



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

PEDRO TEODORO CARDOSO CANÁRIO

**TVG E REDES COMPLEXAS: EVIDÊNCIAS
DE ASSINATURA CEREBRAL FUNCIONAL
NO ESTUDO ENTRE INDIVÍDUOS
SAUDÁVEIS E COM FIBROMIALGIA**

Salvador

Outubro de 2013

PEDRO TEODORO CARDOSO CANÁRIO

**TVG E REDES COMPLEXAS: EVIDÊNCIAS DE
ASSINATURA CEREBRAL FUNCIONAL NO ESTUDO
ENTRE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E COM
FIBROMIALGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pesquisa e Pós-graduação em Física, Instituto de Física, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Física.

Orientador: Dr. José Garcia Vivas Miranda

Coorientador: Dr^a. Gaëlle M. A. Spielmann Moura Álvares

Salvador

Outubro de 2013

Sistema de Bibliotecas da UFBA

Canário, Pedro Teodoro Cardoso.

TVG e redes complexas : evidências de assinatura cerebral funcional no estudo entre indivíduos saudáveis e com fibromialgia / Pedro Teodoro Cardoso Canário. - 2014.
77 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda.

Coorientador: Prof^a. Dr^a. Gaëlle M. A. Spielmann Moura Álvares.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Física, 2013.

1. Fibromialgia. 2. Teoria dos grafos. 3. Redes (Matemática). 4. Eletroencefalografia.
I. Miranda, José Garcia Vivas. II. Álvares, Gaëlle M. A. Spielmann Moura. III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Física. IV. Título.

CDD - 616.742

CDU - 616.711

*Para Victor Montalvão Moreno
Khef, Katet e Ka*

- ENTÃO QUE HAJA LUZ!

E houve luz, batendo nele como um martelo, uma grande luz primordial. Não havia como a consciência sobreviver naquele grande clarão, mas, antes que perecesse, o Pistoleiro viu algo com clareza, algo que acreditou ter uma importância cósmica. Tentou agarrá-lo num esforço desesperado e depois se deixou afundar, procurando refugio em si mesmo antes que a luz cegasse seus olhos e destruísse sua sanidade. Fugiu da luz e do conhecimento que a luz envolvia, voltando-se para si mesmo. Assim fazemos todos nós; assim fazem os melhores dentre nós.

(O Pistoleiro, Stephen King; páginas 209/210)

Agradecimentos

Primeiramente, a José Garcia Vivas Miranda pela orientação durante esses 3 anos, envolvendo graduação e mestrado. Graças aos seus ensinamentos e paixão pelo que faz, pude encontrar a inspiração necessária para seguir em frente e encontrar a área pela qual pretendo prosseguir a partir de agora.

À minha mãe, Maria das Graças Almeida Cardoso, pelo carinho e dedicação que me permitiram chegar até aqui.

Aos meus amigos Maianne Fernandes, Victor Montalvão, Carolina West, Ana Paula Tojal, Estefane Gaspar, Jéssica Lima, Juliane Lima e Ruan Alcântara pelos ensinamentos e experiências compartilhados aos longos dos últimos dez anos, sem os quais eu não seria quem sou e nem estaria onde estou. A Luiz Alberto, Diego César, Thiago Colombiano, Leandro Teixeira, Francisco Neto, Jamile Araujo, Kelly Abreu, Mariana Lima, Carla Sena, Lilian Alves, Érica Britto, pelas risadas e toda a felicidade capaz de surgir na presença de vocês. A Aroldo de Albuquerque Mello, Isabel Barros, Desirée Britto, Breno Pascal, Luciano Genonádio, Marcelo Delfino, Abílio Bandeira, Lara Raphaele, Vanessa Brito e todos os amigos que transformaram esse ano de 2013 em um evento sensacional.

Aos colegas de grupo Rafael e Lucas pelo auxílio nos dois anos de execução deste trabalho.

Ao CAPES pelo apoio financeiro.

Resumo

A dor é uma sensação desagradável associada comumente a lesões reais, como resultado do multiprocessamento de estímulos sensoriais dentro de contextos emocionais e cognitivos. Entretanto, nos casos diagnosticados como Fibromialgia, os indivíduos relatam a presença de dor juntamente com outros sintomas de desregulação somática, sem causas ou modificações aparentes. Trabalhos anteriores evidenciam a hipótese dos portadores dessa síndrome exibirem padrões de atividade cerebral diferente de pessoas saudáveis, assim como a consequente interferência em processos cognitivos, sociais e emocionais. Este trabalho tem como objetivo caracterizar as diferenças de conectividade entre regiões cerebrais de indivíduos saudáveis e com fibromialgia, utilizando Redes Funcionais Cerebrais. A aquisição de dados cerebrais foi obtida por um eletroencefalograma (EEG) durante a apresentação de três contextos emocionais, classificados como Neutro, Prazeroso e Desprazeroso. Os padrões de conectividade funcional foram construídos pelo formalismo dos Grafos Variantes no Tempo (Time Varying Graphs - TVG) e analisados pela Teoria dos Grafos. A preparação dos dados foi realizada através do cálculo de correlação funcional linear (coeficiente de Pearson) entre as séries temporais do EEG, e a rede construída sob um limiar α , estabelecido através do cálculo de correlação significativa mínima entre os registros do EEG. Os resultados indicam independência topológica nas redes para diferentes indivíduos, independente da classificação em estudo, permitindo formular a existência de assinatura cerebral funcional devido aos padrões específicos de conectividade e propriedades das redes encontradas para os diferentes contextos emocionais estudados.

Palavras-chaves: Fibromialgia. Redes Funcionais Cerebrais. Grafos. TVG. Redes Complexas.

Abstract

Pain is an unpleasant sensation often associated with the actual lesions, as a result of the multiprocessing sensory activation within emotional and cognitive context. However, in Fibromyalgia Syndrome, individuals report the presence of pain along other somatic deregulation symptoms without apparent cause or modifications. Previous works support the hypothesis that patients with this syndrome exhibit different patterns of brain activity when compared with healthy people, as well as the consequent interference in cognitive, social and aspects. This work aims to characterize the differences in connectivity between brain regions in control group and with fibromyalgia using Functional Brain Networks. Data acquisition was accomplished by a brain electroencephalogram (EEG) during the presentation of three emotional contexts, classified as Neutral, Pleasant and Unpleasant. The patterns of functional connectivity were built by Time Varying Graphs (TVG) formalism and analyzed by Graph Theory. Data preparation was performed by calculating the functional linear correlation (Pearson's Coefficient) among the time series of the EEG, and the network built under a threshold α , established by calculating the minimum significant correlation of EEG readings. The results indicate independence topological networks for different persons unless their group classification, allowing us to make the existence of functional brain signature due to specific patterns of network connectivity and properties found for different emotional context analysed.

Key-words: Fibromyalgia. Functional Brain Networks. Graphs. TVG. Complex Network.

Lista de ilustrações

Figura 1 – A dor é resultado do multiprocessamento corporal, cultural e emocional do indivíduo. Esquema inspirado em [4].	5
Figura 2 – Relações existentes entre processos cognitivos, emocionais e estado de dor. O sinal "-" refere-se a efeitos negativos, enquanto o sinal "+" a efeitos positivos. Imagem inspirada em [3].	6
Figura 3 – Exemplo de grafo com seis vértices e sete arestas não orientadas.	10
Figura 4 – Grafo da Figura 3 e sua respectiva Matriz de Adjacência	11
Figura 5 – Exemplo de grafo ponderado com 6 vértices e 7 arestas. As conexões com maior força são representadas mais espessas.	12
Figura 6 – Evolução temporal do sistema com seus respectivos grafos, para cada instante t_m . Esquema inspirado em [40].	15
Figura 7 – Evolução atemporal dos índices de redes. Para cada grafo encontrado no tempo t_m , calcula-se os índices que os caracterizam e observa-se a evolução temporalmente, sem fatores relacionando um grafo ou outro.	16
Figura 8 – Um Grafo Variável no Tempo \mathcal{G} formado pela sequência de $M = 4$ grafos com $N = 6$ vértices (a), e sua representação agregada (b) e (c). É possível formar grafos agregados indicando apenas os vértices conectados (b), como também o peso ou força da quantidade de vezes que os vértices foram conectados ao longo do tempo(c). Imagem inspirada em [39].	17
Figura 9 – Metodologia utilizada para a extração de redes a partir de sinais da atividade cerebral. A partir das séries temporais é calculada uma matriz de correlação, indicando o grau de sincronismo entre diferentes regiões. Um valor de limiar filtra as correlações mais significativas para a análise desejada. Controem-se então a rede funcional considerando regiões cerebrais como vértices e as correlações selecionadas pelo limiar como arestas. Esquema inspirado em [52].	22
Figura 10 – Posicionamento dos eletrodos no sistema 10/20, utilizado na construção das redes.	25
Figura 11 – Imagens visualizadas no experimento através da realidade virtual, associadas aos sentimentos (a) Prazeroso (b) Neutro (c) Desprazeroso. Imagem fornecida pela equipe do IUNICS.	25
Figura 12 – Modelo visual do experimento realizado, indicando a sequência desenvolvida.	26
Figura 13 – Evidências de correlação na atividade de eletrodos significativamente separados espacialmente.	28

