

FÁBIO IAIONE

**Proposta e Implementação de Metodologia para
Detecção de Hipoglicemia Baseada na Análise e
Classificação do Eletroencefalograma**

**FLORIANÓPOLIS
2003**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENGENHARIA ELÉTRICA**

**Proposta e Implementação de Metodologia para
Detecção de Hipoglicemia Baseada na Análise e
Classificação do Eletroencefalograma**

Tese submetida à
Universidade Federal de Santa Catarina
como parte dos requisitos para a
obtenção do grau de Doutor em Engenharia Elétrica.

FÁBIO IAIONE

Florianópolis, agosto de 2003

Proposta e Implementação de Metodologia para Detecção de Hipoglicemia Baseada na Análise e Classificação do Eletroencefalograma

Fábio Iaione

‘Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de Doutor em Engenharia Elétrica, Área de Concentração em Engenharia Biomédica, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina.’

Jefferson Luiz Brum Marques, Ph.D.
Orientador

Edson Roberto De Pieri, Dr.
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Elétrica

Banca Examinadora:

Jefferson Luiz Brum Marques, Ph.D.
Presidente

Eduardo Tavares Costa, Ph.D.

Fernanda Isabel Marques Argoud, Dra.

Fernando Mendes de Azevedo, D.Sc.

Marisa Helena Cesar Coral, M.Sc.

Paulo José Abatti, Dr.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Jefferson Luiz Brum Marques, pela orientação durante todo o desenvolvimento da Tese e pelo incentivo nos momentos mais difíceis.

A todos os professores, funcionários e colegas do Instituto de Engenharia Biomédica, em especial ao ex-colega John Oersted Wisbeck (*in memoriam*), por fornecer um arquivo modelo que facilitou a formatação da Tese.

A todos os profissionais das áreas de medicina e enfermagem do Grupo Multidisciplinar de Atendimento ao Diabético (GRUMAD) do Hospital Universitário da UFSC, em especial às enfermeiras Rita de Cássia Bruno Sandoval e Mariza Maria Serafim Mattosinho, profissionais que forneceram uma ajuda importantíssima na aquisição dos sinais em indivíduos diabéticos.

A todos os pacientes do GRUMAD que permitiram o registro do eletroencefalograma, por prestarem uma contribuição fundamental.

A todos os amigos do Centro de Engenharia Biomédica do Hospital São Vicente de Paulo, que sempre incentivaram o desenvolvimento da Tese.

À minha companheira, Andréa Teresa Riccio Barbosa, pelo convívio afetuoso e incentivo que atenuaram todas as angústias e fadigas que geralmente ocorrem durante o desenvolvimento de uma Tese.

À minha família, por me amar.

Resumo da Tese apresentada à UFSC como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Engenharia Elétrica.

Proposta e Implementação de Metodologia para Detecção de Hipoglicemia Baseada na Análise e Classificação do Eletroencefalograma

Fábio Iaione

AGOSTO / 2003

Orientador: Jefferson Luiz Brum Marques, Ph.D.

Área de Concentração: Engenharia Biomédica

Palavras-chave: Hipoglicemia, Processamento de Sinais, Rede Neural Artificial e Eletroencefalograma

Número de Páginas: 162

RESUMO: O Diabetes Mellitus é uma condição crônica caracterizada por uma insuficiência ou ineficiência da insulina, o que acarreta um desequilíbrio na homeostase do controle glicêmico. Para evitar que o nível de glicose sangüínea fique acima da faixa normal, as pessoas com diabetes são tratadas com injeções diárias de insulina. A hipoglicemia (taxa de glicose sangüínea abaixo da faixa normal) é a complicação mais comum no tratamento com insulina e se não for tratada, pronta e adequadamente, provoca uma série de complicações, podendo até causar a morte. Em algumas situações, a sua detecção pelos sintomas característicos fica comprometida, portanto, diversos trabalhos têm sido desenvolvidos no intuito de construir um aparelho para detecção automática da hipoglicemia. Além disso, algumas pesquisas têm mostrado que a hipoglicemia provoca alterações no sinal de EEG (eletroencefalograma). Nessa tese, desenvolveu-se um aparelho portátil para registro do EEG e uma metodologia, utilizando técnicas de processamento digital de sinais e redes neurais artificiais (RNA), para detectar o estado hipoglicêmico, em tempo real, a partir do registro e análise de uma única derivação de EEG. Foram realizados 16 registros em 8 indivíduos (5 homens e 3 mulheres), em tratamento com insulina, com idades entre 20 e 64 anos, dos quais 10 (em 7 indivíduos) incluem períodos de glicemia normal e hipoglicemia espontânea. O resultado da classificação de segmentos de 2,1 s foi uma taxa de acerto de 71,3 %, sensibilidade de 71,1 % e especificidade de 71,5 %. A classificação de segmentos de 21 s, para o mesmo indivíduo, validando com registros não utilizados no treinamento da RNA, resultou em uma taxa de acerto de 80,6 %, sensibilidade de 77,8 % e especificidade de 83,9 %. Os resultados em tempo real apresentaram uma taxa de acerto de 85,2 %, sensibilidade de 60 % e especificidade de 100 %. Dado o exposto, concluiu-se que a metodologia proposta e implementada apresentou bons resultados, encorajando a construção de um sistema para detecção da hipoglicemia baseado no processamento e análise do EEG.

Abstract of the Thesis presented to UFSC as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Electrical Engineering Doctor.

Proposition and Implementation of Methodology to Hypoglycaemia Detection Based on the Analysis and Classification of the Electroencephalogram

Fábio Iaione

AUGUST / 2003

Advisor: Jefferson Luiz Brum Marques, Ph.D.

Area of Concentration: Biomedical Engineering

Keywords: Hypoglycaemia, Signal Processing, Artificial Neural Network and Electroencephalogram

Number of Pages: 162

ABSTRACT: Diabetes Mellitus is a chronic condition characterized by insulin deficiency or inefficiency that provokes an unbalance in the glucose control. To avoid that the blood glucose level stays above of the normal range, people with diabetes are treated with daily injections of insulin. Hypoglycaemia (blood glucose below of the normal range) is the most common complication in insulin therapy and if it is not ready and appropriately treated, may cause several complications, including death. In some cases, its detection through characteristic symptoms is impossible; therefore, several works have been developed to construct a hypoglycaemia automatic detector. Also, some researches have shown that hypoglycaemia provokes changes in the electroencephalographic (EEG) signal. In this thesis, it was developed a portable equipment to record the EEG and a methodology, using digital signal processing techniques and artificial neural networks (ANN), to detect the hypoglycaemic condition in real time, through the recording and analysis of a single EEG derivation. It was taken 16 EEG records on 8 subjects (5 men and 3 women), on insulin treatment, with ages between 20 and 64 years, of which 10 (on 7 subjects) include normal and spontaneous hypoglycaemic periods. Classification results of 2.1 s EEG segments were: correct rate of 71.3 %, sensibility of 71.1 % and specificity of 71.5 %. Classification of 21 s EEG segments, to the same subject, validated with records not used for training the ANN, resulted on a correct rate of 80.6 %, sensibility of 77.8 % and specificity of 83.9 %. Results for real time classification presented a correct rate of 85.2 %, sensibility of 60 % and specificity of 100 %. In conclusion, the proposed and implemented methodology presented good results that encourage the construction of a hypoglycaemia detector system based on processing and analysis of the EEG.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE TABELAS.....	XIV
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 JUSTIFICATIVA	2
1.2 OBJETIVOS	4
1.3 CONTEÚDO DO TRABALHO	5
2. O DIABETES MELLITUS	7
2.1 CONTROLE GLICÊMICO DO ORGANISMO HUMANO.....	7
2.2 TIPOS DE DIABETES MELLITUS.....	9
2.2.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1	9
2.2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	10
2.3 SINTOMAS DO DIABETES MELLITUS	11
2.4 COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS	11
2.4.1 COMPLICAÇÕES AGUDAS.....	11
2.4.2 COMPLICAÇÕES CRÔNICAS	12
2.5 HIPOGLICEMIA	13
2.5.1 DETECÇÃO DE ESTADOS DE HIPOGLICEMIA.....	15
MEDIDORES CONVENCIONAIS DE GLICOSE.....	16
SISTEMAS DE MONITORAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE.....	16
EQUIPAMENTOS QUE MONITORAM AS RESPOSTAS FISIOLÓGICAS	18
MEDIÇÃO DO NÍVEL DE GLICOSE ATRAVÉS DAS LÁGRIMAS	19
OUTRAS ABORDAGENS	19
2.5.2 HIPOGLICEMIA INDUZIDA	19

3. O ELETROENCEFALOGRAMA	21
3.1 O SISTEMA NERVOSO.....	21
3.1.1 ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	21
3.1.2 FISILOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	25
3.2 ORIGEM E CARACTERÍSTICAS DO SINAL DE EEG.....	26
3.2.1 ELETRODOS PARA CAPTAÇÃO DO SINAL DE EEG.....	30
3.3 HARDWARE PARA AQUISIÇÃO DO SINAL DE EEG.....	32
3.3.1 RUÍDOS E INTERFERÊNCIAS.....	33
4. HIPOGLICEMIA E EEG	37
4.1 PAPEL DO SISTEMA NERVOSO NA RESPOSTA À HIPOGLICEMIA	37
4.2 EFEITOS DA HIPOGLICEMIA SOBRE O SISTEMA NERVOSO.....	38
4.3 RELAÇÃO ENTRE A HIPOGLICEMIA E O ELETROENCEFALOGRAMA	41
4.3.1 TAMBURRANO ET AL. (1988).....	42
4.3.2 PRAMMING ET AL. (1988).....	42
4.3.3 CHALEW ET AL. (1989).....	43
4.3.4 TALLROTH ET AL. (1990).....	43
4.3.5 BENDTSON ET AL. (1992).....	44
4.3.6 GADE ET AL. (1994).....	45
4.3.7 TRIBL ET AL. (1996).....	45
5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA SOBRE O PROCESSAMENTO DO SINAL DE EEG	47
5.1 TÓPICOS RELATIVOS À DIGITALIZAÇÃO DOS SINAIS.....	48
5.2 EXTRAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS SINAIS DE EEG.....	49
5.2.1 FUNÇÃO DE CORRELAÇÃO.....	50
5.2.2 ANÁLISE ESPECTRAL	51
5.2.2.1 MÉTODOS NÃO-PARAMÉTRICOS	51
5.2.2.2 MÉTODOS PARAMÉTRICOS	57
5.3 SELEÇÃO DE CARACTERÍSTICAS.....	61
5.4 CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS.....	62
5.4.1 MÉTODOS ESTATÍSTICOS DE CLASSIFICAÇÃO	64
5.4.2 MÉTODO SINTÁTICO DE CLASSIFICAÇÃO	64

5.4.3 MÉTODOS CONEXIONISTAS.....	65
5.4.3.1 REDES NEURAIAS ARTIFICIAIS.....	65
5.4.4 MEDIDA DO DESEMPENHO DE UM CLASSIFICADOR.....	72
6. METODOLOGIA	74
6.1 SISTEMA CONSTRUÍDO PARA REGISTRO DO EEG.....	74
6.1.1 ESTRUTURA DO HARDWARE DO MCDEEG.....	76
6.1.2 ANÁLISE DOS ERROS DO MCDEEG.....	82
6.1.3 RESPOSTA EM FREQUÊNCIA DO MCDEEG.....	82
6.1.4 PROGRAMAÇÃO DO MCDEEG	84
6.1.5 PROGRAMAÇÃO DO APLICATIVO PARA O <i>PALMTOP PC</i>	85
6.1.6 TESTES REALIZADOS COM O SISTEMA.....	89
6.2 OBTENÇÃO DOS REGISTROS DE EEG	92
6.3 PROCESSAMENTO APLICADO AOS SINAIS DE EEG.....	96
6.3.1 RELAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE GLICOSE E AS ATIVIDADES PADRÕES DO EEG.....	97
6.3.2 DETECÇÃO DA HIPOGLICEMIA UTILIZANDO UMA REDE NEURAL ARTIFICIAL.....	99
7. RESULTADOS E TESTES	108
8. DISCUSSÃO.....	120
8.1 SISTEMA CONSTRUÍDO PARA REGISTRO DO EEG.....	120
8.2 OBTENÇÃO DOS REGISTROS DE EEG	121
8.3 PROCESSAMENTO DIGITAL APLICADO AOS SINAIS DE EEG.....	122
8.4 RESULTADOS OBTIDOS NA DETECÇÃO DE HIPOGLICEMIA	123
9. CONCLUSÕES	127
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	130

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1	- Componentes do sistema nervoso humano.....	22
Figura 3.2	- Vista em corte sagital do encéfalo e da medula mostrando as principais partes do sistema nervoso central (Retirado de SCHAUFF et al. (1993)).....	22
Figura 3.3	- Fissuras e regiões anatômicas do córtex cerebral. A fissura parieto-occipital separa o lobo parietal do lobo occipital e é difícil de ser identificada (Retirado de SCHAUFF et al. (1993)).....	23
Figura 3.4	- Camadas do córtex e tipos representativos de seus neurônios. As 6 camadas possuem, em conjunto, uma espessura de aproximadamente 10 mm (Modificado de SCHAUFF et al. (1993)).	24
Figura 3.5	- Desenho ilustrativo da morfologia e histologia dos neurônios e células da glia. Estas últimas possuem funções de sustentação (Modificado de SPECKMANN & ELGER (1993)).....	26
Figura 3.6	- Potenciais extracelulares gerados no neurônio por um PPSE (E) e um PPSI (I). Um PPSE gera um sinal negativo próximo ao terminal pré-sináptico e positivo distante deste. Já um PPSI gera sinais com polaridade invertida (Modificado de SILVA & ROTTERDAM (1993)).....	27
Figura 3.7	- Ativação das células piramidais corticais e registro de potenciais no escalpo. Sinapses excitatórias nas camadas mais profundas do córtex geram potenciais positivos no escalpo, e nas camadas mais superficiais, geram sinais negativos. Quando a sinapse é inibitória ocorre uma inversão na polaridade dos sinais (Modificado de MARTIN (1991)).....	28
Figura 3.8	- Registros eletroencefalográficos obtidos em um indivíduo normal, durante excitação, relaxamento e estágios do sono. Percebe-se que à medida que o indivíduo passa do estado de excitação para sono profundo, ocorre a predominância de uma das atividades (β , α , θ , ou δ) (modificado de GUYTON (1992)).	29
Figura 3.9	- Localização dos eletrodos para registro do EEG pelo padrão 10-20. Esse sistema depende de medições da circunferência da cabeça, da distância interaural bem como da distância do náseo ao ínio (occipital). As distâncias entre os eletrodos são de 10% ou 20% dessas medições.....	31
Figura 3.10	- Circuito elétrico equivalente da junção eletrodo-eletrólito-escalpo. Percebe-se o potencial de meia-célula (V_{mc}), a capacitância do eletrodo (C_e), a resistência de fuga entre as placas desse capacitor modelado (R_f) e a resistência do eletrólito e da pele (R_p) (ASTON, 1995).	32
Figura 3.11	- Mecanismo de acoplamento do sinal da rede elétrica, através de capacitâncias parasitas, na aquisição de sinais bioelétricos	

	(Modificado de METTINGVANRIJN et al. (1990)). As impedâncias Z1, Z2 e ZG são as impedâncias pele-eletrodo.	34
Figura 5.1	– Etapas envolvidas na aquisição e processamento dos sinais bioelétricos. O sinal primeiramente é captado pelos eletrodos e amplificado. Depois, passa por um filtro passa-faixa para limitar o conteúdo espectral na faixa de interesse, e segue para a amostragem e quantização, operações que digitalizam o sinal e concluem a etapa de aquisição. Por fim, é realizado o processamento dos sinais, onde são aplicadas transformações para extração das características que a seguir são usadas para identificar ou agrupar os sinais.	47
Figura 5.2	– Para um sinal contínuo e aperiódico (a) utiliza-se a Transformada de Fourier (TF); para um sinal contínuo e periódico (b), a Série de Fourier; para um sinal discreto e aperiódico (c), a Transformada de Fourier de Tempo Discreto e para um sinal discreto e periódico (d), a Série de Fourier de Tempo Discreto (SFTD) (retirado de SMITH (1999)).	52
Figura 5.3	– Gráfico da janela Hanning com 512 amostras (N). No eixo horizontal aparecem as amostras (n) e no eixo vertical a respectiva amplitude. A equação dessa janela é a seguinte: $A(n) = \cos^2(\pi (n-(N-1)/2) / (N-1))$	54
Figura 5.4	– (a) Histograma mostrando a DEP do sinal; (b) Evolução temporal da DEP chamada de <i>compressed spectral array</i> ; (c) <i>Contour plot</i> , onde os pontos correspondentes a um mesmo nível de DEP são interligados por uma linha específica (Modificado de SILVA (1993b)).	57
Figura 5.5	– Modelo auto-regressivo para um sinal estocástico. Cada amostra $x(n)$ é o resultado de uma combinação linear de p amostras anteriores (Modificado de KAY (1988)).	58
Figura 5.6	– Espaço de características (parâmetros) bidimensional. Os sinais do conjunto de treinamento pertencentes ao grupo 1 (classe 1) são representados por triângulos e os do grupo 2 (classe 2) por quadrados. A linha reta diagonal separa as duas regiões ocupadas pelos dois grupos (modificado de SMITH (1999)).	63
Figura 5.7	– Perceptron multicamadas com 3 camadas, totalmente interconectada. X1 são os valores de entrada, X2 são os valores de saída dos neurônios da camada intermediária e X3 são os valores de saída da RNA (modificado de SMITH (1999)).	66
Figura 5.8	– Estrutura de um neurônio. As entradas são multiplicadas por pesos e depois somadas. O resultado da soma é modificado por uma função de ativação.	67
Figura 5.9	- Fluxograma do algoritmo de retropropagação para treinamento seqüencial de uma <i>MLP</i> de três camadas, 100 neurônios na camada de entrada, 10 neurônios na camada intermediária e 1 neurônio na camada de saída.	69
Figura 6.1	- Diagrama de blocos do circuito para condicionamento e digitalização de uma derivação de EEG. O sinal é filtrado e amplificado antes de ser digitalizado pelo CAD de 12 bits que é	

	controlado por um microcontrolador. As amostras são transferidas para o <i>Palmtop PC</i> através da porta de infravermelho, a 9600 bps.	76
Figura 6.2	– Esquema elétrico dos blocos que realizam o condicionamento do sinal de EEG, antes da conversão A/D.....	77
Figura 6.3	– Resposta em frequência do filtro passa-baixas <i>anti-aliasing</i> . Na figura, pode-se observar a resposta para as frequências de 30 Hz, 120 Hz (FN) e 210 Hz.	78
Figura 6.4	– Padrão de transmissão serial IrDA. Para uma taxa de 9600 bps, a largura nominal dos pulsos de infravermelho é de 19,53 μ S (Modificado de VISHAY-TELEFUNKEN (1999)).....	79
Figura 6.5	– Esquema de conexão da trilha de guarda para um amplificador não-inversor (Modificado de NATIONAL SEMICONDUCTOR (1999)).....	80
Figura 6.6	– Foto da caixa plástica onde foram alojadas a placa de circuito impresso e a bateria de 9 V. A caixa possui ainda uma chave L/D, dois conectores de acesso à bateria (para recarga, caso a bateria seja recarregável), um conector para o cabo de eletrodos e um orifício onde está alojado o LED infravermelho.....	81
Figura 6.7	– Foto da caixa aberta, onde percebe-se a placa de circuito impresso, a bateria de 9 V, os conectores, a chave L/D e o revestimento com papel alumínio, que foi colado. Cabe observar que a parte inferior da placa (lado da solda) fica afastada da blindagem metálica e totalmente protegida com uma lâmina de material isolante.	81
Figura 6.8	– Foto do sistema de aquisição completo. A distância entre o <i>Palmtop PC</i> e o módulo microcontrolado pode ser de até 1 m, estando a bateria em boas condições.	82
Figura 6.9	– Resposta em módulo dos 3 filtros do MCDEEG. Esse gráfico foi obtido utilizando-se um programa simulador de circuitos eletrônicos....	83
Figura 6.10	- Resposta em fase resultante dos 3 filtros do MCDEEG. Percebe-se que a resposta em fase aproxima-se bastante de uma reta, o que garante um erro de fase insignificante.	83
Figura 6.11	– Fluxograma da parte principal do programa do microcontrolador. A variável “Cont” é incrementada a cada 104,16 μ s pela rotina de interrupção e serve para controlar a temporização. Cada vez que “Cont” chega a 40, ela é zerada e ocorre uma leitura do CAD, proporcionando 240 amostras/s. Cabe observar que as verificações do valor de “Cont” são realizadas da esquerda para direita, em seqüência.	84
Figura 6.12	– Fluxograma da rotina de interrupção. Essa rotina é executada a cada 104,16 μ s e envia um bit dos 11 bits da variável “bitsT” (1 bit inicial, 8 bits de dados, 1 bit de paridade e 1 bit de parada), proporcionando uma taxa de transmissão de 9600 bps.....	85
Figura 6.13	- Fluxograma da parte inicial do aplicativo. Percebe-se que o fluxograma apresenta no final o <i>looping</i> de leitura da fila de mensagens do <i>thread</i> principal do aplicativo.	87

Figura 6.14	- Fluxograma do <i>thread</i> de leitura e manipulação dos dados recebidos através da porta serial.	88
Figura 6.15	- Circuito utilizado para verificação prática da resposta em frequência. O sinal foi gerado através de uma placa de som e passou por um divisor de tensão. Foram geradas senóides com frequências entre 3 Hz e 33 Hz, em intervalos de 2 Hz.	90
Figura 6.16	- Resposta em frequência medida e resposta em frequência simulada (teórica).	90
Figura 6.17	- Sinal registrado para verificação da linearidade do sistema. A amplitude da senóide de 6 Hz aumentou, linearmente em função do tempo, de 0 Vpp a 300 μ Vpp em 18 s.	91
Figura 6.18	- Circuito utilizado para medição da rejeição em modo comum para frequência de 60 Hz. A tensão aplicada em modo comum foi de 2 Vpp.	92
Figura 6.19	- Resultado da interpolação usada para encontrar o valor da glicose sangüínea no exato momento do registro de EEG. Os valores extrapolados (à direita da curva) foram substituídos por valores próximos ao da última medição (aproximadamente 126 mg/dl).	95
Figura 6.20	- Processamento aplicado ao sinal de EEG para verificar a existência de correlação entre o nível da glicose sangüínea e as potências relativas de cada faixa de frequência. Nesse processamento, o método de análise espectral utilizado foi o periodograma de Welch.	97
Figura 6.21	- Processamento aplicado ao sinal de EEG para verificar a existência de correlação entre o nível da glicose sangüínea e as potências relativas de cada faixa de frequência. Nesse processamento, a análise espectral utilizou um modelo AR.	99
Figura 6.22	- Processamento aplicado para obtenção dos exemplos dos conjuntos de treinamento, teste e validação. Cada segmento de 21,3 s é dividido em 100 segmentos sobrepostos de 2,1 s, cujos espectros são obtidos através da TRF. Cada exemplo é constituído de 64 valores (componentes de frequência) de entrada (variando entre 0 e 1) e dois valores binários de saída, indicando a classe à qual o segmento de EEG (com 512 amostras) pertence.	103
Figura 6.23	- Aplicação do método proposto em sinais reais. Nessa figura, pode-se ver os 100 espectros (0,5 Hz a 30 Hz) obtidos de cada sinal, que são aplicados na MLP. Para o sinal registrado durante a hipoglicemia, a saída do neurônio C_HIPO foi maior que a saída do neurônio S_HIPO para 92 espectros, indicando que a classe do sinal é C_HIPO. Por outro lado, para o sinal registrado sem hipoglicemia, a saída do neurônio S_HIPO foi maior que a saída do neurônio C_HIPO para 87 espectros, indicando que a classe do sinal é S_HIPO.	106
Figura 6.24	- Interface gráfica do programa desenvolvido no Matlab para realizar o processamento dos sinais de EEG, gerar os arquivos para a RNA e verificar a classificação desta.	107

Lista de Figuras

- Figura 7.1 – Gráfico do erro médio quadrático para o conjunto de treinamento (linha tracejada) e para o conjunto de teste (linha sólida). 111
- Figura 7.2 – Fluxograma resumido do programa desenvolvido, em C, para o *Palmtop* PC detectar estados de hipoglicemia em tempo real. Esse programa calcula 100 TRFs em aproximadamente 30 s. 116

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1	- Principais sintomas e sinais do Diabetes Mellitus.....	11
Tabela 2.2	- Complicações agudas do Diabetes Mellitus.....	12
Tabela 2.3	- Complicações crônicas do Diabetes Mellitus.	12
Tabela 3.1	- Função das estruturas constituintes do sistema nervoso central (WEBSTER, 1992; SCHAUFF et al., 1993).	25
Tabela 4.1	- Peculiaridades e resultados dos trabalhos citados. “I” significa indivíduos, “D” diabéticos e “N” não-diabéticos.....	46
Tabela 5.1	- Fator de qualidade (Q) para os métodos de estimação da DEP baseados na TF. Nesta tabela, f é a largura de banda (-3 dB) da TF da função de janela utilizada.	56
Tabela 5.2	- Obtenção dos de VP , VN , FP e FN a partir da resposta do classificador sob teste.....	72
Tabela 6.1	- Erro percentual de fundo de escala dos blocos do MCDEEG, na frequência de 10 Hz. O erro de cada bloco corresponde à média quadrática de todos os erros apresentados pelo respectivo bloco.....	82
Tabela 6.2	- Dados sobre os indivíduos e seus respectivos registros de EEG. As letras após o número do indivíduo indicam que os registros foram realizados em dias diferentes.....	94
Tabela 7.1	- Coeficientes de correlação linear (CCLs) entre a potência relativa (PR), de cada faixa do EEG (delta, teta, alfa ou beta), e o nível de glicose. O valor de N corresponde ao número de segmentos de EEG (21,3 s) utilizados. O coeficiente de assimetria (CA), para a seqüência de valores da potência relativa, refere-se à faixa que apresentou o maior coeficiente de correlação linear.....	108
Tabela 7.2	- Valores máximos dos coeficientes de correlação linear (CCL) da tabela anterior, juntamente com a respectiva faixa de frequência, e resultado do teste de hipótese realizado para verificar se existe evidência de uma associação significativa dentro da população, entre a glicose e a potência relativa dessa faixa. Utilizou-se um nível de significância de 0,05.	109
Tabela 7.3	- Resultados percentuais (melhor de 3 treinamentos) da classificação de segmentos de 2,1 s de EEG contidos no arquivo de validação. O treinamento foi encerrado depois de 5000 épocas. Cabe lembrar que cada segmento de 2,1 s de EEG é representado por um conjunto de 64 valores (componentes de frequência de 0,5 Hz a 30 Hz).....	110
Tabela 7.4	- Resultados percentuais (melhor de 3 treinamentos) da classificação de segmentos de 2,1 s de EEG, contidos no arquivo de validação, para os sinais que apresentaram pouca ou nenhuma variação no nível de glicose. O treinamento foi encerrado depois de 5000 épocas.	

	Alguns registros tiveram o nível de glicose (associado a cada aquisição de EEG) modificado manualmente em metade das aquisições, para simular a existência das duas classes.....	111
Tabela 7.5	– Resultados na classificação de segmentos de 21,3 s de EEG (aquisições), usando a <i>MLP</i> , para um mesmo indivíduo. A classificação prévia usando o nível de glicose, nas classes com hipoglicemia (ch) e sem hipoglicemia (sh), utilizou um limiar igual a 60 mg /dl.	113
Tabela 7.6	- Resultados na classificação de segmentos de 21,3 s de EEG (aquisições), usando a <i>MLP</i> e mantendo um registro fora do treinamento, para um mesmo indivíduo. A classificação prévia, usando o nível de glicose, utilizou limiares de 49 mg/dl e 60 mg/dl. O treinamento foi terminado depois de 4000 épocas.....	114
Tabela 7.7	- Resultados na classificação de segmentos de 21,3 s de EEG (aquisições), usando a <i>MLP</i> . A classificação prévia, usando o nível de glicose, utilizou limiares de 49 mg/dl e 60 mg/dl.	115
Tabela 7.8	– Resultados percentuais obtidos na detecção de hipoglicemia em tempo real, utilizando-se a metodologia proposta, para o indivíduo 1. A <i>MLP</i> foi treinada com os registros 1_A, 1_C, 1_D e 1_E. Esses dois testes foram realizados aproximadamente 176 dias após a obtenção do registro 1_A e 29 dias do registro 1_E.....	117
Tabela 7.9	– Resultados percentuais obtidos na detecção de hipoglicemia, em tempo real para o indivíduo 1, utilizando-se a Equação 7.2. O primeiro teste foi realizado 187 dias após a obtenção do registro 1_A e 40 dias do registro 1_E. O segundo foi realizado 236 dias após a obtenção do registro 1_A e 89 dias do registro 1_E.	119
Tabela 8.1	– Sensibilidade e especificidade do medidor GlucoWatch na detecção de hipoglicemias (glicose sanguínea < 70 mg/dl), para a seleção de diferentes limiares de alarme (Retirado de PITZER et al. (2001)).	126

Lista de Abreviaturas

AD	- Analógico/digital
AI	- Amplificador de instrumentação
AIC	- Critério de informação de Akaike
API	- Interface para programação de aplicativos
AR	- Auto-regressivo
ARMA	- Auto-regressivo de média móvel
CCL	- Coeficiente de correlação linear
CMRR	- Razão de rejeição em modo comum
DCCT	- <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DEP	- Densidade espectral de potência
DM	- Diabetes Mellitus
DRAM	- Memória de acesso randômico dinâmica
DSP	- Processamento digital de sinais
ECG	- Eletrocardiograma
ECoG	- Eletrocorticograma
EEG	- Eletroencefalograma
EMG	- Eletromiograma
EOG	- Eletrooculograma
FOB	- <i>Free on board</i>
FPGA	- Matriz de portas programável
HV	- Hipotálamo ventromedial
MA	- Média móvel
MCDEEG	- Módulo de condicionamento e digitalização do EEG
MLP	- <i>Multilayer Perceptron</i>
PA	- Passa-altas
PB	- Passa-baixas
PPSE	- Potencial pós-sináptico excitador
PPSI	- Potencial pós-sináptico inibidor
PSRR	- Razão de rejeição da fonte de alimentação
RNA	- Rede neural artificial
ROM	- Memória apenas de leitura
SDIS	- <i>Stockholm Diabetes Intervention Study</i>
TF	- Transformada de Fourier
TFD	- Transformada de Fourier discreta
TRF	- Transformada rápida de Fourier
VP	- Verdadeiro-positivos
VN	- Verdadeiro-negativos
FP	- Falso-positivos
FN	- Falso-negativos

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma condição crônica caracterizada por alterações metabólicas decorrentes da secreção deficiente de insulina, ou ineficiência na ação desta, o que acarreta um desequilíbrio na homeostase do controle glicêmico (ARDUINO, 1980; TORRES & RODRIGO, 1992). Uma estimativa realizada em 2000 revelou que 151 milhões de pessoas, de 128 países, possuíam DM (IDF, 2000), que é considerada a terceira causa de morte no mundo (ANAD, 2003). No Brasil, a estimativa foi de 3,3 milhões de pessoas (20-79 anos) com a doença (IDF, 2000).

Os principais tipos de diabetes são o diabetes Tipo 1 e o diabetes Tipo 2, que afetam, respectivamente, 5 a 10 % e 90 a 95 % dos diabéticos. O diabetes Tipo 1 é caracterizado por uma falência total, ou quase total, da produção de insulina pelo pâncreas. Esse tipo apresenta um pico de incidência na infância (4 a 6 anos de idade) e na puberdade (11 a 16 anos de idade). O diabetes Tipo 2 é caracterizado por uma incapacidade das células utilizarem toda a insulina produzida. Esse tipo ocorre principalmente a partir dos 40 anos de idade (UNGER & FOSTER, 1998; ANAD, 2003).

Para evitar que o nível de glicose sanguínea fique acima da faixa normal, as pessoas com DM Tipo 1, principalmente, são tratadas com injeções periódicas de insulina e as com DM Tipo 2, com medicação oral (sulfoniluréias, glinidas). A hipoglicemia (concentração de glicose no sangue abaixo do normal) é a complicação mais comum no tratamento com insulina (DCCT, 1993; FRIER, 1993) e pode ser provocada por diversos fatores, como, por exemplo, refeições atrasadas, excesso na administração de insulina e atividades físicas extras (SHEHADEH et al., 1998). Os sintomas da hipoglicemia incluem manifestações neurológicas como confusão, comportamento anormal, inconsciência, convulsão e coma, e se não for tratada pronta e adequadamente pode causar a morte (CAMPBELL, 1991; TATTERSALL & GILL, 1991; MARQUES et al., 1995, 1996 e 1997; THORDARSON & SOVIC, 1995; HARRIS et al., 1996; HELLER, 1999).

A literatura apresenta estimativas sobre os óbitos provocados pela hipoglicemia, nos pacientes com diabetes Tipo 1, que variam entre 2 % e 6 % (MARQUES et al., 1997; SOVIK & THORDARSON, 1999). O Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde (DATASUS, 2003) registrou 35280 óbitos em 2000, devido ao DM, no Brasil. Considerando-se a estimativa média de 4 % de

óbitos provocados pela hipoglicemia e que 10 % dos diabéticos possuem DM Tipo 1, verifica-se que ocorreram aproximadamente 141 óbitos associados à hipoglicemia naquele ano. Cabe observar que os diabéticos com DM Tipo 2 também podem apresentar hipoglicemias e que, atualmente, o tratamento também tem sido realizado com insulina, ao invés de medicação oral (VANEMAN & ERKELENS, 1997). A ocorrência de hipoglicemias nesses indivíduos é mais perigosa, pois a maioria apresenta uma idade superior a 40 anos e pode apresentar outras complicações, como problemas cardiovasculares, por exemplo.

Além de colocar em risco a vida do próprio indivíduo, em algumas situações a hipoglicemia pode colocar em risco a vida de terceiros, como, por exemplo, quando o indivíduo diabético guia veículos automotores (FRIER, 2000; COX et al., 2000).

1.1 Justificativa

Quando o diabético está acordado, a detecção da condição de hipoglicemia geralmente é realizada através dos sintomas clínicos característicos e poderá ser confirmada, pelo próprio diabético, através da utilização de um medidor de glicose tradicional (utiliza uma amostra de sangue retirada do dedo). Assim, o indivíduo pode tomar medidas para corrigir a glicemia, como ingestão de açúcar. Entretanto, quando um estado hipoglicêmico ocorre durante a noite (hipoglicemia noturna), a detecção geralmente não é possível, o que leva a um quadro de hipoglicemia severa. Estima-se que metade dos episódios de hipoglicemia severa, nas crianças diabéticas, ocorra durante a noite (BEREGSZÁSZI et al., 1997).

Nas crianças com diabetes do Tipo 1, a ocorrência de hipoglicemias pode prejudicar o desenvolvimento normal do cérebro e das funções neurofisiológicas. Cabe observar que as crianças apresentam uma dificuldade maior para detectar os sintomas da hipoglicemia, mesmo quando estão despertas. Além disso, a ocorrência de episódios noturnos pode diminuir a percepção dos sintomas de hipoglicemias que ocorram durante o dia (BEREGSZÁSZI et al., 1997).

A insensibilidade à hipoglicemia é uma condição clínica na qual a pessoa não sente mais os sintomas da hipoglicemia (*symptomatic unawareness*). Essa condição clínica tem um risco de ocorrer, duas a três vezes maior, quando o paciente é submetido a uma terapia intensiva com insulina (3 a 5 aplicações diárias para manter o nível glicêmico normal). Ela também aumenta o risco de ocorrer coma hipoglicêmico, o que coloca em risco a vida do diabético. Estudos realizados mostraram que o ato de

evitar a ocorrência de hipoglicemia por algumas semanas, pode reverter a insensibilidade à hipoglicemia (FRIER, 1993; DCCT, 1993; BOYLE et al., 1995).

A terapia intensiva com insulina atrasa o aparecimento das complicações do DM, mas aumenta o risco de ocorrerem hipoglicemias severas (DCCT, 1993; BEREGSZÁSI et al., 1997). Para os pacientes que já experimentaram uma hipoglicemia, os efeitos psicológicos da possibilidade de uma nova ocorrência podem ser graves (WILLIAMS et al., 2000). Estima-se que 30% de todos os pacientes com diabetes Tipo 1 sofram um coma hipoglicêmico em algum ponto de suas vidas, enquanto que 3% sofrem mais de um episódio (DCCT, 1986 e 1993). Assim, o receio de uma hipoglicemia faz com que os pacientes mantenham o nível de glicose um pouco acima da faixa normal (hiperglicemia), o que aumenta a incidência de complicações tardias e mortalidade devido ao diabetes. Além disso, algumas complicações tardias provocadas pelo DM, como a neuropatia autonômica, podem tornar os pacientes mais vulneráveis à hipoglicemia (HELLER, 1999; WILLIAMS et al., 2000).

Por outro lado, aqueles que controlam a glicose em níveis normais, podem sentir desconforto e ansiedade em função do receio da ocorrência de uma hipoglicemia (WILLIAMS et al., 2000), já que aproximadamente 4 % das mortes em pacientes diabéticos são causadas pela hipoglicemia (MARQUES et al., 1997; SOVIK & THORDARSON, 1999).

Dado o exposto, percebe-se a grande utilidade de um equipamento que auxilie os diabéticos na detecção da condição de hipoglicemia.

Um método simples, para detectar a hipoglicemia, seria a utilização de um aparelho para monitoração não-invasiva contínua da glicemia, dotado de alarme. Entretanto, estes aparelhos ainda estão em fase de testes e apresentam alguns inconvenientes. O GlucoWatch Monitor, fabricado pela Cignus, Inc. (Califórnia, EUA), é prático em função da semelhança com um relógio de pulso. Todavia, ele precisa que cada novo sensor, cuja durabilidade é de 12 horas e o custo de US\$ 7,50 (FOB), seja ajustado através da comparação com a medida de um medidor de glicose tradicional (CYGNUS Inc., 2003). Isso significa que o diabético precisa de uma amostra de sangue (“furar o dedo”) toda vez que efetuar a troca do sensor. Além disso, segundo JUNGHEIM & KOSCHINSKY (2002), a monitoração da glicose em regiões do braço deveria ser limitada às situações onde as variações rápidas de glicose não são importantes, para evitar o risco de atrasos, que podem chegar a 30 minutos, na detecção de hiperglicemias e hipoglicemias.

Outro medidor não-invasivo de glicose é o Diasensor 1000 (Biocontrol Technology Inc., Pennsylvania) que utiliza um feixe infravermelho para medição. Este aparelho não é portátil (equipamento de mesa) e apresenta um custo relativamente alto (aproximadamente US\$ 8.000 FOB).

Além dos medidores de glicose não-invasivos contínuos, existem outros aparelhos que monitoram as respostas fisiológicas do organismo para detectar uma hipoglicemia. Exemplos desses aparelhos são o Sleep Sentry (Teledyne Avionics, Charlottesville, USA) que monitora a sudorese através da resistência elétrica da pele e o Hypomon (University of Technology Sydney, Faculty of Engineering) que monitora a sudorese e a taxa de batimentos cardíacos. Entretanto, os pacientes com insensibilidade à hipoglicemia apresentam uma diminuição nessas respostas fisiológicas à hipoglicemia (HARRIS et al., 1996), o que diminui o desempenho desses sistemas.

Apesar de várias abordagens estarem em desenvolvimento, não existe nenhum sistema eficaz e estabelecido no mercado, para auxiliar os diabéticos na detecção de estados de hipoglicemias.

O sinal de EEG (Eletroencefalograma) está relacionado ao metabolismo das células do cérebro e as formas de onda variam consideravelmente com o estado do paciente. Assim, em pacientes tratados com insulina ou agentes hipoglicêmicos orais, uma alteração neurológica pode alertar o clínico e/ou o próprio paciente, sobre a possibilidade de hipoglicemia (AMAYO et al., 1998). Alguns trabalhos já foram realizados com o objetivo de verificar as alterações no EEG em função da hipoglicemia (TAMBURRANO et al., 1988; PRAMMING et al., 1988; CHALEW et al., 1989; TALLROTH et al., 1990; BENDSTON et al., 1992; GADE et al., 1994; TRIBL et al., 1996), entretanto, nenhum destes propôs um método de processamento e testou-o objetivando a detecção automática.

1.2 Objetivos

Dado o exposto, o objetivo geral do presente trabalho foi desenvolver uma metodologia, utilizando processamento digital de sinais e redes neurais artificiais, para detectar o estado hipoglicêmico, tendo como base apenas o sinal de EEG captado por um número reduzido de pequenos eletrodos. Essa metodologia poderá ser utilizada no futuro, em conjunto com algum sistema que viabilize a utilização prática do sinal de EEG, como: sistemas miniaturizados, eletrodos secos, eletrodos implantáveis e/ou

biotelemetria. Cabe observar que, do ponto de vista de sistemas implantáveis, o implante de eletrodos é mais vantajoso que o implante de sensores de glicose, pois quando um sensor eletroquímico é introduzido em um ambiente biológico, ele freqüentemente apresenta problemas de instabilidade (GERRITSEN, 2000).

Os objetivos específicos do trabalho foram:

1) Projetar e construir um aparelho eletrônico portátil para adquirir e armazenar segmentos do sinal de uma derivação de EEG. Esse aparelho deve possibilitar uma transferência posterior, do sinal armazenado, para um computador *desktop PC*;

2) Efetuar registros de EEG em pacientes diabéticos durante estados de glicemia normal e hipoglicemia (obtenção do banco de dados);

3) Aplicar a metodologia desenvolvida nos sinais registrados e avaliar o seu desempenho, utilizando-se para isso um computador *desktop*;

4) Implementar a metodologia desenvolvida no aparelho construído para registrar o EEG;

5) Aplicação clínica da metodologia desenvolvida na monitoração de pacientes diabéticos em tempo real.

1.3 Conteúdo do Trabalho

Esse trabalho está dividido em 9 capítulos, sendo os capítulos 2, 3, 4 e 5 de revisão bibliográfica.

O capítulo 2 aborda o diabetes fazendo uma explanação sobre o controle glicêmico do organismo, mostrando os principais tipos, sintomas e complicações envolvidas. Também, são mostrados alguns aspectos relacionados à hipoglicemia, incluindo o estado da arte na sua detecção.

O capítulo 3 traz informações relativas ao sistema nervoso central, mostrando resumidamente sua morfologia e funções. Também, são apresentados detalhes sobre a origem do sinal de eletroencefalograma e as principais características dos sistemas para aquisição desse tipo de sinal.

O capítulo 4 mostra os efeitos de níveis glicêmicos abaixo da faixa normal (hipoglicemia), sobre o sistema nervoso central. Ainda, são apresentados alguns trabalhos que objetivaram encontrar alterações no EEG provocadas pela hipoglicemia.

No capítulo 5, são abordadas resumidamente as técnicas de processamento digital de sinais envolvidas na extração e seleção de características, e na classificação dos sinais.

No capítulo 6, descreve-se a metodologia proposta e implementada para detecção de hipoglicemias, incluindo o equipamento e algoritmos desenvolvidos.

Por fim, os capítulos 7, 8 e 9 trazem, respectivamente, os resultados obtidos, as discussões sobre o trabalho e as conclusões.

2. O DIABETES MELLITUS

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio causado pela falta absoluta ou parcial do hormônio insulina no organismo, pela resistência à insulina (resposta diminuída das células à insulina) ou ambas. Quando a insulina produzida pelo pâncreas se torna insuficiente ou ineficiente, a glicose e outros nutrientes que a insulina controla (proteínas e gorduras) não são absorvidos adequadamente pelas células. Isso provoca a elevação dos níveis sanguíneos de glicose (hiperglicemia) (HUNGER & FOSTER, 1998; WHO, 2002; ANAD, 2003).

2.1 Controle Glicêmico do Organismo Humano

No indivíduo normal, o controle da concentração de glicose sanguínea ocorre em uma faixa muito estreita, geralmente entre 70 e 110 mg/dl de sangue, para um indivíduo em jejum, pela manhã, antes da primeira refeição. Essa concentração aumenta após as refeições, mas os sistemas de controle da glicose sanguínea fazem a concentração retornar ao nível basal, geralmente duas horas após a última absorção de carboidratos (GUYTON, 1992; CRYER & POLONSKY, 1998).

A concentração de glicose sanguínea não pode ser baixa devido ao fato de a glicose ser o único nutriente capaz de ser utilizado pelo cérebro, retina e epitélio germinativo em quantidade suficiente para supri-los com a energia necessária. A maioria dos outros tecidos do organismo pode usar, no lugar da glicose, lipídios e proteínas como fonte de energia. Mais da metade de toda a glicose formada por glicogenólise (transformação de glicogênio em glicose) durante o período interdigestivo é usada no metabolismo cerebral. Por outro lado, a concentração de glicose sanguínea não pode atingir níveis excessivamente elevados por três motivos: a glicose causa um desequilíbrio osmótico, podendo provocar uma considerável desidratação celular; uma concentração elevada causa a perda de glicose pela urina; e por último, este fato causa diurese osmótica nos rins, o que priva o corpo de seus líquidos. Dado o exposto, percebe-se a importância de uma concentração de glicose sanguínea dentro da faixa apropriada, para o organismo (GUYTON, 1992).

A insulina e o glucagon são dois importantes hormônios utilizados no controle glicêmico. A insulina é uma proteína cujo efeito mais importante é aumentar a velocidade de transporte de glicose através das membranas da maioria das células do corpo. Entre os limites de nenhuma insulina até grandes quantidades dela, a

velocidade do transporte da glicose para dentro das células, mas não para todas, pode ser alterada até 20 vezes. O processo de transporte de glicose é do tipo difusão facilitada, significando que a glicose se difunde pela membrana ligando-se a transportadores específicos, denominados GLUT. O glucagon, por sua vez, possui efeitos contrários ao da insulina (GUYTON, 1992; CRYER & POLONSKY, 1998).

A insulina e o glucagon são produzidos pelo pâncreas. Este é composto de dois tipos principais de tecidos, os ácinos, que secretam o suco pancreático para o duodeno (pâncreas exócrino) e as ilhotas de Langerhans (pâncreas endócrino). Estas contêm dois tipos principais de células, as células alfa, que secretam o hormônio glucagon no sangue e as células beta, que secretam o hormônio insulina (GUYTON, 1992; CRYER & POLONSKY, 1998).

Vários mecanismos automáticos estão envolvidos no controle da glicose sangüínea. Quando o nível sangüíneo de glicose aumenta (hiperglicemia), ocorre um aumento na secreção de insulina. O aumento das concentrações de glicose e insulina faz com que o excesso de glicose seja armazenado nos tecidos, principalmente no músculo esquelético, sob a forma de glicogênio. Nos tecidos adiposo e hepático (fígado), após saturar a capacidade de armazenamento de glicogênio, este é convertido em gordura. Cabe observar que a gordura produzida no fígado é transportada para os tecidos adiposos, correspondendo à maior parte da gordura armazenada nesse tipo de tecido (CRYER & POLONSKY, 1998).

O fígado tem um papel importante no controle da glicose sangüínea, agindo como um dispositivo armazenador. Na presença de um excesso de insulina, glicose, ou ambos, o fígado absorve grandes quantidades de glicose do sangue. Na ausência de insulina ou quando a concentração sangüínea de glicose cai a níveis muito baixos, o fígado fornece glicose de volta ao sangue (GUYTON, 1992, CRYER & POLONSKY, 1998).

Quando o nível sangüíneo de glicose cai abaixo da faixa de controle (hipoglicemia), ocorre um aumento na secreção de glucagon. Essa proteína atua no fígado, contribuindo com os mecanismos envolvidos na liberação de glicose pelo fígado. O glucagon tem um efeito protetor contra a hipoglicemia, pois se observou que os pacientes que morrem de uma enfermidade rara, a hipoglicemia idiopática (doença existente por si mesma e não como conseqüência de outra), não possuem células alfa em suas ilhotas de Langerhans, e portanto não secretam glucagon (GUYTON, 1992).

