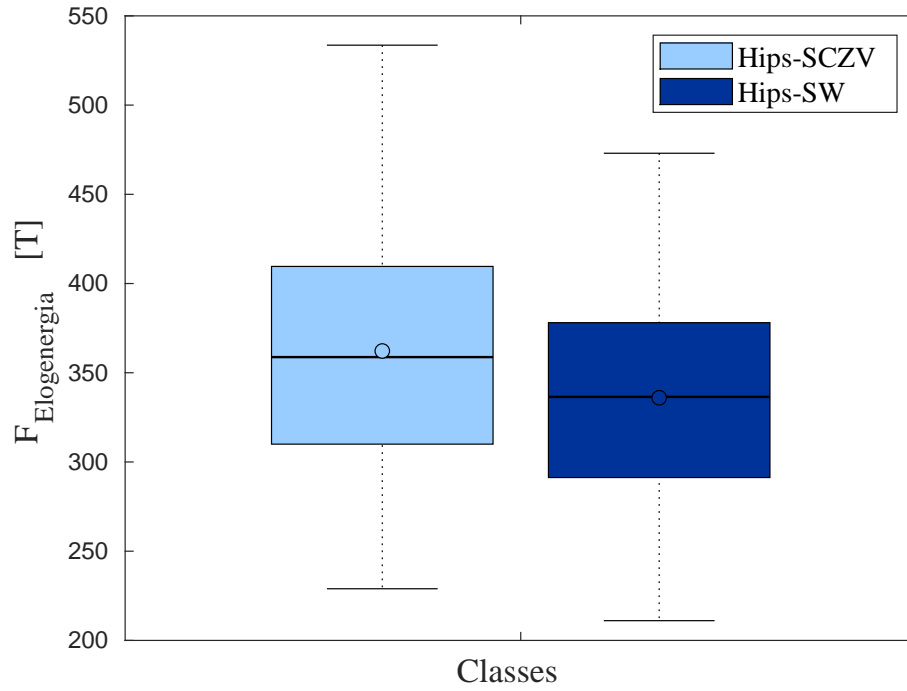
(b)

Figura 38 – Distribuição dos índices  $F_{ELogEnergia}$  [T]

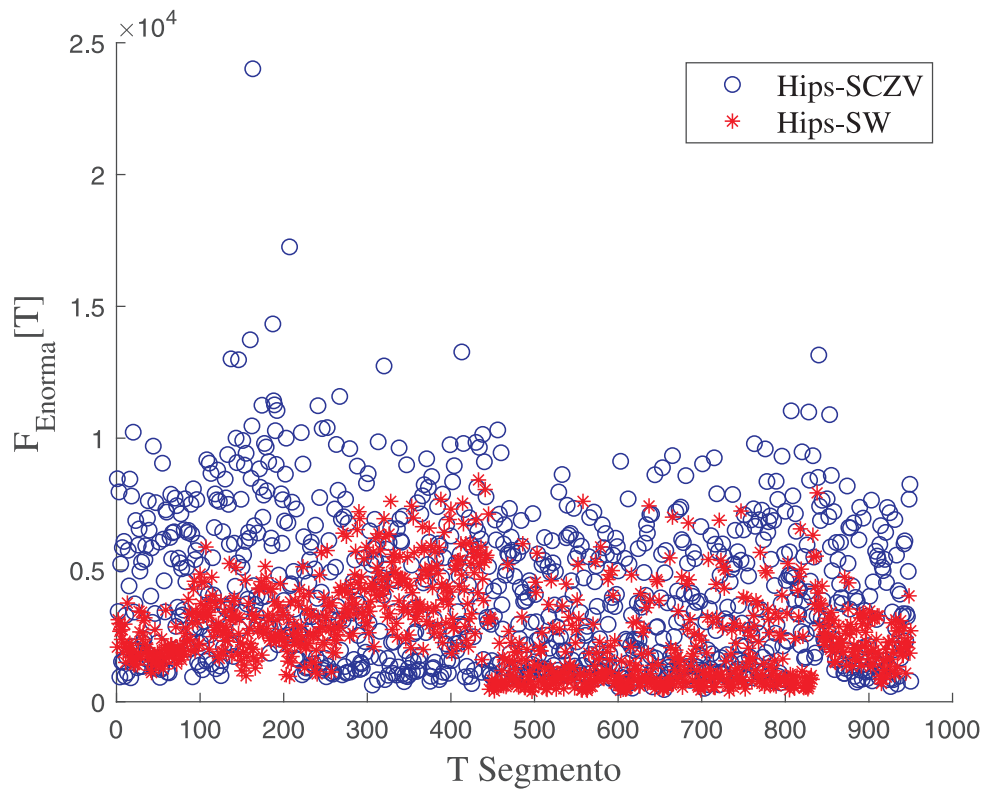


(a)

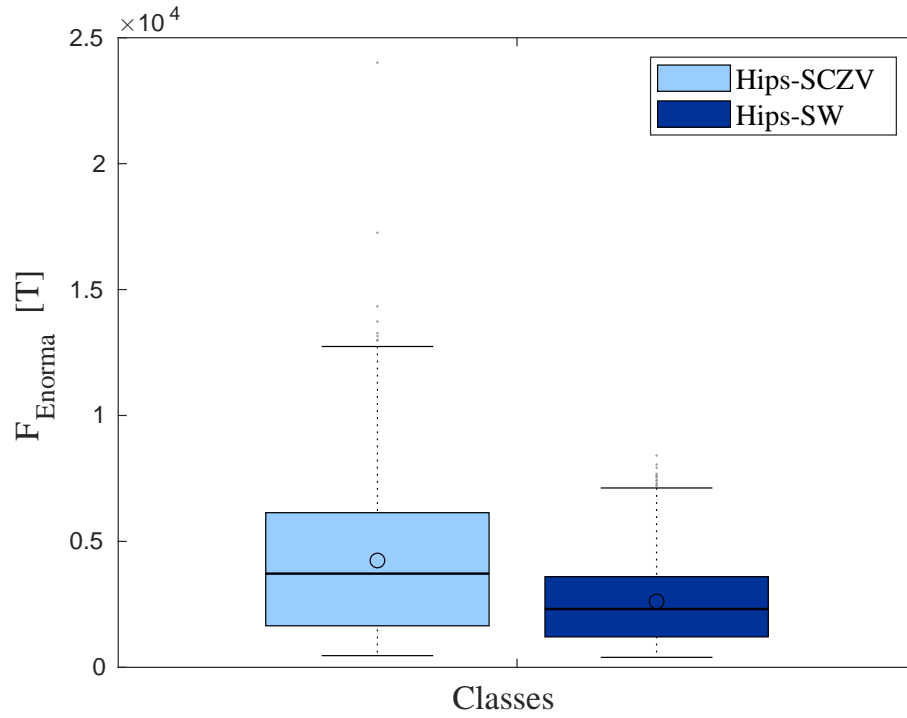




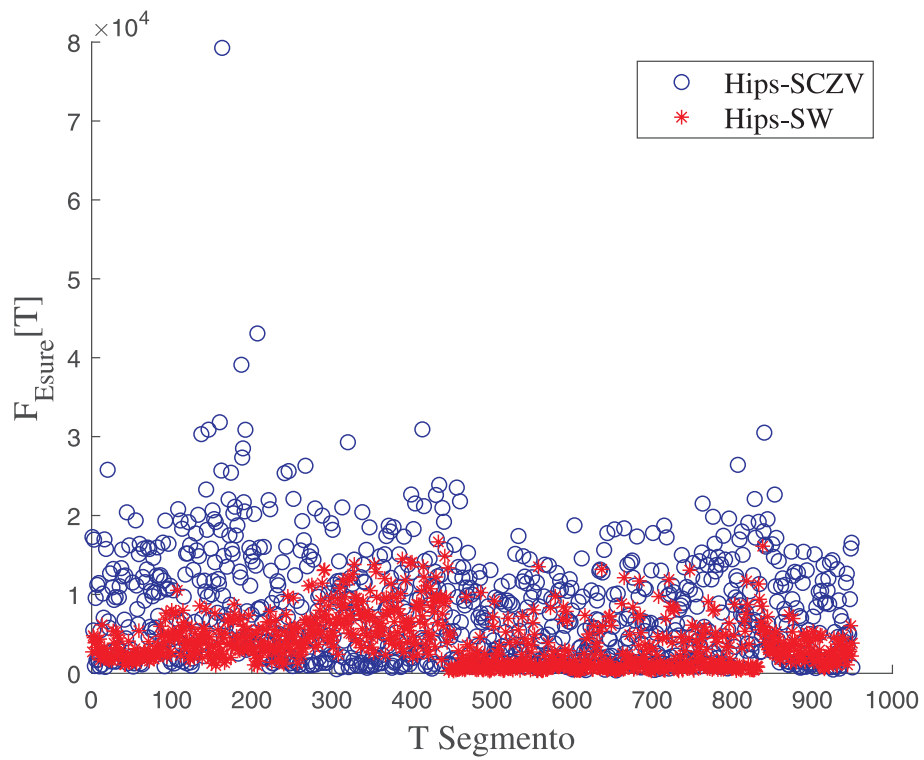
(b)

Figura 39 – Distribuição dos índices  $F_{ENorma} [T]$ 

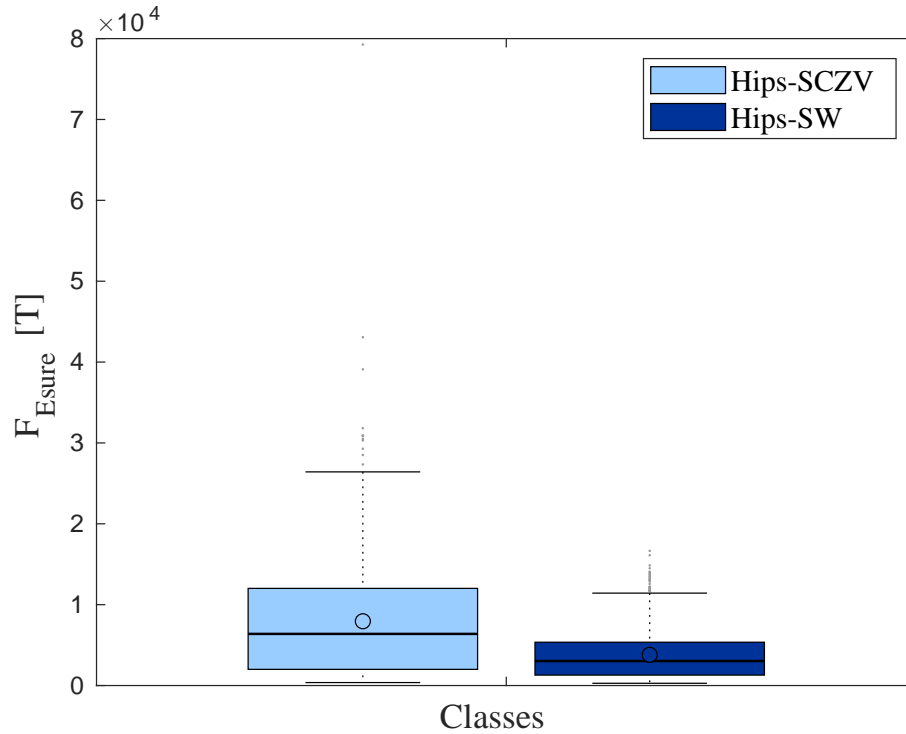
(a)



(b)

Figura 40 – Distribuição dos índices  $F_{ESure} [T]$ 

(a)



(b)

Conforme a metodologia proposta, as técnicas momentos conjuntos tempo-frequência e as medidas de entropia foram aplicadas nas distribuições de frequência de cada canal e posteriormente combinadas através do índice de integração espacial em nível de atributo, dado pela equação (3.2). Inicialmente, analisou-se a distribuição ao longo dos segmentos de cada índice de forma independente, como meio de avaliar o potencial de discriminação entre as classes Hips-SCZV e Hips-SW de cada índice.