Figura 14 – Processo de obtenção das redes parciais pelo Neuronet.	30
Figura 15 – O Neuronet. Software desenvolvido para a montagem das Redes Estáticas Agregadas.	31
Figura 16 – Como são criadas as Redes Estáticas Agregadas. O processo de montagem das redes parciais é realizado 14990 vezes, e em seguida é, sintetizada em uma único grafo cujas arestas contêm a informação da quantidade de vezes que foram significativas ao longo da montagem.	32
Figura 17 – Rede parcial com três Polos em amarelo	33
Figura 18 – Gephi 0.2.8. Software utilizado para a edição das Redes Estáticas Agregadas e para o cálculo de seus índices característicos.	33
Figura 19 – Redes funcionais encontradas com diferentes valores de α , para o Sujeito 19.	36
Figura 20 – Redes funcionais encontradas com diferentes valores de α , para o Paciente 19.	37
Figura 21 – Frequência de Polos para diferentes valores de Limiar Significativo, para um indivíduo do Grupo Controle (a) e um do Grupo com Fibromialgia (b).	38
Figura 22 – Frequência Normalizada de Polos para diferentes valores de Limiar Significativo, para um indivíduo do Grupo Controle (a) e um do Grupo com Fibromialgia (b).	39
Figura 23 – Redes Estáticas Agregadas com diferente quantidade de pontos no cálculo da correlação, para o Sujeito 19.	40
Figura 24 – Redes Estáticas Agregadas com diferente quantidade de pontos no cálculo da correlação, para o Paciente 19.	40
Figura 25 – Valores dos índices das Redes Estáticas Agregadas para o Sujeito 19 e Paciente 19, apresentados nas Figuras 23 e 24	42
Figura 26 – Redes Estáticas Agregadas para diferentes ordens de apresentação, Ordem 01 (Or 01), Ordem 02 (Or 02) e Ordem 03 (Or03), para os dois grupos estudados, Controle (Suj) e com Fibromialgia (Pac).	43
Figura 27 – Redes Estáticas Agregadas posicionadas de acordo com as três ordens de apresentação, Ordem 01 (Or 01), Ordem 02 (Or 02) e Ordem 03 (Or03), para os dois grupos estudados, Controle (Suj) e com Fibromialgia (Pac).	44
Figura 28 – REA construída a partir de indivíduo sem fibromialgia em momentos inicial (Pré) e um mês após (Montagem 01 e Montagem 02).	45
Figura 29 – Frequência de polos nos períodos Pré (PRE), Montagem 01 (MON01) e Montagem 02 (MON02).	46

Figura 30 – Redes Estáticas Agregadas de indivíduos do grupo Controle (Suj) e com Fibromialgia (Pac) para o período Base (a) e respectivo período de Indução Falada (b), para as três ordens de apresentação. O momento Base precede o Indução Falada para cada apresentação de contextos emocionais, Neutro (Azul), Prazeroso (Verde), Desprazeroso (Vermelho).	47
Figura 31 – Exemplos de histogramas dos polos para alguns indivíduos analisados do grupo Controle (Suj) e com Fibromialgia (Pac).	50
Figura 32 – Matriz de correlação da distribuição de polos entre indivíduos nas condições emocionais Neutro (N), Prazeroso (P) e Desprazeroso (D), para cada ordem de apresentação. Quadrados pretos no gráfico representam correlações significativas a 95%. Redes contruídas com limiar de 10^{-7} .	52
Figura 33 – Matriz de correlação da distribuição de polos entre indivíduos sob limiar de 10^{-5} , para as condições emocionais Neutro (N), Prazeroso (P) e Desprazeroso (D), para cada ordem de apresentação. Quadrados pretos no gráfico representam correlações significativas a 95%.	53
Figura 34 – Distribuição de arestas para seis indivíduos, quanto as ordens de apresentação.	56
Figura 35 – Distribuição de Pesos das Arestas presente nas redes de sujeito/ paciente nas três ordens de apresentação.	57

Lista de tabelas

Tabela 1 – Quantidade de indivíduos estudados quanto ao grupo e ordem de apresentação dos contextos emocionais.	27
Tabela 2 – Resultado estatístico entre grupos Controle e com Fibromialgia para os índices característicos das Redes Estáticas Agregadas.	54

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	3
2.1	A dor	3
2.2	A Fibromialgia	7
2.3	Teoria do Grafos	9
2.4	Grafos Variantes no Tempo (TVG)	14
2.5	Redes Funcionais Cerebrais	17
3	METODOLOGIA	24
3.1	Aquisição de Dados	24
3.2	Análise de Dados	27
3.2.1	Construção das Redes	27
3.2.2	Edição das redes e Cálculo de Índices	33
3.2.3	Procedimento Estatístico	34
4	RESULTADOS	35
4.1	Parâmetros do NeuroNets	35
4.1.1	Nível de Significância	35
4.1.2	Largura da Janela Temporal	40
4.2	As Redes Estáticas Agregadas - REA	42
4.3	A Distribuição de Polos	49
4.4	Índices Característicos da REA	54
4.5	Distribuição da Frequência Arestas na REA	55
4.6	Distribuição de Pesos na REA	56
5	CONCLUSÃO	59
	Referências	61

1 Introdução

Nas últimas duas décadas, o avanço das técnicas de neuroimagem permitiu o estudo dos mecanismos neurais envolvidos na identificação, processamento e reação a eventos sensoriais, emocionais e cognitivos. O mapeamento do Sistema Nervoso Central (SNC) e do Sistema Nervoso Periférico (SNP) na execução individual de tarefas proporcionou a identificação do cérebro como uma estrutura de rede, composta por bilhões de neurônios conectados através de diversas interações celulares, estruturais e funcionais. Essa identificação da atividade correlacionada desses elementos morfofuncionais permitiu quantificar os processos cerebrais através da *Teoria dos Grafos* e do formalismo das *Redes Complexas* nas diversas escalas possíveis de análise, desenvolvendo a área das *Redes Funcionais Cerebrais*. O desenvolvimento transdisciplinar permitido pela Neurociência, integrando conceitos biológicos às ferramentas físicas, matemáticas e computacionais, busca entender os mecanismos da atividade e processamento cerebral das informações ambientais em diversos contextos humanos, e se mostra promissor na compreensão de diversos problemas de saúde na atualidade.

Dentre as temáticas desenvolvidas pelo estudo do cérebro, está a compreensão e tratamento da dor. Ela pode ser definida como uma sensação desagradável advinda comumente de estímulos sensoriais, sendo um elemento de proteção a situações nocivas ou potencialmente danosas ao indivíduo. É uma demarcação de limites ao organismo, um indicador de possíveis anormalidades fisiológicas, mas sua percepção não se limita às causas corporais. "Sentir a dor" é o resultado da combinação de eventos somáticos, psicológicos, emocionais, cognitivos e sociais, processados e interpretados pelo sistema nervoso na forma de alerta, cuja intensidade pode ser influenciada por todos esses fatores citados. Assim, quando existe alguma anormalidade nesse processamento, é possível sentir dor sem modificações somáticas características do processo usual. Ao longo do tempo, a dor pode continuar e não ser averiguada adequadamente, pois não existe fonte ou causa visível a ser tratada. A causa tem origem neurológica e pode torná-la constante na vida do indivíduo. São os casos clínicos diagnosticados como *Dor Crônica*.

As análises do cérebro a partir das técnicas modernas de neuroimagem (EEG, fMRI, MEG), evidenciaram mecanismos importantes de processamento e percepção da dor, assim como de outras neuropatologias. Os estudos desses dados pela modelagem do cérebro como uma rede conectada em múltiplas escalas estruturais, permitiram a construção da metodologia das *Redes Funcionais Cerebrais*, e análise das estruturas encontradas por meio da *Teoria dos Grafos*. Essa linha de pesquisa revelou o cérebro de pessoas saudáveis como redes *Livres de Escala* e com propriedades de *Mundo Pequeno*, enquanto tais condições não são identificadas em portadores de dor crônica e outras doenças neurais.

Dessa forma, o estudo do cérebro a partir das redes, tornou-se uma ferramenta necessária na análise e compreensão das estruturas neurais *in vivo* nos seres humanos.

Este trabalho tem como objetivo principal comparar Redes Funcionais Cerebrais de dois grupos de indivíduos: saudáveis e portadores de dor crônica, mais especificamente, fibromialgia. Para tal, a equipe do Departamento de Psicologia do Instituto de Pesquisa em Ciências da Saúde, das Ilhas Baleares, Espanha, realizou o registro da atividade elétrica do córtex através de um eletroencefalograma de 31 canais, durante a apresentação de três contextos emocionais diferentes. Os dados foram concedidos à equipe do FESC - UFBA para aplicação de uma metodologia que aplica o conceito de Grafos Variante no Tempo (*Time-Varying Graphs* - TVG), permitindo a construção de redes com características da evolução temporal do sistema analisado, neste caso, os sinais elétricos cerebrais de indivíduos dos grupos citados. A partir da análise das redes, espera-se encontrar a ruptura dos padrões funcionais encontrados na literatura quando comparados entre esses dois grupos, principalmente durante apresentação de contextos emocionais não prazerosos. Serão utilizados os índices característicos das Redes Funcionais construídas para tentar diferenciar quantitativamente os dois grupos. Tais procedimentos pretendem apresentar uma nova proposta de estudo do cérebro, que pode ser expandida tanto para outras técnicas de neuroimagem, quanto para a análise de outras neuropatologias, a das Redes Estáticas Agregadas (REA).

