

CENTRO UNIVERSITÁRIO DA FEI
BRUNO URBANO SILVA
VICTOR OVIEDO BUQUE DAMIÃO
VINÍCIUS DE OLIVEIRA VALÉRIO
VINICIUS SANTOS BARBOSA

MAPEAMENTO CEREBRAL DURANTE ATIVIDADE COGNITIVA: Proposta de
Metodologia De Acompanhamento Por Eletroencefalografia

São Bernardo do Campo
2021

BRUNO URBANO SILVA
VICTOR OVIEDO BUQUE DAMIÃO
VINÍCIUS DE OLIVEIRA VALÉRIO
VINICIUS SANTOS BARBOSA

MAPEAMENTO CEREBRAL DURANTE ATIVIDADE COGNITIVA: Proposta de
Metodologia De Acompanhamento Por Eletroencefalografia

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Centro Universitário da FEI, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Engenharia Elétrica com Ênfase em Eletrônica Orientado pelo Prof. Dr. Rudolf Theoderich Bühler e Coorientado pela Profa. Dra. Maria Claudia Ferrari de Castro.

Mapeamento Cerebral Durante Atividade Cognitiva : proposta de metodologia de acompanhamento por eletroencefalografia / Bruno Urbano Silva...[et al.]. São Bernardo do Campo, 2021.
56 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso - Centro Universitário FEI.
Orientador: Prof. Dr. Rudolf Theoderich Bühler.
Coorientadora: Prof.^a Dra. Maria Claudia Ferrari de Castro.

1. EEG. 2. EEGLAB. 3. Esclerose Múltipla. 4. Ativação Cognitiva. 5. Memória. I. Urbano Silva, Bruno. II. Oviedo Buque Damiano, Victor. III. Oliveira Valério, Vinícius de . IV. Santos Barbosa, Vinícius. V. Theoderich Bühler, Rudolf, orient. VI. Título.

BRUNO URBANO SILVA
VICTOR OVIEDO BUQUE DAMIÃO
VINÍCIUS DE OLIVEIRA VALÉRIO
VINICIUS SANTOS BARBOSA

MAPEAMENTO CEREBRAL DURANTE ATIVIDADE COGNITIVA: Proposta de Metodologia De
Acompanhamento Por Eletroencefalografia

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Centro Universitário FEI, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel m Engenharia Elétrica com Ênfase em Eletrônica Orientado pelo Prof. Dr. Rudolf Theoderich Bühler e Coorientado pela Profa. Dra. Maria Claudia Ferrari de Castro.

Comissão julgadora

Prof. Dr. Rudolf Theoderich Bühler
Orientador e Presidente

Profa. Dra. Maria Claudia Ferrari de Castro
Coorientadora

Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz
Examinador

Prof. Dr. Valter Fernandes Avelino
Examinador

São Bernardo do Campo
18 de Junho de 2021

Dedicamos este trabalho aqueles que buscam tornar a humanidade melhor por meio da ciência.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos as nossas famílias por acreditarem em nossos sonhos, aos nossos amigos por compartilharem de nossas alegrias e dificuldades, e aos nossos orientadores que, sem a dedicação, paciência e orientação, este projeto não seria possível.

“A História está repleta de pessoas que, como resultado do medo, ou por ignorância, ou por cobiça de poder, destruíram conhecimentos de imensurável valor que, em verdade, pertenciam a todos nós. Nós não devemos deixar isso acontecer de novo”

Carl Sagan

RESUMO

A função cognitiva costuma ser afetada com o envelhecimento ou devido a algumas doenças crônicas que podem inclusive acometer jovens adultos como é o caso da esclerose múltipla. Dependendo do déficit compromete a qualidade de vida podendo também resultar na perda da independência. Neste contexto, este trabalho apresenta uma proposta de metodologia de ativação e desenvolvimento da memória operacional, adaptando o test *n-back* como ferramenta de treinamento e o mapeamento cerebral com EEG como ferramenta de acompanhamento de evolução, visando sua utilização posterior como proposta terapêutica para pessoas com déficit cognitivo e de memória, como por exemplo pessoas com esclerose múltipla. Para isso foram utilizadas as plataformas *brain workshop* para a execução da atividade cognitiva e duas fases de treinamento, o equipamento g.Nautilus Research da *g.tec medical engineering GmbH* para aquisição dos dados de EEG antes e após as fases de treinamento, e o EEGLAB, um *toolbox* para Matlab, para o tratamento e processamento dos sinais de EEG e mapeamento cerebral, a partir do qual se efetuou a análise comparativa da ativação cerebral durante a atividade cognitiva e do efeito do treinamento nesta atividade. Os resultados mostraram predominância de ondas Theta, Beta e Gama, principalmente na região frontal, antes do treinamento, estando associadas a altos níveis de concentração e processamento cognitivo, com deslocamento para a região temporal, principalmente nas faixas de Beta alta e Gama, após o treinamento, mostrando ativação predominante de áreas relacionadas a memória, com um menor nível de concentração e processamento. Apesar de preliminares e necessitarem de aprofundamento, o estudo serve como indicativo de que a metodologia pode ser uma proposta terapêutica para desenvolvimento de funções cognitivas relacionadas à memória.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, EEG, ativação cognitiva, *N-Back*, EEGLAB, memória operacional

ABSTRACT

Cognitive function is usually affected with aging or due to some chronic diseases that can even affect young adults such as multiple sclerosis. Depending on the deficit, it compromises quality of life and may also result in loss of independence. In this context, this work presents a proposed methodology for activation and development of working memory, adapting the n-back test as a training tool and the brain mapping with EEG as a tool for monitoring evolution, aiming at its later use as a therapeutic proposal for people with cognitive and memory deficit, such as people with multiple sclerosis. For this purpose, the Brain Workshop platform was used for cognitive activity execution and two training phases, the g.Nautilus Research equipment, from g.tec medical engineering GmbH, was used for EEG data acquisition before and after the training phases, and the EEGLAB, a toolbox for Matlab, was used for the EEG signal treatment and processing and for brain mapping, from which a comparative analysis of brain activation, during cognitive activity and the effect of training on this activity, was performed. The results showed a predominance of Theta, Beta and Gamma waves, mainly in the frontal lobe, before training, associated with high levels of concentration and cognitive processing, with displacement to the temporal region, mainly in the high Beta and Gamma ranges, after training, showing predominant activation of memory-related areas, with a lower level of concentration and processing. Although preliminary and in need of further development, the study indicates that the methodology can be a therapeutic proposal for cognitive function development related to memory in patients.

Keywords: Multiple Sclerosis, EEG, cognitive activation, N-Back, EEGLAB, Working Memory

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Divisão do Córtex Cerebral em Lobos	12
Figura 2 – Anatomia de um neurônio	13
Figura 3 – Aquisição de sinais	15
Figura 4 – Posicionamento dos eletrodos segundo a convenção 10-20	16
Figura 5 – Corte coronal do cérebro	18
Figura 6 – Lesão na região periventricular da substância branca	19
Figura 7 – Lesão na Leptomeninge	19
Figura 8 – Ativação cortical	24
Figura 9 – Fluxo de Metodologia	25
Figura 10 – Interface <i>Brain Workshop</i>	28
Figura 11 – Matriz <i>position 2-back</i>	28
Figura 12 – Sequência <i>2-back</i> com repetição	29
Figura 13 – Sequência <i>2-back</i> sem repetição	29
Figura 14 – Medição de impedâncias dos canais	30
Figura 15 – g.Nautilus <i>Research</i>	31
Figura 16 – Voluntário utilizando o g.Nautilus <i>Research</i>	31
Figura 17 – Esquema para aquisição de dados	32
Figura 18 – Aquisição de sinais antes de aplicação de filtros.	34
Figura 19 – Posicionamento dos eletrodos pela Toolbox EEGLAB segundo padrão 10-20	35
Figura 20 – Sinais de EEG antes da aplicação de ICA	36
Figura 21 – Detalhes dos componentes independentes	37
Figura 22 – Localização das componentes independentes	38
Figura 23 – Sinais de EEG após aplicação de ICA	39
Figura 24 – Mapa de ativação cortical	39
Figura 25 – Estado de relaxamento com olhos fechados	41
Figura 26 – Estado de foco durante leitura	42
Figura 27 – Estado de alta ativação cortical; estímulos vocal e alditivo	43
Figura 28 – Percentual de acerto no <i>position 2-Back</i>	44
Figura 29 – EEG - <i>position 2-back sem treinamento</i>	45
Figura 30 – EEG - <i>position 2-back</i> após 5 dias de treinamento	45
Figura 31 – EEG - <i>position 2-back</i> após 15 dias de treinamento	46
Figura 32 – Evolução das faixas de frequência Theta, Beta e Gamma ao longo dos treinamentos	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Requisitos Mínimos do Sistema para uso do <i>software</i> MATLAB Simulink	26
Tabela 2 – Canais de aquisição e seus respectivos eletrodos segundo o sistema 10/20	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Adenosina Trifosfato
BCI	Better Cotton Initiative
BW	Brain Workshop
C3	Terceira Vertebra Cervical
C4	Quarta Vertebra Cervical
EEG	Eletroencefalografia
EM	Esclerose Múltipla
ICA	Análise de Componentes Independentes
LED	Diodo Emissor de Luz
MATLAB	Plataforma de Software de Processamento
MC	Mapeamento Cerebral
MO	Memória Operacional
P3	Participante 3
P4	Participante 4
SNC	Sistema Nervoso Central
USB	Barramento de Comunicação Serial
Wi-Fi	Conexão sem Fio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	12
2.1	SISTEMA NERVOSO CENTRAL	12
2.1.1	Neurônio	13
2.2	ELETROENCEFALOGRAMA	14
2.3	ESCLEROSE MÚLTIPLA	17
2.3.1	Patologia da Esclerose Múltipla	17
2.3.2	Epidemiologia da Esclerose Múltipla	20
2.3.3	Trabalhos Correlatos	21
2.4	ICA: ANÁLISE DE COMPONENTES INDEPENDENTES	23
2.5	MAPEAMENTO CEREBRAL	24
3	METODOLOGIA	25
3.1	ESTÍMULO COGNITIVO	27
3.2	AQUISIÇÃO	29
3.2.1	g.Nautilus Research	30
3.3	TRATAMENTO E PROCESSAMENTO DOS SINAIS DE EEG	33
3.3.1	EEGLAB	33
3.3.2	Aquisição de Sinais	33
3.3.2.1	<i>Aplicação de Filtros para Eliminar Ruídos</i>	33
3.3.3	Mapeamento e Análise de Ativação Cognitiva	39
3.3.4	Verificação da Metodologia de tratamento e processamento do EEG	40
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1	ANÁLISE DA ATIVAÇÃO CORTICAL EM DIFERENTES ESTADOS MENTAIS	41
4.2	ANÁLISE DA ATIVAÇÃO CORTICAL COM ESTÍMULO À MEMÓRIA OPERACIONAL	43
5	CONCLUSÃO	47
	REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

Segundo as projeções do Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais das Nações (UN DESA, 2017), a quantidade de idosos acima de 60 anos cresce, mundialmente, a uma taxa acelerada de 3% ao ano e segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2017), em 2050 atingirá 22% da população global total. No Brasil, o IBGE estima que até 2060, 25,5% da população será composta por idosos (acima de 65 anos) (IBGE, 2018). O avanço da idade está associado a deficiência de equilíbrio, dificuldades com a mobilidade, piora na visão e na cognição. Mas existem doenças crônicas (doenças que não possuem uma cura) que afetam jovens adultos e que também apresentam, além de comprometimento visual e motor como, por exemplo, visão embaçada e dupla, perda de equilíbrio, falta de coordenação e instabilidade ao caminhar, diferentes déficits em capacidades cognitivas ao longo do desenvolvimento do quadro clínico. Uma dessas doenças é a Esclerose Múltipla (EM) que acomete 2,8 milhões de pessoas ao redor do mundo (THE MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION, 2020), tida como a mais frequente entre as enfermidades desmielinizantes, inflamatórias e crônicas do Sistema Nervoso Central (SNC) (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018). Estima-se que cerca de 65% dos enfermos sofrem com o comprometimento de funções cognitivas como velocidade de processamento de informações, atenção e nas funções de memória operacional e longo prazo.

O objetivo deste trabalho é pesquisar uma metodologia de ativação e desenvolvimento da memória operacional com a adaptação do teste *n-back* como ferramenta de treinamento, e o mapeamento cerebral com eletroencefalografia (EEG) como ferramenta de acompanhamento de evolução, visando sua utilização posterior como proposta terapêutica para pessoas com comprometimento desta função, visando retardar a evolução de sua perda.

Esta monografia pode ser, conceitualmente, dividida em quatro partes. A primeira parte, composta pelo capítulo 2, aborda os conceitos teóricos e científicos que embasam este projeto. A segunda parte, composta pelo capítulo 3, aborda a metodologia, a terceira apresenta e analisa os resultados, no capítulo 4, e finalmente as conclusões são apresentadas no capítulo 5.

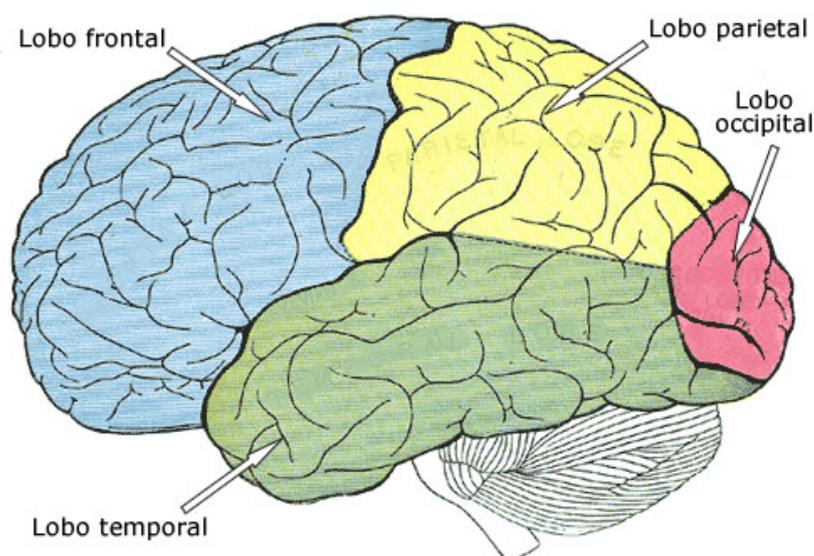
2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O Sistema Nervoso Central (SNC) é formado pelo encéfalo e pela medula espinhal. O Encéfalo é responsável pelo processamento central das informações, é o centro integrador, dotado de capacidades cognitivas de aprendizagem, memória, decisão e controle, e funções emocionais, formado pelos hemisférios do córtex cerebral (cérebro), responsável pelas funções sensoriais e motoras; pelo tálamo e hipotálamos, que são centros de integração e regulação de funções sensoriais e endócrinas respectivamente; pelo tronco cerebral que é o centro de interligação e regulação de funções viscerais, sentimentos e emoções e o cerebelo responsável pela coordenação motora e equilíbrio. Já a medula espinhal é formada pelos nervos de interligação com o cérebro (substância branca), nervos motores e sensoriais de ação reflexa (substância cinzenta) e nervos motores e sensoriais de interligação (substância cinzenta) e em conjunto com o Sistema Nervoso Periférico (SNP) formado pelos nervos sensoriais e motores das extremidades do corpo controlam os movimentos dos membros superiores e inferiores (LENT, 2010b).

No estudo do encéfalo, destaca-se a funcionalidade do Córtex Cerebral, órgão responsável pelas atividades psíquicas e neurais mais complexas do corpo humano. A figura 1 demonstra a organização do córtex cerebral em 4 regiões denominadas de lobos: frontal, parietal, occipital e temporal. Cada região delimitada exerce uma função específica relacionada às atividades neurais psíquicas e motoras (LENT, 2010b).