Nota-se algumas características importantes na distribuição desses atributos quando comparam-se as duas classes, observada nas Figuras 33 a 40. Tanto para os índices  $F_{\mu(t,f)}[T]$ ,  $F_{\sigma^2(t,f)}[T]$ ,  $F_{\lambda(t,f)}[T]$  e  $F_{\kappa(t,f)}[T]$  quanto para os índices  $F_{E_{Shannon}}[T]$ ,  $F_{E_{LogEnergia}}[T]$ ,  $F_{E_{Norma}}[T]$  e  $F_{E_{Sure}}[T]$ , observa-se que a variabilidade na classe Hips-SCZV é maior em relação a variabilidade dos índice da classe Hips-SW. Além disso, verifica-se que não há sobreposição entre as medianas das duas classes para todos os índices analisados, permitindo que haja uma discriminação entre as classes, apesar da diferença entre as medianas dos dois grupos, para todos os índices avaliados, ser bem pequena.

Realizou-se dois testes de hipótese para a verificação da significância estatística dos índices dos momentos conjuntos e os índices das medidas de entropia. No primeiro teste, dado pelo Kolmogorov-Smirnov, foi averiguada a hipótese nula de que os dados provêm de uma distribuição normal. Neste teste, o resultado é 1 ( $h = 1$ ) se o teste rejeitar a hipótese nula em um nível de significância ( $p$ ) de 5%. O segundo teste realizado foi o teste de Mann-Whitney. Neste teste foi avaliado a hipótese nula de que os dados são oriundos de

amostras de distribuição contínuas com medianas iguais ao nível de significância ( $p$ ) de 5%. Neste teste, caso a hipótese nula seja rejeitada, o resultado será igual a 1 ( $h = 1$ ). Os resultados obtidos para a significância estatística de todos os índices nos dois testes são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Significância estatística dos índices momentos conjuntos e medidas de entropia

| Teste de Hipótese    | Teste Kolmogorov- Smirnov |            | Teste Mann-Whitney |            |
|----------------------|---------------------------|------------|--------------------|------------|
|                      | $h$                       | $p$        | $h$                | $p$        |
| $F_{\mu(t,f)}$       | 1                         | 1,5333E-06 | 1                  | 2,530E-02  |
| $F_{\sigma^2(t,f)}$  | 1                         | 1,9566E-06 | 1                  | 6,2513E-05 |
| $F_{\lambda(t,f)}$   | 1                         | 2,6210E-07 | 1                  | 1,7846E-07 |
| $F_{\kappa(t,f)}$    | 1                         | 9,1151E-08 | 1                  | 1,8037E-09 |
| $F_{E_{LogEnergia}}$ | 1                         | 9,4913E-15 | 1                  | 6,2568E-18 |
| $F_{E_{Norma}}$      | 1                         | 3,8451E-35 | 1                  | 1,1590E-36 |
| $F_{E_{Shannon}}$    | 1                         | 1,7596E-47 | 1                  | 2,3732E-47 |
| $F_{E_{Sure}}$       | 1                         | 3,7669E-45 | 1                  | 1,0592E-45 |

De acordo com os resultados dos testes de hipóteses realizados e apresentados na Tabela 1, verifica-se que todos os índices obtidos possuem significância estatística e revelam diferenças entre os segmentos de Hips-SCZV e Hips-SW, sendo, portanto, atributos relevantes para compor o vetor de características.

Para se ter uma ideia de como o vetor de atributos formados pelos índices de integração composto pelos momentos conjuntos e medidas de entropia relacionam as classes Hips-SCZV e Hips-SW utilizou-se o algoritmo t-SNE.

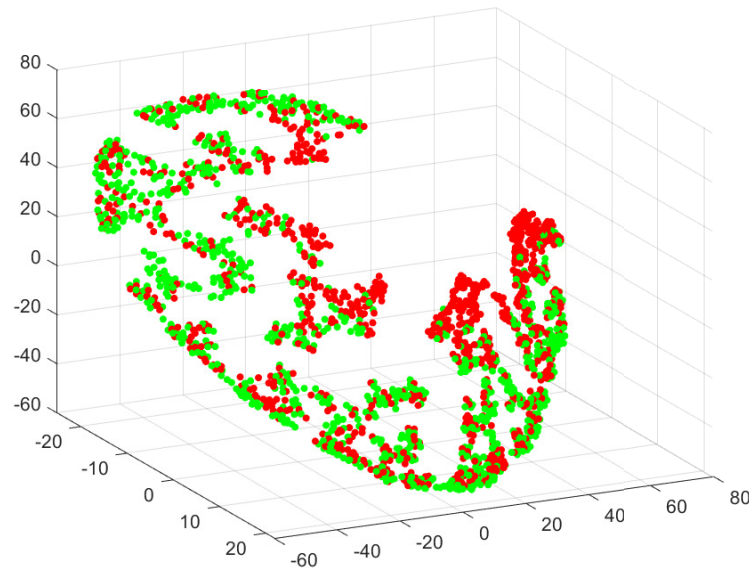
O t-SNE (*t-distributed Stochastic Neighbor Embedding*) é um algoritmo de redução de dimensionalidade cujo objetivo é permitir a visualização de dados de alta dimensão. A ideia do algoritmo é incorporar pontos de alta dimensão em dimensões mais baixas de uma forma que respeite as semelhanças entre pontos. Os pontos próximos no espaço de alta dimensão correspondem a pontos próximos incorporados em baixa dimensão, e os pontos distantes no espaço de alta dimensão correspondem a pontos distantes incorporados em baixa dimensão.

Apresenta-se na Figura 41 a visualização no espaço tridimensional dos vetores de atributos de 8 dimensões que caracterizam as classes Hips-SCZV e Hips-SW através do algoritmo t-SNE.

Conforme observado na Figura 41, mesmo com as classes representadas por um vetor de 8 dimensões, ainda não é possível uma separação linear das classes, o que indica que métodos de discriminação não lineares podem auxiliar na classificação entre os segmentos Hips-SCZV e Hips-SW utilizando estes conjuntos de atributos.

O papel dos classificadores na metodologia proposta é revelar o contraste da morfologia do padrão de hipsarritmia do sinal EEG que se apresenta em duas síndromes infantis através das características extraídas. A análise das métricas obtidas por cada

Figura 41 – Visualização das classes Hips-SCZV e Hips-SW pelo algoritmo t-SNE



Fonte: o autor. Visualização em um espaço tridimensional de como estariam distribuídas as classes Hips-SCZV e Hips-SW em um espaço de 8 dimensões representadas pelo vetor de atributos contendo os índices de integração composto pelos momentos conjuntos e medidas de entropia. Os pontos no espaço 3D em vermelho representam os vetores de atributos da classe Hips-SCZV e os pontos em verde representam os vetores de atributos da classe Hips-SW.

classificador é crucial para determinar qual dos algoritmos de aprendizado de máquina melhor discrimina os dois tipos de segmentos. Então, analisou-se o desempenho de diferentes métodos de aprendizagem de máquina para a classificação do sinal de EEG Hips-SCZV e Hips-SW: SVM, DA, K-NN, DT, ANN. Utilizou-se o método de validação cruzada *k-fold* e o método de validação cruzada *leave-one-patient-out* ( $k = 5$ ) usando como entrada o vetor com 8 características, composto pelos quatro índices de momento conjunto e os quatro índices de medidas de entropia.

Selecionou-se os valores dos hiper-parâmetros dos classificadores utilizados, para ambos métodos de validação cruzada, baseado na otimização Bayesiana. Estes valores foram especificados conforme Tabela 2

Os resultados médios de acurácia, sensibilidade, especificidade, área sob curva (AUC) ROC, coeficiente Cohen's Kappa ( $\kappa$ ) e o coeficiente de correlação de Matthews (CCM) obtidos a partir dos métodos de validação cruzada *leave-one-patient-out* e *k-fold* para SVM, Discriminant Analysis, K-NN, Decision Tree e ANN são apresentados, respectivamente, na Tabela 3 e Tabela 4. O primeiro método é largamente utilizado em pesquisas prévias que analisam o sinal de EEG; já o segundo, vem ganhando destaque por se aproximar mais

Tabela 2 – Hiper-parâmetros dos classificadores utilizados durante as simulações

| Classificador                | Faixa de busca do hiper-parâmetro   | Hiper-parâmetros otimizados: k-fold   | Hiper-parâmetros otimizados: leave-one-patient-out  |
|------------------------------|---|---|---|
| <i>Decision Tree</i>         | Número máximo de divisões: 1-1899<br>Critério de divisão : Gini's diversity index, Maximum deviance reduction   | Número máximo de divisões: 31<br>Critério de divisão: Gini's diversity index                                | Número máximo de divisões: 322<br>Critério de divisão: Maximum deviance reduction   |
| <i>Discriminant Analysis</i> | Tipo de Discriminante: Linear, Quadrático, Diagonal Linear, Diagonal Quadrático<br>Método Multiclasse: One-vs-All, One-vs-One<br>Nível de restrição da caixa: 0.001-1000  | Tipo de Discriminante: Quadrático<br>Método multiclasse: One-vs-All<br>Nível de restrição da caixa: 12.8883 | Tipo de Discriminante: Quadrático<br>Método multiclasse: One-vs-One<br>Nível de restrição da caixa: 605.3497                                |
| <i>SVM</i>                   | Escala do Kernel: 0.001-1000<br>Função Kernel: Gaussiana, Linear, Quadrática, Cúbica<br>Número de vizinhos: 1-950   | Escala do Kernel: 1<br>Função Kernel: Cúbica<br>Número de vizinhos: 29                                      | Escala do Kernel: 6.407<br>Função Kernel: Gaussiana<br>Número de vizinhos: 245  |
| <i>k-NN</i>                  | Métrica de distância: City block, Chebyshev, Correlation, Cosine, Euclidean, Hamming, Jaccard, Mahalanobis, Minkowski(cubic), Spearman<br>Peso da distância: Equal, Inverse, Squared inverse<br>Número de camadas conectadas: 1-3 | Métrica de distância: City block<br>Peso da distância: Squared inverse<br>Número de camadas conectadas: 1   | Métrica de distância: Cosine<br>Peso da distância: Inverse<br>Número de camadas conectadas: 2   |
| <i>ANN</i>                   | Função de Ativação: ReLU, Tanh, Sigmoid<br>Força de regularização(lambda): 5.2632e-9 - 52.6316<br>Número de neurônios 1ªcamada: 1-300<br>Número de neurônios 2ªcamada: 1-300<br>Número de neurônios 3ªcamada: 1-300               | Função de Ativação: ReLU<br>Força de Regularização (lambda): 0<br>Número de neurônios 1ªcamada: 8           | Função de Ativação: Tanh<br>Força de Regularização (lambda): 0.013185<br>Número de neurônios 1ªcamada: 4<br>Número de neurônios 2ªcamada: 1 |

das situações clínicas e por diminuir uma avaliação excessivamente otimista dos resultados dos classificadores. Para implementação da validação cruzada *leave-one-patient-out*, para cada iteração, todas as características por segmento de 3 pacientes de cada classe foram deixadas de fora do conjunto de treino e incluídas no conjunto de teste. Observa-se na Tabela 5 o resultado do desvio padrão resultante entre as acurácias obtidas em cada interação durante o processo de treinamento dos classificadores.