No capítulo 2 serão apresentados os conceitos necessários para a compreensão deste trabalho: uma breve conceituação de dor e fatores que influenciam em sua percepção, seguida da definição da Síndrome de Fibromialgia e seus fatores de influência neurais e sociais. Serão apresentados os conceitos de Grafos e Grafos Variantes no Tempo, seguida da metodologia geral para a construção das Redes Funcionais Cerebrais. No capítulo 3 será descrito o experimento realizado na aquisição de dados, registrando a atividade cerebral de pessoas saudáveis e com fibromialgia dentro de três contextos emocionais distintos, classificados como Neutro, Prazeroso e Desprazeroso. Será também desenvolvida a metodologia utilizada na construção de um novo tipo de rede funcional cerebral, a Rede Estática Agregada (REA). No capítulo 4 serão apresentados e discutidos os resultados do trabalho. No capítulo 5 são apresentadas as conclusões e perspectivas.

2 Fundamentação Teórica

O estudo do cérebro motiva a multidisciplinaridade científica com objetivo de compreender seus diversos níveis de funcionalidade estrutural, assim como o resultado de todos esses processos associados a aspectos biológicos e comportamentais. Neste capítulo, serão apresentados conceitos necessários à compreensão do objeto desse trabalho: comparar pessoas saudáveis e portadoras de fibromialgia sob a metodologia das redes funcionais cerebrais. Para tal, é necessário conhecer os conceitos iniciais de dor e sua influência na dinâmica social do indivíduo, assim como esta mesma dinâmica pode influenciar na percepção da dor. Em posse dessa terminologia, serão apresentadas as características de portadores de fibromialgia e os resultados de estudos relacionando cognição e comportamento na influência da percepção sintomática dessa síndrome. Logo após é apresentada a Teoria dos Grafos, estrutura matemática necessária no conceito e análise de Redes, seguido do respectivo modelo que permite avaliar a evolução temporal de sistemas com elementos dinamicamente correlacionados, os Grafos Variantes no Tempo (*Time Varying graph* - TVG). Por fim, serão apresentados o conceito de Redes Funcionais Cerebrais e a sua metodologia geral de construção em outros trabalhos.

2.1 A dor

Define-se dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão reais ou potenciais dos tecidos, ou descrita em termos de tais danos"[1]. Ela pode também ser conceituada como "um fenômeno biopsicossocial complexo, emergente da interação entre múltiplos sistemas neuroanatômicos e neuroquímicos integrados por diversos processos cognitivos"[2]. Tais definições, tratando-a como resultado do processamento de um conjunto de fatores biológicos, psicológicos e sociais, permitem retirar o indivíduo que a sente da mera recepção de estímulos externos. Torna-se assim uma experiência subjetiva, cujo significado é aprendido individualmente como resultado da experiência com o ambiente, podendo variar enormemente entre pessoas diferentes, e ter interpretações distintas para um mesmo indivíduos, resultado do contexto emocional e psicológico no qual está inserido [1, 3].

É comum limitar o conceito de dor como uma sensação desprazerosa existente ao sofrer algum tipo de desconforto ou dano corporal através de estímulos nocivos. Entretanto, ele abrange a interação complexa e ainda não esclarecida de fatores ambientais, sociais, patológicos, genéticos e emocionais, processados pelo Sistema Nervoso Central (SNC) e percebida pelo indivíduo, o qual responde aos estímulos conforme o contexto específico [2, 4, 5]. Por essa natureza plural, ainda é um fenômeno difícil de avaliar, analisar,

gerenciar e tratar definitivamente, em muitos casos [4].

A percepção da dor é chamada de nocicepção. Ela é a tradução da informação sensorial relativa a danos corporais ao SNC, onde ocorre sua integração perceptiva como experiência individual [2, 6]. Pode ser originada do contato intenso a estímulos mecânicos (puxões, cortes ou torções), temperaturas elevadas ou exposição a produtos químicos, assim como alguma disfunção ou anormalidade dos órgãos internos [2, 7]. Seu desencadeamento acontece pela ativação de receptores neurais específicos nos tecidos [2, 5], de onde é conduzida pelo Sistema Nervoso Periférico (SNP) até SNC, onde ocorre o seu reconhecimento como ameaça potencial ou real ao equilíbrio biológico do corpo [2, 4, 7].

Os estímulos nociceptivos aferentes conduzidos pela medula espinhal provocam a ativação de diversas áreas específicas do SNC simultânea e integradamente, em um processo conhecido como *Neuromatriz da Dor* ou apenas *Matriz da Dor*¹ [2, 3, 8], mostrado simplificadamente na Figura 1. A maior ou menor participação das regiões é regulada pelo contexto ambiental e psicológico no qual o sujeito está inserido, invocando tanto fatores pessoais históricos quanto as possíveis crenças e previsões relacionadas ao evento doloroso, transformando a percepção da dor em um processo cognitivo e emocional [5, 9]. Os indivíduos não são elementos meramente passivos à nocicepção: emoções, expectativas, humor e envolvimento social são alguns dos fatores psicológicos que podem influenciar o processamento da Neuromatriz da Dor [3, 10]. Devido às muitas variáveis subjetivas envolvidas nessa regulação, estímulos nociceptivos podem não ser processados como dolorosos, enquanto em outros contextos, é possível a existência da dor na ausência da nocicepção [2, 5].

Assim, a percepção da dor engloba diversos processos psicológicos, como a atenção à sensação dolorosa e sua causa, avaliação cognitiva do seu significado (expectativa), reação emocional e comportamental, que logo em seguida, retornam para influenciar na percepção da dor [2, 9, 11]. Mecanismos evolutivos propiciaram atrair a atenção involuntariamente para estímulos dolorosos graças a sua importância na interferência da saúde e bem-estar, assim como sua avaliação quanto ao provável dano corporal, além de sua interpretação e associação emotiva [7, 12]. Geralmente, a dor é pareada a sentimentos desprazerosos e aversivos, levando o indivíduo a identificação e rápido distanciamento de suas possíveis fontes, como ao deparar com objetos pontiagudos ou contundentes. Entretanto, a interpretação de tais eventos é variável, como a dor muscular ser negativa para um atleta novato ou recompensadora para um veterano [2, 7].

O envolvimento emocional acerca do quadro doloroso é exclusivo para cada indi-

¹ As áreas mais ativadas pelos estímulos nociceptivos, reveladas por estudo de neuroimagem em humanos saudáveis, são o Córtex Somatosensorial Primário (S1) e Secundário (S2), Córtex Anterior Cingular (ACC), Insula, Córtex Pré-Frontal (PFC), Tálamo e Cerebelo [2, 3, 5, 8]. Uma discussão aprofundada de sua integração e modulação resultante na percepção da dor não faz parte deste trabalho, podendo ser encontrada nas referências citadas ao longo desta Seção.

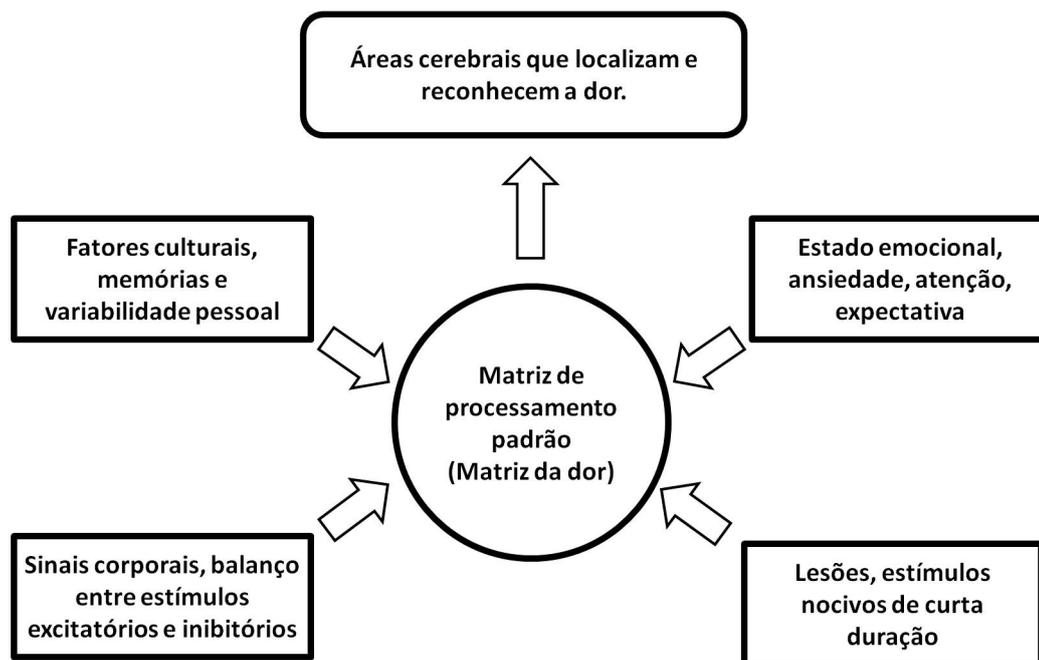


Figura 1 – A dor é resultado do multiprocessamento corporal, cultural e emocional do indivíduo. Esquema inspirado em [4].

víduo, e pode influenciá-lo conforme a Figura 2. A dor pode exercer influências negativas, evocando sentimentos de raiva, tristeza e medo, que serão mais intensos quanto menos possível for controlar suas causas [3, 11]. Essa avaliação pode interferir retroativamente na percepção da dor, podendo atenuá-la ou intensificá-la a depender de quantos recursos são disponíveis ao indivíduo para seu enfrentamento [2]. Os estados emocionais desprazerosos podem aumentar a sensação de dor, assim como o estado de atenção voltado exclusivamente para ela, afetando a cognição do indivíduo quanto ao processamento de outras informações além da dolorosa [2, 11]. Assim, observa-se também a relação entre emoções e processos cognitivos, diretamente por afirmação ou negação de seus estados. Todas estas interações funcionam como processo de retroalimentação na percepção da dor, representados por características marcantes ao longo de inúmeros estudos [2, 3].