Figura 1 – Divisão do Córtex Cerebral em Lobos



Fonte: Marcelo Oliveira, 2021a

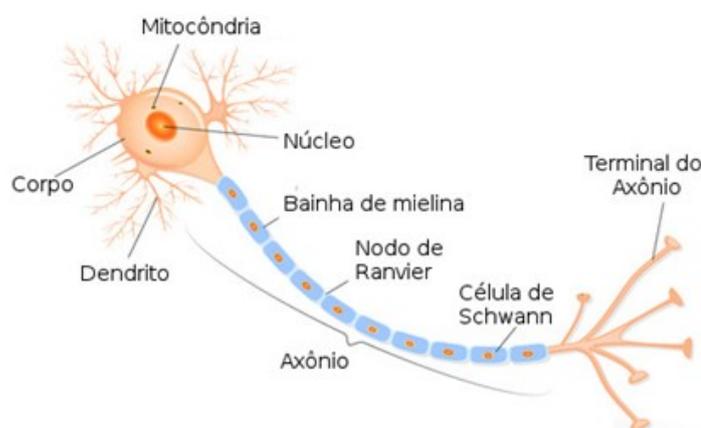
No lobo frontal, destacam-se atividades relacionadas ao raciocínio, concentração,

tomada de decisões e resolução de problemas. No lobo temporal são delimitadas regiões responsáveis pelo processamento de memória e audição. O lobo occipital é predominantemente ativo em atividades onde a visão é estimulada. Por fim, temos o campo parietal relacionado à percepção de estímulos como odor, tato e paladar. Dentro de cada lobo, permeando o Córtex Cerebral, estão dispostas células nervosas capazes de receber, processar e transmitir informações, denominadas de neurônios .

2.1.1 Neurônio

O neurônio é a unidade funcional de todo o sistema nervoso. Graças a sua capacidade de produzir e transmitir estímulos elétricos somos capazes de nos movimentar, pensar analiticamente e distinguir sensações ou sentimentos. Esta célula nervosa é composta por corpo celular, dendritos, e um axônio recoberto pela bainha de mielina, estrutura lipoproteica organizada em internódulos. A figura 2 representa a anatomia de um neurônio.

Figura 2 – Anatomia de um neurônio



Fonte: Marcelo Oliveira, 2021b

Assim como toda célula, o neurônio possui uma membrana plasmática semi-permeável que separa o meio intracelular do extracelular e permite a passagem de íons pelo corpo celular através de tubos proteicos. O estímulo elétrico realizado pelo neurônio ocorre pela semi-permeabilidade característica da membrana plasmática que facilita o processo.

O meio intracelular da célula nervosa é rico em íons potássio (K^+) enquanto o meio extracelular possui uma grande concentração de íons sódio (Na^+). A diferença de concentrações gera um gradiente químico que faz com que ocorra a movimentação osmótica de íons K^+ para fora da célula e de íons Na^+ para dentro dela (LENT, 2010a). Essa movimentação ocorreria até que os dois meios alcançassem o equilíbrio de concentração

entre os íons, o que não acontece devido à ação da bomba de Na^+/K^+ que mantém uma diferença de potencial de repouso entre -90 a -70 mV.

Quando o neurônio é estimulado acima de um limiar, as proteínas que catalisam a entrada de Na^+ impulsionam o íon para dentro da célula elevando o potencial elétrico rapidamente até +20 ou +30 mV aproximadamente. Antes que esse movimento termine, as proteínas que ajudam a movimentação do íon K^+ o direcionam para fora da célula, diminuindo o potencial elétrico a um ponto inferior ao inicial. Nesse momento, uma molécula de energia (ATP) faz com que os íons se movimentem no sentido contrário ao do gradiente de concentração, retornando ao potencial energético inicial ou potencial de repouso.

Toda vez que o ciclo citado acima é realizado, um potencial de ação é produzido na célula nervosa e então transportado pelo axônio até os dendritos do próximo neurônio.

Durante a transmissão do potencial de ação, a bainha de mielina age como um isolante elétrico. Como consequência, os impulsos precisam saltar entre os intervalos da bainha de mielina tornando a condução mais rápida, e com menor dissipação de potência. Doenças desmielinizantes, como a Esclerose Múltipla, afetam a bainha de mielina. Como consequência, funções cognitivas e motoras podem ser comprometidas com o desenvolvimento da doença.

2.2 ELETROENCEFALOGRAMA

Utilizando eletrodos posicionados de maneira não invasiva na superfície do escalpo é possível medir as atividades elétricas geradas pelo cérebro ao longo do tempo. Este método é chamado de Eletroencefalografia (EEG). Historicamente, a primeira aplicação de EEG é creditada ao fisiologista Richard Coton que mensurou os sinais elétricos no escalpo de cães e coelhos em 1875 (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2015).

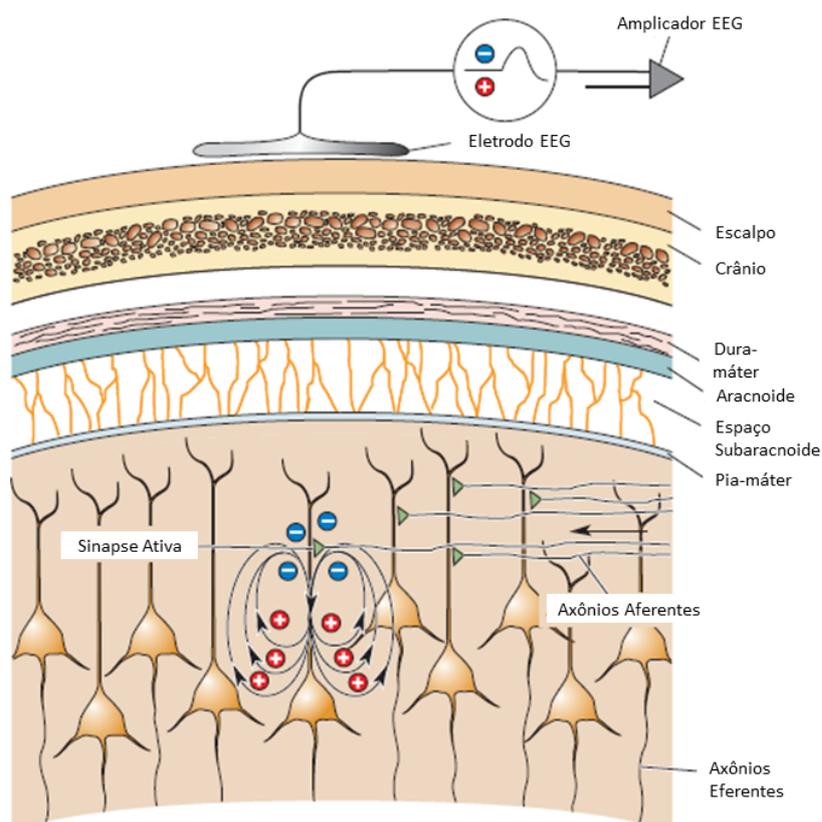
No entanto, a primeira medição não invasiva dos sinais elétricos do cérebro de um ser humano utilizando eletrodos só viria a acontecer décadas depois graças ao psiquiatra Hans Berger. Em 1929, ele escreveu o artigo intitulado “*Über das Elektrenkephalogramm des Menschen*” no qual demonstrou a distinção entre os sinais elétricos de uma pessoa em consequência de seu estado, dormindo ou acordado concentrado (BERGER, 1929).

As oscilações observadas em um sinal de EEG são as variações dos potenciais elétricos medidos e amplificados entre dois eletrodos. Pode-se optar por uma montagem bipolar, em que o potencial elétrico medido será a diferença do potencial elétrico entre dois eletrodos ativos, ou pela montagem referencial em que um dos eletrodos é ligado a um ponto de potencial elétrico neutro, como as orelhas (SIULY; LI; ZHANG, 2016).

Independentemente da montagem utilizada, os eletrodos medem o potencial elétrico ocasionado pela corrente elétrica que flui durante a excitação sináptica pelos dendritos de neurônios piramidais localizados no córtex cerebral. No entanto, o sinal elétrico gerado por um único neurônio é pequeno para ser detectado pelos eletrodos; logo o sinal observado

durante um exame de EEG é o potencial elétrico resultante de um conglomerado de neurônios nas redondezas do eletrodo (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2015). O exame de eletroencefalografia não mede a totalidade do potencial elétrico gerado pelo córtex cerebral devido às perdas de potencial na região entre o escalpo e o córtex, principalmente no crânio. A figura 3 demonstra a configuração de aquisição de sinais de EEG.

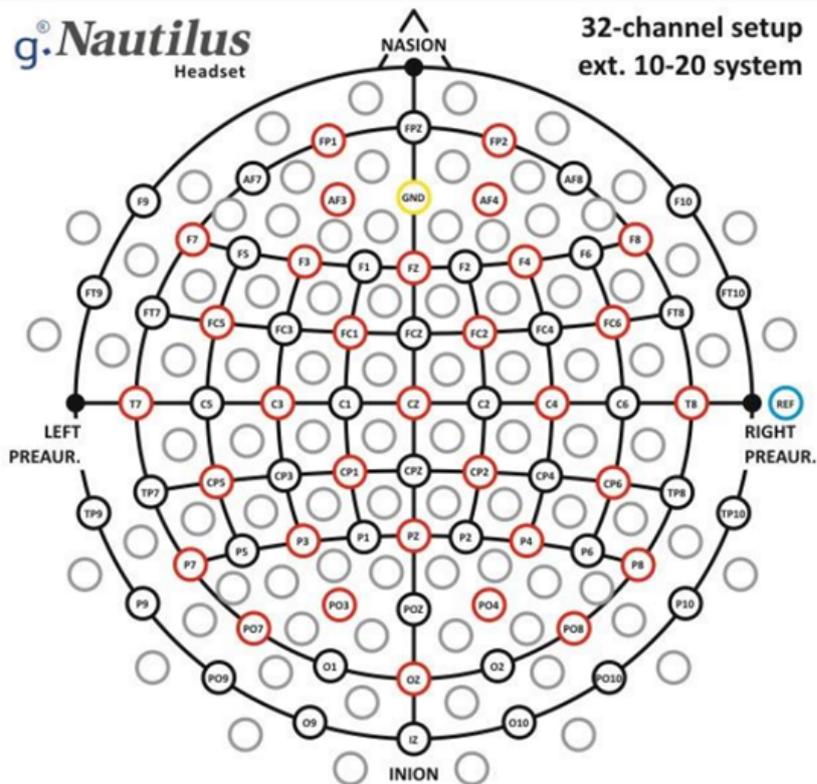
Figura 3 – Aquisição de sinais



Fonte: Adaptado de Bear, Connors e Paradiso, 2006, p.587.

Segue-se como padrão de posicionamento dos eletrodos no escalpo a convenção 10-20 sugerida pela *International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. A convenção 10-20 recomenda o posicionamento dos eletrodos de maneira tal que a distância entre eles seja de 10% ou 20% da área do escalpo, e que sejam posicionados em determinadas regiões anatômicas do escalpo. A figura 4 demonstra o posicionamento dos eletrodos segundo a convenção 10-20 para o equipamento g.Nautilus Research, o mesmo equipamento utilizado neste estudo.

Figura 4 – Posicionamento dos eletrodos segundo a convenção 10-20



Fonte: g.tec medical engineering GmbH, 2018, p.48

Como mencionado anteriormente, os sinais de EEG são a composição de sinais elétricos gerados por um conjunto de neurônios. As características que compõem um sinal de EEG de maneira que possam ser estudados analiticamente são a amplitude, fase e frequência. Analisar um sinal de EEG em função da frequência e da região de ativação permite associar uma faixa de frequência a uma determinada atividade. Por exemplo, processamento de informação, ativação de memória, funções motoras e sensoriais. As faixas de frequência podem ser descritas como (KAMEL; MALIK, 2015):

- Ondas Delta: Com a menor faixa de frequência, entre 0,5 e 4 Hz, as ondas Delta são caracterizadas por terem a maior amplitude entre as demais. São presentes principalmente no estado de sono profundo.
- Ondas Theta: sinais de EEG que ocupam a banda de frequência entre 4 até 8 Hz e estão associadas ao estado de meditação e solução de problemas.
- Ondas Alfa: Sinais de EEG entre 8 e 12 Hz associados ao estado de relaxamento, criatividade, vigília e concentração com os olhos fechados (KAMEL; MALIK, 2015). Mais frequentes em áreas posteriores do córtex e com maior amplitude na região occipital.

- Ondas Beta: Com amplitudes inferiores a 30 μV , as ondas Beta ocupam a faixa de frequência entre 14 até 30 Hz. Esse ritmo está presente sempre que a pessoa estiver alerta (acordada), em estado de processamento de informação como ocorre quando está ouvindo, pensando ou em estados de concentração ativa como ocorre na resolução de problemas e atenção ao mundo externo. (ADJOUNADI *et al.*, 2004)
- Ondas Gama: sinais de EEG com frequências acima de 30 Hz, relacionados tanto a um alto nível de processamento cognitivo (SCHOME; SILVA, 2012) quanto a processamento de múltiplos estímulos sensoriais (KAMEL; MALIK, 2015).

Atualmente, a eletroencefalografia é amplamente utilizada em estudos que tem como objetivo analisar o comportamento de ativações elétricas do cérebro como consequência de um estímulo externo sonoro ou visual (RIBEIRO; THOMAZ, 2018; ROCHA *et al.*, 2016), e em estudos para diagnóstico de doenças neurodegenerativas como Alzheimer (PINEDA *et al.*, 2020). Entre os motivos que explicam o uso do método de eletroencefalografia em diferentes estudos de análise de ativação cognitiva estão a alta resolução temporal, ordem de milissegundos e o baixo custo do equipamento comparado a outros métodos como o magneto encefalograma e os exames tradicionais de ressonância magnética (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2015)

2.3 ESCLEROSE MÚLTIPLA

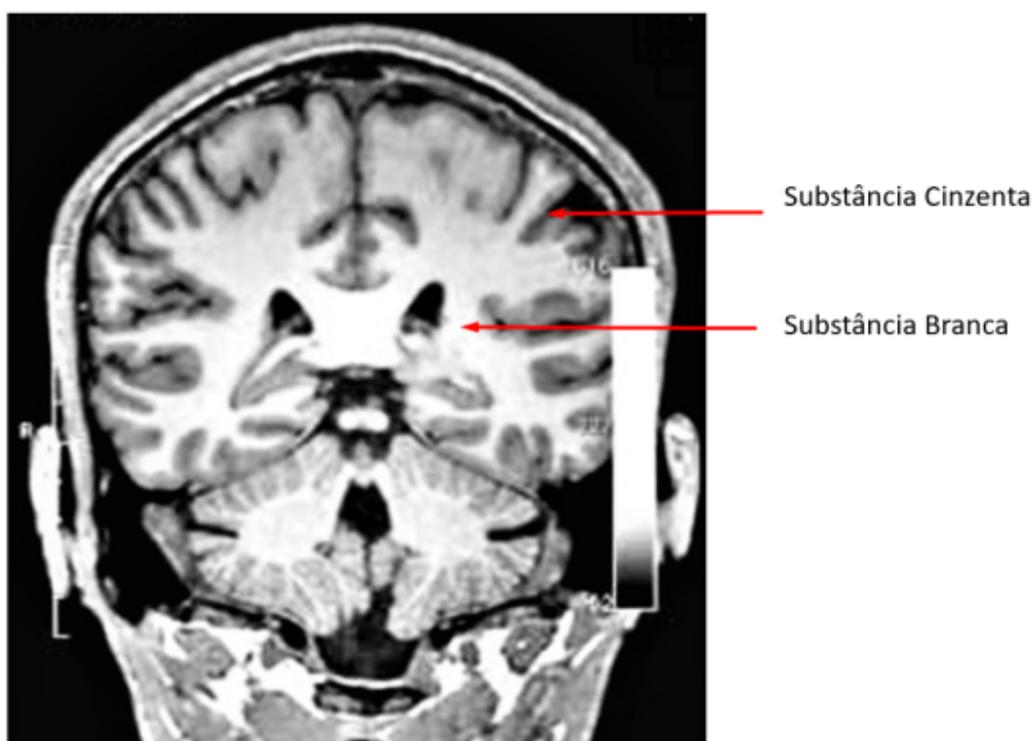
Atualmente, 2,8 milhões de pessoas vivem com Esclerose Múltipla (EM) ao redor do mundo (THE MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION, 3. ed. 2020). Trata-se de uma doença neurológica desmielinizante, autoimune e crônica, provocada por mecanismos inflamatórios e degenerativos que comprometem a bainha de mielina que reveste os neurônios das substâncias branca e cinzenta do sistema nervoso central. Alguns locais no sistema nervoso podem ser alvo preferencial da desmielinização característica da doença, como o cérebro, o tronco cerebral, os nervos ópticos e a medula espinhal, o que explica os sintomas mais frequentes relacionados a problemas visuais, motores e cognitivos. Contudo, as consequências vão além dessas capacidades, comprometendo as funções e interações sócio-emocionais e consequentemente a qualidade de vida dessas pessoas. Apesar de não possuir uma cura, a EM não é uma doença fatal e pode ter o desenvolvimento retardado, através de um atendimento multidisciplinar, caracterizado pelo uso de medicamentos adequados e por terapias de reabilitação (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018).

