



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

Luana Cristina Petter

Metodologia para identificação da dor crônica a partir de sinais de eletroencefalografia

Florianópolis - SC
2021

Luana Cristina Petter

Metodologia para identificação da dor crônica a partir de sinais de eletroencefalografia

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de mestre em Engenharia Elétrica.

Orientador: Prof. Cesar Ramos Rodrigues, Dr.

Florianópolis - SC
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Petter, Luana Cristina

Metodologia para identificação da dor crônica a partir de
sinais de eletroencefalografia / Luana Cristina Petter ;
orientador, Cesar Ramos Rodrigues , 2021.

53 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Elétrica, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Engenharia Elétrica. 2. dor crônica,
eletroencefalografia, classificação, aprendizado de
máquina. I. , Cesar Ramos Rodrigues. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Elétrica. III. Título.

Luana Cristina Petter

Metodologia para identificação da dor crônica a partir de sinais de eletroencefalografia

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Jefferson Luiz Brum Marques, PhD.
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Prof.(a) Cesar Augusto Prior, Dr.
Universidade Federal de Santa Maria – UFSM

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Engenharia Elétrica.

Telles Brunelli Lazzarin, Dr.
Coordenação do Programa de
Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

Prof. Cesar Ramos Rodrigues, Dr.
Orientador
Universidade Federal de Santa
Catarina – UFSC

Florianópolis - SC, 2021.

Este trabalho é dedicado aos meus pais Ângela e Dirceu, pelo apoio incondicional em todos os momentos de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo suporte nos momentos necessários.

Ao meu orientador Prof. Cesar Ramos Rodrigues, pela orientação e apoio na elaboração deste trabalho. Agradeço também ao Prof. Jefferson L. B. Marques pelo apoio e auxílio nas pesquisas durante o curso.

Aos professores do Instituto de Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Santa Catarina e a todos os professores que contribuíram para meu conhecimento de alguma forma.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

*"You can't connect the dots looking forward;
you can only connect them looking backwards.
So you have to trust that the dots will somehow
connect in your future. You have to trust in something
- your gut, destiny, life, karma, whatever."
(Steve Jobs)*

RESUMO

A dor crônica é uma doença caracterizada por significativas anormalidades sensoriais, cognitivas e afetivas, com graves efeitos sobre a qualidade de vida. O fato da patologia subjacente à dor crônica não ser completamente compreendida leva os tratamentos atuais a seguirem, geralmente, uma estratégia de tentativa e erro.

O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de uma metodologia que combina eletroencefalografia (EEG) e inteligência artificial para identificação da dor crônica. Além da capacidade de classificação, a principal meta proposta é a utilização de um número reduzido de derivações, de modo a viabilizar a aplicação em dispositivos portáteis ou vestíveis, como sendo o primeiro passo para a implementação de um sistema para a quantificação da dor. A investigação compreendeu análises da atividade cerebral oscilatória de 101 pacientes com dor crônica e 88 indivíduos do grupo de controle, onde foram comparados diferentes conjuntos de atributos e algoritmos de classificação.

Os resultados são apresentados na forma de análises comparativas com propósito de se encontrar o conjunto mínimo de atributos capaz de identificar a condição de dor crônica nos sinais de EEG em comparação aos obtidos no grupo de controle.

Como resultado desta investigação, concluímos que o desempenho na classificação é significativamente melhorado com a utilização de um conjunto mínimo com apenas dois atributos. As características utilizadas na classificação são obtidas a partir do cômputo da coerência defasada em duas faixas distintas de frequências, a do ritmo alfa e qualquer dentre teta, beta ou gama, captadas de um único eletrodo: Fp1 ou Fp2. Quando comparado aos estudos publicados pelos próprios autores do banco de dados empregado neste estudo, o resultado da classificação de pacientes com fibromialgia, dores lombares e outras condições mistas de dor crônica atingiu uma melhora de $\pm 43\%$ na acurácia, além de uma drástica redução no conjunto inicial de 73228 atributos para apenas 2. Todos os classificadores analisados (ExtraTreesClassifier, GradientBoostingClassifier, AdaBoostClassifier, SVC, KNeighborsClassifier, GaussianNB, Perceptron, SGDClassifier, DecisionTreeClassifier e RandomForestClassifier) obtiveram o mesmo desempenho. O desempenho da classificação foi verificado com dados jamais "vistos" por nenhum dos modelos, atingindo 100% para as métricas adotadas: acurácia, revocação, precisão e F1-Score.

Os resultados sugerem que a metodologia proposta possui potencial para suportar os profissionais da área médica em decisões, diagnósticos e tratamentos relacionados à dor crônica. A radical simplificação na quantidade de atributos necessários sugere que a metodologia possa ser embarcada em sistemas com modestas capacidades de processamento, viabilizando o desenvolvimento de dispositivos vestíveis com um número mínimo de eletrodos para o monitoramento de pacientes em longos períodos de modo confortável.

Palavras-chave: inteligência artificial. aprendizagem de máquinas. conectividade funcional. coerência defasada.

ABSTRACT

Chronic pain is a disease characterized by significant sensory, cognitive, and affective abnormalities, with serious effects on quality of life. The fact that the underlying pathology of chronic pain is not fully understood leads current treatments to generally follow a trial and error strategy.

The objective of this work is to develop a methodology that combines electroencephalography (EEG) and artificial intelligence to identify chronic pain. In addition to the classification capability, the main proposed goal is the use of a reduced number of EEG electrodes, in order to enable the application in portable or wearable devices, as the first step towards the implementation of a system for the quantification of pain. The investigation comprised the analysis of the oscillatory brain activity of 101 patients with chronic pain and 88 individuals in the control group, where different sets of features and classification algorithms were compared.

The results are presented in the form of comparative analyzes in order to find the minimum set of features capable of identifying the condition of chronic pain in EEG signals compared to those obtained in the control group.

As a result of this investigation, we conclude that classification performance is significantly improved by using a minimal set with only two features. The characteristics used in the classification are obtained from the computation of the lagged coherence in two distinct frequency bands, the alpha rhythm and any among theta, beta or gamma, captured from a single electrode: Fp1 or Fp2. When compared to studies published by the authors of the database used in this study, the result on classification of fibromyalgia, low back pain and other mixed chronic pain conditions achieved an improvement of $\pm 43\%$ in accuracy, plus a drastic reduction in the initial 73228 attributes to just 2. All analyzed classifiers (ExtraTreesClassifier, GradientBoostingClassifier, AdaBoostClassifier, SVC, KNeighborsClassifier, GaussianNB, Perceptron, SGDClassifier, DecisionTreeClassifier and RandomForestClassifier) achieved the same performance. The classification performance was verified with data never "seen" by any of the models, reaching 100% for all the employed metrics: accuracy, recall, precision and F1-Score.

The results suggest that the proposed methodology has the potential to support clinical decisions, diagnoses and treatments related to chronic pain. The radical simplification in the amount of features suggests that the methodology can be embedded in systems with modest processing capabilities, enabling the development of wearable devices with a reduced number of electrodes for the monitoring of patients over long periods in a comfortable way.

Keywords: artificial intelligence. machine learning. functional connectivity. lagged coherence. electroencephalography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Etapas da nocicepção.	18
Figura 2 – Cadeia de três-neurônios da nocicepção.	19
Figura 3 – Regiões do cérebro envolvidas no processamento da dor.	20
Figura 4 – Ilustração da coerência defasada.	25
Figura 5 – Montagem de eletrodos segundo padrão 10-20 para o monitoramento eletroencefalográfico.	27
Figura 6 – (A) Bipolar (B) Unipolar medidas. A forma de onda do EEG depende do local em que é medido.	28
Figura 7 – Aprendizado Supervisionado	29
Figura 8 – Matriz de Confusão	30
Figura 9 – Posição dos eletrodos no sistema 10-20	32
Figura 10 – Fluxograma da metodologia - treino dos classificadores	33
Figura 11 – Fluxograma da metodologia - validação dos classificadores	36
Figura 12 – Mapeamento da ritmicidade no escalpo de indivíduo do grupo de controle, frequência 4-100Hz	38
Figura 13 – Mapeamento da ritmicidade no escalpo de paciente do grupo de fibromialgia, frequência 4-100Hz	38
Figura 14 – Mapeamento da ritmicidade no escalpo de paciente do grupo de condições mistas de dor crônica, frequência 4-100Hz	39
Figura 15 – Fluxograma das análises	40
Figura 16 – Acurácia de cada modelo - Análise 1	41
Figura 17 – Matriz de Confusão dos modelos GradientBoostingClassifier, AdaBoostClassifier, GaussianNB e DecisionTreeClassifier - Análise 1	42
Figura 18 – Matriz de Confusão dos modelos ExtraTreesClassifier e RandomForestClassifier - Análise 1	43
Figura 19 – Acurácia de cada modelo - Conjunto de teste - Análise 2	44
Figura 20 – Matriz de Confusão dos modelos GradientBoostingClassifier, AdaBoostClassifier, GaussianNB e DecisionTreeClassifier - Análise 2	45
Figura 21 – Matriz de Confusão dos modelos ExtraTreesClassifier e RandomForestClassifier - Análise 2	46
Figura 22 – Acurácia de cada modelo - Conjunto de validação - Análise 2	46
Figura 23 – 10 principais Feature Importance - Análise 2	47
Figura 24 – Gráfico de dispersão dos atributos	49
Figura 25 – Gráfico violino do atributo max_score_Fp1_alfa	50
Figura 26 – Gráfico violino do atributo max_score_Fp1_beta	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Nomenclaturas correspondentes	33
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEC	<i>Orthogonalized amplitude envelope correlation</i>
CF	Conectividade funcional
CID	Classificação Internacional de Doenças
dwPLI	<i>Debiased weighted phase lag index</i>
EEG	Eletroencefalograma
EOG	eletro-oculográficos
fMRI	Ressonância magnética funcional
FN	Falsos Negativos
FP	Falsos Positivos
FPR	Taxa de falsos positivos
IA	Inteligência Artificial
IASP	International Association for the Study of Pain
KNN	K-Vizinhos Mais Próximos
MEG	Magnetoencefalografia
ML	Aprendizado de máquina
PLV	<i>Phase locking value</i>
SBNC	Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica
SVC	<i>Support Vector Classification</i>
SVM	Máquina de Vetores de Suporte
TN	Verdadeiros Negativos
TP	Verdadeiros Positivos
TPR	Sensibilidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	MOTIVAÇÃO	16
1.2	OBJETIVOS	16
1.2.1	Objetivo Geral	16
1.2.2	Objetivos Específicos	16
1.3	JUSTIFICATIVA	17
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1	DEFINIÇÃO DA DOR	18
2.1.1	Dor Nociceptiva	21
2.1.2	Dor Neuropática	21
2.1.3	Dor Nociplástica	22
2.2	ALTERAÇÕES CEREBRAIS DEVIDO A DOR CRÔNICA	22
2.3	BIOMARCADOR DE DOR	23
2.3.1	A busca por um marcador de dor crônica	23
2.4	CONNECTIVIDADE FUNCIONAL	24
2.4.1	Coerência Defasada	24
2.5	ELETROENCEFALOGRAMA (EEG)	25
2.5.1	Remoção de Artefatos	26
2.5.2	Ritmos Cerebrais	26
2.5.3	Aquisição dos Sinais	26
2.6	APRENDIZAGEM DE MÁQUINA	28
2.6.1	Aprendizado supervisionado	28
2.6.1.1	Classificação	29
2.6.2	Aprendizado não supervisionado	29
2.7	AVALIAÇÃO DOS CLASSIFICADORES	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1	BANCO DE DADOS	31
3.1.1	Organização dos dados	32
3.2	TREINO DOS ALGORITMOS	33
3.2.1	Pré-processamento	33
3.2.2	Extração de atributos	34
3.2.3	Classificação	35
3.2.4	Conjunto de teste	36
3.2.5	Conjunto de validação	36
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	37
4.1	ANÁLISE 1	39
4.2	ANÁLISE 2	42

4.3	ANÁLISE 3	44
4.4	ANÁLISE 4	45
4.5	ANÁLISE 5	45
4.6	ANÁLISE 6	47
4.7	ANÁLISE 7	47
4.8	ANÁLISE 8	48
4.9	ANÁLISE 9	48
4.10	CONCLUSÃO DAS ANÁLISES	48
4.11	ANÁLISE EXPLORATÓRIA DOS ATRIBUTOS	48
4.12	COMPARAÇÃO COM OUTROS TRABALHOS	49
	REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

A dor pode ser classificada em aguda ou crônica, de acordo com a sua duração. Dor aguda é aquela que dura curto período (de minutos a semanas), já a dor crônica é prolongada (meses ou anos) e se associa a doença crônica ou dor aguda não tratada de modo adequado (SBED, 2021).

Os “padrões ouro” para a medição da dor são escalas auto-referidas na prática clínica. Como a dor é uma experiência individual e subjetiva, os resultados podem ser influenciados por normas sociais e culturais, e dependem do gênero. O significado de dor pode ser diverso para homens e mulheres, uma vez que é considerado natural que a mulher manifeste sua dor, os homens são encorajados a desconsiderá-la (KRELING; CRUZ; PIMENTA, 2006).

Sendo assim, para a obtenção de medidas menos subjetivas é desejável que os mecanismos neurais subjacentes à dor possam ser utilizados na identificação e validação de biomarcadores para auxiliar no diagnóstico e tratamento da dor. A disponibilidade de biomarcadores confiáveis teria potencial para uma redução significativa nos custos de saúde em todo o mundo, visto que a dor crônica representa um distúrbio altamente incapacitante e é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo (COGHILL, 2010). A indisponibilidade de um método objetivo para a quantificação da dor faz com que os resultados sejam duplamente comprometidos, pois além de serem afetados pelo estado fisiológico e psicológico dos pacientes, estão sob a influência de predisposições dos avaliadores.

Estas debilidades têm motivado diversos pesquisadores a investigarem, a partir de estudos com ressonância magnética funcional (fMRI) e eletroencefalograma (EEG), alternativas viáveis para a quantificação de intensidade da dor. Dentre as diversas aplicações mais relevantes, podem ser citados o diagnóstico precoce e o monitoramento da progressão de doenças, bem como a avaliação da eficácia terapêutica (XU; HUANG, 2020).

De acordo com (TRACEY; WOOLF; ANDREWS, 2019) a estratégia com maior probabilidade de sucesso para compreensão da dor e para o desenvolvimento de novos tratamentos, passa pela associação de biomarcadores objetivos em “assinaturas de biomarcadores de dor composta” em conjunto com a exploração de ferramentas analíticas avançadas como redes neurais, inteligência artificial ou algoritmos de aprendizagem de máquinas.

Duas formas de medidas diretas e não invasivas da função cerebral são eletroencefalografia (EEG) e magnetoencefalografia (MEG). Enquanto o EEG mede as pequenas correntes elétricas resultantes de potenciais pós-sinápticos, o MEG mede os campos magnéticos induzidos por essas correntes. A principal força de ambos os métodos é sua alta resolução temporal na faixa de milissegundos. EEG e MEG, portanto,

complementam outros métodos de imagem, como a ressonância magnética funcional (fMRI), que tem uma excelente resolução espacial, mas menor resolução temporal. (PLONE; MAY, 2018).

A resolução temporal do EEG permite a análise da frequência e da fase para a identificação e correlação de eventos, sendo muito mais fácil e prático de ser realizado, além de possuir um custo inferior ao da ressonância magnética, produzindo também uma quantidade de dados muito menor que a do fMRI (o que facilita o seu processamento com ferramentas estatísticas avançadas e técnicas de aprendizado de máquina). Sendo assim, EEG por ser amplamente disponível, acessível e móvel torna-se mais interessante para geração de um dispositivo vestível capaz de embarcar um biomarcador de dor crônica. Além de ser uma medida da função cerebral que vem sendo utilizada e pesquisada para decodificação da dor desde 2012, quando apareceu pela primeira vez, com um estudo decodificando a sensibilidade de um indivíduo à dor, onde um SVM foi treinado em decomposições de frequência de tempo do sinal de EEG, classificando se um sujeito era sensível à dor ou insensível com 83% de precisão (MIESEN; LINDQUIST; WAGER, 2019).