O envolvimento social também é afetado pelos processos dolorosos, pois pessoas com dor tendem a se sentir vulneráveis e desprotegidas, evitando muitas vezes relações com outros indivíduos. Compartilhar o estado de dor pode aliviar a sua sensação, devido ao viés da atenção no processamento de informações cerebrais [2, 10], assim como é possível agravar ou prolongar a experiência de dolorosa durante a ausência de vínculos afetivos [3]. Assim, as sensações provenientes do estado de dor podem ser atenuadas em relações de acolhimento e compreensão, ou intensificadas em momentos de estresse e isolamento social, ao evitar situações dolorosas ou não compartilhar o sofrimento decorrente daquele momento [3, 10].

Devido à quantidade de fatores ao qual a percepção da dor é influenciada, é possível

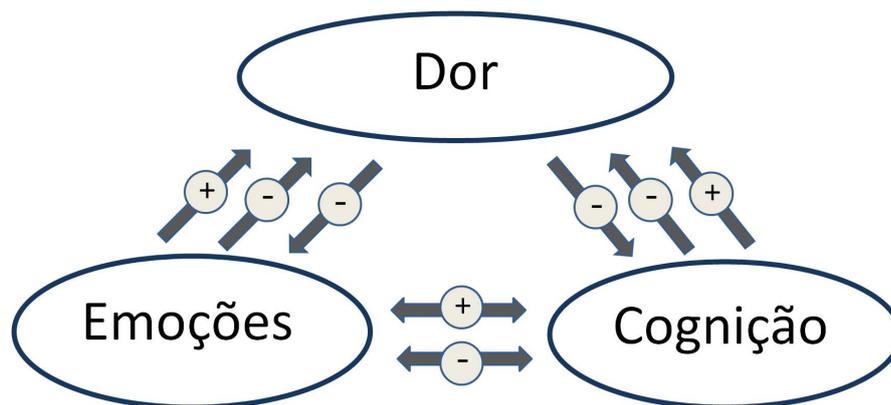


Figura 2 – Relações existentes entre processos cognitivos, emocionais e estado de dor. O sinal "-" refere-se a efeitos negativos, enquanto o sinal "+" a efeitos positivos. Imagem inspirada em [3].

classificá-la segundo suas implicações clínicas e tempo de duração [4, 6]:

Dor Transiente

A dor transiente é iniciada com a ativação de transmissores nociceptivos na pele ou em outros tecidos sem dano corporal significativo. A função de tal dor é indicar rapidamente ao indivíduo a presença de estímulos nocivos, com o objetivo de protegê-lo contra danos físicos do ambiente ou do estresse provocado pela interação prolongada com a fonte de dor. Este tipo de dor é onipresente na vida cotidiana, como ao tomar uma injeção ou esbarrar em outra pessoa, e raramente é uma razão para procurar cuidados médicos [4].

Dor Aguda

A dor aguda é induzida pela ativação nociceptiva devida a lesões no corpo, seja por dano direto ao tecido ou por reações provenientes a corpos estranhos (infecções, tumores). Não sobrecarrega os mecanismos de reparação do corpo, podendo ser curada sem intervenção médica ao longo do processo de cicatrização do tecido. No entanto, o auxílio médico pode evitar e reduzir a dor com o uso de remédios (opióides, anti-inflamatórios), ou com tratamento da lesão, acelerando a cicatrização e diminuindo a duração da dor. É a dor observada após traumas, intervenções cirúrgicas e algumas doenças, podendo ser constante enquanto o corpo não se reestabelece [4, 6].

Dor Recorrente

A dor recorrente, também chamada de episódica ou intermitente, é a dor de curta duração, mas de repetição usual no decorrer do tempo. São os casos de algumas enxaquecas, dores lombares ou relacionadas ao mau funcionamento dos órgãos internos [6].

Dor Crônica

A dor crônica é geralmente desencadeada por uma lesão ou doença, mas sua duração é prolongada além do período de recuperação de sua causa inicial [1]. Pode ser

originada pela incapacidade de recuperação corporal do ferimento ou pela lesão direta do sistema nervoso durante o processo lesional [4]. Possui duração acima de 3 meses, sendo o tipo de dor que leva as pessoas a procurarem ajuda médica, mas sem encontrar tratamento eficaz na maioria das vezes. Diferente da dor aguda, as terapias de alívio da dor não resolvem os processos patológicos envolvidos, que podem ter origem na reestruturação neural do cérebro [13, 14]. A dor crônica persiste quando o tratamento é interrompido, proporcionando perdas físicas, emocionais e financeiras ao indivíduo. Neste caso, não é apenas a duração da dor que a distingue da dor aguda, e sim a incapacidade do corpo para restaurar as suas funções fisiológicas a níveis normais, proporcionando bem-estar e qualidade de vida à pessoa [4].

O diagnóstico para a dor crônica é controverso e impreciso na maioria dos casos. Existe uma longa lista de condições dolorosas combinando regiões de lesão (costas, cabeça, vísceras) e tipo de lesões (neuropáticas, artríticas, câncer, miofásica, diabetes), que quando analisados em manifestações clínicas, são caracterizadas como as combinações múltiplas delas; ou até mesmo uma única condição pode afetar diversos tecidos ao mesmo tempo [14]. O modelo médico comumente utilizado trata a dor de maneira reducionista: os relatos de dor devem estar associados a fontes físicas bem definidas [6]. O diagnóstico, geralmente, ocorre por exclusão das possíveis causas da dor. O processo ocorre após muito tempo de consultas e avaliações físicas por diversos especialistas. Devido a falta de parâmetros quantitativos, a dor crônica resulta por dividir as opiniões dos cientistas clínicos sobre a validade dos sintomas e condições apresentados, sendo então discutido a validade de tal patologia [15].

2.2 A Fibromialgia

A fibromialgia (FM) é uma síndrome idiopática² caracterizada pela dor crônica, distúrbio do sono, fadiga e dificuldades cognitivas [16]. Afeta em torno de 3 – 5% da população mundial, sendo 90% deste total do sexo feminino, com prevalescência da faixa etária acima dos 50 anos de idade [17].

Indivíduos com essa enfermidade apresentam quadro de dor difusa por pontos específicos do corpo (de 11 a 18 regiões, chamadas de *tender points*³), sem as respectivas mudanças fisiológicas ou somáticas características de lesões [15]. Essa condição, ao longo do tempo, é agravada pela dificuldade reconhecimento da síndrome por parte dos especialistas, conduzindo o indivíduo a longos períodos de dor sem possibilidade de tratamento eficaz. O isolamento social advindo dessa falta de clareza quanto à própria situação patológica exacerba os sintomas dolorosos retroativamente [18]. Ocorre então o desenvolvimento de depressão e ansiedade [19], tornando-se parte do ciclo agravante da dor. São também

² Termo da medicina que indica patologias surgidas espontaneamente, de causa desconhecida.

³ Regiões de alta sensibilidade estabelecida por [16] no auxílio do diagnóstico.

relatados sintomas altamente heterogêneos, como perda de memória, dores abdominais, intolerância ao esforço e mudança de hábitos do sistema digestório e urinário, que interferem diretamente no bem estar, manutenção das atividades rotineiras, nos relacionamentos e trabalho da pessoa [15, 16].

Muitos portadores apontam o início dos sintomas da síndrome como uma lesão, doença ou estresse em ambiente familiar ou de trabalho [15]. Após longos períodos sob condição dolorosa constante, associados aos sintomas depressivos advindos dela, os portadores de fibromialgia apresentam reações diferentes das pessoas não fibromiálgicas em contextos cognitivos e emocionais. Estudos apontam para a incidência maior de erros nos testes cognitivos, mostrando-se mais hesitantes e com menor rendimento nas tarefas de aprendizagem, assim como a tomada de decisões mais desvantajosas quando comparados ao grupo controle [19, 20]. Tais resultados sugerem alto custo de concentração em pacientes com fibromialgia, prejudicando principalmente atividades envolvendo memória e atenção [15].

Estudos com diferentes técnicas de neuroimagem apontam alterações no processamento de informações cerebrais em indivíduos com fibromialgia [21]. A maior sensibilidade a estímulos, conhecida como menor *limiar de dor*, devido à alteração ou maior presença dos receptores da dor [22], levam ao processo de hiperexcitabilidade do SNP e SNC, elevando a percepção cerebral dos processos dolorosos [23]. O processamento diferenciado de informações corporais quando comparado com pessoas saudáveis também é identificado, incluindo como fatores de aumento da percepção dolorosa o humor e o contexto no qual o indivíduo está inserido [24]. A mesma característica foi identificada para pequenas flutuações espontâneas de dor em períodos de sono [25]. Estímulos somatossensoriais não dolorosos também são reconhecidos como ameaça, resultado da percepção exacerbada dos mecanismos da dor, originada pela menor inibição cortical no processamento de estímulos dolorosos, ambos indicados em estudos com diferentes técnicas de neuroimagem [25–27].