2.3.1 Patologia da Esclerose Múltipla

Como explicado anteriormente, o SNC é composto pelo Encéfalo e Medula Espinhal. Observando o cérebro mais atentamente, em um corte frontal, notamos a presença de duas

colorações diferentes; a região mais escura, conhecida como substância cinzenta, cobrindo a superfície externa do cérebro, e outra chamada de substância branca que constitui o interior do órgão (Figura 5). A coloração mais escura se deve aos corpos celulares dos neurônios que compõem essa região, enquanto a região mais clara é consequência da coloração da bainha de mielina que recobre os axônios, principais componentes da chamada substância branca.

Figura 5 – Corte coronal do cérebro



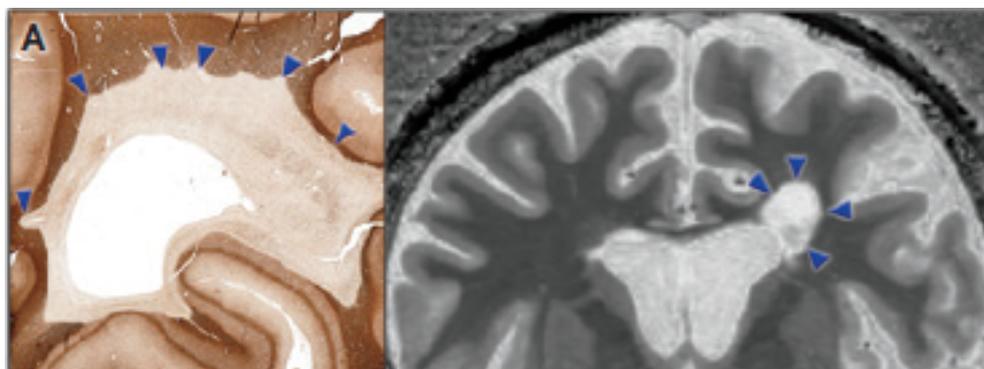
Fonte: Cameron Brick, 2021

Além de exames clínicos e neuropsicológicos que avaliam os comprometimentos físicos e cognitivos da EM, o principal exame utilizado para o diagnóstico é o de imagem por ressonância magnética, observando se as regiões de substância branca, onde há sinais de desmielinização, inflamações e reações gliais (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018). As figuras 6 e 7 apresentam exemplos de exames de ressonância magnética com regiões afetadas por desmielinização causada por EM. Regiões desmielinizadas são identificadas por áreas mais esbranquiçadas do que o seu entorno porque há o acúmulo da substância que forma as mielinas, que são brancas.

Historicamente, acreditava-se que a EM atingia principalmente a região de substância branca no cérebro. Com o desenvolvimento dos estudos sobre a doença, descobriu-se que outras regiões do SNC são afetadas pela doença como a substância cinzenta, tronco encefálico, medula espinhal e o nervo óptico. Logo, a disseminação das placas escleróticas

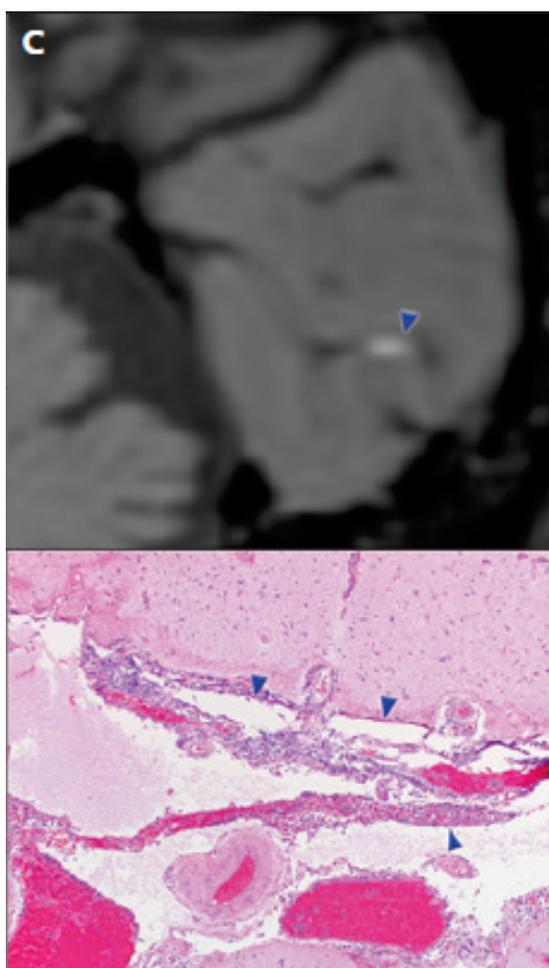
em diferentes regiões do Sistema Nervoso e o aumento da quantidade das mesmas são o principal fator de diagnóstico de Esclerose Múltipla atualmente (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018).

Figura 6 – Lesão na região periventricular da substância branca



Fonte: Reich, Lucchinetti e Calabresi 2018

Figura 7 – Lesão na Leptomeninge



Fonte: Reich, Lucchinetti e Calabresi 2018

A esclerose múltipla é uma doença desmielinizante, como já foi dito, e autoimune. Ou seja, o próprio sistema imunológico do indivíduo reconhece a bainha de mielina como um agente estranho, por engano, e a degrada como resposta (LASSMANN, 2018).

As células do sistema imunológico que desencadeiam o processo de ataque a bainha de mielina são conhecidas como linfócitos T. Em pessoas saudáveis, os linfócitos T não conseguem entrar em contato com as células nervosas porque estão contidas nos vasos sanguíneos. No entanto, em portadores de esclerose múltipla, os linfócitos tipo T conseguem romper a barreira formada entre o sistema circulatório (SC) e o cérebro (LASSMANN, 2018).

Uma vez no SNC, os linfócitos T reagem a região que é familiar a eles com o intuito de proteger o corpo. Com isso, eles reconhecem as proteínas que compõem a bainha de mielina como agentes estranhos. Como resposta imunológica, os linfócitos T liberaram glicoproteínas conhecidas como citocinas no SNC (LASSMANN, 2018).

As citocinas reagem com as diferentes células ao redor, fazendo com que, além de degradarem a mielina, aumentem a permeabilidade da barreira entre o sistema circulatório e o cérebro (NAQVI, 2015), permitindo que outras células do sistema imunológico como macrófagos fagocitem a mielina e que os linfócitos B criem anticorpos contra as proteínas que a formam promovendo a autoimunização.

Com o tempo, o SNC torna-se incapaz de regenerar a bainha de mielina como consequência da ação das células imunológicas, apesar do sistema nervoso possuir células especializadas chamadas de oligodendrócitos responsáveis por produzir e remielinizar a bainha de mielina.

2.3.2 Epidemiologia da Esclerose Múltipla

No Brasil, estima-se que existam 40.000 casos da doença, com uma prevalência média de 18 casos por 100.000 habitantes, conforme a última atualização da – Associação Brasileira de Esclerose Múltipla, em 2019. Não há evidências, nos estudos atuais, sobre qual é o principal, ou principais, fatores que desencadeiam o desenvolvimento de esclerose múltipla. No entanto, há alguns fatores que podem contribuir para que uma pessoa tenha mais probabilidade de desenvolvê-la do que outras (ASCHERIO; MUNGER, 2016). Entre eles estão:

- Gênero: assim como em outras doenças autoimunes, as mulheres possuem maior propensão a desenvolver EM. Elas representam dois terços dos pacientes com a doença.
- Localização Geográfica: estudos apontam que moradores de regiões mais temperadas e próximas aos polos tem maior probabilidade de desenvolver EM como consequência da baixa exposição a vitamina D provinda de luz solar.
- Genéticos

- Tabagismo
- Obesidade
- Viral

Segundo a Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (2019), a imprevisibilidade da doença é a sua característica marcante devido a grande variedade de sintomas e de reações do paciente frente eles e aos tratamentos oferecidos, além da forma como reage consigo mesmo, com relação à família, sociedade, trabalho, etc. Apesar disso, segundo Julian, em torno de 65% das pessoas com EM apresentam déficits cognitivos (JULIAN, 2011), sendo que os mais frequentes são o comprometimento da velocidade de processamento de informações, atenção, e memória (OREJA-GUEVARA *et al.*, 2019). Presume-se que os problemas cognitivos são consequências da ruptura de redes neurais provocadas pela doença. Estudos demonstram que há alterações tanto na substância branca quanto na substância cinzenta do cérebro de pacientes diagnosticados com esclerose múltipla com comprometimento cognitivo (ROCCA *et al.*, 2015).

Além dos danos cognitivos, a EM aumenta a prevalência de fadiga (DUBEY; SGUIGNA; STUVE, 2016) e depressão, três vezes mais frequente em portadores de EM do que na população em geral. Cerca de 50% dos enfermos da doença sofrem de depressão (PATTEN; MARRIE; CARTA, 2017). O declínio da capacidade cognitiva, somado em alguns casos com quadros patológicos depressivos, consequentes da EM, prejudica a situação socioeconômica decorrente da involução de desempenho no trabalho, mais a inaptidão de interação social, afetando a qualidade de vida dos pacientes (KOBELT *et al.*, 2017).

2.3.3 Trabalhos Correlatos

Nos últimos anos, diferentes métodos foram aplicados para relacionar regiões corticais prejudicadas pela Esclerose Múltipla com possíveis comprometimentos cognitivos. Cita-se, como exemplo, a aplicação de exames de imagem de ressonância magnética (FILIPPI *et al.*, 2013; SASTRE-GARRIGA *et al.*, 2011; AMANN *et al.*, 2010; SWEET *et al.*, 2005) e de eletroencefalografia, método de análise aplicado neste estudo. Sinais de EEG são estudados em relação a EM, com diferentes objetivos. Por exemplo, diagnóstico de pacientes (TORABI; DALIRI; SABZPOSHAN, 2017), análise da ativação cortical em voluntários de controle comparados a voluntários com EM tendo encontrado indícios de alterações nas faixas Delta e Alfa durante repouso e diferenças entre as ativações do grupo com EM em função do grau de desenvolvimento da doença (BABILONI *et al.*, 2016), a relação entre EM e o comprometimento de funções cognitivas como atenção e velocidade de processamento de informações e como é possível observar maior ativação durante repouso das ondas Alfa e da relação Theta/Beta em pacientes com EM (KEUNE *et al.*, 2017; KIISKI *et al.*, 2012), e mais recentemente abordagens de *Machine Learning* para a

previsão do ritmo de evolução da doença e como funções cognitivas são afetadas (KIISKI *et al.*, 2018).

Diferentes trabalhos observaram a avaria da memória operacional (MO), principal função cognitiva avaliada neste trabalho, em pacientes com EM (LENGENFELDER *et al.*, 2003), e como outras funções cognitivas podem ser prejudicadas devido à involução da MO. Por exemplo, memória de longa duração (SANDRY; SUMOWSKI, 2014), velocidade de processamento de informações e atenção (ROGERS; PANEGYRES, 2007; GRIGSBY *et al.*, 1993).

Atividades que requerem a ativação da memória operacional frequentemente são associadas às regiões frontal e temporal do córtex cerebral, e durante estas atividades os sinais de EEG operam na faixa de frequência da onda Theta, entre 4 a 8 Hz (ONTON; DELORME; MAKEIG, 2005). Apesar do lobo frontal operando na frequência Theta ser um bom indicador da ativação cortical durante atividades que exigem memória operacional, o processo de estímulo externo, seguido de armazenamento da informação estimulada, pode recrutar a ativação em série de diferentes regiões corticais em função da característica do estímulo, dificuldade de retenção da informação e do estado físico do cérebro, ou seja, se há danos causados por doenças como EM ou outras doenças neurodegenerativas.

De acordo com o estudo de Figueroa-Vargas *et al.* (2020), pessoas saudáveis apresentaram uma transição de ativação cortical entre as regiões frontal para parietal ou frontal para temporal na faixa de frequência Theta para atividades bem sucedidas de memória, o que não ocorreu com portadores de EM, por mais que o número de acertos no teste de memória operacional tenha sido semelhante entre os grupos, o que pode significar que o cérebro de pessoas com esclerose múltipla recrute regiões adjacentes para a realização de funções cognitivas. Esse remanejamento da distribuição da ativação eletrofisiológica faz com que os esforços cognitivos sejam menos eficientes ao reter uma informação ativa na memória operacional. Resultados como o de Figueiro-Vargas assemelha-se ao de outros trabalhos que demonstram a importância da atuação do lobo frontal em par com outras regiões corticais para um desempenho adequado das funções de memória (JOHNSON *et al.*, 2018; REINHART; NGUYEN, 2019).

Há trabalhos realizados com o intuito de compreender como a memória operacional pode ser aperfeiçoada através de treinamento. O estudo realizado por Jaeggi *et al.* (2008), verificou uma melhora significativa na memória operacional de voluntários que treinaram diariamente com o método *Dual N-Back*. Não somente a quantidade de acertos deles melhoraram, mas também a capacidade de identificar padrões de repetição após intervalos mais longos. Em um estudo publicado em 2006 por Mahncke *et al.* foi evidenciado uma melhora significativa na capacidade de aprendizado seguindo uma rotina de exercícios específicos que estimularam diferentes partes do cérebro, como exercícios auditivos e construção de palavras, e a utilização de mecanismos que são desenvolvidos para melhorar a plasticidade cerebral dos pacientes (MAHNCKE *et al.*, 2006). Atividades estimuladas

através de jogo da memória, palavras cruzadas, jogo “stop”, jogo da forca, planejamento de agenda, lista de supermercado, conversão de moedas, contagem de história entre outras, também se mostraram eficientes no aprimoramento de funções que envolvam raciocínio lógico, aritmético e memória (FIOROTTO; BARROSO, 2015). O uso de treinamento por *neurofeedback* através de um sistema de telereabilitação gerou aumento de conectividade funcional e aumento de substância branca, ou seja, células nervosas mielinizadas, em pacientes portadores de EM (PINTER *et al.*, 2021).

2.4 ICA: ANÁLISE DE COMPONENTES INDEPENDENTES

O sinal de EEG é um misto de sinais cerebrais e fontes não-cerebrais. O ICA é uma técnica de decomposição, que deixa evidente cada uma dessas fontes de forma individual, e é amplamente utilizada para a eliminação de artefatos e até mesmo para identificação de pequenos sinais que seriam imperceptíveis somente com o sinal bruto do EEG (ULLSPERGER; DEBENER, 2010).

Como exemplo, será usado o sinal recebido por um eletrodo x_1 . Este sinal pode ser representado como uma soma ponderada de todos os n componentes analisados

$$x_1 = \sum_{k=1}^n a_k * S_k \quad (2.1)$$

onde $S_k = S_1, S_2, \dots, S_n$ representa cada uma das n componentes e $a_k = a_1, a_2, \dots, a_n$ representa os respectivos pesos de cada componente. Generalizando, obtém-se que:

$$x_n = \sum_{k=1}^n a_{k,n} * S_k$$

onde $x_k = x_1, x_2, \dots, x_n$ representa cada um dos n sinais.