A hipoglicemia tem um efeito estimulador direto sobre o hipotálamo, excitando o sistema nervoso simpático. Essa estimulação promove a liberação de adrenalina e noradrenalina, que possuem um efeito semelhante ao glucagon, promovendo a liberação de glicose no fígado. Outros hormônios, como o hormônio do crescimento e cortisol, possuem potentes efeitos que aumentam a concentração de glicose sanguínea. Entretanto, esses hormônios só são ativados depois de várias horas, enquanto os hormônios insulina e glucagon são ativados em alguns minutos (GUYTON, 1992; CRYER & POLONSKY, 1998).

2.2 Tipos de Diabetes Mellitus

O DM é classificado em quatro grupos: Tipo 1, Tipo 2, gestacional e outros tipos específicos, que são provocados por síndromes genéticas, cirurgias, drogas, desnutrição, infecções e outros tipos de doenças (UNGER & FOSTER, 1998; MONTELLO, 1999).

Os Tipos 1 e 2 são os mais comuns e afetam 5 a 10% e 90 a 95% dos diabéticos, respectivamente (CDA, 2001; WHO, 2002). Esses tipos serão detalhados a seguir.

2.2.1 Diabetes Mellitus Tipo 1

Nesse tipo de diabetes, as células do pâncreas que produzem insulina foram destruídas, e nenhuma ou pouca insulina é produzida. As causas ainda estão sendo pesquisadas, sendo que a destruição auto-imune é tida como uma delas. Além disso, existem indícios de que os fatores ambientais contribuem com o surgimento do distúrbio. Devido à insuficiência, injeções subcutâneas periódicas de insulina são necessárias para controlar o nível da glicose sanguínea (UNGER & FOSTER, 1998; ANAD, 2003).

Ainda não é possível produzir uma forma de insulina que possa ser administrada oralmente, já que a insulina é degradada pelo estômago, em uma forma inativa. Entretanto, atualmente estão sendo realizados testes com um tipo de insulina que pode ser inalada. O transplante de um pâncreas sadio, ou apenas o transplante de células produtoras de insulina de um pâncreas sadio, já foram tentados, mas ainda são considerados em estágio experimental. Portanto, a dieta correta e o tratamento com a insulina ainda são necessários por toda a vida de um indivíduo com diabetes Tipo 1 (ANAD, 2003).

Existem basicamente dois tipos de tratamento com insulina. O primeiro é o tratamento convencional, onde se aplica uma ou duas injeções diárias de insulina e o nível de glicose sangüínea é mantido um pouco acima da faixa normal. O segundo é o tratamento intensivo, onde são aplicadas de três a cinco injeções diárias e o nível de glicose é mantido dentro da faixa normal. Existem diferentes tipos de insulina, sendo que as diferenças estão na origem e na velocidade de atuação e duração do efeito. Quanto à origem, pode ser bovina, suína, mista ou produzida em laboratório (engenharia genética), sendo que esta última é chamada de "insulina humana" devido ao fato de ser idêntica à insulina produzida pelo organismo humano. Quanto à velocidade de atuação e duração do efeito, pode ser lenta (pico do efeito em 5 horas e duração de 24 horas), intermediária (pico do efeito em 2 horas e duração de 16 horas), rápida (pico do efeito em 30 minutos e duração de 6 horas) e ultra-rápida (pico do efeito em 15 minutos e duração de 4 horas). Além desses tipos, existe ainda um tipo de insulina cujo efeito dura 24 horas e não apresenta um pico.

2.2.2 Diabetes Mellitus Tipo 2

Nesse tipo, existe produção de insulina, mas o nível de glicose no sangue permanece alto devido à ineficiência na ação da insulina, secretada pelo pâncreas, sob as células. Assim, muito pouco da glicose presente no sangue é aproveitada pelas células. Esta ação reduzida da insulina é chamada de "resistência insulínica". Embora não se conheça com exatidão a causa do DM Tipo 2, sabe-se que neste caso o fator hereditário tem uma importância bem maior do que no DM Tipo 1. Também existe uma conexão entre a obesidade e esse tipo de DM, embora a obesidade não cause necessariamente essa doença. Esse tipo de DM pode ser controlado através da dieta, ou através desta e hipoglicemiantes orais, que estimulam a produção de insulina nas ilhotas de Langerhans. Esse é o DM que ocorre mais nas pessoas adultas, acima de 40 anos. Cabe observar que a ineficiência na ação da insulina pode ser acompanhada por uma insuficiência na sua produção, e, por isso, o tratamento da DM Tipo 2 com injeções de insulina também é utilizado (UNGER & FOSTER, 1998; MONTELLO, 1999; ANAD, 2003).

2.3 Sintomas do Diabetes Mellitus

Os principais sintomas do DM são apresentados na Tabela 2.1 (GUYTON, 1992; ANAD, 2003). Cabe observar que todos os sintomas têm a hiperglicemia como causa principal.

Tabela 2.1 - Principais sintomas e sinais do Diabetes Mellitus.

Sintoma/Sinal	Descrição	Causa
Glicosúria	Presença significativa de glicose na urina	O excesso de glicose presente no sangue é eliminado pelos rins.
Poliúria	Micção acima do normal	O efeito osmótico da glicose nos rins impede a reabsorção de líquido.
Polidipsia	Consumo de água acima do normal	Ocorre devido à desidratação provocada pela poliúria.
Astenia	Fraqueza (falta de ânimo)	Aparentemente é causada pela perda de proteínas do corpo, que são consumidas no lugar da glicose.
Polifagia	Consumo de alimentos acima do normal	Causada pela utilização ineficiente da glicose pelo organismo.
Hálito cetônico	Halitose	A utilização de lipídios para o fornecimento de energia eleva o nível de ácido cetoacético e de outros cetoácidos nos líquidos corporais, gerando um subproduto chamado cetona, que é eliminado pela respiração.
Cetonúria	Presença significativa de cetona na urina	A cetona produzida também é eliminada pela urina.

2.4 Complicações do Diabetes Mellitus

As pessoas com DM podem ser afetadas por uma variedade de complicações ao longo do tempo, e mesmo um bom controle do nível de glicose sanguínea pode não ser capaz de eliminar todas as complicações (GUYTON, 1992; OGLIARI, 1999).

As complicações provocadas pelo DM são geralmente divididas em complicações agudas e complicações crônicas, e serão apresentadas a seguir de uma forma resumida.

2.4.1 Complicações Agudas

As complicações agudas são aquelas que se manifestam no diabético em um curto espaço de tempo e podem causar risco à vida do paciente. As principais complicações agudas são apresentadas a seguir (Tabela 2.2) (GUYTON, 1992; MONTELLO, 1999).

Tabela 2.2 - Complicações agudas do Diabetes Mellitus.

Complicação	Causa	Sintomas	Prognóstico se não for tratada
Cetoacidose Diabética	A deficiência de insulina provoca a utilização de lipídios no lugar de glicose, o que eleva a acidez dos líquidos corporais (acidose)	Poliúria, polidipsia, náuseas, vômito, anorexia, hálito cetônico, respiração rápida e profunda, dor abdominal	Perda da consciência, coma, morte
Síndrome Hiperosmolar Não-cetótica	A desidratação profunda que decorre da diurese hiperglicêmica	Poliúria, polidipsia, náuseas, vômito, anorexia	Obnubilação (dificuldade e lentidão para pensar) até coma
Hipoglicemia	Superdosagem de insulina, administração em horário impróprio, falta ou pouca alimentação, prática de exercício intenso, consumo de álcool	Tremores, sudorese, astenia, confusão mental	Perda da consciência, convulsões, coma, lesões irreversíveis no sistema nervoso central, morte

2.4.2 Complicações Crônicas

As complicações crônicas são aquelas cujos sintomas podem surgir, em média, dentro de 15 a 20 anos, causando morbidez e mortalidade prematura dos diabéticos. São causadas principalmente pela hiperglicemia ao longo do tempo. A Tabela 2.3 apresenta as principais complicações crônicas (UNGER & FOSTER, 1998; OGLIARI, 1999; ANAD, 2003;).

Tabela 2.3 - Complicações crônicas do Diabetes Mellitus.

Complicação	Causa	Sintomas	Prognóstico se não for tratada
Retinopatia	Lesões e rompimento dos vasos capilares da retina	Problemas de visão	Cegueira
Nefropatia	Lesões e rompimento dos vasos capilares dos rins	Eliminação anormal de albumina na urina e retenção de uréia	Insuficiência renal total
Macroangiopatia	Alterações nos vasos arteriais	Dores e ferimentos que não cicatrizam	Infarto, derrame, gangrena
Neuropatia sensorial ou periférica	Lesões nos neurônios constituintes dos nervos do sistema nervoso periférico	Diminuição da capacidade sensorial	Insensibilidade da região afetada
Neuropatia autonômica ou visceral	Lesões nos neurônios constituintes dos nervos do sistema nervoso autonômico	Hipotensão arterial, problemas digestivos, incontinência urinária	Problemas cardíacos, impotência sexual

2.5 Hipoglicemia

A hipoglicemia é a complicação aguda mais comum que atinge os pacientes com DM Tipo 1. Ela é caracterizada por um nível de glicose sangüínea abaixo da faixa normal (70 mg/dl – 110 mg/dl) (HARRIS et al., 1996; MARQUES et al., 1997), e é provocada por um desequilíbrio entre a ingestão de alimentos, a administração de medicamentos (insulina e hipoglicemiantes) e o consumo de energia pelo organismo. Cabe observar que a hipoglicemia ocorre com maior freqüência nos diabéticos com DM Tipo 1, mas pode ocorrer também em indivíduos com DM Tipo 2 (VANEMAN & ERKELENS, 1997; HELLER, 1999).

À medida que o nível de glicose sangüínea cai, ocorrem os seguintes eventos no organismo (RIZZA et al., 1979; CRYER & POLONSKY, 1998):

- 1) A primeira resposta do organismo ocorre em torno de 83 mg/dl e corresponde a uma redução na produção de insulina;
- 2) A segunda resposta é a liberação de adrenalina e glucagon na corrente sangüínea, que começa em 68 mg/dl. A adrenalina tem um papel secundário, a não ser que a liberação de glucagon seja deficiente. Em 67 mg/dl ocorre uma redução no consumo de glicose pelo cérebro;
- 3) Em 66 mg/dl, o organismo libera hormônio do crescimento, o qual inibe a utilização de glicose;
- 4) Quando a glicose sangüínea chega a 58 mg/dl, é liberado cortisol, um esteróide que promove a conversão de glicogênio em glicose no organismo, para auxiliar o hormônio do crescimento;
- 5) Quando o nível de glicose cai para 54 mg/dl, os sintomas da hipoglicemia começam a ocorrer. Em 49 mg/dl, a cognição começa a ficar prejudicada.

Deve-se observar que esses níveis são aproximados, pois variam de pessoa para pessoa. Estudos realizados utilizando a técnica de “grampeamento da glicose” (*glucose clamping*), sugerem que as variações individuais nos níveis de glicose, para liberação de adrenalina no organismo, podem contribuir na diferença dos níveis de glicose associados com o início dos sintomas da hipoglicemia, que varia de indivíduo para indivíduo (BORG et al., 1997).

Dois tipos de sintomas estão associados com a hipoglicemia. Os sintomas neurogênicos ou adrenérgicos, provocados por uma ativação do sistema nervoso autonômico, incluindo a secreção de adrenalina, que provoca alterações nos batimentos cardíacos, tremores, sudorese, palidez e nervosismo (MENEILLY et al.,

1985; CRYER & POLONSKY, 1998). Esses sintomas geralmente são percebidos pela própria pessoa com diabetes. Por outro lado, os sintomas neuroglicopênicos, como confusão mental, sonolência, fraqueza, dificuldade para falar, falta de coordenação e alterações comportamentais, são o resultado direto da privação de glicose no cérebro. Estes são geralmente percebidos por outras pessoas, ao invés do próprio indivíduo (HELLER, 1999). Os sintomas neurogênicos começam a ocorrer com a glicose entre 50 e 55 mg/dl, e os sintomas neuroglicopênicos com a glicose entre 45 e 50 mg/dl (CRYER & POLONSKY, 1998).

Um evento de hipoglicemia pode ser classificado de acordo com os sintomas, em três tipos diferentes. Hipoglicemia leve, caracterizada pelos sintomas neurogênicos. Hipoglicemia moderada, onde ocorrem sintomas como fraqueza, dificuldade para falar (gagueira, falta de palavras, etc) e mudança de comportamento, e por último, hipoglicemia severa, onde ocorrem perda da consciência, convulsão ou coma (SANDOVAL & SILVA, 2002). O melhor tratamento para um paciente em coma hipoglicêmico é a administração intravenosa imediata de grande quantidade de glicose. A administração de adrenalina também pode ser usada, pois aumenta o nível da glicose sanguínea de modo extremamente rápido (GUYTON, 1992).

Segundo o DCCT (1993), uma terapia intensiva com insulina atrasa o aparecimento das complicações crônicas do diabetes, mas aumenta o risco de ocorrerem hipoglicemias severas. O receio de um novo episódio de hipoglicemia tem conseqüências psicológicas sobre o paciente que podem chegar a uma espécie de fobia em evitar níveis baixos de glicose sanguínea, fazendo com que a glicose esteja sempre em concentrações acima do valor fisiológico normal. A persistência dos endocrinologistas em encorajar os pacientes para manter o nível de glicose normal, objetivando a diminuição das complicações e mortalidade devidas ao diabetes, pode aumentar a ansiedade dos mesmos em relação à hipoglicemia (WILLIAMS et al., 2000). Por outro lado, a manutenção de níveis acima do normal aumenta a incidência de complicações tardias do DM (DCCT, 1993).

Normalmente, os sintomas da hipoglicemia são reconhecidos pelo próprio paciente, que toma as devidas precauções (ingestão de alimentos ricos em glicose) para evitar o agravamento da hipoglicemia. Entretanto, estes sintomas são atenuados em pacientes que possuem DM há muito tempo, não são reconhecidos por bebês ou crianças e não são detectados se o paciente está dormindo.

Qualquer evento de hipoglicemia pode prejudicar a detecção de eventos futuros, pelo organismo, por até três dias. A insensibilidade à hipoglicemia é uma condição clínica na qual a pessoa não sente mais os sintomas neurogênicos do nível baixo de glicose sangüínea. O nível de glicose necessário para iniciar uma ação de restabelecimento do controle glicêmico, no organismo, é menor nas pessoas com insensibilidade à hipoglicemia. Portanto, os primeiros sintomas que geralmente ocorrem são os neuroglicopênicos, com uma glicose sangüínea de 49 mg/dl ou menos. Essa condição clínica tem um risco duas a três vezes maior de ocorrer quando o paciente é submetido a uma terapia intensiva com insulina. A insensibilidade à hipoglicemia aumenta o risco do paciente entrar em coma hipoglicêmico e morrer. Estudos recentes mostraram que o ato de evitar a ocorrência de hipoglicemia por algumas semanas, pode reverter a insensibilidade à hipoglicemia (FRIER, 1993; BOYLE, 1995; VANEMAN & ERKELENS, 1997; HELLER, 1999).

Alguns trabalhos (MCCALL et al., 1986; PELLIGRINO et al., 1990) lançaram a hipótese de que a ocorrência de hipoglicemias freqüentes aumenta a eficiência da extração de glicose pelo cérebro e também é capaz de provocar problemas nas respostas hormonais à hipoglicemia. No trabalho de BOYLE et al. (1994 e 1995), foi demonstrado que indivíduos sem diabetes, e alguns com DM Tipo 1, quando submetidos a hipoglicemias induzidas mantêm um consumo normal de glicose no cérebro. Essa preservação do metabolismo cerebral pode reduzir as respostas hormonais à hipoglicemia e causar insensibilidade à hipoglicemia.

Além dos problemas imediatos que uma hipoglicemia pode provocar, podem existir danos a longo prazo. Em crianças com DM Tipo 1, a ocorrência de hipoglicemias pode prejudicar o desenvolvimento normal do cérebro e das funções neurofisiológicas. Assim, um controle glicêmico eficiente nas crianças, requer um cuidado extremo. Aproximadamente metade dos episódios de hipoglicemia severa em crianças ocorre à noite, onde a monitoração dos níveis de glicose através dos meios convencionais (com amostra de sangue), não é possível. A hipoglicemia noturna pode diminuir a percepção dos sintomas neurogênicos, o que predispõe as crianças a novas hipoglicemias severas.

2.5.1 Detecção de Estados de Hipoglicemia

Como já foi citado anteriormente, a detecção de um estado de hipoglicemia através dos sintomas nem sempre é possível, portanto, uma série de sistemas tem sido

propostos com a finalidade de alertar sobre a ocorrência desses eventos. A seguir, serão descritos os principais sistemas.

Medidores Convencionais de Glicose

Esses medidores necessitam que uma amostra de sangue seja colocada sobre uma tira reagente, que é inserida no equipamento, onde o nível de glicose é medido através de um processo eletroquímico ou óptico. Frequentemente, os usuários relatam que a picada na ponta do dedo, para obter a amostra de sangue, é mais dolorosa que a injeção de insulina, o que os desencoraja para realizar várias medições diárias. Portanto, várias companhias têm desenvolvido pequenos dispositivos para obtenção automática da amostra, de uma forma menos dolorosa. Além disso, os equipamentos, que necessitavam de uma amostra de 25 μ L, passaram a trabalhar com amostras de até 0,3 μ L (TheraSense Inc, Alameda, Califórnia), possibilitando assim a utilização de um orifício menor e conseqüentemente menos desconforto (TAMADA et al., 2002). Além do desconforto, o custo das tiras reagentes também é um problema, pois o custo mensal médio para realização de 4 medições diárias é de aproximadamente R\$ 210,00 (US\$ 73,00).

Atualmente, a principal aplicação desses tipos de medidores é no acompanhamento dos níveis de glicose de uma forma geral, pois geralmente os indivíduos realizam três ou quatro medições diárias, o que não é eficaz para detectar estados de hipoglicemia. Nesse sentido, várias companhias estão desenvolvendo equipamentos para monitoração contínua do nível de glicose.

Sistemas de Monitoração Contínua da Glicose

Diversos equipamentos desse tipo, com tecnologias diferentes, têm sido propostos, entretanto apenas alguns estão em estágios avançados de desenvolvimento. Esses aparelhos podem ser divididos em três categorias: sistemas implantáveis, sistemas transcutâneos e sistemas baseados em espectrometria (TAMADA et al., 2002).

Os sistemas implantáveis são inseridos sob a pele ou no interior de vasos sanguíneos. Um aparelho cujo sensor é inserido sob a pele é o Minimed (Medtronic Minimed Inc, Northridge, Califórnia), que mede a glicose sanguínea através da medição da glicose presente no fluido intersticial, através de um processo eletroquímico. Esse aparelho armazena uma medição a cada cinco minutos e o

elemento sensor tem uma duração de três dias, necessitando de uma calibração inicial usando um medidor de glicose convencional. O sensor, geralmente inserido na região abdominal, é conectado ao aparelho preso à cintura, onde as medições são armazenadas (TAMADA et al., 2002). Esse aparelho foi aprovado para comercialização em 1999, e, atualmente, não mostra para o usuário as medições da glicose, servindo apenas para os profissionais da saúde ajustarem o tratamento do DM (TAMADA et al., 2002; MEDTRONIC MINIMED Inc, 2003). Além disso, os sistemas implantáveis podem apresentar problemas de instabilidade, quando inseridos em um organismo vivo (GERRITSEN, 2000).

Os sistemas implantados no interior dos vasos sanguíneos têm como objetivo minimizar o tempo de resposta do sensor, tornando-os mais apropriados para sistemas de controle da glicose em malha fechada (junto com uma bomba de insulina). O processo para implantar esses sensores não é simples como um implante subcutâneo, pois o dispositivo tem que ser colocado em um vaso com diâmetro elevado, para evitar a formação de coágulos sanguíneos e distúrbios no fluxo. O maior desafio no desenvolvimento de sensores eletroquímicos implantáveis, sob a pele ou nos vasos sanguíneos, é manter o desempenho por longos períodos de tempo, pois o sistema imunológico atua tentando encapsular o sensor com proteína. Além disso, substâncias químicas (vitamina C, paracetamol, etc) podem provocar erros elevados na medição ou reagir com as substâncias presentes no sensor, inutilizando-o. (TAMADA et al., 2002).

Os sistemas transcutâneos baseiam-se na extração de moléculas dos fluidos corporais, através da pele, usando técnicas para melhorar o transporte transcutâneo. Os métodos para melhorar o transporte incluem: corrente elétrica, ultra-som, substâncias químicas e microperfurações, realizadas com laser ou jatos de ar com micropartículas. Dentre esses métodos, o mais adiantado nas pesquisas é o da corrente elétrica, usado no Gluowatch (Cygnus Inc, Redwod, Califórnia), que foi aprovado para comercialização em 2001. Esse aparelho possui a forma de um relógio de pulso e fornece uma leitura a cada vinte minutos, podendo alertar sobre a ocorrência de hipoglicemias. Seu sensor deve ser substituído a cada 12 horas e necessita de uma calibração inicial, utilizando-se um medidor de glicose convencional (TAMADA et al., 2002; CYGNUS Inc., 2003). Os principais problemas na utilização desse tipo de equipamento são: o custo elevado, devido à necessidade de substituição freqüente do sensor (cada sensor custa US\$ 7,50) e a possibilidade de apresentar uma resposta muito lenta não detectando variações rápidas no nível de glicose, pois

JUNGHEIM & KOSCHINSKY (2002) sugerem que a medição da glicose no braço pode ser prejudicada devido ao menor fluxo de sangue nos capilares de regiões pilosas (que apresentam pêlos).

Os sistemas baseados em espectrometria analisam um feixe de luz, na faixa de infravermelho, que passa através dos tecidos. O nível de glicose é então obtido através da análise da absorvância da luz. A principal dificuldade nesse tipo de técnica é que a absorvância da glicose é muito pequena, e devido à sua concentração ser muitas vezes menor que a de água, que também apresenta uma absorvância nessa faixa, resulta um sinal que pode ser obscurecido pelo ruído. Além disso, a quantidade de líquido no tecido, o conteúdo de gordura, a coloração da pele e a temperatura podem alterar os resultados, necessitando de calibrações periódicas (TAMADA et al., 2002). Um exemplo desse tipo de medidor é o Diasensor 1000 (Biocontrol Technology Inc., Pennsylvania). Este aparelho não é portátil (equipamento de mesa) e apresenta um custo relativamente alto (aproximadamente US\$ 8.000 FOB).

Equipamentos que Monitoram as Respostas Fisiológicas

Uma outra abordagem, na detecção de hipoglicemia, é a construção de sistemas que monitoram as respostas fisiológicas do organismo à hipoglicemia. Assim, esses sistemas monitoram os sintomas adrenérgicos medindo a resistência elétrica da pele (para detectar alterações na sudorese), a frequência cardíaca, a morfologia do ECG e outros parâmetros. Um exemplo disponível comercialmente é o aparelho chamado de Sleep Sentry (Teledyne Avionics - Charlottesville), que monitora a sudorese. Outros exemplos são os trabalhos de HARRIS et al. (1996), que monitoraram a frequência cardíaca, a sudorese e a temperatura corporal, e HARRIS et al. (2000), que verificaram a variação do intervalo QT do ECG relacionada à hipoglicemia. O trabalho de GHEVONDIAN & NGUYEN (1997) propõe a monitoração da sudorese, da taxa de batimentos cardíacos e do ruído sonoro do ressonô.

A maior limitação nessa abordagem é que os pacientes, com insensibilidade à hipoglicemia, apresentam uma diminuição nas respostas fisiológicas à hipoglicemia, o que diminui o desempenho desses sistemas. Pesquisas realizadas mostraram que o Sleep Sentry apresenta resultados incorretos em até 20 % dos casos (HARRIS et al., 1996). MARQUES et al. (1997) e HARRIS et al. (2000) concluíram que além da monitoração do intervalo QT, uma análise sofisticada da morfologia da onda T, ou outros fatores, seria necessária para uma detecção confiável da hipoglicemia.

Medição do Nível de Glicose Através das Lágrimas

Pesquisadores da Universidade de Pittsburgh desenvolveram, recentemente, um sensor plástico que altera sua cor em função da concentração de glicose. Os pesquisadores planejam colocar o material sensível em lentes de contato. Assim, as pessoas poderão determinar o nível de glicose comparando a cor, de uma pequena área da lente de contato, com um cartão colorido graduado, utilizando para isso um espelho. O sensor indicará níveis muito baixos de glicose através da cor vermelha, níveis muito elevados através do violeta e níveis normais através da cor verde (ALEXEEV et al., 2003; FEDELE, 2003).

Outras Abordagens

O trabalho de CHEN et al. (2000) relatou casos em que cães, pertencentes a indivíduos com DM, apresentam modificações comportamentais aparentemente relacionadas com os eventos de hipoglicemia, podendo auxiliar na detecção. As hipóteses sugerem que os cães detectam alterações nos odores emitidos pelo corpo ou a modificação comportamental dos indivíduos no tratamento de seus cães.

2.5.2 Hipoglicemia Induzida

Um dos maiores obstáculos, no estudo das respostas do organismo à hipoglicemia, foi a falta de métodos que permitissem aos pesquisadores produzir um estímulo hipoglicêmico *in vivo* (hipoglicemia induzida), controlado e reprodutível. A interpretação dos estudos nos quais a hipoglicemia foi induzida através de injeções de grande quantidade de insulina, ou através de infusões contínuas de insulina, era difícil devido às variações na taxa do decréscimo e nos níveis de glicose sanguínea obtidos. Esses parâmetros variavam entre indivíduos diferentes e para um mesmo indivíduo estudado sob condições diferentes (BORG et al., 1997).

Para superar esses inconvenientes, a técnica chamada grampeamento da glicose (*glucose clamping*) (DEFRONZO et al., 1979; LIU et al., 1992) foi modificada para proporcionar um estímulo hipoglicêmico padrão, no qual a velocidade do decréscimo e o nível obtido estejam sob o controle do investigador. Nessa técnica, cateteres intravenosos são inseridos no indivíduo para infusão de glicose, insulina e para obtenção de amostras periódicas de sangue. Geralmente, administra-se insulina com uma taxa fixa, em uma dose suficiente para obter o grau de hipoglicemia desejado. A glicose é infundida em uma taxa variável para controlar a velocidade e o

valor de decréscimo da glicose sangüínea (plasmática). A taxa de infusão de glicose é ajustada a cada 5 minutos, tendo como base as medições da glicose sangüínea realizadas no local. O nível de glicose sangüínea é diminuído em um ou mais patamares (passos), durante vários minutos ou várias horas (BORG et al., 1997).

Concluída a apresentação de detalhes relativos ao diabetes e hipoglicemia, a seguir serão apresentadas informações sobre o sinal de eletroencefalograma e seu registro, para uma melhor compreensão do trabalho.

3. O ELETROENCEFALOGRAMA

O eletroencefalograma (EEG) constitui-se no registro das atividades elétricas geradas pelo encéfalo na superfície do escalpo. Um exemplo importante de utilização desse exame é o diagnóstico de diferentes tipos de epilepsia e a busca dos focos que as causam. Além disso, pode ser utilizado para localização de tumores cerebrais ou outras lesões volumosas, no diagnóstico de determinados tipos de doenças mentais e na polissonografia (GUYTON, 1992).

Os detalhes sobre a eletroencefalografia serão retomados após uma resumida explanação sobre anatomia e fisiologia do sistema nervoso.

3.1 O Sistema Nervoso

O sistema nervoso é formado por um grande número de estruturas distintas, mas cada uma delas é, por sua vez, formada por neurônios e seus prolongamentos (axônios e dendritos), bem como por vários tipos de células da glia, com função de sustentação. Os corpos celulares e seus dendritos formam a substância cinzenta do sistema nervoso, enquanto a substância branca é formada pelos axônios (SCHAUFF et al., 1993).

O sistema nervoso pode ser dividido em dois componentes: o sistema nervoso central, formado pela medula espinhal e pelas numerosas subdivisões do encéfalo e o sistema nervoso periférico, formado por todos os elementos neurais fora do encéfalo e da medula espinhal (SCHAUFF et al., 1993).

3.1.1 Anatomia do Sistema Nervoso Central

As principais subdivisões anatômicas do sistema nervoso central são: medula espinhal, tronco cerebral, cerebelo, diencéfalo e telencéfalo. O esquema da Figura 3.1 ilustra estas subdivisões e a respectiva nomenclatura (SCHAUFF et al., 1993).

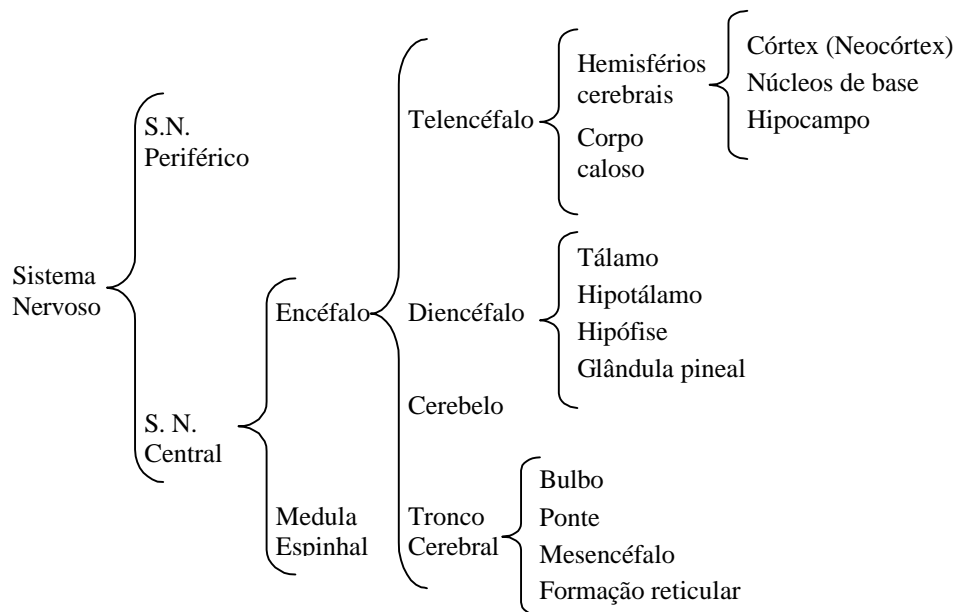


Figura 3.1 - Componentes do sistema nervoso humano.

O córtex cerebral possui aproximadamente 10 mm de espessura e reveste externamente as estruturas mais internas e evolutivamente mais primitivas do encéfalo. Ele contém, aproximadamente, dois terços de todos os neurônios do sistema nervoso central (WEBSTER, 1992; SCHAUFF et al., 1993). A Figura 3.2 mostra a forma das estruturas do sistema nervoso central.

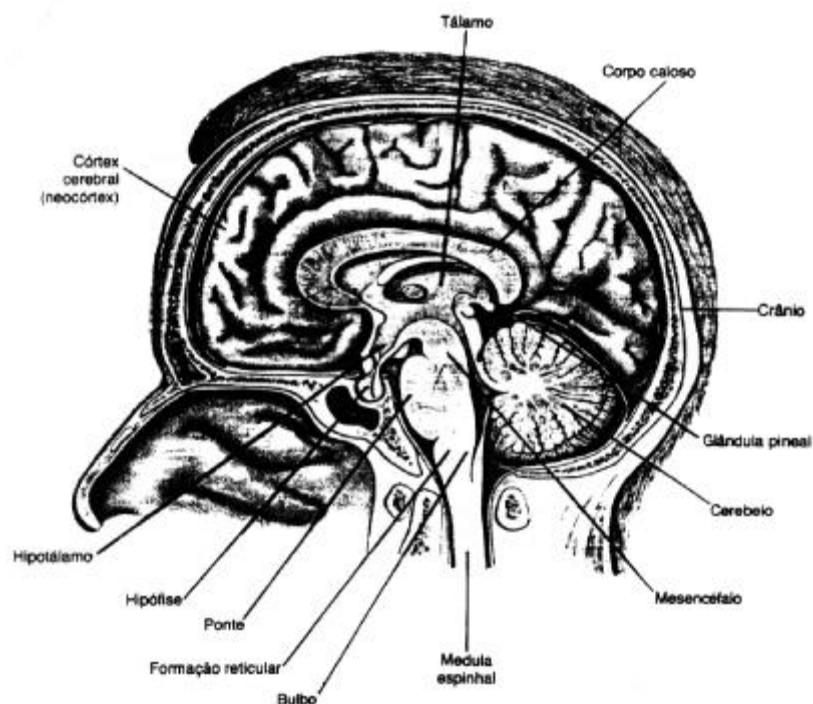


Figura 3.2 - Vista em corte sagital do encéfalo e da medula mostrando as principais partes do sistema nervoso central (Retirado de SCHAUFF et al. (1993)).

O córtex cerebral apresenta fissuras, chamadas de sulcos, e pregas, chamadas de giros, que aumentam a área da superfície. Essas pregas são importantes pontos de referência anatômicos na superfície do córtex. A fissura longitudinal divide o cérebro em seus dois hemisférios. A fissura de Rolando (sulco central) separa os lobos frontal e parietal; a fissura de Sylvius separa o lobo temporal dos lobos frontal e parietal; enquanto a fissura parieto-occipital (que não é facilmente identificável) separa o lobo occipital do lobo parietal (Figura 3.3) (SCHAUFF et al., 1993).

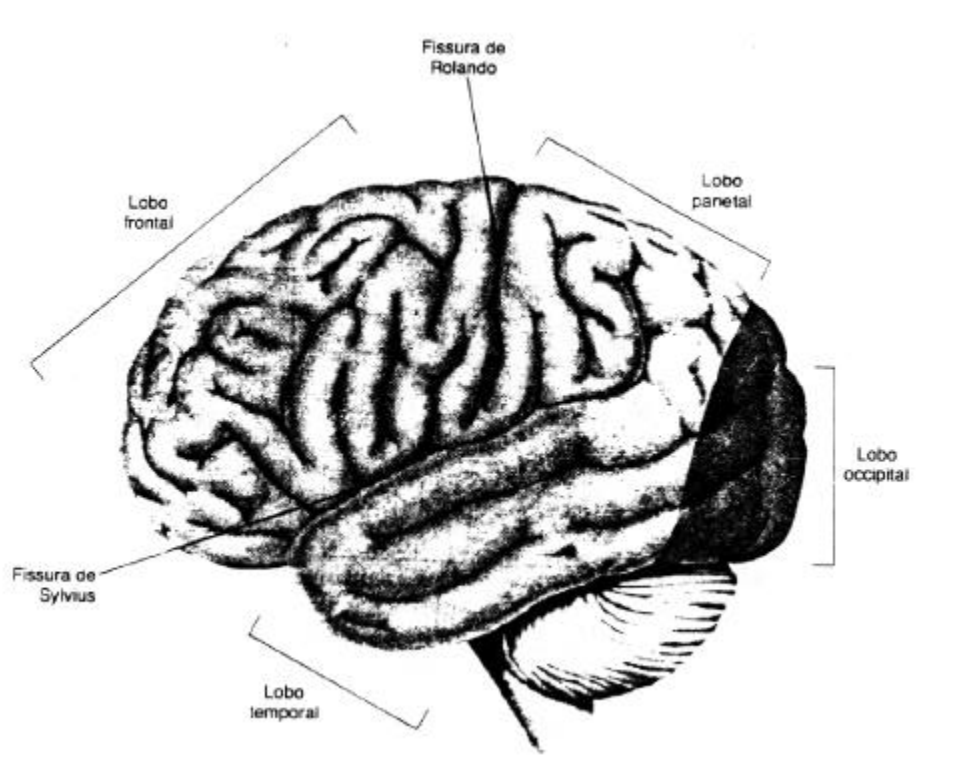


Figura 3.3 - Fissuras e regiões anatômicas do córtex cerebral. A fissura parieto-occipital separa o lobo parietal do lobo occipital e é difícil de ser identificada (Retirado de SCHAUFF et al. (1993)).

O córtex é formado por seis camadas (Figura 3.4), sendo que cada uma tem um padrão característico de conexões sinápticas com outras regiões do próprio córtex e com outras partes do sistema nervoso.

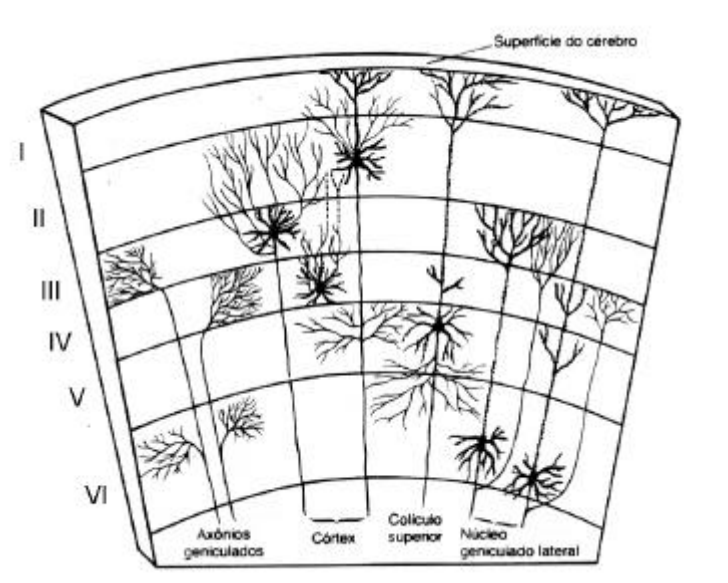


Figura 3.4 - Camadas do córtex e tipos representativos de seus neurônios. As 6 camadas possuem, em conjunto, uma espessura de aproximadamente 10 mm (Modificado de SCHAUFF et al. (1993)).

As duas camadas mais internas (V e VI) contêm os axônios das células corticais que se dirigem para a medula espinhal e para o tálamo, enquanto a camada IV recebe aferências sensoriais que passam pelo tálamo. Algumas regiões corticais apresentam organização colunar. Uma coluna cortical é um pequeno cilindro de córtex (diâmetro de cerca de 1 mm) que contém neurônios que participam do processamento de informação sobre uma parte única e distinta do corpo. Por exemplo, no sistema motor uma coluna pode estar relacionada ao movimento de uma só articulação (SCHAUFF et al., 1993).

O hipocampo corresponde a uma porção muito primitiva do córtex cerebral que se localiza nos dois lados do tronco cerebral (GUYTON, 1992).

Alguns grupos de células nervosas localizadas em certas regiões do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico, constituem o sistema nervoso autonômico. Esse sistema é responsável pelo controle de todos os processos internos e automáticos (involuntários) que ocorrem no organismo (GUYTON, 1992; SCHAUFF et al., 1993). O sistema nervoso autonômico divide-se em sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático. Essa divisão baseia-se na distribuição anatômica das fibras nervosas, que é diferente, nos efeitos orgânicos, que são geralmente antagônicos, e no tipo de substância secretada nas terminações nervosas, que é diferente nos dois sistemas. A maioria dos neurônios pós-ganglionares (neurônios que conduzem impulsos dos gânglios até os órgãos) do sistema parassimpático secreta

acetilcolina (neurônios colinérgicos), e a maioria do sistema simpático secreta noradrenalina (neurônios adrenérgicos) (GUYTON, 1992).

3.1.2 Fisiologia do Sistema Nervoso Central

A Tabela 3.1 resume a função de cada uma das estruturas citadas na Seção 3.1.1.

Tabela 3.1 - Função das estruturas constituintes do sistema nervoso central (WEBSTER, 1992; SCHAUFF et al., 1993).

Estrutura	Função
Medula espinhal	Controla muitos dos padrões básicos de reflexos corporais e transporta os sinais sensoriais e motores.
Mesencéfalo	Interliga os dois hemisférios e contém os centros de reflexo visual e auditivo.
Ponte	Contém os centros de controle respiratório.
Bulbo	Contém centros de controle cardíaco, respiratório e vasomotor.
Formação reticular	Possui funções motoras e é importante no processo de despertar.
Cerebelo	Auxilia as atividades motoras e na sustentação e equilíbrio do corpo.
Tálamo	Intermedia a maioria das informações que chegam e saem do córtex. Desempenha um papel importante nas sensações de sofrimento, atenção e vigília.
Hipotálamo	É o centro de integração do sistema nervoso autônomo. Proporciona regulação: cardiovascular, da temperatura corporal, da água corporal, da alimentação e endócrina.
Glândula pineal	Em alguns mamíferos controla as respostas à luz e à escuridão. Nos humanos, ela parece ter participação na maturação sexual, embora a função exata não seja clara.
Hipófise	Produz hormônios que controlam as funções básicas do corpo e outros órgãos endócrinos.
Córtex	Processa informações sensoriais e é responsável pelas funções de memorização, aprendizagem, pensamentos, comportamento, etc.
Núcleos de base	Controlam os movimentos involuntários (andar, correr, etc), a postura corporal e o início e direção de movimentos voluntários.
Hipocampo	Desempenha funções associadas com a memorização.
Corpo caloso	Conecta os dois hemisférios cerebrais, permitindo a comunicação entre eles.
Hemisfério esquerdo	Responsável pela interpretação lógica de informações, linguagem, cálculos, abstração e pensamentos.
Hemisfério direito	Coordena tarefas como dança e ginástica, processando simultaneamente várias entradas sensoriais.
Lobo frontal	Responsável pelas habilidades de concentração, elaboração do pensamento, julgamento, personalidade e características emocionais.
Lobo parietal	Responsável pelo processamento de estímulos sensoriais.
Lobo occipital	Responsável pelo processamento das informações visuais.
Lobo temporal	Contém áreas de recepção auditiva, de associação e de interpretação da fala.

O hipotálamo, parte do tálamo, o hipocampo e porções dos núcleos de base, formam o chamado sistema límbico. Esse sistema controla o meio interno do organismo (autonômico, endócrino, etc) e é também responsável pelas sensações de prazer, dor, excitação, depressão, etc. Assim, o sistema límbico está relacionado ao comportamento e às emoções do ser humano (GUYTON, 1992).

Cabe observar também que os hemisférios cerebrais possuem em seu interior concavidades (ventrículos) que se comunicam entre si e são preenchidas com líquido cefalorraquidiano.

3.2 Origem e Características do Sinal de EEG

As principais células constituintes do encéfalo, os neurônios, apresentam basicamente três partes principais: o soma, ou corpo celular, e dois tipos de projeções, os dendritos e o axônio. Os estímulos chegam ao neurônio através de centenas de pequenas fibras que terminam em pequenas dilatações chamadas de terminais pré-sinápticos. Esses terminais chegam à superfície do soma e dos dendritos, e estão ligados a ramificações dos axônios de outros neurônios. As junções entre os terminais pré-sinápticos e os dendritos, ou soma, chamam-se sinapses. Os estímulos recebidos são processados no soma e transmitidos através do axônio, que ramifica-se, para outros neurônios (Figura 3.5) (GUYTON, 1992; SPECKMANN & ELGER, 1993).

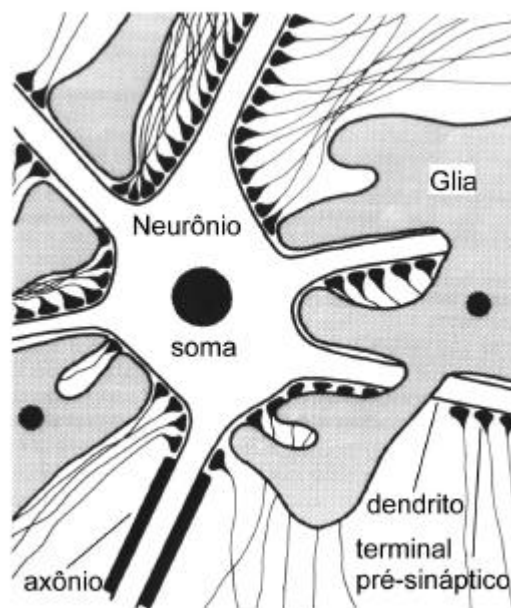


Figura 3.5 - Desenho ilustrativo da morfologia e histologia dos neurônios e células da glia. Estas últimas possuem funções de sustentação (Modificado de SPECKMANN & ELGER (1993)).

Quando um potencial de ação chega a um terminal pré-sináptico, ocorrem alterações momentâneas na estrutura da membrana do terminal que fazem pequenas vesículas lançarem substâncias na fenda sináptica. Essas substâncias atuam na superfície do neurônio, localizada abaixo do terminal pré-sináptico, gerando um potencial pós-sináptico excitador (PPSE) ou um potencial pós-sináptico inibidor (PPSI), dependendo do tipo de substância liberada, excitadora ou inibidora. Quando a substância é excitadora, ocorre um aumento na permeabilidade da membrana do neurônio que permite uma rápida entrada de cátions (Na^+). Isso provoca um aumento no potencial de repouso da membrana (despolarização), caracterizando o PPSE, que poderá dar origem a um potencial de ação, caso o estímulo possua amplitude suficientemente elevada. Se o PPSE for menor que um valor limiar, não ocorrerá um potencial de ação, mas haverá um aumento na probabilidade de ocorrer um, devido à ação simultânea de vários terminais pré-sinápticos. Por outro lado, quando a substância liberada é inibidora, ocorrem alterações na permeabilidade da membrana do neurônio que provocam uma saída de cátions (K^+) e/ou uma entrada de ânions. Isso tende a diminuir o potencial de repouso (hiperpolarização), diminuindo assim a probabilidade de que ocorra um potencial de ação no neurônio (GUYTON, 1992; SPECKMANN & ELGER, 1993).

Quando ocorre um PPSE, um eletrodo extracelular localizado próximo da fenda sináptica registra um potencial negativo, e quando está afastado dela, um potencial positivo. Os potenciais citados são registrados considerando-se que o terminal de referência do medidor esteja conectado ao meio extracelular, distante do neurônio. A Figura 3.6 mostra um neurônio recebendo um PPSE e outro recebendo um PPSI, assim como os potenciais extracelulares registrados (SILVA & ROTTERDAM, 1993).

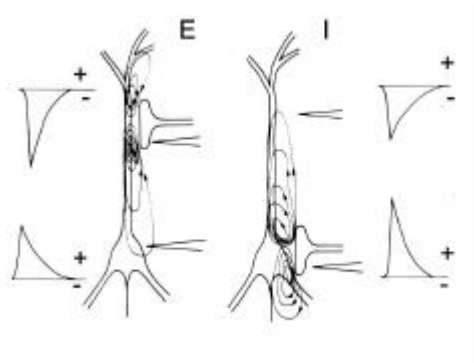


Figura 3.6 - Potenciais extracelulares gerados no neurônio por um PPSE (E) e um PPSI (I). Um PPSE gera um sinal negativo próximo ao terminal pré-sináptico e positivo distante deste. Já um PPSI gera sinais com polaridade invertida (Modificado de SILVA & ROTTERDAM (1993)).

O córtex cerebral contém vários tipos diferentes de células nervosas que pertencem a duas classes principais, as piramidais e as não-piramidais, baseando-se na morfologia, na distribuição laminar e nos neurotransmissores. As células piramidais projetam seus axônios para outras áreas do cérebro e para a medula espinhal. Os axônios das células não-piramidais tipicamente não saem do córtex e terminam em neurônios próximos (MARTIN, 1991).

O registro das atividades elétricas de conjuntos de neurônios cerebrais pode ser obtido durante cirurgia, quando a superfície cortical está exposta, através do electrocorticograma (ECoG), ou de uma forma não invasiva, na superfície do escalpo, através do eletroencefalograma (EEG). As mudanças de potencial registradas no escalpo são geradas pelo somatório de correntes iônicas de muitos milhares de neurônios localizados sob os eletrodos (MARTIN, 1991).

Resumidamente, ocorre que as entradas talâmicas ativam milhares de neurônios corticais em sincronismo, sendo que quando as sinapses excitatórias estão nas camadas profundas do córtex, cria-se nestas um potencial negativo. Conseqüentemente, um eletrodo posicionado no escalpo registrará um potencial positivo em relação a uma região afastada do neurônio. De modo contrário, quando as sinapses excitatórias estão nas camadas superficiais do córtex, um eletrodo no escalpo registrará um potencial negativo (Figura 3.7). Cabe observar que quando ocorre inibição e não excitação, a relação entre a localização das sinapses e a polaridade do registro é invertida. Conseqüentemente, as polaridades dos sinais registrados são também invertidas (MARTIN, 1991).