A métrica de coerência mostra-se uma boa opção para identificação da dor, de acordo com o estudo (MARTÍN-BRUFU *et al.*, 2021) que concluiu que pacientes com fibromialgia (um dos subconjuntos de pacientes utilizados neste trabalho) apresentam um padrão neurofisiológico distinto que se ajusta às características clínicas da doença. Utilizando a métrica de coerência para calcular a conectividade funcional (CF) do cérebro. Podendo esta métrica ser combinada com a análise de diferentes frequências das áreas cerebrais. Visto que, o acúmulo de evidências indica que a dor está intimamente associada às oscilações neurais. Em particular, as mudanças nas oscilações neurais nas frequências alfa (8 - 13 Hz) e gama (30 - 100 Hz) em áreas cerebrais somatossensoriais e pré-frontais foram relacionadas à intensidade de dor experimental de longa duração e dor crônica (MAY *et al.*, 2021b).

Como primeiro passo para a quantificação da dor a partir de sinais de EEG, o objetivo principal deste trabalho é contribuir com a melhora na taxa de acertos da classificação de épocas de EEG relacionadas à dor crônica. Adicionalmente, o trabalho busca a diminuição do custo computacional através da redução do número de derivações e do número de conjunto de atributos extraídos do sinal, o que contribuiria viabilizar sua implementação em sistemas de pequeno porte. Para tanto, analisamos a atividade cerebral oscilatória de 101 pacientes com dor crônica e 88 indivíduos do grupo de controle, comparando diferentes conjuntos de atributos e algoritmos de classificação.

Esta dissertação está estruturada da seguinte forma: o restante deste capítulo introdutório apresenta a motivação, os objetivos e uma visão geral da solução proposta. No capítulo 2 consta a fundamentação teórica. O Capítulo 3 apresenta os materiais e

métodos necessários para o desenvolvimento deste trabalho. E o capítulo 4 reporta e discute os resultados deste estudo, apresentando a conclusão das análises e comparação com outros trabalhos.

1.1 MOTIVAÇÃO

A identificação e quantificação da dor é um problema complexo e de grande relevância na área médica por que:

- A avaliação precisa e sistemática da dor é essencial para um diagnóstico preciso a fim de estabelecer o plano de tratamento mais benéfico para os pacientes que apresentam dor (KISHNER, 2018);
- A dor é uma experiência perceptiva subjetiva e única com múltiplas dimensões que podem não ser observadas diretamente por outras pessoas ou medidas por testes fisiológicos. A avaliação da dor depende significativamente do autorrelato (KISHNER, 2018);
- A subjetividade da dor a torna inerentemente difícil de estudar e de medir. (KISHNER, 2018) afirma que uma medida ideal da dor deveria ser sensível, confiável, precisa, válida e útil em situações clínicas e experimentais, e capaz de distinguir entre seus aspectos sensoriais e emocionais.
- Como a dor é uma experiência subjetiva e individual, sua intensidade auto-referida é considerada o padrão ouro para sua avaliação em situações clínicas (FENG *et al.*, 2021).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Este estudo propõe uma metodologia para a classificação de sinais de EEG associados à dor crônica, buscando uma melhor taxa de acertos e diminuição do custo computacional mediante uma redução no número de derivações e na quantidade atributos extraídos do sinal em comparação a outros estudos no estado da arte.

1.2.2 Objetivos Específicos

Para cumprir o propósito geral, foram definidos os seguintes objetivos específicos:

- Identificar características em sinais de EEG capazes de distinguir pacientes com dor crônica de indivíduos do grupo de controle;
- Análise do desempenho de diferentes classificadores;

- Redução do número de derivações utilizadas de modo a viabilizar a aplicação em dispositivos portáteis e vestíveis.

1.3 JUSTIFICATIVA

Utilização de sinais de EEG e ferramentas estatísticas avançadas para identificação da dor crônica como primeiro passo para uma metodologia de quantificação da dor.

A ressonância magnética apresenta boa resolução espacial, permitindo a identificação das regiões envolvidas no processo de decodificação da nocicepção em dor. Mas o equipamento é caro, e de grandes dimensões, apresentando baixa resolução temporal.

A eletrocardiografia possui baixa resolução espacial e boa resolução temporal, permitindo a análise de frequência e fase com a identificação de correlação de eventos.

Essas características justificam a busca dos pesquisadores por métodos baseados em EEG para a identificação e quantificação da dor. Esta solução auxiliaria os profissionais da área médica, não apenas no diagnóstico, mas na avaliação de tratamentos no próprio consultório ou mesmo em regime contínuo, em caso de sucesso no desenvolvimento de dispositivos vestíveis, com reduzido número de eletrodos.

Pesquisadores já obtiveram sucesso na classificação (desempenho de classificadores significativamente maior do que seria esperado apenas pelo acaso) de alguns tipos de dor com EEG com base em resultados de estudos que buscam combinações mais efetivas de atributos dos sinais de EEG (eletrodos e características obtidas na análise de tempo, frequência e correlação) com algoritmos de aprendizado de máquina para a classificação de épocas de acordo com a ocorrência e ausência de dor (TA DINH, 2019).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo é apresentada a fundamentação teórica, abordando os principais conceitos utilizados para a execução deste projeto.

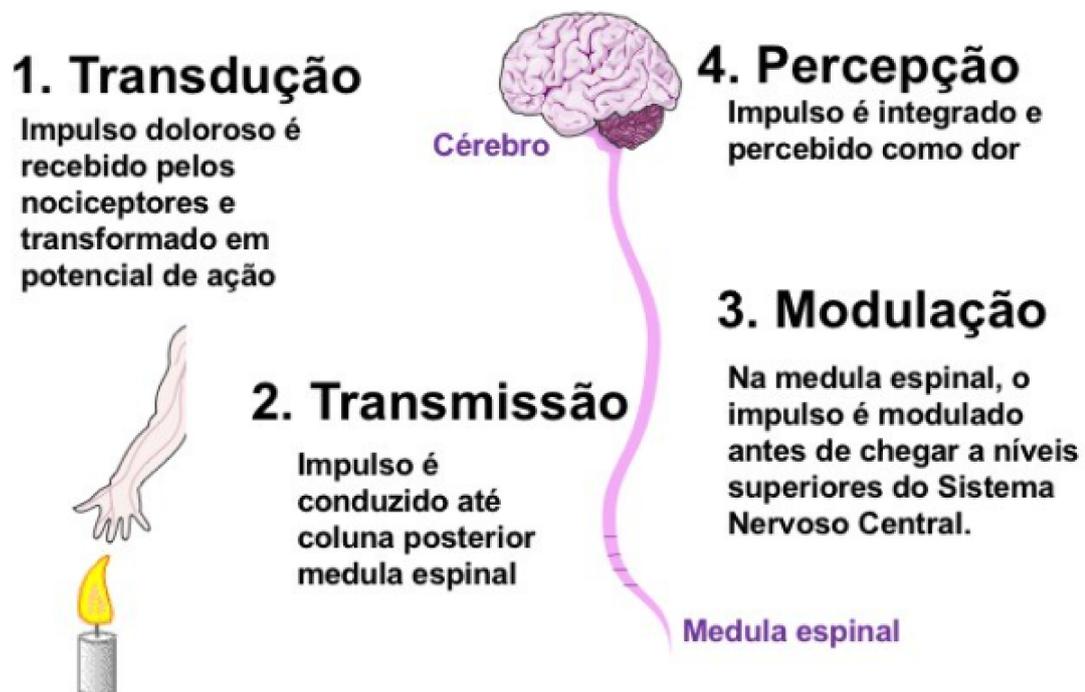
2.1 DEFINIÇÃO DA DOR

A dor é o sistema de alarme do nosso corpo, alertando-nos sobre perigos no meio ambiente, lesões ou a presença de doenças (TRACEY; WOOLF; ANDREWS, 2019). Podendo ser dividida pelo seu tempo de duração: dores agudas (estão presentes por até duas semanas), subagudas (presentes de duas semanas à três meses) e crônica (presentes há mais de 3 meses) (PHYSIODOR, 2021).

A dor é uma experiência consciente enquanto a nocicepção é um processo subconsciente conduzido por nociceptores, neurônios sensoriais especializados (TADIN, 2019).

Pode ser nociceptiva ou inflamatória, causada por processos adaptativos que ocorrem após uma lesão ou infecção para promover maior proteção da área afetada.

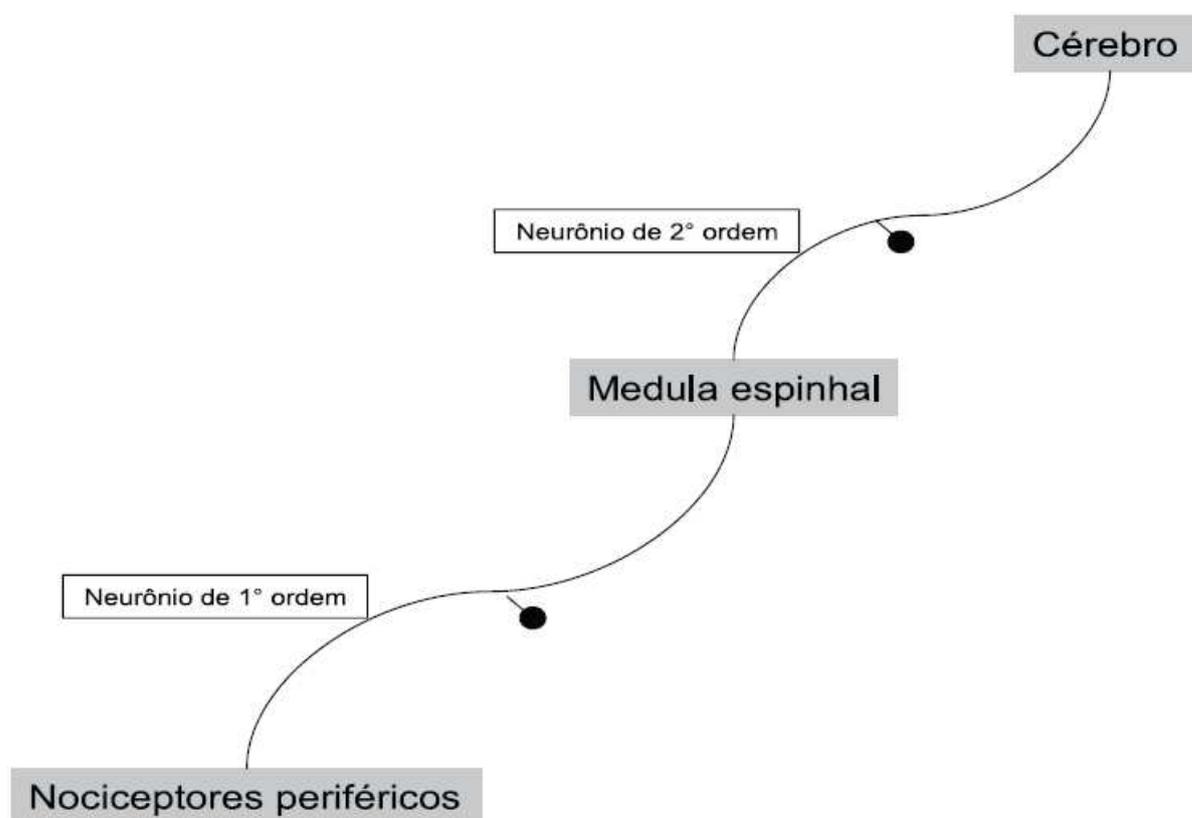
Figura 1 – Etapas da nocicepção.



Fonte: Adaptado de (PEREIRA, 2021).

Conforme a Figura 1 a nocicepção (componente fisiológico da dor), consiste dos processos de transdução, transmissão e modulação de sinais neurais gerados

Figura 2 – Cadeia de três-neurônios da nocicepção.



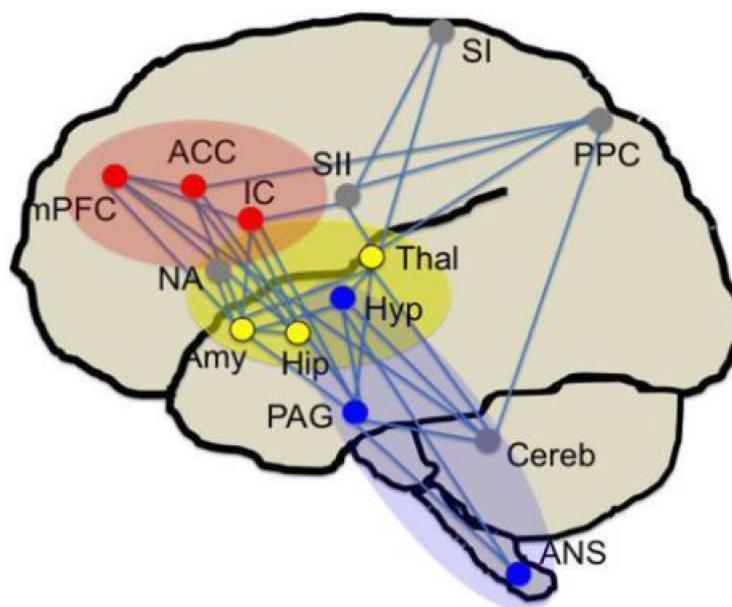
Fonte: Adaptado de (LAND, 2021).

em resposta a um estímulo nocivo externo (mecânico, químico ou físico). De forma simplificada, conforme a Figura 2, pode-se considerar uma cadeia de 3 neurônios, o de primeira ordem originado na periferia e que projeta-se para a medula espinhal, o neurônio de segunda ordem que ascende pela medula espinhal e o neurônio de terceira ordem que projeta-se para o córtex cerebral. Sendo assim, um estímulo inicial, causa uma série de mudanças fisiológicas, que acarretam na transmissão nervosa a partir de um neurônio sensorial nociceptivo periférico, para a medula e enfim para o encéfalo.

O tálamo desempenha um papel muito importante na integração do impulso doloroso. Pois funciona como uma estação de transmissão, a partir dele que neurônios de terceira ordem transmitem impulsos para o córtex cerebral, onde ocorre o processamento que resulta em consciência da dor. Conforme a Figura 3, a percepção dos estímulos nociceptivos ocorre quando as informações sensoriais alcançam o córtex e ativam suas áreas. As projeções tálamo-corticais laterais alcançam principalmente as áreas corticais somatossensoriais primária SI e SII, sendo que os nociceptores da área SI codificam topograficamente as informações nociceptivas de intensidades

diferentes e aqueles presentes na área SII na codificação temporal da informação dolorosa. O córtex insular contribui para a regulação da atividade autonômica durante processos dolorosos, de forma que a interação sensório-límbica é essencial para a resposta apropriada no contexto afetivo emocional da percepção da dor (PEREIRA, 2021).

Figura 3 – Regiões do cérebro envolvidas no processamento da dor.



Fonte: Adaptado de (PEREIRA, 2021).

Conforme descrito anteriormente, a percepção dos estímulos nociceptivos ocorre quando as informações sensoriais alcançam o córtex e ativam suas áreas. No entanto, não foi encontrada uma área do cérebro predominante ou única, responsável pela dor (APKARIAN, A. V. *et al.*, 2005; BALIKI; APKARIAN, A. V, 2015). Mas um estudo recente (MAY *et al.*, 2021b), coloca que mudanças nas oscilações neurais em frequências específicas (alfa e gama) nas áreas cerebrais somatossensoriais e pré-frontais foram relacionadas à intensidade de dor experimental de longa duração e dor crônica.

Segundo a *International Association for the Study of Pain (IASP)*, dor é uma experiência sensitiva e emocional aversiva geralmente causada por, ou semelhante àquela causada por, uma lesão tecidual real ou potencial.(RAJA *et al.*, 2020).

A definição da dor é complementada por 6 notas explicativas:

1. A dor é sempre uma experiência subjetiva, que é influenciada, em graus variáveis, por fatores biológicos, psicológicos e sociais.

2. Dor e nocicepção são fenômenos diferentes; a experiência de dor não pode ser deduzida pela atividade nas vias sensoriais.