Após o cálculo, os eletrodos podem ser representados por um vetor $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ onde as componentes são representadas por um vetor $s = (s_1, s_2, \dots, s_n)$ e os pesos se transformam em uma matriz quadrada A , já que k e n são iguais. Consequentemente, o sistema é representado como

$$x = A * s.$$

Como o objetivo é encontrar os valores de s , multiplica-se os dois lados da equação por uma matriz $W = A^{-1}$ e o seguinte resultado é obtido:

$$s = W * x$$

Ou seja, aplicando a análise dos componentes independentes é possível a partir de x definir os valores de W para chegar nas componentes s , configurando uma função de custo que maximize a independência dos componentes.

2.5 MAPEAMENTO CEREBRAL

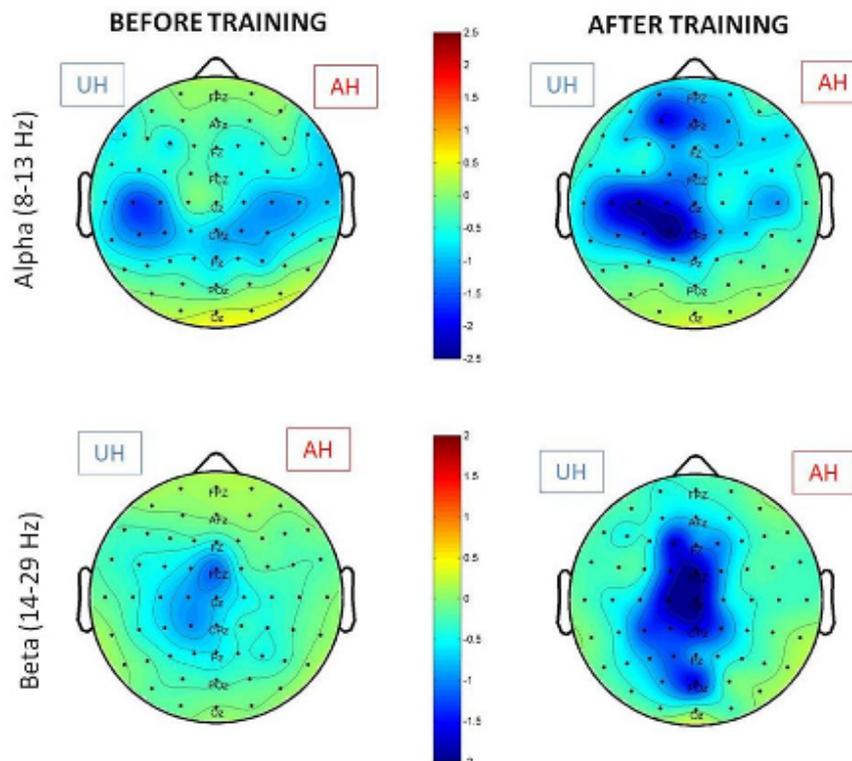
O mapeamento cerebral (MC) é uma técnica que representa digitalmente a topografia das regiões do cérebro, utilizando cores para representar intensidades de cada faixa de frequência dos sinais da atividade cerebral, os quais são captados através dos eletrodos posicionados sobre o escalpo do paciente (SILVA *et al.*, 1995).

A função do MC é permitir a análise da distribuição espacial do EEG, de forma quantitativa. A sua realização durante a prática de atividades cerebrais, apresenta identificação de parâmetros do sinal nas regiões específicas do córtex cerebral (INFANTOSI *et al.*, 1998).

Após a aquisição e tratamento dos sinais de EEG, por amplificadores e filtros digitais para eliminar artefatos indesejados, utiliza-se a transformada rápida de Fourier para análise dos sinais no domínio da frequência. Desta maneira, identificamos as faixas de frequência dos sinais de atividade cerebral nas diferentes regiões do cérebro.

A figura 8 exemplifica o mapeamento cerebral entre a execução de tarefas e repouso, depois de um mês de treinamentos com dispositivos baseados em Interface Cérebro Computador (BCI – *brain computer interface*), mostrando alteração na ativação das regiões corticais (CINCOTTI *et al.*, 2012).

Figura 8 – Ativação cortical

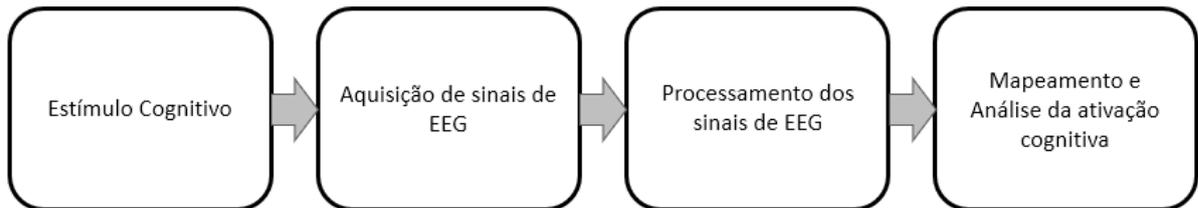


Fonte: F. Cincotti et al., 2012

3 METODOLOGIA

Com o intuito de propor uma metodologia e verificar as regiões cerebrais ativadas durante um estímulo cognitivo e o efeito do treinamento nesta ativação, a metodologia aplicada neste projeto seguiu o fluxograma da figura 9, intercalados por períodos de treinamento.

Figura 9 – Fluxo de Metodologia



Fonte: Autor

Os períodos de treinamento corresponderam a sessões diárias de 30 minutos, sendo o primeiro período de 5 dias e o segundo período de 10 dias. As sessões foram executadas com um voluntário saudável.

O *software* utilizado para o estímulo cognitivo foi o *Brain Workshop* (disponível no Windows, Mac e Linux), e para a aquisição, processamento e análise dos sinais foi utilizado o MATLAB Simulink®.

Tabela 1 – Requisitos Mínimos do Sistema para uso do *software* MATLAB Simulink

Sistema Operacional	Windows	Windows 10 (Versão 1803 ou Superior)
		Windows 7 SP 1
		Windows Server 2019
		Windows Server 2016
	Mac	macOS Big Sur (11)
		macOS Catalina (10.15)
		macOS Mojave(10.14)
	Linux	Ubuntu 20.04 LTS
		Ubuntu 18.04 LTS
		Ubuntu 16.04 LTS
		Debian 10
		Red Hat Enterprise Linux 8.1
		Red Hat Enterprise Linux 7.6
SUSE Linux Enterprise Desktop 12 SP2		
SUSE Linux Enterprise Desktop 15		
SUSE Linux Enterprise Server 12 SP2		
SUSE Linux Enterprise Server 15		
RAM	4 GB	
Processador	Intel/AMD x86-64	
Espaço em Disco	5-8 GB	
Placa de Vídeo	Sem especificação	

Fonte: Mathworks

3.1 ESTÍMULO COGNITIVO

Neste estudo, os estímulos à memória operacional foram gerados pela plataforma *Brain Workshop* (BW) na modalidade *position 2-back* (uma adaptação do teste *N-Back*), usado para treinamento de memória e inteligência, criado por Paul Hoskinson em 2008 (HOSKINSON; TOOMI, 2008), figura 10.

A cada partida da modalidade, são realizados 29 estímulos visuais de posição com 3 segundos entre cada estímulo, totalizando 87 segundos por partida. Como foi utilizado o *position 2-back*, o objetivo do voluntário é memorizar a posição de três quadros apresentados consecutivamente em uma matriz com três colunas e três linhas possibilitando nove posições distintas como mostra a figura 11. Caso a posição demonstrada seja igual a de duas rodadas anteriores, o voluntário deve pressionar a tecla “A” do computador para indicar a repetição. A figura 12 mostra um exemplo do *position 2-back* com repetição, já a figura 13 demonstra um exemplo sem a repetição. Resumidamente, o voluntário terá que identificar se os pares de estímulos 1-3, 2-4, 3-5, 4-6 ocorrem na mesma posição em uma das nove possibilidades da matriz até o final dos 29 estímulos.

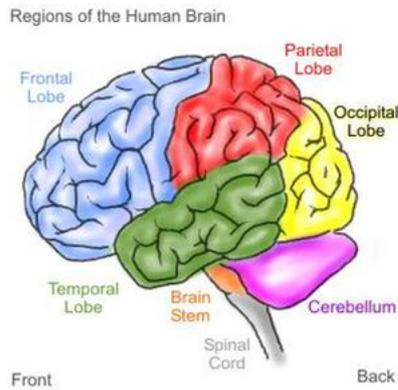
O voluntário pontua sempre que identificar a repetição correta das posições como descrito anteriormente, importante destacar que o teste *position 2-back* é gerado de maneira aleatória a cada partida, com o número de repetições e a distribuição sempre sendo alterada. Por exemplo, uma partida pode ter 5 posições repetidas, enquanto outra pode ter 12 repetições, e as rodadas mudam a cada partida o que faz com que o voluntário tenha que se manter atento ao jogo mesmo após ter praticado diversas vezes.

O BW foi escolhido por ser uma plataforma aberta, com acesso gratuito e de fácil configuração. Além disso, estimula funções cognitivas que são afetadas com o desenvolvimento da esclerose múltipla (OREJA-GUEVARA *et al.*, 2019). Por exemplo, memória operacional, processamento de informações, e funções de percepção visual. Já o *position 2-back* foi escolhido com o objetivo de manter o foco da metodologia nas alterações dos sinais de EEG após um período de treinamento, ao invés de provocar alterações dos sinais em consequência de maior demanda cognitiva resultante do maior esforço necessário quando se aplica o módulo *position 3-back* e superiores.

Figura 10 – Interface *Brain Workshop*

Brain Workshop

Version 4.8.4



- C: Choose Game Mode
- S: Choose Sounds
- I: Choose Images
- U: Choose User
- G: Daily Progress Graph
- H: Help / Tutorial
- D: Donate
- F: Go to Forum / Mailing List
- O: Edit configuration file

Press SPACE to enter the Workshop

Fonte: HOSKINSON; TOOMI, 2008

Figura 11 – Matriz *position 2-back*

1	2	3
4	5	6
7	8	9

Fonte: Adaptado de HOSKINSON; TOOMI, 2008

Figura 12 – Sequência 2-back com repetição



Fonte: Adaptado de HOSKINSON; TOOMI, 2008

Figura 13 – Sequência 2-back sem repetição

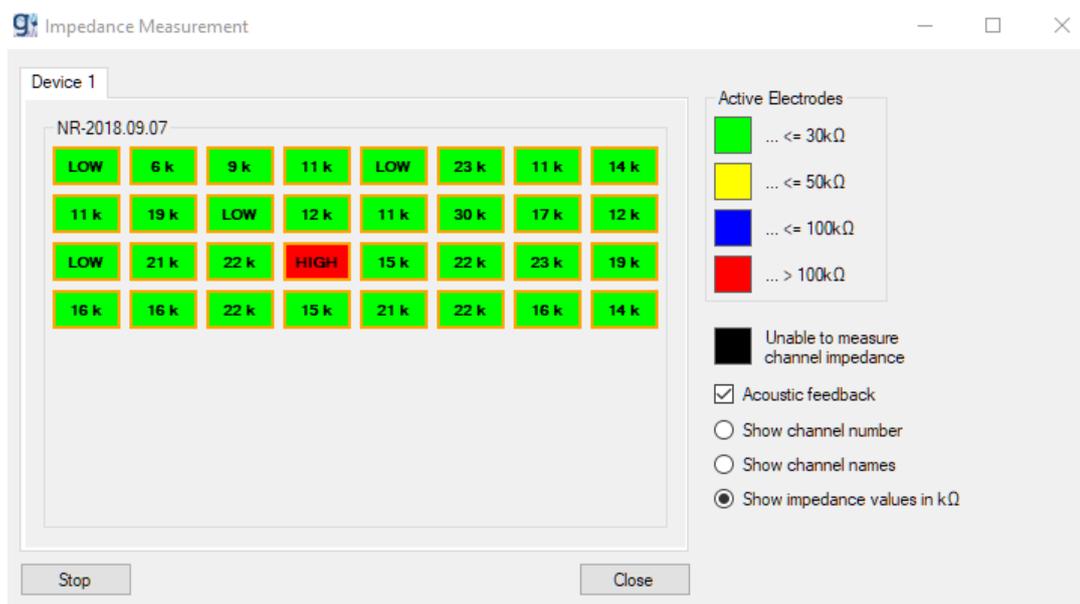


Fonte: Adaptado de HOSKINSON; TOOMI, 2008

3.2 AQUISIÇÃO

A aquisição de sinais de EEG foi realizada por meio do equipamento g.Nutilus Research da empresa g.tec medical engineering GmbH, com 32 canais úmidos. O nome canal úmido é empregado em exames de eletroencefalografia quando é necessário aplicar gel condutor em cada um dos eletrodos que compõem o equipamento para que diminua a impedância entre o escalpo do voluntário e os eletrodos, melhorando a condutividade do sistema e a qualidade dos sinais adquiridos. Antes de iniciar a aquisição dos sinais é necessário medir a impedância de cada eletrodo, após a aplicação do gel condutor, clicando no analisador de impedâncias. O ideal é que todos os eletrodos estejam com a impedância inferior a 30 k Ω . No entanto, como a figura 14 demonstra, o eletrodo 20, ou eletrodo CP1, esteve comprometido em todas as aquisições, medindo uma impedância superior a 100 k Ω .

Figura 14 – Medição de impedâncias dos canais



Fonte: Autor

3.2.1 g.Nautilus Research

O equipamento possui 32 canais de aquisição para os sinais de EEG que são transmitidos por conexão sem fio na faixa de 2,4 GHz até o receptor alocada à porta USB do computador. A transmissão sem fio requer um cuidado com relação a outros equipamentos *Wi-Fi* ou *Bluetooth* que possam estar operando na mesma banda de passagem.

Os sinais de EEG foram adquiridos a uma taxa de aquisição de 250 Hz, e resolução de 24 bits. Ao realizar a aquisição dos sinais é possível definir a faixa de frequência em que se deseja operar. Neste caso, aplicou-se uma um filtro com banda de passagem de 0,5 Hz até 60 Hz e um filtro rejeita faixa operando entre 58 Hz e 62 Hz. Cada conversor analógico/digital trabalha em uma frequência de 1,024MHz. O equipamento está demonstrado nas figuras 15 e 16 .

Figura 15 – g.Nautilus Research



Fonte: g.tech engineering GmbH

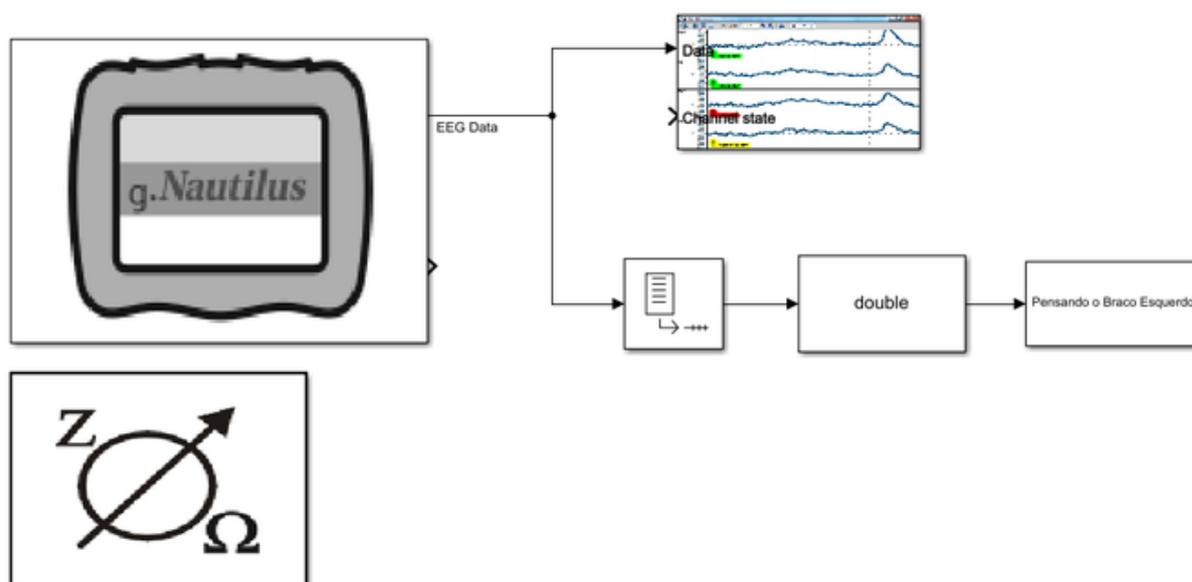
Figura 16 – Voluntário utilizando o g.Nautilus Research



Fonte: Autor

Diferentes *softwares* podem ser utilizados para o controle e análise dos sinais de EEG, por exemplo: MATLAB, *g.Recorder*, *HIGH-SPEED Online Processing for Simulink*. Neste projeto utilizou-se o *software Simulink®* para a aquisição dos sinais. A *g.tec® medical engineering GmbH* ofereceu uma biblioteca de blocos de funções para o *Simulink*, que podem ser utilizados tanto para a aquisição de dados quanto para o processamento. A figura 17 demonstra o esquema utilizado para a aquisição de dados.