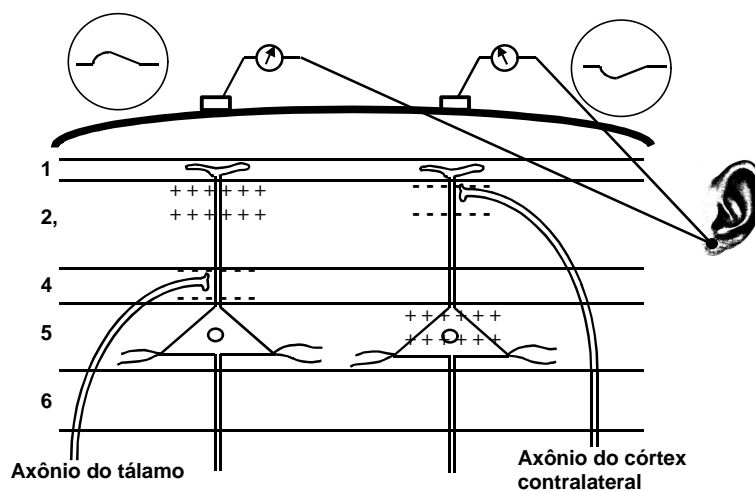


Figura 3.7 - Ativação das células piramidais corticais e registro de potenciais no escalpo. Sinapses excitatórias nas camadas mais profundas do córtex geram potenciais positivos no escalpo, e nas camadas mais superficiais, geram sinais negativos. Quando a sinapse é inibitória ocorre uma inversão na polaridade dos sinais (Modificado de MARTIN (1991)).

Embora os potenciais de ação sejam os maiores sinais gerados pelos neurônios (maior amplitude), alguns pesquisadores sugerem que eles contribuem pouco nos potenciais registrados na superfície. Os potenciais pós-sinápticos contribuiriam mais porque estes possuem uma duração maior (10-250 ms) que os potenciais de ação (1-2 ms), e assim, podem somar-se com maior facilidade devido às chances maiores de ocorrerem no mesmo instante (SILVA & ROTTERDAM, 1993; MARTIN, 1991).

A atividade das células piramidais contribui mais para o EEG do que a atividade das células não-piramidais, porque as primeiras estão orientadas paralelamente, uma em relação à outra, e seus dendritos estão orientados perpendicularmente à superfície do córtex. Assim, todos os dipolos elétricos, gerados nestes, estarão orientados perpendicularmente à superfície cortical (MARTIN, 1991).

O sinal elétrico gerado pelo cérebro humano apresenta uma faixa de freqüências que vai desde os mHz até cerca de 3 kHz, todavia, a faixa de freqüências para uso clínico vai de 0,1 Hz a 70 Hz. Algumas bandas de freqüências dominantes são observadas. Elas são chamadas de delta ($\delta \rightarrow 0,5 - 4$ Hz), teta ($\theta \rightarrow 4 - 7$ Hz), alfa ($\alpha \rightarrow 8 - 13$ Hz) e beta ($\beta \rightarrow 13 - 30$ Hz). A faixa de amplitudes é tipicamente de 10 a 300 μV (MARTIN, 1991; WEBSTER, 1992). A Figura 3.8 mostra exemplos de sinais de EEG.

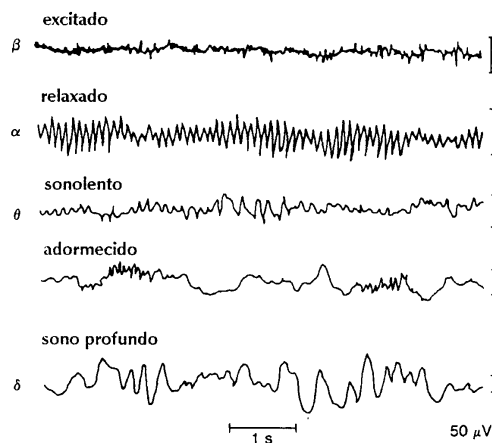


Figura 3.8 - Registros eletroencefalográficos obtidos em um indivíduo normal, durante excitação, relaxamento e estágios do sono. Percebe-se que à medida que o indivíduo passa do estado de excitação para sono profundo, ocorre a predominância de uma das atividades (β , α , θ , ou δ) (modificado de GUYTON (1992)).

O sinal de EEG é um sinal complexo que apresenta propriedades de sinais aleatórios e de sinais determinísticos. Em relação à estacionariedade (propriedade que indica se o conteúdo espectral do sinal não varia com o tempo), o EEG pode ser

considerado quase-estacionário apenas em certas condições especiais, como em estado de repouso e com os olhos fechados. Cabe observar também, que a assunção da estacionariedade depende do tamanho do segmento de sinal de EEG analisado. Assim, pode-se assumir que segmentos de EEG relativamente pequenos, com aproximadamente 20 segundos, registrados sob condições comportamentais constantes, são quase-estacionários (COHEN, 1986; SILVA, 1993b).

3.2.1 Eletrodos para Captação do Sinal de EEG

Os eletrodos são os elementos usados para realizar a captação dos sinais bioelétricos, atuando como transdutores que transformam uma corrente iônica (no organismo) em uma corrente elétrica (no sistema medidor) (WEBSTER, 1992; ASTON, 1995; TOAZZA, 1998).

Nos registros clínicos do EEG, vários eletrodos são colocados sobre diferentes partes do crânio, geralmente respeitando o padrão internacional “10-20” (Figura 3.9). Os eletrodos para registro do EEG geralmente possuem a forma de disco, com aproximadamente 8 mm de diâmetro. A partir destes, os sinais de EEG podem ser registrados de três formas diferentes.

O primeiro método, chamado de registro monopolar, corresponde ao registro da diferença de potencial entre um eletrodo ativo (eletrodo localizado sobre uma região de atividade elétrica neural) e um eletrodo localizado em uma região sem atividade neural, como o queixo, o lóbulo de uma orelha ou os dois lóbulos interconectados. O segundo método, chamado de registro bipolar, corresponde ao registro da diferença de potencial entre dois eletrodos que estão sobre regiões onde ocorre atividade elétrica neuronal. O terceiro, chamado de registro com referência média, corresponde ao registro da diferença de potencial entre um eletrodo que está sobre uma região onde ocorre atividade neuronal e uma média do potencial de todos os outros eletrodos (MARTIN, 1991; ARGOUD, 2001).

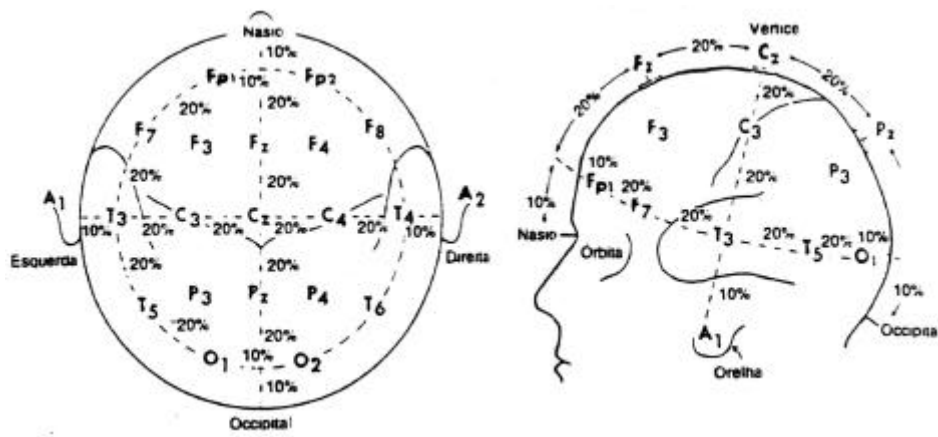


Figura 3.9 - Localização dos eletrodos para registro do EEG pelo padrão 10-20. Esse sistema depende de medições da circunferência da cabeça, da distância interaural bem como da distância do nábio ao ínio (occipital). As distâncias entre os eletrodos são de 10% ou 20% dessas medições.

O contato entre os eletrodos e o escalpo é facilitado pelo uso de um eletrólito especial, geralmente chamado de pasta eletrolítica. A interface eletrodo-eletrólito-escalpo apresenta uma diferença de potencial (potencial de meia-célula) própria que varia de acordo com os tipos de materiais utilizados. Esta diferença de potencial pode variar em função de alguns fatores (temperatura, movimentação do eletrodo), mas normalmente o eletrodo é feito objetivando-se uma variação mínima, para que apresente uma boa estabilidade e não interfira no registro do sinal (WEBSTER, 1992).

Outro fator que influencia na qualidade do sinal é a geração de ruído no próprio eletrodo. Os eletrodos de prata-cloreto de prata, introduzidos por d' Arsonval em 1880, apresentam significativamente menos ruído e maior estabilidade (para o potencial de meia-célula) que os de prata pura. Os eletrodos de prata-cloreto de prata podem ser construídos de duas formas diferentes. A primeira, consiste na criação de uma camada de cloreto de prata, através de um processo eletroquímico, na superfície de um eletrodo de prata pura, e a segunda, consiste na sinterização de grãos de prata e de cloreto de prata na forma de um eletrodo (WEBSTER, 1992).

Além do ruído, outro fator de grande importância no registro de sinais bioelétricos é a impedância apresentada pela interface eletrodo-eletrólito-escalpo, modelada como um circuito RC série/paralelo e uma fonte de tensão, conforme pode ser observado na Figura 3.10 (ASTON, 1995).

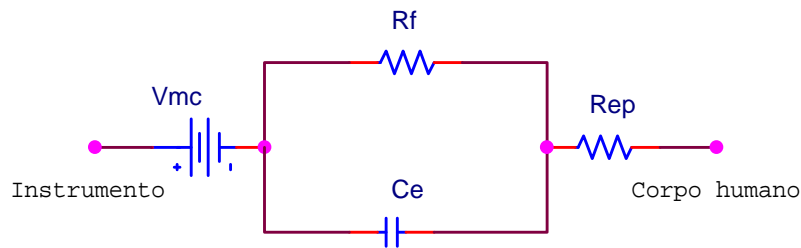


Figura 3.10 - Circuito elétrico equivalente da junção eletrodo-eletrólito-escalpo. Percebe-se o potencial de meia-célula (V_{mc}), a capacitância do eletrodo (C_e), a resistência de fuga entre as placas desse capacitor modelado (R_f) e a resistência do eletrólito e da pele (R_{ep}) (ASTON, 1995).

A impedância equivalente do circuito deve ter o menor valor possível, sendo a faixa de 5 k Ω a 15 k Ω considerada aceitável, para exames eletroencefalográficos. Se o escalpo sofrer um processo de escarificação (espécie de raspagem), essa impedância pode ser reduzida para 2 k Ω (TOAZZA, 1998). Também, todos os eletrodos devem apresentar impedâncias com valores próximos entre si. Assim, as impedâncias conectadas às duas entradas do amplificador serão iguais, o que diminui a incidência do ruído em modo comum sobre o sinal registrado.

A impedância de cada eletrodo pode ser estimada quando se utiliza mais de 2 eletrodos. Normalmente, utiliza-se um sinal AC de alguns microamperes (fonte de corrente) para evitar a polarização do eletrodo e não oferecer risco ao paciente. Para o caso de 3 eletrodos, mede-se a tensão que se origina pela passagem dessa corrente através de cada um dos 3 pares de eletrodos. A partir das tensões medidas e do valor da corrente utilizada, pode-se calcular o valor aproximado da impedância de cada eletrodo (TAVARES, 1997; TOAZZA, 1998).

3.3 Hardware para Aquisição do Sinal de EEG

Os quatro principais blocos de um sistema para aquisição de EEG são o amplificador, o filtro passa-altas, o filtro passa-baixas e o sistema de registro (KAMP & SILVA, 1993).

O amplificador de biopotencial deve possuir uma impedância de entrada elevada (10 M Ω no mínimo, em modo diferencial para sinais C.A.) e proporcionar uma boa isolamento entre o paciente e a rede elétrica. Esta isolamento pode ser conseguida através de transformadores, por acoplamento ótico ou através de sistemas alimentados por baterias. Devido ao fato de a tensão em modo comum ser muito maior que a amplitude do sinal a ser registrado, os amplificadores mais adequados são os

amplificadores de instrumentação (amplificadores diferenciais). Estes devem possuir uma taxa de rejeição em modo comum elevada ($CMRR > 80$ db em 60 Hz) (METTINGVANRIJN et al., 1991; WEBSTER, 1992).

Os filtros passa-altas e passa-baixas, citados anteriormente, têm a finalidade de limitar a faixa de frequências do sinal para a faixa de interesse. O filtro passa-altas elimina a componente contínua do sinal e outros ruídos de baixa frequência. Esse filtro, normalmente é um filtro RC de primeira ordem e pode ter sua frequência de corte selecionada com alguns valores entre 0,13 Hz (constante de tempo = 1,2 s) e 1,06 Hz (constante de tempo = 0,15 s). O filtro passa-baixas normalmente pode ter sua frequência de corte (-3 dB) selecionada em 15 Hz, 30 Hz, 70 Hz ou 200 Hz (KAMP & SILVA, 1993; TAVARES, 1997).

O último bloco, que realiza o registro do sinal, pode ser um dispositivo eletromecânico para traçado em papel ou um conversor analógico-digital, cujas leituras são armazenadas em algum tipo de memória semicondutora ou mídia magnética.

3.3.1 Ruídos e Interferências

O registro do sinal de EEG pode ser afetado por ruídos e interferências, também conhecidos como artefatos, que podem ter origem biológica ou não.

Os ruídos gerados por movimentos musculares (EMG) apresentam frequências dentro da faixa beta, portanto a filtragem simples dificilmente resolve o problema. Uma estratégia útil neste caso é tentar proporcionar o máximo de conforto ao paciente. Em relação ao ECG, a tensão presente sobre o escalpo geralmente é pequena, da ordem de 1 a 2 μ V, o que não é um problema significativo. O movimento dos olhos (EOG) pode simular ondas lentas com origem frontal. Se não for possível solicitar ao paciente que permaneça com os olhos parados (criança, doente mental, etc), deve-se registrar o movimento dos olhos utilizando eletrodos extras e realizar uma correção (WEBSTER, 1992).

Com relação às interferências provenientes de fontes não fisiológicas, destaca-se o ruído da rede elétrica (60 Hz), cujos cabos podem afetar o registro através de dois mecanismos. No primeiro, ocorre um acoplamento, através de pequenas capacitâncias parasitas, entre os cabos da rede elétrica e os cabos de conexão dos eletrodos, o paciente e o aparelho de registro (Figura 3.11) (METTINGVANRIJN et al., 1990; WEBSTER, 1992).

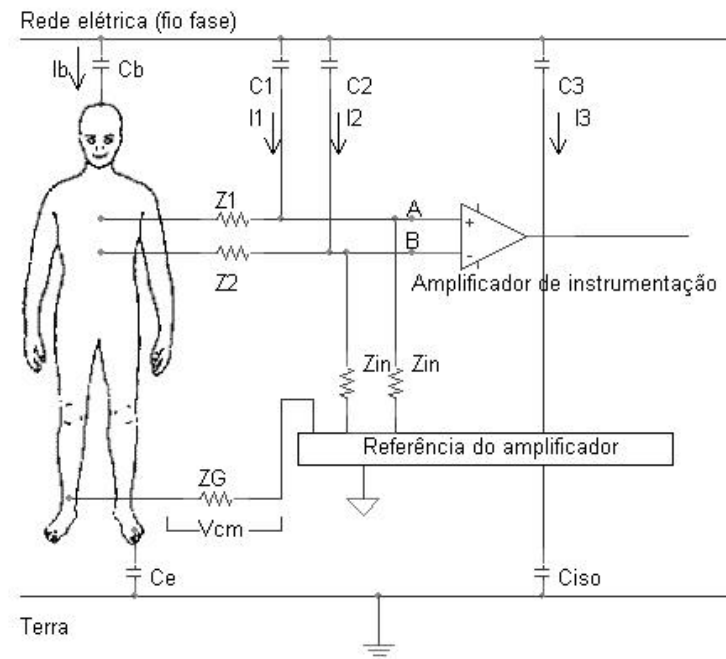


Figura 3.11 - Mecanismo de acoplamento do sinal da rede elétrica, através de capacitâncias parasitas, na aquisição de sinais bioelétricos (Modificado de METTINGVANRIJN et al. (1990)). As impedâncias Z_1 , Z_2 e Z_G são as impedâncias pele-eletrodo.

Os valores típicos de C_b e C_e são 3 pF e 300 pF, respectivamente. Com o amplificador conectado ao indivíduo, parte da corrente I_b fluirá para terra através de Z_G em série com C_{iso} , provocando o aparecimento de uma tensão em modo comum (V_{cm}). A capacitância C_3 provoca uma corrente adicional (I_3) que flui para o potencial de terra, parcialmente através de C_{iso} e parcialmente através de Z_G e C_e , contribuindo para a V_{cm} . Entretanto, se o circuito amplificador é pequeno e alimentado por baterias, C_3 é menor que 1 pF e seu efeito é reduzido. As correntes I_1 e I_2 fluem para o corpo através dos eletrodos e deste para o potencial de terra através de C_e e através de Z_G em série com C_{iso} , contribuindo também com a V_{cm} (METTINGVANRIJN et al., 1990; WEBSTER, 1992).

Essa tensão em modo comum (V_{cm}), associada à diferença entre as impedâncias pele-eletrodo (Z_1 e Z_2) e à impedância de entrada do amplificador (Z_{in}), provoca uma tensão em modo diferencial conforme a Equação 3.1, considerando-se $Z_{in} \gg Z_1$ e $Z_{in} \gg Z_2$ (METTINGVANRIJN et al., 1990; WEBSTER, 1992).

$$V_{dm} = V_A - V_B = V_{cm} \cdot \left(\frac{Z_{in}}{Z_{in} + Z_1} - \frac{Z_{in}}{Z_{in} + Z_2} \right) \approx V_{cm} \cdot \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_{in}} \right) \quad (3.1)$$

As ações para minimizar esse tipo de ruído incluem: a utilização de cabos blindados com a blindagem ligada à referência do amplificador; o uso de filtros; a utilização de blindagem eletrostática (gaiola de Faraday) nas salas de exame; a utilização de eletrodos que proporcionem uma impedância pele-eletrodo de baixo valor. A diferença entre a impedância pele-eletrodo de um eletrodo para o outro é uma importante consideração, pois esta diferença, juntamente com a impedância de entrada do amplificador, são fatores importantes na determinação da taxa de rejeição em modo comum, não importa o quanto seja bom o amplificador diferencial (WEBSTER, 1992).

Quando os cabos dos eletrodos são blindados, a *CMRR* do amplificador pode ser grandemente aumentada com o uso de um circuito de guarda para as entradas, conforme descrevem METTINGVANRIJN et al. (1990) & WEBSTER (1992). Esse circuito consiste em ligar a blindagem (malha) dos cabos a um potencial que é a média dos potenciais presentes nas duas entradas do amplificador de instrumentação. Um outro circuito para aumentar a rejeição em modo comum, é o circuito de referência ativa. Neste, um amplificador operacional, ligado em configuração inversora, fornece uma realimentação negativa da tensão em modo comum através do eletrodo de referência. Isso resulta em uma diminuição da tensão em modo comum (V_{cm}) que provocará uma conseqüente minimização na tensão em modo diferencial (WEBSTER, 1992).

O segundo mecanismo através do qual a rede elétrica interfere no registro de biopotenciais é pela indução magnética que ocorre principalmente nos cabos de conexão dos eletrodos. As ações para minimizar esse tipo de ruído incluem: a utilização de blindagem magnética; a utilização de cabos trançados entre o aparelho e o paciente; a não utilização simultânea, se possível, de outros equipamentos elétricos (transformadores, reatores de lâmpadas fluorescentes, motores, etc) no mesmo ambiente de registro do EEG (WEBSTER, 1992).

A interferência eletromagnética próxima de emissoras de rádio de alta potência, televisão ou radar, pode ser captada e retificada pelas junções semicondutoras (p-n) dos circuitos integrados, e algumas vezes, pela interface eletrodo-eletrólito sobre o paciente. Os cabos e o paciente servem como antena e uma vez que o sinal é detectado, o sinal demodulado aparece como uma interferência no sinal de interesse. Esta interferência pode ser minimizada através da utilização de um pequeno capacitor entre os terminais de entrada do amplificador e a referência do

circuito. Esse capacitor funcionará como filtro passa-baixas, atenuando os sinais de alta frequência captados (WEBSTER, 1992).

Outro tipo de ruído é o gerado nos eletrodos ou na interface entre estes e o escalpo. As soluções envolvem o uso de eletrodos estáveis eletricamente, eletrólito de boa qualidade, boa limpeza da pele (incluindo a necessidade de abrasão, em alguns casos) e correta disposição dos cabos de eletrodos com relação à cabeça e à entrada do equipamento.

Finalmente, existe o ruído interno gerado pelos dispositivos eletrônicos do amplificador de EEG, principalmente os ruídos Johnson (térmicos) e ruídos 1/f. Este tipo de interferência é inerente ao tipo de componente eletrônico utilizado, e pode ser minimizada evitando que o equipamento seja exposto a grandes variações de temperatura durante sua utilização.

O capítulo seguinte apresenta uma pequena revisão bibliográfica sobre a influência da hipoglicemia sobre o sistema nervoso central e conseqüentemente sobre o sinal de EEG, objetivando um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos.

4. HIPOGLICEMIA E EEG

O cérebro é quase que totalmente dependente da glicose sangüínea para suprir sua necessidade de energia. Uma hipoglicemia severa pode causar coma, deterioração permanente no cérebro e morte. Portanto, o cérebro pode ter um papel importante na detecção da hipoglicemia e nas ações para restabelecimento do controle glicêmico, com o objetivo de se proteger.

4.1 Papel do Sistema Nervoso na Resposta à Hipoglicemia

O trabalho de BORG et al. (1997) mostra a importância do cérebro na coordenação de uma resposta à hipoglicemia e o impacto sobre o metabolismo e funcionamento do mesmo, causado por um tratamento intensivo com insulina. Atualmente, já se considera que o DM é uma doença que não é caracterizada apenas por uma deficiência parcial ou total de insulina, mas também por uma deterioração das respostas hormonais do organismo que reage contra uma hipoglicemia induzida. Esta descoberta tem renovado o interesse pela fisiologia da resposta à hipoglicemia em geral, e no papel dos sensores de glicose do sistema nervoso central, em particular (BORG et al. 1997).

A importância do sistema nervoso central tem gerado interesse na determinação precisa da localização dos sensores de glicose no cérebro. Enquanto vários núcleos estão envolvidos, os dados dos estudos com animais sugerem que as respostas durante a hipoglicemia são ativadas, pelo menos em parte, através do hipotálamo. Sugere-se, freqüentemente, que o hipotálamo ventromedial (HV), conhecido como um regulador da ingestão de alimentos (centro de satisfação), possui tecidos sensíveis à glicose que poderiam mediar as respostas à hipoglicemia (SHIMIZU et al., 1983; BENZO, 1983; NIJIMA et al., 1988).

Em alguns estudos, verificou-se que a estimulação elétrica do HV causou um incremento dos níveis plasmáticos de glucagon. Embora estes estudos não tenham encontrado exatamente o papel do HV, eles sugerem que o mesmo pode ser um importante centro na ativação da resposta à hipoglicemia (FROHMAN & BERNARDIS, 1971; HAVEL et al., 1991).

Outros estudos também têm estabelecido que o HV é um centro dominante na detecção da glicopenia (deficiência de glicose). Em ratos, lesões em áreas específicas do HV eliminam a resposta hormonal a uma hipoglicemia. Além disso, a produção

artificial de uma neuroglicopenia local, no HV de ratos em estado consciente, dispara a liberação dos hormônios que têm a função de restabelecer o controle glicêmico, mesmo sem uma hipoglicemia sistêmica (em todo o organismo). Por outro lado, as respostas hormonais a uma hipoglicemia podem ser suprimidas mantendo a concentração normal de glicose no HV através da infusão de glicose neste, usando sondas de microdiálise. A proteção do HV contra hipoglicemia, e não do restante do sistema nervoso central ou qualquer outro lugar, bloqueia a resposta com catecolaminas (adrenalina, noradrenalina) e glucagon, proporcionando assim uma forte evidência sobre a existência dos glico-receptores hipotalâmicos. Em outros estudos, verificou-se que a resposta hormonal à hipoglicemia sistêmica, pode ser bloqueada também, pela infusão de lactato no HV. Isso indica que o HV pode atuar no organismo como um sensor de “combustível”, ao invés de um sensor de glicose apenas (BORG W.P. et al., 1994, 1995 e 1997; BORG M.A. et al., 1995 e 1996).

4.2 Efeitos da Hipoglicemia sobre o Sistema Nervoso

Alguns trabalhos já desenvolvidos verificaram a influência de hipoglicemias leves e moderadas no funcionamento do cérebro. Isso tem uma grande importância clínica, pois o incremento adaptativo no transporte de glicose no cérebro, provocado por hipoglicemias leves, pode resultar em uma diminuição no nível de glicose no qual as funções cerebrais começam a ficar prejudicadas (BORG et al., 1997).

Em alguns estudos, a função cerebral foi avaliada pela medição de potenciais evocados auditivos, onde verificou-se que os pacientes sob tratamento intensivo são menos vulneráveis às disfunções corticais, durante uma hipoglicemia leve ou moderada (ZIEGLER et al., 1992; BORG et al., 1997).

Se os pacientes sob tratamento intensivo são menos vulneráveis às disfunções corticais durante uma hipoglicemia leve ou moderada do que os sob tratamento convencional, por que então a frequência de hipoglicemia severa com convulsão e coma foi muito maior nos primeiros, durante uma extensa pesquisa realizada (DCCT, 1986 e 1993)? Nos pacientes sob tratamento intensivo, é provável que os mesmos mecanismos que levaram a um aprimoramento das funções corticais para níveis de glicose baixos, também provocaram uma ativação atrasada dos centros de detecção de glicopenia, no HV. Quando esse último efeito predominou durante o tratamento clínico, o nível plasmático de glicose diminuiu para níveis abaixo daqueles que podem ser compensados por mudanças no metabolismo cortical (BORG et al., 1997).

Parece que o tratamento intensivo do diabetes Tipo 1 provoca uma adaptação que melhora a disponibilidade de “combustível” para as funções cognitivas, mas isso provoca uma ativação atrasada dos centros cerebrais que iniciam as respostas hormonais para restabelecimento do controle glicêmico. Apesar do entendimento sobre esse assunto ter avançado consideravelmente, estratégias para prevenir o desenvolvimento de hipoglicemia, em pacientes sob tratamento intensivo, permanecem escassas (BORG et al., 1997).

Estudos utilizando testes neuropsicológicos têm demonstrado que pacientes com DM Tipo 1, que já tiveram comas hipoglicêmicos, manifestaram perdas nas funções cognitivas (raciocínio, aprendizagem, memória, percepção, etc) (LANGAN et al., 1991; WREDLING et al., 1990; REICHARD, 1997).

Em alguns trabalhos (WREDLING et al., 1990; REICHARD et al., 1991) foram feitas comparações entre pacientes que tiveram mais de uma hipoglicemia severa (incluindo perda de consciência), e pacientes que nunca tiveram esses eventos. Os dois grupos foram organizados em função do tipo de DM, sexo, idade e duração da DM. Utilizando um sistema de teste psicológico computadorizado (LEVANDER & ELITHORN, 1987), verificou-se que os pacientes com histórico de hipoglicemia severa apresentaram um desempenho inferior em alguns testes.

Em outro trabalho (LANGAN et al., 1991), foram analisados 100 pacientes com DM Tipo 1 e verificou-se uma pequena relação entre a ocorrência de eventos de hipoglicemia e algumas variáveis neuropsicológicas, especialmente o tempo para tomar decisões (GEORGE et al., 1997).

Dois estudos prospectivos e extensos (aproximadamente 10 anos), com propósitos gerais, o *SDIS* (*Stockholm Diabetes Intervention Study*) (REICHARD et al., 1988) e o *DCCT* (1986 e 1993), analisaram a relação entre o tratamento intensivo com insulina e as complicações do diabetes. O *SDIS* verificou que o incremento nos episódios de hipoglicemia, vistos durante o tratamento intensivo, não provoca mais danos ao cérebro do que aqueles que ocorrem nos pacientes sob tratamento convencional. Os resultados dos testes neuropsicológicos do *DCCT* geralmente confirmam os resultados do *SDIS*, entretanto, no primeiro foram analisados mais pacientes. No *DCCT*, os pacientes sob tratamento intensivo atuaram da mesma forma que aqueles sob terapia convencional, e aqueles que apresentaram episódios repetidos de hipoglicemia, durante a realização do estudo, não mostraram uma deterioração nas funções cognitivas (BOYLE et al., 1995).

RYAN et al. (1993) verificaram que uma deterioração nas funções cognitivas, primeiramente relacionadas à neuropatia, foram agravadas pela ocorrência de hipoglicemias.

No trabalho de SPALLINO et al. (1998), 5 crianças com diabetes Tipo 1, sob tratamento intensivo, foram testadas para verificar as funções neurológicas após episódios de hipoglicemia noturna. Observou-se a ocorrência de 9 episódios de paralisia parcial transiente, em um dos lados do corpo, que duraram entre 15 minutos e 2 dias. Entretanto, após a recuperação, nenhum sinal imediato de disfunção neurológica ficou evidente, e nenhuma deterioração das funções cognitivas pôde ser notada. Verificou-se também que o hemisfério não dominante foi mais suscetível à hipoglicemia. O trabalho ainda cita que uma deterioração, causada pela hipoglicemia, ocorreria geralmente nos neurônios da camada média do córtex cerebral, e que o tronco cerebral e a medula espinhal seriam mais resistentes aos danos.

Os episódios de hipoglicemia severa em crianças são freqüentemente seguidos por distúrbios neurológicos unilaterais reversíveis. Tem-se proposto que a hipoglicemia pode resultar em um distúrbio no fluxo sanguíneo cerebral suficiente para provocar uma isquemia (insuficiência de irrigação sanguínea) focal transiente. No trabalho de JARFOUR et al. (1995) os resultados mostraram que o fluxo sanguíneo na massa cinzenta cerebral foi significativamente maior no hemisfério direito do que no esquerdo, durante uma hipoglicemia. Essas mudanças assimétricas no fluxo sanguíneo cerebral podem explicar a lateralidade freqüente dos déficits neurológicos após hipoglicemia severa.

Em experimentos realizados com ratos, verificou-se que uma hipoglicemia induzida (2,16 mg/dl a 24,5 mg/dl) torna o EEG isoeétrico e se essa situação se prolongar por mais que 30 minutos, causa uma destruição permanente das células nervosas do cérebro. Entretanto, o mecanismo envolvido não parece ser simplesmente a falta de glicose no neurônio, resultando no seu colapso. Em vez de uma destruição causada por processo catabólico, evidências atuais sugerem que na hipoglicemia, os neurônios são destruídos por uma ação externa, a partir do espaço extracelular. Durante o tempo em que o EEG fica isoeétrico, uma neurotoxina endógena é produzida e liberada nos tecidos e fluído cerebrospinal. A ação desta neurotoxina resulta na ruptura da membrana celular, o que provoca a morte do neurônio (AUER et al., 1984; AUER, 1986).

Alguns estudos têm mostrado que certos neurônios são mais vulneráveis à hipoglicemia. Pode-se citar como exemplo, os neurônios piramidais de algumas áreas do hipocampo, células de Purkinje do cerebelo e neurônios das camadas corticais 3, 5 e 6 (COOPER, 1994). O trabalho de COOPER (1994) também cita que, quando a concentração de glicose no sangue cai abaixo de 36 mg/dl, provocando confusão mental, ocorrem mudanças no EEG, e que abaixo de 18 mg/dl, o EEG torna-se isoeletrico e o paciente entra em coma.

No trabalho de CUBO et al. (1998), foram feitas imagens do crânio (tomografia e ressonância magnética nuclear) de um paciente que sofreu coma hipoglicêmico com deterioração neurológica. O exame com ressonância magnética, uma semana após o coma, mostrou lesões nos núcleos de base e no hipocampo esquerdo. Um exame com tomografia computadorizada, realizado um ano depois, mostrou atrofia difusa, com lesões bilaterais de pequena intensidade nos núcleos de base e dilatação do sistema ventricular. Concluiu-se que no paciente estudado, as lesões só poderiam ser atribuídas à hipoglicemia, apesar de ser raro verificar, através de imagens do cérebro, lesões provocadas por esse tipo de coma.

4.3 Relação entre a Hipoglicemia e o Eletroencefalograma

As alterações no EEG provocadas por hipoglicemias induzidas vêm sendo mostradas por pesquisas desde 1937, sendo que a maioria dos trabalhos foi baseada na administração de insulina com propósitos terapêuticos, em pacientes esquizofrênicos. O abandono desse tipo de tratamento, nos anos 60, fez com que novas investigações em seres humanos diminuíssem (NIEDERMEYER, 1993).

A seguir, serão citados alguns trabalhos mais recentes que tiveram como objetivo específico verificar as alterações no sinal de EEG, causadas por um estado hipoglicêmico. Nesses trabalhos em geral, a metodologia utilizada consistiu em induzir hipoglicemia, usando a técnica de grampeamento de glicose, em indivíduos com diabetes Tipo 1 e indivíduos normais. Durante normoglicemia e hipoglicemia, o sinal de EEG foi registrado através de diversos eletrodos, e amostras de sangue foram coletadas do paciente em períodos que variaram de 5 a 30 minutos. Posteriormente, foram calculados alguns parâmetros para as faixas alfa, beta, teta e delta (espectro de potência, densidade espectral de potência, espectro de potência relativo, frequência de pico, entre outros) e finalmente verificou-se as alterações nos parâmetros calculados em função da ocorrência de hipoglicemia.

4.3.1 TAMBURRANO et al. (1988)

Nesse trabalho (*Electroencephalography and visually evoked potentials during moderate hypoglycemia*), estudou-se o efeito da hipoglicemia no EEG e nos potenciais evocados visuais (PEV), em 8 adultos jovens normais. O EEG e os PEVs foram registrados antes e durante hipoglicemia induzida, que foi conduzida com a concentração de glicose sangüínea em aproximadamente 42,8 mg/dl.

A partir do espectro de potência médio, obtido durante cada condição de teste, vários parâmetros (potência absoluta, percentual relativo de atividade, freqüência média, freqüência de pico e valor de pico) de cada banda de freqüências foram comparados estatisticamente. Durante a hipoglicemia, com os olhos fechados, todos os parâmetros da atividade alfa apresentaram um decréscimo em todas as derivações. Entretanto, diferenças estatisticamente significantes ocorreram apenas na freqüência média e na freqüência de pico das derivações frontais. Uma variação similar foi encontrada durante o registro com os olhos abertos. Em contraste, as latências médias dos PEVs não variaram significativamente.

Os autores citam que se esses resultados forem confirmados em pacientes diabéticos, poderão prover uma base teórica para o desenvolvimento de um dispositivo portátil que detecte estados hipoglicêmicos antecipadamente, nos pacientes que apresentam os sintomas característicos atenuados.

4.3.2 PRAMMING et al. (1988)

Nesse trabalho (*Glycaemic threshold for changes in electroencephalograms during hypoglycaemia in patients with insulin dependent diabetes*), os efeitos da hipoglicemia sobre as funções cerebrais foram estudados em 13 pacientes com diabetes Tipo 1. O eletroencefalograma foi continuamente verificado durante uma queda gradual induzida na concentração de glicose sangüínea, durante 60 minutos de hipoglicemia e após a restauração da glicemia normal. Os pacientes permaneceram acordados durante o estudo.

A partir de uma estimativa do espectro de freqüências, analisou-se cada faixa de freqüências do EEG, separadamente. Nenhuma alteração foi verificada quando a concentração de glicose sangüínea estava acima de 54 mg/dl. Com uma glicose sangüínea média de 36 mg/dl (30,6 a 41,4), a atividade alfa decresceu abruptamente concomitante com um incremento na atividade teta, refletindo uma disfunção neuronal no córtex. As alterações foram verificadas em todos os pacientes, com

exceção de um (sua menor concentração de glicose sangüínea foi de 39,6 mg/dl), em todas as derivações, predominantemente nas regiões parieto-occipitais e temporais, e com nenhuma diferença entre os hemisférios cerebrais. O EEG retornou ao normal com um nível médio de glicose acima de 36 mg/dl (32,4 a 37,8).

Não houve nenhuma correlação significativa entre o nível de glicose para o início das alterações no EEG, a idade, duração do diabetes, dose de insulina, concentração inicial de glicose sangüínea, taxa de decaimento da glicose sangüínea, e aparecimento dos sintomas e sinais de hipoglicemia.

4.3.3 CHALEW et al. (1989)

Nesse trabalho (*Quantitative monitoring of brain function, vital signs, and hormonal response during acute insulin-induced hypoglycemia*), foram estudados 5 indivíduos não diabéticos durante hipoglicemia induzida com insulina. O menor nível de glicose encontrado foi de 38 ± 6 mg/dl (média \pm 1 DP), sendo que os níveis iniciais foram de 78 ± 7 mg/dl.

O sinal de EEG foi analisado através do espectro de potência, nas quatro bandas de frequência padrão. Foi observada uma alteração no EEG caracterizada por 3 fases. A primeira fase, que ocorreu 20 a 35 minutos após a infusão de insulina, foi caracterizada por um aumento na potência total do sinal de EEG. A contribuição para esse aumento de potência ocorreu nas bandas de frequência beta, teta e delta. Na faixa alfa, houve uma diminuição insignificante da potência. Essa fase foi associada com a queda dos níveis de glicose e com o menor nível alcançado. Durante a segunda fase, a potência do EEG (nas quatro faixas) caiu abaixo do nível basal, alcançando o menor valor 45 minutos após a aplicação de insulina. Essa fase coincidiu com a subida do nível de glicose. Na terceira fase, a potência do EEG retornou aos níveis basais iniciais.

4.3.4 TALLROTH et al. (1990)

Nesse trabalho (*Neurophysiological changes during insulin-induced hypoglycaemia and in the recovery period following glucose infusion in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and in normal man*), a hipoglicemia (32,4 mg/dl; 28,8 a 41,4) foi induzida através de uma infusão intravenosa de insulina em 8 pacientes com diabetes Tipo 1 e em 12 indivíduos não diabéticos (grupo de controle).

O sinal de EEG e potenciais evocados somatossensoriais e P300 (auditivo), foram registrados antes, durante e imediatamente após o estado de hipoglicemia. A análise espectral do EEG foi realizada através da TRF (*FFT*).

Ambos os grupos mostraram um incremento generalizado nas atividades delta e teta, e um incremento na atividade alfa de baixa frequência (8,12 a 9,62 Hz), na região anterior do cérebro. Ambos os grupos também mostraram um decréscimo da atividade alfa de alta frequência (9,75 a 12,87 Hz) e atividade beta, sobre as regiões posteriores. O incremento na atividade teta e o decréscimo da atividade alfa de alta frequência, durante o estado de hipoglicemia, foram mais marcantes no grupo dos diabéticos do que no grupo de controle. Após o retorno aos níveis normais de glicose, os EEGs retornaram ao normal.

Os pacientes com diabetes apresentaram latências um pouco maiores para os potenciais P300, durante os registros com níveis normais de glicose. A hipoglicemia causou uma redução marcante na amplitude dos potenciais P300 em ambos os grupos, sendo que a amplitude normal não retornou imediatamente após a normalização dos níveis de glicose. As respostas corticais somatossensoriais não foram afetadas pela hipoglicemia.

4.3.5 BENDTSON et al. (1992)

Nesse trabalho (*Sleep disturbances in IDDM patients with nocturnal hypoglycemia*) foram estudados 8 pacientes com diabetes Tipo 1, sem nenhuma complicação relativa à doença, durante duas noites consecutivas para registro do EEG com glicemia normal e com hipoglicemia espontânea. Um estado de hipoglicemia foi induzido, em uma noite subsequente, e o respectivo registro do EEG realizado. As amostras de sangue, para medição periódica da glicose, foram obtidas através de uma cânula inserida em uma veia antecubital.

Ocorreram 6 estados de hipoglicemia espontânea em 5 indivíduos, com concentrações de glicose menores que 54 mg/dl. Em três desses pacientes, o nível de glicose ficou menor que 36 mg/dl. Nas noites em que o menor nível de glicose verificado ficou acima de 90 mg/dl, os registros foram consideradas como de glicemia normal. Durante a hipoglicemia induzida, o nível médio de glicose obtido foi de 28,8 mg/dl (25,2 a 34,2).

O sinal foi analisado através de um sistema poligráfico, para análise do sono, que fornecia informações sobre o conteúdo espectral e outros parâmetros.

Os resultados mostram que os níveis glicêmicos abaixo de 36 mg/dl foram acompanhados por alterações no sinal de EEG, em 3 indivíduos, correspondentes a um aumento nas atividades teta e delta. Esses 3 indivíduos foram os únicos que apresentaram deficiência na resposta com glucagon.

4.3.6 GADE et al. (1994)

Este trabalho (*Detection of EEG patterns related to nocturnal hypoglycemia*) é uma extensão do apresentado na Seção 4.3.5. As diferenças são relativas à análise do sinal e a um segundo grupo, de 8 indivíduos, que também foi estudado para avaliar a influência do glucagon nas alterações no EEG.

Cada segmento do sinal de EEG teve suas informações relativas a amplitudes e conteúdo espectral extraídas. A partir de um conjunto de segmentos de EEG, cuidadosamente selecionados para garantir que todos os padrões de EEG possíveis (relativos à hipoglicemia e ao sono) estivessem presentes, realizou-se um agrupamento (aprendizagem não-supervisionada) que resultou em 16 grupos diferentes, sendo cada grupo caracterizado por um conteúdo espectral diferente. Posteriormente, verificou-se a incidência relativa de cada grupo ao longo do tempo, selecionando aqueles que apresentaram maior incidência nos períodos de hipoglicemia. Esses grupos selecionados apresentaram espectros de frequências com picos entre 5 e 8 Hz e foram diferentes entre pacientes diferentes.

Para verificar a influência do glucagon, inibiu-se quimicamente a atuação deste durante a hipoglicemia, em outro grupo de indivíduos, e verificou-se que todos apresentaram um aumento na incidência relativa das classes específicas. Isso concordou com a hipótese de que o glucagon pode ter um efeito protetor, sobre o cérebro, durante um estado de hipoglicemia.

4.3.7 TRIBL et al. (1996)

Nesse trabalho (*EEG topography during insulin-induced hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus*), um grupo de 14 indivíduos jovens com diabetes Tipo 1 foi examinado através de um mapeamento topográfico do EEG, sob condições de glicemia normal e hipoglicemia induzida ($32,6 \pm 7,6$ mg/dl).

Foi realizada uma análise espectral do sinal através da TRF e a partir dos espectros de frequência médios, foram extraídas 36 características.

Durante os estados de hipoglicemia observou-se um decremento na atividade alfa, um incremento na atividade delta e especialmente na atividade teta. O parâmetro mais sensível foi a razão alfa/teta. Durante estados de hipoglicemia leve (50 a 60 mg/dl), o incremento nas atividades delta e teta apresentou um máximo topográfico nas regiões laterais e frontais. Durante hipoglicemia severa, houve um máximo topográfico das frequências baixas nas partes posteriores do cérebro (regiões centro-temporais até parieto-occipital).

Para facilitar a análise dos resultados obtidos nos trabalhos citados, a Tabela 4.1 apresenta um resumo e alguns detalhes a mais sobre cada pesquisa.

Tabela 4.1 - Peculiaridades e resultados dos trabalhos citados. "I" significa indivíduos, "D" diabéticos e "N" não-diabéticos.

Autor	I		Freq.	Época	Derivações mais sensíveis	Alteração no EEG
	D	N				
Tamburrano <i>et al.</i> (1988)	-	8	0,5-30Hz	2 Seg.	Frontais (F3-C3 e F4-C4)	- Alfa ↓;
Pramming <i>et al.</i> (1988)	13	-	-	10 Seg.	T4-T6, T3-T5	- Alfa ↓ em 36 mg/dl; - Teta ↑ em 36 mg/dl;
Chalew <i>et al.</i> (1989)	-	5	-	40 Seg.	-	- Beta, teta e delta ↑; - Alfa ↓;
Tallroth <i>et al.</i> (1990)	8	12	0,3-30Hz	16 Seg.	Todas p/ delta e teta; Ant. p/ alfa(8,12-9,62Hz); Post. P/ alfa e beta;	- Delta e teta ↑; - Alfa (8,12-9,62Hz) ↑; - Alfa (9,75-12,87Hz) ↓; - Beta (13-19,37Hz) ↓;
Bendston <i>et al.</i> (1992)	8	-	0,3-70Hz	-	-	- Teta e delta ↑ em 36 mg/dl;
Gade <i>et al.</i> (1994)	16	-	-	2 Seg.	-	- Frequências de pico entre 5 e 8 Hz (teta);
Tribl <i>et al.</i> (1996)	14	-	0,5-30Hz	5 Seg.	F3, F7, T3, T5, C3, C4, Pz, P4	- (Alfa/teta)↓;

Analisando-se os resultados da Tabela 4.1, pode-se verificar, de uma forma geral, que a hipoglicemia provoca uma diminuição na atividade alfa e um aumento nas atividades delta e teta. Assim, a razão entre as atividades alfa e teta seria um parâmetro sensível para detecção da hipoglicemia, o que corresponde a uma das conclusões de TRIBL *et al.* (1996).

Concluída a apresentação de informações sobre a influência da hipoglicemia no EEG, o próximo capítulo traz informações sobre processamento digital de sinais, necessárias para o entendimento do método proposto.

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA SOBRE O PROCESSAMENTO DO SINAL DE EEG

O processamento digital de sinais bioelétricos, como o EEG por exemplo, tem como objetivo enfatizar as características invariantes dos sinais que estão associadas aos estados funcionais do organismo, permitindo assim indicar esses últimos. Nos sistemas onde o processamento tem como objetivo a classificação do sinal (reconhecimento de padrões), todo o processo, incluindo a aquisição, pode ser visto na Figura 5.1. A primeira etapa do processamento corresponde à extração das características, a segunda, à seleção de características, e a última, à classificação (WISBECK, 2000). Essas três etapas serão abordadas separadamente em seções futuras.

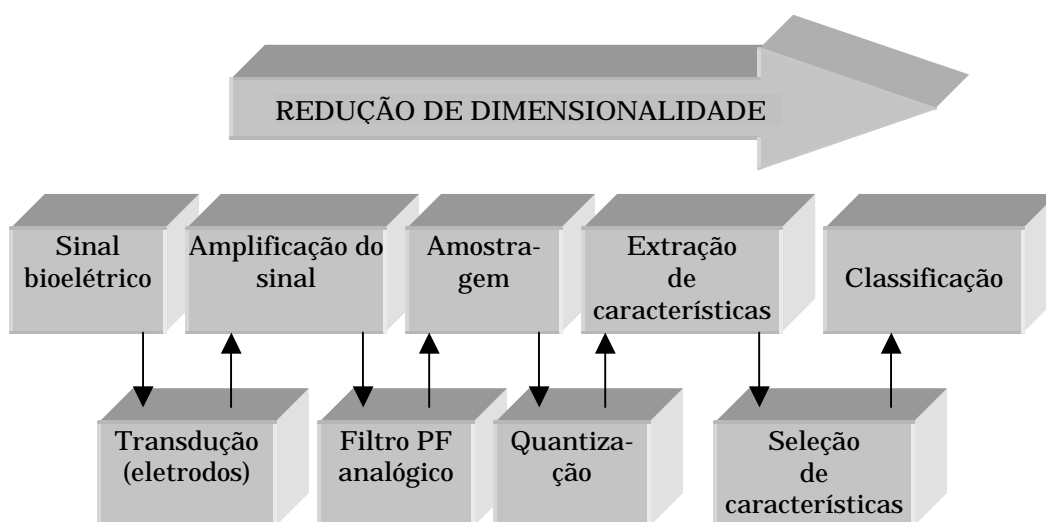


Figura 5.1 – Etapas envolvidas na aquisição e processamento dos sinais bioelétricos. O sinal primeiramente é captado pelos eletrodos e amplificado. Depois, passa por um filtro passa-faixa para limitar o conteúdo espectral na faixa de interesse, e segue para a amostragem e quantização, operações que digitalizam o sinal e concluem a etapa de aquisição. Por fim, é realizado o processamento dos sinais, onde são aplicadas transformações para extração das características que a seguir são usadas para identificar ou agrupar os sinais.

Cabe observar na Figura 5.1 que a seleção de características só é necessária na primeira etapa do processo, pois na implementação prática do sistema de classificação, podem ser extraídas apenas as características selecionadas, diminuindo assim o tempo de processamento.