3. Através das suas experiências de vida, as pessoas aprendem o conceito de dor e suas aplicações.

4. O relato de uma pessoa sobre uma experiência de dor deve ser aceito como tal e respeitado.

5. Embora a dor geralmente cumpra um papel adaptativo, ela pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico.

6. A descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos para expressar a dor; a incapacidade de comunicação não invalida a possibilidade de um ser humano ou um animal sentir dor.

A dor é sempre subjetiva, muitos fatores podem influenciar a sua percepção, como fadiga, depressão, raiva, medo, ansiedade e sentimentos de desesperança ou desamparo. E o grau de sua intensidade não é diretamente proporcional ao tecido lesionado (NEGRI, 2002).

Especialmente na última década, mudanças revolucionárias ocorreram na compreensão do fenômeno da dor, além de publicações no que se refere a sua definição e classificação. Antigamente, considerava-se a dor apenas como nociceptiva ou neuropática. Em 2016 surgiu um terceiro descritor, dor nociplástica, para melhor classificar outras condições dolorosas. Em 2019, foi incluída a dor crônica na Classificação Internacional de Doenças (CID), Atualmente, a dor consta na CID-11 com subcategorias, sendo 1 primária e 6 secundárias (DESANTANA *et al.*, 2020). A definição da dor citada anteriormente é válida para dor aguda e crônica, e se aplica a todas as condições de dor, independentemente da sua fisiopatologia (nociceptiva, neuropática e nociplástica). E essa definição é aplicada a seres humanos e animais (DESANTANA *et al.*, 2020).

2.1.1 Dor Nociceptiva

Dor que ocorre diretamente por estimulação química ou física, compreende a dor somática (aparece a partir da lesão da pele ou tecidos mais profundos e é usualmente localizada) e visceral (se origina em vísceras abdominais ou torácicas). Ela é resultado de danos teciduais e a mensagem de dor viaja dos receptores de dor (nociceptores), nos tecidos periféricos, através de neurônios intactos, até a medula espinhal e estruturas corticais e subcorticais.

2.1.2 Dor Neuropática

A dor neuropática pode ocorrer por lesão do sistema nervoso periférico ou do sistema nervoso central, com o dano nervoso sendo determinado por trauma, infecção, isquemia, doença degenerativa, invasão tumoral, injúria química ou irradiação.

2.1.3 Dor Nociplástica

A dor nociplástica é a dor proveniente do aumento da sensibilidade do sistema nervoso central. É como se a lesão inicial já tivesse sido curada/cicatrizada e o sistema nervoso central continuasse produzindo a dor.

Avaliações subjetivas têm desempenhado um papel fundamental no diagnóstico e tratamento da dor crônica, porém é complicado o tratamento e diagnóstico devido as diferenças individuais referente a sensibilidade à dor (COGHILL, 2010). Sendo esta a dor "inexplicável", de difícil identificação, podendo ocorrer quando alterações da plasticidade que deveriam apenas facilitar os reflexos de proteção, persistem.

Além da dor contínua, a dor crônica é uma doença caracterizada por anormalidades sensoriais, cognitivas e afetivas significativas, que têm graves efeitos prejudiciais na qualidade de vida. Sendo que sua patologia subjacente não é completamente compreendida e os tratamentos atuais da dor crônica geralmente seguem uma estratégia de tentativa e erro (TA DINH, 2019).

Muitos estudos avaliaram as características persistentes do estado de dor crônica patológica, comparando a estrutura e função cerebral entre pacientes com dor crônica e participantes saudáveis. Eles revelaram que a dor crônica está associada a mudanças extensas na estrutura e função do cérebro, que consistentemente envolvem estruturas pré-frontais e límbicas (MAY *et al.*, 2019).

A dor crônica geralmente está associada a dois mecanismos de sensibilização: sensibilização periférica e central. Na periferia, o dano ao tecido frequentemente resulta na síntese e acúmulo da chamada "sopa inflamatória", uma ampla gama de moléculas de sinalização, por exemplo, neurotransmissores, liberados de nociceptores ativados ou células não neurais na área local da lesão. A excitabilidade dos nociceptores nesta área é posteriormente aumentada, resultando no aumento da sensibilidade à temperatura e ao toque. No nível da medula espinhal, numerosos processos ocorrem simultaneamente para causar sensibilização central, um estado de hiperexcitabilidade em resposta a sinais nociceptivos. Entre esses processos estão o aumento da neurotransmissão glutamatérgica, a perda do controle inibitório e a ativação da microglia. Um mecanismo comum desses processos é o aumento da sensibilidade das fibras nervosas aferentes ao longo da via nociceptiva. Embora a sensibilização periférica e central sejam muito bem estudadas e seus mecanismos moleculares sejam amplamente compreendidos, elas só podem explicar o aspecto sensorial da dor crônica (TA DINH, 2019).

2.2 ALTERAÇÕES CEREBRAIS DEVIDO A DOR CRÔNICA

Estudos anteriores tornaram claro que a dor deve ser representado por uma assinatura neural com especificidade espacial e dinâmica temporal. Revelando também

que a dor crônica está associada a mudanças estruturais e funcionais significativas do cérebro (TA DINH, 2019).

Alguns estudos têm usado o paradigma de dor tônica, estendendo a duração da dor experimental afligida de milisegundos a minutos, em um esforço para modelar mais de perto a dor crônica. Sendo que esses estudos mostraram uma associação da dor tônica com a supressão das oscilações neurais nas frequências alfa e beta. Além disso, vários estudos encontraram oscilações gama aumentadas durante a estimulação tônica da dor. Sendo esse aumento localizado no córtex pré-frontal medial. Se estes efeitos são específicos para a dor ainda não está claro, pois a maioria dos processos mentais também suprime as oscilações alfa (TA DINH, 2019).

Estruturalmente, alterações na substância cinzenta e branca foram observadas em pacientes que sofrem de dor crônica. A atrofia da substância cinzenta afetou principalmente a ínsula, o cíngulo, o tálamo e o córtex pré-frontal. Alterações na estrutura da substância branca, especialmente em áreas pré-frontais e regiões corticolímbicas foram associadas à transição de dor aguda para dor crônica, representando fatores de risco anatômicos putativos para cronificação da dor (TA DINH, 2019).

2.3 BIOMARCADOR DE DOR

Um biomarcador de dor deve ser focado na identificação de correlações objetivas e mensuráveis para os processos neurobiológicos subjacentes às condições dolorosas, com o objetivo de possibilitar o diagnóstico de dor crônica, possibilitando tratamentos baseados em mecanismos fisiopatológicos subjacentes, e não na sintomatologia (COGHILL, 2010).

2.3.1 A busca por um marcador de dor crônica

É improvável que qualquer tipo de marcador de dor substitua o padrão ouro atual para avaliação da dor, um autorrelato do paciente (TRACEY; WOOLF; ANDREWS, 2019). Mas um marcador complementar os autorrelatos e permitiria prognósticos mais bem informados.

Uma boa opção para análise de padrões oscilatórios para estabelecer um biomarcador de dor crônica é o EEG, pois é seguro (não causa efeitos colaterais exceto por uma leve abrasão da pele que ocorre durante o uso), não invasivo, potencialmente móvel (dependente da quantidade de derivações necessárias) e não possui contra indicações.

O aprendizado de máquina (ML) vem sendo usado para identificar padrões ou informações de regiões capazes de identificar se uma pessoa sente ou não dor (TRACEY; WOOLF; ANDREWS, 2019).

Portanto, combinando algoritmos de aprendizagem de máquinas, para calcular

a conectividade funcional do cérebro com a métrica de coerência nos sinais de eletroencefalografia em diferentes frequências das áreas cerebrais somatossensoriais e pré-frontais que mostraram-se relacionadas à intensidade de dor experimental de longa duração e dor crônica, pode-se gerar modelos capazes de classificar corretamente se um paciente sente ou não dor crônica.

2.4 CONECTIVIDADE FUNCIONAL

Os estados funcionais em constante mudança do cérebro são constituídos pela atividade de redes neurais espacialmente distribuídas que envolvem interações entre as regiões do cérebro (MILZ *et al.*, 2014). Através da conectividade funcional (CF) é possível descrever parcialmente o comportamento das redes neurais. Métricas como, correlações, coerência ou entropia de transferência, podem ser usadas para quantificar a conectividade funcional (FRISTON, 2011).

2.4.1 Coerência Defasada

A coerência defasada é uma medida indexada por frequência que quantifica a ritmicidade da atividade neuronal. Seu cálculo é análogo à medida de coerência que é usada para quantificar a consistência de fase entre dois locais de registro. Em vez de quantificar a consistência de fase entre locais de registro, a coerência defasada quantifica a consistência de fase entre diferentes intervalos de tempo no mesmo local de registro. Desconsiderando os efeitos do ruído, a coerência defasada não depende da amplitude da forma de onda e, ao contrário da potência de Fourier, ela diferencia entre sinais rítmicos e transientes (FRANSEN; EDE; MARIS, 2015).

A coerência defasada (λ) é a coerência entre um sinal (x_n) e a versão defasada desse mesmo sinal (x_{i+1}):

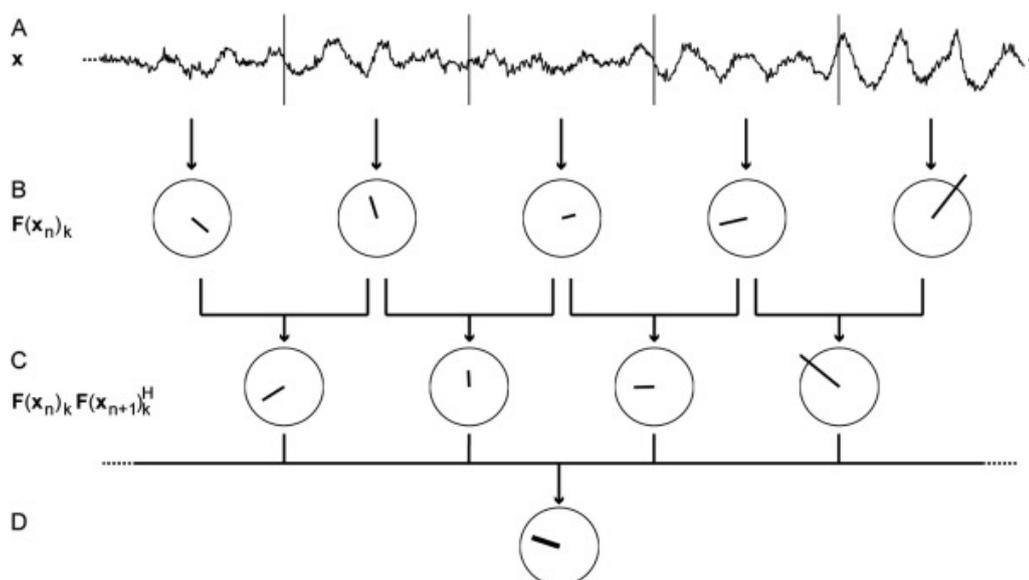
$$\bar{\lambda}(k) = \left| \frac{\sum_{n=1}^{N-1} \mathcal{F}(x_n)_k \mathcal{F}(x_{n+1})_k^H}{\sqrt{(\sum_{n=1}^{N-1} |\mathcal{F}(x_n)_k|^2)(\sum_{n=1}^{N-1} |\mathcal{F}(x_{n+1})_k|^2)}} \right| \quad (1)$$

A coerência defasada é uma função da frequência, que denotamos por seu índice k na série de frequências de Fourier, que resulta em um número complexo com um valor absoluto entre 0 e 1. Para mais informações consultar (FRANSEN; EDE; MARIS, 2015).

O cálculo da coerência defasada Equação (1) é ilustrado na Figura 4. Usando o sinal registrado de um local de gravação MEG posterior, que exibe atividade rítmica na banda alfa. Foram selecionadas cinco épocas adjacentes. Em (A) Os dados brutos são cortados em épocas de 3 ciclos da frequência de interesse (3 ciclos de comprimento a 10 Hz, ou seja, 300 ms. Aqui, 5 épocas adjacentes são mostradas. Em cada par de épocas, a primeira época (à esquerda da barra vertical) é referida como x_n e a

segunda (à direita da barra vertical) como x_{n+1} . (B) Para cada época, o coeficiente de Fourier $F(x_n)_k$ é calculado, em que k é o índice da frequência de interesse na série de frequências de Fourier. Cada coeficiente de Fourier é representado por um vetor no plano complexo; a amplitude do coeficiente de Fourier corresponde ao comprimento do vetor e sua fase ao ângulo do vetor em relação ao eixo horizontal positivo. (C) A fase do produto $F(x_n)_k F(x_{n+1})_k^H$ é igual à diferença entre as fases de $F(x_n)_k$ e $F(x_{n+1})_k$. (D) A consistência entre as épocas das diferenças de fase em C indexa a ritmicidade: quanto mais rítmico o sinal, mais consistentes são as diferenças de fase. Esta consistência de fase pode ser medida pela média ao longo dos pares de época dos produtos $F(x_n)_k F(x_{n+1})_k^H$ em C. Esta média é o espectro automático defasado e é exibida em D. Observe que os vetores em C e D estão na mesma escala. A amplitude do autospectro defasado denota tanto a força da ritmicidade quanto a amplitude do ritmo. A consistência de fase pura entre épocas é melhor medida pela coerência defasada, que é calculada normalizando o autospectro defasado pela amplitude média em todas as épocas usadas (Equação 2.1). Isso resulta em um valor entre 0 e 1, que quantifica a ritmicidade do sinal (ou seja, consistência de fase ao longo do tempo). Para mais informações consultar (FRANSEN; EDE; MARIS, 2015).

Figura 4 – Ilustração da coerência defasada.



Fonte: Adaptado de (FRANSEN; EDE; MARIS, 2015).

2.5 ELETROENCEFALOGRAMA (EEG)

O EEG é utilizado para diagnosticar e investigar várias condições cerebrais (SANEI; CHAMBERS, 2007).

Quando os neurônios são ativados, são produzidas correntes sinápticas dentro dos dendritos, gerando assim um campo elétrico secundário sobre o escalpo (SANEI; CHAMBERS, 2007). Desta forma é possível capturar os potenciais elétricos denominados ondas cerebrais, de forma não invasiva utilizando o eletroencefalograma.

2.5.1 Remoção de Artefatos

Os artefatos mais comuns encontrados em sinais de EEG são: artefatos musculares, ruídos de 50Hz e artefatos eletro-oculográficos (EOG). A remoção de artefatos é necessária para um melhor processamento do sinal e redução de possíveis erros de classificação (VAL-CALVO *et al.*, 2019).

2.5.2 Ritmos Cerebrais

Segundo (SANEI; CHAMBERS, 2007), em adultos, saudáveis as amplitudes e frequências dos sinais mudam de um estado humado para outro, como vigília e sono. As características das ondas também mudam com a idade.

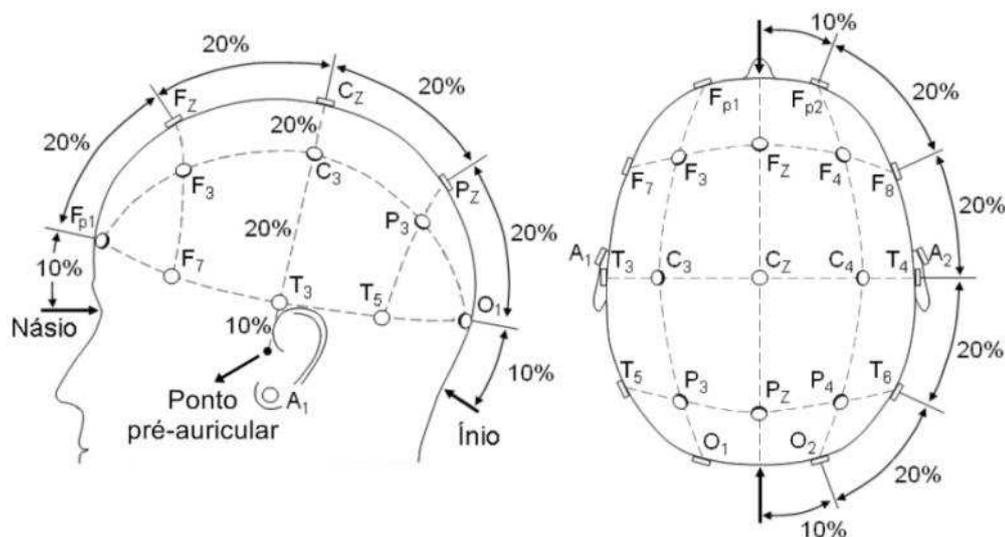
As bandas de frequência ou ritmos cerebrais são identificadas por subcategorias identificadas pelas letras gregas: alfa (α), beta(β), teta(θ), delta(δ) e gama(γ).