Figura 17 – Esquema para aquisição de dados



Fonte: Autor

Os blocos que constituem o sistema são:

- 1) G.Nautilus, bloco superior esquerdo, responsável pela comunicação entre o hardware de aquisição de sinais e o software. É por meio deste bloco que a aquisição é configurada.
- 2) Osciloscópio, bloco superior direito, que permite observar a aquisição de sinais em tempo real.
- 3) *Unbuffer*, *Data type conversion*, e *block parameters to file*, na parte inferior direita, registram os sinais de EEG em um arquivo, na forma de uma matriz de dados do tipo *.mat*
- 4) Analisador de impedâncias, no canto inferior esquerdo, mede a impedância de cada eletrodo.

Durante a aquisição dos sinais de EEG, estes podem ser observados dentro do toolbox EEGLAB.

3.3 TRATAMENTO E PROCESSAMENTO DOS SINAIS DE EEG

3.3.1 EEGLAB

Após a aquisição de dados, é necessário tratar as informações coletadas para realizar a análise dos sinais medidos. Para isso, utilizamos o software EEGLAB como toolbox para tratamento de sinais e análise das ativações cognitivas (DELORME; MAKEIG, 2004). O EEGLAB utiliza a arquitetura do MatLab como base para realizar a análise de sinais, e possui ferramentas que permitem desde a filtragem dos dados até a análise no domínio do tempo e da frequência.

3.3.2 Aquisição de Sinais

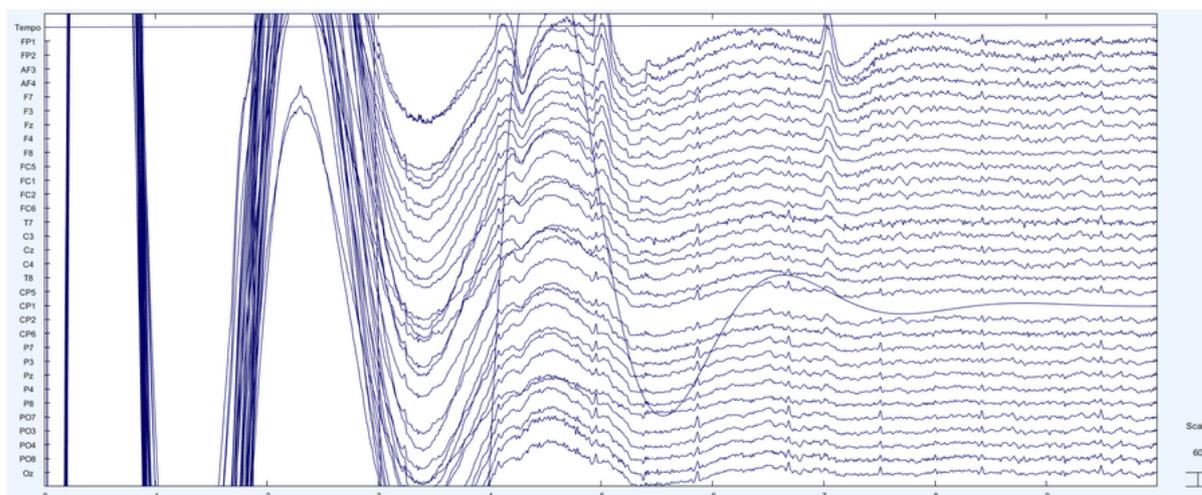
Durante a aquisição dos sinais, utilizando o equipamento g.Nautilus Research, percebeu-se que um dos eletrodos, mais especificamente o eletrodo CP1, estava com uma alta impedância em todas as aquisições e que mesmo com a aplicação dos métodos sugeridos pelo fabricante para a diminuição da impedância, como a aplicação de gel condutor, a impedância não diminuía. Conseqüentemente, o eletrodo CP1 introduziu ruídos o que prejudicaria a análise posterior.

Além disso, percebeu-se que o toolbox EEGLAB compreendia a primeira linha da matriz de dados, gerada pela aquisição dos sinais de EEG, como um sinal elétrico de um eletrodo. No entanto, a primeira linha desta matriz representa o tempo de aquisição dos sinais. Logo, a aplicação de filtros nos dados é necessária para a melhor análise dos sinais de EEG.

3.3.2.1 Aplicação de Filtros para Eliminar Ruídos

O primeiro passo para esta etapa é importar os dados adquiridos pelo equipamento de EEG mais o software Simulink®. A figura 18 demonstra os sinais de EEG adquiridos durante uma atividade cognitiva. Percebe-se a instabilidade nos primeiros quatro segundos de aquisição, o que é comum ao iniciar uma sessão de aquisição de sinais de EEG. Também nota-se que o canal um, denominado “Tempo”, é uma reta crescente e que não varia como os demais sinais. A este canal foi atribuído o tempo de aquisição dos sinais, mas não é necessário para o estudo. Outro canal que se destaca é o 21, ou CP1, que apresenta um comportamento adverso aos demais devido à alta impedância mencionada anteriormente.

Figura 18 – Sinais de EEG após aquisição de dados sem a aplicação de filtros e tratamento de sinais



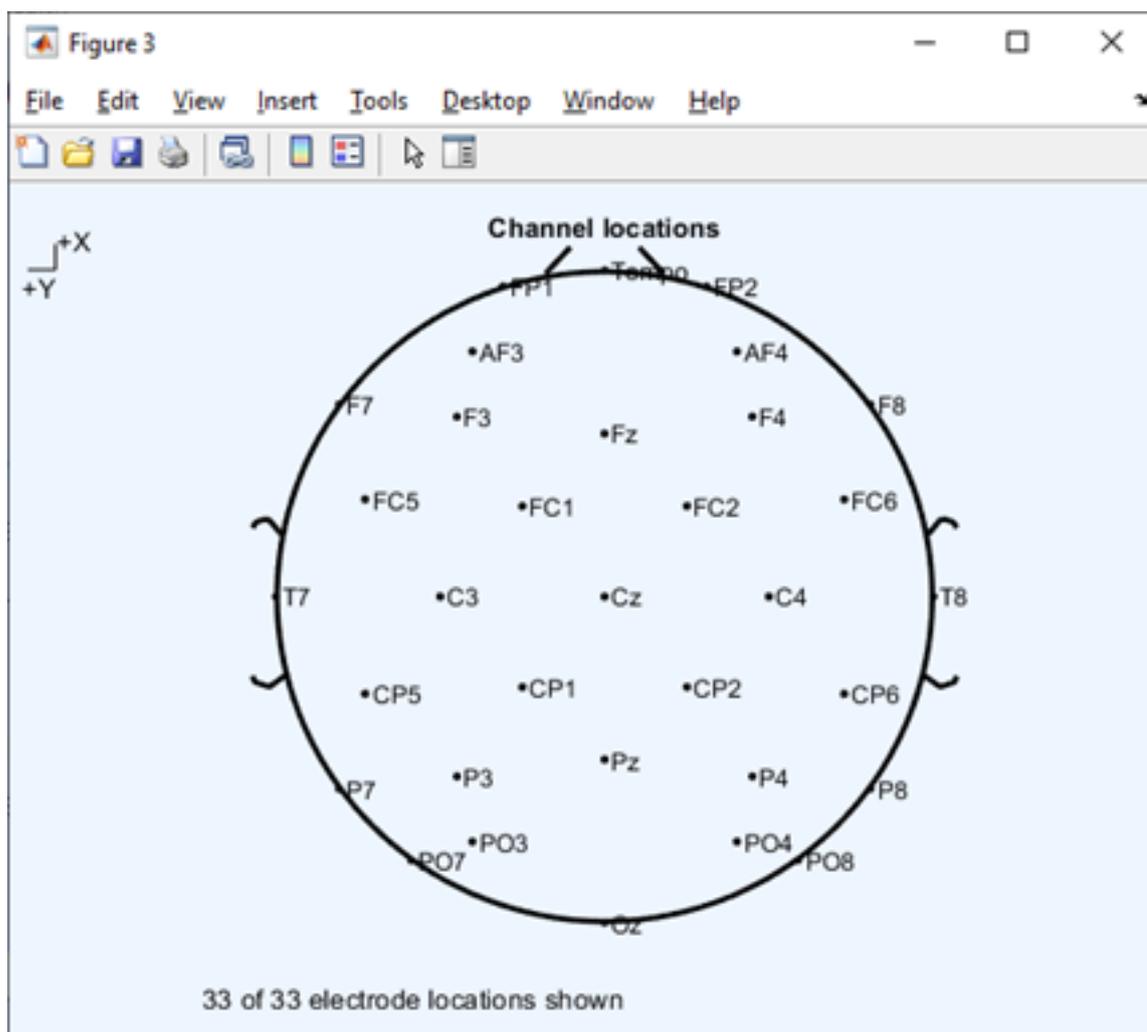
Fonte: Autor

Mesmo sendo possível visualizar os sinais de EEG, a análise é mais eficiente se a relação eletrodo e posição no escalpo segundo o padrão 10-20 for determinada. Para isso, associa-se aos sinais de EEG um arquivo com as coordenadas cartesianas de cada eletrodo. O arquivo com a localização dos eletrodos no escalpo foi fornecido pela g.tec® medical engineering. A Tabela 2 relaciona os eletrodos com os canais lógicos de aquisição de sinais, enquanto a Figura 19 relaciona a posição dos eletrodos.

Tabela 2 – Canais de aquisição e seus respectivos eletrodos segundo o sistema 10/20

Eletrodo	C.Lógico	Eletrodo	C.Lógico	Eletrodo	C.Lógico	Eletrodo	C.Lógico
FP1	1	F8	9	C4	17	PZ	25
FP2	2	FC5	10	T8	18	P4	26
AF3	3	FC1	11	CP5	19	P8	27
AF4	4	FC2	12	CP1	20	PO7	28
F7	5	FC6	13	CP2	21	PO3	29
F3	6	T7	14	CP6	22	PO4	30
FZ	7	C3	15	P7	23	PO8	31
F4	8	CZ	16	P3	24	OZ	32

Figura 19 – Posicionamento dos eletrodos pela Toolbox EEGLAB segundo padrão 10-20



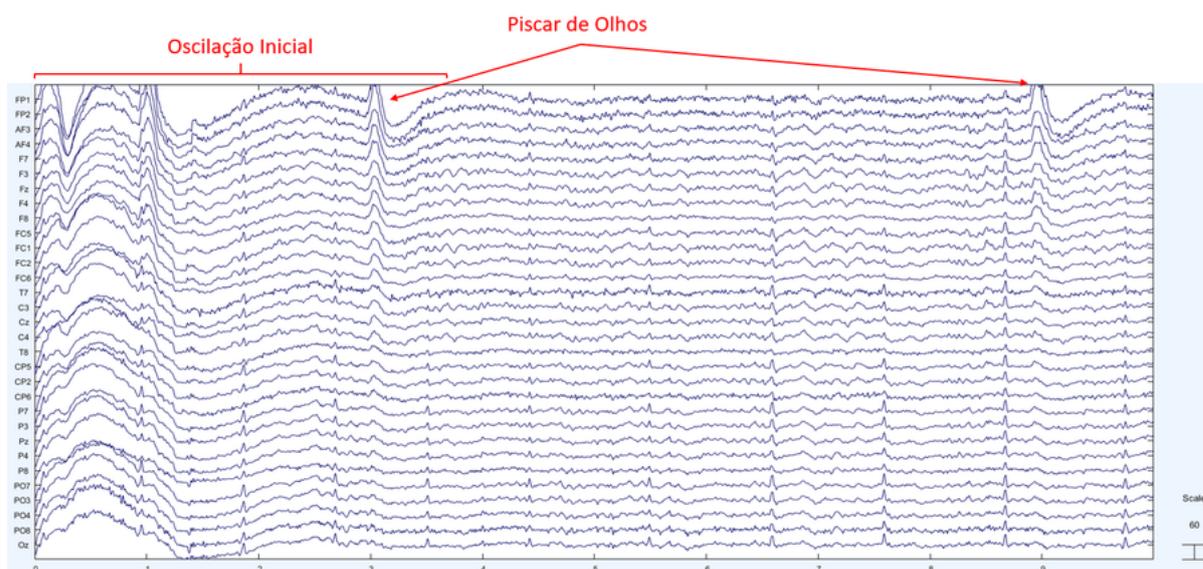
Fonte: Autor

Pode-se observar que há 33 eletrodos distribuídos pelo escalpo do voluntário. Isso é consequência do acréscimo do sinal de aquisição de tempo. Porém, após o posicionamento dos eletrodos, segundo o padrão 10-20, tanto o sinal 1 quanto o sinal do eletrodo CP1 são retirados da análise, restando 31 eletrodos com sinais efetivos.

Após a remoção dos canais “Tempo” e “CP1”, figura 20, o próximo passo é fazer uma análise e remoção dos componentes de sinais que, para o objetivo do trabalho, não são úteis. Esses componentes normalmente são:

- Ruídos dos eletrodos
- Piscar de olhos
- Batimentos cardíacos

Figura 20 – Sinais de EEG antes da aplicação de ICA

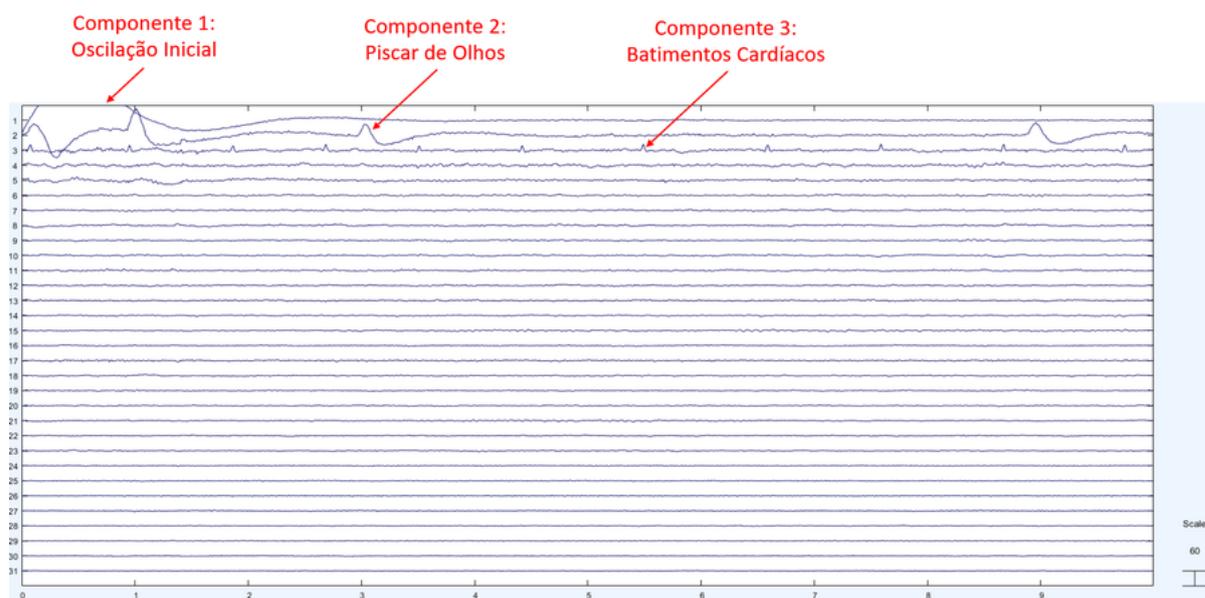


Fonte: Autor

Observando a fonte dos sinais pelo ICA (figura 21 e 22) pode-se deduzir que:

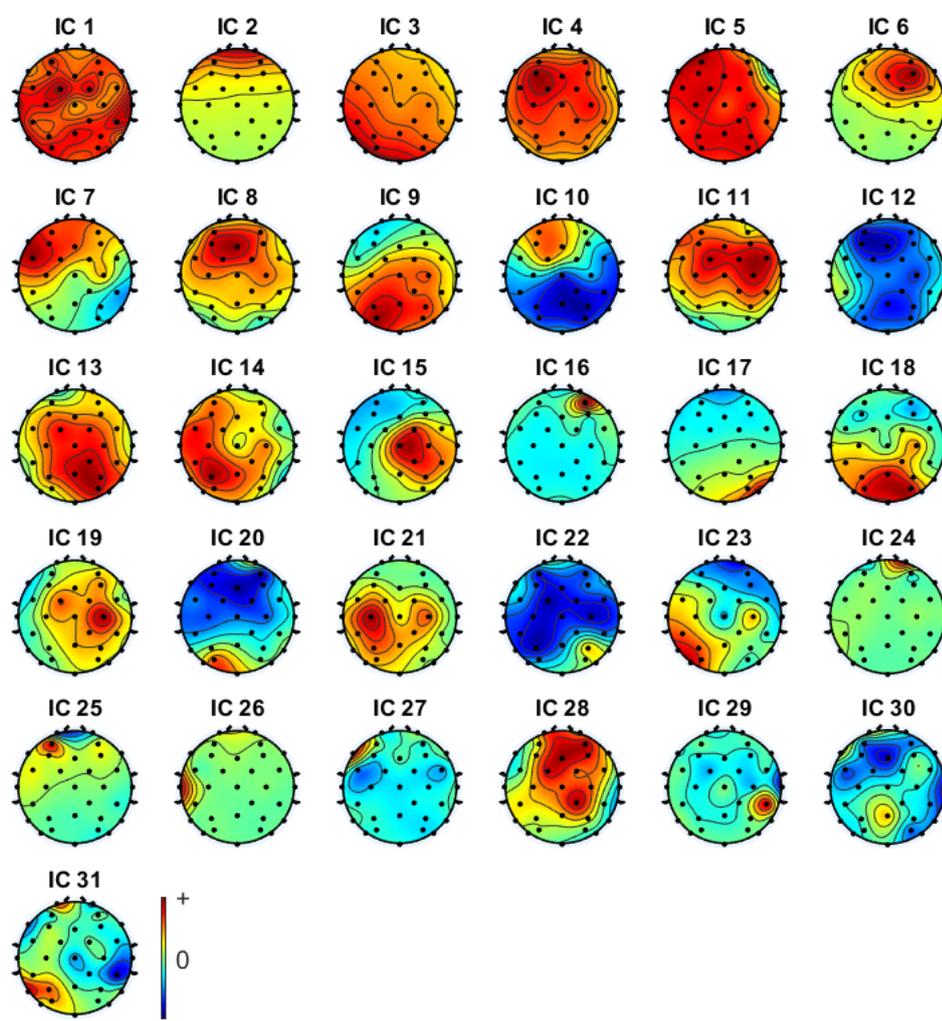
- O componente 1 está mostrando a oscilação que ocorreu no início de todos os sinais dos eletrodos, consequência do período transitório que os equipamentos de aquisição de sinais de EEG são suscetíveis ao iniciar uma sessão.
- O componente 2 mostra todos os picos vistos no sinal original, confirmando a ideia de que são os movimentos do piscar de olhos;
- O componente 3 possui vários picos distribuídos de uma maneira uniforme. Este componente representa o batimento cardíaco.

Figura 21 – Detalhes dos componentes independentes



Fonte: Autor

Figura 22 – Localização das componentes independentes

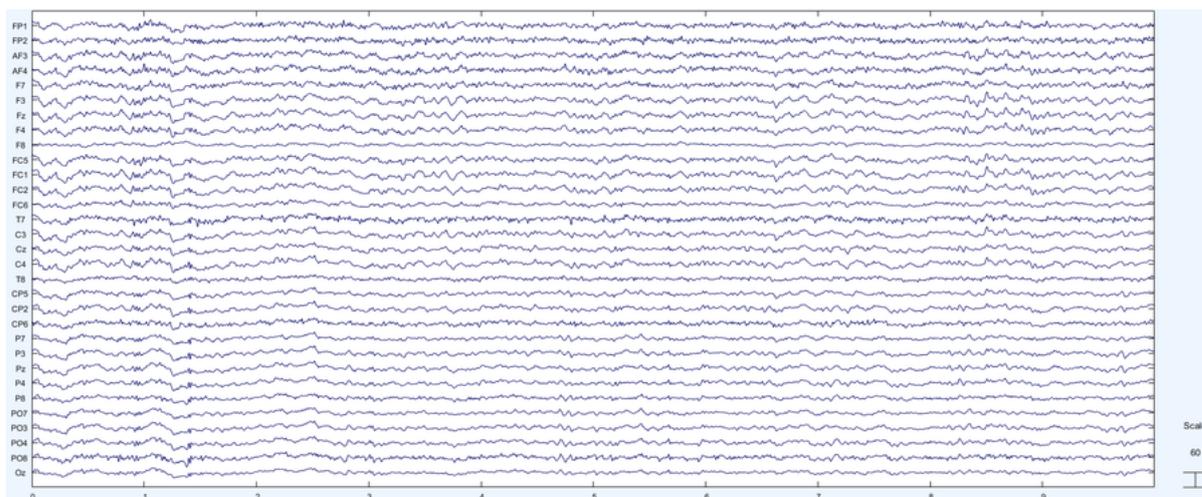


Jogo1Filtro2

Fonte: Autor

Removendo-se as componentes 1, 2 e 3 obtém-se os sinais de EEG demonstrados na figura 23.

Figura 23 – Sinais de EEG após aplicação de ICA

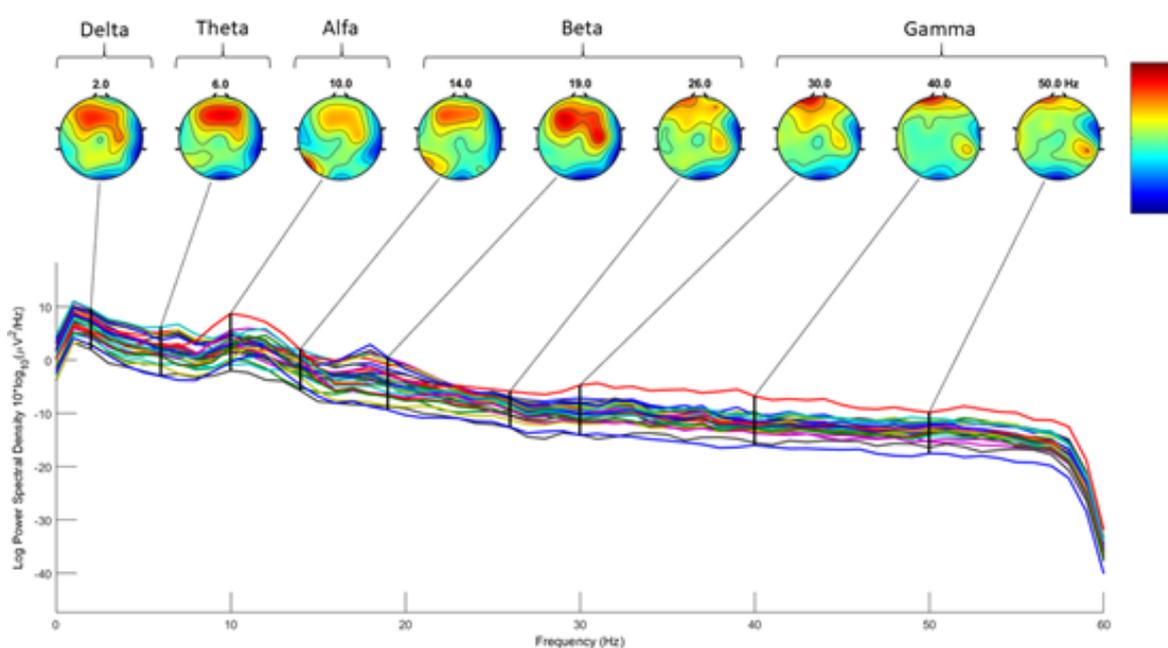


Fonte: Autor

3.3.3 Mapeamento e Análise de Ativação Cognitiva

Após o tratamento dos sinais de EEG, é possível visualizar na figura 24 o mapa de calor que indica a intensidade do sinal em todas as regiões cerebrais (segundo o modelo utilizado na figura 8) com foco nas faixas de frequência Alfa, Beta, Gama, Delta e Theta, assim como um gráfico da densidade de potência do sinal para todas as frequências de 0 a 60Hz.

Figura 24 – Mapa de ativação cortical



Fonte: Autor

Nesta figura, cada faixa de frequência possui o seu respectivo mapa, com um mapa

para as faixas alfa, delta e theta, que são faixas de frequência mais estreitas, e 3 mapas para as faixas beta e gama, para representar melhor as faixas mais longas. A partir dessas imagens, é possível fazer a análise das regiões do córtex que estão sendo mais estimuladas em cada aquisição.

3.3.4 Verificação da Metodologia de tratamento e processamento do EEG

Para verificar a validade desta metodologia, antes de se iniciar o procedimento de aquisição de dados com estimulação cognitiva com a plataforma Brain Workshop e o teste N-Back, foi feita uma aquisição de dados considerando 3 estados mentais diferentes:

- Relaxamento com olhos fechados
- Olhos abertos ouvindo música e cantando
- Atividade de concentração com leitura de texto.

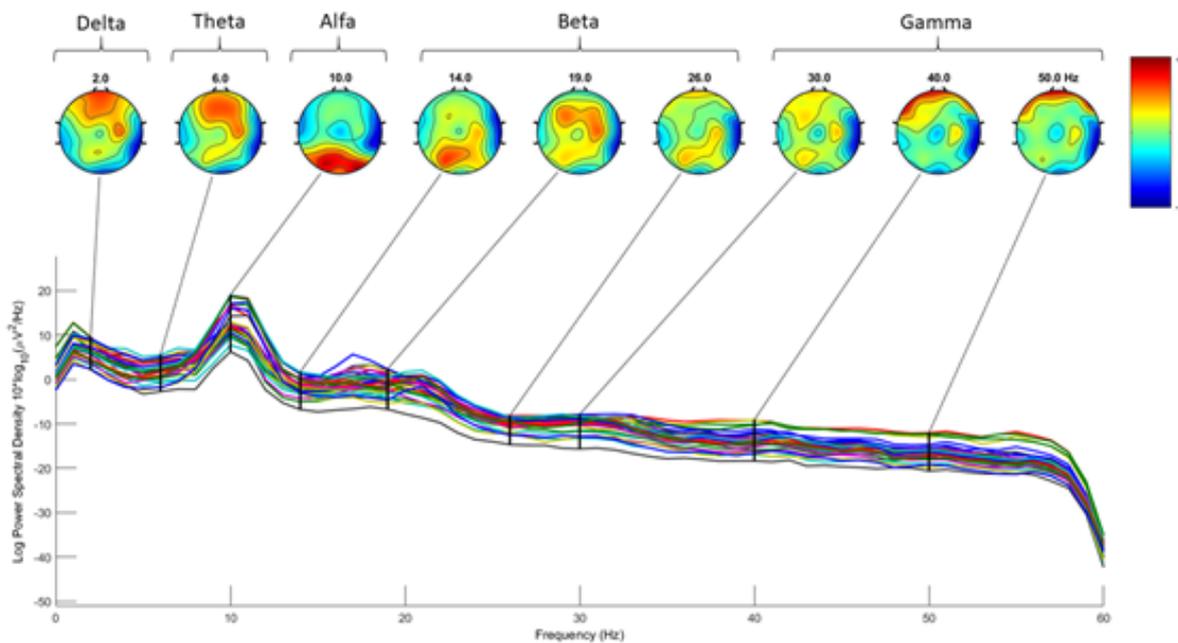
Os procedimentos de tratamento do EEG e posterior mapeamento, segundo a descrição anterior, foram realizados e analisados com o intuito de validar e verificar a consistência dos métodos de processamento.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ANÁLISE DA ATIVAÇÃO CORTICAL EM DIFERENTES ESTADOS MENTAIS

A primeira etapa, como citado na metodologia, foi a análise da ativação cortical em três estados mentais distintos e com resultados teóricos já conhecidos. A figura 25 mostra o resultado do primeiro estado, em que o voluntário permaneceu de olhos fechados em estado de relaxamento mental. Os maiores destaques foram as ondas na faixa Alfa, nas regiões occipital e parietal, que estão associadas principalmente a baixa atenção com os olhos fechados e as ondas na faixa Theta e Gama, na região frontal e pré-frontal, estão relacionadas ao estado de meditação (KAMEL; MALIK, 2015). A incidência de ondas Delta na região frontal pode significar ainda influência de artefatos, enquanto a maior incidência da primeira faixa das ondas Beta na região posterior deve ser influência das ondas alfa.

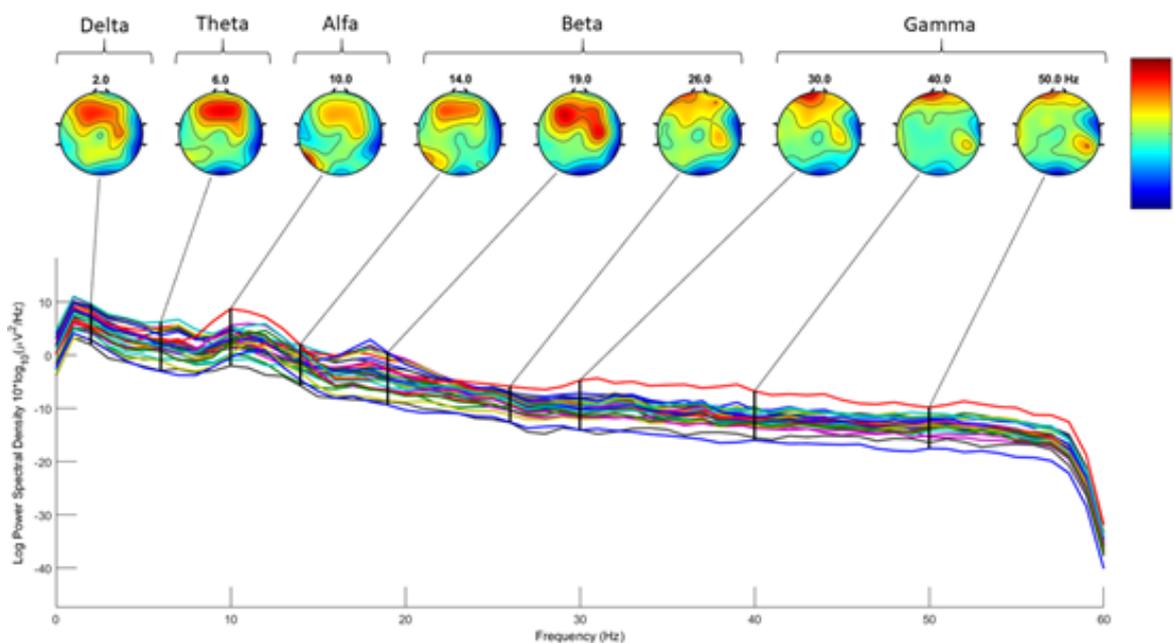
Figura 25 – Estado de relaxamento com olhos fechados



Fonte: Autor

No segundo estado, o voluntário se manteve focado lendo um artigo. Na figura 26 observa-se a diminuição da incidência das ondas Alfa na região occipital indicando estímulo visual e maior ativação da faixa Beta na região frontal, que remete a um estado de vigília e atenção (KROPOTOV, 2009).