A seguir, serão abordados alguns tópicos importantes relativos à etapa de digitalização do sinal, que compreende a amostragem e quantização.

5.1 Tópicos Relativos à Digitalização dos Sinais

Um ponto importante na digitalização é a escolha da frequência de amostragem (F_a), que deve possuir um valor apropriado para não ocorrer *aliasing*. O *aliasing* corresponde, no domínio do tempo, a uma interpretação errônea das componentes do sinal que possuem frequência superior à frequência de Nyquist ($F_N = F_a/2$), como sendo componentes de frequência mais baixa (IFEACHOR & JERVIS, 1993). Para um sinal analógico, com espectro de frequências não limitado, a componente com frequência F , menor que F_N , será afetada por várias outras componentes (F_K), maiores que F_N , segundo a Equação 5.1 (BAKER, 1999), onde o sinal positivo significa um aumento na amplitude da componente afetada, e o negativo, uma diminuição.

$$F_K = K \cdot F_a \pm F \quad (K = 1, 2, \dots, \infty) \quad (5.1)$$

Para reduzir os efeitos do *aliasing*, utiliza-se um filtro passa-baixas antes da amostragem (filtro *anti-aliasing*). Entretanto, o *aliasing* está sempre presente, pois os filtros reais não conseguem eliminar totalmente as componentes indesejadas. O problema geralmente é decidir qual o nível de *aliasing* que é aceitável. Assim, geralmente o filtro é projetado para atenuar as frequências acima da frequência de Nyquist ($F_a/2$) para um nível não detectável pelo conversor AD, como, por exemplo, para um nível menor que o nível do ruído de quantização, cujo valor eficaz em Volts (V_{erq}) é encontrado através da Equação 5.2 (IFEACHOR & JERVIS, 1993). Nessa equação, Dq corresponde ao valor do bit menos significativo do conversor AD, em Volts.

$$V_{erq} = \sqrt{\frac{\Delta q^2}{12}} \quad (5.2)$$

Considerando um conversor AD de B bits, a atenuação mínima do filtro em Decibéis (A_{min}), para que o nível de uma certa frequência fique menor que o nível do ruído de quantização, é dada pela Equação 5.3 (IFEACHOR & JERVIS, 1993).

$$A_{min} = 20 \cdot \log(\sqrt{1,5} \cdot 2^{B+1}) \quad (5.3)$$

De outra forma, pode-se estimar o erro percentual provocado pelo *aliasing* através da Equação 5.4, onde F_m é a frequência máxima de interesse contida no sinal, $H(F_m)$ é o módulo da função de transferência do filtro para a frequência F_m , F_a é a frequência de amostragem e $H(F_a - F_m)$ é o módulo da função de transferência do filtro para a frequência ($F_a - F_m$).

$$E\%a = \frac{H(Fa - Fm)}{H(Fm)} \cdot 100 \quad (5.4)$$

Quando a resposta em fase do filtro *anti-aliasing* não é linear, ocorre distorção de fase. Os filtros de ordem maior possuem a vantagem de atenuar mais as componentes acima da frequência de Nyquist, diminuindo assim os efeitos do *aliasing* e permitindo frequências de amostragem menores. Entretanto, eles geralmente apresentam uma distorção de fase maior. A tendência atual é utilizar frequências de amostragem elevadas que permitem a utilização de filtros *anti-aliasing* de ordem baixa, diminuindo assim a distorção de fase (IFEACHOR & JERVIS, 1993).

5.2 Extração das Características dos Sinais de EEG

Na área de reconhecimento de padrões, cada padrão (segmento de sinal) é representado por d características (ou parâmetros, ou medições) e é visto como um ponto em um espaço de dimensão d . A extração de características cria um novo espaço (espaço de características), de dimensão menor ou igual, através de transformações ou combinações (lineares ou não-lineares) das características do espaço original. Essa extração tem como objetivo obter novas características que possam proporcionar uma discriminação melhor entre os padrões que a proporcionada pelas características originais (JAIN et al., 2000; CAMPOS, 2001). Na análise de sinais bioelétricos, por exemplo, essas características originais podem ser os valores das amostras de um segmento e as novas características, obtidas na extração, podem ser os valores das componentes espectrais. Cabe observar também, que a extração de características geralmente proporciona uma redução na dimensionalidade do problema. Essa redução é importante porque proporciona uma melhora no desempenho da classificação dos padrões (JAIN, 2000; CAMPOS, 2001). Normalmente, a seleção do método para extração de características a ser utilizado depende do objetivo do processamento, sendo guiada pela habilidade do especialista e por conhecimentos obtidos em estudos anteriores.

Existem vários métodos matemáticos para realizar a extração das características dos sinais, ou como alguns autores citam, para analisar os sinais. Alguns exemplos desses métodos são: distribuições de amplitude, distribuições de intervalo, funções de correlação, descritores de Hjorth, análise de componentes principais, análise de componentes independentes, análise espectral, análise fractal e outros. Entretanto, o método clássico consiste na análise espectral (SILVA, 1993b;

MUTHUSWAMY & THAKOR, 1998; JAIN et al., 2000), que será apresentada depois de uma breve apresentação da função de correlação.

5.2.1 Função de Correlação

Freqüentemente, é necessário quantificar o grau de associação entre dois sinais. Para proceder com essa quantificação utiliza-se as funções de correlação (IFEACHOR & JERVIS, 1993).

O coeficiente de correlação linear de Pearson é um índice que indica o grau de associação entre dois sinais. Este índice pode variar entre -1 e $+1$, sendo que o valor 0 indica nenhuma associação, -1 indica uma associação máxima com sinais opostos (os sinais variam em sentidos opostos) e $+1$ indica uma associação máxima com variações dos sinais no mesmo sentido (LEVINE et al., 2000; BARBETTA, 2002). A correlação entre dois sinais pode ser calculada através da Equação 5.5.

$$r_{xy} = \frac{S_{xy}}{S_x \cdot S_y} \quad (5.5)$$

Onde S_x e S_y são os desvios padrão dos dois sinais e S_{xy} é a covariância entre eles, que para sinais discretos pode ser calculada através da Equação 5.6, onde N é o número de amostras utilizadas e μ é a média do sinal.

$$S_{xy} = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N [(x(n) - \mathbf{m}_x) \cdot (y(n) - \mathbf{m}_y)] \quad (5.6)$$

Em alguns casos, o índice de correlação pode ser zero mesmo que os dois sinais sejam 100% correlacionados. Isso ocorre, por exemplo, quando os dois sinais estão defasados no tempo. Para solucionar essa limitação existe a correlação cruzada, que consiste no cálculo sucessivo da correlação, com um dos sinais em sua forma original e com o outro sendo deslocado k amostras de cada vez. A Equação 5.7 mostra como a correlação cruzada pode ser calculada para dois sinais discretos (IFEACHOR & JERVIS, 1993).

$$r_{xy}(k) = \frac{\frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N [(x(n) - \mathbf{m}_x) \cdot (y(n+k) - \mathbf{m}_y)]}{\sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N [(x(n) - \mathbf{m}_x)^2] \cdot \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N [(y(n) - \mathbf{m}_y)^2]}} \quad (5.7)$$

A correlação cruzada fornece uma função e não um índice apenas, como é o caso da correlação.

Um outro parâmetro que pode ser obtido é a função de autocorrelação, que consiste no cálculo da correlação cruzada para um mesmo sinal. O numerador da Equação 5.7, para um mesmo sinal ($x(n) = y(n)$), passa a ser chamado de função de auto-covariância (IFEACHOR & JERVIS, 1993).

A análise dos sinais de EEG, usando as funções de correlação diretamente, deixou de ser atrativa com o advento dos métodos computacionais para calcular o espectro de potência através das transformadas de Fourier. Esses métodos consomem menos tempo e geralmente são mais eficientes (SILVA, 1993b).

5.2.2 Análise Espectral

A análise espectral tem como objetivo caracterizar as componentes de frequência presentes em um sinal, fornecendo assim o seu conteúdo espectral. Em outras palavras, se o sinal é modelado como uma soma de senóides puras com diferentes frequências, a análise espectral fornece a magnitude e fase de cada senóide (MARPLE, 1987; MUTHUSWAMY & THAKOR, 1998). Os métodos de análise espectral podem ser divididos em não-paramétricos e paramétricos (IFEACHOR & JERVIS, 1993). Esses dois tipos serão abordados a seguir.

5.2.2.1 Métodos Não-paramétricos

Os métodos não-paramétricos estimam o conteúdo espectral do sinal sem que haja um modelamento do sistema que o gerou.

Os métodos de Fourier são métodos não-paramétricos e são a forma mais comum para se estimar o conteúdo espectral de um sinal. Esses métodos decompõem o sinal em um somatório de senóides e cossenóides, com amplitudes e frequências diferentes, e proporcionam a transformação de um sinal do domínio do tempo para o domínio da frequência. Eles podem ser divididos em quatro categorias, em função do tipo de sinal a ser analisado (Figura 5.2) (SMITH, 1999; HAYKIN & VEEN, 2001).

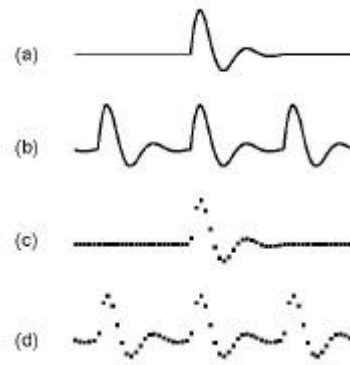


Figura 5.2 – Para um sinal contínuo e aperiódico (a) utiliza-se a Transformada de Fourier (TF); para um sinal contínuo e periódico (b), a Série de Fourier; para um sinal discreto e aperiódico (c), a Transformada de Fourier de Tempo Discreto e para um sinal discreto e periódico (d), a Série de Fourier de Tempo Discreto (SFTD) (retirado de SMITH (1999)).

Para transformar o sinal da Figura 5.2(a), utiliza-se a transformada de Fourier. Esta utiliza a função do sinal ($v(t)$) e gera outra função ($V(f)$), cuja variável independente é a frequência (f), gerando um espectro contínuo. Isso significa que para construir o sinal através do somatório de senóides e cossenóides, seriam necessários infinitos sinais. Para o sinal da Figura 5.2(b), pode-se utilizar as séries de Fourier, que usam a função do sinal ($v(t)$) para encontrar as amplitudes das senóides e cossenóides, gerando assim um espectro discreto. Para o sinal da Figura 5.2(c), utiliza-se a Transformada de Fourier de Tempo Discreto, que usa as amostras para gerar uma função ($V(f)$) que descreve um espectro contínuo. Por último, para o sinal da Figura 5.2(d), utiliza-se a Série de Fourier de Tempo Discreto, que usa as amostras para gerar um espectro discreto (SMITH, 1999). Esta última é freqüentemente chamada de Transformada de Fourier Discreta (TFD) e é calculada através da Equação 5.8 (SMITH, 1999; HAYKIN & VEEN, 2001). Apesar dessa nomenclatura não ser correta, ela é muito utilizada e será adotada nesse trabalho (o correto é Série de Fourier de Tempo Discreto).

$$X(k) = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x(n) \cdot e^{-j \cdot 2\pi \cdot k \cdot n / N} = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x(n) \cdot \left[\cos\left(\frac{2\pi \cdot k \cdot n}{N}\right) - j \cdot \text{sen}\left(\frac{2\pi \cdot k \cdot n}{N}\right) \right] \quad (5.8)$$

Nesta equação, N é o número de amostras utilizadas do sinal $x(n)$ no domínio do tempo e k é um índice que varia entre 0 e $N-1$, sendo que os valores de $X(k)$ para k entre 0 e $N/2$ representam as frequências positivas e para k entre $N/2$ e $N-1$ representam as frequências negativas, normalmente desconsideradas. Se $X(7) = +1,2 - 0,8j$, por exemplo, significa que existe uma componente cossenóide com amplitude $+1,2 \times 2$ e frequência $7 \cdot (F_a/N)$ e uma senóide com amplitude $+0,8 \times 2$ e frequência

$7.(Fa/N)$, onde Fa é a frequência de amostragem. A multiplicação por 2, na amplitude, é necessária em função da desconsideração das frequências negativas (as componentes $X(0)$ e $X(N/2)$ não necessitam ser multiplicadas por 2) e deve ser sempre realizada para obtenção do espectro de amplitude. Cabe observar que a soma dessas duas componentes, representadas pelo termo $X(7)$, corresponde a uma cossenóide com amplitude igual a $2 \times |+1,2 - 0,8j|$, frequência igual a $7 \times (Fa/N)$ e fase igual a $\tan^{-1}(-0,8 / +1,2)$.

A TFD assume que o sinal $x(n)$ é periódico com um período igual a N/Fa , entretanto, mesmo que o sinal não seja, o método é considerado válido para a análise espectral. A razão Fa/N é chamada de resolução espectral e corresponde ao intervalo de frequência entre dois termos $X(k)$ consecutivos, no domínio da frequência. Conseqüentemente, utilizando-se um número maior de amostras (N) para o cálculo da TFD, obtém-se uma resolução espectral melhor. Quando o sinal $x(n)$ analisado contém uma componente com uma frequência que não é um múltiplo inteiro de Fa/N , ou seja, que não coincide exatamente com a frequência de um elemento $X(k)$, a amplitude dessa componente, no domínio da frequência, aparece distribuída entre os elementos $X(k)$ mais próximos (SMITH, 1999). Esta componente, que será mal representada no domínio da frequência, corresponde no domínio do tempo a um sinal cossenoidal que não executa um número inteiro de ciclos completos, durante o período de tempo da obtenção das N amostras (N/Fa).

Para minimizar o problema citado, pode-se utilizar funções de janela. Essas funções podem ser de vários tipos (Hamming, Hanning, Kaiser-Bessel, Bartlett, Blackman, Blackman aproximada, Blackman-Harris, Parzen, entre outros) e podem ser multiplicadas, no domínio do tempo, pelo segmento do sinal a ser analisado (formado pelas N amostras) (KAY, 1988). A utilização de uma janela retangular sempre ocorre, pois ao tomar-se as N amostras, já está se multiplicando por 1 todas as amostras dentro do segmento, e por zero as que estão fora do segmento. Um tipo que é muito utilizado, inclusive para sinais bioelétricos, é a janela de Hanning, que aparece na Figura 5.3.

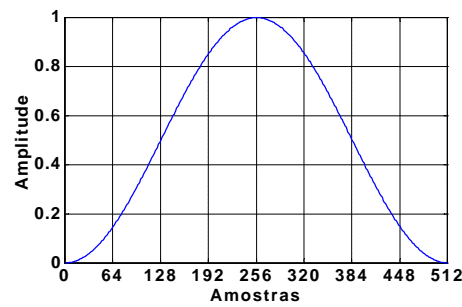


Figura 5.3 – Gráfico da janela Hanning com 512 amostras (N). No eixo horizontal aparecem as amostras (n) e no eixo vertical a respectiva amplitude. A equação dessa janela é a seguinte: $A(n) = \cos^2(\pi(n-(N-1)/2)/(N-1))$.

A utilização de janelas provoca uma perda de energia do sinal que aparece como uma diminuição nas amplitudes da TFD. Assim, em alguns casos utiliza-se um fator de correção.

A TFD pode ser calculada através de um método chamado transformada rápida de Fourier (TRF), proposto por COOLEY & TUKEY (1965). Esse método possui duas vantagens importantes. A primeira é que o tempo para calcular a TRF (tempo de processamento) é consideravelmente menor do que para calcular a TFD. Utilizando-se 512 amostras ($N=512$), a TFD exige aproximadamente 262144 (N^2) multiplicações complexas e a TRF apenas 4608 ($N \cdot \log_2(N)$), uma quantidade 57 vezes menor. Cabe observar que essa razão entre as quantidades de multiplicações necessárias aumenta à medida que N aumenta (630 para $N=8192$) (HAYKIN & VEEN, 2001). A outra vantagem é que a TRF é calculada com maior precisão, pois é necessário um número bem menor de operações matemáticas, o que diminui os erros causados pelo arredondamento nos sistemas digitais (SMITH, 1999). Cabe observar que o algoritmo da TRF exige que o número de amostras (N) seja uma potência de 2.

Considerando-se que o sinal sob análise tenha a unidade de tensão elétrica, a unidade da TFD (Equação 5.8) também será o Volt (V), e o resultado é chamado de espectro de amplitude. É comum elevar o espectro de amplitude ao quadrado para obtenção do espectro de potência, cuja unidade é V^2 . Também, pode-se dividir o resultado do espectro de potência pela frequência de amostragem para obtenção da densidade espectral de potência (DEP), cuja unidade é V^2/Hz . Uma das vantagens da DEP é que a potência de uma determinada faixa de frequências corresponde à área sob a curva da DEP, na referida faixa de frequências, podendo ser calculada facilmente por integração. Uma forma clássica de descrever um sinal de EEG é através da potência de suas faixas de frequência delta, teta, alfa e beta, situação em que a integração citada pode ser utilizada.

A qualidade de uma estimativa espectral pode ser avaliada através de um fator de qualidade. Esse fator corresponde a uma razão entre a média da DEP (elevada ao quadrado) e sua variância (Equação 5.9) e permite que os vários métodos de análise espectral sejam comparados (IFEACHOR & JERVIS, 1993).

$$Q = \frac{\mathbf{m}_{DEP(f)}^2}{\mathbf{S}_{DEP(f)}} \quad (5.9)$$

PERIODOGRAMA

A DEP também é conhecida como periodograma $P(f)$ (IFEACHOR & JERVIS, 1993) e esse método de estimativa espectral não é confiável, pois sua variância apresenta um valor constante, independente do número de amostras utilizadas (N), e elevado, podendo ter a mesma magnitude das componentes de frequência estimadas (KAY, 1988).

PERIODOGRAMA MÉDIO

Para melhorar o resultado do periodograma, pode-se realizar uma média entre vários periodogramas, conforme a Equação 5.10, onde L representa o número de periodogramas utilizados (KAY, 1988).

$$P_{MED.}(f) = \frac{1}{L} \sum_{m=0}^{L-1} P_m(f) \quad (5.10)$$

A vantagem do periodograma médio é que o valor da variância é dividido pelo valor de L . Em termos práticos, geralmente dispõem-se apenas de N amostras para se obter a DEP, assim, tem-se que segmentar esse conjunto de amostras em L segmentos não-sobrepostos, o que piora a resolução espectral. Portanto, o número de segmentos (L) a ser utilizado deve ser ajustado para obter-se uma resolução espectral e variância aceitáveis (KAY, 1988). Esse método também é chamado de método de Bartlett.

PERIODOGRAMA DE WELCH

O periodograma de Welch é uma variação do periodograma médio, onde os L segmentos obtidos de um conjunto de N amostras são sobrepostos, ou seja, uma mesma amostra pode fazer parte de dois ou mais segmentos diferentes. Nesse método, cada segmento extraído é multiplicado por uma função de janela antes de ser aplicada a TRF. Após a obtenção dos periodogramas, estes são multiplicados por um fator de

compensação (FC) para corrigir as perdas causadas pelas funções de janela. A Equação 5.11 mostra como o FC é obtido (IFEACHOR & JERVIS, 1993).

$$FC = \frac{1}{M} \sum_{n=0}^{M-1} w^2(n) \quad (5.11)$$

Onde M é o número de amostras contidas em cada segmento extraído e $w(n)$ é a função de janela utilizada.

A vantagem do periodograma de Welch é que ocorre uma redução na variância sem que ocorra uma correspondente degradação na resolução espectral.

MÉTODO DE BLAKMAN-TUKEY

O método de Blakman-Tukey calcula a DEP com base na função de autocorrelação (Equação 5.12) (KAY, 1988).

$$P_{BT}(f) = TRF[w(k) \cdot r_{xx}(k)] \quad (5.12)$$

Onde $w(k)$ corresponde à função de janela utilizada e $r_{xx}(k)$ a função de autocorrelação das N amostras do sinal a ser analisado.

A vantagem desse método é uma diminuição maior da variância que melhora o fator de qualidade (Q), conforme pode ser visto na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Fator de qualidade (Q) para os métodos de estimação da DEP baseados na TF. Nesta tabela, f é a largura de banda (-3 dB) da TF da função de janela utilizada.

Método de Estimação	Condições	Fator de qualidade (Q)
Periodograma	$N \rightarrow \infty$	1
Periodograma médio	$N, M \rightarrow \infty$	$1,11.N.f$
Welch	$N, M \rightarrow \infty$, 50% sobreposto	$1,39.N.f$
Blakman-Tukey	$N, M \rightarrow \infty$, janela triangular (Bartlett)	$2,34.N.f$

Cabe observar que f (Tabela 5.1), largura de banda (-3 dB), é inversamente proporcional a N . Assim, com exceção do periodograma, o fator de qualidade pode ser mantido quando a resolução espectral é melhorada pelo aumento de N (IFEACHOR & JERVIS, 1993).

A representação gráfica da DEP, do espectro de potência ou do espectro de magnitude, pode ser através de histogramas (Figura 5.4(a)), gráficos de evolução temporal (*compressed spectral arrays*) (Figura 5.4(b)) e gráficos de contorno (*contour plots*) (Figura 5.4(c)). Esses últimos correspondem a um gráfico da frequência versus tempo, onde os pontos correspondentes a valores iguais de DEP, calculados para segmentos sucessivos de sinal, são conectados por linhas de contorno (SILVA, 1993b).

Um gráfico de contorno corresponde à vista superior de um gráfico de evolução temporal.

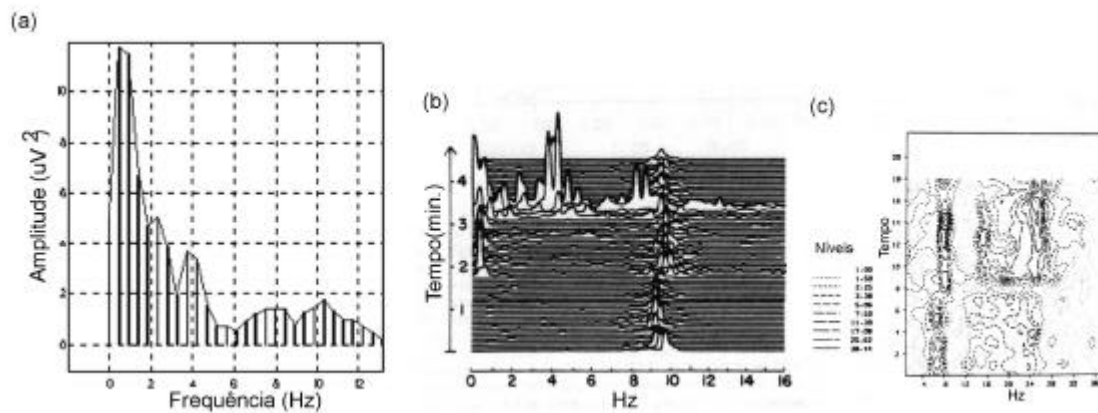


Figura 5.4 – (a) Histograma mostrando a DEP do sinal; (b) Evolução temporal da DEP chamada de *compressed spectral array*; (c) *Contour plot*, onde os pontos correspondentes a um mesmo nível de DEP são interligados por uma linha específica (Modificado de SILVA (1993b)).

5.2.2.2 Métodos Paramétricos

Os métodos paramétricos estimam o conteúdo espectral do sinal tendo como base um modelo do sistema que o gerou. Esses métodos consideram que o sinal a ser analisado $x(n)$ é o resultado da filtragem, realizada por um filtro linear, de um sinal de ruído branco $r(n)$ com média zero e variância s^2 . O conteúdo espectral é obtido a partir dos coeficientes da função de transferência que representa o sistema. Esses métodos podem ser usados na análise dos sinais de EEG para obtenção do conteúdo espectral e permitem também uma considerável compressão dos dados, quando o EEG é representado apenas pelos coeficientes do modelo (SILVA, 1993b).

Na análise espectral, algumas vantagens dos métodos paramétricos sobre os métodos baseados na transformada de Fourier são uma considerável melhora na resolução espectral, a não necessidade de funções de janela e a possibilidade de utilizar segmentos de sinal com menor número de amostras (IFEACHOR & JERVIS, 1993). Entretanto, os métodos paramétricos apresentam algumas dificuldades em sua utilização, como a seleção da ordem do modelo para uma representação adequada do sinal e o cálculo dos coeficientes do modelo (IFEACHOR & JERVIS, 1993). Em relação à ordem, uma ordem muito elevada pode provocar o aparecimento de picos falsos no espectro, enquanto que uma ordem muito baixa pode esconder detalhes espectrais (KAY, 1988).

Os três modelos mais conhecidos são o auto-regressivo (AR) (Equação 5.13), o de média móvel (MA) (Equação 5.14) e o auto-regressivo de média móvel (ARMA) (Equação 5.15), onde p e q são as ordens dos modelos e $a(k)$ e $b(k)$ os coeficientes, também chamados de parâmetros.

$$x(n) = - \sum_{k=1}^p a(k)x(n-k) + r(n) \quad (5.13)$$

$$x(n) = \sum_{k=0}^q b(k)r(n-k) \quad (5.14)$$

$$x(n) = - \sum_{k=1}^p a(k)x(n-k) + \sum_{k=0}^q b(k)r(n-k) \quad (5.15)$$

O método paramétrico de análise espectral mais popular é o AR (Figura 5.5), pois os seus coeficientes ($a(k)$) podem ser obtidos resolvendo um conjunto de equações lineares. Os modelos ARMA e MA necessitam da resolução de um conjunto de equações não-lineares para obtenção de seus coeficientes (KAY, 1988). No modelo AR (Equação 5.13), uma amostra do sinal corresponde à soma das amostras anteriores, multiplicadas pelos coeficientes, mais um termo de ruído representando o erro. Além disso, para um modelo AR, MA ou ARMA, com um número finito de coeficientes, é possível expressar esse modelo em termos dos outros dois. Esse conceito é importante porque qualquer um dos três modelos pode ser utilizado, e ainda obtém-se uma aproximação razoável se uma ordem suficientemente grande é usada (MARPLE, 1987). Na maioria das aplicações, o modelo AR é suficiente para descrever o sinal de EEG (SILVA, 1993b).

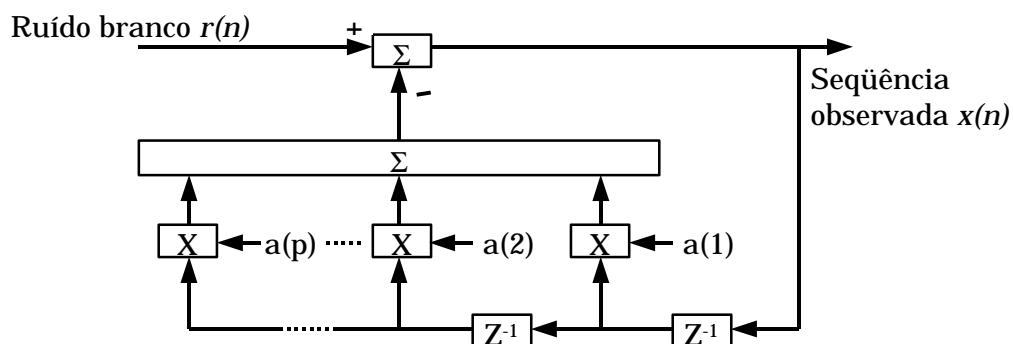


Figura 5.5 – Modelo auto-regressivo para um sinal estocástico. Cada amostra $x(n)$ é o resultado de uma combinação linear de p amostras anteriores (Modificado de KAY (1988)).

Existem vários métodos para calcular os coeficientes do modelo AR. Estes podem ser calculados através dos métodos de autocorrelação (ou Yule-Walker), de

covariância, de covariância modificado, de Burg e outros (KAY, 1988). O método de covariância modificado será apresentado a seguir.

O método de covariância modificado estima os parâmetros do modelo AR objetivando minimizar o erro médio de predição, que é obtido da diferença entre o sinal sob análise e o sinal gerado na saída do modelo (Equação 5.16).

$$e_f = \frac{1}{N-p} \sum_{n=p}^{N-1} \left| x(n) + \sum_{k=1}^p a(k) x(n-k) \right|^2 \quad (5.16)$$

Nessa equação, e_f significa erro de predição adiante (*forward*), já que também é definido o erro de predição para trás (*backward*) (Equação 5.17), onde $a^*(k)$ corresponde ao complexo conjugado dos coeficientes do modelo (KAY, 1988).

$$e_b = \frac{1}{N-p} \sum_{n=0}^{N-1-p} \left| x(n) + \sum_{k=1}^p a^*(k) x(n+k) \right|^2 \quad (5.17)$$

Cabe observar que o erro de predição para trás pode ser visto como o erro de predição obtido quando o sinal $x(n)$ é invertido e complexo conjugado, de forma que $x'(0) = x^*(N-1)$, $x'(1) = x^*(N-2)$, etc. O erro de predição para trás é utilizado com a finalidade de aumentar o número de pontos utilizados no cálculo do erro de predição médio (Equação 5.18). Também se deve observar que em ambos os casos, o erro de predição mínimo é igual à variância do ruído branco (s^2) (KAY, 1988).

$$e_m = \frac{e_f + e_b}{2} \quad (5.18)$$

A Equação 5.18 é minimizada diferenciando-a em relação às partes real e imaginária dos coeficientes $a(k)$ para $k = 1, 2, \dots, p$ e igualando a zero. Assim, a solução da equação obtida corresponde aos coeficientes do AR. Após simplificações, essa equação pode ser escrita na forma matricial (Equação 5.19) (KAY, 1988).

$$\begin{bmatrix} c_{xx}(1,1) & c_{xx}(1,2) & \cdots & c_{xx}(1,p) \\ c_{xx}(2,1) & c_{xx}(2,2) & \cdots & c_{xx}(2,p) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ c_{xx}(p,1) & c_{xx}(p,2) & \cdots & c_{xx}(p,p) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a(1) \\ a(2) \\ \vdots \\ a(p) \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} c_{xx}(1,0) \\ c_{xx}(2,0) \\ \vdots \\ c_{xx}(p,0) \end{bmatrix} \quad (5.19)$$

Os componentes $c_{xx}(j, k)$, estimativas da autocorrelação, são obtidos através da Equação 5.20 (KAY, 1988).

$$c_{xx}(j, k) = \frac{1}{2(N-p)} \left(\sum_{n=p}^{N-1} x^*(n-j) x(n-k) + \sum_{n=0}^{N-1-p} x(n+j) x^*(n+k) \right) \quad (5.20)$$

A matriz da Equação 5.19 é hermitiana ($c_{xx}(j, k) = c_{xx}^*(k, j)$) e definida positiva, portanto a decomposição de Cholesky pode ser utilizada para resolver as equações lineares (KAY, 1988).

Sabe-se que a função de transferência $H(z)$ de um modelo AR é uma função racional igual a $1/A(z)$, e que a Transformada Z da função de autocorrelação da saída de um filtro linear, $P_{xx}(z)$, é relacionada com a Transformada Z da função de autocorrelação do sinal estocástico de entrada, $P_{rr}(z)$, pela Equação 5.21. Assim, obtém-se a Equação 5.22 (MARPLE, 1987; KAY, 1988).

$$P_{xx}(z) = H(z)H^*\left(\frac{1}{z^*}\right)P_{rr}(z) \quad (5.21)$$

$$P_{xx}(z) = \frac{1}{A(z)A^*\left(\frac{1}{z^*}\right)}P_{rr}(z) \quad (5.22)$$

Sabendo-se que $P_{rr}(z) = s^2$ para um ruído branco de média zero e variância s^2 e substituindo z por $\exp(j2\pi f Ta)$ na Equação 5.22, onde Ta é o período de amostragem (MARPLE, 1987; KAY, 1988), resulta:

$$DEP_{AR}(f) = Ta \frac{s^2}{|A(f)|^2} = Ta \frac{s^2}{\left|1 + \sum_{k=1}^p a(k)e^{-j2\pi f k Ta}\right|^2} \quad (5.23)$$

A variância do ruído branco (s^2) pode ser estimada pela Equação 5.24 (KAY, 1988).

$$s^2 = c_{xx}(0,0) + \sum_{k=1}^p a(k)c_{xx}(0,k) \quad (5.24)$$

Como já foi citado, a seleção da ordem do modelo AR é um ponto crítico, pois um valor muito pequeno elimina detalhes do espectro, e ordens muito elevadas provocam o aparecimento de picos falsos. Muitos métodos têm sido propostos para verificar a ordem adequada do modelo. Pode-se citar o método FPE (*Final Prediction Error*), o AIC (*Akaike Information Criterion*), o CAT (*Criterion Autoregressive Transfer function*) e o RC (*Reflection Coefficient*) (MARPLE, 1987; KAY, 1988; PALANIAPPAN et al., 2000).

O método FPE consiste na seleção da ordem p que minimiza a Equação 5.25, onde e_p é a estimativa da variância do ruído branco (igual ao erro de predição mínimo) para o modelo com ordem p (KAY, 1988; PALANIAPPAN et al., 2000).

$$FPE(p) = e_p \frac{N + p + 1}{N - p - 1} \quad (5.25)$$

Na análise espectral de segmentos pequenos, uma ordem (p) selecionada entre $N/3$ e $N/2$ proporciona uma boa resolução espectral com poucos picos falsos, quando se utiliza o método da covariância modificado (MARPLE, 1987; KAY; 1988). Entretanto, para análise do EEG, alguns autores têm sugerido que não é necessária uma ordem maior que 15, para segmentos de 150 amostras (MUTHUSWAMY & THAKOR, 1998; PALANIAPPAN et al., 2000).

5.3 Seleção de Características

A finalidade da seleção de características é obter o melhor subconjunto de características, a partir do conjunto de características extraídas, mantendo o poder discriminatório entre os padrões. Em outras palavras, ela reduz as informações redundantes e irrelevantes, obtendo-se assim uma representação ótima do sinal, o que melhora o desempenho da classificação (JAIN et al., 2000; WISBECK, 2000).

Os métodos automáticos de seleção de características são importantes em muitas situações em que se tem disponível um conjunto grande de características e é desejável selecionar um subconjunto adequado. A seleção automática de características é uma técnica de otimização que, dado um conjunto de características, tenta selecionar um subconjunto de tamanho inferior que maximiza uma função critério. Essa função critério pode ser, por exemplo, $1 - p_e$, onde p_e é a probabilidade de erro da classificação, que pode ser estimada através da taxa de acerto do sistema (incluindo a classificação).

Além da escolha da função critério, também é importante determinar a dimensionalidade apropriada do espaço de características reduzido. Uma forma simples de resolver esse problema é efetuar a seleção de características para vários valores de dimensão. Apesar da importância da seleção de características, não há regras ou procedimentos definitivos para essa tarefa em cada aplicação particular, principalmente quando o número de características disponíveis é grande. Por esse motivo, vários métodos de seleção de características têm sido propostos. Como exemplos, pode-se citar o método de busca exaustiva, o método de poda dos nós (*node pruning*), o método *branch-and-bound*, algoritmos genéticos, o método *best-first-search* e outros (CAMPOS, 2001).

5.4 Classificação dos Sinais

A classificação corresponde ao processo onde as características selecionadas são utilizadas para associar os sinais (padrões) às diferentes classes. No caso de sinais bioelétricos, como o EEG, cada classe pode representar um estado funcional do organismo, uma categoria de diagnóstico ou um padrão específico (SILVA, 1993a; JAIN, 2000).

O processo de classificação pode ser de dois tipos diferentes. O primeiro, chamado de classificação supervisionada, consiste na identificação do padrão apresentado como sendo membro de uma das classes pré-definidas no treinamento do sistema de classificação. No treinamento (supervisionado) desse tipo de classificador, um conjunto de padrões previamente classificados, através de um critério independente, seguro e clinicamente válido, é utilizado de tal forma que o classificador “aprenda”, a partir dos exemplos, e possa classificar padrões apresentados posteriormente (SILVA, 1993a; JAIN, 2000). Esse processo de aprendizagem corresponde à aproximação de uma função matemática. O conjunto desses padrões previamente classificados deve ser dividido em um conjunto de treinamento e um conjunto de teste, o qual possibilita uma verificação do desempenho do classificador na generalização. O conjunto de treinamento deve possuir, segundo SILVA (1993a), um número de exemplos igual a aproximadamente $5.n.k$, onde n é o número de características e k o número de classes, sendo essa uma regra empírica. Essa relação entre o número de exemplos para o treinamento e o número de características utilizadas tem a ver com o problema da dimensionalidade. Quando a função a ser aproximada é complexa, necessita-se de um conjunto denso de pontos (exemplos) para aproximá-la adequadamente, o que é difícil de se encontrar quando se utiliza um número elevado de características, daí o problema da dimensionalidade (HAYKIN, 2001).

O outro tipo de classificação é a não-supervisionada, também chamado de agrupamento, onde os padrões são agrupados em função da semelhança das suas características, em um número de classes que não foi predeterminado. Essa técnica não requer que os padrões sejam previamente classificados, e depois do treinamento (não-supervisionado), avalia-se a relevância das classes obtidas em relação à aplicação clínica. Esse método é utilizado principalmente quando uma classificação prévia dos padrões de treinamento é difícil ou impossível. Uma das dificuldades, na sua utilização, é selecionar uma medida de similaridade apropriada para definir os grupos

(classes), a qual, em geral, depende dos dados e do contexto (SILVA, 1993a, JAIN et al., 2000).

Sob o ponto de vista do espaço de características, o treinamento do classificador corresponde à obtenção de fronteiras de decisão que dividem o espaço de características em regiões associadas às classes. A Figura 5.6 exemplifica uma fronteira de decisão em um espaço de características bidimensional (SMITH, 1999; JAIN et al., 2000).

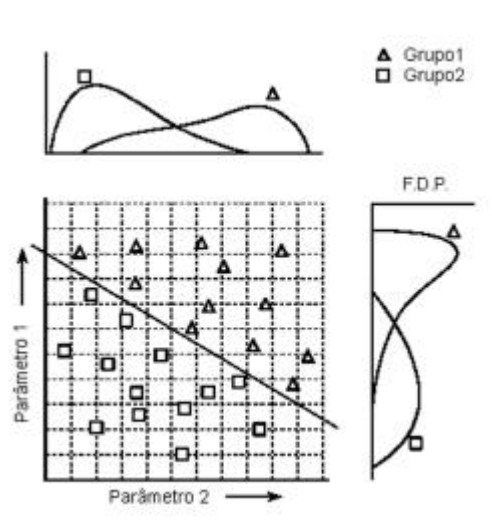


Figura 5.6 – Espaço de características (parâmetros) bidimensional. Os sinais do conjunto de treinamento pertencentes ao grupo 1 (classe 1) são representados por triângulos e os do grupo 2 (classe 2) por quadrados. A linha reta diagonal separa as duas regiões ocupadas pelos dois grupos (modificado de SMITH (1999)).

Nessa figura aparecem as funções de distribuição de probabilidade das duas características, onde se percebe uma grande sobreposição. Cada característica individualmente é ineficiente para classificar os sinais, entretanto, as duas características possuem informações para separar (classificar) perfeitamente os sinais. Isso é feito traçando-se uma linha reta diagonal entre os dois grupos, como mostrado na Figura 5.6. Essa linha (fronteira de decisão) entre as duas (ou mais) regiões pode ser sinuosa, como é o caso de regiões fechadas com bordas irregulares. No caso de um espaço tridimensional (3 parâmetros), as regiões são separadas por superfícies ao invés de linhas. O termo “hiperespaço” também é usado quando são utilizados mais de 3 parâmetros. O hiperespaço, matematicamente, é igual aos espaços de duas ou três dimensões, entretanto não é possível uma representação gráfica (SMITH, 1999).

Assim, pode-se dizer que a diferença entre os diversos tipos de classificadores é a forma de obter as fronteiras de decisão a partir dos padrões do conjunto de treinamento (CAMPOS, 2001).

As principais técnicas utilizadas para classificação são de três tipos: as estatísticas, as sintáticas e as conexionistas (WISBECK, 2000). A seguir, serão abordadas resumidamente as técnicas estatística e sintática e, com maior ênfase, a conexionista (na forma de redes neurais artificiais).

5.4.1 Métodos Estatísticos de Classificação

Os métodos estatísticos baseiam-se na determinação das fronteiras de decisão, no espaço de características, a partir das funções de densidade de probabilidade dos padrões pertencentes a cada classe (JAIN et al. 2000; CAMPOS, 2001). Um exemplo de classificador estatístico é o classificador Bayesiano, que também leva em consideração os custos de classificações incorretas (HAYKIN, 2001).

Dois outros exemplos muito conhecidos e simples são a classificação através da mínima distância ao protótipo e a classificação através dos K vizinhos mais próximos. O primeiro, classifica um padrão em função do protótipo (conjunto das médias das características dos exemplos de treinamento) mais próximo (distância euclidiana). Já no segundo, para cada padrão, é medida a distância entre ele e todos exemplos de treinamento, sendo que a classe predominante nos K exemplos mais próximos é atribuída ao padrão (CAMPOS, 2001).

5.4.2 Método Sintático de Classificação

No método sintático, os padrões são tratados sob uma perspectiva hierárquica, ou seja, um padrão é composto por subpadrões mais simples, os quais também são compostos por outros mais simples. Os subpadrões elementares são chamados de primitivas, e um padrão complexo é representado em termos de inter-relações entre essas primitivas. Pode-se fazer uma analogia com a sintaxe de uma linguagem, onde as sentenças seriam os padrões e o alfabeto seria as primitivas, sendo que as sentenças são geradas de acordo com a respectiva gramática. Assim, um grande conjunto de padrões complexos pode ser descrito por um pequeno número de primitivas e regras gramaticais. No treinamento do classificador, a “gramática”, para cada classe, poderá ser inferida a partir dos exemplos (JAIN et al., 2000; WISBECK, 2000; CAMPOS, 2001). Esse método tem sido usado em situações onde os padrões têm

uma estrutura bem definida, como sinais de eletrocardiograma, por exemplo (JAIN et al., 2000).

5.4.3 Métodos Conexionistas

Os métodos conexionistas normalmente assumem a forma de redes neurais artificiais (RNA's). Dentre as RNA's, as mais comuns para classificação de padrões são as redes diretas (*feedforward*), que incluem a perceptron multicamadas (*multi layer perceptron - MLP*) e a rede de função de base radial (*radial basis function - RBF*). Outro tipo popular de RNA é o mapa auto-organizável de Kohonen (*self-organizing map - SOM*), o qual é usado principalmente para agrupamento de dados (*clustering*) e em mapeamento de características (CAMPOS, 2001). O mapa auto-organizável de Kohonen, após o treinamento não supervisionado, pode ter seus neurônios rotulados e ser usado também para classificação supervisionada (HAYKIN, 2001).

A popularidade das redes neurais cresceu devido ao fato de terem pouca dependência a um domínio específico. Assim, um mesmo tipo de rede neural pode ser aplicado na solução de problemas diferentes. A seguir, essas ferramentas serão apresentadas.

5.4.3.1 Redes Neurais Artificiais

As redes neurais artificiais (RNA's) baseiam-se nas redes neurais existentes nos seres vivos. Estas últimas são formadas por trilhões de neurônios interconectados, que trocam informações através de pulsos eletroquímicos. As RNA's são algoritmos de computador ou estruturas de *hardware*, que imitam o funcionamento das estruturas biológicas (SMITH, 1999; AZEVEDO et al., 2000; HAYKIN, 2001).

Várias estruturas diferentes de RNA's foram testadas, algumas baseadas no que os biólogos observaram nos microscópios e outras baseadas em uma análise mais matemática do problema (SMITH, 1999). Em relação à estrutura, as RNAs podem ser caracterizadas pelo número de camadas e de neurônios por camada, pela topologia (diretas, retroalimentadas e simétricas), pelo tipo de interconexão (total ou parcial) e pela presença de unidades de atraso no tempo (redes dinâmicas). Nas RNAs diretas, a informação flui apenas no sentido da entrada para a saída. Nas retroalimentadas existem conexões de retroalimentação, e nas simétricas, conexões entre neurônios da mesma camada (AZEVEDO et al., 2000; HAYKIN, 2001).

A seguir, a perceptron multicamadas (*MLP*) será apresentada resumidamente, pois é um tipo de RNA muito utilizado para classificação de padrões.

Perceptron Multicamadas

A RNA perceptron multicamadas é atualmente uma das mais populares, principalmente por existirem algoritmos de aprendizagem bastante difundidos, como o algoritmo de retropropagação (*backpropagation*). Essa RNA, assim como outras, é capaz de atuar como um aproximador universal de funções multivariáveis, “aprendendo” as relações entre os valores de entrada e saída dos exemplos contidos no conjunto de treinamento (SMITH, 1999; BRAGA et al., 2000; HAYKIN, 2001).

A Figura 5.7 mostra a representação gráfica de uma perceptron multicamadas formada por três camadas, chamadas de camada de entrada, camada intermediária (ou camada oculta) e camada de saída. Cada camada consiste de um ou mais neurônios, representados no diagrama por pequenos círculos. As linhas entre os neurônios indicam o fluxo de informação de um neurônio para o outro (SMITH, 1999).

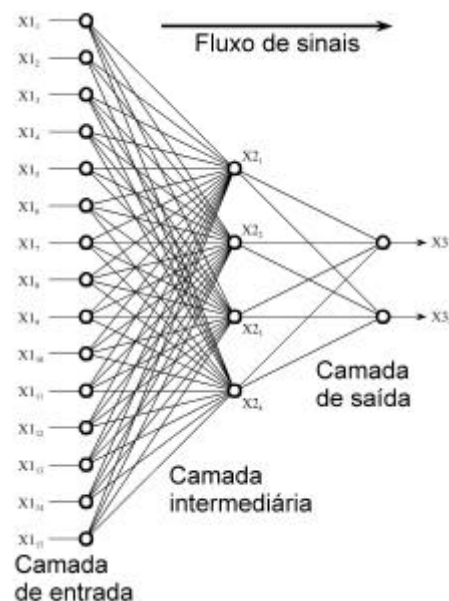


Figura 5.7 – Perceptron multicamadas com 3 camadas, totalmente interconectada. X_1 são os valores de entrada, X_2 são os valores de saída dos neurônios da camada intermediária e X_3 são os valores de saída da RNA (modificado de SMITH (1999)).

Os neurônios da camada de entrada são passivos e assim não modificam os dados, por isso, alguns autores os chamam de nós de entrada. Cada neurônio da camada de entrada recebe um único valor e repassa-o para todos os neurônios da camada intermediária. Por outro lado, os neurônios das camadas intermediárias e de saída são ativos, o que significa que eles modificam os dados como mostrado na

Figura 5.8. As variáveis X_1, X_2, \dots, X_{15} correspondem aos dados a serem analisados. Por exemplo, elas podem ser valores de pixels de uma imagem, amostras de um segmento de sinal ou valores de características extraídas de um sinal.

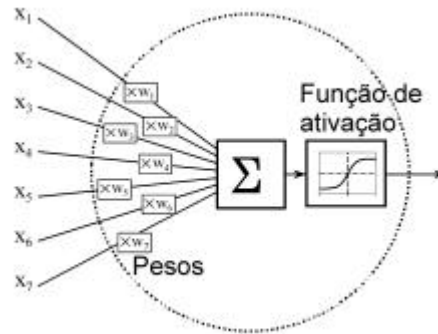


Figura 5.8 – Estrutura de um neurônio. As entradas são multiplicadas por pesos e depois somadas. O resultado da soma é modificado por uma função de ativação.

Cada valor que parte da camada de entrada é enviado para todos os neurônios intermediários. Essa estrutura é chamada de totalmente interconectada. Como mostrado na Figura 5.8, todos os valores que entram em um neurônio intermediário são multiplicados por pesos (pesos sinápticos), que são um conjunto de valores predeterminados e armazenados no programa. As entradas ponderadas são então somadas para produzir um único valor. Antes de sair, o valor passa por uma função matemática chamada de função de ativação, que limita o valor de saída numa faixa de 0 a 1 (função logística) ou de -1 a $+1$ (função tangente hiperbólica). Prosseguindo, os neurônios da camada de saída recebem e modificam os dados fornecendo os valores de saída da RNA, X_{31} e X_{32} .