Tabela 3 – Resultado das métricas para os algoritmos de aprendizado de máquina utilizando o método de validação cruzada *leave-one-patient-out*

| Classifier                | Accuracy (%) | Sensitivity(%) | Specificity(%) | Kappa  | MCC    | ROC_AUC |
|---------------------------|--------------|----------------|----------------|--------|--------|---------|
| Decision Tree             | 68,72        | 69,16          | 68,30          | 0,3744 | 0,3745 | 0,75    |
| Discriminant Analysis     | 72,15        | 84,40          | 66,33          | 0,4429 | 0,476  | 0,78    |
| k-Nearest-Neighbors       | 67,58        | 69,74          | 65,84          | 0,3516 | 0,3537 | 0,76    |
| Artificial Neural Network | 78,08        | 85,55          | 73,21          | 0,5616 | 0,5745 | 0,89    |
| Support Vector Machine    | 77,81        | 85,37          | 72,91          | 0,5562 | 0,5693 | 0,89    |

Tabela 4 – Resultado das métricas para os algoritmos de aprendizado de máquina utilizando o método de validação cruzada *k-fold*

| Classifier                | Accuracy (%) | Sensitivity (%) | Specificity (%) | Kappa  | MCC    | ROC_AUC |
|---------------------------|--------------|-----------------|-----------------|--------|--------|---------|
| Decision Tree             | 74,42        | 71,05           | 77,79           | 0,4884 | 0,4895 | 0,80    |
| Discriminant Analysis     | 73,11        | 52,42           | 93,79           | 0,4621 | 0,5076 | 0,80    |
| k-Nearest-Neighbors       | 74,00        | 66,32           | 81,68           | 0,480  | 0,4858 | 0,83    |
| Artificial Neural Network | 82,32        | 80,53           | 84,11           | 0,6463 | 0,6467 | 0,91    |
| Support Vector Machine    | 81,05        | 76,42           | 85,68           | 0,6211 | 0,6237 | 0,91    |

Tabela 5 – Desvio padrão resultante do processo de validação cruzada

| Classificador             | Desvio Padrão |                              |
|---------------------------|---------------|------------------------------|
|                           | <i>k-fold</i> | <i>leave-one-patient-out</i> |
| Decision Tree             | 0,015707      | 0,045342                     |
| Discriminant Analysis     | 0,024774      | 0,073451                     |
| k-Nearest-Neighbors       | 0,022662      | 0,071256                     |
| Artificial Neural Network | 0,021454      | 0,031267                     |
| Support Vector Machine    | 0,017114      | 0,028675                     |

O algoritmo *Artificial Neural Network* apresentou para este método 82.32% de acurácia, 80.53% de sensibilidade e 84.11% de especificidade, todos eles, acima de 80%, sem grandes desproporções entre as métricas. Estes resultados apresentados. Estes resultados apresentados pela *Artificial Neural Network* contrastam com os resultados obtidos para o algoritmo de aprendizagem de máquina *Discriminant Analysis*, por exemplo. Para este classificador, uma desproporção entre as métricas de sensibilidade e de especificidade

é observada. *Discriminant Analysis* resultou em 52,42% de sensibilidade e 93,79% de especificidade. Assim, este algoritmo não tem uma resposta desejável, uma vez que é bom em identificar segmentos hips-zvcs, mas classifica erroneamente muitos segmentos hips-zvcs.

Quando analisa-se os resultados dos classificadores utilizando o método LOPOCV através da Tabela 3, verifica-se que houve uma diminuição nos valores das métricas. Porém, a ANN ainda apresentou os melhores resultados em relação aos demais classificadores. A ANN apresentou para este método 78,08% de acurácia, 85,55% de sensibilidade e 73,21% de especificidade, mantendo uma proporção entre as métricas. Para este método, observa-se a desproporção entre a métrica sensibilidade e especificidade para o classificador *Discriminant Analysis* que obteve 84,40% e 66,33% de sensibilidade e especificidade, respectivamente.

Através dos resultados visualizados na Tabela 4, os algoritmos SVM e ANN apresentam uma excelente acurácia de classificação pelo critério AUC, apresentando AUC = 0,91 no método k-foldCV. Utilizando-se o método LOPOCV, ambos os classificadores atingiram o valor de AUC = 0,89; valor um pouco inferior, porém que ainda se encontra na mesma faixa de desempenho de classificação anterior. A maioria dos classificadores foram considerados por este critério como tendo uma boa acurácia de classificação em ambos os métodos de validação.

Os valores obtidos para o coeficiente  $\kappa$  e o coeficiente de correlação de Matthews (CCM) foram bem similares entre si para todos os classificadores analisados em ambos os métodos de validação. Observa-se que houve uma diminuição dos valores dos coeficientes no método LOPOCV em relação ao k-foldCV. O ANN foi o classificador com melhores coeficientes de correlação. O valor do coeficiente  $\kappa$  alcançado pela ANN foi de 0.5616 e 0.6463 para o método LOPOCV e k-foldCV, respectivamente. Já o resultado do CCM alcançado pela ANN foi de 0.5745 e 0.6467 para o método LOPOCV e k-foldCV, respectivamente. Estes resultados demonstram que há um grau moderado a substancial de correlação entre os verdadeiros valores e os valores previstos pelo classificador, conforme escala apresentada em (LANDIS; KOCH, 1977).

Conforme pode ser observado no banco de dados que constitui esta pesquisa, existe uma diferença de idade entre os integrantes dos dois grupos em análise. Esta característica poderia ser um marcador no desempenho de classificação dos algoritmos. Entretanto, não encontrou-se relatos de que exista mudança no padrão de hipsarritmia relacionado a idade, no intervalo que estudado. Em (HUGHES; RECHITSKY; DAABOUL, 1997), verifica-se um estudo da relação do padrão de hipsarritmia com a idade. Neste artigo, os autores estudam a duração do padrão de hipsarritmia ao longo de meses e de anos de idade dos pacientes. Os autores não relataram mudanças no primeiro ano de vida.

Portanto, analisando todas estas variáveis em ambos métodos de validação, conclui-se que a ANN sobressaiu-se em relação a todas as métricas avaliadas, sendo assim, definido



como o classificador na discriminação entre os segmentos do padrão de hipsarritmia com SCZV e SW, revelando de forma fiável as diferenças existentes entre este padrão nas duas síndromes. No entanto, os resultados do método *leave-one-patient-out cross validation* foram considerados mais fidedignos, diminuindo uma avaliação excessivamente optimista dos resultados, uma vez que este método permite que nenhum segmento do mesmo paciente faça parte tanto do conjunto de treinamento como do conjunto de teste ao mesmo tempo. Assim, as métricas alcançadas pela ANN utilizando o método *leave-one-patient-out cross-validation* são as resultantes para esta metodologia.

## 5 CONCLUSÕES

Diante dos aspectos apresentados e resultados, considera-se adequada a estratégia metodológica adotada para o desenvolvimento da análise e diferenciação, no domínio tempo-frequência, entre o padrão de hipsarritmia dada na microcefalia causada pelo Zika vírus e o padrão de hipsarritmia oriunda da Síndrome de West.

A apresentação da justificativa e do referencial bibliográfico demonstra a relevância e originalidade da pesquisa, em que técnicas de processamento digital de sinais baseadas na análise tempo-frequência e aprendizado de máquinas são aplicados a um banco de dados de sinais de EEG de pacientes maranhenses em tratamento na instituição governamental Casa de Apoio Ninar para a descrição do padrão caótico de hipsarritmia, presente em crianças com Síndrome de West e mais recentemente detectado em crianças nascidas com microcefalia em decorrência do Zika vírus.

Os resultados deste trabalho proporcionarão um melhor prognóstico para estas crianças, uma vez que estudos mais aprofundados nas características específicas da SCZV, como o estudo inicial da análise do padrão de hipsarritmia entre essas duas síndromes realizada por este trabalho, podem instigar pesquisas de novas medicações e tratamentos que melhorem a qualidade de vida das crianças com SCZV, uma vez que os resultados obtidos pelo método desenvolvido levam a uma diferenciação entre esse padrão na SCZV daqueles apresentados por pacientes diagnosticados com SW.

As principais contribuições deste trabalho podem ser pontuadas a seguir: 1. Abordagem original sobre a caracterização e discriminação do padrão de hipsarritmia, presente no sinal EEG na SW e SCZV; 2. A TCW revela as peculiaridades do perfil de distribuição de energia dos segmentos hipsarrítmico do EEG no domínio tempo-frequência; 3. Apenas 8 características extraídas da TCW - quatro momentos conjuntos e quatro medidas de entropia - representam os segmentos do padrão de hipsarritmia com SCZV e SW; 4. ANN alcançou os melhores resultados de classificação, revelando de forma fiável as diferenças entre os padrões de hipsarritmia nas duas síndromes. validadas por meio da abordagem *leave-one-patient-out*; 5. Os resultados demonstram uma oportunidade para novas pesquisas relacionadas as especificidades da SCZV, tal como o padrão hipsarritmia, onde novas medicações e tratamentos mais efetivos podem ser propostos para melhorar a qualidade de vida das crianças com SCZV.

Ao longo da execução da metodologia proposta, diversas simulações foram conduzidas durante cada uma das etapas delineadas no diagrama esquemático da metodologia demonstrada na Figura 21. Estas simulações permitiram a definição dos parâmetros adotados para apresentação dos resultados alcançados por este trabalho.

A representação do padrão de hipsarritmia de ambas as síndromes foi dada através de um vetor de característica de 8-dimensões, composto pelos índices dos momentos conjuntos tempo-frequência e das medidas de entropia extraídas da distribuição de energia tempo-frequência obtida a partir do TCW. Discutiui-se o resultado da classificação dos algoritmos através da comparação entre dois métodos de validação cruzada: *k-fold* e *leave-one-patient-out*. O desempenho de 5 algoritmos de aprendizagem de máquina foram avaliados em cada um dos métodos de validação por meio de seis métricas. Por fim, o classificador ANN alcançou discriminação entre os segmentos Hips-SCZV e Hips-SW 78,08% de acurácia, 85,55% de sensibilidade, 73,21% de especificidade,  $AUC = 0,89$ ,  $\kappa = 0,5616$ , e  $MCC = 0,5745$  para o método de validação cruzada *leave-one-patient-out*, resultados finais adotados por este trabalho até o momento.