- Ritmo ou ondas Delta: 0,5 - 4Hz. Essa ondas estão principalmente associadas ao sono profundo e podem estar presentes no estado de vigília;
- Ritmo ou ondas Teta: 4 - 7Hz. Ritmo presente na sonolência e fases mais superficiais do sono. Ocorrem em meditação e relaxamento profundo;
- Ritmo ou ondas Alfa: 8 - 13Hz. Ocorrem em estados mentais relaxados e no sono;
- Ritmo ou ondas Beta: 14 - 30Hz. Ocorrem no estado normal de vigília;
- Ritmo ou ondas Gama: > 30 Hz;

2.5.3 Aquisição dos Sinais

A prática padrão no monitoramento de EEG em ambientes clínicos ou controlados (ambulatórios) requerem um procedimento de preparação complicado e demorado, devido a preparação da pele e aplicação de eletrodo de gel, sendo necessária a montagem de vários sensores com fio e conexão de eletrodos à unidade principal de aquisição e a um computador. Por esses motivos é raramente utilizado o EEG em aplicações da vida diária (MIHAJLOVIC *et al.*, 2015). Mas há novos produtos no mercado que possibilitam a aquisição de sinais de EEG de uma maneira mais simples que os equipamentos tradicionais.

Figura 5 – Montagem de eletrodos segundo padrão 10-20 para o monitoramento eletroencefalográfico.



Fonte: Adaptado de (MALMIVUO; PLONSEY, 1995).

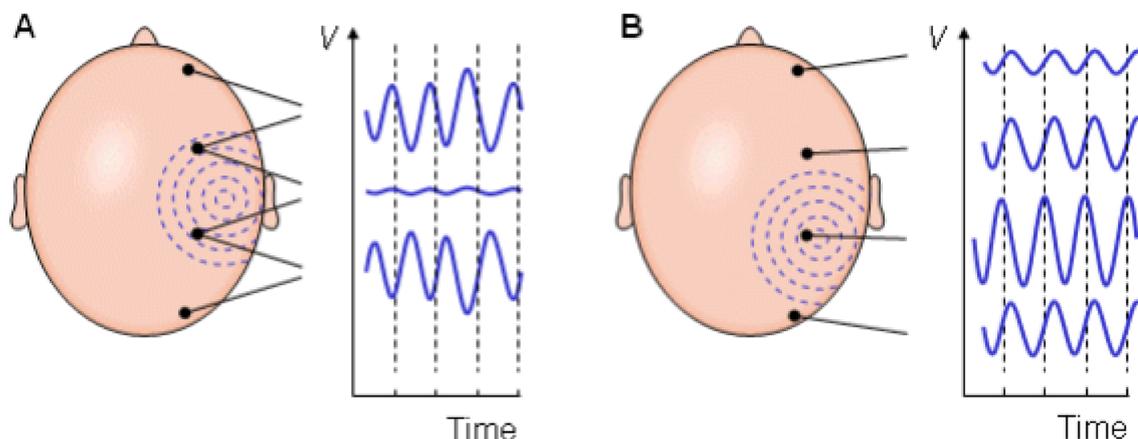
Conforme a Figura 5, a denominação de cada eletrodo se dá por uma letra e por um número, sendo a letra baseada na região cerebral em que o eletrodo será posicionado e o número indica sua lateralização. Sendo assim, temos o F correspondendo à região frontal do escalpo humano, a letra C está associada à região cortical, a letra T indica a região temporal, a letra P corresponde à região parietal, e a letra O indica a região occipital. Para diferenciar os hemisférios cerebrais, os números ímpares estarão no hemisfério esquerdo e os pares no hemisfério direito. Os eletrodos da linha média recebem a denominação Z (z de zero), sendo eles: Fz, Cz e Pz (MARINHO, 2017).

Com o objetivo de facilitar a troca de informações entre os eletroencefalografistas e pesquisadores na área de eletroencefalografia, a SBNC recomenda o uso do guideline de padronização das montagens da Sociedade Americana de Neurofisiologia Clínica (American Clinical Neurophysiology Society, 2006) (MARINHO, 2017, p. 4).

Há duas formas de configuração dos eletrodos para a realização de medidas EEG: bipolares ou unipolares (ou referencial), representados pela Figura 6.

No método bipolar a derivação é entre a diferença de potencial entre os dois eletrodos, já no método unipolar o potencial de cada eletrodo é comparado à um eletrodo de referência (MALMIVUO; PLONSEY, 1995).

Figura 6 – (A) Bipolar (B) Unipolar medidas. A forma de onda do EEG depende do local em que é medido.



Fonte: Adaptado de (MALMIVUO; PLONSEY, 1995).

2.6 APRENDIZAGEM DE MÁQUINA

Aprendizagem de Máquina (*Machine learning*) é um segmento da IA baseado na ideia de que sistemas podem aprender com dados afim de tomar decisões através de padrões encontrados.

Na área da medicina, as técnicas de aprendizagem de máquinas podem ajudar nos diagnósticos e previsões de resultados (SIDEY-GIBBONS, J. A. M.; SIDEY-GIBBONS, C. J., 2019). As técnicas de aprendizagem de máquinas são baseadas em algoritmos - conjuntos de procedimentos matemáticos que descrevem o relacionamento entre variáveis (SIDEY-GIBBONS, J. A. M.; SIDEY-GIBBONS, C. J., 2019).

Os métodos mais adotados de aprendizagem de máquina (*machine learning*) são: aprendizado supervisionado e aprendizado não-supervisionado (SAS, 2019; ROTH *et al.*, 2018).

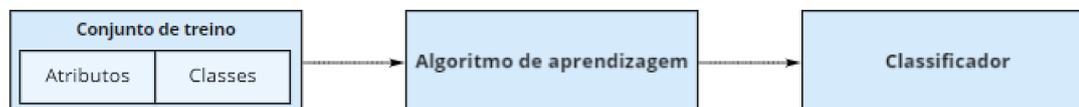
2.6.1 Aprendizado supervisionado

Nesta subárea são observados os dados de entrada e os rótulos correspondentes. Onde o objetivo é encontrar o melhor modelo que distingue entre duas ou mais classes.

Para resolver esses problemas de classificação, podem ser utilizados algoritmos conhecidos como regressão logística (*variations of logistic regression*), florestas aleatórias (*random forests*), máquina de vetores de suporte (*support vector machines*) e redes neurais (*neural networks*).

2.6.1.1 Classificação

Figura 7 – Aprendizado Supervisionado



Fonte: Autor

A Figura 7 representa as etapas da aprendizagem supervisionada. Onde é dado um conjunto de exemplos rotulados (x_j, y_j) , onde x_j representa um atributo e y_j a sua classe ou rótulo, nesta abordagem o modelo, classificador ou preditor aprende a executar a tarefa a partir dos exemplos rotulados, sendo capaz de prever precisamente o rótulo de novos dados. Esse modelo gerado após o treinamento com um conjunto de dados cuja classificação é conhecida é utilizado para prever a classe de um conjunto de dados (conjunto de testes) que ainda não foi classificado, de forma que o classificador pode ser visto como uma função f , a qual recebe um dado x e fornece uma predição y , podendo assim ser verificado o grau de efetividade da aprendizagem.

2.6.2 Aprendizado não supervisionado

Neste caso os dados de treinamento consistem em um conjunto de variáveis de entrada sem rótulos correspondentes, onde o objetivo é encontrar padrões.

2.7 AVALIAÇÃO DOS CLASSIFICADORES

Para modelos de classificação, a taxa de acerto e o erro são as medidas de avaliação mais comuns (WHITTEN; FRANK; HALL, 2011). Essas medidas podem ser calculadas a partir da Matriz de Confusão que é a tabela que mostra o número de previsões corretas e incorretas categorizadas por tipo de resposta. Se os resultados previstos estão representados nas colunas ou resultados reais são representados pelas linhas, de forma que os elementos na diagonal da matriz mostram o número de previsões corretas e os elementos fora da diagonal mostram o número de previsões incorretas.

Para o problema de classificação binária Figura 8, denomina-se uma classe como positiva e a outra como negativa, desta forma, a matriz de confusão indica quatro possibilidades de acertos e de erros do classificador. Na diagonal principal pode-se ver os acertos do modelo e na diagonal secundária os erros do modelo.

- Verdadeiros Positivos (TP) são observações cujo valor real é positivo e o valor previsto é positivo, isto é, o modelo acertou;

Figura 8 – Matriz de Confusão

Valor previsto \ Valor real	Positivo	Negativo
Positivo	Verdadeiro Positivo (TP)	Falso Positivo (FP)
Negativo	Falso Negativo (FN)	Verdadeiro negativo (TN)

Fonte: (DATARISK, 2021)

- Verdadeiros Negativos (TN) são observações cujo valor real é negativo e o valor previsto é negativo, isto é, o modelo acertou;
- Falsos Positivos (FP) são casos em que o resultado correto é negativo entretanto o resultado obtido é positivo, isto é, o modelo errou;
- Falsos Negativos (FN) são casos em que o resultado correto é positivo entretanto o resultado obtido é negativo, isto é, o modelo errou;

Diversas métricas podem ser obtidas para avaliar o desempenho do modelo, com base na matriz de confusão: sensibilidade, especificidade, confiabilidade positiva, e confiabilidade negativa.

Acurácia é o percentual de acertos sobre todas as apostas do algoritmo. Para calculá-la, pega-se o número total de observações que o modelo acertou e divide-se pelo número total de observações que o modelo previu.

$$\text{Acurácia} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (2)$$

Precisão é a quantidade Positiva classificada corretamente.

$$\text{Precisão} = \frac{TP}{TP + FP} \quad (3)$$

Sensibilidade: também chamada de *recall*, é a proporção de casos positivos que foram identificados corretamente.

$$\text{Sensibilidade} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4)$$

Especificidade: é a proporção de casos negativos que foram identificados corretamente.

$$\text{Especificidade} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (5)$$

F1-Score é calculado como a média harmônica entre Precisão e Recall.

$$\text{F1-Score} = \frac{2 * TP}{2 * TP + FP + FN} \quad (6)$$

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção serão apresentados os materiais e métodos utilizados neste trabalho.

3.1 BANCO DE DADOS

O banco de sinais de EEG utilizado neste trabalho foi obtido do repositório do OSF (<https://osf.io/srpbg/>), o qual foi utilizado em um estudo com pacientes de dor crônica (MAY *et al.*, 2021a).

Esse conjunto de dados combina dados de 3 amostras diferentes obtidas em 3 estudos diferentes conduzidos na Universidade Técnica de Munique desde 2010. Um subconjunto de pacientes com fibromialgia (FMpaXX) e controles saudáveis (FMhcXX), um subconjunto de pacientes com dor crônica nas costas (CBPpaXX) e um subconjunto de pacientes com condições mistas de dor crônica (NCCPpaXX) e controles saudáveis (NCCPhcXX).

Esse banco de dados contém dados encefalográficos (EEG) de pacientes em estado de repouso, ou seja, os participantes permaneceram em estado de relaxamento e vigília, sem nenhuma tarefa específica. Os dados da eletroencefalografia foram registrados com os olhos fechados e os olhos abertos por 5 minutos cada. Sendo 101 paciente com dor crônica (32 homens e 69 mulheres, com idade média de 58,13 anos) e 88 paciente de grupo de controle (28 homens e 60 mulheres, com idade média de 57,52 anos).

Os dados de eletroencefalografia foram registrados com o dispositivo (Easycap, Herrsching, Alemanha), usando 64 eletrodos, com padrão de distribuição de eletrodos seguindo o posicionamento internacional 10-20 estendido. Todos os eletrodos de EEG foram referenciados a FCz e aterrados em AFz. Os dados foram amostrados a 1000 Hz (resolução de 0,1 μ V) e filtrados em banda passante entre 0,016 Hz e 250 Hz. As impedâncias foram mantidas abaixo de 20 k Ω .

Os critérios de inclusão dos pacientes foram o diagnóstico clínico de dor crônica com duração de pelo menos 6 meses e intensidade do limite inferior médio da dor relatada maior ou igual a 4/10 durante as últimas 4 semanas (0 = sem dor, 10 = a pior dor imaginável). Três critérios principais foram adotados para as exclusões: ocorrência de variações agudas do quadro de dor durante os últimos 3 meses, pacientes com doenças neurológicas e o Uso de medicamentos com benzodiazepínicos. As variações da dor são decorrentes e lesões ou cirurgias recentes. As exclusões por doenças neurológicas abrangem casos como acidente vascular cerebral, epilepsia, demência e doenças psiquiátricas, como por exemplo a depressão. Pacientes sob tratamento de medicamentos não-benzodiazepínicos foram mantidos na amostra. Os critérios para a exclusão de controles saudáveis são o histórico médico de quaisquer dores crônicas,

presença de quaisquer lesões dolorosas atuais, de doenças neurológicas importantes e a medicação com benzodiazepínicos.

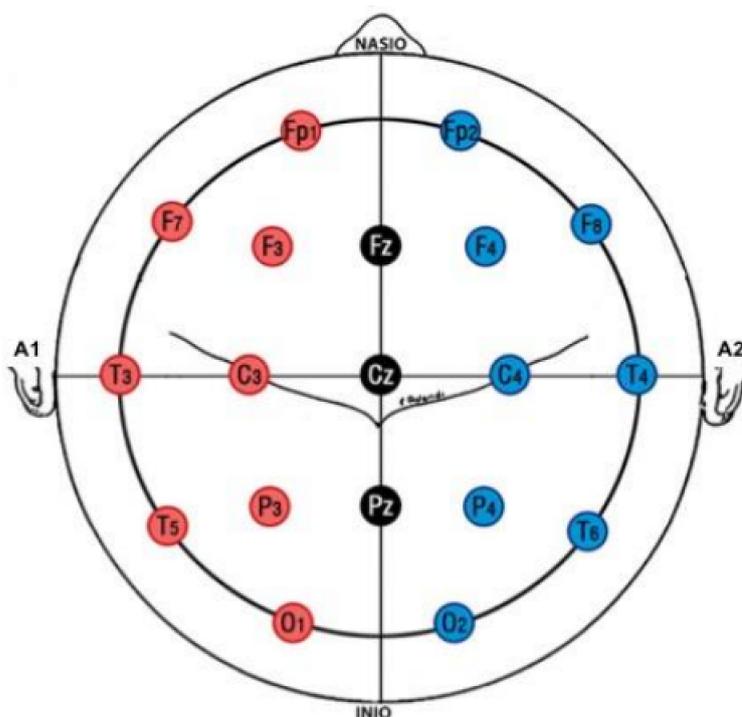
O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade Técnica de Munique e conduzido de acordo com as diretrizes e regulamentos relevantes. Todos os participantes assinaram termo de consentimento.

3.1.1 Organização dos dados

O subconjunto de pacientes com fibromialgia (FMpaXX), o subconjunto de pacientes com dor crônica nas costas (CBPpaXX) e o subconjunto de pacientes com condições mistas de dor crônica (NCCPpaXX) foram considerados para a classe de dor crônica. Já os subconjuntos de controle saudáveis (FMhcXX) e (NCCPhcXX) foram considerados para a classe de controle. Desta forma a classe dor crônica contém 101 pacientes e a classe controle contém 88 indivíduos saudáveis.