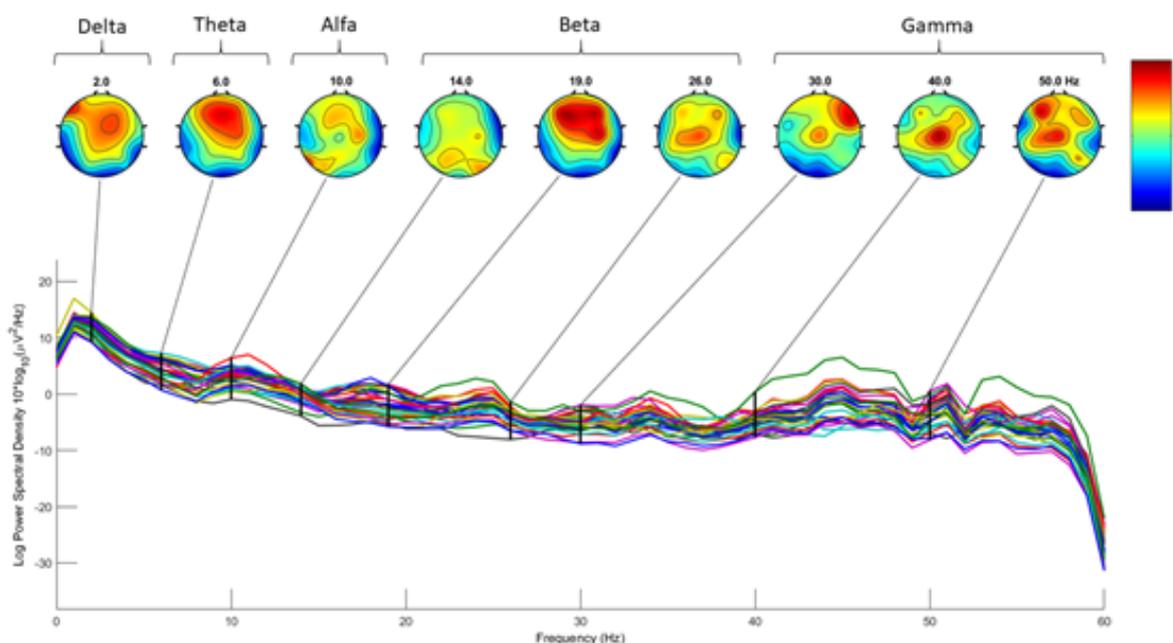
Figura 26 – Estado de foco durante leitura



Fonte: Autor

O terceiro e último teste (figura 27) foi realizado com o voluntário ouvindo música e cantando. A principal variação que é observada em relação aos estados anteriores, foi uma maior ativação na faixa de frequência Gama, que ficou distribuída pelos lobos frontal direito, e esquerdo e na região central. Essa faixa de frequência está relacionada a um alto nível de processamento cognitivo (SCHOME; SILVA, 2012) e ao processamento de múltiplos estímulos sensoriais (KAMEL; MALIK, 2015), que neste caso ocorre quando o voluntário exercita a audição e a fala ao mesmo tempo, continuamente.

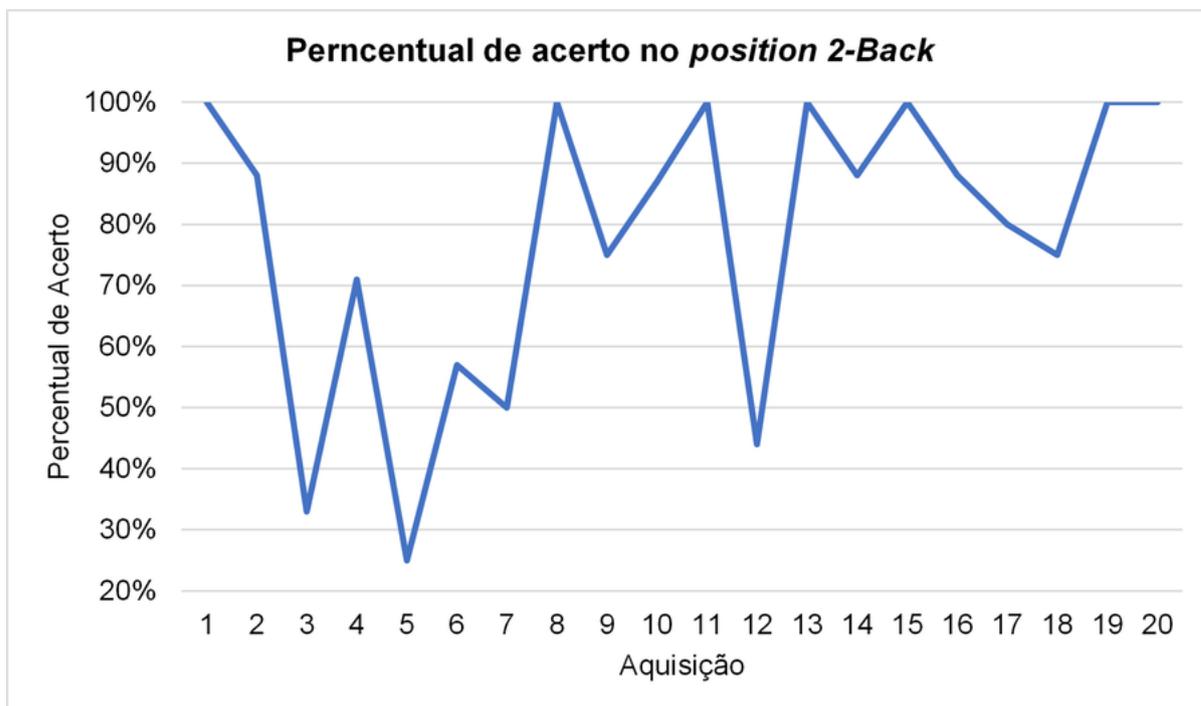
Figura 27 – Estado de alta ativação cortical; estímulos vocal e alditivo



Fonte: Autor

4.2 ANÁLISE DA ATIVAÇÃO CORTICAL COM ESTÍMULO À MEMÓRIA OPERACIONAL

O objetivo desta etapa foi verificar a ativação cortical durante estímulo à memória operacional utilizando o método *position 2-back* e o efeito do treinamento nessa ativação. O primeiro contato entre o voluntário e o método ocorreu nas primeiras nove partidas, como pode ser observado na figura 28. Embora nas duas primeiras partidas tenha tido um alto percentual de acerto, nota-se logo uma queda nesse valor, pois o voluntário ainda não estava treinado. Depois da primeira fase de treinamento novas aquisições foram realizadas; do décimo até o décimo quarto jogo; a média de acertos foi de 80%. As últimas rodadas ocorreram após a segunda fase de treinamento e a média de acertos foi em torno de 90% nas últimas seis partidas.

Figura 28 – Percentual de acerto no *position 2-Back*

Fonte: Autor

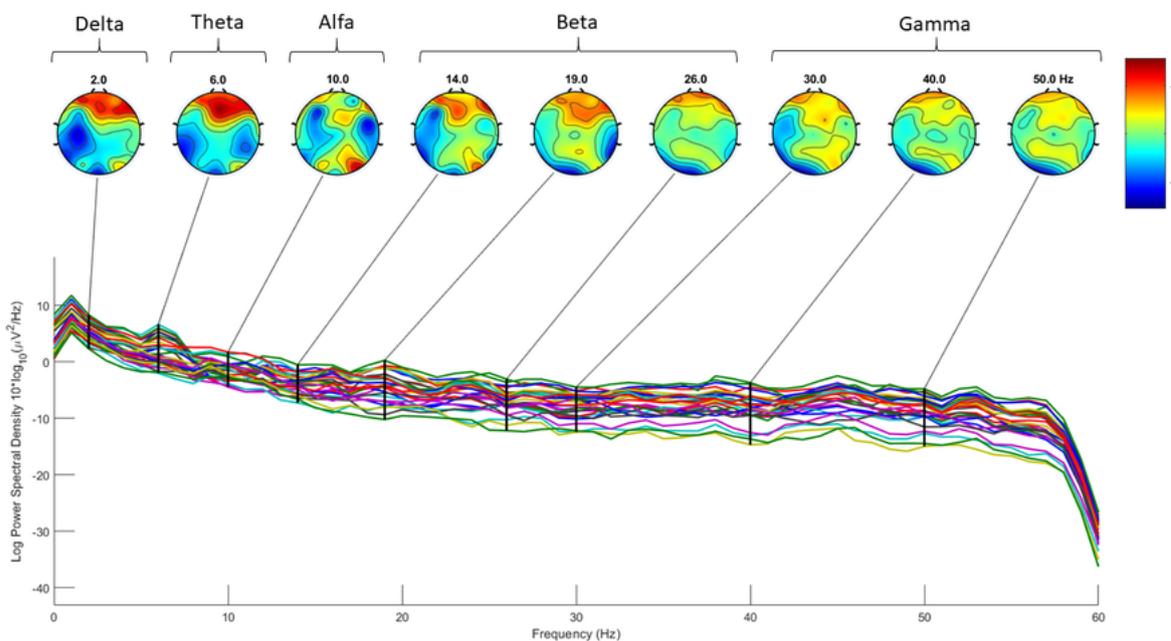
Antes de qualquer treinamento ser realizado, foram realizadas aquisições de sinal de EEG durante as primeiras 9 partidas como demonstra a figura 28. O resultado da aquisição pode ser observado na figura 29. Neste primeiro mapeamento observa-se que houve maior ativação na região pré frontal na faixa de frequência Theta, mas sem nenhuma ativação perceptível nas regiões temporais do córtex. A atividade no córtex frontal pode indicar um alto nível de concentração e requisição da memória operacional diante de um novo desafio intelectual.

A figura 30 mostra a segunda aquisição do EEG durante o estímulo cognitivo através do *position 2-back*, esta aquisição ocorreu após os primeiros cinco dias de treinamento e ocorreu durante a realização das partidas 10 até 14 no gráfico da figura 29. Nota-se uma ativação mais intensa em Theta na região frontal, em Gama na região fronto-lateral esquerda e em Beta na faixa média e na faixa alta, indicando um estado de alta concentração para a solução de problemas e atividades que exigem memória operacional (ONTON; DELORME; MAKEIG, 2005; KROPOTOV, 2009).

Os mapas do EEG apresentados na figura 31 ocorreram após a segunda etapa de treinamentos, em que o voluntário obteve o maior percentual de acerto, partidas 15 a 20 no gráfico da figura 29. A principal diferença ocorre nas faixas Beta e Gama, que passam a ter maior ativação em ambos os lados do lobo temporal em detrimento da região frontal. Não coincidentemente, o mesmo efeito foi observado nos estudos de Leiberg, Lutzenberger e Kaiser (2006), em que as ondas beta tiveram o mesmo comportamento após períodos de treinos de atividades que envolvem a memória (LEIBERG; LUTZENBERGER; KAISER,

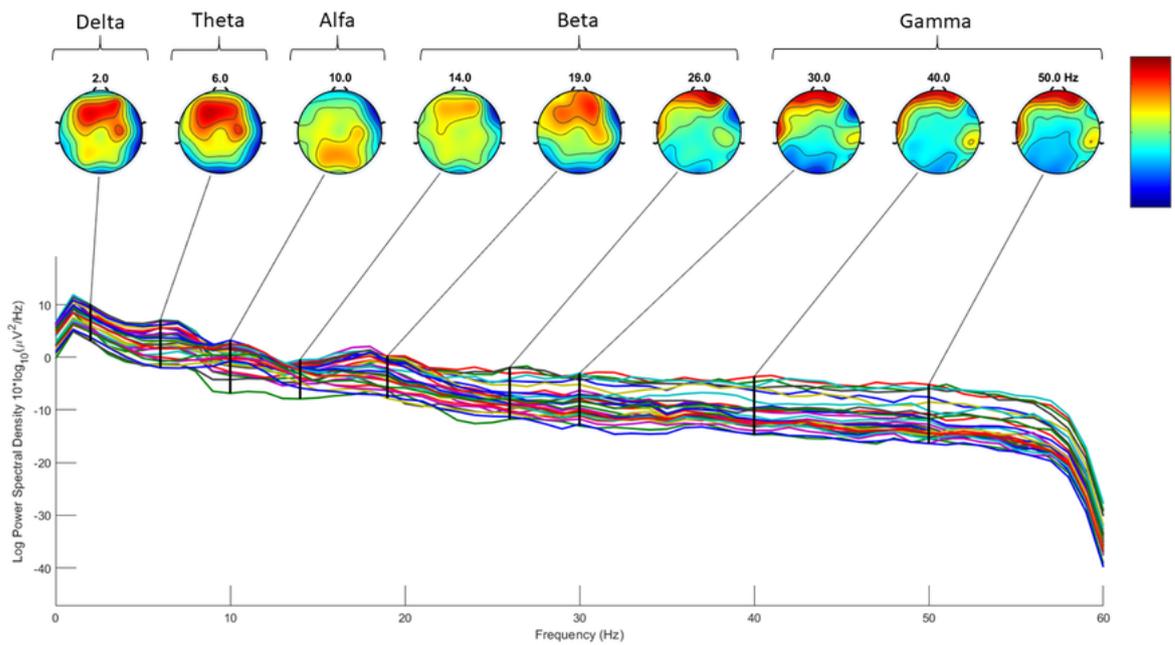
2006).

Figura 29 – EEG - position 2-back sem treinamento



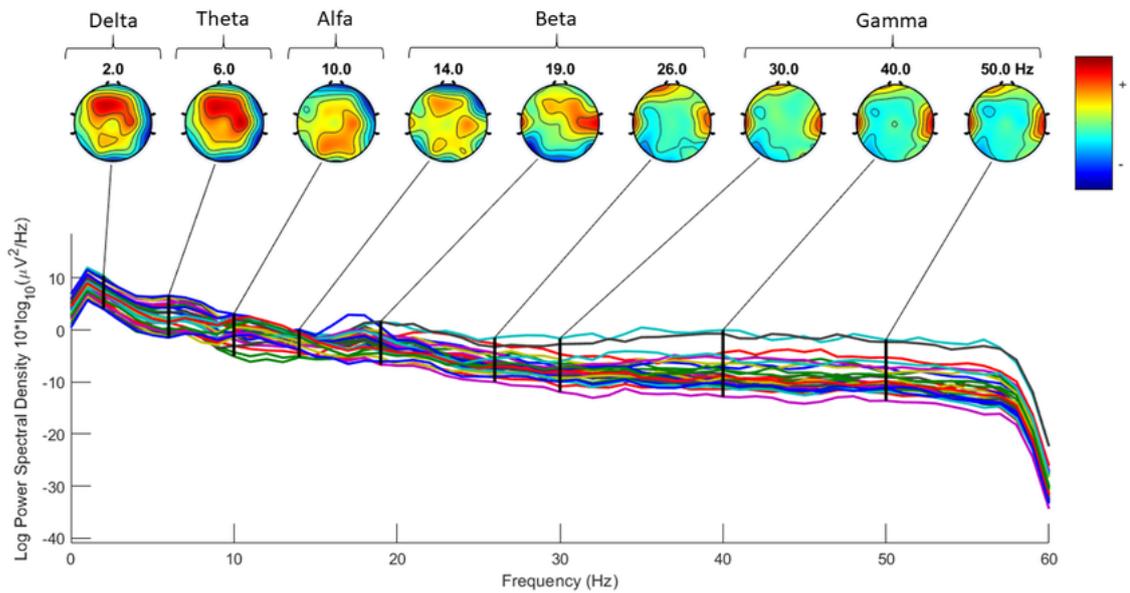
Fonte: Autor

Figura 30 – EEG - position 2-back após 5 dias de treinamento



Fonte: Autor

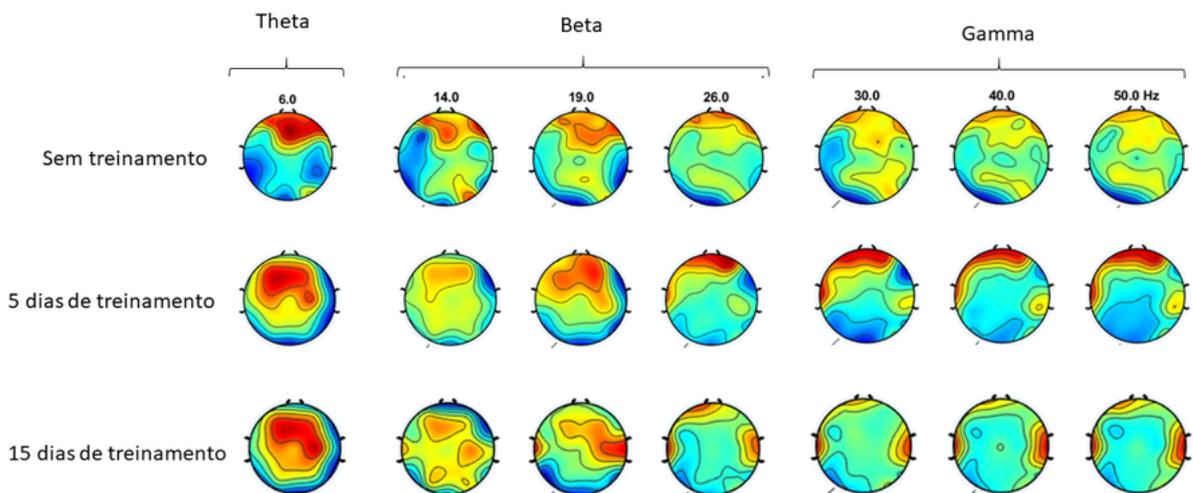
Figura 31 – EEG - *position 2-back* após 15 dias de treinamento



Fonte: Autor

Portanto, nota-se a predominância da faixa de frequência Theta em todas as aquisições, ao passo que as ondas da faixa Beta e Gamma passam a ter um aumento gradual ao longo dos treinamentos, onde primeiro iniciam-se no lobo pré-frontal e frontal e após 15 dias ficam concentradas apenas no lobo temporal, conforme demonstrado na comparação na figura 32.