Diante das etapas executadas até o momento, têm-se como trabalhos futuros a comparação entre a Transformada Contínua Wavelet e a Transformada Cosseno na obtenção da distribuição tempo-frequência do sinal de EEG. Propõe-se também o estudo de outras técnicas de extração de características relacionadas à distribuição tempo-frequência do sinal de EEG que permitam elevar o desempenho dos classificadores. Além disso, a aplicação de algoritmos de aprendizagem profunda serão avaliados no processo de extração de características e classificação dos padrões de hipsarritmia em análise.

Os resultados deste trabalho já obteve duas publicações: a primeira, em 24 de setembro de 2020 pela revista Elsevier *Computers in Biology and Medicine*, Qualis A2 Engenharia IV e Fator de impacto 4.589, intitulado *Classification of the Interictal State with Hypsarrhythmia from Zika Virus Congenital Syndrome and of the Ictal State from Epilepsy in Childhood Without Hypsarrhythmia in EEGs Using Entropy Measures* - <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.104014>. A segunda publicação foi em 5 de maio de 2022 na revista *Scientific Reports - Nature*, Qualis A2 Engenharia IV e Fator de impacto 5.134.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, T. T.; NOVAIS, M. C. M.; GUIMARÃES, I. C. B. Crianças com microcefalia associada a infecção congênita pelo vírus zika: características clínicas e epidemiológicas num hospital terciário. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 15, n. 3, p. 426–433, 2016. Citado na página 41.
- ACHARYA, U. R. et al. Application of entropies for automated diagnosis of epilepsy using eeg signals: A review. *Knowledge-Based Systems*, v. 88, p. 85–96, 2015. Citado na página 54.
- ADHIKARI, S.; GAUTAM, D. Outcome of west syndrome: A critical review. *Journal of Pediatric Epilepsy*, Georg Thieme Verlag KG, v. 9, n. 01, p. 001–006, 2020. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 35.
- AGRAWAL, T. *Hyperparameter Optimization in Machine Learning: Make Your Machine Learning and Deep Learning Models More Efficient*. [S.l.]: Springer, 2021. Citado na página 69.
- AHA, D. W.; KIBLER, D.; ALBERT, M. K. Instance-based learning algorithms. *Machine learning*, v. 6, n. 1, p. 37–66, 1991. Citado na página 57.
- ALPAYDIN, E. *Introduction to machine learning*. [S.l.]: MIT press, 2020. Citado 2 vezes nas páginas 55 e 57.
- ALTURKI, F. A. et al. Common spatial pattern technique with eeg signals for diagnosis of autism and epilepsy disorders. *IEEE Access*, v. 9, p. 24334–24349, 2021. Citado na página 64.
- ALVES, L. V. et al. Crises epilépticas em crianças com síndrome congênita do zika vírus. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, SciELO Brasil, v. 16, p. S27–S31, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 18.
- ALVES, L. V. et al. Congenital zika syndrome and infantile spasms: case series study. *Journal of child neurology*, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 33, n. 10, p. 664–666, 2018. Citado na página 18.
- AMADOR, J. B. et al. West syndrome in children with congenital zika virus infection. *The Pediatric infectious disease journal*, LWW, v. 40, n. 12, p. 1108–1110, 2021. Citado na página 18.
- ANDINO, S. G. et al. Measuring the complexity of time series: an application to neurophysiological signals. *Human brain mapping*, Wiley Online Library, v. 11, n. 1, p. 46–57, 2000. Citado na página 54.
- ARAUJO, A. Q.; SILVA, M. T. T.; ARAUJO, A. P. Zika virus-associated neurological disorders: a review. *Brain*, Oxford University Press, v. 139, n. 8, p. 2122–2130, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 41.
- ARUNKUMAR, N. et al. Classification of focal and non focal eeg using entropies. *Pattern Recognition Letters*, v. 94, p. 112 – 117, 2017. ISSN 0167-8655. Citado na página 54.

BAJAJ, V.; PACHORI, R. B. Automatic classification of sleep stages based on the time-frequency image of eeg signals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 112, n. 3, p. 320–328, 2013. ISSN 0169-2607. Citado na página 87.

BATTINENI, G.; CHINTALAPUDI, N.; AMENTA, F. Machine learning in medicine: Performance calculation of dementia prediction by support vector machines (svm). *Informatics in Medicine Unlocked*, v. 16, p. 100–200, 2019. Citado na página 56.

BECKHAM, J. D. et al. Zika virus as an emerging global pathogen: neurological complications of zika virus. *JAMA neurology*, American Medical Association, v. 73, n. 7, p. 875–879, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 41.

BEIN, B. Entropy. *Best Practice Research Clinical Anaesthesiology*, v. 20, n. 1, p. 101–109, 2006. ISSN 1521-6896. Monitoring Consciousness. Citado na página 54.

BEN-NAIM, A. *A Farewell to Entropy: Statistical Thermodynamics Based on Information*. [S.l.]: World Scientific, 2008. Citado na página 52.

BENATTI, C.; FOSCHI, F.; CAVAZZUTI, G. Affective respiratory spasms in the infantile age: neurological and electroencephalographic aspects. i. *Rivista sperimentale di freniatria e medicina legale delle alienazioni mentali*, v. 90, n. 6, p. 1517, 1966. Citado na página 20.

BHATTACHARJEE, S. et al. A survey on comparison analysis between eeg signal and mri for brain stroke detection. In: *Emerging Technologies in Data Mining and Information Security*. [S.l.]: Springer, 2019. p. 377–382. Citado 4 vezes nas páginas 26, 27, 28 e 29.

BOASHASH, B. *Time Frequency Analysis*. [S.l.]: Elsevier Science, 2003. ISBN 9780080543055. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 46.

BOASHASH, B. *Time-frequency signal analysis and processing: a comprehensive reference*. [S.l.]: Academic Press, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 44.

BOROWSKA, M. Entropy-based algorithms in the analysis of biomedical signals. *Studies in Logic, Grammar and Rhetoric*, De Gruyter Open, v. 43, n. 1, p. 21–32, 2015. Citado na página 54.

BOSER, B. E.; GUYON, I. M.; VAPNIK, V. N. A training algorithm for optimal margin classifiers. In: *Proceedings of the fifth annual workshop on Computational learning theory*. [S.l.: s.n.], 1992. p. 144–152. Citado na página 56.

BRASIL. *Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus zika*. Brasília. 2015. Disponível em: <<<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia---Protocolo-de-vigil--ncia-e-resposta---vers--o-1----09dez2015-8h.pdf>>>. Citado na página 40.

BURIRO, A. B. et al. Classification of alcoholic eeg signals using wavelet scattering transform-based features. *Computers in Biology and Medicine*, v. 139, p. 104969, 2021. ISSN 0010-4825. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482521007630>>. Citado na página 61.

CABRAL, C. M. et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de sergipe, 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, SciELO Public Health, v. 26, p. 245–254, 2017. Citado na página 41.

- CAMPESATO, O. *Artificial intelligence, machine learning, and deep learning*. [S.l.]: Mercury Learning and Information, 2020. Citado na página 69.
- CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika virus outbreak, bahia, brazil. *Emerging infectious diseases*, Centers for Disease Control and Prevention, v. 21, n. 10, p. 1885, 2015. Citado na página 41.
- CARVALHO, M. D. C. G. et al. Sleep eeg patterns in infants with congenital zika virus syndrome. *Clinical Neurophysiology*, Elsevier, v. 128, n. 1, p. 204–214, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 41.
- CASSON, A. J. et al. Wearable electroencephalography. *IEEE engineering in medicine and biology magazine*, IEEE, v. 29, n. 3, p. 44–56, 2010. Citado na página 30.
- CHAO, D. H.-C.; TAYLOR, F. M.; DRUCKMAN, R. Massive spasms. *The Journal of pediatrics*, Elsevier, v. 50, n. 6, p. 670–678, 1957. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 20.
- CLAUSIUS, R. J. E. *On the motive power of heat, and on the laws which can be deduced from it for the theory of heat*. [S.l.: s.n.], 1960. Citado na página 52.
- COLE, C. Calculating the information content of an information process for a domain expert using shannon's mathematical theory of communication: a preliminary analysis. *Information processing & management*, Elsevier, v. 33, n. 6, p. 715–726, 1997. Citado na página 52.
- CONCEIÇÃO, P. O. d. d. et al. Padrões eletroencefalográficos de vigília e sono em crianças com infecção congênita confirmada ou provável pelo vírus zika: análise por faixa etária dos três primeiros anos de vida. Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, 2019. Citado 3 vezes nas páginas 17, 22 e 41.
- CORTES, C.; VAPNIK, V. Support-vector networks. *Mach Learn*, v. 20, p. 273–297, 1995. Citado na página 56.
- CRISTIANINI, N.; SHAW-TAYLOR, J. et al. *An introduction to support vector machines and other kernel-based learning methods*. [S.l.]: Cambridge university press, 2000. Citado na página 56.
- DAVIDSON, K. L.; LOUGHLIN, P. J. Instantaneous spectral moments. *Journal of the Franklin Institute*, v. 337, n. 4, p. 421–436, 2000. ISSN 0016-0032. Citado na página 51.
- DAVIDSON, R. J.; JACKSON, D. C.; LARSON, C. L. *Human electroencephalography*. Cambridge University Press, 2000. Citado na página 30.
- DEBNATH, L. *Wavelets and Signal Processing*. Birkhäuser Boston, 2012. (Applied and Numerical Harmonic Analysis). ISBN 9781461200253. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=oPf2BwAAQBAJ>>. Citado 3 vezes nas páginas 48, 50 e 51.
- DULAC, O. What is west syndrome? *Brain and Development*, Elsevier, v. 23, n. 7, p. 447–452, 2001. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 35.
- DULAC, O.; TUXHORN, I. Infantile spasms and west syndrome. *Epileptic Syndrome in Infancy, Childhood and Adolescence*, John Libbey Eurotext Montrouge, France, p. 53–72, 2005. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 36.

D'ALONZO, R. et al. West syndrome: a review and guide for paediatricians. *Clinical drug investigation*, Springer, v. 38, n. 2, p. 113–124, 2018. Citado na página 35.

EICKMANN, S. H. et al. Síndrome da infecção congênita pelo vírus zika. *Cadernos de Saúde Pública*, SciELO Public Health, v. 32, p. e00047716, 2016. Citado na página 18.

ENGEL, J. *Seizures and Epilepsy*. OUP USA, 2013. (Contemporary Neurology Series). ISBN 9780195328547. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=5PgjmjugIX8C>>. Citado na página 16.

FARID, D. M. et al. Hybrid decision tree and naïve bayes classifiers for multi-class classification tasks. *Expert Systems with Applications*, v. 41, n. 4, Part 2, p. 1937 – 1946, 2014. ISSN 0957-4174. Citado na página 58.

FISCH, A. M.; OLIVEIRA, C.; FERNANDES, I. Contribuição ao estudo da hipsarritmia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, SciELO Brasil, v. 24, n. 1, p. 15–27, 1966. Citado na página 17.

FISHER, R. A. The use of multiple measurements in taxonomic problems. *Annals of Eugenics*, v. 7, n. 2, p. 179–188, 1936. Citado na página 55.

FISHER, R. S. et al. Ilae official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, Wiley Online Library, v. 55, n. 4, p. 475–482, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 32.

FISHER, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: Position paper of the ilae commission for classification and terminology. *Epilepsia*, Wiley Online Library, v. 58, n. 4, p. 522–530, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 32, 33 e 34.