Alguns estudos enfatizam a importância dos contextos emocionais e tensão psicológica na fibromialgia, sugerindo a vulnerabilidade dos indivíduos quando expostos a sentimentos negativos ou associados a tristeza, aprofundando os resultados da influência emocional e empáticos no estudo da dor [24, 28]. Através de diversos experimentos envolvendo o processamento de informações durante exposição a diferentes emoções, foi possível verificar redução ainda maior do limiar de dor em indivíduos com fibromialgia ao indicar palavras associadas a dor emocional e corporal [29], assim como contextos envolvendo a apresentação de sentenças [28] ou imagens envolvendo sentimentos desprazerosos [24]. Outros estudos concluíram que pessoas com fibromialgia apresentaram dificuldade no reconhecimento de sentimentos em outras pessoas, quando demonstradas por expressões faciais [30], corroborando as evidências de processamento cognitivo deficitário nesse grupo.

As características apresentadas até o momento, sobre o estudo da dor e dor crônica, assim como dos portadores de fibromialgia, tem por objetivo comparar indivíduos desse grupo com pessoas saudáveis, através do formalismo das Redes Funcionais Cerebrais (a serem apresentadas na Seção 2.5). Estudos utilizando essa metodologia, baseados na análise do registro de dados cerebrais pelas técnicas de neuroimagem, evidenciam padrões diferenciados de funcionalidade cerebral para indivíduos com dor crônica [31] e com fibromialgia [25, 26]. Utilizando a metodologia das Redes Estáticas Agregadas (REA), foram construídas redes funcionais de indivíduos com e sem fibromialgia, inseridos em diferentes contextos emocionais, e assim, espera-se encontrar estruturas com parâmetros característicos capazes de distinguir esses grupos.

2.3 Teoria do Grafos

É possível definir um grafo como uma coleção de pontos unidos por linhas, ou uma representação das relações existentes em pares de elementos de um dado conjunto [32, 33]. Esses elementos são chamados de vértices ou nós e as conexões entre eles de arestas ou ligações. Existindo um conjunto de elementos com alguma relação que os conecte, é possível fazer uso do formalismo da teoria dos grafos [34].

Chamam-se *Redes* os sistemas que podem ser representados matematicamente pela teoria dos grafos [32]. O ser humano, por exemplo, pode ser considerado uma unidade componente de uma rede em vários graus: sua interação com outros seres humanos forma uma rede social com diferentes tipos de conexão; um sistema biológico, com redes celulares em diversos níveis morfológicos; como o resultado de uma rede de reações químicas; como um produto de redes neurais [35]. As aplicações dessa teoria se estendem a diversas áreas, como as ciências biológicas e de saúde, economia, geologia, linguística, redes de informação, sociais e de tecnologia [34–37].

Dessa forma, define-se *Rede* como um sistema que admite ser representado por um grafo $G = (V, A)$, cujos N vértices (ou nós) formam o conjunto V e identificam os elementos desse sistema e as M arestas (ou conexões) formam um conjunto A e identificam as relações entre os elementos do sistema [33]. O valor de N denota a ordem do grafo e M , o tamanho do grafo. Usualmente, cada nó é representado por uma circunferência pequena e cada aresta por um arco ou segmento de reta ligando os vértices [32, 33]. A Figura 3 mostra o desenho esquemático de um grafo.

Os vértices são chamados de adjacentes se conectados por uma aresta. É possível determinar se o vértice j é adjacente a qualquer vértice i da rede, tal que $V_i \subset V$.

Existem classificações dos grafos segundo as características de suas arestas, como:

- Não direcionados (ou não dirigidos): a existência de uma aresta partindo de i e

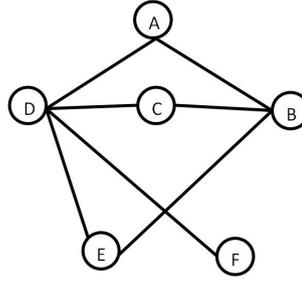


Figura 3 – Exemplo de grafo com seis vértices e sete arestas não orientadas.

chegando até j não implica a existência de uma aresta que parte de j e chega até i . O par (i, j) é não ordenado.

- Direcionado: o par (i, j) é ordenado.
- Auto-conectados (com laço): uma aresta liga o nó a ele mesmo.
- Ponderado: são atribuídos pesos às arestas.

No estudo desenvolvido foram utilizados grafos não-direcionados, sem laços e ponderados. O peso das arestas foi utilizado no cálculo de apenas um dos índices (Grau Ponderado Médio) pelo método computacional utilizado, e será especificado quando necessário.

CARACTERIZAÇÃO DAS REDES

É possível medir quantitativamente as propriedades topológicas dos grafos através dos *índices característicos de redes*. Tais medidas representam informações gerais de conexão e organização dos sistemas, e possuem relevância e interpretação dependentes do sistema em análise.

Matriz de Adjacência

Além dos esquemas visuais, um grafo com N vértices pode ser representado pela sua matriz de adjacência A , de dimensão $N \times N$, cujos elementos a_{ij} dessa matriz indicam se há ou não arestas partindo do nó i e chegando ao nó j , de modo que:

$$A_{ij} = \{x_{ij}\} \quad \text{tal que:}$$

$$x_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se existe aresta entre o vértice } i \text{ e } j \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases}$$

Em um grafo não direcionado, A é uma matriz simétrica. Nesse estudo não são permitidas auto-conexões, logo $a_{ii} = 0$.

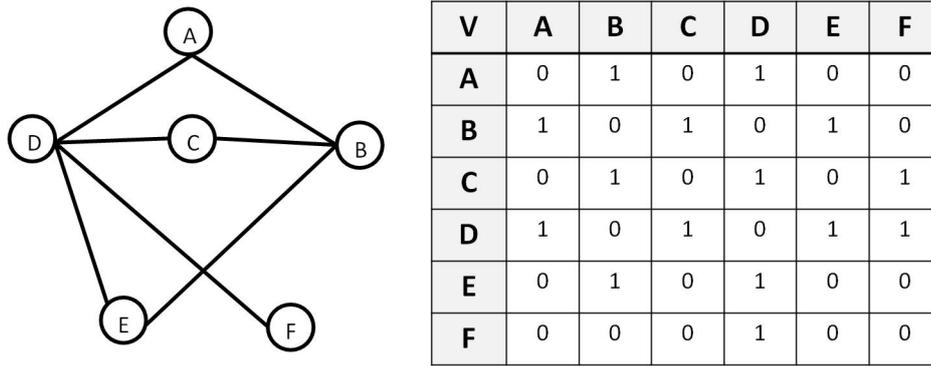


Figura 4 – Grafo da Figura 3 e sua respectiva Matriz de Adjacência

Livre Caminho Médio

O Livre Caminho Médio é o valor médio de todas as distâncias l_{ij} , definida como a quantidade de arestas entre o vértice i e j escolhidos. Indica a distância média entre todos os pares de vértices da rede. Para um grafo não direcionado, sendo $l_{ij} = l_{ji}$, esse comprimento é calculado por

$$\langle l \rangle = \frac{1}{N(N-1)/2} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=1}^N l_{ij} \quad (2.1)$$

Grau

O grau k_i do vértice i em um grafo não direcionado é o número de arestas que tem esse vértice como extremidade. A partir da Matriz de Adjacência:

$$k_i = \sum_{j=1}^N x_{ij} \quad (2.2)$$

A soma dos graus de todos os vértices da rede deve ser o dobro do número de arestas, pois cada aresta contribui com uma unidade para o grau de nós que ela conecta.

$$\sum_{j=1}^N x_{ij} = 2M \quad (2.3)$$

O grau médio de um grafo é a média aritmética do grau dos vértices que o compõem

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i = \frac{2M}{N} \quad (2.4)$$

Grau Ponderado Médio

Existem redes cuja relação entre os vértices possuem diferente níveis de relação. São redes que apresentam um complexo padrão de conexão entre os nós (Estrutura Topológica), cujas arestas possuem informações relacionadas a intensidade de conexão entre os vértices, demonstrado numericamente através de *pesos*.

Um grafo ponderado $G^W = (V, A, W)$ consiste em um grupo de V vértices, conectados por A arestas, cujos pesos W associados a cada aresta é um número real, e indica a força da conexão entre cada par de vértices. Pode ser representado graficamente como mostrado na Figura 5, sendo os pesos representados por rótulos próximo a respectiva aresta, ou pela largura proporcional da mesma.

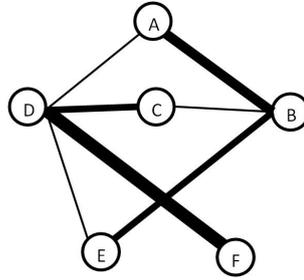


Figura 5 – Exemplo de grafo ponderado com 6 vértices e 7 arestas. As conexões com maior força são representadas mais espessas.

Define-se a *força do nó*, s_i , como a soma dos pesos de todas as arestas incidente a ele. Assim:

$$s_i = \sum_{j=1}^w x_{ij} \quad (2.5)$$

O *Grau* de um grafo ponderado é calculado por

$$k_i^W = \frac{1}{s_i} \sum_{j=1}^N a_{ij} w_{ij} k_j \quad (2.6)$$

sendo a_{ij} o valor desta posição na matriz de adjacência do grafo. O *Grau Ponderado Médio* pode ser então calculado por

$$\langle k \rangle^W = \frac{1}{N s_i} \sum_{j=1}^N a_{ij} w_{ij} k_j \quad (2.7)$$

Densidade

Um grafo possui um valor limite para o número de arestas, função exclusiva do número de vértices existentes. Em um grafo não direcionado com N vértices, esse número máximo de pares não ordenados é a combinação de N dois a dois

$$\binom{N}{2} = \frac{N!}{[N-2]!2!} = \frac{N(N-1)}{2} \quad (2.8)$$

Em um grafo direcionado o número máximo de arestas é o dobro, ou seja, $N(N-1)$.