Neste trabalho foram utilizados os sinais EEG que contém informações de 19 eletrodos, no hemisfério direito: *Fp2*, *F4*, *F8*, *C4*, *P4*, *T4*, *T6* e *O2*, no hemisfério esquerdo: *Fp1*, *F3*, *F7*, *C3*, *P3*, *T3*, *T5* e *O1*, mais os eletrodos da linha média: *Fz*, *Cz*, e *Pz*, conforme na Figura 9.

Figura 9 – Posição dos eletrodos no sistema 10-20



Fonte: (MARINHO, 2017)

Como o banco de dados do repositório contém sinais captados no sistema 10-20 estendido foi necessário renomear os eletrodos para a nomenclatura correspondente

do sistema internacional 10-20, conforme consta na Tabela 1.

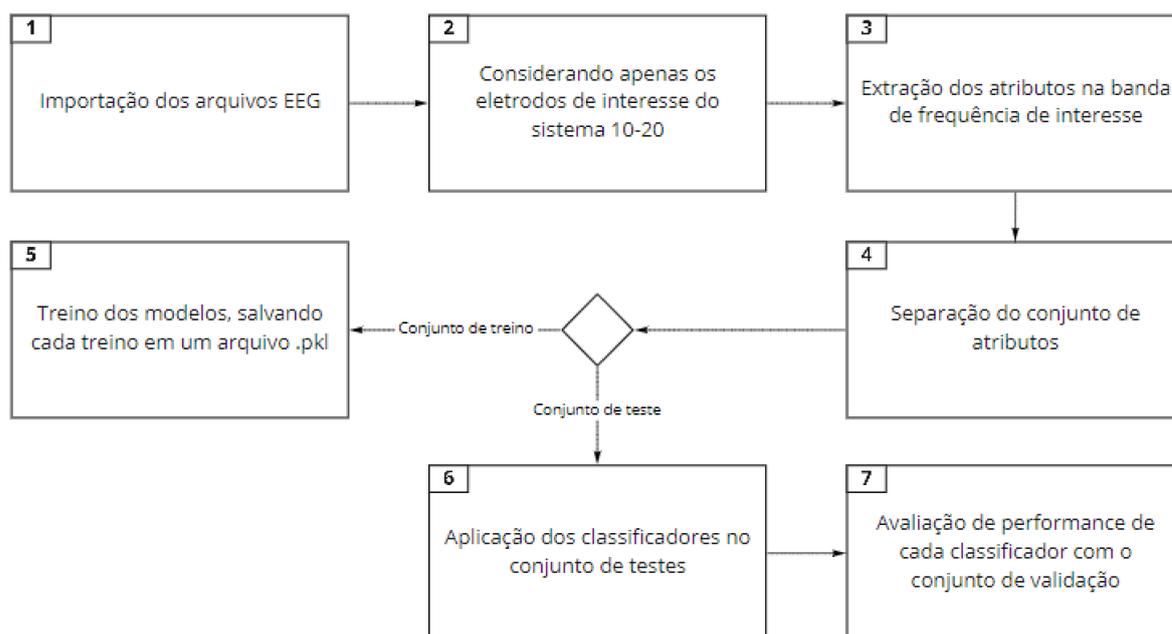
Tabela 1 – Nomenclaturas correspondentes

Sistema 10-20 estendido	Sistema 10-20
T7	T3
T8	T4
P7	T5
P8	T6

3.2 TREINO DOS ALGORITMOS

A Figura 10 representa o fluxograma dos passos executados na etapa de treino dos classificadores.

Figura 10 – Fluxograma da metodologia - treino dos classificadores



Fonte: Autor

3.2.1 Pré-processamento

Como *overfitting* e *underfitting* são duas causas de má generalização dos algoritmos, para avaliar cada modelo treinado foi deixada uma quantidade de dados em separado, a fim de garantir que estes dados em separado nunca foram vistos anteriormente pelo algoritmo, garantindo assim que este conjunto de dados não apresentará um resultado imparcial de eficiência do modelo.

Sendo assim, neste trabalho foram empregados conjuntos de Treinamento, Teste e de Validação.

Para o passo 1, foram desconsiderados em torno de 10% dos dados (em torno de 10% dos registros do grupo de controle e 10% dos registros do grupo de dor crônica) para assim formar o conjunto de validação, com os dados escolhidos de forma aleatória.

Devido à melhor qualidade dos dados, com menor ocorrência de artefatos musculares, foram utilizados apenas os sinais de EEG captados de pacientes com os olhos fechados.

Conforme o passo 2 da Figura 10, após a importação do arquivo .vhdr de cada paciente, foi considerado apenas o eletrodo de interesse: *Fp1*.

Os dados foram organizados em classes: com dor crônica e sem dor.

3.2.2 Extração de atributos

A finalidade da extração de atributos é reduzir a dimensão do vetor de dados de forma que não haja perda das informações relevantes.

A intensiva investigação sobre atributos obtidos da potência e da conectividade (medidas de conectividade baseadas em fase (PLV e dwPLI) e em amplitude (AEC)) conduzida por (TA DINH *et al.*, 2019) e que resultou em uma acurácia de 57%, sugere a necessidade de buscarmos atributos fora do conjunto testado por aquele autor para maiores percentuais de acertos. Em (MARTÍN-BRUFAU *et al.*, 2021), os autores reportam a obtenção de bons resultados na distinção de pacientes com fibromialgia em relação ao grupo de controle, com base apenas na conectividade funcional sem a utilização de métodos de aprendizagem de máquinas.

A NeuroDSP é uma biblioteca para Python de código aberto, projetada para analisar dados de séries temporais neurais. Deste pacote, o módulo *rhythm* implementa duas funções específicas para a identificação de padrões rítmicos em séries temporais neurais (COLE *et al.*, 2019): Sliding Window Matching e Lagged Coherence.

A coerência defasada (*compute_lagged_coherence*) é proposta como uma medida da ritmicidade do sinal em um intervalo de tempo ou em uma faixa de frequência deste intervalo. Esta característica foi escolhida como uma métrica alternativa aos atributos investigados em outros trabalhos por ser consistente com resultados que reportam a inibição da ritmicidade em diferentes frequências na presença da dor em (VANNESTE, Sven *et al.*, 2017), (VANNESTE, Sven; RIDDER, 2021). Para o cálculo da coerência defasada, foram testados vários intervalos (3 s à 5 min), o que levou à escolha de uma janela de 5 minutos (tempo total de duração do registro de cada indivíduo), pois aparentemente não houve nenhuma diferença relevante nos resultados, possibilitando um processamento mais leve e resposta em tempo real (não havendo a necessidade de cálculo da média das épocas geradas). Esta função recebe um *array*

1d com os valores contidos na janela de tempo, um valor em ponto flutuante (*float*) da frequência de amostragem, um *array* ou *list* com a faixa de frequência para qual desejamos calcular a coerência defasada e uma variável booleana (*return_spectrum*), que define se o cálculo é realizado no domínio do tempo ou da frequência. A função retorna a média da coerência defasada para o intervalo ou um array com pares de valores coerência-frequência, caso *return_spectrum = true*.

Assim, para uma dada faixa de frequência do sinal e para cada dado eletrodo em análise, são adotados como atributos o par de coordenadas frequência e magnitude do (*max_score*) máximo da coerência defasada. O estudo compreendeu a exploração comparativa entre combinações de eletrodos e ritmos cerebrais (θ, α, β e γ). Então, considerando o eletrodo *Fp1*, o vetor de atributos gerado é mostrado na equação 7.

$$V = [max_freq_Fp1_alfa, max_score_Fp1_alfa, \\ max_freq_Fp1_beta, max_score_Fp1_beta] \quad (7)$$

3.2.3 Classificação

O conjunto de atributos gerado serve como entrada para cada um dos algoritmos classificador, encarregado de modelar os dados e identificar os padrões.

A fim de garantir que as medidas obtidas utilizando o conjunto de testes sejam de um conjunto diferente do usado para realizar o treinamento de cada classificador, o conjunto de atributos geralmente é dividido em dois subconjuntos distintos: conjunto de treinamento e conjunto de testes (SHALEV-SHWARTZ; BEN-DAVID, 2014).

Conforme o passo 4 da Figura 10, neste trabalho, o conjunto de atributos foi dividido em conjunto de treino (60% dos dados) e conjunto de teste (40% dos dados).

As técnicas mais comuns de classificação incluem Máquinas de Vetores de Suporte (SVM), K-Vizinhos Mais Próximos (KNN), Classificação Naive Bayes e Árvores de Decisão, onde cada algoritmo tem uma abordagem diferente. Como um dos objetivos do trabalho é verificar o desempenho de diferentes classificadores, para realizar a classificação dos atributos foram utilizados 10 classificadores: SVC (biblioteca *sklearn.svm*), KNeighborsClassifier (biblioteca *learn.neighbors*), GaussianNB (biblioteca *sklearn.naive_bayes*), AdaBoostClassifier (biblioteca *sklearn.ensemble*), GradientBoostingClassifier (biblioteca *sklearn.ensemble*), ExtraTreesClassifier (biblioteca *sklearn.ensemble*), RandomForestClassifier (biblioteca *sklearn.ensemble*), Perceptron (biblioteca *sklearn.linear_model*), SGDClassifier (biblioteca *sklearn.linear_model*) e DecisionTreeClassifier (biblioteca *sklearn.tree*).

3.2.4 Conjunto de teste

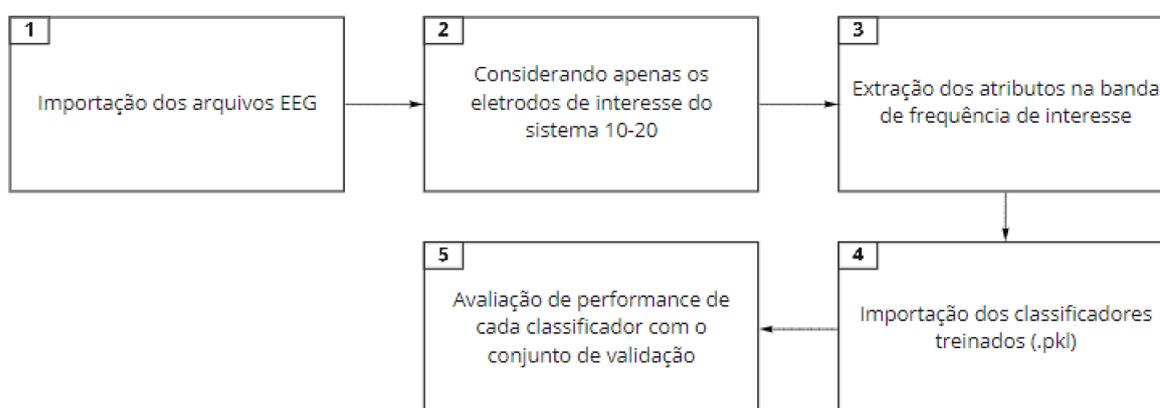
Utilizando o conjunto de testes, conforme o passo 6 da Figura 10, são verificadas as seguintes métricas de avaliação de performance de cada classificador:

- Acurácia;
- Precisão;
- Sensibilidade (*recall*);
- Especificidade;
- F1-score;

3.2.5 Conjunto de validação

Por fim, conforme o passo 7 da Figura 10 para verificar que os modelos não tiveram sobreajuste (*Overfitting*) ou sub-ajuste (*Underfitting*), é comparado o resultado da avaliação do passo 6 da Figura 10 com o resultado do fluxograma seguinte (passo 7 da Figura 10 detalhado).

Figura 11 – Fluxograma da metodologia - validação dos classificadores



Fonte: Autor

No passo 1 da Figura 11, os dados que foram deixados para compor o conjunto de validação, são importados, considerando apenas os eletrodos de interesse do sistema 10-20, em seguida é realizada a extração dos atributos, conforme consta no passo 3, gerando assim um conjunto de atributos.

Em seguida, conforme o passo 4, são importados os classificadores treinados (gerados conforme o passo 5 da Figura 10), para a verificação da performance com o conjunto de atributos do conjunto de validação.

Por fim, conforme o passo 5, é comparado o resultado das métricas de avaliação de performance de cada classificador com o resultado apresentado por cada um com o conjunto de teste (passo 6 da Figura 10).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo, serão apresentados os principais passos realizados, compreendendo as simulações e as análises dos respectivos resultados que conduziram à metodologia proposta.

A partir da escolha do banco de dados contendo as condições e os sinais com as características desejadas (MAY *et al.*, 2021a), foi efetuada uma revisão bibliográfica sobre as características mais representativas da dor crônica em sinais de EEG. Os resultados das buscas indicam que as taxas de acerto mais elevadas podem ser obtidas com a utilização de atributos que representam a conectividade funcional cerebral através de métricas de coerência, conforme (MARTÍN-BRUFAU *et al.*, 2021) e (LEVITT *et al.*, 2020).

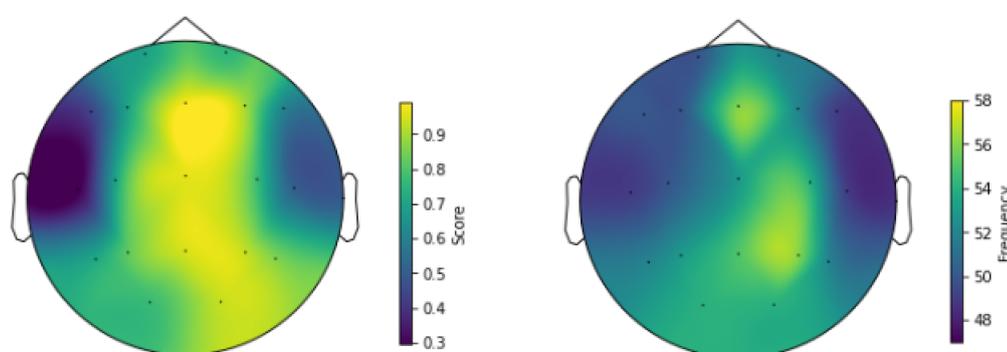
As técnicas propostas por (TA DINH *et al.*, 2019) e (NICHEL *et al.*, 2020) se baseiam em duas medidas de conectividade (PLV, dwPLI) obtidas a partir de uma matriz de 2kx2k voxels em quatro faixas de frequência, resultando em um grande número de atributos. No primeiro trabalho uma acurácia de 57% foi atingida na diferenciação de pacientes com dor crônica daqueles em condições normais e no segundo, as extensivas investigações comparando conectividade em diversas frequências e eletrodos levaram à conclusão de que: “a dor tônica está associada a diminuições de oscilações locais e aumentos de conectividade em frequências alfa no córtex sensório-motor”. Recentemente, (FENG *et al.*, 2021) identificou uma grande correlação entre dores lombares e variações do ritmo alfa. As conclusões de ambos os trabalhos sugerem que coerência defasada do ritmo alfa pode ser um atributo com elevado potencial para a identificação da dor crônica. Para confirmar a relevância de alfa e identificar o menor conjunto de atributos capaz de proporcionar uma taxa de acertos superior a 90% a investigação partiu de um conjunto inicial de 152 atributos: 19 eletrodos (*Fp2, F4, F8, C4, P4, T4, T6, O2, Fp1, F3, F7, C3, P3, T3, T5, O1, Fz, Cz, Pz*), 4 bandas de frequência (teta, alfa, beta, gama alta) e 2 medidas (frequência mais rítmica do sinal e a pontuação de coerência defasada associada). Os trabalhos mencionados anteriormente possuíam conjunto de dados de alta dimensão, sendo que, quando possuímos um conjunto de dados com um grande número de atributos, geralmente na ordem de cem ou mais pode-se encontrar problemas de “*Curse of Dimensionality*” (ARUN, 2021), onde o excesso de atributos, em alguns casos reduz a eficácia dos classificadores. Por este motivo buscamos utilizar apenas os atributos mais relevantes.

Em (FRANSEN; EDE; MARIS, 2015) é proposto um atributo capaz de quantificar a ritmicidade da atividade neural associada a uma dada faixa de frequência. A característica, denominada *lagged coherence* (coerência defasada) pelos autores, foi proposta originalmente para como uma alternativa mais eficaz para a identificação das oscilações corticais sensório-motoras, do que as distribuições de potência em faixas

específicas de frequência. A técnica foi demonstrada originalmente para a identificação dos ritmos alfa e beta em sinais de magnetoencefalografia e foi investigada como a principal opção para representar o estado de dor em sinais de EEG.