Figura 32 – Evolução das faixas de frequência Theta, Beta e Gamma ao longo dos treinamentos



Fonte: Autor

5 CONCLUSÃO

O comprometimento cognitivo, seja ele devido ao envelhecimento ou devido a uma doença, acarreta diminuição na qualidade de vida e por vezes perda da independência. A esclerose múltipla costuma acometer jovens adultos podendo gerar ainda uma involução no quadro socioeconômico.

Entre os danos cognitivos, a perda da capacidade de memória operacional vem sendo estudada em diferentes trabalhos, especialmente pelo motivo da deterioração desta função cognitiva resultar na piora de outras funções mentais como a resolução de problemas e atenção. Os estudos analisados apontam para a melhoria da memória operacional após o treinamento utilizando atividades que estimulam esta função, e como o treinamento constante pode cooperar para o retardo de sintomas relacionados a deterioração de atividades cognitivas. Compreender os danos cognitivos é fundamental para se propor uma estratégia de cuidados a saúde.

Com o intuito de propor uma metodologia de acompanhamento do efeito da aplicação atividade cognitiva através do uso de EEG, demonstrou-se neste trabalho a possibilidade da aplicação do método *n-back* como fonte de estímulos cognitivos para atividades relacionadas à memória operacional, por meio do monitoramento da ativação cortical por sinais de eletroencefalografia.

Os resultados obtidos foram com os analisados em trabalhos recentes de análise de ativação cortical por meio de EEG, tanto para os três estados mentais estudados (relaxado, focado e múltiplos estímulos sensoriais) quanto para o estímulo à memória operacional.

Durante o estímulo da memória de trabalho, percebeu-se que as faixas de frequência Theta na região frontal e central permaneceram intensas após as duas fases de treinamento. Esperava-se como resultado uma diminuição da ativação desta faixa de frequência como consequência do treinamento cortical. O fato do voluntário ter aumentado a porcentagem de acertos durante as partidas demonstra uma melhor adequação a atividade, o que resultaria em menor carga de processamento cortical e consequentemente menor ativação na faixa Theta. No entanto, para as faixas de frequência Beta e Gama, que apresentaram-se, inicialmente, mais concentradas na região frontal, expandindo-se para a região temporal esquerda, após a primeira fase de treinamento, esse concentrando nos dois lados do lobo temporal após a segunda fase, indicando uma diminuição do nível de concentração e melhora da ativação da região relacionada à memória.

Dessa forma, constata-se que a metodologia proposta, apesar de ter sido feita com um único voluntário de controle, pode ser um indicativo de uma alternativa de metodologia a ser utilizada para treinamento cognitivo. Contudo, é necessário ainda experimentos adicionais envolvendo um maior número de voluntários de controle para se verificar a consistência dos resultados aqui apresentados além da aplicação em portadores de esclerose múltipla para comparação e verificação de sua efetividade. Outro ponto que

também poderá ser abordado é o aumento da carga cognitiva do estímulo e aplicação da análise de eventos potenciais relacionados ao estímulo de acerto e erro durante as partidas de *position n-back*, assim como o tempo de reação do voluntário para a identificação de padrões corretos ou incorretos ao estímulo.

REFERÊNCIAS

- ADJOUNADI, M. *et al.* Interpreting EEG functional brain activity. **IEEE Potentials**, v. 23, n. 1, 2004. ISSN 02786648.
- AMANN, M. *et al.* Altered Functional Adaptation to Attention and Working Memory Tasks with Increasing Complexity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. **Human Brain Mapping**, v. 32, n. 10, p. 1704 – 1719, 2010. ISSN 10659471.
- ASCHERIO, A.; MUNGER, K. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention. **Seminars in Neurology**, v. 36, n. 2, p. 103 – 114, 2016. ISSN 10989021.
- BABILONI, C. *et al.* Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms differ in relapsing–remitting and secondary progressive multiple sclerosis. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 1, p. 581 – 590, 2016.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neuroscience: Exploring the brain**. 4. ed. Filadélfia: Wolters Kluwer, 2015.
- BERGER, H. Uber das Elektrenkephalogramm des Menschen. **Arch Psychiatr Nervenkr**, p. 527 – 570, 1929.
- BRICK, C. **MRI brain scan: coronal slice**. 2010. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=m6AkDTmtpyg>. Acesso em: 29/04/2021.
- CINCOTTI, F. *et al.* EEG-based Brain-Computer Interface to support post-stroke motor rehabilitation of the upper limb. In: IEEE (Ed.). **34th Annual International Conference of the IEEE EMBS**. San Diego, California EUA: IEEE, 2012. p. 4112 – 4115. ISBN 9781424441198. ISSN 1557170X.
- DELORME, A.; MAKEIG, S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 134, n. 1, p. 9 – 21, 2004. ISSN 01650270.
- DUBEY, D.; SGUIGNA, P.; STUVE, O. Managing Disability in Progressive Multiple Sclerosis. **Current Treatment Options in Neurology**, v. 18, n. 6, 2016. ISSN 15343138.
- FIGUEROA-VARGAS, A. *et al.* Frontoparietal connectivity correlates with working memory performance in multiple sclerosis. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, June 2020. ISSN 20452322.
- FILIPPI, M. *et al.* Imaging Cortical Damage and Dysfunction in Multiple Sclerosis. **JAMA Neurology**, v. 70, n. 5, p. 556 – 556, 2013. ISSN 21686149.
- FIOROTTO, S. M.; BARROSO, S. M. Relato de Experiência em Acompanhamento Cognitivo com um Paciente com Esclerose Múltipla. **Psicologia: Ciência e Profissão**, scielo, v. 35, p. 740 – 753, 09 2015. ISSN 1414-9893. Disponível em: <http://www.scielo.br/scieloOrg/php/articleXML.php?lang=en&pid=S1414-98932015000300740>.
- GRIGSBY, J. *et al.* Working memory impairment among persons with chronic progressive multiple sclerosis. **Journal of Neurology**, Springer-Verlag, v. 241, n. 3, p. 125 – 131, 1993. ISSN 14321459.

HOSKINSON, P.; TOOMI, J. **Brain Workshop - a Dual N-Back game**. 2008. Disponível em: <http://brainworkshop.sourceforge.net/>. Acesso em: 02/11/2020.

IBGE. Projeção da População 2018: número de habitantes do país deve parar de crescer em 2047. **Agência IBGE Notícias**, 2018. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/21837-projecao-da-populacao-2018-numero-de-habitantes-do-pais-deve-parar-de-crescer-em-2047>.

INFANTOSI, A. F. C. *et al.* Avaliação do Desempenho de Técnicas de Interpolação no Mapeamento Cerebral Utilizando Simulação. **Caderno de Engenharia Biomédica**, v. 14, n. 2, p. 71 – 96, 1998. ISSN 24464740.

JAEGGI, S. M. *et al.* Improving fluid intelligence with training on working memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 19, p. 6829 – 6833, 2008. ISSN 00278424.

JOHNSON, E. L. *et al.* Direct brain recordings reveal prefrontal cortex dynamics of memory development. **Science Advances**, American Association for the Advancement of Science, v. 4, n. 12, 2018. ISSN 23752548.

JULIAN, L. J. Cognitive Functioning in Multiple Sclerosis. **Neurologic Clinics**, v. 29, n. 2, p. 507 – 525, 2011. ISSN 07338619.

KAMEL, N.; MALIK, A. S. Introduction to EEG and ERP Signals. In: KAMEL, N.; MALIK, A. S. (Ed.). **EEG/ERP analysis: methods and applications**. 1. ed. Boca Raton: CRC Press, 2015. cap. 2.

KEUNE, P. M. *et al.* Exploring resting-state EEG brain oscillatory activity in relation to cognitive functioning in multiple sclerosis. **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 9, p. 1746 – 1754, 2017. ISSN 18728952.

KIISKI, H. *et al.* Machine Learning EEG to Predict Cognitive Functioning and Processing Speed Over a 2-Year Period in Multiple Sclerosis Patients and Controls. **Brain Topography**, v. 31, n. 3, p. 346 – 363, 2018. ISSN 15736792.

KIISKI, H. *et al.* Only Low Frequency Event-Related EEG Activity Is Compromised in Multiple Sclerosis: Insights from an Independent Component Clustering Analysis. **PLoS One**, v. 7, n. 9, 2012. ISSN 19326203.

KOBELT, G. *et al.* New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. **Multiple Sclerosis Journal**, Multiple Sclerosis Journal, v. 23, n. 8, p. 1123 – 1136, 2017. ISSN 14770970.

KROPOTOV, J. **Quantitative EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy**. 1. ed. [S.l.]: Academic Press., 2009.

LASSMANN, H. Multiple Sclerosis Pathology. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, Viena, v. 8, n. 3, Janeiro 2018. ISSN 21571422.

LEIBERG, S.; LUTZENBERGER, W.; KAISER, J. Effects of memory load on cortical oscillatory activity during auditory pattern working memory. **Brain Research**, v. 1120, n. 1, p. 131 – 140, 2006. ISSN 00068993.

- LENGENFELDER, J. *et al.* Deciphering Components of Impaired Working Memory in Multiple Sclerosis. **Cognitive and Behavioral Neurology**, v. 16, n. 1, p. 28 – 39, 2003. ISSN 15433633.
- LENT, R. As Unidades do Sistema Nervoso. In: LENT, R. (Ed.). **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência**. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010a. cap. 3, p. 73 – 111.
- LENT, R. **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência**. 2. ed. [S.l.]: Atheneu, 2010b.
- MAHNCKE, H. W. *et al.* Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: A randomized, controlled study. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 33, 2006. ISSN 00278424.
- NAQVI, J. **Multiple Sclerosis Pathophysiology**. [S.l.]: American Association of Colleges of Nursing, Khan Academy, 2015. Disponível em «<https://www.youtube.com/watch?v=aERRyWMwyvk>».
- OLIVEIRA, M. **Lobos Cerebrais**. 2021a. Disponível em: <https://www.infoescola.com/anatomia-humana/lobos-cerebrais/>. Acesso em: 29/04/2021.
- OLIVEIRA, M. **Neurônios**. 2021b. Disponível em: <https://www.infoescola.com/sistema-nervoso/neuronios/>. Acesso em: 20/04/2021.
- ONTON, J.; DELORME, A.; MAKEIG, S. Frontal midline EEG dynamics during working memory. **NeuroImage**, Elsevier, v. 27, n. 2, p. 341 – 356, 2005. ISSN 10538119.
- OREJA-GUEVARA, C. *et al.* Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. **Frontiers in Neurology**, v. 10, n. 581, 2019. ISSN 16642295.
- PATTEN, S. B.; MARRIE, R. A.; CARTA, M. G. Depression in multiple sclerosis. **International Review of Psychiatry**, v. 29, n. 5, p. 463 – 472, 2017. ISSN 13691627.
- PINEDA, A. M. *et al.* Quantile graphs for EEG-based diagnosis of Alzheimer's disease. **PLoS ONE**, v. 15, n. 6, 2020. ISSN 19326203.
- PINTER, D. *et al.* MRI correlates of cognitive improvement after home-based EEG neurofeedback training in patients with multiple sclerosis: a pilot study. **Journal of Neurology**, 2021. ISSN 14321459.
- REICH, M. D. D. S.; LUCCHINETTI, M. C. F.; CALABRESI, M. P. A. Multiple Sclerosis. **The New England journal of medicine**, v. 378, n. 2, p. 169 – 180, Janeiro 2018. ISSN 00284793. Acesso em: 26/10/2020.
- REINHART, R. M. G.; NGUYEN, J. A. Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. **Nature Neuroscience**, v. 22, n. 5, p. 820 – 827, 2019. ISSN 15461726.
- RIBEIRO, E.; THOMAZ, C. E. A multivariate statistical analysis of EEG signals for differentiation of musicians and non-musicians. In: **Anais do XV Encontro Nacional de Inteligência Artificial e Computacional**. [S.l.: s.n.], 2018. p. 497 – 595.

ROCCA, M. A. *et al.* Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 3, p. 302 – 317, 2015. ISSN 14744465.

ROCHA, F. T. *et al.* EEG acquisition and processing for cognitive brain mapping during chess problem solving. **IEEE Latin America Transactions**, v. 14, n. 3, p. 1129 – 1134, 2016. ISSN 15480992.

ROGERS, J. M.; PANEGYRES, P. K. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 14, n. 10, p. 919 – 927, 2007. ISSN 09675868.

SANDRY, J.; SUMOWSKI, J. Working Memory Mediates the Relationship between Intellectual Enrichment and Long-Term Memory in Multiple Sclerosis: An Exploratory Analysis of Cognitive Reserve. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 20, n. 8, p. 868 – 872, 2014. ISSN 14697661.

SASTRE-GARRIGA, J. *et al.* A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 17, n. 4, p. 457 – 467, 2011. ISSN 13524585.

SCHOME, D.; SILVA, F. L. D. **Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields**. 6. ed. [S.l.]: Lippincott Williams e Wilkins, 2012. ISSN 00039942.

SILVA, D. F. *et al.* Mapeamento Cerebral. **Revista Neurociências**, v. 3, n. 1, p. 11 – 18, 1995. ISSN 01043579.

SIULY, S.; LI, Y.; ZHANG, Y. **EEG Signal Analysis and Classification: Techniques and Applications**. 1. ed. [S.l.]: Springer, 2016. ISBN 978-3-319-47652-0.

SWEET, L. H. *et al.* Functional Magnetic Resonance Imaging Response to Increased Verbal Working Memory Demands Among Patients With Multiple Sclerosis. **Human Brain Mapping**, v. 27, n. 1, p. 28 – 36, 2005. ISSN 10659471.

THE MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION. **Atlas of Multiple Esclerosis**. 3. ed. 2020.

TORABI, A.; DALIRI, M. R.; SABZPOSHAN, S. H. Diagnosis of multiple sclerosis from EEG signals using nonlinear methods. **Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine**, v. 40, n. 4, p. 785 – 797, 2017. ISSN 18795447.

ULLSPERGER, M.; DEBENER, S. **Simultaneous EEG and fMRI: Recording, Analysis, and Application**. [S.l.]: Oxford University Press, 2010. ISBN 9780195372731.

UN DESA. World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. **United Nations**, 2017. Disponível em: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/WPP2017_KeyFindings.pdf.

WHO. 10 facts on ageing and health. **Fact sheets**, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/10-facts-on-ageing-and-health>.