FLANDRIN, P. *Explorations in Time-Frequency Analysis*. [S.l.]: Cambridge University Press, 2018. ISBN 9781108421027. Citado na página 42.

GEERTS, A. *Detection of interictal epileptiform discharge in EEG*. Dissertação (Mestrado) — University of Twente, 2012. Citado na página 26.

GIBBS, E. L.; FLEMING, M. M.; GIBBS, F. A. Diagnosis and prognosis of hypsarhythmia and infantile spasms. *Pediatrics*, Am Acad Pediatrics, v. 13, n. 1, p. 66–73, 1954. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 20.

GIBBS, F. A.; GIBBS, E. L. Atlas of electroencephalography. FA Gibbs, Boston City Hospital, 1952. Citado 4 vezes nas páginas 16, 19, 20 e 35.

GOMES, M. da M. Bases fisiológicas do eletroencefalograma. *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 51, n. 1, 2015. Citado na página 16.

Governo do Estado do Maranhão. *Casa de Apoio Ninar*. 2020. Disponível em: <<http://www.institutoacqua.org.br/casa-de-apoio-ninar>>. Citado na página 19.

GROSSMANN, A.; MORLET, J. Decomposition of hardy functions into square integrable wavelets of constant shape. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, v. 15, n. 4, p. 723–736, 1984. Citado na página 46.

HAAS, L. F. Hans berger (1873–1941), richard caton (1842–1926), and electroencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, BMJ Publishing Group Ltd, v. 74, n. 1, p. 9–9, 2003. Citado na página 26.

HAN, J.; PEI, J.; KAMBER, M. *Data mining: concepts and techniques*. [S.l.]: Elsevier, 2011. Citado na página 56.

HLAWATSCH, F.; AUGER, F. *Time-Frequency Analysis*. [S.l.]: Wiley, 2013. (ISTE). ISBN 9781118623831. Citado 3 vezes nas páginas 42, 45 e 48.

HOLMES, G. L. Chapter 1 - classification of seizures and the epilepsies. In: SCHACHTER, S. C.; SCHOMER, D. L. (Ed.). *The Comprehensive Evaluation and Treatment of Epilepsy*. San Diego: Academic Press, 1997. p. 1–36. ISBN 978-0-12-621355-3. Citado na página 36.

HOLMES, M. *Epilepsy Topics*. IntechOpen, 2014. ISBN 9789535116301. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=YCShDwAAQBAJ>>. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 30.

HRACHOVY, R. A.; JR, J. D. F. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/west syndrome). *Journal of clinical neurophysiology*, LWW, v. 20, n. 6, p. 408–425, 2003. Citado 6 vezes nas páginas 16, 36, 37, 38, 39 e 40.

HRACHOVY, R. A.; JR, J. D. F.; KELLAWAY, P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia*, Wiley Online Library, v. 25, n. 3, p. 317–325, 1984. Citado na página 36.

HUBERTY, C. *Applied Discriminant Analysis*. [S.l.]: Wiley, 1994. (Wiley Series in Probability and Statistics). Citado na página 55.

HUGHES, J. R.; RECHITSKY, I.; DAABOUL, Y. Long term changes in patients with hypsarrhythmia-infantile spasms: 505 patients, up to 43 years follow-up. *Clinical Electroencephalography*, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 28, n. 1, p. 1–15, 1997. Citado na página 102.

JIANG, Y.; PENG, C.-K.; XU, Y. Hierarchical entropy analysis for biological signals. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 236, n. 5, p. 728–742, 2011. ISSN 0377-0427. The 7th International Conference on Scientific Computing and Applications, June 13–16, 2010, Dalian, China. Citado na página 54.

JR, H. van der L. et al. Epilepsy profile in infants with congenital zika virus infection. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 379, n. 9, p. 891–892, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 41.

KANDA, P. A. M. et al. Sleep eeg of microcephaly in zika outbreak. *The Neurodiagnostic Journal*, Taylor & Francis, v. 58, n. 1, p. 11–29, 2018. Citado 4 vezes nas páginas 17, 18, 22 e 41.

KAPLUN, D. et al. Optimal estimation of wavelet decomposition level for a matching pursuit algorithm. *Entropy*, v. 21, n. 9, 2019. Citado na página 54.

KILOH, L. G.; MCCOMAS, A. J.; OSSELTON, J. W. *Clinical electroencephalography*. [S.l.]: Butterworth-Heinemann, 2013. Citado na página 16.

KIM, S.-P. Preprocessing of eeg. In: \_\_\_\_\_. *Computational EEG Analysis: Methods and Applications*. Singapore: Springer Singapore, 2018. p. 15–33. ISBN 978-981-13-0908-3. Citado na página 64.



KOTU, V.; DESHPANDE, B. Chapter 8 - model evaluation. In: KOTU, V.; DESHPANDE, B. (Ed.). *ata Science (Second Edition)*. Second edition. [S.l.]: Morgan Kaufmann, 2019. p. 263 – 279. Citado na página 61.

KRAMER, U.; SUE, W.; MIKATI, M. Hypsarrhythmia: frequency of variant patterns and correlation with etiology and outcome. *Neurology*, AAN Enterprises, v. 48, n. 1, p. 197–203, 1997. Citado 4 vezes nas páginas 17, 22, 36 e 40.

KRISHNAN, S.; ATHAVALE, Y. Trends in biomedical signal feature extraction. *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, v. 43, p. 41–63, 2018. Citado na página 16.

LAKSHMI, M. R.; PRASAD, T.; PRAKASH, D. V. C. Survey on eeg signal processing methods. *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering*, v. 4, n. 1, 2014. Citado na página 26.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, [Wiley, International Biometric Society], v. 33, n. 1, p. 159–174, 1977. ISSN 0006341X, 15410420. Citado na página 102.

LOUGHLIN, P. J. What are the time-frequency moments of a signal? In: LUK, F. T. (Ed.). *Advanced Signal Processing Algorithms, Architectures, and Implementations XI*. SPIE, 2001. v. 4474, p. 35 – 44. Disponível em: <<https://doi.org/10.1117/12.448676>>. Citado 2 vezes nas páginas 51 e 52.

LUX, A. L.; OSBORNE, J. P. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and west syndrome: consensus statement of the west delphi group. *Epilepsia*, Wiley Online Library, v. 45, n. 11, p. 1416–1428, 2004. Citado na página 17.

MAGALHÃES-BARBOSA, M. et al. New trends of the microcephaly and zika virus outbreak in brazil, july 2016-december 2016. *Travel medicine and infectious disease*, v. 16, p. 52–57, 2017. Citado na página 17.

MAHRISHI, M. et al. *Machine Learning and Deep Learning in Real-Time Applications*. [S.l.]: IGI global, 2020. Citado na página 69.

MALLAT, S. *A Wavelet Tour of Signal Processing*. [S.l.]: Elsevier Science, 1999. (Wavelet Tour of Signal Processing). ISBN 9780080520834. Citado na página 46.

MALLAT, S. *A Wavelet Tour of Signal Processing*. Elsevier Science, 1999. (Wavelet Tour of Signal Processing). ISBN 9780080520834. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=hbVOfWQntB8C>>. Citado 4 vezes nas páginas 48, 49, 50 e 51.

MILLER, R. Theory of the normal waking eeg: From single neurones to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges. *International Journal of Psychophysiology*, v. 64, n. 1, p. 18 – 23, 2007. Brain Oscillations:Cutting Edges. Citado 3 vezes nas páginas 27, 28 e 29.

MINISTÉRIO DA SAÚDE-BRASIL. *Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC): emergência*

de saúde pública de importância internacional — ESPII 2016. Brasília. 2016. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/Microcefalia-Protocolovigilancia-respostaversao2.1.pdf>>. Acesso em: 07 jul. 2020. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 41.

MINISTÉRIO DA SAÚDE-BRASIL. *Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS*. Brasília. 2017. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoesintegradas-vigilancia-atencao.pdf>>. Acesso em: 07 jul. 2020. Citado na página 41.

MOHAMMAD-DJAFARI, A. Entropy, information theory, information geometry and bayesian inference in data, signal and image processing and inverse problems. *Entropy*, v. 17, n. 6, p. 3989–4027, 2015. ISSN 1099-4300. Citado na página 54.

MOTAMEDI, G.; MEADOR, K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Behavior*, v. 4, p. 25 – 38, 2003. ISSN 1525-5050. Comorbidities of Epilepsy: Special Topics. Citado na página 16.

MUSSO, D. Zika virus transmission from french polynesia to brazil. 2015. Citado na página 40.

MUSSO, D.; GUBLER, D. J. Zika virus. *Clinical microbiology reviews*, Am Soc Microbiol, v. 29, n. 3, p. 487–524, 2016. Citado na página 41.

MYTINGER, J. R. et al. Improving the inter-rater agreement of hypsarrhythmia using a simplified eeg grading scale for children with infantile spasms. *Epilepsy research*, Elsevier, v. 116, p. 93–98, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 20.

OLIVEIRA, W. K. de et al. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed zika virus transmission during the first trimester of pregnancy—brazil, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, JSTOR, v. 65, n. 9, p. 242–247, 2016. Citado na página 18.

ORGANIZATION, W. H. et al. *Atlas: Epilepsy Care in the World*. [S.l.]: Programme for Neurological Diseases and Neuroscience, Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, 2005. (Nonserial Publication). ISBN 9789241563031. Citado na página 16.

PAL, N. R.; PAL, S. K. Entropic thresholding. *Signal Processing*, v. 16, n. 2, p. 97–108, 1989. ISSN 0165-1684. Citado na página 52.

PAVONE, P. et al. Infantile spasms syndrome, west syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain and Development*, Elsevier, v. 36, n. 9, p. 739–751, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 36.

PEREIRA, L. P. et al. Crises convulsivas em neonato com microcefalia associada à infecção pelo zika vírus [seizures in newborn with microcephaly associated to zika virus

infection][crisis convulsivas en neonato con microcefalia asociada a la infección del virus de zika]. *Revista Enfermagem UERJ*, v. 27, p. 34029, 2019. Citado na página 41.

PHILIPPI, H. et al. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: toward an early treatment option. *Epilepsia*, Wiley Online Library, v. 49, n. 11, p. 1859–1864, 2008. Citado 3 vezes nas páginas 17, 20 e 36.

PORTILLO, E. A. et al. Síndrome de west: etiología, opciones terapéuticas, evolución clínica y factores pronósticos. *Rev. neurol.(Ed. impr.)*, p. 81–89, 2011. Citado na página 16.

PRIETO-GUERRERO, A.; ESPINOSA-PAREDES, G. 6 - linear signal processing methods and decay ratio estimation. In: PRIETO-GUERRERO, A.; ESPINOSA-PAREDES, G. (Ed.). *Linear and Non-Linear Stability Analysis in Boiling Water Reactors*. [S.l.]: Woodhead Publishing, 2019, (Woodhead Publishing Series in Energy). p. 269–314. ISBN 978-0-08-102445-4. Citado na página 86.

PRINCE, P. G. K.; HEMAMALINI, R. R. Seizure detection using parameter estimation and morlet wavelet transform. In: KRISHNA, P. V.; BABU, M. R.; ARIWA, E. (Ed.). *Global Trends in Information Systems and Software Applications*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. p. 674–679. Citado na página 87.