A função de ativação chamada de logística é uma função sigmóide, e é descrita matematicamente pela Equação 5.26.

$$s(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (5.26)$$

A forma exata da função sigmóide não é importante, o que importa é que ela imponha uma limitação na saída do neurônio. Comparativamente, uma função degrau também apresenta uma limitação, entretanto, a sigmóide proporciona a mesma limitação ao sinal de entrada e é derivável. Apesar da derivada não ser usada no diagrama da Figura 5.7, ela é uma parte importante na busca dos valores dos pesos a serem usados. A vantagem do uso de uma função sigmóide é a facilidade para calcular sua derivada ($s'(x) = s(x)[1 - s(x)]$). A função de ativação também pode ser uma função

linear, entretanto, esse tipo de função só é utilizado nos neurônios da camada de saída, quando o objetivo da *MLP* é aproximar uma função matemática (KURI, 2003).

A estrutura mostrada na Figura 5.7, com dois neurônios na camada de saída, é a estrutura comum, quando se deseja classificar um padrão de entrada em duas classes diferentes, sendo que o padrão é atribuído à classe cujo neurônio apresentar o maior valor saída (HAYKIN, 2001).

A habilidade de uma RNA, em proporcionar resultados úteis, depende de uma seleção apropriada dos pesos. Os pesos necessários para que a RNA realize uma tarefa particular são encontrados através de um algoritmo de aprendizagem ou treinamento, junto com um conjunto de treinamento (exemplos). Assim, a aprendizagem pode ser definida, nesse âmbito, como um processo para determinar um conjunto otimizado de pesos, baseado nas estatísticas dos exemplos do conjunto de treinamento (HAYKIN, 2001).

Durante o treinamento, são fornecidos pelo algoritmo de treinamento, os valores de entrada da RNA e o valor que deverá aparecer na saída. A diferença (erro) entre o valor de saída desejado (d) e o valor de saída (o) fornecido pela RNA ($e=d - o$) é utilizado para determinar o quanto que os pesos deverão ser alterados. Esse ajuste dos pesos pode ser realizado após a apresentação de todos os exemplos do conjunto de treinamento (treinamento por lote), de grupos destes ou após a apresentação de cada um (treinamento seqüencial). Outra variável utilizada na alteração dos pesos é uma constante (η), chamada de taxa de aprendizagem. Essa constante controla o quanto que os pesos devem ser alterados em cada iteração. Uma taxa de aprendizagem muito pequena faz com que a convergência da RNA (diminuição do erro para próximo de zero) seja lenta, e um valor muito alto faz com que a convergência seja instável, podendo exibir uma oscilação em torno do valor final (SMITH, 1999; HAYKIN, 2001).

As regras de aprendizagem são descritas por expressões matemáticas que descrevem o processo para auto-ajustar os pesos sinápticos (SMITH, 1999; AZEVEDO et al., 2000). A regra delta generalizada, também conhecida como algoritmo de retropropagação (*backpropagation*), é o algoritmo mais conhecido para o treinamento da *MLP* (BRAGA et al., 2000; AZEVEDO et al., 2000).

O algoritmo de retropropagação proporciona uma aprendizagem supervisionada, em tempo discreto, e utiliza um método de gradiente descendente para minimização do erro. Nesse algoritmo, os pesos são ajustados iterativamente de

acordo com o erro quadrático acumulado (Equação 5.27), onde ncs é o número de neurônios da camada de saída (BRAGA et al., 2000; AZEVEDO et al., 2000).

$$Eq = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{ncs} (d_j - o_j)^2 \quad (5.27)$$

Considerando-se uma RNA de três camadas, 100 neurônios na camada de entrada, 10 neurônios na camada intermediária e um neurônio na camada de saída, o algoritmo de retropropagação, sem as equações para alteração dos pesos, pode ser exemplificado pelo fluxograma da Figura 5.9.

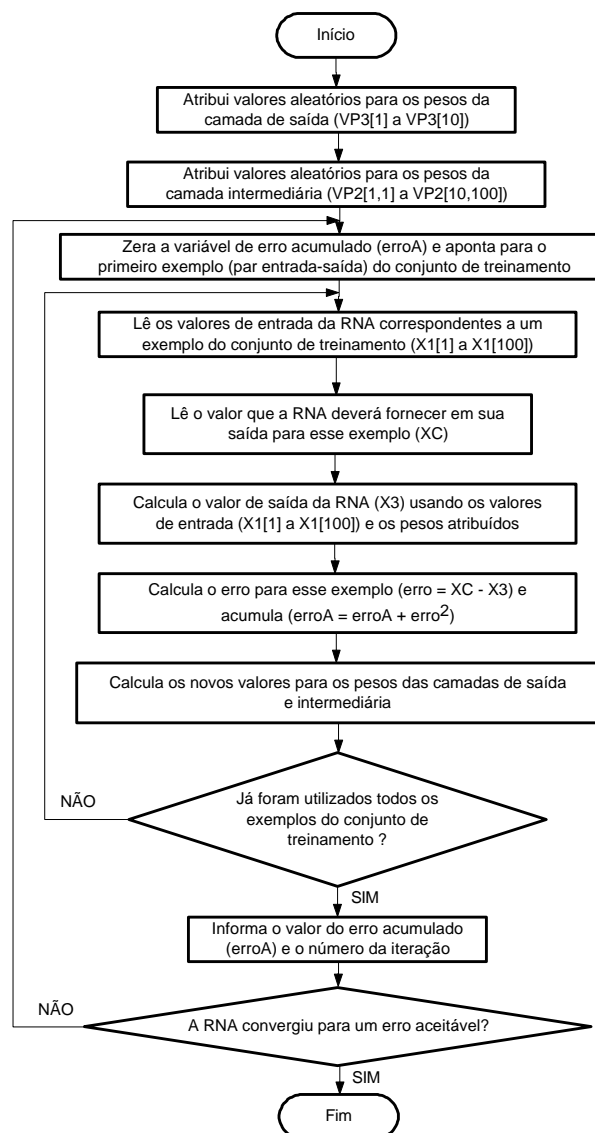


Figura 5.9 - Fluxograma do algoritmo de retropropagação para treinamento seqüencial de uma MLP de três camadas, 100 neurônios na camada de entrada, 10 neurônios na camada intermediária e 1 neurônio na camada de saída.

O método para minimização do erro, chamado de gradiente descendente, calcula um pequeno valor para ser adicionado em cada peso (DVP), que é proporcional ao gradiente descendente do erro em relação ao peso (Equação 5.28) (BRAGA et al., 2000).

$$\Delta VP = -\mathbf{h} \cdot \frac{\partial Eq}{\partial VP} \quad (5.28)$$

Assim, os valores dos pesos dos neurônios da camada de saída ($VP3$) são alterados através da Equação 5.29, onde nci é o número do neurônio da camada intermediária ($nci=1,2..10$) e δ é o gradiente local ($\mathbf{d} = e \cdot X3(1-X3)$) (SMITH, 1999; HAYKIN, 2001).

$$VP3[nci] = VP3[nci]_{ANTERIOR} + \mathbf{h} \cdot \mathbf{d} \cdot X2[nci] \quad (5.29)$$

Da mesma forma, os valores dos pesos da camada intermediária ($VP2$) podem ser calculados através da Equação 5.30, entretanto o gradiente local agora é encontrado através da Equação 5.31. O índice nce identifica o número do neurônio da camada de entrada ($nce=1,2..100$) (SMITH, 1999; HAYKIN, 2001).

$$VP2[nci, nce] = VP2[nci, nce]_{ANTERIOR} + \mathbf{h} \cdot \mathbf{d}[nci] \cdot X1[nce] \quad (5.30)$$

$$\mathbf{d}[nci] = X2[nci] \cdot (1 - X2[nci]) \cdot \sum_{i=1}^{10} \mathbf{d} \cdot VP3[i] \quad (5.31)$$

Em situações mais simples, o método do gradiente descendente sempre possibilita que a MLP encontre uma solução com erro mínimo. Entretanto, em problemas mais complexos, essa garantia não existe e o algoritmo pode convergir para um mínimo local, que corresponde a uma solução estável, porém não a mais correta. Para acelerar o processo de treinamento e evitar mínimos locais, a adição de um termo de momento é uma técnica muito freqüente. A Equação 5.29 com o termo de momento assume a forma da Equação 5.32. A constante de momento (\mathbf{a}) deve possuir um valor entre 0 e 1.

$$VP3[nci]_{r+1} = VP3[nci]_r + \mathbf{h} \cdot \mathbf{d} \cdot X2[nci] + \mathbf{a} (VP3[nci]_r - VP3[nci]_{r-1}) \quad (5.32)$$

Uma modificação muito comum na MLP é a utilização de neurônios de polarização ($bias$). Esses neurônios são acrescentados um em cada camada e possuem em sua saída um valor fixo igual a 1, que é conectado na entrada de todos neurônios da camada. O efeito desse procedimento é que o resultado do somatório realizado por cada neurônio será adicionado de um valor igual ao peso entre o neurônio em questão e o neurônio de polarização da respectiva camada. Como o valor desse peso é

modificado no treinamento, o efeito final é que a função de ativação de cada neurônio pode ser deslocada de forma a contribuir com a diminuição do erro (BRAGA et al., 2000).

O dimensionamento da estrutura de uma RNA (número de camadas e de neurônios por camada) não é uma tarefa fácil, pois quanto maior sua estrutura, maior o número de parâmetros livres ajustáveis e, conseqüentemente, maior a sua flexibilidade. O problema de uma alta flexibilidade é que os dados experimentais, contidos no conjunto de treinamento, contêm implicitamente erros inerentes ao processo de aquisição. Portanto, uma alta flexibilidade pode fazer com que a RNA modele também os ruídos (erros), ocorrendo o fenômeno conhecido como excesso de ajuste (*overfitting*), que diminui a capacidade de generalização da rede. Por outro lado, uma estrutura subdimensionada pode fazer com que a RNA não modele fielmente os dados. Assim, a rede deve ter uma estrutura apropriada para ser capaz de modelar os dados sem modelar o ruído contido neles (BRAGA et al., 2000; HAYKIN, 2001).

Uma forma de evitar o excesso de ajuste é monitorar o erro de generalização durante o treinamento e interrompê-lo quando esse erro começar a aumentar, após ter atingido um valor mínimo. Para monitorar o erro de generalização, é utilizado um conjunto de exemplos (conjunto de teste), com saídas conhecidas, que não são utilizados no treinamento. Uma outra solução para evitar o excesso de ajuste é a utilização de técnicas de poda (*pruning*), que consistem na eliminação de pesos e neurônios irrelevantes para a RNA. Assim, elementos são retirados e uma verificação da variação do erro de saída é realizada. Caso a retirada do elemento não provoque grande variação no erro de saída, ele pode ser retirado sem que haja perda na capacidade de modelar os dados (BRAGA et al., 2000; HAYKIN, 2001).

Após o treinamento, as RNAs podem ser implementadas também via *hardware* e as *FPGAs* (*Field-Programmable Gate Arrays*) são um recurso útil, pois são de baixo custo e reprogramáveis. No trabalho de BADE & HUTCHINGS (1994), foi implementada uma RNA de duas camadas, 12 entradas e 10 saídas totalmente interconectadas, com a *FPGA* 4003PG120-5 (Xilinx Inc.). Essa RNA pode processar 181.000 padrões por segundo. No trabalho de FLORIN (2001) foi utilizada uma *FPGA* AT6002 para implementar uma RNA de 3 camadas, com 128 neurônios em cada camada. Também foram necessárias uma memória EPROM de 32 kbytes e uma RAM de 256 bytes. A RNA calcula a saída em 10 ms.

5.4.4 Medida do Desempenho de um Classificador

O desempenho de um classificador normalmente é indicado pela sensibilidade (Equação 5.33), especificidade (Equação 5.34), valor preditivo positivo (Equação 5.35) e valor preditivo negativo (Equação 5.36) (CARVALHO et al., 2001).

$$S = \frac{VP}{VP + FN} 100\% \quad (5.33)$$

$$E = \frac{VN}{VN + FP} 100\% \quad (5.34)$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} 100\% \quad (5.35)$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} 100\% \quad (5.36)$$

Nessas equações, *VP* (verdadeiro-positivos) corresponde ao número de padrões da classe relevante que foram corretamente classificados e *VN* (verdadeiro-negativos) ao número de padrões da classe irrelevante que foram corretamente classificados. Da mesma forma, *FP* (falso-positivos) corresponde ao número de padrões da classe irrelevante que foram incorretamente classificados e *FN* (falso-negativos) ao número de padrões da classe relevante que foram incorretamente classificados. A Tabela 5.2 esclarece melhor o que foi citado.

Tabela 5.2 – Obtenção dos de *VP*, *VN*, *FP* e *FN* a partir da resposta do classificador sob teste.

	Classe Relevante		Classe Irrelevante	
Número de exemplos usados para testar o classificador	X		Y	
Resposta do classificador	VP	FP	FN	VN

Cabe observar que a classe relevante é a classe que representa o estado que se deseja detectar. Assim, *S* indica a taxa de acerto para a classe relevante, *E* indica a taxa de acerto para classe irrelevante, *VPP* indica a probabilidade de uma classificação na classe relevante estar correta e *VPN* indica a probabilidade de uma classificação na classe irrelevante estar correta (CARVALHO et al., 2001).

Também, é comum a utilização da taxa de acerto (Equação 5.37) e da taxa de erro (Equação 5.38).

$$TA = \frac{VP + VN}{total\ de\ padrões} 100\% \quad (5.37)$$

$$TE = \frac{FP + FN}{total\ de\ padrões} 100\% \quad (5.38)$$

Terminada a apresentação da fundamentação relativa a este trabalho, o próximo capítulo apresenta a metodologia empregada para registrar os sinais de EEG e processá-los, de forma a obter-se uma classificação do mesmo.

6. METODOLOGIA

Após a revisão bibliográfica sobre hipoglicemia (AUER et al., 1984; AUER, 1986; LANGAN, 1991; FRIER, 1993; JARJOUR et al., 1995; BOYLE et al., 1995; BORG et al., 1997; BEREKSZASZI et al., 1997; MARQUES et al., 1997; SPALLINO et al., 1998; SHEHADEH et al., 1998; AMAYO et al., 1998; CUBO, 1998; HELLER, 1999) e seus efeitos no EEG (TAMBURRANO et al., 1988; PRAMING et al., 1988; CLALEW et al., 1989; TALLROTH et al., 1990; BENDSTON et al., 1991 e 1992; GADE et al., 1994; TRIBL et al., 1996), verificou-se que a hipoglicemia provoca alterações no EEG e que essas alterações ocorrem em praticamente todas as derivações do eletroencefalograma, sendo algumas mais sensíveis. Esse efeito da hipoglicemia parecia bastante provável, em função da grande dependência dos neurônios em relação à glicose (GUYTON, 1992; CRIER & POLONSKY, 1998), sendo comprovado nos diversos trabalhos analisados.

O desenvolvimento de uma metodologia para detecção da hipoglicemia através do EEG necessitaria, obviamente, de registros de EEG em pacientes, durante hipoglicemia e normoglicemia (banco de dados), portanto, seria necessário obter esse banco de dados pronto ou realizar os registros e construí-lo. Assim, inicialmente realizou-se uma busca com o objetivo de encontrar registros de EEG realizados durante hipoglicemia e normoglicemia, porém, não se obteve sucesso. A única alternativa seria montar o banco de dados realizando os registros de EEG.

Em função da revisão bibliográfica indicar que as alterações no EEG ocorrem praticamente em todas as derivações, e da impossibilidade de adquirir um aparelho comercial, que apresenta um alto custo, decidiu-se projetar e construir um aparelho portátil que realizasse o registro de uma derivação de EEG. Os detalhes do protótipo construído serão apresentados a seguir.

6.1 Sistema Construído para Registro do EEG

O sistema construído baseia-se em um *Palmtop PC* (HP 320LX) e em um módulo microcontrolado que realiza o condicionamento e a digitalização do sinal de EEG. A utilização do *Palmtop PC* foi determinada pelo fato de esse dispositivo possuir algumas características interessantes (capacidade de armazenamento, processamento e visualização) que seriam difíceis de serem agregadas ao módulo microcontrolado,

mantendo o sistema com dimensões reduzidas. As principais características do *Palmtop PC HP 320LX* são:

- CPU Hitachi SH7707 (chipset SH-3, 32 bits, 44 MHz);
- Memória ROM de 5 Mbytes (módulo intercambiável com Windows CE 1.0);
- Memória DRAM de 4 Mbytes (memória não volátil de dados e de armazenamento de arquivos);
- Visor de cristal líquido de 640x240 pontos (4 níveis de cinza - *dot pitch* de 0,24 - *backlight* e *touch screen*);
- Conector PCMCIA tipo II;
- Conector para cartão de memória *flash*;
- Porta RS-232 de 9 pinos;
- Porta de IV (infravermelho) de 115 Kbps (máx.);
- Alimentação: 2 baterias do tipo AA (alcalina ou recarregável de NiCd - possui recarregador incorporado) ou rede elétrica;
- Alto-falante interno;
- Dimensões: 18,3 x 9,3 x 2,95 cm;
- Peso: 430 g (com as baterias).

O módulo para o condicionamento e a digitalização do sinal de eletroencefalograma (MCDEEG) possui uma taxa de amostragem (F_a) de 240 amo./s e seus detalhes serão apresentados a seguir.

6.1.1 Estrutura do Hardware do MCDEEG

O módulo para o condicionamento e digitalização do sinal de EEG possui o diagrama de blocos de Figura 6.1.

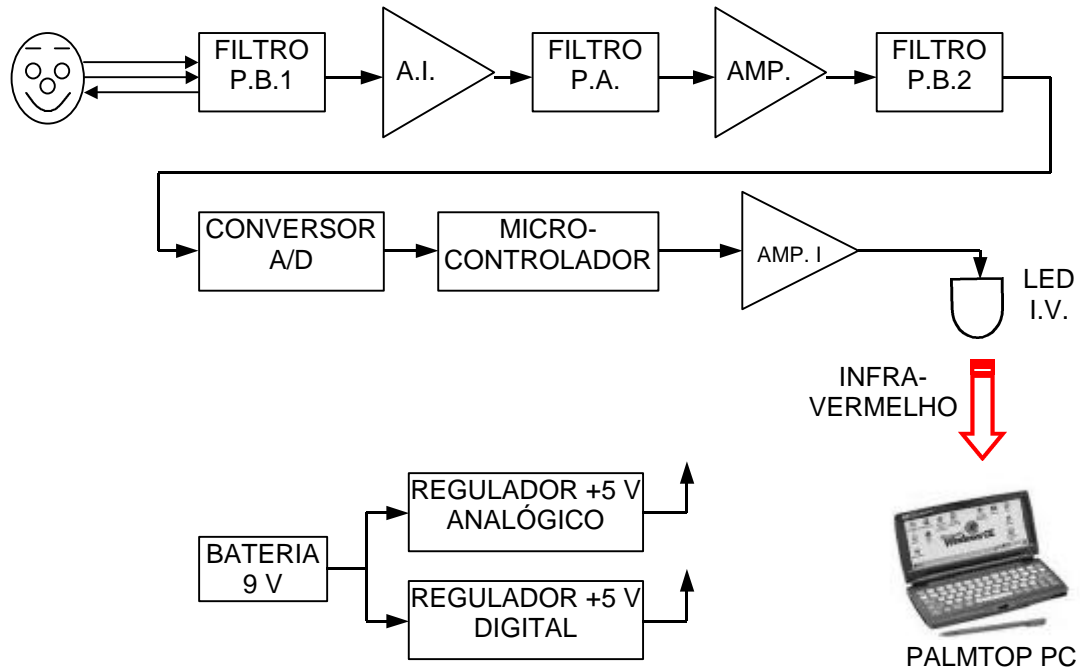


Figura 6.1 - Diagrama de blocos do circuito para condicionamento e digitalização de uma derivação de EEG. O sinal é filtrado e amplificado antes de ser digitalizado pelo CAD de 12 bits que é controlado por um microcontrolador. As amostras são transferidas para o *Palmtop PC* através da porta de infravermelho, a 9600 bps.

O circuito possui três eletrodos para captação do sinal de EEG no escalpo do paciente. Dois são as entradas do amplificador de instrumentação (AI) e um está conectado na referência do circuito. Como a alimentação é unipolar (uma bateria) e a faixa de entrada do conversor AD é de 0 V a 4,096 V, o potencial da referência do circuito é de 2 V em relação ao terminal negativo da bateria (0 V). Essa referência, conectada ao escalpo, proporciona uma tensão em modo comum nas entradas do AI de aproximadamente +2 V, o que é desejável, já que o AI é alimentado com 0 V e +5 V. Cabe observar que o protótipo trabalha totalmente isolado da rede elétrica e sem nenhum aterramento, assim não existe diferença de potencial entre a referência do circuito e o potencial de terra da rede elétrica. A Figura 6.2 mostra o esquema elétrico dos 5 primeiros blocos, que realizam a amplificação e filtragem do sinal.

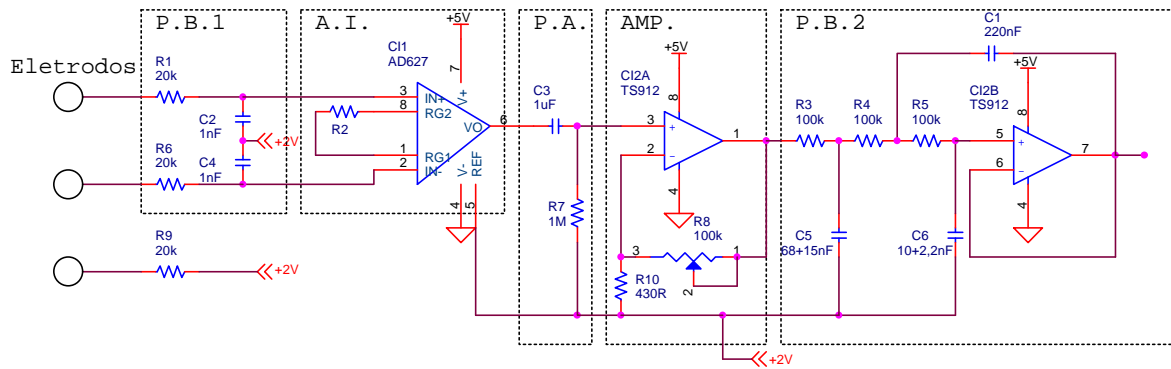


Figura 6.2 – Esquema elétrico dos blocos que realizam o condicionamento do sinal de EEG, antes da conversão A/D.

O filtro P.B.1 é um filtro passa-baixas RC de ordem 1 e tem a finalidade de eliminar os sinais de rádio-freqüência que atingem os cabos dos eletrodos e que podem introduzir erros na saída do AI (WEBSTER, 1992; ANALOG DEVICES, 1999). Sua freqüência de corte é de aproximadamente 8 kHz, e foi determinada em função do valor máximo dos resistores nas entradas do AI, de forma a não incrementar significativamente o ruído térmico, e do valor máximo do capacitor, de forma a não diminuir significativamente a impedância em modo diferencial do AI (WEBSTER, 1992; ANALOG DEVICES, 1999).

O AI utilizado é o AD627 (Analog Devices Inc.) e sua função é realizar a primeira amplificação do sinal captado pelos eletrodos, apresentando as características necessárias de alta impedância de entrada e alta rejeição em modo comum (METTINGVANRIJN et al., 1991; WEBSTER, 1992). Esse AI apresenta, segundo suas especificações (*datasheet*), uma impedância em modo diferencial de 20 G Ω e uma taxa de rejeição em modo comum típica de 90 dB (C.C. a 60 Hz).

O filtro P.A. é um filtro passa-altas RC de ordem 1, cuja finalidade é eliminar as componentes de baixa freqüência do sinal, como, por exemplo, o potencial de meia-célula dos eletrodos e tensões de desvio (*offset*) do AI. A freqüência de corte desse filtro é de 0,16 Hz, correspondendo a uma constante de tempo de 1 s.

O amplificador AMP. é um amplificador não inversor baseado no operacional TS912 e sua função é proporcionar uma segunda amplificação ao sinal de EEG. O seu ganho pode ser ajustado através de um *trimpot* multivoltas até um valor máximo de 230. Nesta aplicação, o ganho total do circuito foi ajustado em aproximadamente 10000.

O filtro P.B.2 é um filtro passa-baixas Butterworth de ordem 3, construído em torno de um operacional TS912 e com a estrutura Sallen-Key. A freqüência de corte

(-3 dB) é de aproximadamente 27 Hz e sua função é limitar o sinal de EEG à faixa de freqüências de interesse, além de servir como filtro *anti-aliasing*. Considerando-se a Equação 5.3 e que o conversor analógico/digital utilizado é de 12 bits ($F_a = 240$ amos./s), o filtro *anti-aliasing* deveria proporcionar uma atenuação de 80 dB ($A_{min} = 80$ dB) para a freqüência de Nyquist ($F_N = 120$ Hz) e superiores, atenuando-as assim, para um nível menor que o nível do ruído de quantização (IFEACHOR & JERVIS, 1993). A atenuação do filtro construído é de aproximadamente 40 dB na F_N , entretanto, considerando-se que a freqüência máxima de interesse é de 30 Hz, e que a primeira freqüência acima da F_N que influenciará essa componente é de 210 Hz (Equação 5.1), verificou-se a diferença na atenuação para as freqüências de 30 Hz e 210 Hz, encontrando-se o valor de 49 dB. Isso significa que para componentes de 30 Hz e 210 Hz na entrada do filtro *anti-aliasing*, com mesma amplitude, resultará em um erro de *aliasing* de 0,36 % (Equação 5.4) na amplitude da componente de 30 Hz, provocado pela componente de 210 Hz. Além disso, a amplitude da componente de 210 Hz dificilmente terá a mesma amplitude da de 30 Hz na entrada do filtro, pois as componentes do espectro do EEG diminuem à medida que a freqüência aumenta, provocando assim um erro menor ainda que 0,36 %. Assim, considerou-se o filtro *anti-aliasing* adequado para a tarefa. O filtro foi projetado segundo GARRET (1994) e sua freqüência de corte ficou com o valor de 27 Hz, e não de 30 Hz, em função dos valores comerciais dos componentes. Cabe observar que a resposta em freqüência do filtro foi obtida com o programa *Orcad PSpice Demo Version 9.0* (Figura 6.3).

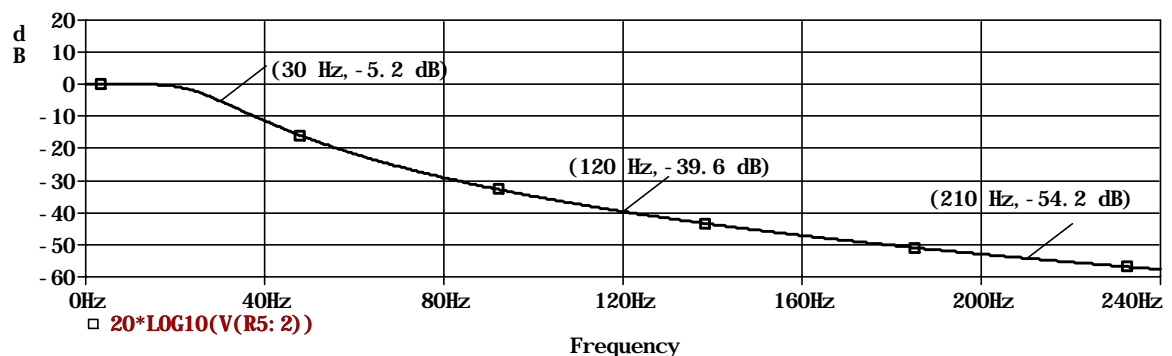


Figura 6.3 – Resposta em freqüência do filtro passa-baixas *anti-aliasing*. Na figura, pode-se observar a resposta para as freqüências de 30 Hz, 120 Hz (F_N) e 210 Hz.

O conversor analógico/digital utilizado é o MAX187 (*Maxim Integrated Products*), que é de 12 bits e possui uma referência interna de 4,096V. Esse conversor possui um protocolo de comunicação serial e é controlado por um microcontrolador

AT89C2051 (*Atmel Corporation*), proporcionando 240 amostras por segundo. Um dos pinos de entrada/saída do microcontrolador é conectado em um amplificador de corrente, formado por transistores, cuja saída é ligada em um LED do tipo infravermelho. A finalidade desse LED é transmitir as amostras para a porta de infravermelho do *Palmtop PC* à 9600 bps. A transmissão é realizada utilizando-se o padrão IrDA, que consiste em uma transmissão serial semelhante ao padrão RS-232, porém com pulsos de duração bem menor (Figura 6.4) (ELEKTOR ELETRÔNICA, 1996; VISHAY TELEFUNKEN, 1999). O padrão IrDA foi implementado no microcontrolador totalmente através de programação, portanto, não foi necessário nenhum circuito integrado para conversão de padrões.

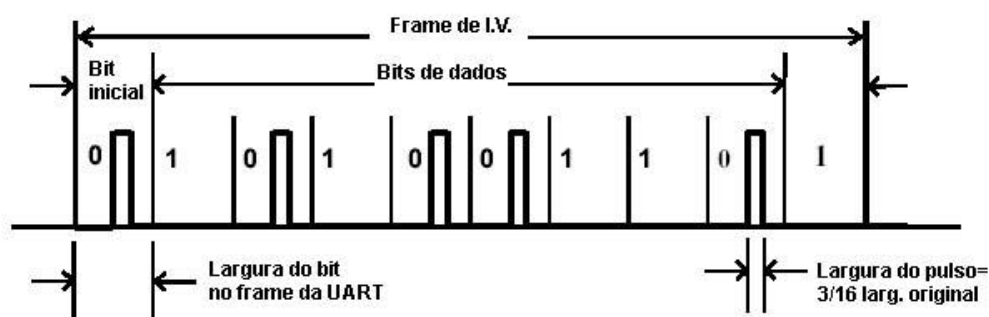


Figura 6.4 – Padrão de transmissão serial IrDA. Para uma taxa de 9600 bps, a largura nominal dos pulsos de infravermelho é de $19,53 \mu\text{s}$ (Modificado de VISHAY-TELEFUNKEN (1999)).

A transmissão por infravermelho foi adotada porque permite isolar totalmente o paciente da rede elétrica, mesmo que o *Palmtop PC* seja alimentado por esta. Além disso, caso desejado, o *Palmtop PC* pode ser substituído por um *PC desktop*, com um módulo transceptor IrDA, sem trazer riscos ao paciente.

A tensão de referência do circuito, de +2 V, é obtida através do circuito intergrado LM385 (*National Semiconductor*), que é uma referência de tensão ajustável encapsulada com invólucro TO-92.

O circuito é alimentado por uma bateria de 9 V (invólucro PP3), cuja tensão é regulada separadamente em 5 V, para os circuitos analógicos e digitais. O consumo do protótipo é de aproximadamente 17 mA, resultando em uma autonomia aproximada de 30 horas.

O *layout* da placa de circuito impresso foi elaborado automaticamente por um programa de computador específico para a função, após a elaboração manual do esquema elétrico e posicionamento dos componentes no *layout* da placa. Depois da

conclusão do *layout*, foram realizadas modificações manualmente, relativas às trilhas de alimentação e trilhas de guarda para as entradas do AI e dos amplificadores operacionais. As trilhas de guarda têm a finalidade de minimizar o efeito das correntes de fuga, que podem existir na superfície da placa de circuito impresso, principalmente em situações de umidade e poeira elevadas. Essas correntes podem degradar o desempenho dos componentes, principalmente quando as impedâncias de entrada são elevadas. A trilha de guarda consiste em um circuito fechado (anel), nas duas faces da placa, que envolve completamente os pinos de entrada do amplificador e os terminais de todos componentes conectados a esses pinos. Essa trilha é conectada em um ponto cuja tensão é igual ao da entrada do amplificador (NATIONAL SEMICONDUCTOR, 1999). A Figura 6.5 mostra um exemplo de trilha de guarda para um amplificador não inversor.

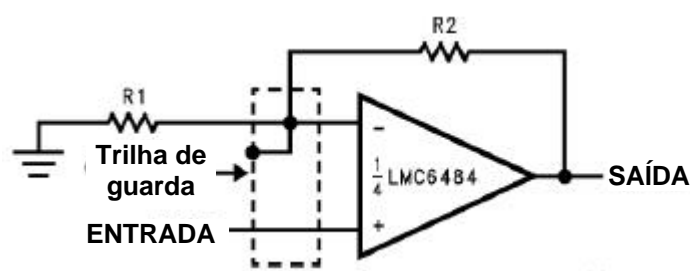


Figura 6.5 – Esquema de conexão da trilha de guarda para um amplificador não-inversor (Modificado de NATIONAL SEMICONDUCTOR (1999)).

Depois de concluído o *layout*, a placa desenhada (75 mm x 46 mm) foi confeccionada em uma empresa especializada. Essa placa e a bateria foram alojadas em uma caixa plástica específica para montagens de circuitos eletrônicos (Figura 6.6).



Figura 6.6 – Foto da caixa plástica onde foram alojadas a placa de circuito impresso e a bateria de 9 V. A caixa possui ainda uma chave L/D, dois conectores de acesso à bateria (para recarga, caso a bateria seja recarregável), um conector para o cabo de eletrodos e um orifício onde está alojado o LED infravermelho.

A caixa foi revestida internamente com papel alumínio para proporcionar uma blindagem eletrostática, e assim evitar a incidência de ruídos no circuito (Figura 6.7).

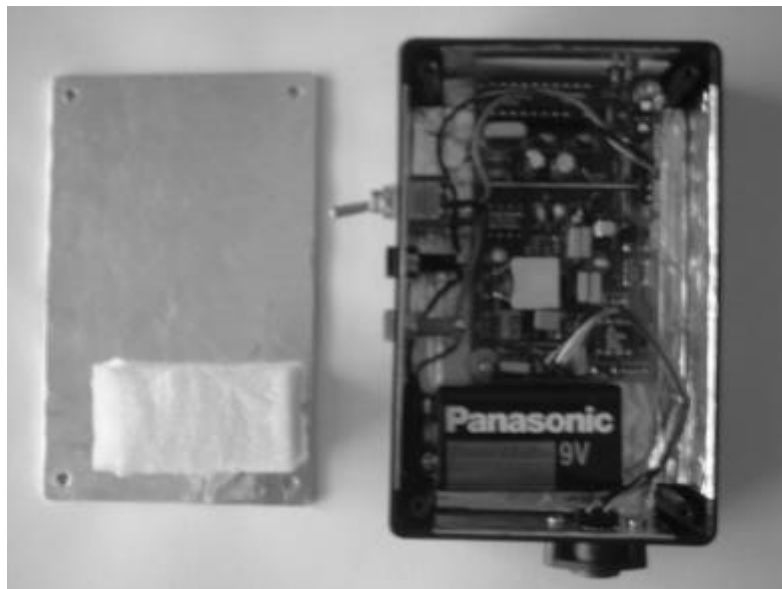


Figura 6.7 – Foto da caixa aberta, onde percebe-se a placa de circuito impresso, a bateria de 9 V, os conectores, a chave L/D e o revestimento com papel alumínio, que foi colado. Cabe observar que a parte inferior da placa (lado da solda) fica afastada da blindagem metálica e totalmente protegida com uma lâmina de material isolante.

A Figura 6.8 mostra uma foto do sistema completo, que pode ser colocado em uma bolsa do tipo pochete e preso à cintura, caso necessário.



Figura 6.8 – Foto do sistema de aquisição completo. A distância entre o *Palmtop PC* e o módulo microcontrolado pode ser de até 1 m, estando a bateria em boas condições.

6.1.2 Análise dos Erros do MCDEEG

A Tabela 6.1 mostra os erros percentuais de fundo de escala, para os diversos blocos do circuito do MCDEEG, que foram calculados utilizando-se as especificações técnicas dos componentes.

Tabela 6.1 - Erro percentual de fundo de escala dos blocos do MCDEEG, na frequência de 10 Hz. O erro de cada bloco corresponde à média quadrática de todos os erros apresentados pelo respectivo bloco.

Bloco	E% _{F.E.}
Amplificador de instrumentação	0,676 %
Amplificador	0,58 %
Filtro P.B.2	0,11 %
Conversor AD	0,538 %
TOTAL DO E%_{F.E.} = $\sqrt{\sum (E\%_{F.E.})^2}$	1,046 %

Cabe observar que os erros de zero (*offset*) do amplificador de instrumentação são eliminados pelo filtro passa-altas, portanto, não foram levados em consideração no cálculo do erro desse bloco.

6.1.3 Resposta em Frequência do MCDEEG

O módulo da função de transferência ($H(s)$) dos 3 filtros do MCDEEG aparece na Figura 6.9.

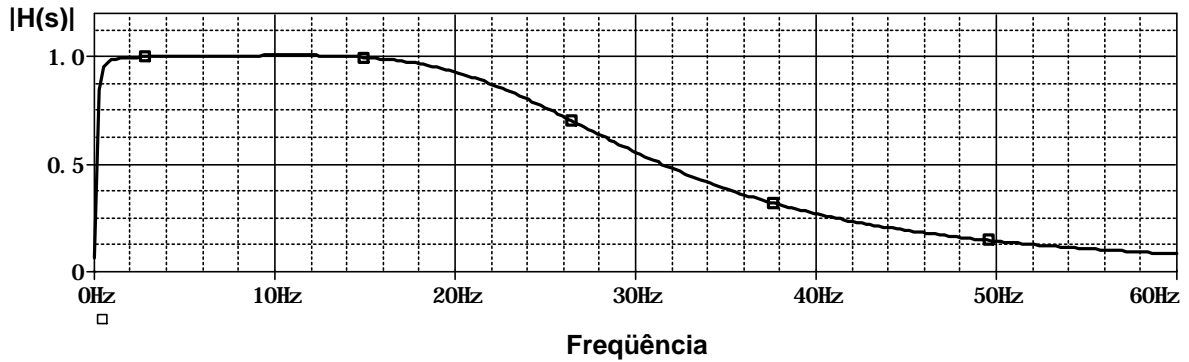


Figura 6.9 – Resposta em módulo dos 3 filtros do MCDEEG. Esse gráfico foi obtido utilizando-se um programa simulador de circuitos eletrônicos.

Percebe-se que a resposta é perfeitamente plana apenas para frequências na faixa de 1 Hz a 16 Hz. Isto não é um problema, pois todos os sinais usados para o desenvolvimento da metodologia de detecção de hipoglicemia foram registrados com o MCDEEG. Além disso, a metodologia de processamento desenvolvida, que será vista posteriormente, poderá ser usada em um sistema com resposta em frequência diferente da Figura 6.9, pois o treinamento da RNA irá adaptá-la à nova situação.

A Figura 6.10 mostra um gráfico com a resposta em fase dos filtros.

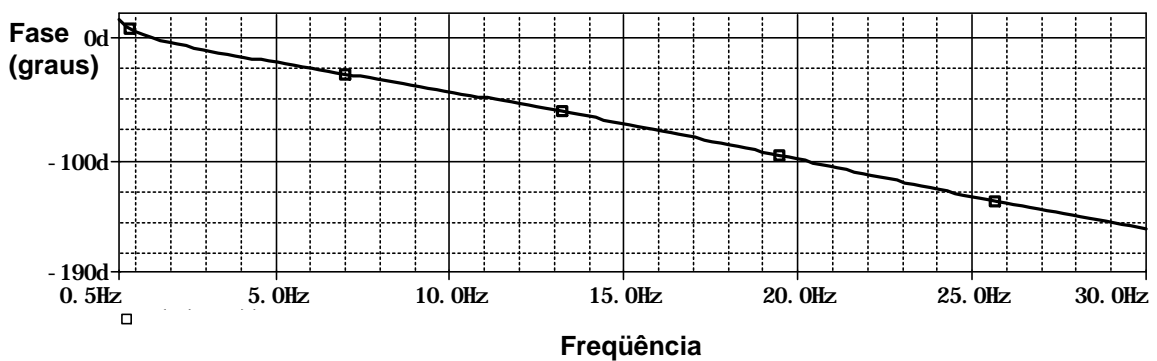


Figura 6.10 - Resposta em fase resultante dos 3 filtros do MCDEEG. Percebe-se que a resposta em fase aproxima-se bastante de uma reta, o que garante um erro de fase insignificante.

Percebe-se na Figura 6.10 que a resposta em fase do filtro aproxima-se bastante de uma reta. Isso sugere que o erro de fase provocado pelo filtro não é significativo, pois sendo uma reta a resposta em fase, tem-se um atraso no tempo igual, entre a entrada e a saída do filtro, para cada componente de frequência presente no sinal aplicado à entrada (GARRET, 1994). Isso faz com que não ocorram alterações na forma do sinal na saída do filtro.

6.1.4 Programação do MCDEEG

O programa para o microcontrolador 89C2051 foi desenvolvido em linguagem C utilizando-se o aplicativo *Proview32*, da Franklin Software Inc., versão 3.3.4 demonstrativa. O fluxograma da parte principal do programa aparece na Figura 6.11.

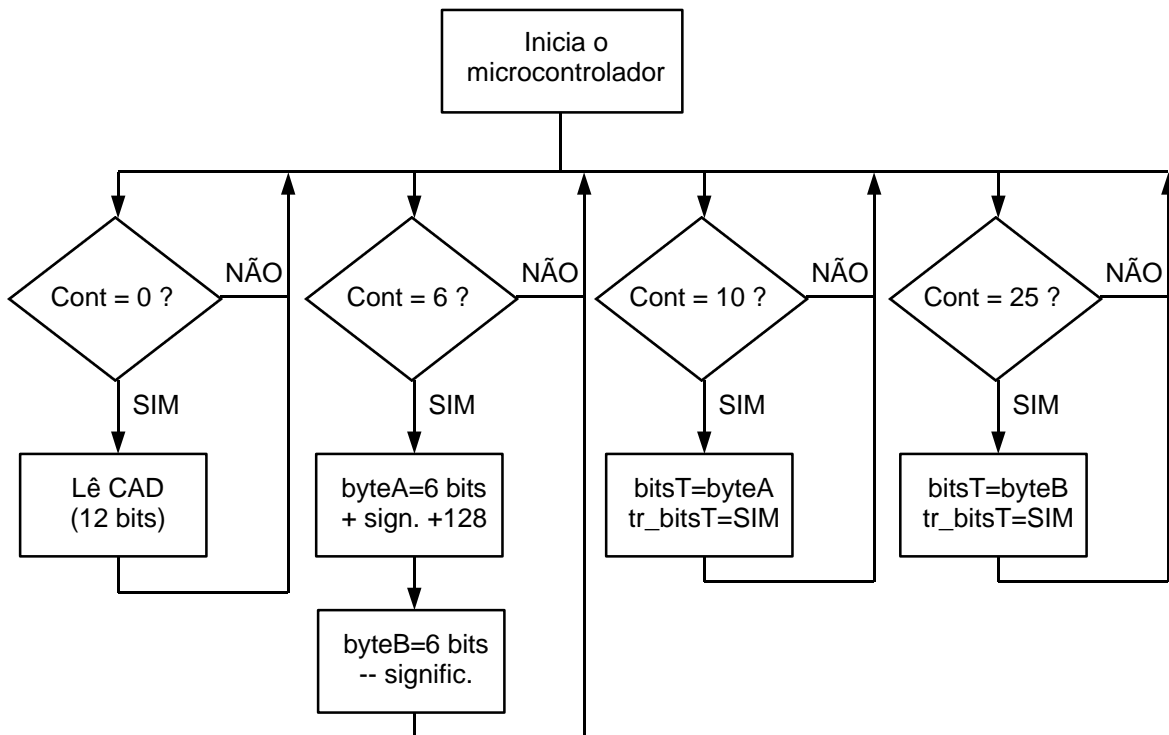


Figura 6.11 – Fluxograma da parte principal do programa do microcontrolador. A variável “Cont” é incrementada a cada 104,16 μ s pela rotina de interrupção e serve para controlar a temporização. Cada vez que “Cont” chega a 40, ela é zerada e ocorre uma leitura do CAD, proporcionando 240 amostras/s. Cabe observar que as verificações do valor de “Cont” são realizadas da esquerda para direita, em seqüência.

Cabe observar na Figura 6.11 que o byteA (contém os 6 bits mais significativos da amostra) possui seu bit mais significativo igual a 1, para permitir uma diferenciação em relação ao byteB (contém os 6 bits menos significativos da amostra). A Figura 6.12 mostra o fluxograma da rotina de interrupção do programa.

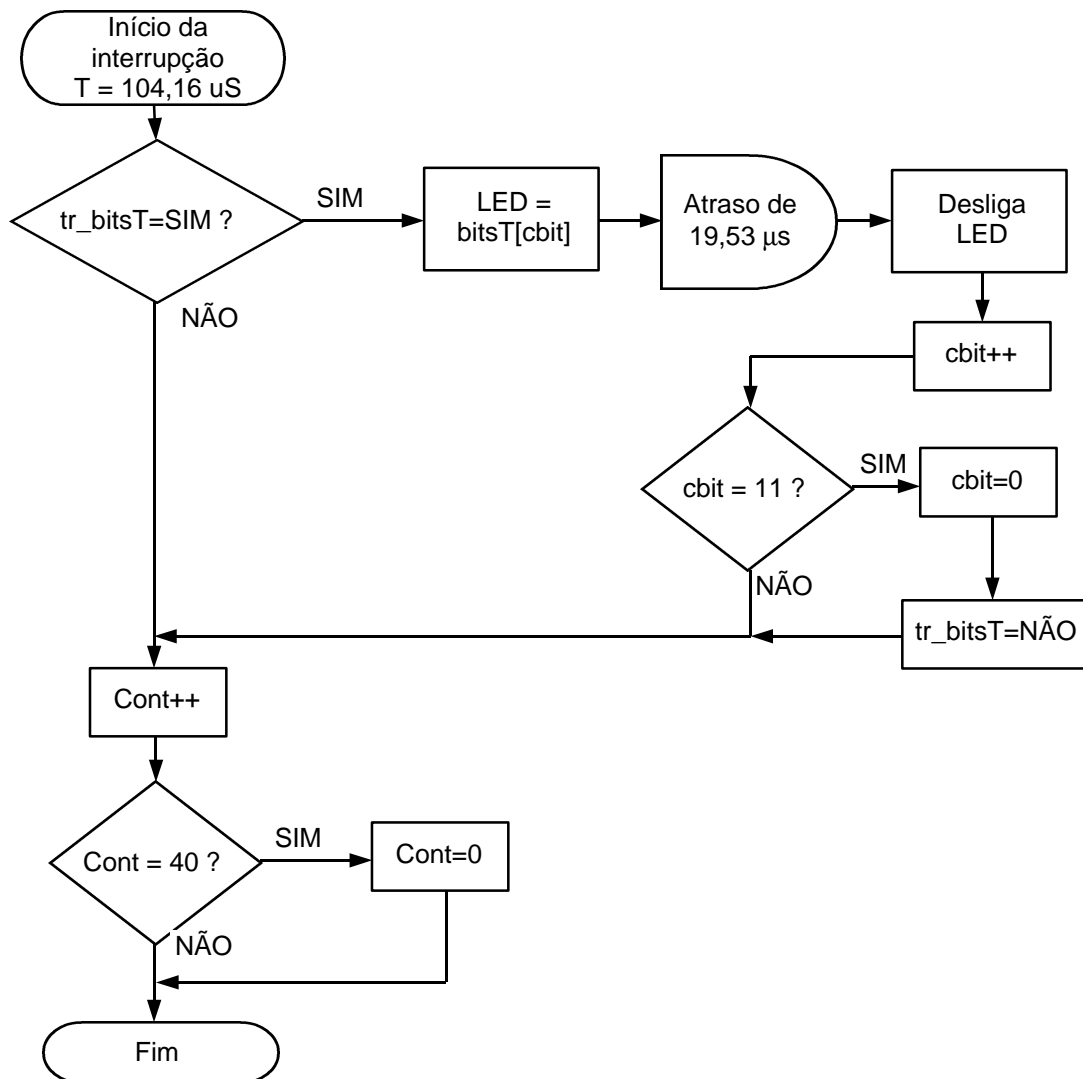


Figura 6.12 – Fluxograma da rotina de interrupção. Essa rotina é executada a cada 104,16 μ s e envia um bit dos 11 bits da variável “bitsT” (1 bit inicial, 8 bits de dados, 1 bit de paridade e 1 bit de parada), proporcionando uma taxa de transmissão de 9600 bps.

Cabe observar que a lógica de acionamento do LED é invertida, portanto, quando o bit a ser transmitido corresponde ao 0 (LED = 0), o LED é ligado por 19,53 μ s e quando corresponde ao 1, o mesmo permanece desligado, respeitando dessa forma o padrão IrDA.