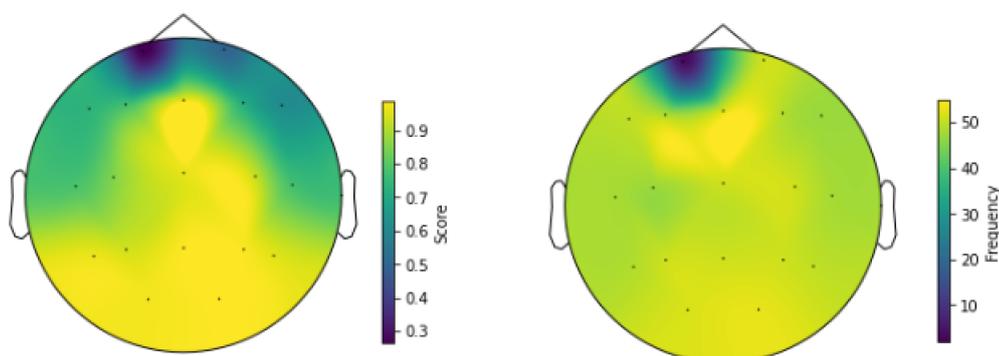
Percebeu-se a possibilidade de testar a métrica de coerência defasada para quantificar a presença de ritmos em sinais de EEG. Para isso, iniciou-se a busca por alguma ferramenta ou biblioteca com a implementação do método em questão. Nestas buscas, encontrou-se a ferramenta NeuroDSP (COLE *et al.*, 2019) capaz de analisar séries temporais neurais.

Figura 12 – Mapeamento da ritmicidade no escalpo de indivíduo do grupo de controle, frequência 4-100Hz



Fonte: Autor

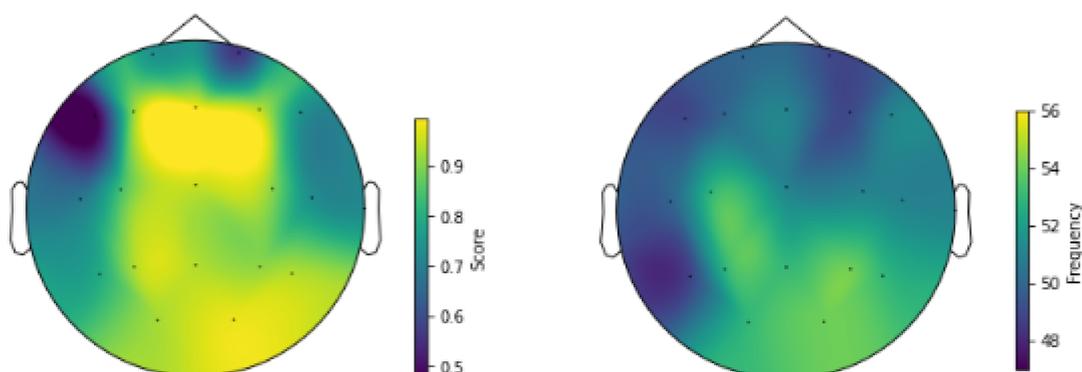
Figura 13 – Mapeamento da ritmicidade no escalpo de paciente do grupo de fibromialgia, frequência 4-100Hz



Fonte: Autor

As Figuras 12, 13 e 14 ilustram como se distribui a magnitude da ritmicidade, de paciente escolhidos aleatoriamente. Após calcular a coerência defasada no escalpo, utilizando utilitários da biblioteca de código aberto em python MNE, foi possível representar graficamente os valores de coerência defasada (gráfico à esquerda), podendo

Figura 14 – Mapeamento da ritmicidade no escalpo de paciente do grupo de condições mistas de dor crônica, frequência 4-100Hz



Fonte: Autor

ser verificado através deste quais eletrodos apresentam mais propriedades rítmicas. Já o gráfico das frequências de pico (gráfico à direita) representa as frequências das regiões. Sendo assim, foram analisados alguns mapeamentos da ritmicidade no escalpo de pacientes com dor e indivíduos saudáveis, mas não identificou-se nenhum padrão na quantificação da ritmicidade dos sinais neurais. Então, iniciou-se as análises descritas a seguir.

A Figura 15 representa o fluxograma que descreve de forma simplificada as análises efetuadas para chegar na metodologia descrita neste trabalho.

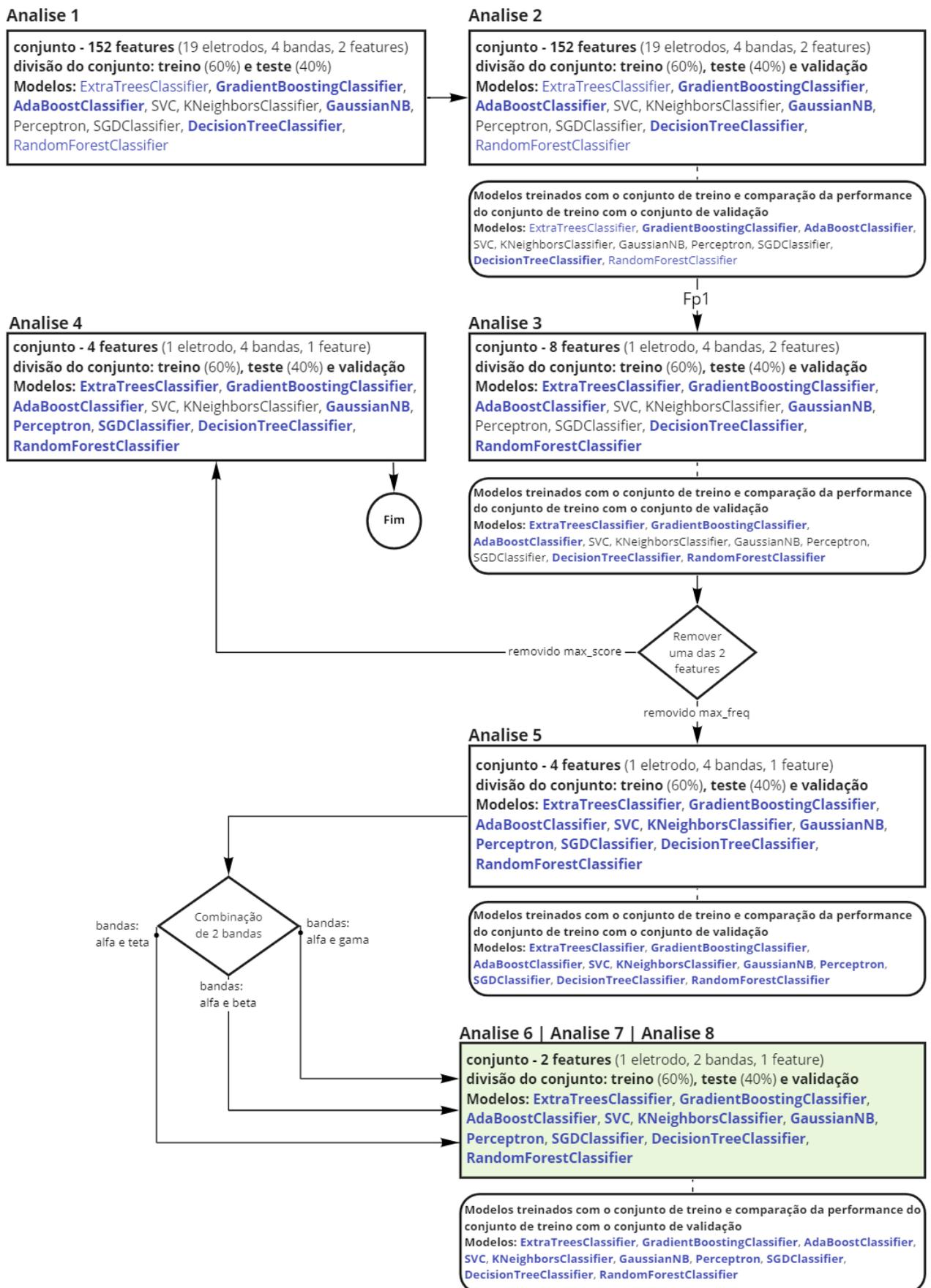
4.1 ANÁLISE 1

Foi efetuado um *loop* sobre os sinais de EEG, calculando a coerência defasada para medir por canal, qual a frequência (teta, alfa, beta, gama alta) que exibiria a atividade mais rítmica, bem como a pontuação de quão rítmica essa frequência seria. Ou seja, a partir da frequência mais rítmica e da pontuação de coerência defasada associada a esta frequência, para cada uma das 4 bandas utilizadas totalizou 152 atributos (19 eletrodos x 4 bandas x 2 atributos). Para cada paciente foi inclusa a informação de classe, onde 0 = controle e 1 = dor crônica.

Em seguida foram selecionados diferentes classificadores, para verificar o resultado das atributos do conjunto gerado. Foram escolhidos os seguintes classificadores:

- ExtraTreesClassifier;
- GradientBoostingClassifier;
- AdaBoostClassifier;
- SVC;

Figura 15 – Fluxograma das análises



- KNeighborsClassifier;
- GaussianNB;
- Perceptron;
- SGDClassifier;
- DecisionTreeClassifier;
- RandomForestClassifier;

O conjunto de atributos gerado foi dividido em conjunto de treino (60% dos dados) e conjunto de teste (40% dos dados). Após a divisão do conjunto, o conjunto de treino foi utilizado para treinar os modelos e o conjunto de teste para verificar a performance de classificação de cada modelo. Sendo assim, foi gerado um ranking dos modelos, conforme a acurácia x 100.

Figura 16 – Acurácia de cada modelo - Análise 1

	nome	acurácia
1	GradientBoostingClassifier	100.00
2	AdaBoostClassifier	100.00
5	GaussianNB	100.00
8	DecisionTreeClassifier	100.00
0	ExtraTreesClassifier	98.68
9	RandomForestClassifier	97.37
4	KNN	57.89
3	SVC	48.68
6	Perceptron	46.05
7	SGDClassifier	46.05

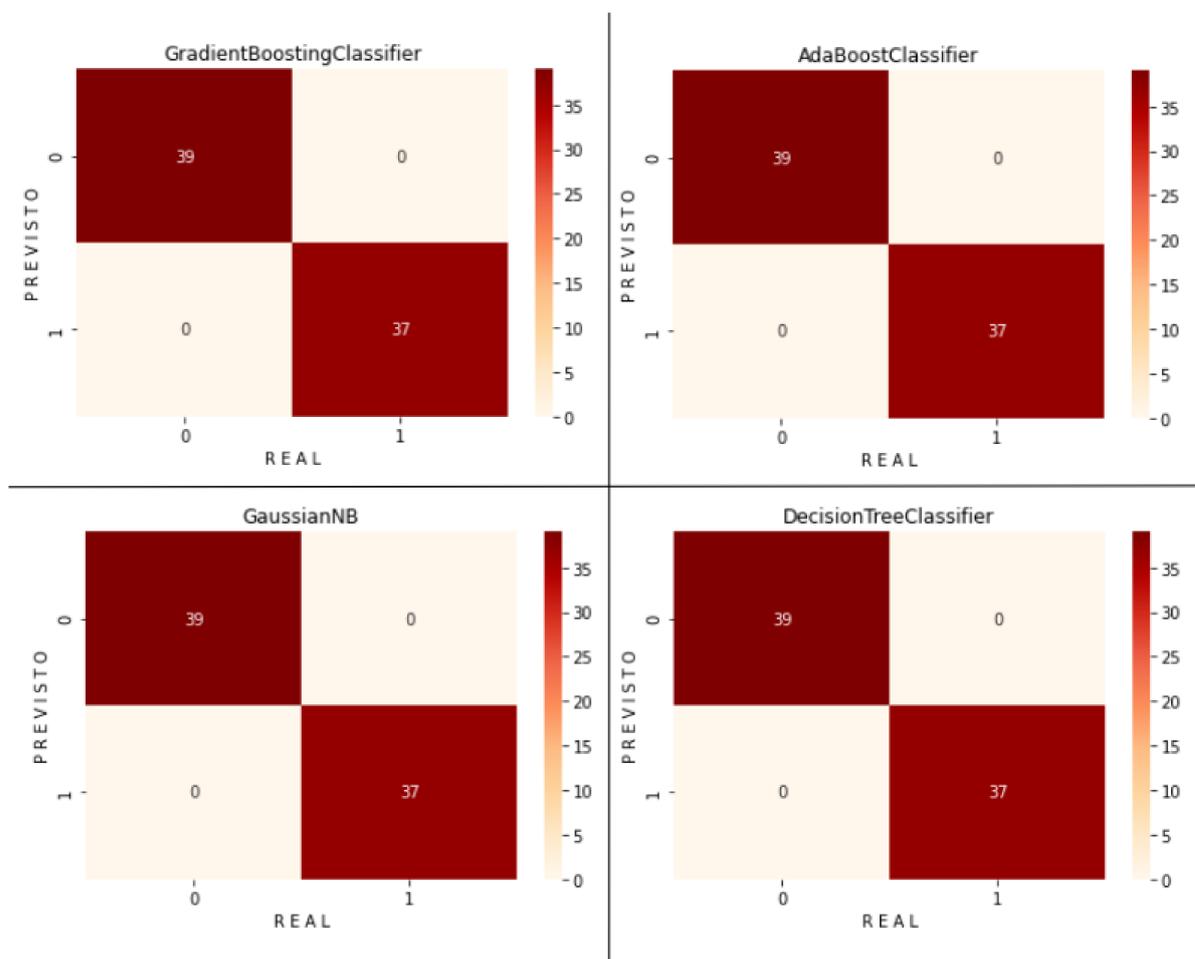
Fonte: Autor

Conforme a Figura 16, os modelos GradientBoostingClassifier, AdaBoostClassifier, GaussianNB, DecisionTreeClassifier, ExtraTreesClassifier e RandomForestClassifier apresentaram uma boa acurácia. Desta forma, o passo seguinte foi verificar as demais métricas de avaliação de performance para estes classificadores.

Conforme a Figura 17, os modelos GradientBoostingClassifier, AdaBoostClassifier, GaussianNB e DecisionTreeClassifier, apresentaram Acurácia, Revocação, Precisão, F1-Score = 1.

De acordo com a Figura 18, o desempenho do modelo ExtraTreesClassifier foi: Revocação = 1, Acuracidade = 0.99, Precisão = 0.97 e F1-Score = 0.99. Para o

Figura 17 – Matriz de Confusão dos modelos GradientBoostingClassifier, AdaBoostClassifier, GaussianNB e DecisionTreeClassifier - Análise 1



Fonte: Autor

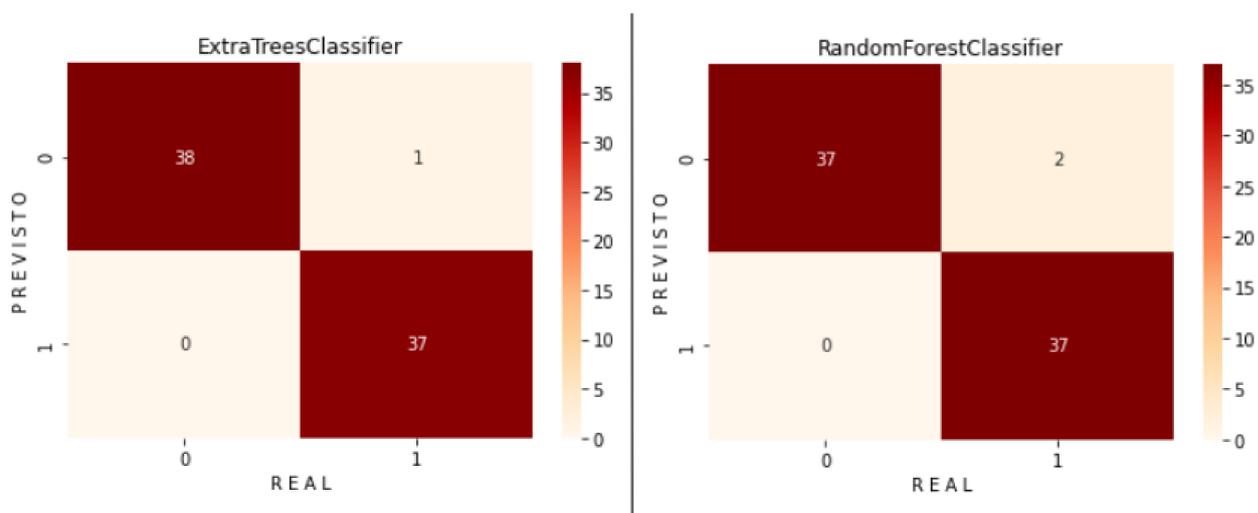
modelo RandomForestClassifier o desempenho foi: Revocação = 1, Acuracidade = 0.97, Precisão = 0.95 e F1-Score = 0.97.