QUILIÃO, M. E. et al. Neurological development, epilepsy, and the pharmacotherapy approach in children with congenital zika syndrome: Results from a two-year follow-up study. *Viruses*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 12, n. 10, p. 1083, 2020. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 19.

QUINLAN, J. R. Induction of decision trees. *Machine learning*, v. 1, n. 1, p. 81–106, 1986. Citado na página 58.

REDDY, G.; RAO, R. Automated identification system for seizure eeg signals using tunable-q wavelet transform. *Engineering Science and Technology, an International Journal*, v. 20, n. 5, p. 1486 – 1493, 2017. Citado na página 19.

RENUART, A. Infantile spasms and hypsarrhythmia: a case report. *North Carolina medical journal*, v. 22, p. 509, 1961. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 20.

RUMELHART, D. E.; HINTON, G. E.; WILLIAMS, R. J. Learning representations by back-propagating errors. *nature*, Nature Publishing Group, v. 323, n. 6088, p. 533–536, 1986. Citado na página 57.

SAKAKIHARA, Y. Treatment of west syndrome. *Brain and Development*, Elsevier, v. 33, n. 3, p. 202–206, 2011. Citado na página 18.

SANEI, S.; CHAMBERS, J. A. *EEG signal processing*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2013. Citado 4 vezes nas páginas 25, 28, 29 e 30.

SAVADKOOHI, M.; OLADUNNI, T.; THOMPSON, L. A machine learning approach to epileptic seizure prediction using electroencephalogram (eeg) signal. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, v. 40, n. 3, p. 1328–1341, 2020. ISSN 0208-5216. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0208521620300851>>. Citado na página 64.

SCHEFFER, I. et al. Classificação das epilepsias da ilae: Relatório da comissão de classificação e terminologia da ilae. *Epilepsia*, v. 58, n. 4, p. 512–21, 2017. Citado 4 vezes nas páginas 32, 33, 34 e 35.

SEHGAL, R. et al. Prognostic utility of clinical epilepsy severity score versus pretreatment hypsarrhythmia scoring in children with west syndrome. *Clinical EEG and neuroscience*, Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 48, n. 4, p. 280–287, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 22.

SEQUERRA, E. B. et al. Association between brain morphology and electrophysiological features in congenital zika virus syndrome: A cross-sectional, observational study. *EClinicalMedicine*, v. 26, p. 100508, 2020. ISSN 2589-5370. Citado na página 17.

SEQUERRA, E. B. et al. Association between brain morphology and electrophysiological features in congenital zika virus syndrome: A cross-sectional, observational study. *EClinicalMedicine*, Elsevier, v. 26, p. 100508, 2020. Citado na página 18.

SHANNON, C. E. A mathematical theory of communication. *The Bell system technical journal*, Nokia Bell Labs, v. 27, n. 3, p. 379–423, 1948. Citado 2 vezes nas páginas 52 e 53.

SHARMA, R.; PACHORI, R.; ACHARYA, U. An integrated index for the identification of focal electroencephalogram signals using discrete wavelet transform and entropy measures. *Entropy*, v. 17, p. 5218–5240, 2015. Citado na página 46.

SHUMILOFF, N. A.; LAM, W. M.; MANASCO, K. B. Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of west syndrome in children. *Annals of Pharmacotherapy*, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 47, n. 5, p. 744–754, 2013. Citado na página 18.

SIULY, S.; LI, Y.; ZHANG, Y. Eeg signal analysis and classification. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, Springer, v. 11, p. 141–4, 2016. Citado 5 vezes nas páginas 16, 25, 26, 28 e 31.

SMITH, R. J. et al. Long-range temporal correlations reflect treatment response in the electroencephalogram of patients with infantile spasms. *Brain topography*, Springer, v. 30, n. 6, p. 810–821, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 21.

SOUSA, G. C. L. d. et al. Identificação do padrão de hipsarritmia em eletroencefalogramas: utilizando decomposição de sinais em pequenas ondas. Universidade Federal do Maranhão, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 87.

STANKOVIC, L.; DAKOVIĆ, M.; THAYAPARAN, T. *Time-Frequency Signal Analysis with Applications*. [S.l.]: Artech House, Incorporated, 2014. (Artech House Radar). ISBN 9781608076529. Citado na página 44.

STARK, H. *Wavelets and Signal Processing: An Application-Based Introduction*. Springer Berlin Heidelberg, 2005. (Extras im Web). ISBN 9783540234333. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=IYUMyVRdJjkC>>. Citado 2 vezes nas páginas 48 e 50.

STÉPHANE, M. Chapter 5 - frames. In: STÉPHANE, M. (Ed.). *A Wavelet Tour of Signal Processing (Third Edition)*. Third edition. Boston: Academic Press, 2009. p. 155–204. ISBN 978-0-12-374370-1. Citado na página 86.

- SUBASI, A. *Practical guide for biomedical signals analysis using machine learning techniques: A MATLAB based approach*. [S.l.]: Academic Press, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 58.
- SUBHA, D. P. et al. Eeg signal analysis: a survey. *Journal of medical systems*, Springer, v. 34, n. 2, p. 195–212, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 27.
- TACER, B.; LOUGHLIN, P. J. Non-stationary signal classification using the joint moments of time-frequency distributions. *Pattern Recognition*, v. 31, n. 11, p. 1635–1641, 1998. ISSN 0031-3203. Citado 2 vezes nas páginas 51 e 52.
- TEIXEIRA, G. A. et al. Análise do conceito síndrome congênita pelo zika vírus. *Ciência & Saúde Coletiva*, SciELO Public Health, v. 25, p. 567–574, 2020. Citado na página 18.
- TEIXEIRA, G. A. et al. Analysis of the concept of the zika virus congenital syndrome. *Ciência & Saúde Coletiva*, SciELO Brasil, v. 25, n. 2, p. 567–574, 2020. Citado na página 41.
- TEPLAN, M. et al. Fundamentals of eeg measurement. *Measurement science review*, v. 2, n. 2, p. 1–11, 2002. Citado 4 vezes nas páginas 16, 27, 28 e 29.
- THAKOR, N. V.; SHERMAN, D. L. Eeg signal processing: Theory and applications. In: *Neural Engineering*. [S.l.]: Springer, 2013. p. 259–303. Citado 4 vezes nas páginas 26, 27, 28 e 29.
- TRAITRUENGSAKUL, S. et al. Automatic localization of epileptic spikes in eegs of children with infantile spasms. In: IEEE. *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. [S.l.], 2015. p. 6194–6197. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 20.
- TRAITRUENGSAKUL, S. et al. Developing a novel epileptic discharge localization algorithm for electroencephalogram infantile spasms during hypsarrhythmia. *Medical & Biological Engineering & Computing*, Springer, v. 55, n. 9, p. 1659–1668, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 21.
- TRUONG, N. D. et al. Supervised learning in automatic channel selection for epileptic seizure detection. *Expert Systems with Applications*, v. 86, p. 199 – 207, 2017. Citado na página 19.
- VIMALA, V.; RAMAR, K.; ETTAPPAN, M. An intelligent sleep apnea classification system based on eeg signals. *Journal of medical systems*, Springer, v. 43, n. 2, p. 1–9, 2019. Citado na página 64.
- WALNUT, D. *An Introduction to Wavelet Analysis*. Birkhäuser Boston, 2013. (Applied and Numerical Harmonic Analysis). ISBN 9781461200017. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=SullBQAAQBAJ>>. Citado 4 vezes nas páginas 46, 48, 49 e 50.
- WANG, Z. et al. Power efficient refined seizure prediction algorithm based on an enhanced benchmarking. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2021. Citado na página 61.
- WEST, W. J. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet*, v. 1, p. 724–725, 1841. Citado na página 35.

WESTRHENEN, A. van et al. Ictal autonomic changes as a tool for seizure detection: a systematic review. *Clinical autonomic research*, v. 29, n. 2, p. 161–181, 2019. Citado na página 19.

YACUBIAN, E. M. T.; KOCHEN, S. Crises epilépticas. *Buenos Aires: Industria Gráfica Pirillo*, 2012. Citado na página 16.

YADAV, A. R.; ANAND R.S.AND DEWAL, M.; GUPTA, S. Performance analysis of discrete wavelet transform based first-order statistical texture features for hardwood species classification. *Procedia Computer Science*, v. 57, p. 214 – 221, 2015. 3rd International Conference on Recent Trends in Computing 2015 (ICRTC-2015). Citado na página 46.

Z., H. et al. Characterisation of ictal and interictal states of epilepsy: A system dynamic approach of principal dynamic modes analysis. *PLoS One*, v. 13, n. 1, p. 1– 29, 2019. Citado na página 19.

ZHANG, T.; CHEN, W. Lmd based features for the automatic seizure detection of eeg signals using svm. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, IEEE, v. 25, n. 8, p. 1100–1108, 2016. Citado na página 57.

ZHANG, X. D. Entropy for the complexity of physiological signal dynamics. *Healthcare and Big Data Management*, Springer, p. 39–53, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 52, 53 e 54.

ZHOU, M. et al. Epileptic seizure detection based on eeg signals and cnn. *Frontiers in Neuroinformatics*, v. 12, p. 95, 2018. Citado na página 19.

**ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA**



UFMA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS, SOROPREVALÊNCIA E ANÁLISE ESPACIAL E TEMPORAL DE VÍRUS ZIKA E CHIKUNGUNYA NO MARANHÃO

**Pesquisador:** ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 65897317.1.0000.5086

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO  
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO MARANHÃO -  
FAPEMA

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.111.125

#### **Apresentação do Projeto:**

O vírus Zika é transmitido por mosquitos do gênero Aedes, que usualmente causa doença moderada com febre, exantema maculopapular e artralgia. Tem sido responsabilizado por doença ocasional no continente africano (CHEN; HAMER, 2016). A partir do primeiro semestre de 2015 foram identificados os primeiros casos de doença pelo vírus Zika no Brasil e logo em seguida, em outubro de 2015 foi detectada a presença de microcefalia em recém-nascidos associada à presença desse vírus no líquido amniótico (CALVET et al., 2016). O vírus Zika também foi detectado no tecido placentário e no cérebro de recém-nascidos que vieram a óbito e em dois produtos de abortamento (MARTINES et al., 2016). A partir daí sobreveio uma epidemia no país, com maior intensidade até agora na região Nordeste (DE OLIVEIRA et al., 2016). Tendo em vista o potencial grave da epidemia, é importante monitorar o perímetro cefálico de recém-nascidos, para que se possa estimar a incidência de microcefalia. A prevalência basal de microcefalia é estimada em 2 por 10.000 nascimentos no Brasil (ECLAMC, 2015). Porém, o critério utilizado atualmente pelo Ministério da Saúde para identificar microcefalia não é o mais adequado por sua baixa especificidade e há dificuldades para se conhecer a incidência basal de microcefalia (BARRETO et al., 2016). Revisão retrospectiva de casos de microcefalia realizada no Nordeste do