6.1.5 Programação do Aplicativo para o *Palmtop PC*

O sistema operacional do *Palmtop PC* é o Windows CE 1.0. O Windows CE é um sistema operacional compacto e altamente eficiente que está sendo usado em uma grande variedade de produtos específicos, desde *Palmtop PCs* até controladores industriais especializados e dispositivos eletrônicos comuns (MICROSOFT CORPORATION, 1997a e 1997b).

O aplicativo foi desenvolvido utilizando-se o programa *Visual C++ 5.0* e o *Windows CE Toolkit for Visual C++ 5.0 Beta*, da Microsoft, que foram instalados em um *desktop PC*. Depois da compilação, o aplicativo é transferido para o *Palmtop PC* através da porta serial. Para a construção do aplicativo utilizou-se a Interface para Programação de Aplicativos *Win 32 (Win32 API)*, que é largamente utilizada no desenvolvimento de aplicativos para todas as plataformas Windows de 32 bits (Windows 95/98, Windows NT e Windows CE).

Na terminologia Win 32, um aplicativo em execução é formado por *threads*. O Windows CE é um sistema operacional multitarefa que suporta vários *threads* de execução dentro de um processo em execução. O *thread* é uma entidade básica para a qual o sistema operacional aloca tempo do processador. O Windows CE alterna a execução dos *threads*, disponibilizando um intervalo de tempo de 25 ms para cada um. Esses *threads* usam mensagens para iniciar processamentos, controlar os recursos do sistema e comunicar-se com o sistema operacional e o usuário. As mensagens originam-se de várias fontes, incluindo o sistema operacional, a atividade do usuário sobre o teclado ou *touch screen*, e de outros *threads* em execução (MICROSOFT CORPORATION, 1997a e 1997b).

Quando uma mensagem é enviada a um *thread*, esta mensagem é colocada em uma fila de mensagens desse *thread*, para posterior manipulação. Cada *thread* possui a sua própria fila de mensagens e geralmente possui um *looping* que busca e manipula as mensagens contidas na fila. As mensagens também contêm parâmetros que podem ser usados para transferir dados (MICROSOFT CORPORATION, 1997a e 1997b).

O fluxograma da parte inicial do aplicativo aparece na Figura 6.13. Essa parte inicia vários elementos do aplicativo e termina com o *looping* de leitura da fila de mensagens do *thread* principal do aplicativo.

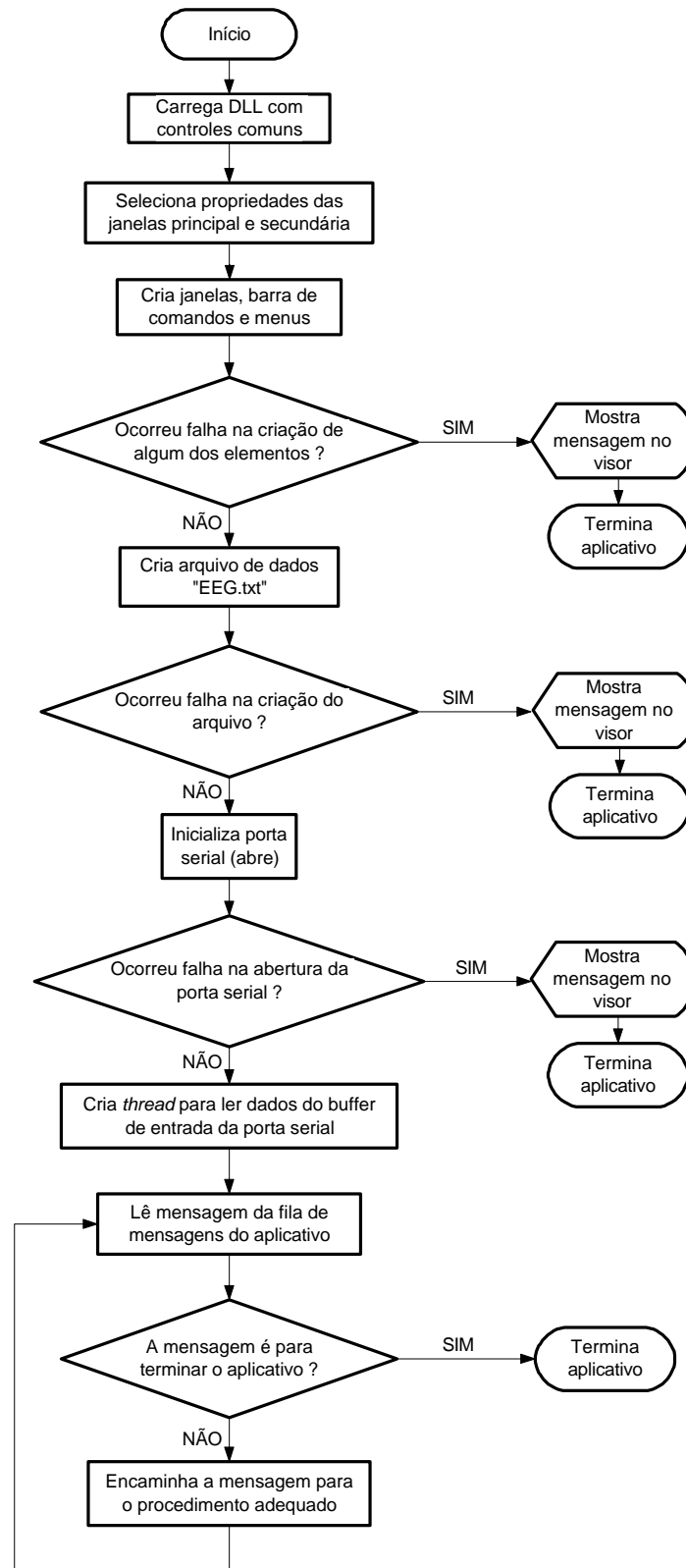


Figura 6.13 - Fluxograma da parte inicial do aplicativo. Percebe-se que o fluxograma apresenta no final o *looping* de leitura da fila de mensagens do *thread* principal do aplicativo.

A Figura 6.14 mostra o fluxograma do *thread* criado para leitura dos dados do *buffer* de entrada da porta serial, e manipulação destes.

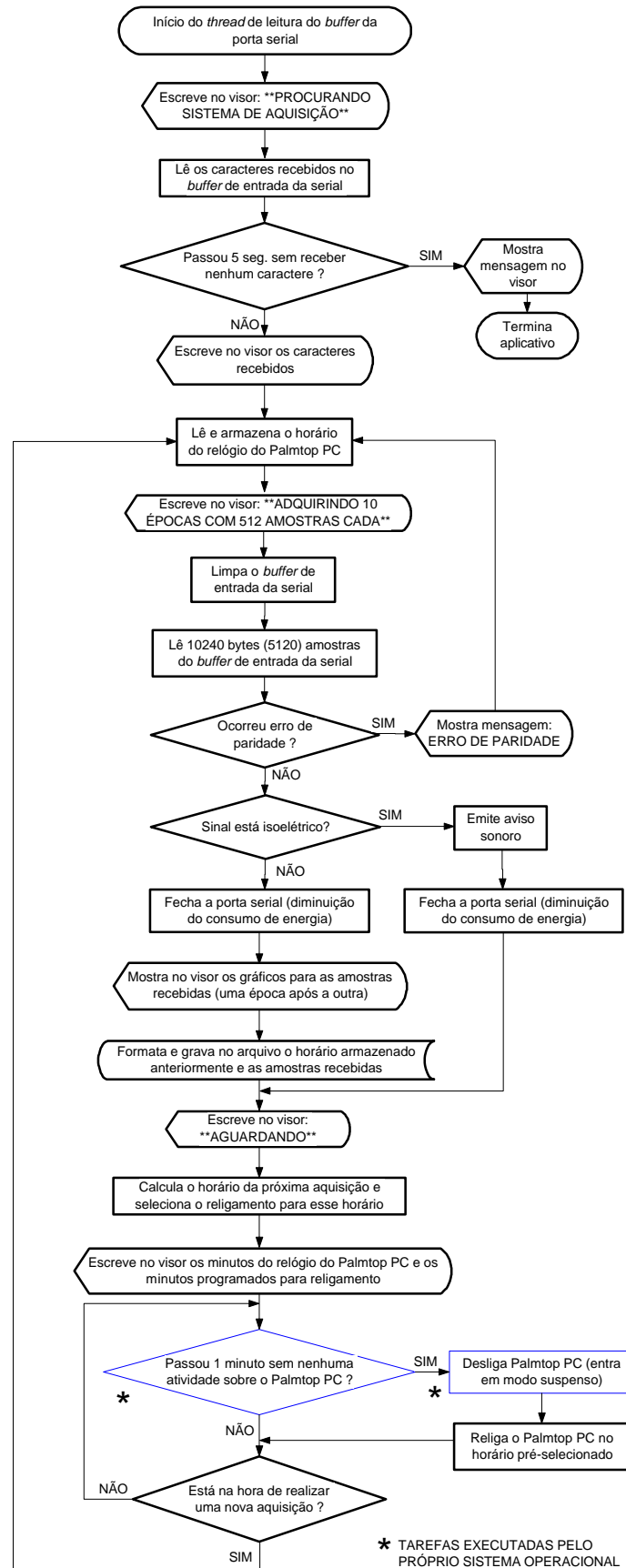


Figura 6.14 - Fluxograma do *thread* de leitura e manipulação dos dados recebidos através da porta serial.

O arquivo com as amostras adquiridas, gerado pelo aplicativo, é um arquivo texto que após ser transferido para um PC, pode ser aberto pelos programas Matlab (*Mathworks, Inc.*) ou MathCad (*Mathsoft Engineering & Education, Inc.*). O programa adquire e armazena o EEG na forma de segmentos contendo 5120 amostras (aproximadamente 21,33 s de EEG para $F_s = 240$ amostras/s). Para facilitar o entendimento no restante do texto, cada segmento de 5120 amostras (21,33 s) será chamado de aquisição e cada segmento contendo 512 amostras (2,13 s) será chamado de época. A seleção do tamanho desses segmentos será explicada posteriormente. Assim, o *Palmtop PC* primeiramente recebe uma aquisição, depois mostra-a no visor na forma de 10 épocas, e, por fim, armazena-a no arquivo. O registro de uma aquisição pode ser iniciado manualmente ou automaticamente, usando um intervalo especificado pelo usuário, em minutos, no início do programa. Cabe observar que com a estrutura de programa utilizada (usando um *thread* específico para ler os dados do *buffer* serial), não foi possível receber, mostrar e armazenar amostra por amostra.

Uma das dificuldades encontradas no desenvolvimento do aplicativo para o Windows CE 1.0 foi a falta de uma maneira simples, via programação, para desligar (modo suspenso) e religar o *Palmtop PC*. A solução encontrada para desligar o *Palmtop* foi a utilização do autodesligamento (*auto suspend*) do próprio sistema operacional Windows CE. Este normalmente é utilizado para economia de bateria e foi programado para 2 minutos. Para religar o *Palmtop* utilizou-se uma função contida na *Win 32 API* que permite selecionar o nome de um aplicativo e um horário para sua execução. Assim, antes do desligamento chama-se a função citada com o horário da próxima aquisição e com o nome de um aplicativo simples (sem nenhuma função importante). O resultado é que o *Palmtop* religa, executa o aplicativo simples e continua executando o aplicativo principal no ponto onde havia parado no momento do desligamento.

6.1.6 Testes Realizados com o Sistema

Para verificar o funcionamento do sistema construído, foram realizados alguns testes utilizando-se sinais senoidais. Cabe observar que o objetivo desses testes não foi realizar uma calibração do sistema, portanto, os resultados não são apresentados como médias, intervalos de confiança e níveis de significância, obtidos de vários ensaios. A finalidade desses testes foi confirmar, na prática, se o desempenho do sistema aproximava-se do obtido nas simulações.

Inicialmente, foram realizados registros de sinais isoeletricos (entradas do MCDEEG em curto) e de senóides de 6 Hz através do circuito da Figura 6.15. Esses sinais foram usados para calcular os coeficientes angular e linear que permitem a conversão das leituras do conversor AD para μV . Cabe observar que o processamento, que foi aplicado posteriormente aos sinais, utiliza apenas valores relativos do espectro de frequências. Portanto, o erro na conversão para μV , devido aos erros da amplitude da senóide de 6 Hz e do divisor de tensão, não causa problema.

Para verificação da resposta em frequência também utilizou-se o circuito da Figura 6.15.

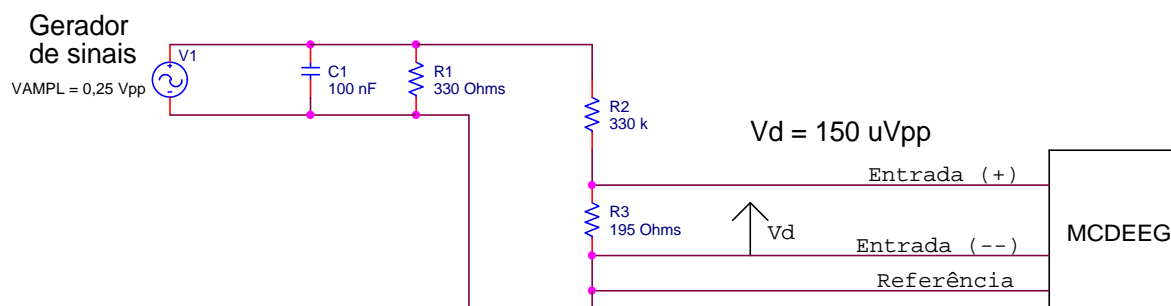


Figura 6.15 - Circuito utilizado para verificação prática da resposta em frequência. O sinal foi gerado através de uma placa de som e passou por um divisor de tensão. Foram geradas senóides com frequências entre 3 Hz e 33 Hz, em intervalos de 2 Hz.

Nesse teste, a tensão aplicada ao divisor foi mantida sempre com o mesmo valor (0,25 Vpp). Os dados armazenados no *Palmtop PC* foram transferidos para um PC, onde foram analisados. Na análise, verificou-se a tensão pico a pico para cada segmento registrado de frequência diferente, obtendo-se assim a resposta em frequência (KAMP & SILVA, 1993). A Figura 6.16 mostra a resposta em frequência obtida e a resposta teórica simulada anteriormente.

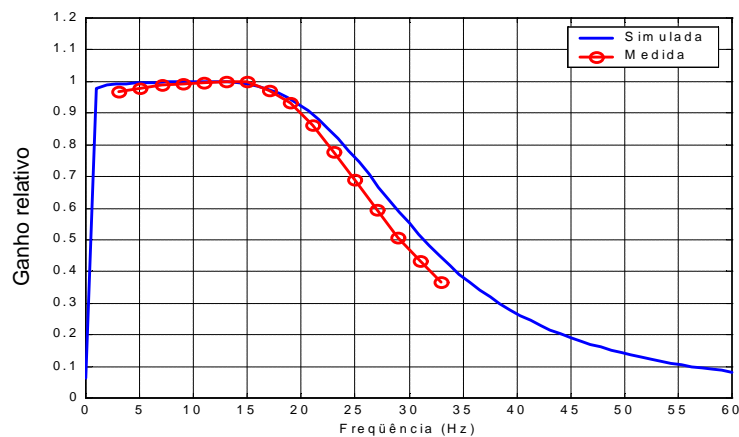


Figura 6.16 - Resposta em frequência medida e resposta em frequência simulada (teórica).

Percebe-se na Figura 6.16 um desvio máximo de aproximadamente 8 % (em relação a 1) na resposta medida. Essa diferença já era esperada em função das tolerâncias dos componentes e dos erros de medição, e como é pequena, não trará problemas significativos.

A linearidade do sistema foi verificada utilizando-se uma senóide de 6 Hz, cuja amplitude aumentou linearmente, em função do tempo, de 0 a 300 μVpp em 18 s. A Figura 6.17 mostra o registro desse sinal. Calculou-se os coeficientes de correlação linear para os valores máximos (picos) e mínimos (vales) do sinal, encontrando-se +0,999979 e -0,999952, respectivamente, o que indica que o sistema apresenta uma boa linearidade.

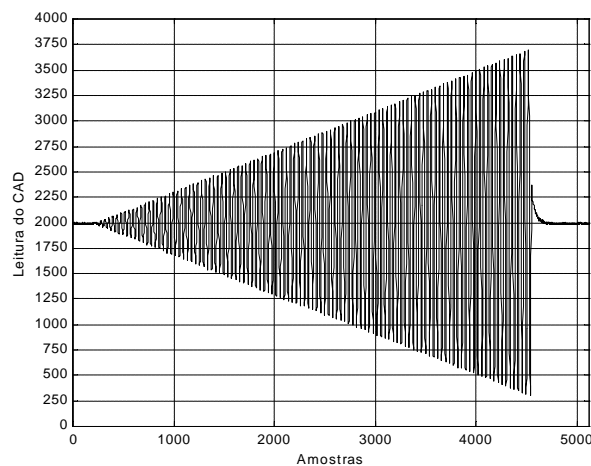


Figura 6.17 – Sinal registrado para verificação da linearidade do sistema. A amplitude da senóide de 6 Hz aumentou, linearmente em função do tempo, de 0 Vpp a 300 μVpp em 18 s.

Na medição da taxa de rejeição em modo comum para 60 Hz, foram realizados 2 registros, conforme sugerem KAMP & SILVA (1993). O primeiro foi realizado com o circuito da Figura 6.15, utilizando-se uma tensão de modo diferencial (V_{md}) igual a 300 μVpp (60 Hz), e o segundo, com o circuito da Figura 6.18, utilizando-se uma tensão de modo comum (V_{mc}) igual a 2 Vpp (60 Hz).

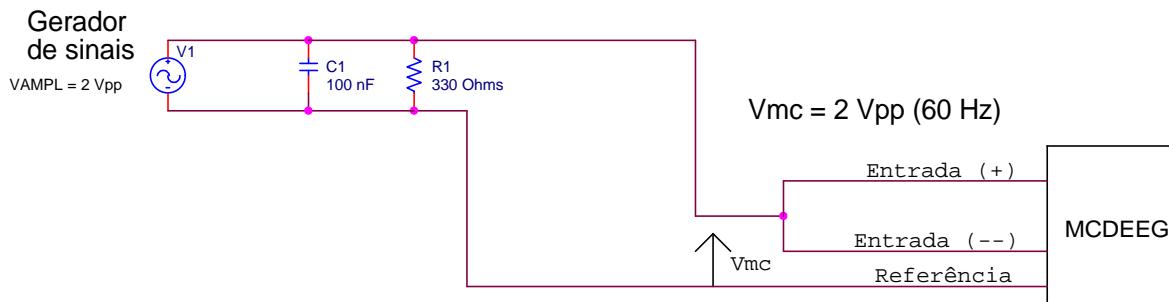


Figura 6.18 – Circuito utilizado para medição da rejeição em modo comum para frequência de 60 Hz. A tensão aplicada em modo comum foi de 2 Vpp.

Após a transferência dos registros para o PC, obteve-se a tensão pico a pico para os dois registros e calculou-se a taxa de rejeição em modo comum através da Equação 6.1 (GARRET, 1994), que resultou em 93 dB.

$$CMRR_{60Hz} = 20 \log_{10} \left(\frac{\left(\frac{Vpp_{md} \text{ registrada}}{Vpp_{md} \text{ aplicada}} \right)}{\left(\frac{Vpp_{mc} \text{ registrada}}{Vpp_{mc} \text{ aplicada}} \right)} \right) \quad (6.1)$$

6.2 Obtenção dos Registros de EEG

Como já foi citado anteriormente, para desenvolver a metodologia de processamento para detectar a hipoglicemia através do EEG, seriam necessários sinais registrados durante normoglicemia e hipoglicemia. Assim, procurou-se obter esses sinais de várias formas.

Primeiramente, foi realizada uma busca em bancos de dados de sinais fisiológicos, mas não se obteve êxito. A solução encontrada foi o registro dos sinais nas dependências do Grupo Multidisciplinar de Atendimento ao Diabético (GRUMAD), no Hospital Universitário da UFSC (Florianópolis), em pacientes diabéticos durante hipoglicemia espontânea. Neste local, durante as consultas médicas periódicas, são realizadas medições de glicemia e eventualmente detecta-se pacientes com hipoglicemia. Cabe observar que os registros só foram realizados após a aprovação de um projeto apropriado, pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC. Além disso, o registro só foi realizado nos indivíduos que o autorizaram mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O procedimento usado para realização dos registros pode ser dividido nas seguintes etapas:

- Detecção de um estado de hipoglicemia (glicemia < 60 mg/dl) na medição pré-consulta (medição realizada por profissionais da área médica);
- O paciente era convidado, através de uma breve explicação, a participar da pesquisa. Cabe observar que os pacientes já conheciam a pesquisa, pois esta foi explanada anteriormente nas reuniões entre pacientes e profissionais da área médica;
- Após o consentimento do paciente, os eletrodos eram fixados no escalpo (limpo) e após alguns minutos, o registro era iniciado. Cabe observar que os profissionais de saúde tomavam, rapidamente, as providências necessárias para normalização do nível de glicose. Portanto, não foi possível registrar o sinal por grandes períodos de tempo durante os estados de hipoglicemia;
- Após a ingestão de alimentos para normalização do nível de glicose, aguardava-se um período de aproximadamente 45 minutos para a realização dos registros durante normoglicemia. Nesse momento, o nível de glicose também era medido;
- Após a confirmação da normoglicemia, era realizado um novo registro com a mesma duração do realizado durante hipoglicemia;
- Por fim, preenchia-se a ficha de informações pessoais.

Cabe observar que um dos indivíduos permitiu que as medições de glicose fossem realizadas periodicamente, em um intervalo de 20 minutos em alguns registros, permitindo o acompanhamento das variações do nível de glicose. Nesse caso, o registro do EEG foi realizado automaticamente a cada 10 minutos. Esse paciente também permitiu a repetição do registro em 6 dias diferentes, pois apresentava hipoglicemias freqüentemente.

A Tabela 6.2 mostra mais informações sobre os registros realizados, sendo que todos os indivíduos possuíam DM Tipo 1 e nenhuma complicação tardia provocada por esta.

Tabela 6.2 – Dados sobre os indivíduos e seus respectivos registros de EEG. As letras após o número do indivíduo indicam que os registros foram realizados em dias diferentes.

Indivíduo	Intervalo entre registros (dias)	Sexo	Idade (anos)	Tempo de DM (anos)	Frequência das hipoglicemias	Tempo tot. de registro (min.)	GS mínima (mg/dl)	GS máxima (mg/dl)
1_A	1 3 1 142 40	M	39	15	12 / mês	8,5	29,3	122,8
1_B						6,4	48,6	52,7
1_C						6,4	32	86,2
1_D						4,6	33,2	108
1_E						9,9	43	174,2
1_F						2,5	179,2	179,6
2	--	M	35	7	1 / mês	3,5	51,2	80,4
3_A	210	M	64	6	5 / ano	4,3	36,4	108
3_B						7,1	66,63	70
4_A	175	F	37	10	2 / mês	4,6	40,9	105,8
4_B						4,3	75,6	107,1
5	--	M	35	16	< 1 / ano	4,6	34	115
6	--	F	20	11	15 / mês	4,3	45	82,9
7	--	M	23	9	2 / mês	5,3	43	120
8_A	14	F	28	14	2 / mês	7,8	46,7	62,4
8_B						7,1	325	325
Total / média (DP)		5M/3F	35,1 (13,5)	11 (3,7)	4,7 (6,4)			

A derivação utilizada para o registro foi a derivação monopolar C3-A2 (Figura 3.9), que foi escolhida em função dos trabalhos analisados (Seção 4.3). Analisando-se esses trabalhos, pôde-se verificar que as alterações no EEG ocorrem praticamente em todas as derivações. TRIBL et al. (1996) analisaram as alterações do EEG nas diversas regiões cerebrais e verificaram que as derivações, da região centro-temporal até parieto-occipital, mostraram alterações mais significativas durante estados de hipoglicemia. Além disso, procurou-se evitar as derivações frontais devido ao eletrooculograma, as temporais devido às respostas auditivas e as occipitais devido às respostas visuais. Ainda, essa derivação (C3-A2) é um padrão para análise do EEG durante o sono (BENDSTON et al., 1992; SILVA, 1993a), o que possibilita a realização de testes futuros na detecção de hipoglicemia noturna, já que esta é uma complicação séria no tratamento do DM.

Os registros foram realizados estando os indivíduos sentados, imóveis, com os olhos fechados e em estado de relaxamento. Essas condições foram utilizadas para obter-se um sinal relativamente estável e, assim, reduzir a incidência de ruído nos sinais. Foram utilizados eletrodos de prata (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) e pasta eletrolítica Elefix Z-401CE (Nihon Kohden).

A medição do nível de glicose sangüínea foi realizada com medidores de glicose convencionais (glicosímetros), a partir de uma amostra de sangue retirada de um dos dedos. Foi utilizado um aparelho modelo Reflolux S (Boehringer Mannheim - Germany) em alguns registros e um Advantage II (Roche - USA) em outros. Esses aparelhos apresentam um erro médio de aproximadamente 10 % para níveis abaixo de 70 mg/dl (BRUNNER et al., 1998).

Como as medições de glicose não coincidiam exatamente com o horário de registro dos segmentos de 21 s de EEG, realizou-se uma interpolação para obter-se o valor aproximado da glicemia no exato momento do registro. A interpolação utilizada foi a interpolação cúbica segmentada (*cubic splines*). Como exemplo, a Figura 6.19 mostra a curva de glicose obtida, a partir de 10 medições, para um dos registros de EEG.

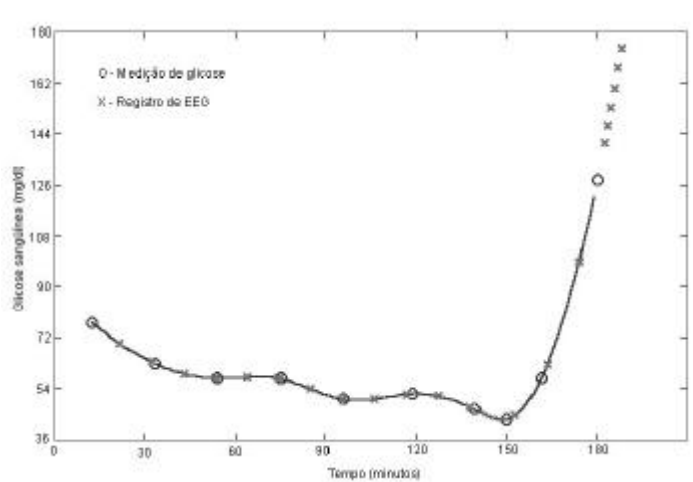


Figura 6.19 – Resultado da interpolação usada para encontrar o valor da glicose sangüínea no exato momento do registro de EEG. Os valores extrapolados (à direita da curva) foram substituídos por valores próximos ao da última medição (aproximadamente 126 mg/dl).

Em relação ao erro da glicemia estimada nos momentos de registro do EEG, pode-se observar duas situações diferentes. Na primeira, onde as medições de glicose foram realizadas a cada 20 minutos e os registros de EEG a cada 10 minutos (sem coincidirem), verifica-se que o intervalo de tempo entre uma medição de glicose e um registro de EEG foi sempre menor que 10 minutos. Nessa situação, de hipoglicemia

espontânea, dificilmente o nível de glicose apresenta variações significativas nos dois sentidos (crescente e decrescente) dentro de um intervalo de tempo de 20 minutos. A variação pode ser elevada, entretanto, só em um sentido. Assim, o valor obtido por interpolação cúbica entre as duas medições certamente apresenta um erro insignificante. Na segunda situação, onde foram realizadas apenas 2 ou 3 medições de glicose, todos os registros de EEG foram realizados imediatamente após as medições da glicose, e coincidiram com estados bem definidos de hipoglicemia e normoglicemia. Além disso, quando a interpolação foi utilizada, as medições de glicose monitoraram uma queda na glicose, até o momento da ingestão de alimentos, e depois um aumento desta; assim, a interpolação apenas aproxima uma curva descendente seguida de uma ascendente. Por esse motivo, julgou-se desnecessário um modelo matemático específico para estimar a glicose nos momentos de registro do EEG. Nos casos onde os níveis de glicose foram obtidos por extrapolação, como, por exemplo, para os segmentos de EEG registrados após 180 minutos na Figura 6.19, os valores extrapolados foram alterados manualmente para valores próximos ao da última medição de glicose. Esse procedimento foi utilizado porque os níveis extrapolados são irreais, devido ao fato de a quantidade de alimento ingerido ser insuficiente para provocar um aumento tão elevado no nível de glicose.

Cabe observar que durante o experimento, sempre se levou em consideração as medições anteriores da série, de forma que uma medição suspeita (muito diferente da medição anterior) foi descartada e refeita. Esse procedimento eliminou erros grosseiros de medição, como aqueles que ocorrem quando a amostra de sangue aplicada na tira reagente é muito pequena.

6.3 Processamento Aplicado aos Sinais de EEG

O processamento aplicado aos sinais de EEG pode ser dividido em duas abordagens. Na primeira, calculou-se os coeficientes de correlação linear entre a potência relativa das faixas delta, teta, alfa e beta do EEG, e o nível da glicose sangüínea, com o objetivo de verificar a viabilidade de detecção de uma hipoglicemia através da potência relativa dessas faixas. Já na segunda abordagem, utilizou-se uma rede neural artificial (RNA) na detecção da hipoglicemia. Nessa abordagem, a RNA classifica o sinal de EEG, a partir da morfologia do seu espectro de frequências. Essas duas abordagens serão vistas com mais detalhes a seguir.

6.3.1 Relação Entre o Nível de Glicose e as Atividades Padrões do EEG

Nessa abordagem, utilizou-se dois métodos de análise espectral para o cálculo das potências relativas de cada faixa, o periodograma de Welch e um modelo auto-regressivo (AR). O objetivo da utilização de dois métodos diferentes, foi obter-se uma comprovação dos resultados. A Figura 6.20 mostra a seqüência de cálculos para encontrar os coeficientes de correlação linear utilizando-se o periodograma de Welch na análise espectral.

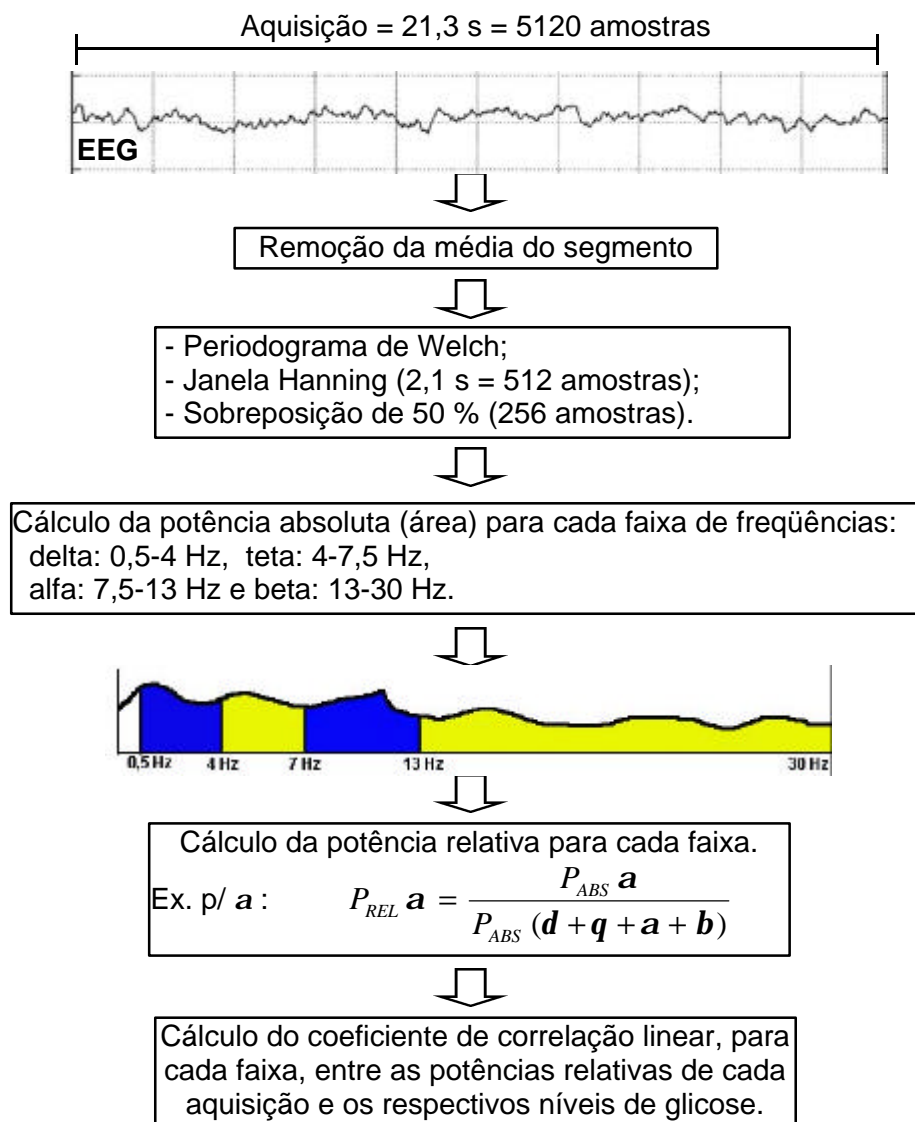


Figura 6.20 – Processamento aplicado ao sinal de EEG para verificar a existência de correlação entre o nível da glicose sanguínea e as potências relativas de cada faixa de freqüência. Nesse processamento, o método de análise espectral utilizado foi o periodograma de Welch.

Utilizou-se uma janela de aproximadamente 2 segundos para que o estimador espectral trabalhasse com pelo menos um ciclo completo da menor freqüência de

interesse (0,5 Hz), sendo que a dimensão exata da janela (2,1 s = 512 amostras) foi selecionada para permitir a utilização do algoritmo da TRF (número de amostras = 2^N), diminuindo assim o tempo de processamento. A utilização de um segmento de EEG de aproximadamente 20 s (20,3 s para acomodar 10 segmentos de 512 amostras) foi baseada no fato de que um segmento, com esta ordem de duração, pode ser considerado representativo do estado do indivíduo, apresentando propriedades invariantes no tempo em 90 % dos casos, nas situações em que o estado comportamental do indivíduo é mantido constante (SILVA, 1993b).

A remoção da média foi utilizada para evitar que o nível contínuo (erros de *offset*) mascarasse componentes de baixa frequência e amplitude pequena (MARPLE, 1987).

Em relação à análise espectral através do periodograma de Welch, utilizou-se uma janela Hanning e 50 % de sobreposição porque estes parâmetros foram sugeridos originalmente por Welch. Com uma sobreposição de 50 %, todas as amostras são utilizadas duas vezes, com exceção das amostras nas extremidades do segmento. Isto tende a equalizar o tratamento da maioria das amostras do sinal, pois uma amostra que é multiplicada por um valor pequeno em uma janela, será multiplicada por um valor elevado na outra janela (MARPLE, 1987).

Optou-se por utilizar potências relativas das faixas de frequência, ao invés de potências absolutas, porque estas últimas dependem de vários fatores, como, por exemplo, a espessura do crânio (SILVA, 1993a).

A Figura 6.21 mostra a seqüência de cálculos para encontrar os coeficientes de correlação linear utilizando-se um modelo AR na análise espectral.

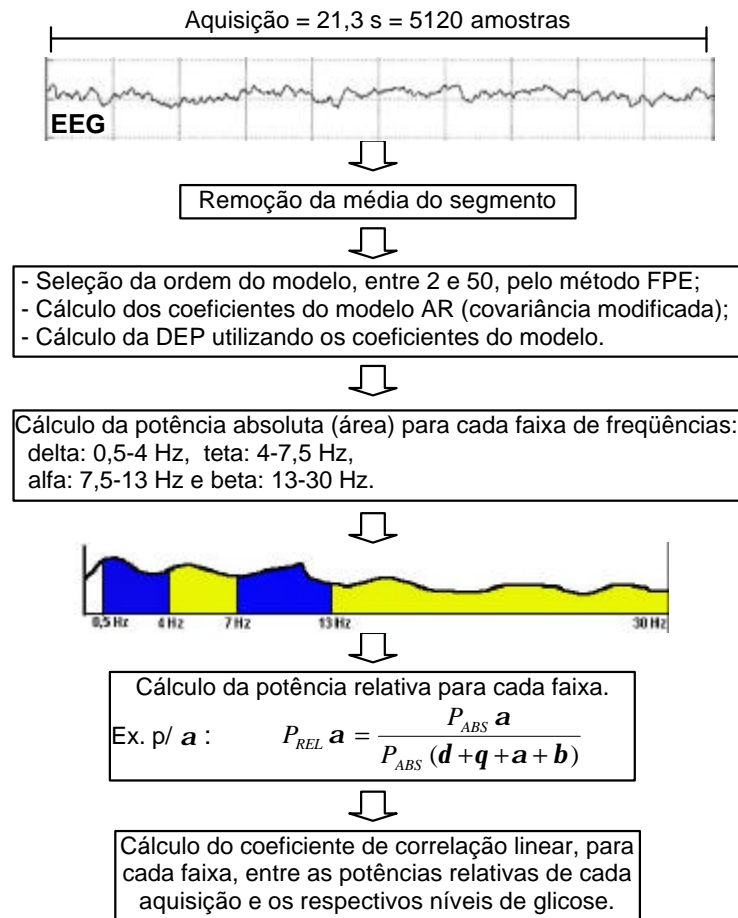


Figura 6.21 - Processamento aplicado ao sinal de EEG para verificar a existência de correlação entre o nível da glicose sanguínea e as potências relativas de cada faixa de frequência. Nesse processamento, a análise espectral utilizou um modelo AR.

6.3.2 Detecção da Hipoglicemia Utilizando uma Rede Neural Artificial

Propôs-se a utilização de redes neurais artificiais para tarefa de classificação (detecção), porque a RNA do tipo Perceptron Multicamadas (*MLP*), por exemplo, quando treinada utilizando-se o algoritmo de poda dos nós (*node-pruning*), realiza todas as etapas necessárias para o reconhecimento de padrões (extração de características, seleção de características e classificação) (JAIN et al., 2000), o que é uma grande vantagem em relação aos outros métodos de classificação citados anteriormente. Na rede *MLP*, as saídas de cada camada intermediária podem ser interpretadas como um conjunto de novas características (extração de características), que são apresentadas à camada de saída para classificação (JAIN et al, 2000; HAYKIN, 2001). Em relação ao algoritmo de poda dos nós, ocorre que a poda de um neurônio de entrada equivale à eliminação da característica correspondente, e assim,

o resultado é a seleção de um conjunto ótimo de características para classificação (JAIN et al., 2000).

Outra motivação, para o uso da *MLP*, é o fato de que uma RNA desse tipo, com duas camadas intermediárias, pode aproximar qualquer função matemática (BRAGA et al., 2000; HAYKIN, 2001; KURI, 2003), lembrando que o treinamento de um classificador corresponde à aproximação de uma função matemática com várias variáveis independentes.

Como entradas da RNA, utilizou-se todas as componentes espectrais, entre 0,5 Hz e 30 Hz (64 entradas), obtidas através da TRF aplicada em segmentos de 2,1 s de EEG (512 amostras). Assim, são realizadas duas extrações de características, uma através da análise espectral e outra pela própria RNA (nas camadas intermediárias). Esse procedimento de apresentar o espectro do sinal para RNA tem sido utilizado em trabalhos envolvendo processamento de sinais (WATT et al., 1992; BELENKY et al., 1994; WATT et al., 1995; PALANIAPPAN et al., 2000). Optou-se por um método de análise em frequência (TRF) porque se pretende, nessa abordagem, detectar mudanças na atividade de fundo do EEG, e não eventos transientes, para os quais seria mais apropriado utilizar um método de análise tempo-frequência, como, por exemplo, transformada de Fourier de curto termo, transformada wavelet e distribuição de Wigner (HLAWATSCH & BOUDREAUX-BARTELS, 1992). Originalmente, propôs-se o uso da TRF devido à facilidade de implementação e menor tempo de processamento exigido, entretanto, também foram realizados testes utilizando-se um modelo AR para obtenção do espectro a ser aplicado à *MLP*.

Estrutura e Treinamento da *MLP*

A seguir, são citados todos os parâmetros selecionados para utilização da rede *MLP*, juntamente com uma breve justificativa, quando pertinente.

- Número de camadas: 4 (totalmente interconectadas), pois como já foi citado, esse número possibilita a aproximação de qualquer função matemática (BRAGA et al., 2000; HAYKIN, 2001). Além disso, nas redes *MLPs* com uma única camada intermediária (3 camadas no total), os neurônios desta tendem a interagir entre si e, em situações complexas, isso torna difícil de melhorar a aproximação em um ponto sem piorá-la em outro (HAYKIN, 2001);

- Número de neurônios da camada de entrada: 64, igual ao número de características extraídas do sinal (64 componentes de frequência);
- Número de neurônios da camada de saída: 2, igual ao número de classes (sem hipoglicemia e com hipoglicemia);
- Número de neurônios das camadas intermediárias: o número de neurônios em cada camada intermediária foi sempre um igual ao outro, e selecionado em função do número de exemplos (espectros com as suas respectivas classes) contidos no conjunto de treinamento. Para os treinamentos em que se dispunha de poucos exemplos, algumas centenas neste caso, utilizou-se uma quantidade de neurônios que proporcionasse um número total de pesos (NTP) conforme a Equação 6.2 (a), sendo esta uma situação limite que deve ser evitada quando se dispõe de um número maior de exemplos (KURI, 2003). Para situações com alguns milhares de exemplos, utilizou-se a Equação 6.2 (b), que, segundo HAYKIN (2001), proporciona um erro de aproximadamente 10 % na generalização.

$$\begin{cases} NTP = \frac{\text{núm.exemplos de trein.}}{2}, & \text{quantidade pequena de exemplos (a)} \\ NTP = \frac{\text{núm.exemplos de trein.}}{10}, & \text{quantidade grande de exemplos (b)} \end{cases} \quad (6.2)$$

Cabe observar que essas regras contribuem para evitar o excesso de ajuste e são empíricas, pois a adequação do tamanho da amostra de treinamento permanece uma área de pesquisa em aberto (HAYKIN, 2001). O número em cada camada ficou entre 2 e 9 neurônios;

- Função de ativação: logística em toda RNA;
- Neurônios de *bias*: todos iguais a 1;
- Algoritmo de treinamento: *retropropagação* com momento;
- Ordem de apresentação dos exemplos: aleatória;
- Modo de treinamento: seqüencial, pois com uma apresentação aleatória e com o ajuste dos pesos de exemplo em exemplo, a busca dos pesos se torna de natureza estocástica, o que torna menos provável que o algoritmo fique preso em um mínimo local (HAYKIN, 2001);
- Taxa de aprendizagem (h): foi selecionada conforme a seguinte equação, $0 < h < (0,2 / \text{núm.neurônios camada precedente})$ (KURI, 2003);
- Constante de momento: foi selecionada entre 0,7 e 0,9 (KURI, 2003);

- Inicialização dos pesos: aleatória entre -1 e $+1$, pois essa faixa proporcionou uma diminuição mais rápida nos erros (treinamento e teste) que a faixa $-0,1$ a $+0,1$ (geralmente utilizada);
- Parada do treinamento: 4000 ou 5000 épocas, pois em torno desse valor, o erro para o conjunto de teste torna-se constante (decréscimo insignificante), para os dados sob análise.

O diagrama da Figura 6.22 ilustra o processamento aplicado ao sinal de EEG (21,3 s) na obtenção dos exemplos para treinamento e teste da RNA.

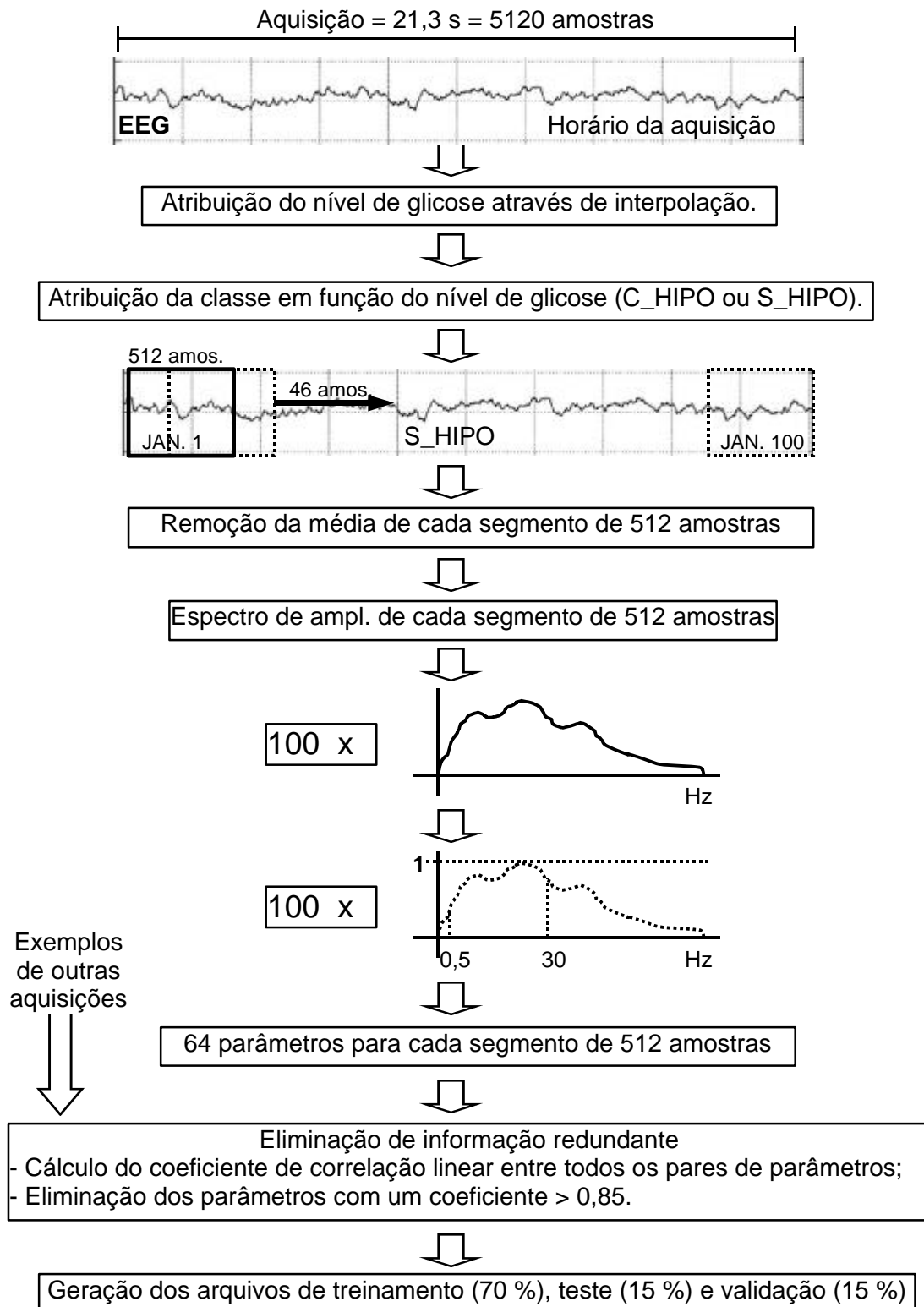


Figura 6.22 – Processamento aplicado para obtenção dos exemplos dos conjuntos de treinamento, teste e validação. Cada segmento de 21,3 s é dividido em 100 segmentos sobrepostos de 2,1 s, cujos espectros são obtidos através da TRF. Cada exemplo é constituído de 64 valores (componentes de frequência) de entrada (variando entre 0 e 1) e dois valores binários de saída, indicando a classe à qual o segmento de EEG (com 512 amostras) pertence.

A classificação prévia de cada aquisição (anterior ao treinamento), nas classes reais (S_HIPO ou C_HIPO), utilizou limiares de 49 mg/dl e 60 mg/dl. Assim, as aquisições de EEG, registradas durante um nível de glicose maior que 60 mg/dl, foram rotuladas como S_HIPO (sem hipoglicemia), e as registradas para um nível menor ou igual a 49 mg/dl foram rotuladas como C_HIPO (com hipoglicemia). As aquisições registradas com uma glicemia dentro da faixa de exclusão (49 – 60 mg /dl) foram eliminadas, o que evita uma classificação incorreta considerando-se um erro de $\pm 10\%$ na medição do nível de glicose, pois 49 mais 10 % é aproximadamente igual a 60 menos 10 %. Em alguns testes, não se utilizou a faixa de exclusão, e o limiar de separação das duas classes foi selecionado em função do número de aquisições, sendo sempre próximo de 60 mg/dl.