4.2 ANÁLISE 2

Com modelos com bons resultados nas métricas de avaliação, optou-se em pegar o conjunto de atributos geradas e dividir em 3 conjuntos (treino, teste e validação) ao invés de apenas 2 conjuntos como descrito anteriormente (treino e teste). Onde o conjunto de treino será usado para treinar o modelo, o conjunto de teste será usado para testar o modelo e o terceiro conjunto será usado para comprovar que os modelos realmente funcionam, pois serão dados que foram ignorados no treinamento, garantindo que os modelos nunca viram esses dados antes.

Foram desconsiderados em torno de 10% dos dados (em torno de 10% registros do grupo de controle e 10% registros do grupo de dor crônica) para assim formar o

Figura 18 – Matriz de Confusão dos modelos ExtraTreesClassifier e RandomForestClassifier - Análise 1



Fonte: Autor

conjunto de validação, escolhendo os dados aleatoriamente. Os demais 90% dos registros do conjunto de atributos foram divididos em treino e teste da mesma forma descrita na análise 1. Ou seja, conjunto de treino é composto por 54% dos dados do conjunto de atributos, conjunto de teste 36% e conjunto de validação 10%.

Após treinar os modelos com o novo conjunto de treino e salvar os modelos treinados (.pkl), verificou-se com o conjunto de testes que os resultados foram os mesmos referente a análise 1. Conforme a Figura 19, Figura 20 e Figura 21.

Em seguida, utilizando o conjunto de validação e os modelos já treinados (arquivos .pkl) verificou-se o desempenho dos modelos para os dados que nunca foram vistos anteriormente pelos modelos.

Analisando as métricas de performance, os modelos GradientBoostingClassifier, AdaBoostClassifier, DecisionTreeClassifier continuaram com Acurácia, Revocação, Precisão, F1-Score = 1. Para o modelo RandomForestClassifier o desempenho foi: Revocação = 1, Acuracidade = 0.95, Precisão = 0.92 e F1-Score = 0.96. E por fim o modelo ExtraTreesClassifier teve o seguinte desempenho: Revocação = 1, Acuracidade = 0.95, Precisão = 0.92 e F1-Score = 0.96.

Com o conjunto de validação foi possível verificar que apenas o modelo GaussianNB havia sofrido um sobreajuste, não permanecendo com a mesma performance apresentada com o conjunto de testes.

Após verificar que os modelos tiveram o mesmo desempenho na análise 1 e análise 2, o intuito passou a ser: verificar quais os atributos que foram relevantes para a performance de alguns modelos e assim poder realizar análises quanto a eliminação de eletrodos, bandas ou um dos atributos (frequência mais rítmica e pontuação de

Figura 19 – Acurácia de cada modelo - Conjunto de teste - Análise 2

	modelo	acurácia
1	GradientBoostingClassifier	100.00
2	AdaBoostClassifier	100.00
5	GaussianNB	100.00
8	DecisionTreeClassifier	100.00
0	ExtraTreesClassifier	98.53
9	RandomForestClassifier	98.53
4	KNN	54.41
3	SVC	52.94
7	SGDClassifier	52.94
6	Perceptron	47.06

Fonte: Autor

coerência defasada associada a frequência).

Conforme a Figura 23, o atributo mais relevante para os modelos verificados, foi um atributo composto pelo eletrodo *Fp1*. Então resolveu-se eliminar os demais eletrodos para verificar a performance dos modelos.

4.3 ANÁLISE 3

Ao utilizar somente o eletrodo *Fp1* o conjunto de atributos passou a ser composto por um total de 8 atributos (1 eletrodo x 4 bandas x 2 atributos).

Da mesma forma que a análise anterior:

1 - Foi gerado o novo conjunto de atributos, desconsiderando os sinais que compõem o conjunto de validação;

2 - O conjunto de atributos gerados foi dividido em treino e teste.

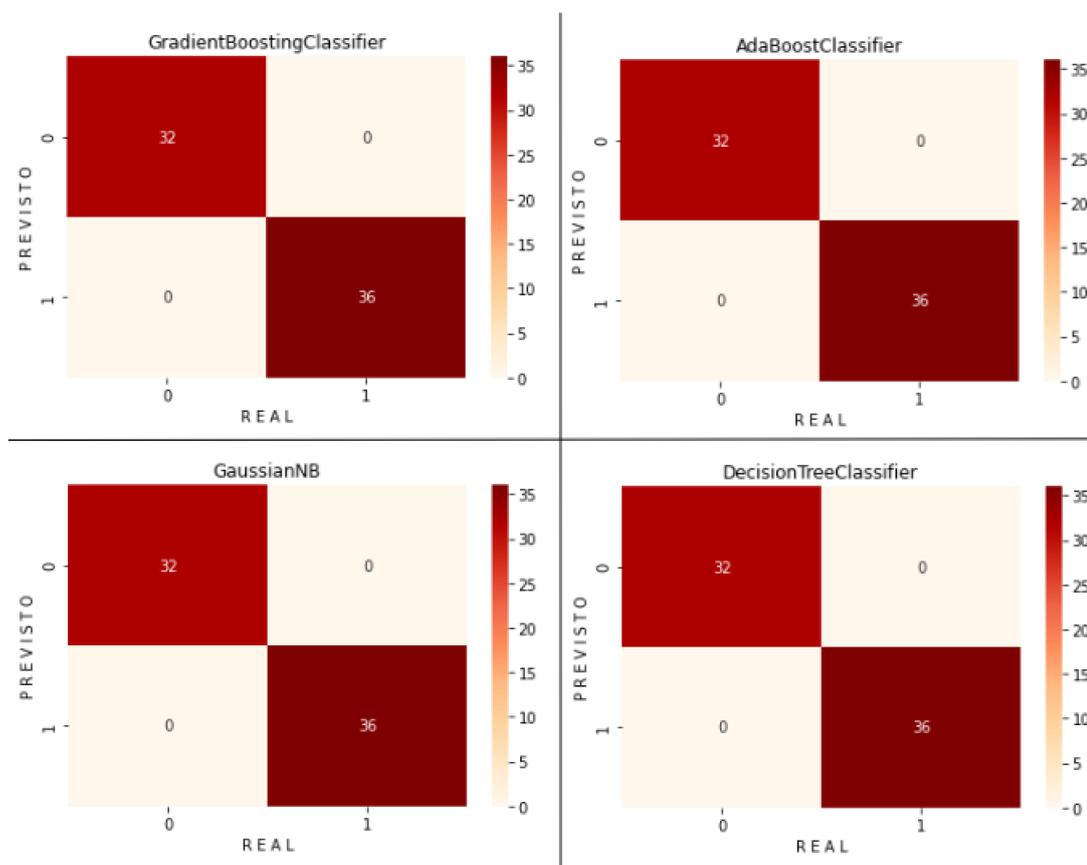
3 - O conjunto de treino foi utilizado para treinar os modelos e foram salvos os modelos treinados com este conjunto (.pkl), em seguida foram verificadas as métricas de performance de cada modelo com o conjunto de teste;

4 - Foi utilizado o conjunto de validação para verificar se as métricas de avaliação de cada modelo permanecia a mesma apresentada com o conjunto de teste;

5 - E por fim, análise das *feature importances* de alguns modelos.

Com este novo conjunto de atributos, obteve-se praticamente o mesmo resultado da análise 2. Então resolveu-se analisar a possibilidade de remover um dos atributos da geração do conjunto de atributos, onde na Análise 4 será removida a atributos da máxima pontuação de coerência defasada associada a frequência e na

Figura 20 – Matriz de Confusão dos modelos GradientBoostingClassifier, AdaBoostClassifier, GaussianNB e DecisionTreeClassifier - Análise 2



Fonte: Autor

Análise 5 será removida a frequência mais rítmica.

4.4 ANÁLISE 4

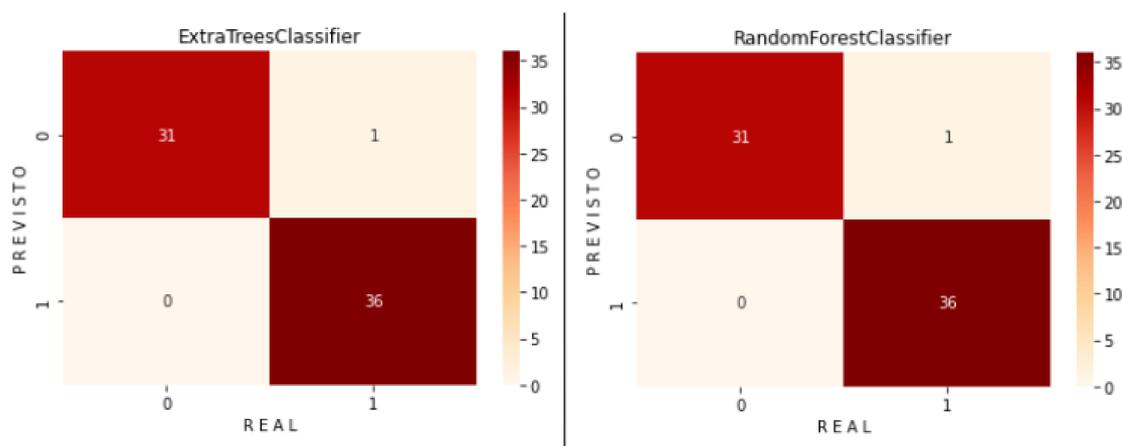
Nesta análise o conjunto de atributos passou a ser composto por um total de 4 atributos (1 eletrodo x 4 bandas x 1 atributo).

Seguindo os mesmos passos das análises 2 e 3, obteve-se praticamente o mesmo resultado das análises anteriores. Mas optou-se por não continuar com análises sobre este conjunto de atributos, devido ao melhor desempenho apresentado pelo conjunto de atributos da análise 5.

4.5 ANÁLISE 5

Nesta análise o conjunto de atributos passou a ser composto por um total de 4 atributos (1 eletrodo x 4 bandas x 1 atributo).

Figura 21 – Matriz de Confusão dos modelos ExtraTreesClassifier e RandomForestClassifier - Análise 2



Fonte: Autor

Figura 22 – Acurácia de cada modelo - Conjunto de validação - Análise 2

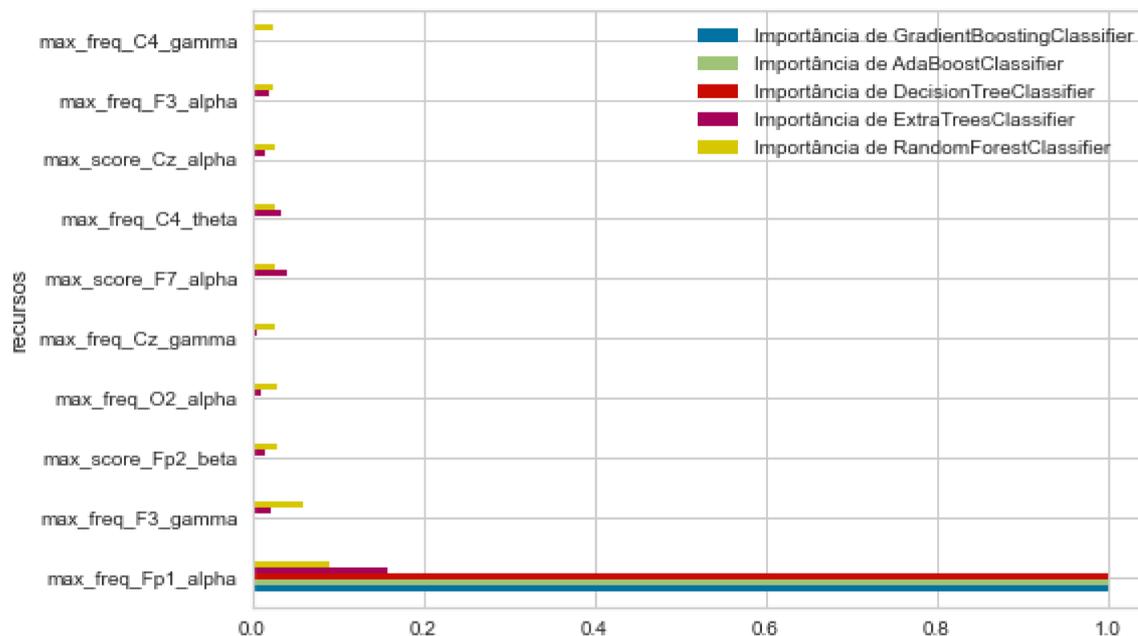
	modelo	acurácia
0	ExtraTreesClassifier	100.00
1	GradientBoostingClassifier	100.00
2	AdaBoostClassifier	100.00
8	DecisionTreeClassifier	100.00
9	RandomForestClassifier	94.74
3	SVC	63.16
7	SGDClassifier	63.16
4	KNN	36.84
5	GaussianNB	36.84
6	Perceptron	36.84

Fonte: Autor

Seguindo os mesmos passos das análises 2 e 3, obteve-se um resultado superior as análises anteriores, onde todos os modelos obtiveram uma mesma performance tanto com o conjunto de testes quanto no conjunto de validação. Não tendo como melhorar a performance de nenhum dos modelos escolhidos, optou-se por seguir em análises para verificar a necessidade das bandas de frequência.

Devido a banda alfa sempre aparecer como atributos relevante nas análises de *feature importance*, optou-se por analisar a banda alfa combinada com apenas outra banda de frequência. Então na análise 6 irá considerar apenas as bandas alfa e

Figura 23 – 10 principais Feature Importance - Análise 2



Fonte: Autor

gama, análise 7 irá considerar somente as bandas alfa e beta e por fim, a análise 8 irá considerar somente as bandas alfa e teta.

4.6 ANÁLISE 6

Nesta análise o conjunto de atributos passou a ser composto por um total de 2 atributos (1 eletrodo x 2 bandas x 1 atributo), ou seja, eletrodo *Fp1*, bandas alfa e gama e o atributo de máxima pontuação de coerência defasada associada a frequência.

Esta análise apresentou o mesmo desempenho da análise 5, porém com um conjunto de atributos menor.

4.7 ANÁLISE 7

Nesta análise o conjunto de atributos passou a ser composto por um total de 2 atributos (1 eletrodo x 2 bandas x 1 atributo), ou seja, eletrodo *Fp1*, bandas alfa e beta e o atributo de máxima pontuação de coerência defasada associada a frequência.

Esta análise apresentou o mesmo desempenho da análise 5, porém com um conjunto de atributos menor.

4.8 ANÁLISE 8

Nesta análise o conjunto de atributos passou a ser composto por um total de 2 atributos (1 eletrodo x 2 bandas x 1 atributo), ou seja, eletrodo $Fp1$, bandas alfa e teta e o atributo de máxima pontuação de coerência defasada associada a frequência.

Esta análise apresentou o mesmo desempenho da análise 5, porém com um conjunto de atributos menor.

4.9 ANÁLISE 9

Considerando a banda alfa e beta e o atributo de máxima pontuação de coerência defasada associada a frequência, verificou-se que o resultado para os demais eletrodos do sistema 10-20 é o mesmo apresentado para o eletrodo $Fp1$.