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br





UFMA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 2.111.125

Brasil revelou picos sazonais não detectados de microcefalia pelo menos desde 2012 e uma tendência de aumento de casos graves que se iniciou em 2013. Neste período, 16208 neonatos tiveram o perímetro cefálico medido e a incidência variou de 2 a 8% de acordo com o critério utilizado (DE ARAÚJO et al., 2016). São necessários estudos que possam estimar a prevalência/incidência de microcefalia em recém-nascidos que possam avaliar o potencial de dano em nível populacional. Em 1 de fevereiro de 2016 a OMS declarou como Emergência de Saúde Pública Internacional a suspeita relação causal entre o vírus Zika e microcefalia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). A partir de dados da epidemia ocorrida pelo vírus Zika na Polinésia Francesa, o risco de microcefalia nos fetos de gestantes infectadas pelo vírus no primeiro trimestre da gravidez foi estimado em modelos matemáticos em 9,5 por 1000, ou aproximadamente 1%, com risco relativo de 53. O modelo também é compatível com infecção congênita no segundo e terceiro trimestre, com risco mais baixo. Durante a epidemia, que durou 23 meses, 66% da população foi infectada. Assim, mesmo que o risco de microcefalia seja baixo, o risco atribuível populacional durante epidemias é alto, pelo grande número de infectados. Cinco dos oito casos de microcefalia identificados terminou em abortamento. Os seguintes sintomas foram mais observados na infecção pelo vírus Zika: exantema maculopapular, febre > 38,5C, conjuntivite, artralgia, mialgia, cefaleia (CAUCHEMEZ et al., 2016). A microcefalia tem sido associada com doenças neurológicas graves, como epilepsia e retardo intelectual (ASHWAL et al., 2009). O vírus Zika tem capacidade de atravessar a barreira placentária, possui características neurotrópicas e as evidências acumuladas sugerem que o mesmo causa anomalias congênitas (LAZEAR; STRINGER; DE SILVA, 2016). As alterações cerebrais descritas como associadas ao vírus Zika são atrofia cortical/subcortical, dilatação ventricular, calcificações intracranianas principalmente na áreas periventriculares, no parênquima, no tálamo e gânglios da base, agenesia do corpo caloso e do verme, alargamento da cisterna magna, além de migração neuronal anormal (lisencefalia, paquigiria)(OLIVEIRA MELO et al., 2016; SCHULER-FACCINI etc al., 2016). Anormalidades oculares graves como lesões retinianas, mas especificamente na região macular, caracterizadas por pigmentação anormal e atrofia coriorretiniana também foram descritas em crianças nascidas com microcefalia (VENTURA et al., 2016). A presença de calcificações cerebrais sugere infecção intrauterina. Entretanto o dano grave observado nos casos de infecção congênita pelo vírus Zika no cerebelo, tronco cerebral e tálamo é raramente associado a outra infecção congênita conhecida. As imagens se parecem com aquelas causadas pelo CMV (Citomegalovírus), entretanto, com um padrão mais destrutivo. Não são observados os nódulos característicos da toxoplasmose congênita COFRE, 2016).

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br



UFMA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 2.111.125

Revisão de 35 casos de microcefalia possivelmente associados ao vírus Zika mostrou que 74% das mães apresentaram exantema, sendo 57% no primeiro trimestre, 71% dos bebês tinham perímetro cefálico < 3 SD, 49% tinham anormalidade ao exame neurológico e todos os que fizeram exame de imagem tinham alterações. Além disso, 31% tinham excesso de pele no crânio e 11% apresentavam artrogripose (SCHULER-FACCINI et al., 2016). Outra questão importante a ser estudada é a resposta imune à infecção pelo Zika vírus. Como se trata de uma doença emergente, ainda se sabe muito pouco sobre isto. Quicke et al. (2016) apontaram que durante a infecção, macrófagos presentes na placenta (Hofbauer cells), são ativados e produzem Interferons, bem como outras citocinas pró inflamatórias. Provavelmente, quando as células são infectadas com vírus, o mesmo é reconhecido pelos receptores de reconhecimento padrão, presente na membrana das células hospedeiras, sendo então desencadeada uma resposta imune inata acentuada, que tem função de controlar a replicação viral. Após esse processo, inicia-se a cascata de sinalização molecular intracelular, culminando com a produção das citocinas inflamatórias, em especial, Interferon. Este perfil de resposta, por muitas vezes pode estar associado à concomitante produção de anticorpos específicos para o vírus, contudo, isto ainda não é considerado um padrão real. Lanciotti et al. (2007) realizaram um estudo com pacientes da Micronésia em fases distintas da infecção, mostrando que na fase aguda (menos de dez dias) estes indivíduos não apresentavam concentrações detectáveis de IgG, somente de IgM e apenas pacientes infectados há mais tempo e sintomáticos apresentavam IgG. Resultados como este, também foram relatados pela Organização Mundial de Saúde em 2015, destacando a correlação da fase clínica com a resposta humoral. Vale ressaltar, que este trabalho associou a produção de anticorpos específicos, a cepa de vírus encontrado na amostra (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015). De fato, os achados a respeito da resposta imunológica desenvolvida durante e após o período agudo, são ainda bastante controversos, como por exemplo, a respeito dos tipos de citocinas inflamatórias. Neste caso destacamos os interferons (BAYER et al., 2016), que têm sido descritos por sua variação relacionada à fase clínica, além de dirigir a participação de uma vasta população celular incluindo os macrófagos, e o aumento dos títulos de anticorpos IgG ou IgM envolvidos neste processo. Baseados nos escassos trabalhos relatando a relação da resposta imune inata, em especial, dos macrófagos na sintomatologia associada a infecção por Zika vírus na mãe e concomitante na sua capacidade de transmitir ao feto, faz-se necessária a investigação do perfil imune celular, bem como o perfil de citocinas inflamatórias tanto nas mães quanto nos bebês sintomáticos e ainda a correlação destes marcadores com as concentrações séricas de IgM e IgG. Necessário ainda,

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br



UFMA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 2.111.125

estabelecer parâmetros que permitam traçar um possível fator imunológico preditivo de gravidade de doença. Como a detecção da infecção congênita pelo vírus Zika ainda é recente, há ainda poucos artigos publicados descrevendo características antropométricas, sinais e sintomas, resposta imunológica, quadro radiológico e evolução nos primeiros meses de bebês que nasceram com microcefalia e/ou com alterações cerebrais compatíveis com síndrome congênita possivelmente associada ao vírus Zika. Em conclusão, o vírus Zika parece ter um tropismo pelo cérebro fetal, mas até agora o amplo espectro clínico de sintomas associados à infecção congênita pelo vírus não foi adequadamente caracterizado (LAZEAR; STRINGER; DE SILVA, 2016). Relato recente sugere que a infecção materna pelo Zika vírus ocorrida em qualquer trimestre leva a alterações fetais (BRASIL et al., 2016) mas não se sabe se nos casos de maior gravidade a infecção ocorreu no primeiro trimestre. A febre de chikungunya é uma arbovirose transmitida pelos vetores *Aedes Aegypti* e *Aedes Albopictus* (STAPLES; BREIMAN; POWERS, 2009), o primeiro responsável pela transmissão em áreas urbanas e o segundo em áreas rurais (WHO, 2008). Causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), um vírus RNA identificado na Tanzânia, durante uma epidemia (WHO, 2008). Sua taxa de mortalidade é baixa (0,4%) (PRESTI; LAI; CELLA; ZEHENDER CICCOSZI, 2014), mas apresenta-se como uma doença epidêmica com elevada morbidade pela artralgia debilitante (BRASIL, 2015). Ocorre principalmente em países dos continentes africano e asiático, mas nas últimas décadas os vetores se disseminaram para a Europa e Américas (WHO, 2016). Os primeiros casos autóctones de febre de Chikungunya no Brasil foram confirmados nos municípios de Oiapoque, na região Norte, e de Feira de Santana, no Nordeste brasileiro, em setembro de 2014, com identificação dos genótipos CHIKV asiáticos e East-Central-South-African (ECSA) (NUNES et al., 2015). Em 2015, foram notificados 20.661 casos autóctones suspeitos de CHIKV, sendo registrados três óbitos de indivíduos com idade avançada e histórico de doenças crônicas preexistentes (BRASIL, 2016a). No Maranhão, epidemias de CHIKV e ZIKV tem preocupado os órgãos gestores de políticas públicas de saúde. Segundo o Ministério da Saúde, até a semana 23 de 2016 com base nos casos notificados, a incidência de ZIKV foi 41,1 por 100.000 em 2016, enquanto a de CHIKV foi de 1,3 por 100.000 em 2015 e de 98,7 por 100.000 em 2016 (BRASIL, 2016b). Ademais, em razão da coexistência de epidemias e da semelhança de sinais e sintomas de ZIKV e CHIKV, é grande a possibilidade de erros de diagnóstico, que levaria à notificação de casos de CHIKV como se fossem casos de ZIKV ou vice-versa. Além disso, a subnotificação é elevada, quer pela não acessibilidade aos exames sorológicos que têm disponibilidade limitada, quer pelo

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

quadro leve que o ZIKV causa, resultando em menor busca por serviços de saúde, ou por outros motivos. Tendo em vista que cerca de 80% dos casos de febre pelo vírus ZIKV e de 35% dos casos de febre pelo vírus CHIKV são assintomáticos, é importante medir a carga destas doenças a partir de sua prevalência e a melhor maneira de medir isto é realizando-se inquérito populacional. Esta medida é importante também para se conhecer o percentual de susceptíveis remanescentes e se poder projetar em modelos matemáticos a carga provável desta doença nos anos futuros próximos. Além disso, medindo-se a carga da doença na gravidez, podem-se realizar estimativas da taxa de transmissão vertical do ZIKV e do número provável de casos de síndrome congênita pelo ZIKV nos anos subsequentes, baseando-se na taxa de fecundidade, susceptíveis remanescentes e casos notificados de síndrome congênita pelo ZIKV. Ainda se conhece pouco sobre os padrões espaciais e temporais de disseminação vetor *Aedes aegypti*. Nesse contexto, pesquisas são relevantes para conhecer a realidade dos locais em que se encontram os focos do mosquito transmissor, sendo fundamental para a realização de intervenções e efetivas ações para o seu controle. As técnicas de análise espacial têm sido utilizadas pela epidemiologia, permitindo a realização de estudos da distribuição espacial de agravos, doenças e situações de riscos, possibilitando a detecção de áreas vulneráveis, conhecer mais detalhadamente os padrões das condições de saúde de uma população bem como evidenciar disparidades (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2014). Poucos estudos investigaram CHIKV e ZIKV em conjunto (LOPES et al., 2014; CHAVES et al., 2015; VASCONCELOS, 2015; POLETTI; SOUSA; SAMPAL, 2016), sendo assim os resultados oriundos da presente pesquisa poderão trazer contribuições relevantes para o desenvolvimento de novas ações e estratégias de controle dessas epidemias. Vários fatores têm contribuído para a emergência e disseminação de CHIKV e ZIKV. Evidencia-se a distribuição global dos vetores potenciais dessas doenças, que exige esforços de vigilância e controle. Estudos de distribuição destas doenças no espaço e no tempo são importantes para se entender os seus padrões de disseminação e podem assim, orientar estratégias de controle (AZEVEDO et al., 2015; GALATI et al., 2015).

Hipótese: Ainda se conhece pouco sobre os padrões espaciais e temporais de disseminação vetor *Aedes aegypti*.