A utilização de segmentos de 2,1 s (512 amostras), com uma sobreposição de 91 %, foi um artifício utilizado para aumentar o número de exemplos, já que não se dispunha de registros extensos (máximo de aproximadamente 15 minutos de EEG). Em testes preliminares, observou-se que a utilização da análise espectral baseada no modelo AR, provocava uma correlação linear elevada entre todos os parâmetros extraídos, chegando a restar apenas 1 (dos 64 parâmetros) após a eliminação das informações redundantes. Já com a TRF, em nenhuma situação ocorreu a eliminação de 1 parâmetro, mesmo com a sobreposição de 91 %. Isso ocorreu, provavelmente, em função da elevada variância que a TRF apresenta de segmento para segmento, o que é tido como uma desvantagem na sua utilização. Entretanto, a utilização da TRF é possível porque uma das propriedades das RNAs é a imunidade ao ruído (BRAGA, 2000; HAYKIN, 2001), e o resultado da TRF poderia ser visto como o espectro real do sinal adicionado de ruído. Assim, optou-se por utilizar a TRF e deixar a RNA separar a informação importante do ruído.

A seleção dos exemplos a serem colocados nos arquivos de treinamento, teste e validação foi realizada aleatoriamente, porém, sempre evitando que exemplos oriundos de uma mesma aquisição fizessem parte do arquivo de treinamento e do arquivo de teste ou validação. Por exemplo, os exemplos com a classe C_HIPO contidos no arquivo de treinamento são obtidos de certas aquisições e os exemplos dessa mesma classe contidos nos arquivos de teste e validação são obtidos de outras aquisições, ocorrendo a mesma coisa para os exemplos com a classe S_HIPO. Cabe observar que os arquivos de treinamento e teste possuem as entradas e saídas para a RNA, e o arquivo de validação possui apenas as entradas, cabendo à RNA obter as

saídas. Além disso, os três arquivos possuem um número igual de exemplos para cada classe, conforme recomendam BRAGA et al. (2000).

Para o indivíduo que permitiu o registro de EEG em dias diferentes, realizou-se a verificação do desempenho da RNA, utilizando-se um registro obtido em um dia diferente daqueles usados para o treinamento. Nesse caso, são classificados segmentos de 21,3 s (aquisições) e não segmentos de 2,1 s. A classe atribuída a uma aquisição corresponde à classe com maior ocorrência, na classificação, dos 100 segmentos sobrepostos de 2,1 s, realizada pela RNA. Utilizou-se esse mesmo procedimento para verificar a classificação de uma RNA treinada e validada com registros de indivíduos diferentes. A Figura 6.23 exemplifica esse procedimento de classificação usando dois segmentos de EEG retirados do registro 1_C, sendo que a MLP foi treinada com o registro 1_D.

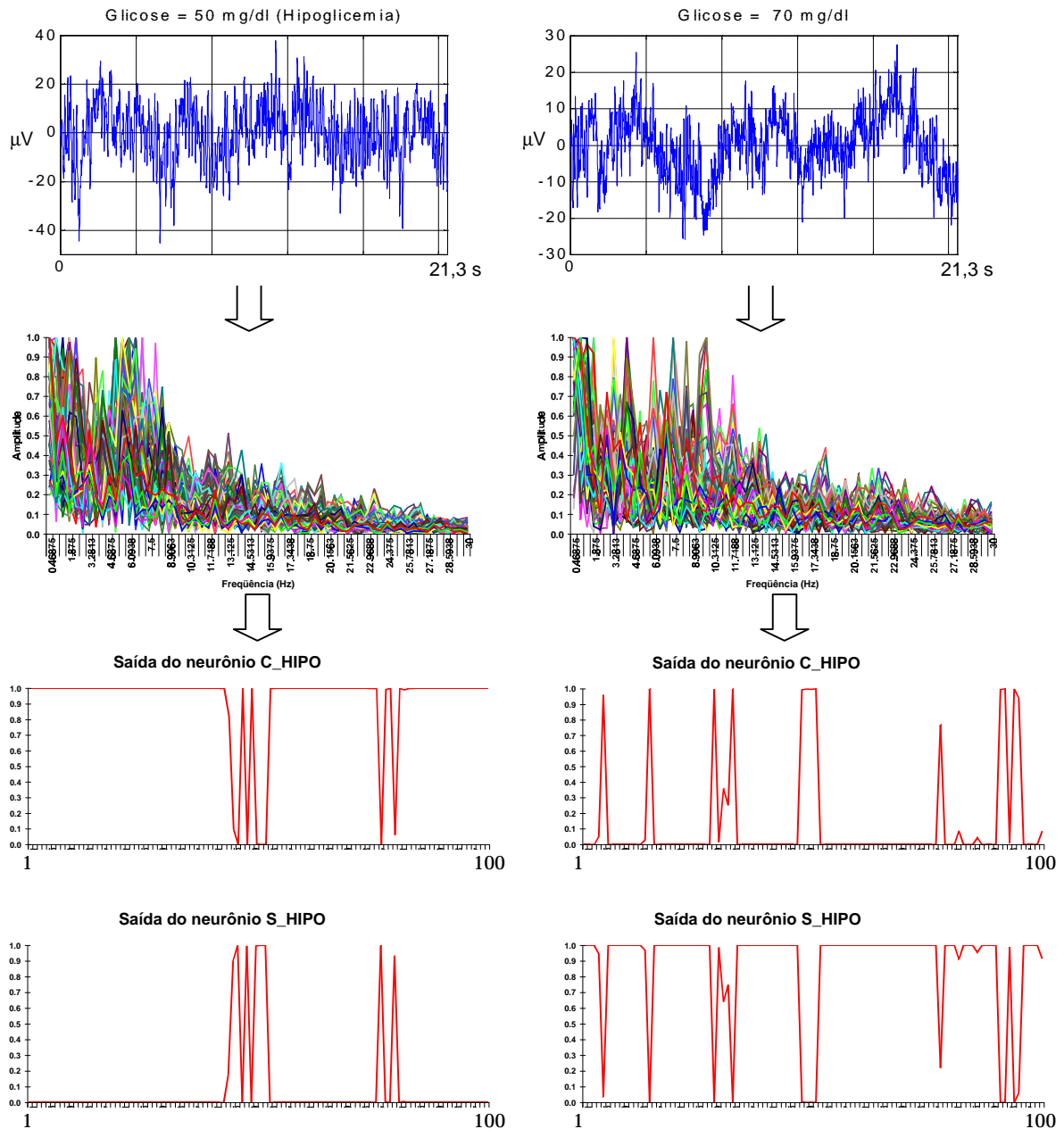


Figura 6.23 - Aplicação do método proposto em sinais reais. Nessa figura, pode-se ver os 100 espectros (0,5 Hz a 30 Hz) obtidos de cada sinal, que são aplicados na MLP. Para o sinal registrado durante a hipoglicemia, a saída do neurônio C_HIPO foi maior que a saída do neurônio S_HIPO para 92 espectros, indicando que a classe do sinal é C_HIPO. Por outro lado, para o sinal registrado sem hipoglicemia, a saída do neurônio S_HIPO foi maior que a saída do neurônio C_HIPO para 87 espectros, indicando que a classe do sinal é S_HIPO.

Todo o processamento utilizado nessa seção (Seção 6.3), com exceção da RNA, foi implementado através de um programa desenvolvido no Matlab (MathWorks Inc. – Natick - USA). Esse programa possui uma interface gráfica para o usuário (Figura 6.24) e possibilita outras funções a mais, como, por exemplo, concatenar registros de EEG.

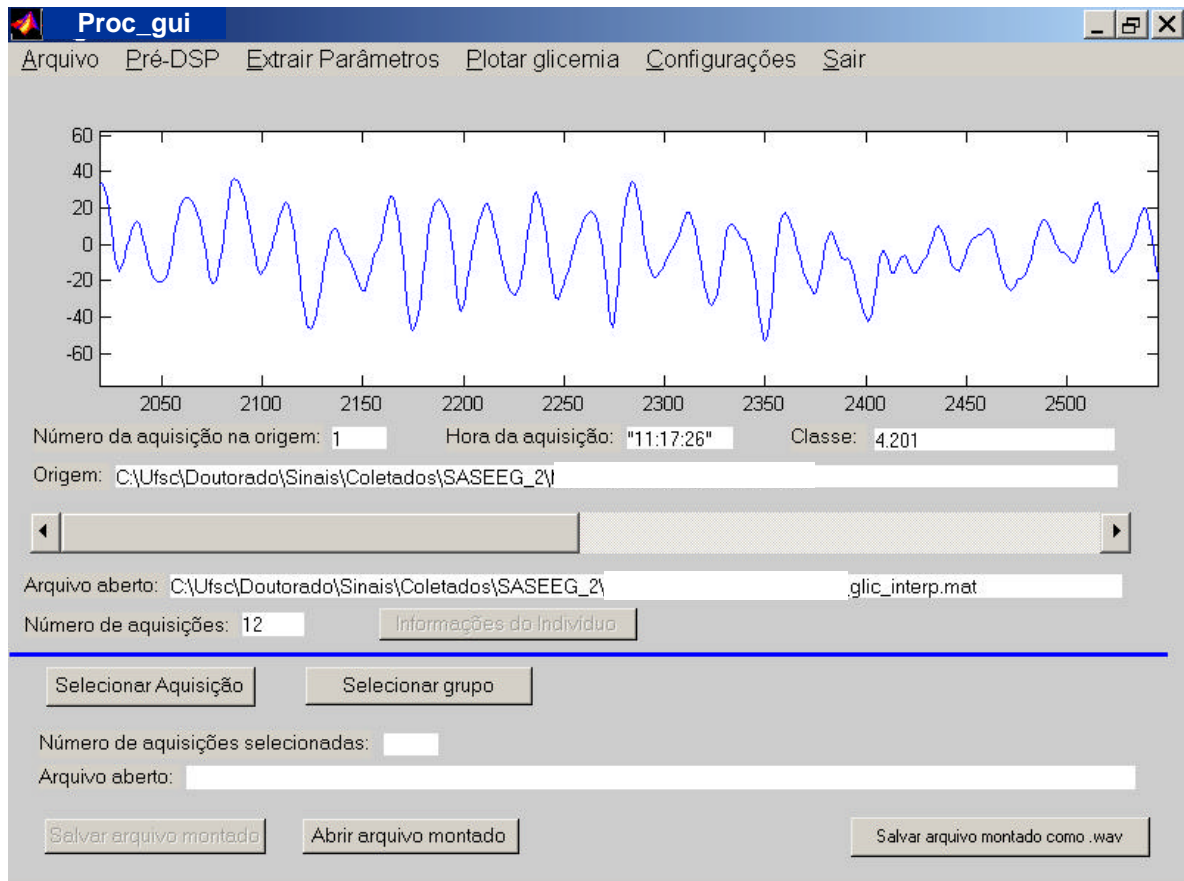


Figura 6.24 – Interface gráfica do programa desenvolvido no Matlab para realizar o processamento dos sinais de EEG, gerar os arquivos para a RNA e verificar a classificação desta.

Para o treinamento e validação da RNA, utilizou-se um aplicativo específico, sendo que o programa de processamento salva os arquivos de treinamento, teste e validação em um formato compatível. Após o treinamento e validação da RNA, o programa de processamento lê o arquivo com a classificação realizada pela RNA e verifica o desempenho desta.

Cabe observar também, que os algoritmos da Figura 6.20 e da Figura 6.22 foram testados com sinais senoidais e ruído branco, com o intuito de verificar-se o perfeito funcionamento.

7. RESULTADOS E TESTES

Esse capítulo mostra os resultados obtidos na utilização da metodologia de processamento proposta, iniciando com a verificação da existência de relação linear entre as potências das faixas do EEG e o nível de glicose, e prosseguindo com os resultados da classificação utilizando a *MLP*.

Na verificação dos coeficientes de correlação linear, entre a potência relativa das faixas delta, teta, alfa e beta do EEG, e o nível da glicose sanguínea, foram obtidos os seguintes resultados (Tabela 7.1). Cabe observar que os registros onde ocorreu uma variação muito pequena no nível de glicose (1_B, 1_F, 3_B e 8_B), menor que 15 mg/dl, não foram utilizados.

Tabela 7.1 – Coeficientes de correlação linear (CCLs) entre a potência relativa (PR), de cada faixa do EEG (delta, teta, alfa ou beta), e o nível de glicose. O valor de N corresponde ao número de segmentos de EEG (21,3 s) utilizados. O coeficiente de assimetria (CA), para a seqüência de valores da potência relativa, refere-se à faixa que apresentou o maior coeficiente de correlação linear.

Registro	N	Glicose	Usando o Periodograma de Welch					Usando o modelo AR				
		CA	PR	CCL				PR	CCL			
			CA	Delta	Teta	Alfa	Beta	CA	Delta	Teta	Alfa	Beta
1_A	24	0,99	0,79(α)	0,30	-0,35	-0,36	0,22	0,31(θ)	0,32	-0,38	-0,37	0,13
1_B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1_C	18	-0,15	0,68(β)	0,17	-0,44	-0,11	0,79	0,44(β)	0,02	-0,44	0,19	0,84
1_D	13	0,31	0,59(β)	-0,01	-0,53	0,42	0,79	0,2(β)	-0,16	-0,58	0,59	0,87
1_E	28	1,26	0,72(θ)	0,51	-0,52	-0,37	-0,14	0,33(δ)	0,56	-0,54	-0,33	-0,1
1_F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	10	0,1	-0,64(α)	-0,38	-0,02	0,55	0,21	-0,39(α)	-0,46	-0,06	0,62	0,24
3_A	12	0	-0,04(δ)	-0,78	0,71	0,59	0,73	-0,17(δ)	-0,58	0,46	0,43	0,49
3_B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4_A	13	-0,15	0,12(θ)	0,28	0,45	-0,36	-0,26	0,45(θ)	0,2	0,54	-0,33	-0,14
4_B	12	-0,04	0,16(α)	0,57	0	-0,58	-0,52	-0,09(α)	0,5	0,24	-0,51	-0,5
5	13	-0,15	0,22(θ)	-0,5	0,74	0,2	0,56	0,15(θ)	-0,09	0,54	-0,42	0,36
6	12	-0,43	0,45(θ)	-0,37	-0,8	0,74	0,29	0,41(θ)	-0,49	-0,82	0,79	0,37
7	15	-0,41	2,1(δ)	-0,67	0,64	0,49	0,59	1,05(δ)	-0,81	0,77	0,59	0,64
8_A	22	-0,39	-0,2(α)	0,18	0,28	-0,31	-0,03	0,34(θ)	0,15	0,46	-0,33	-0,03
8_B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

O coeficiente de assimetria foi calculado com o objetivo de verificar se a análise de correlação, usando o coeficiente de correlação linear de Pearson, é válida. Esse tipo

de análise fica comprometido se os dados de alguma das variáveis em estudo (nível de glicemia ou potência relativa neste caso) apresentam uma distribuição muito assimétrica. Em distribuições perfeitamente simétricas, o coeficiente de assimetria é igual a zero. Valores superiores a 1 e inferiores a -1 indicam uma cauda mais longa para o lado direito e para o lado esquerdo, respectivamente (BARBETTA, 2002). Analisando-se a Tabela 7.1, verifica-se que os registros 1_E e 7 podem ter a análise de correlação comprometida.

A Tabela 7.2 mostra somente os maiores coeficientes de correlação linear contidos na Tabela 7.1, juntamente com a respectiva faixa de freqüências e com o resultado do teste de hipótese (teste t). Este teste foi usado para verificar se existe correlação linear significativa, entre a potência relativa e o nível de glicose, em um nível de significância de 0,05.

Tabela 7.2 – Valores máximos dos coeficientes de correlação linear (CCL) da tabela anterior, juntamente com a respectiva faixa de freqüência, e resultado do teste de hipótese realizado para verificar se existe evidência de uma associação significativa dentro da população, entre a glicose e a potência relativa dessa faixa. Utilizou-se um nível de significância de 0,05.

Registro	Usando o periodograma de Welch		Usando o modelo AR	
	CCL (faixa)	Existe associação significativa? ($\alpha=0,05$)	CCL (faixa)	Existe associação Significativa? ($\alpha=0,05$)
1_A	-0,36 (Alfa)	Não	-0,38 (Teta)	Não
1_B	-	-	-	-
1_C	0,79 (Beta)	Sim	0,84 (Beta)	Sim
1_D	0,79 (Beta)	Sim	0,87 (Beta)	Sim
1_E	-0,52 (Teta)	Sim	0,56 (Delta)	Sim
1_F	-	-	-	-
2	0,55 (Alfa)	Não	0,62 (Alfa)	Não
3_A	-0,78 (Delta)	Sim	-0,58 (Delta)	Sim
3_B	-	-	-	-
4_A	0,45 (Teta)	Não	0,54 (Teta)	Não
4_B	-0,58 (Alfa)	Sim	-0,51 (Alfa)	Não
5	0,74 (Teta)	Sim	0,54 (Teta)	Não
6	-0,8 (Teta)	Sim	-0,82 (Teta)	Sim
7	-0,67 (Delta)	Sim	-0,81 (Delta)	Sim
8_A	-0,31 (Alfa)	Não	0,46 (Teta)	Sim
8_B	-	-	-	-

OBS: O registro 7, devido a uma grande flutuação da linha base, recebeu processamento para remover tendências lineares e filtragem digital passa-faixa (0,5-30 Hz) Butterworth de ordem 10.

A Tabela 7.3 mostra os resultados obtidos na classificação do arquivo de validação, utilizando a *MLP* treinada, para cada registro em particular. Alguns registros não foram utilizados porque apresentam nenhuma ou poucas aquisições de uma das classes (“com hipoglicemia” ou “sem hipoglicemia”), sendo que estas foram predeterminadas (treinamento supervisionado) utilizando-se o limiar mostrado na tabela.

Tabela 7.3 – Resultados percentuais (melhor de 3 treinamentos) da classificação de segmentos de 2,1 s de EEG contidos no arquivo de validação. O treinamento foi encerrado depois de 5000 épocas. Cabe lembrar que cada segmento de 2,1 s de EEG é representado por um conjunto de 64 valores (componentes de frequência de 0,5 Hz a 30 Hz).

Registro	Limiar (mg/dl)	Segmentos para treinamento	Segmentos para validação	VP	VN	FP	FN	Taxa de acerto	Falsos positivos	Falsos negativos	Sensibilidade	V.P.P	Especificidade	V.P.N.
1_A	60	800	172	76	50	36	10	73,3%	20,9%	5,8%	88,4%	67,9%	58,1%	83,3%
1_B	60	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1_C	60	1200	258	119	121	8	10	93%	3,1%	3,9%	92,3%	93,7%	93,8%	92,4%
1_D	60	800	172	64	66	20	22	75,6%	11,6%	12,8%	74,4%	76,2%	76,7%	75%
1_E	60	1400	300	106	113	37	44	73%	12,3%	14,7%	70,7%	74,1%	75,3%	72%
1_F	60	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	60,5	600	100	24	29	21	26	53%	21%	26%	48%	53,3%	58%	52,7%
3_A	60	800	172	73	59	27	13	76,7%	15,7%	7,6%	84,9%	73%	68,6%	81,9%
3_B	60	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4_A	60	800	172	54	44	42	32	57%	24,4%	18,6%	62,8%	56,3%	51,2%	57,9%
4_B	60	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	60	800	172	70	63	23	16	77,3%	13,4%	9,3%	81,4%	75,3%	73,3%	79,8%
6	60	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	60	800	172	54	63	23	32	68%	13,4%	18,6%	62,8%	70,1%	73,3%	66,3%
8_A	56	1600	300	67	103	47	83	56,7%	15,7%	27,7%	44,7%	58,8%	68,7%	55,4%
8_B	60	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total				707	711	284	288	71,3%	14,3%	14,4%	71,1%	71,3%	71,5%	71,2%

Para exemplificar, a Figura 7.1 mostra o gráfico dos erros, no início do treinamento da *MLP*, para os exemplos de treinamento e teste do registro 1_C.

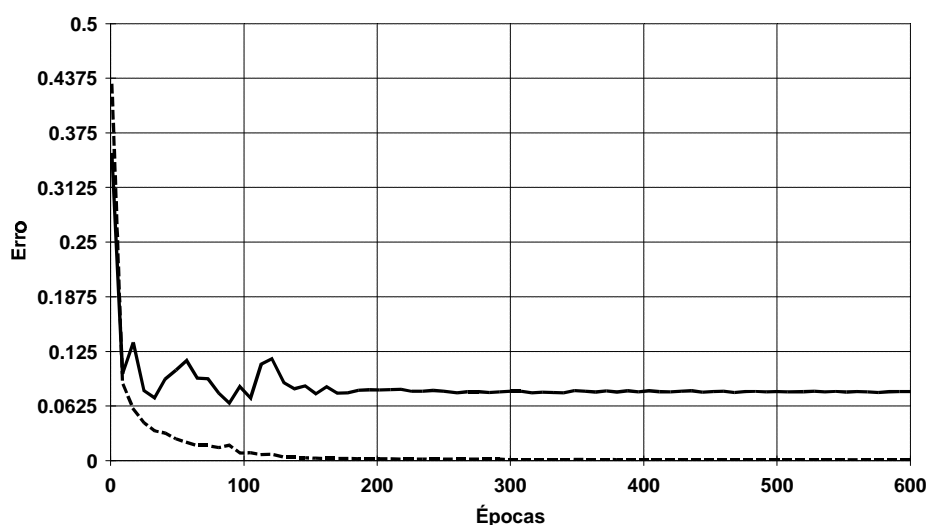


Figura 7.1 – Gráfico do erro médio quadrático para o conjunto de treinamento (linha tracejada) e para o conjunto de teste (linha sólida).

A Tabela 7.4 mostra os resultados da classificação para os registros que apresentaram pouca ou nenhuma variação no nível de glicose, servindo assim como um grupo de controle.

Tabela 7.4 - Resultados percentuais (melhor de 3 treinamentos) da classificação de segmentos de 2,1 s de EEG, contidos no arquivo de validação, para os sinais que apresentaram pouca ou nenhuma variação no nível de glicose. O treinamento foi encerrado depois de 5000 épocas. Alguns registros tiveram o nível de glicose (associado a cada aquisição de EEG) modificado manualmente em metade das aquisições, para simular a existência das duas classes.

Registro	Limiar (mg/dl)	Segmentos para treinamento	Segmentos para validação	VP	VN	FP	FN	Taxa de acerto	Falsos positivos	Falsos negativos	Sensibilidade	V.P.P	Especificidade	V.P.N.
1_B	50,3	1200	258	58	81	48	71	53,9%	18,6%	27,5%	45%	54,7%	62,8%	53,3%
1_F	179,5	400	86	19	18	25	24	43%	29,1%	27,9%	44,2%	43,2%	41,9%	42,9%
3_B	68,8	1400	300	98	80	70	52	59,3%	23,3%	17,3%	65,3%	58,3%	53,3%	60,6%
4_B	91,9	800	172	57	44	42	29	58,7%	24,4%	16,9%	66,3%	57,6%	51,2%	60,3%
8_B	60	1400	300	86	96	54	64	60,7%	18%	21,3%	57,3%	61,4%	64%	60%
Total				318	319	239	240	57%	21,5%	21,5%	57%	57,1%	57%	57%

Para testar a hipótese de que a taxa de acerto é maior para os registros da Tabela 7.3 (Grupo 2), em relação aos registros da Tabela 7.4 (Grupo 1 ou de controle), utilizou-se o teste de soma de classificações de Wilcoxon (LEVINE et al., 2000), que é

um teste não-paramétrico adequado para pequenas amostras e que dispensa o pressuposto da normalidade. A hipótese nula é que a mediana (da taxa de acerto) do Grupo 1 (Tabela 7.4) é maior ou igual à mediana do Grupo 2 (Tabela 7.3) ($H_0: M_1 \geq M_2$) e a hipótese alternativa é que a mediana do Grupo 2 é maior que a do Grupo 1 ($H_1: M_1 < M_2$). Para um nível de significância (α) de 0,05, a hipótese nula é rejeitada, o que mostra evidências de uma taxa de acerto maior para o Grupo 2 (Tabela 7.3).

A Tabela 7.5 mostra os resultados da classificação utilizando a *MLP*, para um mesmo indivíduo, usando um registro para o treinamento e outros registros (realizados em dias diferentes) para a validação. Cabe lembrar que agora, cada aquisição (segmento de 21,3 s) tem sua classe definida em função da classificação, realizada pela *MLP*, dos 100 segmentos sobrepostos de 2,1 s, sendo que a classe com maior ocorrência é atribuída à aquisição. Os registros que apresentam sinais só de uma classe (1_B, 1_F, 3_B, 4_B e 8_B), considerando um limiar de 60 mg/dl, não foram utilizados para o treinamento. Os registros 2 e 8_A também não foram utilizados porque apresentam poucos sinais de uma das classes.

Tabela 7.5 – Resultados na classificação de segmentos de 21,3 s de EEG (aquisições), usando a MLP, para um mesmo indivíduo. A classificação prévia usando o nível de glicose, nas classes com hipoglicemia (ch) e sem hipoglicemia (sh), utilizou um limiar igual a 60 mg/dl.

Treinamento	Validação	Aquisições para validação	VP	VN	FP	FN	Taxa de acerto	Falsos positivos	Falsos negativos	Sensibilidade	V.P.P	Especificidade	V.P.N.
1_A	1_B	18ch 0sh	17	0	0	1	94,4%	-	5,6%	94,4%	-	-	-
	1_C	9ch 9sh	9	8	1	0	94,4%	5,6%	0%	100%	90%	88,9%	100%
	1_D	7ch 6sh	7	1	5	0	61,5%	38,5%	0%	100%	58,3%	16,7%	100%
	1_E	18ch 10sh	18	1	9	0	67,9%	32,1%	0%	100%	66,7%	10%	100%
	1_F	0ch 6sh	0	2	4	0	33,3%	66,7%	-	-	-	33,3%	-
1_C	1_A	18ch 6sh	9	6	0	9	62,5%	0%	37,5%	50%	100%	100%	40%
	1_B	18ch 0sh	3	0	0	15	16,7%	-	83,3%	16,7%	-	-	-
	1_D	7ch 6sh	7	6	0	0	100%	0%	0%	100%	100%	100%	100%
	1_E	18ch 10sh	15	10	0	3	89,3%	0%	10,7%	83,3%	100%	100%	76,9%
	1_F	0ch 6sh	0	6	0	0	100%	0%	-	-	-	100%	-
1_D	1_A	18ch 6sh	6	6	0	12	50%	0%	50%	33,3%	100%	100%	33,3%
	1_B	18ch 0sh	4	0	0	14	22,2%	-	77,8%	22,2%	-	-	-
	1_C	9ch 9sh	9	9	0	0	100%	0%	0%	100%	100%	100%	100%
	1_E	18ch 10sh	14	9	1	4	82,1%	3,6%	14,3%	77,8%	93,3%	90%	69,2%
	1_F	0ch 6sh	0	6	0	0	100%	0,0%	-	-	-	100%	-
1_E	1_A	18ch 6sh	6	6	0	12	50%	0%	50%	33,3%	100%	100%	33,3%
	1_B	18ch 0sh	5	0	0	13	27,8%	-	72,2%	27,8%	-	-	-
	1_C	9ch 9sh	9	9	0	0	100%	0%	0%	100%	100%	100%	100%
	1_D	7ch 6sh	7	5	1	0	92,3%	7,7%	0%	100%	87,5%	83,3%	100%
	1_F	0ch 6sh	0	5	1	0	83,3%	16,7%	-	-	-	83,3%	-
3_A	3_B	0ch 20sh	0	12	8	0	60%	40%	-	-	-	60%	-
4_A	4_B	0ch 12sh	0	9	3	0	75%	25%	-	-	-	75%	-
Total			145	116	33	83	69,2%	8,8%	22,0%	63,6%	81,5%	77,9%	58,3%

A Tabela 7.6 mostra os resultados, para um mesmo indivíduo, quando o treinamento foi realizado com todos os registros, com exceção de um, que foi usado na verificação do desempenho. Os registros 1_B e 1_F não foram usados porque apresentam apenas uma classe. A maior quantidade de dados, para o treinamento, possibilitou uma atribuição prévia da classe usando os limiares 49 mg/dl e 60 mg/dl, sendo eliminadas as aquisições com níveis de glicose dentro deste intervalo. Esse procedimento objetivou minimizar a influência da incerteza de medição do medidor de glicose. Nesse experimento, o número de parâmetros livres da MLP (pesos) foi sempre igual a 1/10 do número de exemplos contidos no arquivo de treinamento.

Tabela 7.6 - Resultados na classificação de segmentos de 21,3 s de EEG (aquisições), usando a MLP e mantendo um registro fora do treinamento, para um mesmo indivíduo. A classificação prévia, usando o nível de glicose, utilizou limiares de 49 mg/dl e 60 mg/dl. O treinamento foi terminado depois de 4000 épocas.

Treinamento	Validação	Aquisições para validação	VP	VN	FP	FN	Taxa de acerto	Falsos positivos	Falsos negativos	Sensibilidade	V.P.P	Especificidade	V.P.N.
1_A_C_D_X 3000 exemp.	1_E	9ch 10sh	9	5	5	0	73,7%	26,3%	0%	100%	64,3%	50%	100%
1_A_C_X_E 3400 exemp.	1_D	7ch 6sh	7	6	0	0	100%	0%	0%	100%	100%	100%	100%
1_A_X_D_E 3000 exemp.	1_C	6ch 9sh	6	9	0	0	100%	0%	0%	100%	100%	100%	100%
1_X_C_D_E 3000 exemp.	1_A	14ch 6sh	6	6	0	8	60%	0%	40%	42,9%	100%	100%	42,9%
Total			28	26	5	8	80,6%	7,5%	11,9%	77,8%	84,8%	83,9%	76,5%

A Tabela 7.7 mostra os resultados obtidos quando a MLP foi treinada com os registros de vários indivíduos diferentes, e validada com o registro de um outro indivíduo. O treinamento foi terminado após 5000 épocas.

Tabela 7.7 - Resultados na classificação de segmentos de 21,3 s de EEG (aquisições), usando a MLP. A classificação prévia, usando o nível de glicose, utilizou limiares de 49 mg/dl e 60 mg/dl.

Treinamento	Validação	Aquisições para validação	VP	VN	FP	FN	Taxa de acerto	Falsos positivos	Falsos negativos	Sensibilidade	V.P.P	Especificidade	V.P.N.
1_C, 3_A, 4_A, 5, 6 menos o registro da validação. (2600-3400 exemplos)	6	1ch 11sh	1	0	11	0	8,3%	91,7%	0%	100%	8,3%	0%	
	5	6ch 7sh	5	2	5	1	53,8%	38,5%	7,7%	83,3%	50%	28,6%	66,7%
	4_A	6ch 7sh	1	6	1	5	53,8%	7,7%	38,5%	16,7%	50%	85,7%	54,5%
	3_A	6ch 6sh	6	5	1	0	91,7%	8,3%	0%	100%	85,7%	83,3%	100%
	1_C	6ch 9sh	6	0	9	0	40%	60%	0%	100%	40%	0%	
Total			19	13	27	6	49,2%	41,6%	9,2%	76%	41,3%	32,5%	68,4%

Para verificar o desempenho do método de detecção proposto, em tempo real no indivíduo 1, desenvolveu-se um programa em “C” para o *Palmtop* PC, que realiza todo o processamento antes realizado no *desktop* PC. Esse programa lê o arquivo de pesos, gerado no *desktop* PC e transferido para o *Palmtop* PC, que contém os pesos da MLP obtidos no processo de treinamento. Para o treinamento da MLP, utilizou-se os registros 1_A, 1_C, 1_D e 1_E e 4000 épocas de treinamento. A Figura 7.2 mostra o fluxograma desse programa.

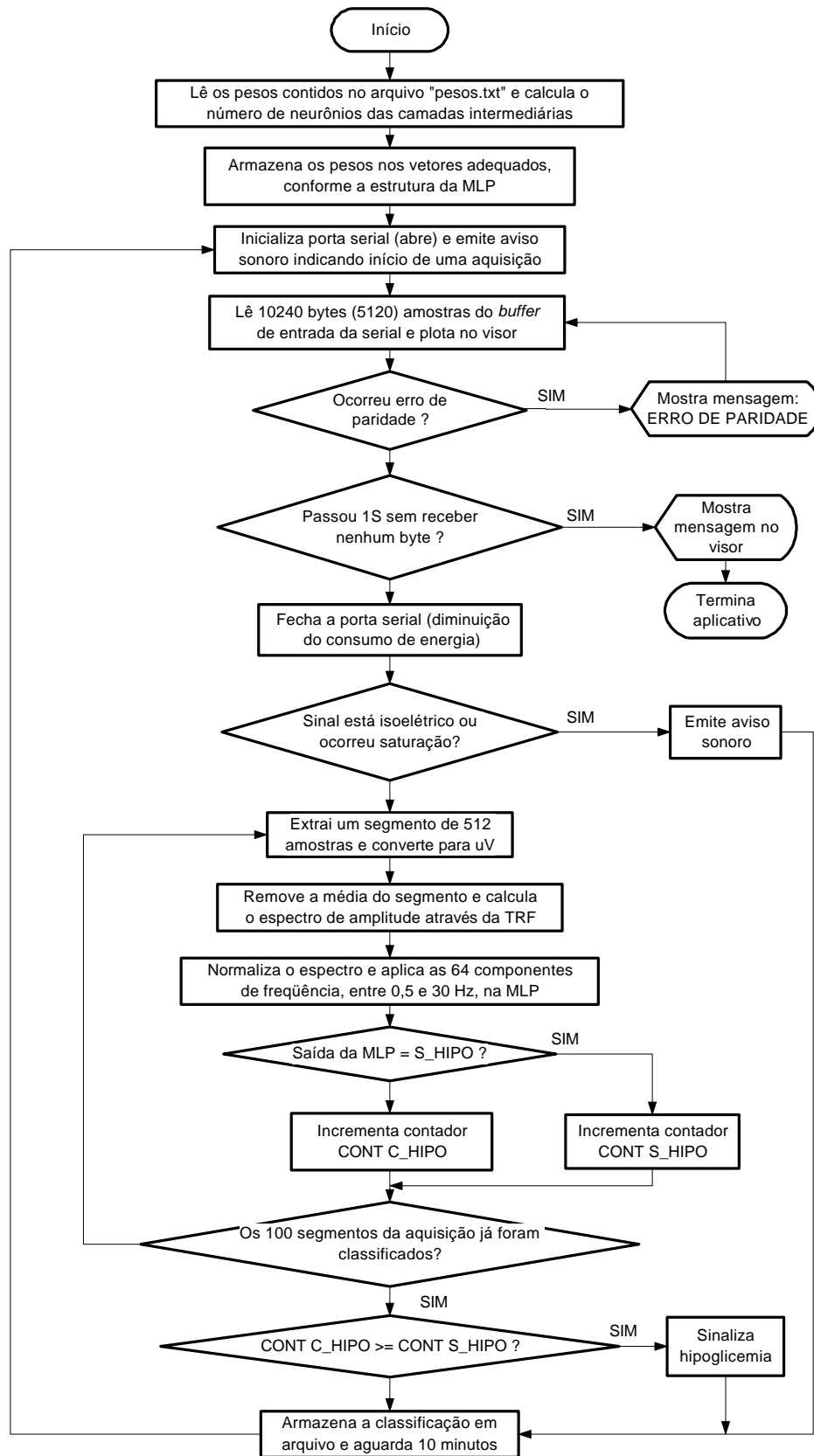


Figura 7.2 – Fluxograma resumido do programa desenvolvido, em C, para o *Palmtop* PC detectar estados de hipoglicemia em tempo real. Esse programa calcula 100 TRFs em aproximadamente 30 s.

Os resultados obtidos, para esses testes, aparecem na Tabela 7.8.

Tabela 7.8 – Resultados percentuais obtidos na detecção de hipoglicemia em tempo real, utilizando-se a metodologia proposta, para o indivíduo 1. A MLP foi treinada com os registros 1_A, 1_C, 1_D e 1_E. Esses dois testes foram realizados aproximadamente 176 dias após a obtenção do registro 1_A e 29 dias do registro 1_E.

Número de aquisições	GS no início do teste (mg / dl)	GS no final do teste (mg / dl)	Duração (minutos)	VP	VN	FP	FN	Taxa de acerto	Falsos positivos	Falsos negativos	Sensibilidade	V.P.P.	Especificidade	V.P.N.
10ch	41,4	36	20	10	-	-	0	100%	-	0%	100%	-	-	-
6ch 10sh	39,6	120,6	99	6	6	4	0	75%	25%	0%	100%	60%	60%	100%
Total				16	6	4	0	84,6%	15,4%	0%	100%	80%	60%	100%

Em função dos resultados da Tabela 7.8, que apresentaram uma incidência de falso-positivos relativamente alta (15,4 %), procurou-se uma nova regra para classificar as aquisições de 21,3 s. Essa regra consiste na forma de selecionar os limiares para classificação das aquisições. Assim, uma aquisição (21,3 s de EEG) será classificada como S_HIPO se o número de ocorrências da classe S_HIPO, na classificação dos segmentos (2,1 s) sobrepostos, for superior a um valor limiar (LIM_S_HIPO). Da mesma forma, uma aquisição será classificada como C_HIPO se o número de ocorrências da classe C_HIPO for superior a um valor limiar (LIM_C_HIPO). Se nenhuma dessas condições ocorrer, a aquisição é classificada com o rótulo INCERTEZA.

O procedimento para determinar a regra foi o seguinte:

1 – Treinamento da MLP com os registros 1_A, 1_C e 1_D (o registro 1_E foi mantido fora do treinamento), conforme a Tabela 7.6;

2 – Classificação dos registros usados no treinamento;

3 – Para as aquisições com a classe real C_HIPO classificadas corretamente (VP), calculou-se a média (MED_{C_HIPO}) e o desvio padrão (DP_{C_HIPO}) da ocorrência da classe C_HIPO, na classificação dos 100 segmentos sobrepostos obtidos de cada aquisição;

4 – Da mesma forma, para as aquisições com a classe real S_HIPO classificadas corretamente (VN), calculou-se a média (MED_{S_HIPO}) e o desvio padrão

(DP_{S_HIPO}) da ocorrência da classe S_HIPO , na classificação dos 100 segmentos sobrepostos obtidos de cada aquisição;

5 – Classificação do registro mantido fora do treinamento (1_E) usando limiares calculados através da Equação 7.1:

$$\begin{cases} LIM_C_HIPO = MED_{C_HIPO} - c DP_{C_HIPO} \\ LIM_S_HIPO = MED_{S_HIPO} - c DP_{S_HIPO} \end{cases} \quad (7.1)$$

6 – Percebe-se nessa equação que o desempenho da classificação dependerá do valor de χ , pois este influi nos valores dos limiares. Para seleção do valor de χ , os passos de 1 a 5 foram repetidos 4 vezes, sendo que em cada uma foi mantido um registro diferente fora do treinamento, o qual era usado no passo 5. Assim, χ foi escolhido de forma a obter-se resultados semelhantes nas classificações do registro mantido fora do treinamento, evitando-se um resultado ótimo (poucos FP e FN) para um registro e péssimo (muitos FP e FN) para outro. Através dessa análise, verificou-se que χ deve ser igual a 3, quando não ocorrem classificações incorretas (FP ou FN igual a zero) para os registros usados no treinamento (passo 2), e 1,5 quando ocorrem classificações incorretas (FP ou FN diferente de zero) no passo 2. A regra completa para obtenção dos limiares aparece na Equação 7.2.

$$\begin{cases} \text{Se } F.P. \neq 0, \text{ então } LIM_C_HIPO = MED_{C_HIPO} - 1,5 DP_{C_HIPO} \\ \text{caso contrário } LIM_C_HIPO = MED_{C_HIPO} - 3 DP_{C_HIPO} \\ \text{Se } F.N. \neq 0, \text{ então } LIM_S_HIPO = MED_{S_HIPO} - 1,5 DP_{S_HIPO} \\ \text{caso contrário } LIM_S_HIPO = MED_{S_HIPO} - 3 DP_{S_HIPO} \end{cases} \quad (7.2)$$

Onde $F.P. \neq 0$ denota a ocorrência de falsos positivos; MED_{C_HIPO} é a média das ocorrências da classe C_HIPO , para todas aquisições classificadas corretamente como C_HIPO ; DP_{C_HIPO} é desvio padrão do conjunto de valores usados no cálculo de MED_{C_HIPO} . Da mesma forma, $F.N. \neq 0$ denota a ocorrência de falsos negativos; MED_{S_HIPO} é a média das ocorrências da classe S_HIPO , para todas aquisições classificadas corretamente como S_HIPO ; DP_{S_HIPO} é desvio padrão do conjunto de valores usados no cálculo de MED_{S_HIPO} .

Para exemplificar, considere o caso hipotético onde $MED_{C_HIPO} = 87$ e $DP_{C_HIPO} = 6$. Segundo a Equação 7.2, se não ocorrerem falsos positivos na classificação dos registros usados no treinamento, LIM_C_HIPO será igual a 69. Assim, uma aquisição será classificada como C_HIPO se o número de ocorrências da classe C_HIPO , nos 100 segmentos sobrepostos, for maior que 69. Porém, se

ocorrerem falsos positivos, LIM_C_HIPO será igual a 78 e uma aquisição será classificada como C_HIPO somente se o número de ocorrências da classe C_HIPO for maior que 78, o que diminui a incidência de falsos positivos. O mesmo raciocínio vale para a classe S_HIPO. Cabe observar que os passos de 1 a 6 foram realizados em um *desktop* PC, e que alguns foram realizados automaticamente pelo programa no Matlab e outros manualmente.

Para obtenção dos limiares a serem usados no programa do *Palmtop PC*, realizou-se o treinamento da *MLP* com os registros 1_A, 1_C, 1_D e 1_E, classificou-se esses mesmos registros obtendo-se MED_{C_HIPO} , DP_{C_HIPO} , MED_{S_HIPO} e DP_{S_HIPO} , que foram usados para obtenção dos limiares ($LIM_{C_HIPO} = 80$ e $LIM_{S_HIPO} = 71$). A Tabela 7.9 mostra um resumo dos resultados obtidos, em tempo real, para testes subseqüentes.

Tabela 7.9 – Resultados percentuais obtidos na detecção de hipoglicemia, em tempo real para o indivíduo 1, utilizando-se a Equação 7.2. O primeiro teste foi realizado 187 dias após a obtenção do registro 1_A e 40 dias do registro 1_E. O segundo foi realizado 236 dias após a obtenção do registro 1_A e 89 dias do registro 1_E.

Número de aquisições	GS no início do teste (mg / dl)	GS no final do teste (mg / dl)	Duração (minutos)	VP	VN	FP	FN	Taxa de acerto	Falsos positivos	Falsos negativos	Sensibilidade	V.P.P.	Especificidade	V.P.N.
17sh	178,2	181,8	72	-	17	0	-	100%	0%	-	-	-	100%	-
10ch	48,6	45	40	6	-	-	4	60%	-	40%	60%	100%	-	-
Total				6	17	0	4	85,2%	0%	14,8%	60%	100%	100%	80,9%

Nesses resultados (Tabela 7.9), todas as aquisições com classe real S_HIPO foram classificadas com a classe INCERTEZA. Como o alarme do *Palmtop PC* soa apenas quando uma aquisição é classificada com a classe C_HIPO, esses resultados estão corretos (VN). Isso sugere que o sinal durante hipoglicemia possui uma característica bem definida, em contraste com os sinais durante glicemia normal, que devem apresentar uma grande variabilidade em função dos diferentes estados mentais, o que tornou mais difícil a ocorrência da classe S_HIPO.

8. DISCUSSÃO

A seguir, será feita uma discussão para cada um dos tópicos mais relevantes do trabalho.

8.1 Sistema Construído para Registro do EEG

O sistema construído proporcionou uma grande flexibilidade na realização dos registros em função da não dependência de equipamentos que são usados na rotina hospitalar e em função do aparelho ser portátil, o que possibilitou o registro em locais diferentes. Além disso, esse equipamento permitiu a implementação da metodologia de processamento para testes em tempo real, tarefa que seria muito difícil se fosse usado um modelo comercial.

O módulo para condicionamento e digitalização do sinal de EEG construído (MCDEEG) não apresentou problemas referentes ao ruído de 60 Hz, mesmo sem possuir cabos blindados e referência ativa. Além da filtragem passa-baixas, o fato de o aparelho possuir pequenas dimensões e ser alimentado por pilhas, certamente teve uma contribuição significativa nesse resultado, pois isso implica em capacitâncias parasitas (C_3 e C_{iso} na Figura 3.11) de baixo valor, o que reduz a tensão em modo comum (V_{cm}) do sinal de 60 Hz. Além disso, a limpeza adequada da pele, o uso de eletrodos e pasta eletrolítica de boa qualidade e o afastamento de fontes de ruído, também contribuíram para o bom resultado.

A maior dificuldade prática na utilização do sistema construído é a fixação de eletrodos no escalpo com pasta eletrolítica. Foram utilizados apenas 3 eletrodos, sendo que dois eram fixados nos lóbulos das orelhas, entretanto, mesmo assim, o equipamento não é suficientemente prático para ser utilizado pelo próprio indivíduo diabético. Por outro lado, como já foi citado, o principal objetivo do presente trabalho é a metodologia para detecção de hipoglicemia através do sinal de EEG.

Um dos pontos críticos na construção de um detector de hipoglicemias, através do EEG, é o equipamento eletrônico, pois ele deve funcionar sem pasta eletrolítica (eletrodos secos), apresentar baixo consumo e possuir dimensões e formato que viabilizem o seu uso pelo próprio indivíduo diabético. Para uso diurno, o aparelho poderia assumir a forma de um fone de ouvido, óculos ou aparelho para surdez, conectado a uma unidade de processamento presa na cintura do indivíduo. Para uso noturno, a parte contendo os eletrodos poderia ser presa na região central do crânio,

através de uma espécie de touca. Apesar de não ser simples, a construção de um aparelho eletrônico com essas características é tecnologicamente possível (WEBSTER, 1992; METTINGVANRIJN et al., 1996). Além dessas possibilidades não-invasivas, existem os sistemas implantáveis com biotelemetria, que também estão em constante desenvolvimento.

8.2 Obtenção dos Registros de EEG

O número utilizado de indivíduos (8) é relativamente pequeno, entretanto, não foi possível obter-se mais registros durante a hipoglicemia, devido à grande dificuldade envolvida nessa tarefa.

O registro durante estados de hipoglicemia espontânea, nas consultas médicas periódicas do GRUMAD (HU-UFSC), foi a opção factível após as seguintes tentativas: obtenção em um banco de sinais fisiológicos, realização dos registros em uma instituição no exterior com experiência na indução e controle da hipoglicemia, realização dos registros em uma instituição no Brasil, usando a indução e controle da hipoglicemia.

Deu-se preferência aos pacientes durante a consulta, ao invés dos internados, porque estes últimos são submetidos a um controle glicêmico rigoroso, que envolve a medição da glicemia várias vezes ao dia com a finalidade de mantê-la na faixa normal, o que diminui as chances de ocorrência de hipoglicemias. Além disso, os pacientes internados geralmente estão com a saúde mais debilitada, o que também desencorajou a realização dos registros nos mesmos.

O registro utilizando-se indução e controle da hipoglicemia é o ideal porque permite manter o nível da glicose sanguínea em um valor desejado, por um longo período de tempo, o que permite a realização de registros longos. Durante as hipoglicemias espontâneas presenciadas, o período de tempo disponível para registro foi pequeno, pois os profissionais da área médica tomavam as providências necessárias para normalização da glicemia rapidamente. Portanto, foi possível registrar os sinais por alguns minutos apenas. Entretanto, a utilização de sinais registrados durante hipoglicemia espontânea proporciona uma análise mais realista, pois um sistema detector deverá indicar a ocorrência de hipoglicemias espontâneas.

Cabe observar que não foi possível registrar sinais durante hipoglicemias noturnas, pois seria necessário utilizar, além do sistema para registro do EEG, um

aparelho de monitoração contínua da glicemia, que permitiria registrar o nível da glicose sanguínea ao longo do tempo.