A partir disso define-se a densidade de um grafo, D , como a razão entre o número de arestas existentes e o número máximo de arestas possíveis. Para o grafo não direcionado, tem-se:

$$D = \frac{2M}{N(N-1)} \quad (2.9)$$

E para o caso direcionado, $D = M/[N(N-1)]$.

Ainda é possível definir a densidade em função do Grau Médio.

$$D = \frac{\langle k \rangle}{N-1} \quad (2.10)$$

sendo $\langle k \rangle$ é dado pela equação 2.4.

Diâmetro

Define-se Diâmetro L de um grafo como o valor máximo de l_{ij} , ou seja, o maior valor dos menores caminhos mais curtos no grafo.

Coefficiente de Agregação

Uma importante medida para grafos não direcionados é o Coeficiente de Agregação (ou Clusterização), devido a sua medida da conectividade entre os agrupamentos em trios da rede a ser estudada. Caso um nó i está conectado aos nós j , k e l de uma rede, o coeficiente de aglomeração medirá a probabilidade dos nós j , k e l estejam conectados entre si. É definido como a razão entre o número b_i de conexões existentes entre os vizinhos de i e o número máximo de conexões possíveis entre esses vizinhos.

$$C_i = \frac{b_i}{\binom{k_i}{2}} = \frac{2b_i}{k_i(k_i-1)} \quad (2.11)$$

O valor médio do coeficiente de agregação $\langle C \rangle$ é o valor médio de C_i considerando

os N nós da rede, isto é:

$$\langle C \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i \quad (2.12)$$

Polo

O polo da rede, também conhecido como *hub*, é o vértice cujo grau é superior ao grau médio da rede, ou seja $k_i \geq \langle k \rangle$. Por essa característica, pode ser chamado de vértice *agrupador*.

Neste trabalho foi adotado como polo os vértices com grau superior a dois desvios padrões em relação ao grau médio.

$$k_i \geq \langle k \rangle + 2\sigma$$

Modularidade

Também chamado de *Estrutura de Comunidade*, é a medida da sub-estrutura interna das redes, necessária na avaliação de blocos fundamentais formados entre os vértices. Pode ser definida como a quantidade de agrupamentos ou comunidades dentro de uma rede, onde em grupo de vértices possuem uma alta densidade de arestas internamente, estando assim fortemente conectados entre si, e fracamente conectadas a outros agrupamentos existentes [34].

2.4 Grafos Variantes no Tempo (TVG)

A *Teoria de Redes* é utilizada amplamente na modelagem de sistemas físicos, sociais e biológicos [38]. A principal característica de muitas dessas redes é sua não-estacionaridade, sua possível capacidade de modificações topológicas ao longo do tempo, associadas a mudanças de conexão entre os vértices. Dessa maneira, a noção de grafos estáticos representa naturalmente redes estáticas, enquanto a noção de grafos *variantes* ou *evoluídos temporalmente* representam redes dinâmicas, cujas arestas aparecem e desaparecem ao longo do tempo, para uma mesma quantidade de nós [39]. O surgimento de novos sistemas promove o desenvolvimento de novos estudos a fim de modelar as propriedades dinâmicas das redes e suas consequências estruturais, em uma área conhecida como Grafos Variantes no Tempo - *Time-Varying Graphs (TVG)* [40, 41].

COMPONENTES EM TVG

Um *Grafo Variantes no Tempo* pode ser descrito como uma sequência ordenada de grafos $\mathcal{G} = \{G_1, G_2, G_3, \dots, G_S\}$ de S grafos definidos com N vértices. Cada grafo G_s consecutivo representa uma configuração de arestas associando os vértices da rede, ou seja, um estado topológico no tempo t_s , onde $s = 1, 2, 3, \dots, S$. Neste tipo de notação, $\mathcal{T} = t_S - t_1$ é a largura temporal de observação do sistema. O *grafo variante no tempo*

\mathcal{G} pode ser descrito em termos da matriz de adjacência variante no tempo $A(t_s)$, onde $a_{ij}(t_s)$ são as entradas das matrizes de adjacência dos grafos individuais no tempo t_m [40]. A Figura 6 mostra em esquema representando essa definição.

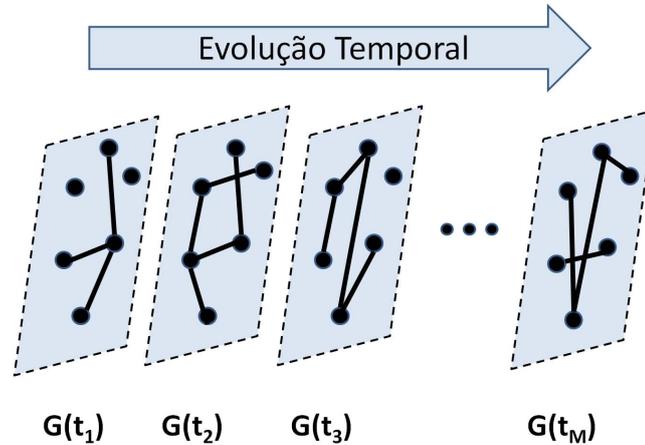


Figura 6 – Evolução temporal do sistema com seus respectivos grafos, para cada instante t_m . Esquema inspirado em [40].

É possível analisar o TVG como uma sequência de "fotografias" ordenadas temporalmente para os sub-intervalos $\tau = [t_0, t_1), [t_1, t_2), \dots, [t_{S-1}, t_S)$, onde cada $[t_k, t_{k+1})$ pode ser chamado de τ_k . Dado um \mathcal{G} , todos os parâmetros clássicos de redes (Grau, Modularidade, Diâmetro, Densidade, etc.) podem ser calculados diretamente para cada grafo estático $G^{\tau_k} = (V, A^{\tau_k})$ da sequência dentro do intervalo τ , conforme a Figura 7. Essa abordagem permite acompanhar a evolução temporal dos índices ao longo do processo de montagem do TVG, um espectro de valores que indicam modificações consecutivas nos grafos e suas diferenças estruturais [41, 42].

Dependendo do parâmetro ou da aplicação, diferentes valores de τ (granulação) podem fornecer informações diferentes sobre G_s . Ele pode ser definido como o menor tempo disponível para análise (discreto), ou como menor intervalo que cubra flutuações grandes o suficiente para indicar a evolução da rede no tempo. Pode consistir de intervalos consecutivos diferentes; de *janelas deslizantes* que diferem de poucos pontos uma da outra. Cada tipo de intervalo é escolhido a fim de englobar características fundamentais para o estudo do sistema [41].

Quando a ordem temporal dos vértices de cada grafos não é levada em consideração e todas as configurações são representadas juntas, tem-se o *Grafo Estático Agregado*. Diversas propostas são discutidas para sua construção de grafos agregados a partir de evoluções temporais das redes: é possível que eles apresentem pesos de acordo com a frequência ou força da conexão apresentada a cada τ_k , assim como preserva a direcionalidade dos vértices presentes ao longo dos M grafos, como mostrado na Figura 8. Entretanto, esta representação estática não permite analisar a possível correlação dinâmica dos vértices ao longo do tempo, característica dos grafos parciais construídos [39].

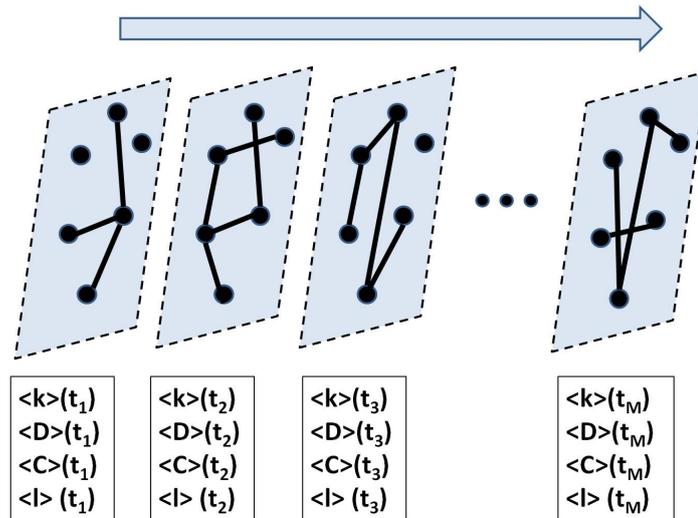


Figura 7 – Evolução atemporal dos índices de redes. Para cada grafo encontrado no tempo t_m , calcula-se os índices que os caracterizam e observa-se a evolução temporalmente, sem fatores relacionando um grafo ou outro.

É possível desenvolver uma nova metodologia para construção de redes, associando as informações dinâmicas do sistema a uma única estrutura. Essa é a proposta da Rede Estática Agregada, que será discutida com mais detalhes no contexto das Redes Funcionais Cerebrais, na Seção 3.2.1. Entretanto, para a completa compreensão do objeto de estudo, é necessário apresentar o conceito de redes de funcionalidade cerebral e os passos desenvolvidos pela metodologia de sua construção.