4.10 CONCLUSÃO DAS ANÁLISES

Conforme o caminho seguido das análises detalhadas anteriores, com o eletrodo Fpx , a característica de máxima pontuação de coerência defasada associada a frequência e a banda alfa combinada com uma das demais bandas (teta, beta, gama alta) é possível gerar um conjunto de características capaz de obter ótimos resultados de performance tanto com um conjunto de teste quanto com um conjunto de validação (dados nunca vistos anteriormente por nenhum dos modelos).

Foi possível ver que algumas características estavam atrapalhando no desempenho de alguns modelos. Mas isso não indica que demais eletrodos ou demais bandas de frequência e características não consigam alcançar um desempenho próximo ou igual ao apresentado nas análises anteriores.

Mesmo não sendo apresentada nas análises anteriores, foi analisada a utilização da banda alfa somente, porém a performance dos modelos foi inferior as análises apresentadas anteriores.

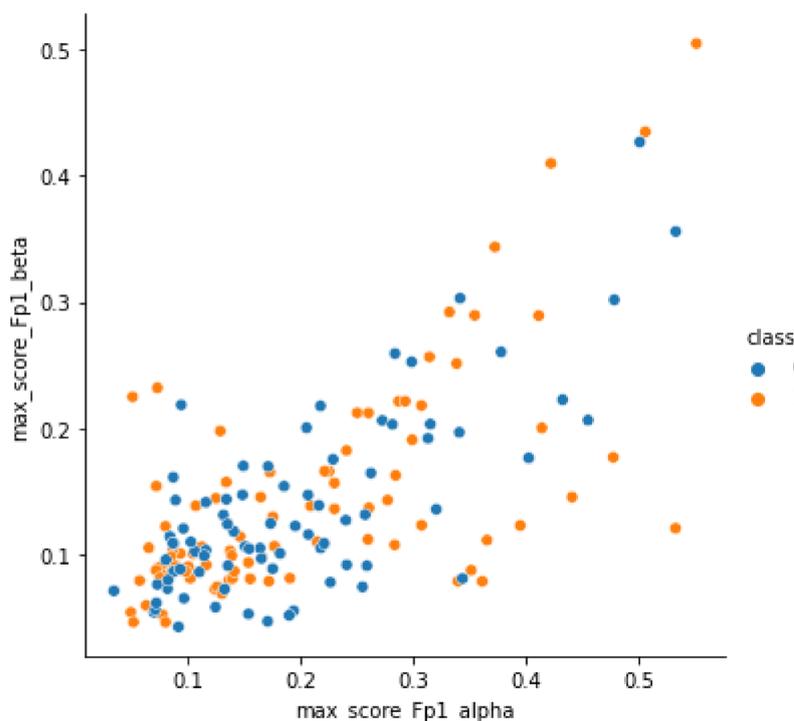
4.11 ANÁLISE EXPLORATÓRIA DOS ATRIBUTOS

Considerando o eletrodo $Fp1$ e o atributo de máxima pontuação de coerência defasada associada a frequência alfa ($max_score_Fp1_alfa$) combinada com a frequência beta ($max_score_Fp1_beta$), gerou-se o seguinte vetor de atributos (equação 8).

$$V = [max_score_Fp1_alfa, max_score_Fp1_beta] \quad (8)$$

A partir deste vetor de atributos foi gerado o gráfico de dispersão dos atributos, conforme a Figura 24.

Figura 24 – Gráfico de dispersão dos atributos



Fonte: Autor

Também foram gerados os gráficos de violino para cada um dos atributos a fim de verificar o resumo dos dados em função da densidade.

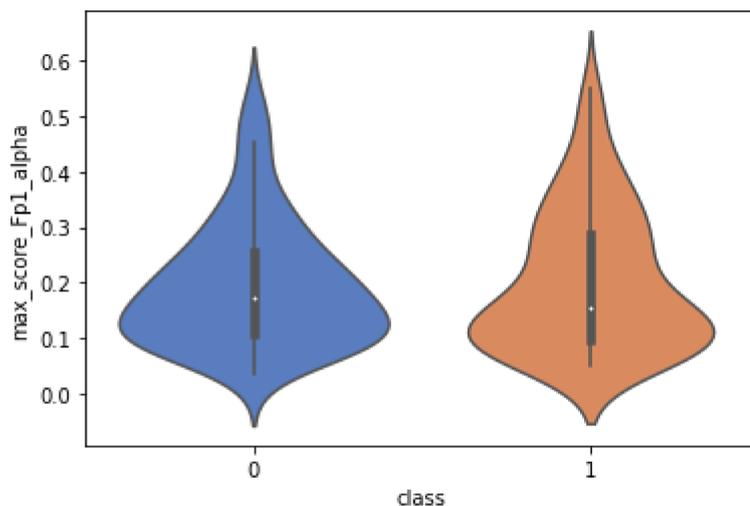
Conforme a Figura 25 o atributo `max_score_Fp1_alfa` para a classe 0 (controle) tem uma maior densidade dos dados próximo da sua mediana. Já o atributo `max_score_Fp1_beta` para a classe 0 (controle) e classe 1 (dor crônica) apresenta uma mediana igual, com densidade dos dados em torno desta, conforme a Figura 25.

4.12 COMPARAÇÃO COM OUTROS TRABALHOS

Estudo comparativo dos atributos mais efetivos para a identificação de EEG de pacientes com fibromialgia, dor crônica nas costas e condições mistas de dor crônica a ponto de permitir uma melhora de $\pm 43\%$ na acurácia em relação ao estudo dos próprios autores do banco de dados. Reduziu-se os atributos em cerca de 5 ordens de grandeza, ou seja, de cerca de 73000 atributos para apenas 2 atributos.

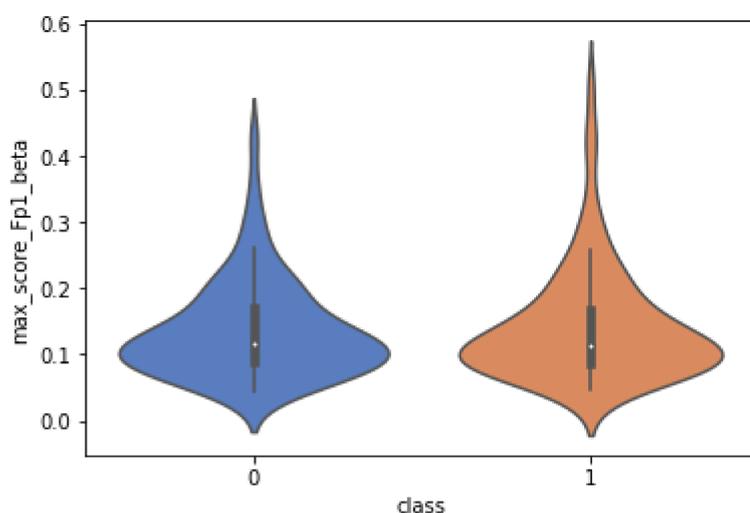
O estudo (VANNESTE, S.; SONG; DE RIDDER, 2018) utilizou um banco de dados de EEG com sinais com duração de 5 minutos, contendo um grupo de 78 sujeitos com dor crônica e um grupo de controle. Usando o modelo SVM conseguiu diferenciar entre indivíduos com dor e controles saudáveis com uma acurácia média de 92,53%, com uma sensibilidade (TPR) de 93% e Taxa de falsos positivos (FPR) de

Figura 25 – Gráfico violino do atributo max_score_Fp1_alfa



Fonte: Autor

Figura 26 – Gráfico violino do atributo max_score_Fp1_beta



Fonte: Autor

21%.

Já o estudo (TA DINH, 2019) utilizou o mesmo conjunto de dados de EEG deste trabalho, utilizando como modelo SVM, obteve uma acurácia de 57%, sensibilidade de 60%, especificidade de 57%.

Neste trabalho os modelos utilizados obtiveram um desempenho superior aos trabalhos mencionados, conseguindo distinguir corretamente todos os indivíduos.

REFERÊNCIAS

APKARIAN, A. V.; BUSHNELL, M. C.; TREEDE, R. D.; ZUBIETA, J. K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. **Eur J Pain**, v. 9, n. 4, 2005. ISSN 463-84.

ARUN, K. **Understanding Curse of Dimensionality**. 2021.

BALIKI, M. N.; APKARIAN, A. V. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. **Neuron**, v. 87, n. 9, 2015. ISSN 474–91.

COGHILL, R. C. Individual Differences in the Subjective Experience of Pain: New Insights into Mechanisms and Models. **Headache**, v. 50, n. 9, 2010. ISSN 1531–1535.

COLE, Scott; DONOGHUE, Thomas; GAO, Richard; VOYTEK, Bradley. NeuroDSP: A package for neural digital signal processing. **Journal of Open Source Software**, v. 4, n. 36, 2019. ISSN 2475-9066.

DATARISK. **Matriz de Confusão**. 2021.

DESANTANA, J. M.; PERISSINOTTI, D. M.; OLIVEIRA JUNIOR, J. O.; CORREIA, L. M.; OLIVEIRA, C. M.; FONSECA, P. R. Revised definition of pain after four decades. **BrJP Brazilian Journal of Pain**, v. 3, n. 3, 2020. ISSN 197-198.

FENG, L.; LI, H.; CUI, H.; XIAOBO, X.; XU, S.; HU, Y. Low Back Pain Assessment Based on Alpha Oscillation Changes in Spontaneous Electroencephalogram (EEG). **Neural Plasticity**, v. 2021, 2021.

FRANSEN, A. M. M.; EDE, F. V.; MARIS, E. Identifying neuronal oscillations using rhythmicity. **Neuroimage**, v. 118, 2015. ISSN 256-267.

FRISTON, K. J. Functional and Effective Connectivity: A Review. **BRAIN CONNECTIVITY**, v. 1, n. 1, 2011. ISSN 13-36.

KISHNER, Stephen. **Pain Assessment**. 2018.

KRELING, M. C. G. D.; CRUZ, D. A. L. M.; PIMENTA, C. A. M. Prevalência de dor crônica em adultos. **REBEn - Revista Brasileira de Enfermagem**, p. 509–513, 2006.

LAND. **Dor e nocicepção**. 2021.

LEVITT, J. *et al.* Pain phenotypes classified by machine learning using electroencephalography features. **NeuroImage**, v. 223, 2020.

MALMIVUO, Jaakko; PLONSEY, Robert. **Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields**. New York: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1995. P. 641.

MARINHO, Taíssa Ferrari. **RECOMENDAÇÃO DA SBNC PARA LOCALIZAÇÃO DE ELETRODOS E MONTAGENS DE EEG**. São Paulo, 2017.

MARTÍN-BRUFUO, R.; GÓMEZ, M.N.; SANCHEZ-SANCHEZ-ROJAS, L.; NOMBELA, C. Fibromyalgia Detection Based on EEG Connectivity Patterns. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 15, 2021.

MAY, E. S.; AVILA, C. G.; TA DINH, S.; HEITMANN, H.; HOHN, V. D.; NICKEL, M. M.; TIEMANN, L.; TOELLE, T. R.; PLONER, M. Dynamics of brain function in patients with chronic pain assessed by microstate analysis of restingstate electroencephalography. **Research Paper - PAIN**, v. 00, p. 1–15, 2021.

MAY, E. S.; HOHN, V. D.; NICKEL, M. M.; TIEMANN, L.; AVILA, c. G.; HEITMANN, H.; SAUSENG, P.; PLONER, M. Modulating Brain Rhythms of Pain Using Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) - A Sham-Controlled Study in Healthy Human Participantss. **The Journal of Pain**, v. 22, n. 10, 2021. ISSN 12561272.

MAY, E. S.; NICKEL, M. M; TA DINH, S.; TIEMANN, L.; HEITMANN, H.; VOTH, I.; TÖLLE, T. R; GROSS, J. Prefrontal gamma oscillations reflect ongoing pain intensity in chronic back pain patients. **Hum Brain Mapp**, v. 40, 2019. ISSN 293–305.

MIESEN, M. M. V. D.; LINDQUIST, M. A; WAGER, T. D. Neuroimaging-based biomarkers for pain: state of the field and current directions. **Pain Reports**, v. 4, n. 4, 2019.

MIHAJLOVIC, Vojkan; GRUNDLEHNER, Bernard; VULLERS, Ruud; PENDERS, Julien. Wearable, Wireless EEG Solutions in Daily Life Applications: What are we Missing? **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 19, p. 6–21, 2015.

MILZ, P.; FABER, P. L.; LEHMANN, D.; KOCHI, K.; PASCUAL-MARQUI, R. D. sLORETA intracortical lagged coherence during breath counting in meditation-naïve participants. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 8, 2014.

NEGRI, BARJAS. **Portaria GM/MS nº 1.319 de 23 de julho de 2002**. 2002.

NICKEL, M. M.; TA DINH, S.; MAY, E. S.; TIEMANN, L.; HOHN, V. D.; GROSS, J.; PLONER, M. Neural oscillations and connectivity characterizing the state of tonic experimental pain in humans. **Human Brain Mapping**, v. 41, n. 1, 2020. ISSN 17-29.

PEREIRA, D. F. L. **Neurofisiologia da dor**. 2021.

PHYSIODOR. **Dor Crônica**. 2021.

PLONE, M.; MAY, E. S. Electroencephalography and magnetoencephalography in pain research—current state and future perspectives. **PAIN**, v. 159, n. 2, 2018. ISSN 206-211.

RAJA, Srinivasa N. *et al.* The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, 2020. ISSN 1976–1982.

ROTH, Jan A.; BATTEGAY, Manuel; JUCHLER, Fabrice; VOGT, Julia E. Introduction to Machine Learning in Digital Healthcare Epidemiology. **Infection Control Hospital Epidemiology**, p. 1457–1462, 2018.

SANEI, Saeid; CHAMBERS, J.A. **EEG SIGNAL PROCESSING**. West Sussex, England: John Wiley Sons Ltd, 2007. P. 313.

SAS. **Machine Learning: O que é e qual sua importância?** Outubro 2019.

SBED. **Brasil sem DOR - CAMPANHA NACIONAL PELO TRATAMENTO E CONTROLE DA DOR AGUDA E CRÔNICA**. 2021.

SHALEV-SHWARTZ, Shai; BEN-DAVID, Shai. **Understanding Machine Learning: From Theory to Algorithms**. 32 Avenue of the Americas, New York, NY 10013-2473, USA: Cambridge University Press, 2014. P. 449.

SIDEY-GIBBONS, Jenni A. M.; SIDEY-GIBBONS, Chris J. Machine learning in medicine: a practical introduction. **BMC Medical Research Methodology**, 2019.

- TA DINH, S. **The Brain in Pain: Altered Resting-state EEG in Chronic Pain**. 2019. Tese (Doutorado) – Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines.
- TA DINH, S. *et al.* Brain dysfunction in chronic pain patients assessed by resting-state electroencephalography. **PAIN**, v. 160, n. 12, 2019. ISSN 2751-2765.
- TRACEY, I.; WOOLF, C. J.; ANDREWS, N. A. Composite pain biomarker signatures for objective assessment and effective treatment. **Neuron**, v. 101, n. 5, 2019. ISSN 783–800.
- VAL-CALVO, Mikel; ÁLVAREZ-SÁNCHEZ, José R.; FERRÁNDEZ-VICENTE, Jose M.; FERNÁNDEZ, Eduardo. Optimization of Real-Time EEG Artifact Removal and Emotion Estimation for Human-Robot Interaction Applications. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v. 13, 2019.
- VANNESTE, S.; SONG, J.J.; DE RIDDER, D. Thalamocortical dysrhythmia detected by machine learning. **Nature Communications**, v. 9, 2018.
- VANNESTE, Sven; RIDDER, De Dirk. Chronic pain as a brain imbalance between pain input and pain suppression. **Brain Communications**, v. 3, 2021.
- VANNESTE, Sven; RIDDER; OST, Jan; HAVENBERGH, Tony Van; DIRK, De. Resting state electrical brain activity and connectivity in fibromyalgia. **PLOS ONE**, 2017.
- XU, X.; HUANG, Y. Objective Pain Assessment: a Key for the Management of Chronic Pain [version 1; peer review: 2 approved]. **F1000Research**, v. 9, 2020.