Metodologia Proposta:

O presente projeto, de abordagem quantitativa, tem a intenção de esclarecer alguns aspectos da

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

epidemia de infecção congênita pelo vírus Zika que se estabeleceu no país a partir de 2015. A pesquisa abrangerá três estudos: 1) a avaliação da resposta inflamatória em crianças com síndrome congênita, infecção congênita assintomática e sem infecção congênita pelo Zika vírus e em indivíduos IgG reagentes para Zika vírus e Chikungunya; 2) a realização de um inquérito domiciliar por amostragem de conglomerados para se estimar a prevalência da infecção pelos vírus ZIKV e CHIKV na população da Ilha do Maranhão; 3) análise espacial e temporal dos casos notificados de CHIKV, ZIKV, microcefalia e outras alterações congênitas do sistema nervoso central (SNC) e dos índices de infestação do *Aedes aegypti* no estado do Maranhão. Trata-se de um estudo ecológico, de dados secundários, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP), Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), no qual se pretende mediante a utilização de geotecnologias ampliar o entendimento da dinâmica dessas doenças.

#### Metodologia de Análise de Dados

O presente projeto, de abordagem quantitativa, tem a intenção de esclarecer alguns aspectos da epidemia de infecção congênita pelo vírus Zika que se estabeleceu no país a partir de 2015. A pesquisa abrangerá três estudos: 1) a avaliação da resposta inflamatória em crianças com síndrome congênita, infecção congênita assintomática e sem infecção congênita pelo Zika vírus e em indivíduos IgG reagentes para Zika vírus e Chikungunya; 2) a realização de um inquérito domiciliar por amostragem de conglomerados para se estimar a prevalência da infecção pelos vírus ZIKV e CHIKV na população da Ilha do Maranhão; 3) análise espacial e temporal dos casos notificados de CHIKV, ZIKV, microcefalia e outras alterações congênitas do sistema nervoso central (SNC) e dos índices de infestação do *Aedes aegypti* no estado do Maranhão. Trata-se de um estudo ecológico, de dados secundários, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP), Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), no qual se pretende mediante a utilização de geotecnologias ampliar o entendimento da dinâmica dessas doenças..

**PRIMEIRO ESTUDO: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA, INFECÇÃO CONGÊNITA ASSINTOMÁTICA E SEM INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS E EM INDIVÍDUOS IgG REAGENTES PARA ZIKA VÍRUS E CHIKUNGUNYA** Serão realizados exames laboratoriais em

imunologia, com coleta de sangue de 5ml em bebês e 20ml nas mães, por punção venosa em

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**CEP:** 65.020-070

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

tubos Vacutainer® com anticoagulante EDTA. O material colhido será enviado ao Laboratório de Imunofisiologia (UFMA). Este material será processado para obtenção das PBMC e do plasma; Serão realizadas culturas com monócitos humanos in vitro: nos ensaios in vitro, será investigada a capacidade dos macrófagos das mães e dos bebês polarizarem para M1 ou M2. Assim sendo, após cada um dos ensaios de infecção in vitro, o sobrenadante será colhido para realização das dosagens de produtos secretórios dos macrófagos e então, eles serão obtidos e submetidos as marcações com anticorpos para avaliação fenotípica; Para obtenção dos monócitos humanos o sangue será diluído com solução fisiológica e colocado sobre o mesmo volume de Ficoll-Paque PLUS para separação das células monocleares de sangue periférico (PBMC) que serão ressuspensas em meio RPMI 1640 (Sigma) suplementado com 2 mM de L-glutamina (Sigma), 1% de estreptomicina (100 g/mL, Merck), penicilina G (100 U/mL, Sigma) e 10% de soro fetal bovino (Sigma) e colocadas em cultura por duas horas para aderência dos monócitos; Será realizada citometria de fluxo para avaliação fenotípica geral, as PBMC (1x10<sup>6</sup>/mL) serão ressuspensas em 100 L de PBS e transferidas para uma placa de fundo redondo, marcadas com os anticorpos específicos e incubadas a 4°C por 15 minutos. Serão montados 4 painéis de marcação com os seguintes anticorpos monoclonais conjugados com fluorocromos: anti-CD3 e anti-Ly6C conjugados com FITC; anti-CD28, anti-IA-IE e anti-CD49b conjugados com PE e anti-CD4, anti-CD8 e anti-NK1.1 conjugados com PerCP; anti-CD86 conjugado com PE-Cy7 (BD Biosciences- Pharmingen). As amostras serão adquiridas em citômetro de fluxo FACSCalibur (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA) e os dados analisados com o programa FlowJo-vX (TreeStar). Para caracterização dos perfis congênita pelo Zika vírus esperado para os próximos anos a partir dos suscetíveis remanescentes. No inquérito sorológico para detecção da prevalência de anticorpos IgG para Zika vírus e Chikungunya será possível mensurar a magnitude da epidemia. Será possível conhecer os padrões de distribuição espacial e temporal dos vírus Zika e Chikungunya, da microcefalia e do índice de infestação pelo Aedes aegypti. Saberemos também como se dá a percepção da síndrome congênita pelo Zika vírus pelos pais e familiares. Tudo isto será importante para o dimensionamento de políticas públicas de combate e enfrentamento das epidemias pelos vírus Zika e Chikungunya.

### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Analisar a síndrome congênita pelo Zika vírus e soroprevalência, distribuição espacial e temporal de vírus Zika e Chikungunya no estado do Maranhão.

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br





Continuação do Parecer: 2.111.125

**Objetivos Secundários:**

- Confirmar laboratorialmente casos prováveis de síndrome congênita pelo ZIKV;
- Avaliar a resposta inflamatória em crianças com síndrome congênita, infecção congênita assintomática e sem infecção congênita pelo ZIKV;
- Estimar a prevalência de manifestações oftalmológicas, descrever essas alterações e acompanhar o desenvolvimento visual das crianças com síndrome congênita pelo ZIKV e com infecção congênita assintomática pelo ZIKV;
- Realizar inquérito populacional domiciliar por amostragem para estimar as prevalências de anticorpos IgG contra os vírus ZIKV e CHIKV na ilha do Maranhão;
- Comparar a resposta inflamatória para ZIKV e CHIKV em indivíduos IgG reagentes sintomáticos e assintomáticos com os IgG não reagentes;
- Realizar análise espacial e temporal dos casos notificados de CHIKV, ZIKV, microcefalia e outras alterações congênitas do sistema nervoso central (SNC) e dos índices de infestação do Aedes aegypti no estado do Maranhão, no período de 2015 a 2016.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os profissionais que realizarão as entrevistas e os exames são treinados para as tarefas. Reiteramos que o estudo não apresenta nenhum risco físico, posto que os exames clínicos realizados serão feitos por profissionais qualificados e fazem parte da rotina de acompanhamento de crianças. A coleta de sangue pode causar algum desconforto, mas tomaremos todos os cuidados para que isso não ocorra. Entretanto, se você, em qualquer momento da pesquisa, se sentir desconfortável em participar, poderá interromper a participação, se assim desejar

**Benefícios:**

Há benefícios em participar deste estudo. A sua participação e de seu bebê ajudarão entender o recente fenômeno de muitos casos de microcefalia em recém-nascidos, filhos de mães infectadas pelo vírus Zika. Conhecer os fatores que podem favorecer o nascimento de um bebê com microcefalia poderá ajudar você e outras famílias, em futuras gestações, ou outras pessoas que possam vir a ter risco de microcefalia pelo vírus Zika. Quando este estudo acabar, os resultados serão discutidos com outros pesquisadores e divulgados para que muitas pessoas se beneficiem desse conhecimento, mas sem identificar sua participação no estudo. Além disso, ainda poderá contribuir com novas estratégias para o combate às consequências do grave

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br



problema.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Protocolo relevante considerando a possibilidade de monitoramento de microcefalia em recém-nascidos para poder acompanhar a dinâmica da síndrome congênita pelo Zika vírus em tempo real. Será feita comparação com a prevalência de microcefalia nestes mesmos hospitais em período anterior sem epidemia (dados disponíveis da coorte de nascimentos de São Luís de 2010 (projeto BRISA). Será feito estudo qualitativo para compreender a percepção dos pais e das famílias das crianças com síndrome congênita pelo ZIKV sobre a doença e conhecer as formas de enfrentamento por eles utilizadas. Será realizado inquérito de base populacional utilizando amostragem por conglomerados para medir a soroprevalência de anticorpos IgG para estes dois vírus. Será ainda estudado a dinâmica espacial e temporal da microcefalia, Zika vírus, febre pelo Chikungunya e índices de infestação pelo Aedes, visando à identificação de padrões comuns que possam contribuir para as ações de controle destas epidemias.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil garantindo o sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ( TCLE) ou Termo de Dispensa do TCLE, Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013(item 3/ 3.3).

**Recomendações:**

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O protocolo atende aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares. APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**CEP:** 65.020-070

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br





Continuação do Parecer: 2.111.125

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento  | Arquivo                                      | Postagem               | Autor                                | Situação |
|---|--|------------------------|--------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_879683.pdf | 05/06/2017<br>16:03:08 |                                      | Aceito   |
| Outros  | DECLARACAOBIORREPOSITORIO.pdf                | 29/05/2017<br>17:30:21 | ANTÔNIO<br>AUGUSTO MOURA<br>DA SILVA | Aceito   |
| Outros  | CartaResposta.pdf                            | 19/05/2017<br>18:04:07 | ANTÔNIO<br>AUGUSTO MOURA<br>DA SILVA | Aceito   |
| Outros  | CartaResposta.docx                           | 26/04/2017<br>16:52:54 | ANTÔNIO<br>AUGUSTO MOURA<br>DA SILVA | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEZikaChicungunya.docx                     | 26/04/2017<br>16:52:26 | ANTÔNIO<br>AUGUSTO MOURA<br>DA SILVA | Aceito   |
| Orçamento   | Orcamentodetalhado.docx                      | 19/03/2017<br>16:44:12 | ANTÔNIO<br>AUGUSTO MOURA<br>DA SILVA | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | Termodecompromisso.pdf                       | 19/03/2017<br>16:39:59 | ANTÔNIO<br>AUGUSTO MOURA<br>DA SILVA | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | Termodeanuencia.pdf                          | 19/03/2017<br>16:39:43 | ANTÔNIO<br>AUGUSTO MOURA<br>DA SILVA | Aceito   |
| Cronograma  | cronogramaatividades.docx                    | 19/03/2017<br>16:39:25 | ANTÔNIO<br>AUGUSTO MOURA<br>DA SILVA | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | projetozikachikung.doc                       | 19/03/2017<br>16:38:21 | ANTÔNIO<br>AUGUSTO MOURA<br>DA SILVA | Aceito   |
| Folha de Rosto  | folhaderostoA.pdf                            | 14/03/2017<br>12:38:48 | ANTÔNIO<br>AUGUSTO MOURA<br>DA SILVA | Aceito   |

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br



UFMA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 2.111.125

|        |                           |                        |                                      |        |
|--------|---------------------------|------------------------|--------------------------------------|--------|
| Outros | termoFAPEMAZika.pdf       | 14/03/2017<br>10:39:23 | ANTÔNIO<br>AUGUSTO MOURA<br>DA SILVA | Aceito |
| Outros | termosDeConcessaozika.pdf | 10/03/2017<br>12:11:39 | ANTÔNIO<br>AUGUSTO MOURA<br>DA SILVA | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO LUIS, 09 de Junho de 2017

---

**Assinado por:**

**Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa  
(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br