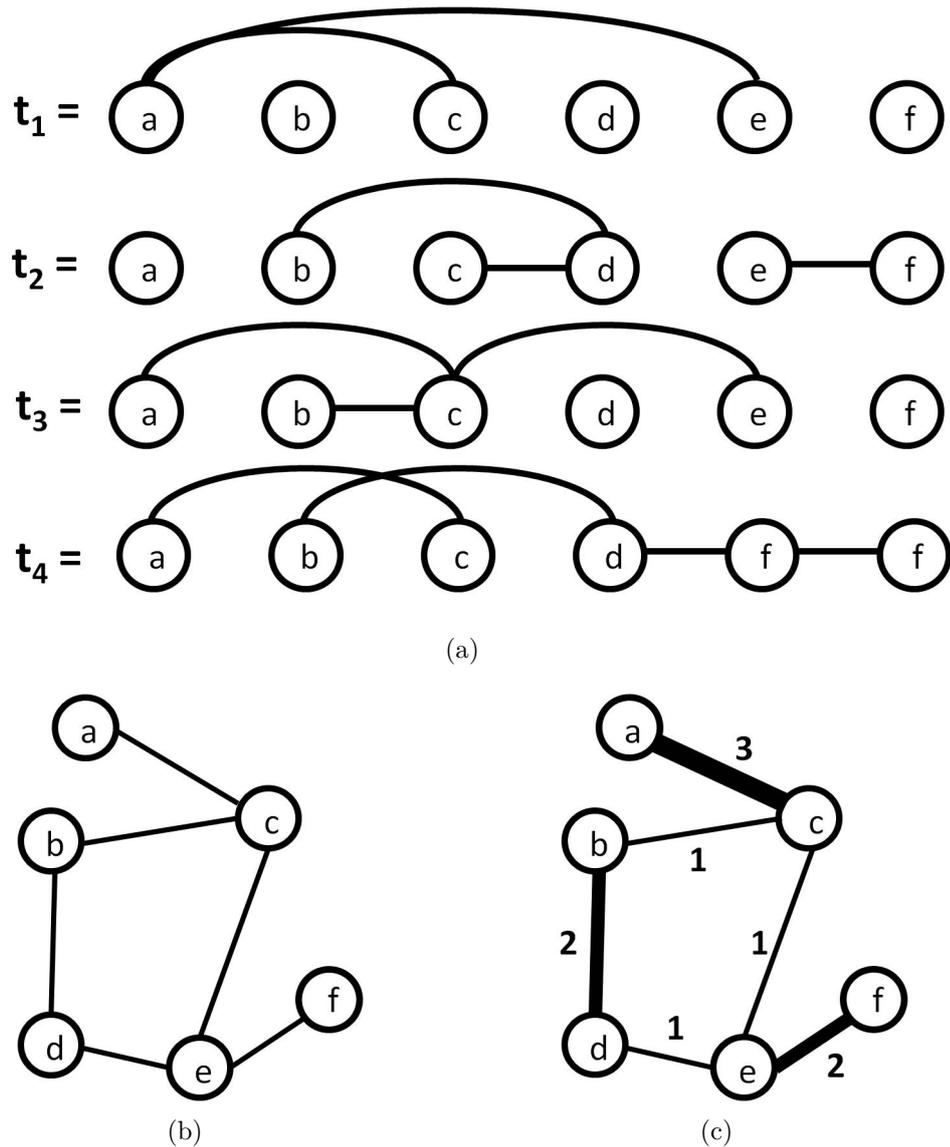


Figura 8 – Um Grafo Variável no Tempo \mathcal{G} formado pela sequência de $M = 4$ grafos com $N = 6$ vértices (a), e sua representação agregada (b) e (c). É possível formar grafos agregados indicando apenas os vértices conectados (b), como também o peso ou força da quantidade de vezes que os vértices foram conectados ao longo do tempo(c). Imagem inspirada em [39].

2.5 Redes Funcionais Cerebrais

O cérebro é um sistemas dinâmico, composto por aproximadamente 10^{11} unidades morfofuncionais, os neurônios, e suas 10^{15} conexões, as sinapses, trocando informações entre diferentes regiões do SNC e SNP⁴[7]. O processamento diversificado de informações corporais e do ambiente durante atividades ou em repouso, criam e recriam a todo o instante padrões funcionais complexos característicos de contextos e ações, e hoje quantificado pelas técnicas de neuroimagem [43]. A atividade dinâmica correlacionada de diversas

⁴ O cérebro também é composto pela Neuroglia, células responsáveis pelo suporte metabólico e de proteção dos neurônios [7].

regiões cerebrais pode ser vista como vínculo necessário ao processamento de informações, e permite, dessa forma, a utilização da *Teoria dos Grafos* como método de estudo e análise desse sistema [44, 45].

A complexidade do estudo do cérebro emerge na observação dos fenômenos macroscópicos, resultado da interação combinada de elementos que se superpõem gerando padrões regulares e organizados. As diversas conexões neurais envolvidas nesse processo, fazem parte das bases fisiológicas que processam informações e compõem a representação mental do indivíduo, e sua desestruturação física ou funcional pode acarretar diversos problemas de saúde. Assim, um dos objetivos atuais da neurociência é reconhecer e interpretar esses padrões de atividade cerebral, a fim de entender o indivíduos em suas relações internas e externas [44, 46].

O cérebro, a partir da modelagem de redes, pode ser estudado em diversas escalas [43]:

- A nível celular, onde as redes são compostas de neurônios (vértices) e a atividade sináptica entre eles (arestas). Estudos utilizando modelos em animais revelaram propriedades de redes com topologia livre de escala, com pequenos caminhos mínimos entre neurônios e com grande atividade sincronizada.
- Em grupos de neurônios compartilhando funções semelhantes e agrupados em módulos (vértices), e com determinados caminhos neurais (arestas) para comunicação com outros grupos realizando funções diferentes.
- Em escala maior, onde extensas regiões cerebrais - da ordem de alguns milímetros quadrados ou cúbicos - com funções semelhantes (vértices) comunicam-se através da matéria branca por conexões neurais (arestas). Neste nível é possível registrar a atividade do córtex macroscopicamente através do crânio, devido as técnicas não invasivas de neuroimagem, construir redes de funcionalidade cerebral e observar propriedades do sistema a partir da teoria dos grafos, como mundo-pequeno e livre de escala [47, 48].

A partir dos métodos para aquisição de dados cerebrais (Eletroencefalograma (EEG), Magnetoencefalografia (MEG), Ressonância Magnética (MRI) e Funcional (fMRI), dentre outros), é possível obter registros da atividade em diversas regiões cerebrais. Essa atividade é registrada na forma de séries temporais, que representam a atividade dinâmica de cada vértice componente da rede. As conexões entre esses vértices podem ser determinadas mediante a correlação entre as séries temporais, utilizando métodos de sincronização linear (definido pela semelhança entre as formas de onda das séries), ou não linear (o quanto a atividade de uma série influencia as outras temporalmente) [49]. A

rede funcional resultante depende da técnica de aquisição e dos parâmetros de correlação estabelecidos, assim como do limiar dessa correlação [43].

ESTRUTURA DAS REDES FUNCIONAIS

A utilização da teoria dos grafos como ferramenta para entender a organização e dinâmica cerebral necessita de uma metodologia abrangente na construção de redes, cujas ressalvas sejam feitas a partir dos diferentes métodos de aquisição de dados. Ao nível microscópico essa questão é tratada pelas características da anatomia celular: os vértices e arestas já estão definidos no modelo de estudo (corpo celular e axônio, respectivamente), enquanto os padrões de atividade (disparos) podem ser medidos experimentalmente, ao menos em trabalhos com animais [50, 51]. Entretanto, no nível macroscópico, as correlações anatômicas e funcionais são menos diretas, dependendo do método de sincronização escolhido, assim como dos valores de correlação. Para obter um entendimento de como o cérebro é organizado por uma rede funcional, algumas etapas são necessárias [46]:

1) Medidas confiáveis do nível de atividade dos elementos da rede.

As técnicas de neuroimagem (EEG, MEG e fMRI) utilizadas para acessar funções cerebrais durante a realização de atividades, fornecem informações dos potenciais resultantes da atividade neuronal em diversas escalas estruturais de medição [50]. Caracteristicamente, diversas faixas de frequências são registradas, cada uma com significado e função no desenvolvimento das funções neurais. Dos métodos de aquisição utilizados, a técnica de registro de dados mais recorrente para posterior análise da ativação cerebral representa o sinal como função dessas frequências de oscilação das regiões cerebrais.

2) A comunicação entre os elementos da rede precisa ser caracterizada e quantificada.

A informação registrada pela neuroimagem mostra a comunicação entre diferentes regiões cerebrais através do conceito de sincronização, definido fisicamente como qualquer tipo de interdependência estatística entre sistemas dinâmicos, mesmo sem possuir oscilação regular ou estrito acoplamento de fase. A conectividade funcional refere-se a sincronização das séries temporais neurofisiológicas, quando essa correlação pode ser medida por métodos lineares (coeficiente de correlação ou coerência) e não lineares (sincronização de fase ou generalizada). Alguns métodos analisam a possível influência de uma série temporal nas demais, como a Causalidade de Granger que utiliza a Função Direta de Transferência (Directed Transfer Function - DFT) [49].

Dessa forma, é importante ressaltar que o resultado encontrado nas sincronizações depende tanto do próprio método escolhido como das especificidades técnicas da aquisição dos dados. Para determinação de resultados e interpretações biológicas

sobre os sistemas neurais, e seria adequado utilizar diferentes método de sincronização e comparar as propriedades das redes resultantes.

3) Os padrões da interação entre os pares de elementos precisam ser inseridos dentro da teoria de redes.