8.3 Processamento Digital Aplicado aos Sinais de EEG

No cálculo dos coeficientes de correlação linear, foram realizados alguns testes onde se aplicou às aquisições de EEG (segmentos de 21,3 s) uma eliminação de tendência linear (função *detrend* do Matlab) e uma filtragem digital passa-faixa de ordem elevada (10), entretanto, não houve uma melhora significativa ($> 1\%$) nos resultados. Tal resultado ocorreu provavelmente em função dos sinais terem sido registrados com os indivíduos em condições estáveis, o que proporcionou sinais com pouca flutuação da linha base. Marple (1987) sugere que a eliminação de tendências deve ser realizada apenas nas situações onde são claramente dominantes no sinal.

Na utilização da *MLP*, também foram realizados alguns testes onde se aplicou uma eliminação de tendência linear (função *detrend* do Matlab) e uma filtragem digital passa-faixa, aos sinais de EEG, e uma janela Hanning aos segmentos de 2,1 s de EEG, antes da aplicação da TRF. Aqui, também não ocorreram melhoras significativas, e a taxa de acerto da *MLP* chegou até a diminuir de 3,5 %.

Os testes de classificação realizados com a *MLP*, usando o modelo AR para obtenção do espectro (ordem entre 2 e 50), não proporcionaram bons resultados, pois a verificação da correlação entre as 64 componentes de frequência, realizada antes do treinamento, eliminava 62 delas (eliminava se $CCL > 0,85$), mostrando uma grande redundância nos dados. A utilização das 2 componentes restantes, proporcionou uma taxa de acerto próximo de 50 %. Para evitar esse problema, poder-se-ia usar um modelo AR de ordem maior, entretanto, essa solução apresenta dois inconvenientes, que são o tempo de processamento relativamente grande em relação à TRF e a possibilidade de ocorrência de picos falsos no espectro.

A utilização da TRF apresentou bons resultados em conjunto com uma *MLP* porque esta apresenta imunidade aos ruídos presentes nos exemplos de treinamento, desde que não ocorra excesso de ajuste. Assim, considerando-se que o resultado da TRF é o espectro real do sinal, mais um ruído, devido à elevada variância do espectro obtido pela TRF, provavelmente a *MLP* consegue reconhecer como é o espectro real dos sinais registrados durante hipoglicemia e normoglicemia, sem sofrer degradação devido ao ruído. Isso explicaria o porquê dos resultados de classificação usando a *MLP* praticamente não se alterarem com a utilização de uma janela de Hanning antes da

aplicação da TRF. Analisando-se por outro ângulo, o EEG apresenta características de sinais aleatórios, o que provoca uma elevada variância no resultado da TRF. Entretanto, o processo de treinamento da RNA envolve a realização de uma espécie de “média” com os exemplos de treinamento, o que permite extrair o espectro real dos sinais registrados com hipoglicemia e sem hipoglicemia. O fato de os registros terem sido realizados sob condições comportamentais constantes, contribuiu para que o sinal fosse quase-estacionário. Além disso, essa espécie de “média”, que ocorre no treinamento da RNA, também tende a diminuir a influência dos segmentos não-estacionários (com transientes) do sinal de EEG. No trabalho de IVANITSKY et al. (1997), utilizou-se uma RNA e aplicou-se a TRF em segmentos não-estacionários de EEG, obtendo-se bons resultados, confirmando as suposições feitas aqui.

8.4 Resultados Obtidos na Detecção de Hipoglicemia

Em relação aos coeficientes de correlação linear máximos, entre as potências relativas de cada faixa do EEG e os níveis de glicose (Tabela 7.2), pode-se verificar que entre os 12 valores máximos, usando o periodograma de Welch, 6 correspondem a uma correlação fraca (0,3 a 0,6) e 6 a uma correlação moderada (0,6 a 0,9). No teste de hipótese, 8 mostraram evidências de correlação entre as duas variáveis. Quando foi utilizado o modelo AR, 7 valores indicam uma correlação fraca e 5, uma correlação moderada. Nesse caso, 7 registros mostraram evidências de correlação entre as duas variáveis. Também, pode-se observar (Tabela 7.1) que para um mesmo indivíduo (número 1), a correlação é positiva em alguns registros e negativa em outros, para uma mesma faixa de frequências do EEG. Estes resultados mostram indícios de que uma detecção de hipoglicemia, baseada apenas nas potências relativas de cada faixa, não apresentaria bons resultados.

Nos resultados da classificação usando a *MLP* para cada registro (Tabela 7.3), pode-se perceber que os registros 2, 4_A e 8_A apresentaram uma taxa de acerto entre 50 e 60 %. O registro 2 apresenta uma variação no nível de glicose de 51,2 mg/dl a 80,4 mg/dl, e assim, pode não ter ocorrido uma modificação significativa no sinal de EEG, pois se estima que o nível médio onde as funções cognitivas começam a ficar prejudicadas é de 49 mg/dl (CRYER & POLONSKY, 1998). Além disso, esse registro possui apenas 600 exemplos no arquivo de treinamento, número este que é inferior ao limite mínimo sugerido por SILVA (1993a) ($5 \times \text{número de classes} \times \text{números de características} = 5 \times 2 \times 64 = 640$), o que também pode ter prejudicado a classificação.

O registro 8_A apresenta uma variação no nível de glicose de apenas 15,7 mg/dl (46,7 mg/dl a 62,4 mg/dl), o que também pode ter implicado em alterações pouco marcantes no sinal.

Em relação à Tabela 7.4, cabe observar que ela apresenta o resultado da melhor de 3 classificações, o que explica os valores entre 50 e 60 % para algumas taxas de acerto. Se fossem calculadas as médias das taxas de acerto para diversas redes neurais, os valores certamente tenderiam a 50 %. Pode-se observar também, que os indivíduos 4 e 8 apresentaram uma taxa de acerto, quando ocorreu hipoglicemia (4_A e 8_A na Tabela 7.3), semelhante àquelas apresentadas quando não ocorreu o evento (4_B e 8_B na Tabela 7.4). O registro 8_A apresenta uma variação no nível de glicose de 46,7 mg/dl a 62,4 mg/dl, o que pode ter contribuído com o resultado encontrado. Já o indivíduo 4, parece não ter apresentado modificações significativas no EEG durante a hipoglicemia. GADE et al. (1994) verificaram que não ocorrem alterações significativas no EEG, devido à hipoglicemia, nos indivíduos que apresentam uma liberação de glucagon, sugerindo que este poderia ter um efeito protetor no cérebro. Isso poderia explicar o observado, entretanto, talvez não traga problemas significativos, pois existindo liberação de glucagon durante a hipoglicemia, a falha na detecção não seria perigosa, já que a capacidade cognitiva não seria tão afetada devido à ação protetora do glucagon.

Em relação à Tabela 7.5, que mostra o resultado da classificação usando um registro para treinar e outro para validar (do mesmo indivíduo), pode-se perceber (indivíduo 1) que o tempo decorrido entre os registros de treinamento e validação parece não degradar o desempenho do classificador. Por exemplo, quando o treinamento foi realizado com 1_A, a validação com 1_D (afastado 5 dias de 1_A) apresentou uma taxa de acerto de 61,5 %, e a validação com 1_E (afastado 147 dias de 1_A) resultou em 67,9 %. Outro exemplo corresponde ao treinamento com 1_D, onde a validação com 1_E (afastado 142 dias de 1_D) mostrou uma taxa de 82,1 % e a validação com 1_F (afastado 182 dias de 1_D) mostrou uma taxa de 100 %.

Na Tabela 7.6, que mostra os resultados do treinamento com vários registros e validação com um registro diferente, para o mesmo indivíduo, pode-se perceber que o resultado total foi bom, com uma taxa de acerto de 80,6 %, uma sensibilidade de 77,8 % e especificidade de 83,9 %.

Em relação à Tabela 7.7, que mostra os resultados do treinamento com registros de alguns indivíduos e validação com um indivíduo diferente, pode-se

perceber que os resultados foram relativamente ruins (taxa de acerto média de 49,2 %), sugerindo a impossibilidade de se utilizar um único classificador para qualquer indivíduo. Este é outro ponto crítico na detecção de hipoglicemias através do EEG, pois seria necessário primeiramente registrar os sinais de EEG, juntamente com o nível da glicose sanguínea, durante estados de hipoglicemia e normoglicemia. Entretanto, se o sistema para registro e armazenamento do EEG for extremamente prático, o próprio usuário pode efetuar um registro após medir a glicose usando um medidor convencional. Os modelos mais recentes desses medidores possuem memória para dezenas de medições e porta de comunicação para transferência dos dados. Assim, em uma primeira fase (modo de registro), o medidor de glicose é conectado ao sistema de registro, permitindo armazenar os sinais de EEG, juntamente com o nível de glicose. Após o registro do EEG, durante alguns estados de normoglicemia e hipoglicemia, o sistema pode realizar o treinamento da rede neural automaticamente e informar que está pronto para funcionar no modo de detecção, podendo ser desconectado do medidor de glicose. Na fase de registro, o próprio sistema, usado continuamente pelo indivíduo, pode sinalizar periodicamente indicando o momento em que uma medição de glicose deve ser realizada. Logicamente, um sistema assim necessita de circuitos eletrônicos miniaturizados e programas bem elaborados, que permitam um funcionamento automático e uma fácil utilização pelo próprio usuário.

Analisando-se as Tabela 7.8 e Tabela 7.9, pode-se perceber que a utilização dos limiares propostos diminuiu a incidência de falso-positivos, o que implicou em uma diminuição na sensibilidade (de 100 % para 60 %) e aumento na especificidade (de 60 % para 100 %).

A Tabela 8.1 mostra os resultados obtidos por PITZER et al. (2001), na detecção automática de hipoglicemias, para o medidor de glicose não-invasivo GlucoWatch. Atualmente, este é o equipamento mais promissor para detecção, já aprovado e disponível para comercialização.

Tabela 8.1 – Sensibilidade e especificidade do medidor GlucoWatch na detecção de hipoglicemias (glicose sanguínea < 70 mg/dl), para a seleção de diferentes limiares de alarme (Retirado de PITZER et al. (2001)).

Limiar para alarme (mg / dl)	Sensibilidade	Especificidade
70	24 %	99 %
79	42 %	97 %
90	62 %	94 %
101	75 %	90 %
110	86 %	84 %
120	89 %	78 %
130	95 %	71 %

Percebe-se nessa tabela que a sensibilidade atinge valores elevados somente quando o limiar para soar o alarme é ajustado em 90 mg/dl ou mais, o que pode provocar alarmes freqüentes em indivíduos diabéticos que utilizam o tratamento intensivo e mantêm o nível de glicose na faixa normal.

O método proposto para detecção através do EEG utilizou sinais registrados em condições comportamentais estáveis. Uma situação adversa, com o indivíduo movendo-se ou utilizando a capacidade cognitiva de formas diferentes, certamente tende a piorar o desempenho do sistema. Entretanto, a utilização do resultado de 100 classificações, para determinar a classe de um segmento de 21,3 s de EEG, certamente diminui a influência das variações no sinal. Além disso, um sistema desenvolvido futuramente poderia classificar 10 segmentos de 21,3 s, por exemplo, acionando ou não o alarme em função da classe com maior incidência para esses segmentos. O procedimento de classificar o sinal de EEG através de várias classificações em seqüência é interessante, pois em certas situações, o sinal de uma das classes pode ficar temporariamente igual ao da outra classe (espectros de potência iguais, por exemplo).

Em relação à detecção da hipoglicemia durante o sono, não foi possível testar o método proposto, por motivos já citados. Entretanto, o trabalho de BENDTSTON et al. (1992) verificou que as alterações no EEG durante hipoglicemia noturna são similares às que ocorrem durante o dia, sugerindo que a alteração no metabolismo cerebral durante a hipoglicemia é maior que a alteração provocada pelo sono.

9. CONCLUSÕES

Dado o exposto, pode-se perceber que apesar da amostra de indivíduos utilizada neste trabalho não possuir uma dimensão elevada, os resultados indicam que a detecção de estados de hipoglicemia, através do processamento do sinal de EEG, merece atenção e mais estudos. Pois é um método não-invasivo e que não necessita de sensores descartáveis, como é o caso do equipamento mais promissor que está começando a ser usado na atualidade.

Para a viabilização de um sistema detector, os pontos críticos são o sistema de aquisição, que deve usar eletrodos secos e possuir dimensões e formato que possibilitem uma fácil utilização, e o processo de registro dos sinais de EEG, que deve realizar a aquisição durante estados de glicemia normal e hipoglicemia espontânea automaticamente, permitindo ser conduzido pelo próprio usuário durante a fase inicial de utilização.

A utilização de uma rede neural artificial se mostrou bastante adequada para a tarefa, pois é um método robusto, capaz de ser imune aos ruídos e capaz de adaptar-se para cada indivíduo em particular, através do treinamento. Além disso, apresenta um bom desempenho quando utilizada juntamente com a TRF, que é um método relativamente simples e rápido para obtenção do conteúdo espectral de um sinal.

Em relação ao processamento, concluiu-se que a utilização da potência relativa das faixas delta, teta, alfa e beta não permitiria uma boa classificação dos estados de glicemia (normal e hipoglicêmico), pois a maioria dos coeficientes de correlação linear, entre essas potências e o nível de glicose, apresentou um valor baixo. Além disso, em 4 dos 12 registros usados, o teste de hipótese não mostrou evidências de correlação entre as duas variáveis (glicemia e potência relativa). Por outro lado, na classificação para um mesmo indivíduo usando a *MLP*, não em tempo real, verificou-se que o resultado total foi bom, com uma taxa de acerto de 80,6 %, uma sensibilidade de 77,8 % e especificidade de 83,9 %.

Em relação ao mérito do presente trabalho, acredita-se que este é significativo, pois a detecção de estados de hipoglicemia é muito importante e ainda não se dispõe de nenhum método estabelecido que desempenhe essa tarefa com eficácia. A detecção automática de hipoglicemias é importante porque a ocorrência destas pode provocar uma série de problemas, tais como: colocar a vida dos indivíduos diabéticos em risco; colocar a vida de terceiros em risco, nos casos em que o indivíduo diabético está

operando algum tipo de máquina; desencorajar os indivíduos a utilizarem um tratamento intensivo, o que aumenta a incidência de complicações tardias, aumentando conseqüentemente a mortalidade; e, em alguns casos, provocar dependência em relação aos familiares ou trazer limitações nas tarefas diárias, como sair sozinho, dirigir e outras tarefas cotidianas. Cabe lembrar que o diabetes Tipo 2, que ocorre geralmente após os 40 anos, também é tratado com insulina em alguns casos. Para um indivíduo que opera máquinas pesadas, onde a ocorrência de hipoglicemias representa risco a terceiros, uma mudança de atividade profissional, nessa faixa de idade, é complicada e pode até não ocorrer.

O processamento do sinal de EEG vem sendo aplicado com várias finalidades, como, por exemplo, identificação de tarefas cognitivas (para o aperfeiçoamento de interfaces homem-máquina), detecção das fases do sono, detecção de eventos epileptiformes, monitores de alerta e outros. Na área de detecção de estados de hipoglicemia usando o EEG, apesar da idéia ser antiga, não foi encontrado nenhum trabalho que utilizasse redes neurais artificiais e propusesse, e implementasse, um método para realizar essa tarefa. Os trabalhos existentes propõem outros parâmetros fisiológicos para a detecção e no caso daqueles que estudaram o EEG, citados na Seção 4.3, o objetivo foi verificar se o EEG sofria alterações durante hipoglicemias, não apresentando um método para operação em tempo real e muito menos resultados tais como taxa de acerto e sensibilidade. Dado o exposto, acredita-se na contribuição original desse trabalho, e que a metodologia proposta e os resultados obtidos sejam uma contribuição na busca de uma solução para a detecção automática de estados de hipoglicemia, pois abordagens diferentes devem ser testadas para que se possa selecionar a mais apropriada.

Além disso, acredita-se que o presente trabalho incentive o desenvolvimento de novas pesquisas nesta área e de sistemas eletrônicos específicos para detecção da hipoglicemia, baseada no processamento do sinal de EEG. Também, espera-se que ele tenha um efeito estimulador na utilização de outras técnicas de inteligência artificial na solução desse problema.

O presente trabalho, definitivamente, não encerra o assunto sobre a detecção de hipoglicemia baseada no processamento do EEG, e sim, é mais um passo nessa abordagem. Portanto, sugere-se algumas tarefas para continuidade das pesquisas, como, por exemplo:

- Desenvolvimento de um sistema miniaturizado para registro do EEG, através de eletrodos secos, capaz de comunicar-se com um medidor de glicose convencional;
- Verificação da possibilidade de se utilizar a potência absoluta de cada componente de frequência, no lugar das potências relativas;
- Utilização de um método de poda dos nós (no treinamento da RNA) para efetuar uma seleção automática de características;
- Implementação do algoritmo de treinamento da RNA e de um algoritmo para gerenciar todo o processo de treinamento, no próprio sistema de registro de EEG;
- Testes práticos de treinamento e detecção em um estudo utilizando a técnica de “grampeamento” da glicose (*glucose clamping*), onde vários fatores fisiológicos que possam afetar os resultados sejam medidos e sua influência avaliada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXEEV, V. L.; SHARMA, A. C.; GOPONENKO, A. V.; DAS, S.; LEDNEV, I. K.; WILCOX, C. S.; FINEGOLD, D. N.; ASHER, S. A.; 2003. High Ionic Strength Glucose-Sensing Photonic Crystal. *Analytical Chemistry Journal (online version)*, 11 Apr.
- AMAYO, E.O.; KAYIMA, J.K.; AMAYO, A.A.; 1998. Transient focal neurological deficits in patients with hypoglycaemia and hyperglycaemia: report of four cases. *East Afr. Med. J.*, v. 75, n. 1, p. 53-4.
- ANAD - Associação Nacional de Assistência ao Diabético. <http://www.anad.org.br/>, 2003.
- ANALOG DEVICES Inc.; 1999. *Micropower, Single and Dual Supply Rail-to-Rail Instrumentation Amplifier AD627*. Rev. A.
- ARDUINO, F.; 1980. Sintomas, Diagnóstico, Prognóstico e Mortalidade da Diabetes. In: *Diabetes Mellitus*. 3. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, p. 78-94.
- ARGOUD, F. I. M.; 2001. *Contribuição à Automatização da Detecção e Análise de Eventos Epileptiformes em Eletroencefalograma*. Florianópolis. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) – Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina.
- ASTON, R.; 1995. *Principles of Biomedical Instrumentation and Measurement*. New York : Macmillan Publishing Company.
- AUER, R. N.; 1986. Progress Review: Hypoglicêmic Brain Damage. *Stroke*. v. 17, n. 4 (Jul.-Aug).
- AUER, R.N.; OLSSON, Y.; SIESJÖ, B.; 1984. Hypoglycemic brain injury in the rat. Correlation of density of brain damage with the EEG isoelectric time: a quantitative study. *Diabetes*, v. 33, n. 11 (Nov.), p. 1090-98.

- AZEVEDO, F. M. de; BRASIL, L. M.; OLIVEIRA, R. C. L. de.; 2000. *Redes neurais com aplicações em controle e em sistemas especialistas*. Florianópolis : Visual Books.
- BADE, S. L.; HUTCHINGS, B. L.; 1994. FPGA-Based Stochastic Neural Networks - Implementation. In: IEEE WORKSHOP ON FPGAS FOR CUSTOM COMPUTING MACHINES WORKSHOP (Apr. : Napa, CA). *Proceedings*. p. 189-198.
- BAKER, B. C.; 1999. ANN699 - *Anti-Aliasing, Analog Filters for Data Acquisition Systems*. Microchip Technology Inc., U.S.A.
- BARBETTA, P. A.; 2002. *Estatística Aplicada às Ciências Sociais*. 5. ed., Florianópolis : Editora da UFSC.
- BELENKY, G.; SING, H.C.; THOMAS, M.L.; SHAHAM, Y.; BALWINSKI, S.; THORNE, D.R.; REDMOND, D.P.; BALKIN, T.J.; 1994. Discrimination of rested from sleep-deprived EEG in awake normal humans by artificial neural network. In: IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON NEURAL NETWORKS - IEEE World Congress on Computational Intelligence. v. 6 (Jun-Jul), p. 3521-3524.
- BENDSTON, I.; GADE, J.; ROSENFALK, A.M.; THOMSEN, C.E.; WILDSSCHIODTZ, G.; BINDER, C.; 1991. Nocturnal electroencephalogram registration in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with hypoglycaemia. *Diabetologia*. v. 34.
- BENDSTON, I.; GADE, J.; THOMSEN, C.E.; ROSENFALK, A.M.; WILDSSCHIODTZ, G.; 1992 Sleep Disturbances in IDDM Patients with Nocturnal Hypoglycemia. *Sleep*. v. 15, n. 1.
- BENZO, C.A.; 1983. The hypothalamus and blood glucose regulation. *Life Sci*. v. 32, p. 2509-15.
- BEREGSZÀSZI, M.; TUBIANA-RUFI, N.; BENALI, K.; NOEL, M.; BLOCH, J.; CZERNICHOW, P; 1997. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr*. v. 131 (Jul.), p. 27-33.

- BORG, M.A.; SHERWIN, R.S.; BORG, W.P.; TAMBORLANE, W.V.; SHULMAN, G.L.; 1996. Lactate perfused locally into the ventromedial hypothalamus suppresses counterregulation during systemic hypoglycemia. *Diabetes*. v. 45, n. 2, p. 195-1996.
- BORG, M.A.; SHERWIN, R.S.; DURING, M.J.; BORG, W.P.; SHULMAN, G.L.; 1995. Local ventromedial hypothalamus glucose perfusion blocks counterregulation during systemic hypoglycemia. *Diabetes*. v. 44, n. 1.
- BORG, W.P.; BORG, M. A.; TAMBORLANE, W. V.; 1997. The Brain and Hypoglycemic Counterregulation: Insights From Hypoglycemic Clamp Studies. *Diabetes Spectrum*, v. 10, n. 1, p. 33-38.
- BORG, W.P.; DURING, M.J.; SHERWIN, R.S.; BORG, M.A.; BRINES, M.L.; SHULMAN, G.L.; 1994. Ventromedial hypothalamic lesions in rats suppress counterregulatory responses to hypoglycemia. *J Clin Invest*. v. 93.
- BORG, W.P.; SHERWIN, R.S.; DURING, M.J.; BORG, M.A.; SHULMAN, G.L.; 1995. Local ventromedial hypothalamus glucopenia triggers counterregulatory hormone release. *Diabetes*. v. 44, p. 180-84.
- BOYLE, P.J.; KEMPERS, S.F.; O'CONNOR, A.M.; NAGY, R.J.; 1995. Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with IDDM. *N Engl J Med*. v. 333, p. 1726-31.
- BOYLE, P.J.; NAGY, R.J.; O'CONNOR, A.M.; KEMPERS, S.F.; YEO, R.A.; QUALLS, C.; 1994. Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. *Proc Natl Acad Sci*. v. 91, p. 9352-56.
- BRAGA, A. de P.; LUDERMIR, T. B.; CARVALHO, A. C. P. de L. F.; 2000. *Redes Neurais Artificiais – Teoria e aplicações*. Rio de Janeiro : Livros Técnicos e Científicos Editora S. A.
- BRUNNER, G. A.; ELLMERER, M.; SENDLHOFFER, G.; WUTTE, A.; TRAJANOSKI, Z.; SCHAUPP, L.; QUEHENBERGER, F.; WACH, P.; KREJS, G. J.; PIEBER, T. R.; 1998. Validation of Home Blood Glucose Meters With Respect to Clinical and Analytical Approaches. *Diabetes Care*. v. 21, n. 4 (Apr.), p. 585-590.

- CAMPBELL, I.W.; 1991. Dead in Bed Syndrome. A New Manifestation of Nocturnal Hypoglycaemia. *Diabetes Medicine*. v. 8, p. 3-4.
- CAMPOS, Teófilo Emídio de; 2001. *Técnicas de Seleção de Características com Aplicações em Reconhecimento de Faces*. São Paulo. Dissertação (Mestrado em Ciência da Computação) – Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo.
- CARVALHO, L. F.; CARVALHO, H. T.; AZEVEDO, F. M.; 2001. Validação do EPISYS: Sistema Especialista de Apoio ao Diagnóstico Médico das Crises Epiléticas. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE COMPUTAÇÃO (1. : Ago. 2001 : Itajaí, Santa Catarina). *Anais*. Itajaí:Univali, p. 217-227.
- CDA - Canadian Diabetes Association; 2001. About Diabetes. http://www.diabetes.ca/about_diabetes/index.html
- CHALEW, S.A.; SAKAMOTO, R.N.; MCCARTER, R.; HANUKOGLU, A.; KOWARSKI, A.A.; 1989. Quantitative Monitoring of Brain Function, Vital Signs, and Hormonal Response During Acute Insulin-Induced Hypoglycemia. *Journal of Clinical Monitoring*. v. 5, n. 4 (Oct.).
- CHEN, M.; DALY, M.; WILLIAMS, G.; 2000. Non-invasive detection of hypoglycaemia using a novel, fully biocompatible and patient friendly alarm system. *BMJ*, v. 321, (Dec.).
- COHEN, A.; 1986. *Biomedical Signal Processing - Volume I: Time and Frequency Domains Analysis*. CRC Press.
- COOLEY, J. W.; TUKEY, J. W.; 1965. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics Computation*, v. 19, n. 90 (Apr.), pp. 297-301.
- COOPER, A.J.; 1994. Attempted Suicide Using Insulin by a Non Diabetic: A Case Study Demonstrating the Acute and Chronic Consequences of Profound Hypoglycemia. *Canadian Journal of Psychiatry*. v. 39 (Mar.).

- COX, D. J.; GONDER-FREDERICK, L. A.; KOVATCHEV, B. P.; JULIAN, D. M.; CLARKE, W. L.; 2000. Progressive Hypoglycemia's Impact on Driving Simulation Performance. *Diabetes Care*. v. 23, n. 2, p. 163-170.
- CRYER, P. E., POLONSKY, K. S.; 1998. Glucose Homeostasis and Hypoglycemia. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W.; KRONENBERG, H. M.; LARSEN, P. R. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9. ed., Philadelphia:W.B. Saunders Company, p. 939-971.
- CUBO, E.; ANDRES, M.T.; ROJO, A.; GUERRERO, A.; URRRA, D.G.; MENDEZ, R.; 1998. Neuroimaging of hypoglycemia. *Rev Neurol*. V. 26, n. 153 (May), p. 774-6.
- CYGNUS, Inc.; 2003. GlucoWatch Biographer. <http://www.cygn.com>.
- DATASUS; 2003. Ministério da Saúde – *Sistema de Informações sobre Mortalidade*, <http://www.datasus.gov.br>
- DCCT Research Group.; 1993. The effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complications in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. v. 329, n. 14, p. 977-986.
- DCCT Research Group; 1986. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): design and methodological considerations during the feasibility phase. *Diabetes*. v. 35, p. 530-45.
- DEFRONZO, R. A.; TOBIN, J. D.; ANDRES, R.; 1979. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol*. v. 237, n. 3, p. 214-223.
- ELEKTOR ELETRÔNICA; 1996. *Transmissão de dados por IV*. Ferreira & Bento S. A., Lisboa, Elektor Eletrônica, n. 142 (Out.), p. 33-36.
- FEDELE, J.; 2003. Pitt Researchers Develop NonInvasive Glucose Sensor - Relief for millions of diabetics on horizon. *Newspaper of the University of Pittsburgh*. 14 Apr.

- FLORIN, V.; 1996. Hardware FPGA Implementation of a Neural Network. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TECHNICAL INFORMATICS (2. : Nov. 1996: Timisoara, Romania). *Proceedings*. p. 57-68.
- FRIER, B. M.; 2000. Hypoglycemia and Driving Performance. *Diabetes Care*. v. 23, n. 2 (Feb.), p. 148-150.
- FRIER, N.D.; 1993. Hypoglycaemia Unawareness. In: FRIER, B.M.; FISHER, B.M. *Hypoglycaemia and Diabetes*. London : Edwards Arnold.
- FROHMAN, L.A.; BERNARDIS, L.L.; 1971. Effect of hypothalamic stimulation on plasma glucose, insulin, and glucagon levels. *Am J Physiol*. v. 221, p. 1596-1603.
- GADE, J.; ROSENFALCK, A.; BENDSTON, I.; 1994. Detection of EEG Patterns Related to Nocturnal Hypoglycemia. *Methods of Information in Medicine*. v. 33, p. 153-6.
- GARRET, P. H.; 1994. *Advanced Instrumentation and Computer I/O Design*. IEEE Press.
- GEORGE, E.; MARQUES, J. L. B.; HARRIS, N. D.; MACDONALD, I. A.; HARDISTY, C. A.; HELLER, S. R.; 1997. Preservation of Physiological Responses to Hypoglycemia 2 Days After Antecedent Hypoglycemia in Patients With IDDM. *Diabetes Care*, v. 20, n. 8 (Aug.), p. 1293-1298.
- GERRITSEN, M.; 2000. Problems Associated With Subcutaneously Implanted Glucose Sensors. *Diabetes Care*, v. 23, n. 2 (Feb.), p. 143-145.
- GHEVONDIAN, N.; NGUYEN, H.; 1997. Using Fuzzy Logic Reasoning for Monitoring Hypoglycaemia in Diabetic Patients. In: INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY (19. : Oct.-Nov. 1997 : Chicago). *Proceedings*. p. 1108-1111.
- GUYTON, A. C.; 1992. *Tratado de Fisiologia Médica*. 8 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan.

- HARRIS, N.D.; BAYKOCHEV, S.B.; MARQUES, J.L.B.; COCHRANE, T.; GEORGE, E.; HELLER, S.R.; WARD, J.D.; 1996. A Portable System for Monitoring Physiological Responses to Hypoglycaemia. *Journal of Medical Engineering & Technology*. v. 20, n. 6, p. 196-202.
- HARRIS, N.D.; IRELAND, R.H.; MARQUES, J.L.B.; HUDSON, S.; DAVIES, C.; LEE, S.; ROBINSON, R.T.; HELLER, S.R.; 2000. Can changes in QT interval be used to predict the onset of hypoglycemia in type 1 diabetes? *Computers in Cardiology 2000*. n. 27, p. 375-378.
- HAVEL, P.J.; VEITH, R.C.; DUNNING, B.E.; TABORSKY, G.E.; 1991. Role for autonomic nervous system to increase pancreatic glucagon secretion during market insulin induced hypoglycemia in dogs. *Diabetes*. v. 40, p. 1107-14.
- HAYKIN, S.; 2001. *Redes Neurais: Princípios e prática*. 2. ed. Porto Alegre : Bookman.
- HAYKIN, S.; VEEN, B. V.; 2001. *Sinais e Sistemas*. Porto Alegre : Bookman.
- HELLER, S. R.; 1999. Diabetic hypoglycaemia. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. v. 13, n. 2, pp. 279-294.
- HLAWATSCH, F.; BOUDREAUX-BARTELS, G. F.; 1992. Linear and Quadratic Time-Frequency Signal Representations. *IEEE Signal Processing Magazine*, v. 9, n. 2 (Apr.), p. 21-67.
- IDF – International Diabetes Federation; 2000. *e-Atlas*. <http://www.idf.org>
- IFEACHOR, E. C.; JERVIS, B. W.; 1993. *Digital Signal Processing – A Practical Approach*. Addison-Wesley Publishing Company.
- IVANITSKY, G.M.; NIKOLAEV, A.R.; IVANITSKY, A.M.; 1997. The application of artificial neural networks for thinking operation type recognition with EEG. *Aerosp. Envir. Medic.*, N6, p.23-28.
- JAIN, A. K.; DUIN, R. P. W.; MAO, Jianchang; 2000. Statistical Pattern Recognition: A Review. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. v. 22, n. 1 (Jan.), pp. 4-37.

- JARJOUR, I.T.; RYAN, C.M.; BECKER, D.J.; 1995. Regional cerebral blood flow during hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetologia*. v. 38, p. 1090-95.
- JUNGHEIM, K.; KOSCHINSKY, T.; 2002. Glucose Monitoring at the Arm – risk delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. *Diabetes Care*. v. 25, n. 6 (Jun.), pp. 956-960.
- KAMP, A.; SILVA, F. L. da; 1993. Technological Basis of EEG Recording. In: NIENDERMEYER, E.; SILVA, F. L. da; *Electroencephalography – Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 3 ed. Williams & Wilkins, p. 92-103.
- KAY, S. M.; 1988. *Modern Spectral Estimation: Theory and Application*. Prentice Hall.
- KURI-MORALES, A. F.; 2003. *A Comprehensive Approach to Genetic Algorithms in Optimization and Learning - Theory and Applications - Vol. 2*. 1.ed. México : Fondo de Cultura Económica (in press).
- LANGAN, S.J.; DEARY, I.J.; HEPBURN, D.A.; FRIER, B.M.; 1991. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia*. v. 34, p. 337-44.
- LEVANDER, S.; ELITHORN, A.; 1987. *An Automated Psychological Test System, APT Manual: Version 1.0*. Department of Psychiatry and Behavioral Medicine, University of Trondheim, Norway.
- LEVINE, D. M.; BERENSON, M. L.; STEPHAN, D.; 2000. *Estatística: Teoria e Aplicações*. Rio de Janeiro : LTC.
- LIU, D.; MOBERG, E.; KOLLIND, M.; LINS, P.E.; ADAMSON, U.; MCDONALD, I.A.; 1992. Arterial, arterialized venous, venous and capillary blood glucose measurements in normal man during hyperinsulinaemic euglycemia and hypoglycaemia. *Diabetologia*. v. 35, p. 287-290.
- MARPLE Jr., S. L.; 1987. *Digital Spectral Analysis – with applications*. Englewood Cliffs : Prentice-Hall.

- MARQUES, J.L.B.; GEORGE, E.; HARRIS, N.D.; COCHRANE, T.; HELLER, S.R.; 1995. QTc Interval Prolongation During Hypoglycaemia – a possible mechanism of sudden death. *Diabetic Medicine*. v. 12, n. 1, p. 25.
- MARQUES, J.L.B.; GEORGE, E.; PEACEY, S.R.; HARRIS, N.D.; MACDONALD, I.A.; COCHRANE, T.; HELLER, S.R.; 1997. Altered Ventricular Repolarisation During Hypoglycaemia in Patients with Diabetes. *Diabetic Medicine*. v. 14, p. 648-654.
- MARQUES, J.L.B.; HARRIS, N.D.; MARLOW, S.; BEDFORD, C.; COCHRANE, T.; HELLER, S.R.; 1996. Abnormalities on the ECG During Spontaneous Overnight Hypoglycaemia in Patients with Type I Diabetes. *Diabetologia*. v. 39, n. 1, p. 824.
- MARTIN, J. H.; 1991. The Collective Electrical Behavior of Cortical Neurons: The Electroencephalogram and Mechanisms of Epilepsy. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. *Principles of Neural Sciences*. 3. ed. New York : Elsevier, 1991.
- MCCALL, A.L.; FIXMAN, L.B.; FLEMING, N.; TORNHEIM, K.; CHICK, W.; RUDERMAN, N.B.; 1986. Chronic hypoglycemia increases brain glucose transport. *Am J Physiol*. v. 251, p. 442-47.
- MEDTRONIC MINIMED Inc.; 2003. <http://www.minimed.com> Acessado em maio de 2003.
- MENEILLY, G.S.; MINAKER, K.L.; YOUNG, J.B.; JANDSBERG, L.; ROWE, J.W.; 1985. Counterregulatory responses to insulin-induced glucose reduction in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. v. 61, p. 178-82.
- METTINGVANRIJN, A. C.; PEPPER, A.; GRIMBERGEN, C. A.; 1990. High-quality recording of bioelectric events – Part 1: Interference reduction, theory and practice. *Medical & Biological Engineering & Computing*. n. 28 (Sep.), p. 389-397.
- METTINGVANRIJN, A. C.; PEPPER, A.; GRIMBERGEN, C. A.; 1991. High-quality recording of bioelectric events – Part 2: Low-noise, low-power multichannel amplifier design. *Medical & Biological Engineering & Computing*. n. 29 (Jul.), p. 433-440.

- METTINGVANRIJN, A. C.; KUIPER, A. P.; DANKERS, T. E.; GRIMBERGEN, C. A.; 1996. Low-cost Active Electrode Improves the Resolution in Biopotential Recordings. In: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (18. : Oct-Nov 1996 : Amsterdam). *Proceedings*, v. 1, p. 101-102.
- MICROSOFT CORPORATION; 1997a. *Introducing the Windows CE Embedded Toolkit for Visual C++ 5.0*.
- MICROSOFT CORPORATION; 1997b. *The Win32 Programming: A Primer for Embedded Software Developers*.
- MONTELLO, Marlise V.; 1999. *Sistema especialista para predição de complicações cardiovasculares integrado a um sistema de controle de pacientes portadores de diabetes mellitus*. Florianópolis. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina.
- MUTHUSWAMY, J.; THAKOR, N. V.; 1998. Spectral analysis methods for neurological signals. *Journal of Neurocience Metods*. n. 83, pp. 1-14.
- NATIONAL SEMICONDUCTOR; 1999. *LMC6484: CMOS Quad Rail-to-Rail Input and Output Operational Amplifier*.
- NIEDERMEYER, E.; 1993. Metabolic Central Nervous System Disorders. In: NIENDERMEYER, E.; SILVA, F. L. da; *Electroencephalography – Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 3 ed. Williams & Wilkins.
- NILJIMA, A.; KANNAN, H.; YAMASHITA, H.; 1988. Neural control of blood glucose homeostasis: effect of microinjection of glucose into hypothalamic nuclei on efferent activity of pancreatic branch of vagus nerve in the rat. *Brain Res Bull*. v. 20, p. 811-15.
- NILSSON, J.; PANIZZA, M.; HALLETT, M.; 1993. Principles of digital sampling of a physiological signal, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. v. 89, p. 349-358.

- OGLIARI, Bárbara; 1999. *Sistema para Detecção de Neuropatia Autonômica Diabética Através da Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca*. Florianópolis. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina.
- OPPENHEIM, A.V.; SCHAFER R.W.; 1975. *Digital Signal Processing*. Englewood Cliffs, New Jersey : Prentice-Hall.
- PALANIAPPAN, R.; RAVEENDRAN, P.; NISHIDA, S.; SAIWAKI, N.; 2000. Autoregressive Spectral Analysis and Model Order Selection Criteria for EEG Signals. *TENCON 2000 – Proceedings*, v. 2, p. 126 –129.
- PELLIGRINO, D.A.; SEGIL, L.J.; ALBRECHT, R.F.; 1990. Brain glucose utilization and transport and cortical function in chronic vs. acute hypoglycemia. *Am J Physiol*. v. 259, p. 729-35.
- PITZER, K. R.; DESAI, S.; DUNN, T.; EDELMAN, S.; JAYALAKSHMI, Y.; KENNEDY, J.; TAMADA, J. A.; POTTS, R. O.; 2001. Detection of Hypoglycemia With the GlucoWatch Biographer. *Diabetes Care*, v. 24, n. 5 (May), p. 881-885.
- PRAMMING, S.; THORSTEINSSON, B.; STIGSBY, B.; BINDER, C.; 1988. Glycaemic threshold for changes in electroencephalogram during hypoglycaemia in patients with insulin dependent diabetes. *British Medical Journal*. v. 296 (Mar.).
- REICHARD, M.D.; 1997. Does Frequent, Severe Hypoglycemia Cause Significant Cognitive Decrements? *Diabetes Spectrum*. v. 10, n. 1, p. 48-50.
- REICHARD, P.; BRITZ, A.; CARS, L.; NILSSON, B.Y.; SOBOCINSKY, Olsson; ROSENQVIST, U.; 1988. The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS): 18 months' results. *Acta Med Scand*. v. 224, p. 115-22.
- REICHARD, P.; BRITZ, A.; ROSENQVIST, U.; 1991. Intensified conventional treatment and neuropsychological impairment. *Brit Med J*. v. 303, p. 1439-42.

- RIZZA, R.A.; CRYER, P.E.; GERICH, J.E.; 1979. Role of glucagon, catecholamines and growth hormone in human glucose counterregulation: effects of somatostatin and combined alpha- and beta-blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia. *J Clin Invest.* v. 64, p. 62-71.
- RYAN, C.M.; WILLIAMS, T.M.; FINEGOLD, D.N.; ORCHARD, T.J.; 1993. Cognitive dysfunction in adults with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia.* v. 36, p. 329-34.
- SANDOVAL, R. de C. B.; SILVA, D. M. G. V. da; 2002. Hipoglicemia – Para além das manifestações físicas. In: Encontro Internacional de Pesquisa em Enfermagem (2. : Out. 2002 : Águas de Lindóia). *Anais.* São Paulo.
- SCHAUFF, S.; MOFFETT, D.; MOFFETT, S.; 1993. *Fisiologia Humana.* Rio de Janeiro : G. Koogan.
- SHEHADEH, N.; KASSEM, J.; TCHABAN, I.; RAVID, S.; SHAHAR, E.; NAVEH, T.; ETZIONI, A.; 1998. *High incidence of hypoglycemic episodes with neurologic manifestations in children with insulin dependent diabetes mellitus.* *J Pediatr Endocrinol Metab.* v. 1, p. 183-7.
- SHIMIZU, N.; OOMURA, Y.; NOVIN, D.; GRIJAVA, C.V.; COOPER, P.H.; 1983. Functional correlation between lateral hypothalamic glucose-sensitive neurons and hepatic portal glucose-sensitive units in rat. *Brain Res.* v. 265, p. 49-54.
- SILVA, F. L. da; 1993a. Computer-assisted EEG Diagnosis: Pattern Recognition and Brain Mapping. In: NIENDERMEYER, E.; SILVA, F. L. da; *Electroencephalography – Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields.* 3 ed. Williams & Wilkins.
- SILVA, F. L. da; 1993b. EEG Analysis: Theory and Practice. In: NIENDERMEYER, E.; SILVA, F. L. da; *Electroencephalography – Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields.* 3 ed. Williams & Wilkins.

- SILVA, F. L. da; ROTTERDAM, A. V.; 1993. Biophysical Aspects of EEG and Magnetoencephalogram. In: NIENDERMEYER, E.; SILVA, F. L. da; *Electroencephalography – Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 3 ed. Williams & Wilkins.
- SMITH, S. W.; 1999. *The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing*. 2. ed. San Diego : California Technical Publishing.
- SOVIK, O; THORDARSON, H; 1999. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care*, v. 22, n. 2 (Mar.), p. 40-2.
- SPALLINO, L.; STIRLING, H. F.; O'REGAN, M.; ROSS, L.; ZAMPOLLI, M.; KELNAR, C. J.; 1998. Transient hypoglycemic hemiparesis in children with IDDM. *Diabetes Care*, v. 21, n. 9 (Sep.), p. 1567a-1568a.
- SPECKMANN, E. J.; ELGER, C. E.; 1993. Introduction to the Neurophysiological Basis of the EEG and DC Potentials. In: NIENDERMEYER, E.; SILVA, F. L. da; *Electroencephalography – Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 3 ed. Williams & Wilkins.
- TALLROTH, G.; LINDGREN, M.; STENBERG, G.; ROSEN, I.; AGARDH, C.; 1990. Neurophysiological changes during insulin-induced hypoglycaemia and in the recovery period following glucose infusion in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and in normal man. *Diabetologia*. v. 33.
- TAMADA, J. A.; LESHO, M.; TIERNEY, M. J.; 2002. Keeping Watch on Glucose. *Ieee Spectrum*. (Apr.), p.52-57.
- TAMBURRANO, G.; LALA, A.; LOCURATOLO, N.; LEONETTI, F.; SBRACCIA, P.; GIACCARI, A.; BUSCO, S.; PORCU, S.; 1988. Electroencephalography and Visually Evoked Potentials During Moderate Hypoglycemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. v. 66, n. 6.
- TATTERSALL, R.B., GILL G.V.; 1991. Unexplained Deaths of Type I Diabetic Patients. *Diabetic Medicine*. v. 8, p. 49-58.

- TAVARES, Maurício Campelo; 1997. *Monitor de Atividade Cerebral Baseado em Microcontrolador*. Florianópolis. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina.
- THORDARSON, H.; SOVIK, O.; 1995. Dead in Bed Syndrome in Young Diabetic Patients in Norway. *Diabetic Medicine*. v. 12, p. 782-787.
- TOAZZA, Adriano Luís; 1998. *Sistema Microcontrolado para Medição de Impedância Pele-eletrodo em Registradores Bioelétricos*. Florianópolis. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina.
- TORRES, J.M.R.; RODRIGO, J.A.R.; 1992. El síndrome Clínico de Diabetes Mellitus. In: RULL, J. A.; ZORRILLA, E.; JADZINSKY, M. N.; SANTIAGO, J. V.; *Diabetes Mellitus: complicaciones crónicas*. Mexico : Interamericana, p. 3-16.
- TRIBL, G.; HOWORKA, K.; HEGER, G.; ANDERER, P.; THOMA, H.; ZEITLHOFER, J.; 1996. EEG Topography during Insulin-Induced Hypoglycemia in Patients with Insulin-Dependent Diabetes mellitus. *European Neurology*. v. 36.
- UNGER, R. H.; FOSTER, D. W.; 1998. Diabetes Mellitus. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W.; KRONENBERG, H. M.; LARSEN, P. R. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9. ed., Philadelphia:W.B. Saunders Company, p. 973-1059.
- VANEMAN, T. F.; ERKELENS, D. W.; 1997. Hypoglycemia Unawareness in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 82, n. 6.
- VISHAY TELEFUNKEN; 1999. *About IrDA - IrDA Compatible Data Transmission: Physical Layer*. Document number 82500.
- WATT, R. C.; SISEMORE, C.; KANEMOTO, A.; MYLREA, K.; 1995. Artificial Neural Networks Facilitate Bispectral Analysis of Electroencephalographic Data. In: IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON NEURAL NETWORKS. *Proceedings*. v. 5 (Nov/Dec), p. 2596 –2599.

- WATT, R.; MASLANA, E.; NAVAB, M.; 1992. EEG Spectral Features Provide Basis For Artificial Neural Network Comparison Of Anesthetics. In: ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE*. v. 6 (Oct-Nov), p. 2407-2408.
- WEBSTER, J. G.; 1992. *Medical Instrumentation - Application and Design*. 2. ed. Houghton Mifflin, Boston.
- WHO – World Health Organization; 2002. *Diabetes Mellitus*. Fact sheet n. 138 (Apr.).
- WILLIAMS, R.; AIREY, M.; BENNETT, C.; MARTIN, P.; SPOOR, P.; 2000. “Human” and animal insulins compared. *Report - British Diabetic Association*, (Jul.). <http://www.diabetes.org.uk>
- WISBECK, John Oersted; 2000. *Técnicas híbridas de processamento de sinais biomédicos implementadas com redes neurais artificiais*. Florianópolis. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) – Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina.
- WREDLING, R.; LEVANDER, S.; ADAMSON, U.; LINS, P.E.; 1990. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in man. *Diabetologia*. v. 33, p. 152-57.
- ZIEGLER, D.; HUBINGER, A.; MUHLEN, H.; GRIES, F.A.; 1992. Effect of previous glycemic control on the onset and magnitude of cognitive dysfunction during hypoglycemia in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. v. 35, p. 828-34.

Publicações

- IAIONE, F.; MARQUES, J. L. B.; 2001. Desenvolvimento de um Sistema Portátil para Registro do Eletroencefalograma. In: CONGRESSO LATINOAMERICANO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA (2. : Mai. 2001 : Havana, Cuba). Anais.
- IAIONE, F.; MARQUES, J. L. B.; 2001. Development of a Low Cost Portable System for Recording the Electroencephalogram. In: MEDITERRANEAN CONFERENCE ON MEDICAL AND BIOLOGICAL ENGINEERING AND COMPUTING (9. : Jun. 2001 : Pula, Croatia). Proceedings. v. 1, p. 324-327.
- IAIONE, F.; MARQUES, J. L. B.; 2002. Desenvolvimento de um Sistema para Registro e Análise do EEG Aplicado à Detecção de Hipoglicemia. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA (18. : Set. 2002 : São José dos Campos, SP). Anais. v. 3/5, p.70 – 73.
- IAIONE, F.; MARQUES, J. L. B.; 2002. System for the Analysis of the EEG Changes Due to Hypoglycaemia. In: EUROPEAN MEDICAL & BIOLOGICAL ENGINEERING CONFERENCE (2. : Dec. 2002 : Vienna, Austria). Proceedings.