Após encontrar as conexões funcionais entre diferentes áreas cerebrais, é preciso encontrar um método de análise para conjunto de dados adquiridos. Tal tratamento tem suporte teórico na matemática e física da *Teoria dos Grafos* [33], *Mecânica Estatística de Redes* e *Teoria dos Sistemas Dinâmicos* [34, 35, 38]. Com isso, é possível modelar o sistema, quantificá-lo através da distribuição e ocorrência de seus índices (propriedade intrínseca de cada rede), e ponderar a dinâmica associada aos vértices, assim como a força associada a suas conexões e influência na topologia do sistema. Dessa maneira, é possível avaliar as informações decorrentes das redes cerebrais, como a estrutura de organização e seu significado funcional.

4) A interpretação entre níveis funcionais e estruturais da redes são avaliados.

Perguntas integrando interpretações biológicas com os resultados da *Teoria de Redes*. Primeiramente, é necessário estudar a influência da dinâmica cerebral na construção do grafo; como o processo de sincronização transparece a conectividade funcional ou o fluxo de informações na rede. Em seguida, observar se os índices característicos calculados para as redes representam alguma propriedade observável do sistema real, ou indicam alguma característica relevante como resultado [48, 52]. Logo, testar a validade da rede a partir de possíveis interpretações evoluindo o contexto de aquisição. A partir de então, analisar as diferenças topológicas do sistema entre condições neurológicas diferentes e inferir as possíveis interpretações.

Diferentes medidas podem ser utilizadas para caracterizar redes, como os já discutidos índices da Seção 2.3. Elas estão sempre associadas ao desenvolvimento de novos modelos ou observações em redes reais, promovidas pela modificação das relações dinâmicas de sistemas físicos, biológicos e sociais, com novas características que podem ser interessantes e mereçam ser quantificadas [49, 53]. Os índices de redes podem identificá-la estruturalmente, como o *Coefficiente de aglomeração* e *Modularidade*; medir o nível de integração da rede, como o *Mínimo Caminho Médio* e *Diâmetro*; indicar os vértices mais importantes para a estrutura, como *Grau* e a *Distribuição de Graus*; o próprio valor do *limiar de sincronização* pode indicar propriedades topológicas e dinâmicas da rede analisada, selecionando as conexões significativamente importantes e permitindo observar diversos níveis de funcionalidade dentro do cérebro [46].

A Figura 9 demonstra o procedimento geral de construção das redes funcionais cerebrais. Após a aquisição, remoção de artefatos⁵ e filtragem de frequências dos dados, é calculada a correlação linear ou não-linear entre cada par das unidades de registro de dados utilizados pela técnica de neuroimagem. O resultado é salvo na forma de uma *Matriz de Correlações* $N \times N$, onde cada elemento n_{ij} contém um número real indicando o valor de correlação ou a força estrutural da conexão entre a região funcional i e j . O grafo é montado considerando cada eletrodo como um vértice, e após determinando um limiar L , tal que existirá uma aresta entre os vértices i e j caso $n_{ij} > L$. A *Matriz de Adjacência* é então montada, onde $n_{ij} = 1$ caso a condição de limiar seja satisfeita e $n_{ij} = 0$, caso contrário; assim como preservado o valor de n_{ij} para grafos ponderados. Dessa forma, a informação funcional adquirida pelas técnicas de neuroimagem são convertidas em grafos, e podem ser então analisadas por meio da *Teoria de Redes* [46].

Ao longo dos últimos vinte anos, os diversos estudos em neuroimagem tem avaliado a atividade neural em diversas escalas, auxiliando a psicologia, psiquiatria e a neurociência na compreensão biológica dos fenômenos neurais [43]. A incorporação da *Teoria de Redes* nessa análise permitiu mensurar padrões cerebrais até então impossíveis de serem registrados *in vivo* nos seres humanos, associados a conexão funcional de diferentes regiões. Redes funcionais com características específicas são encontradas no desenvolvimento de tarefas em pessoas saudáveis: sistemas com alto *Coefficiente de Agregação* e pequeno *Livre Caminho Médio* conhecidas como *Redes de Mundo Pequeno - Small World Network* [48, 54], enquanto outros possuem vértices com alto grau (mais conectados entre si), indicando *Redes Livres de Escala - Scale-Free Network* [52, 55]. Essas conclusões foram obtidas por diferentes técnicas de neuroimagem em diversos estudos, além dos já citados.

Uma das linhas de pesquisa da neurociência busca compreender como está organizada a comunicação cerebral em condições saudáveis e como essa arquitetura se altera nas doenças neurológicas. Para tal, é crescente o número de estudos avaliando Redes Funcionais Cerebrais e mostrando a quebra das propriedades de *Mundo Pequeno* e *livre de escala* em indivíduos portadores de doenças ou distúrbios neurais. Problemas como Alzheimer (redução de cognição e memória - perda da propriedade de Mundo Pequeno), Parkinson (redução das funções motoras - aumento do Mínimo Caminho Médio), Epilepsia (hiperexcitabilidade de regiões cerebrais e sincronização diferenciada de disparos neurais - quebra da modularidade na rede cerebral), Tumores (mudança estrutural no cortex - modificações topológicas nas redes), Esquizofrenia (transição das propriedade de redes do tipo mundo pequeno para aleatórias), TDHA (aproximação com redes do tipo regular), são alguns exemplos estudados através das redes funcionais cerebrais, e que já revelam a importância da técnica para o entendimento do SNC e sua relações indivíduo-ambiente [43, 46].

⁵ Possíveis interferências durante a aquisição de dados, advindas da montagem imprecisa do equipamento ou do deslocamento dos pontos que registram os dados durante a aquisição.

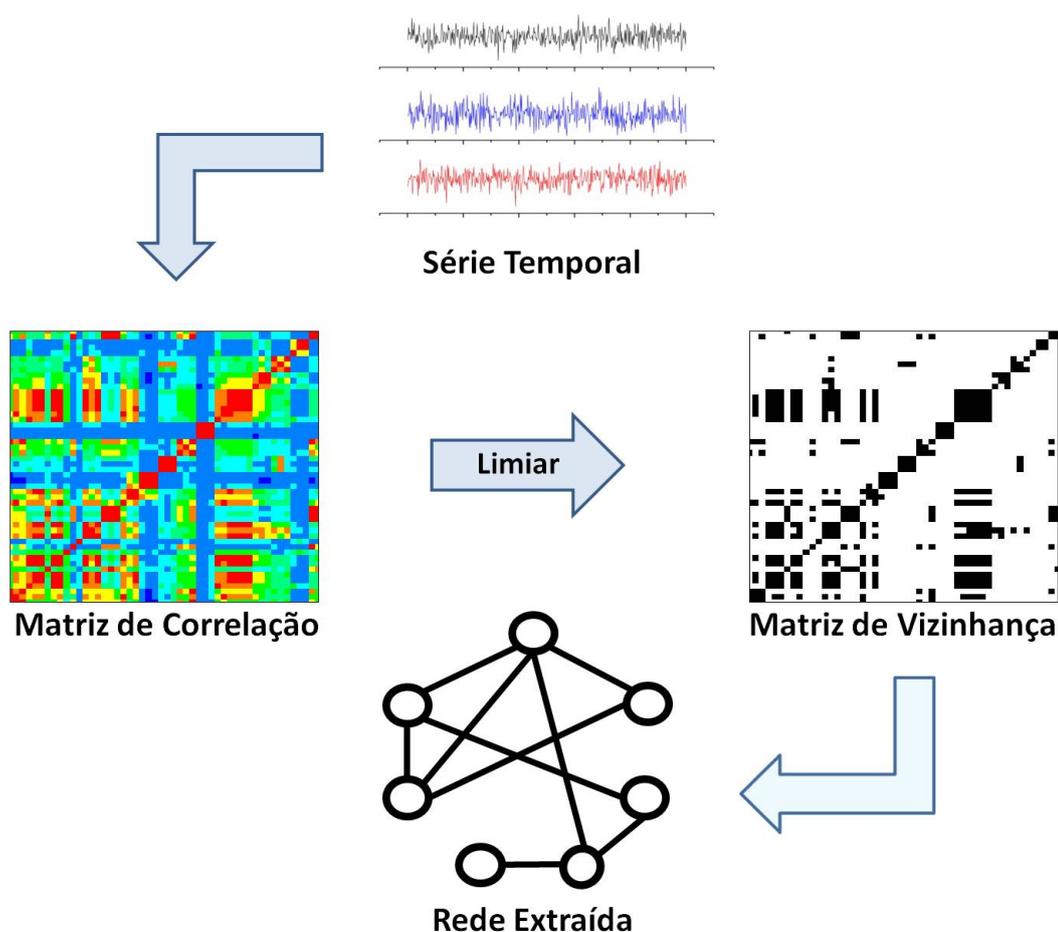


Figura 9 – Metodologia utilizada para a extração de redes a partir de sinais da atividade cerebral. A partir das séries temporais é calculada uma matriz de correlação, indicando o grau de sincronismo entre diferentes regiões. Um valor de limiar filtra as correlações mais significativas para a análise desejada. Controem-se então a rede funcional considerando regiões cerebrais como vértices e as correlações selecionadas pelo limiar como arestas. Esquema inspirado em [52].

Este trabalho propõe a utilização dos Grafos Variantes no Tempo na construção das Redes Funcionais Cerebrais, e análise dessas estruturas por meio da Teoria dos Grafos. O cérebro possui propriedades dinâmicas envolvendo atividade, conexão e funcionalidade em diversas escalas ao longo do tempo, o que permite a utilização das teorias citadas na construção de estruturas contendo em uma única representação da informação sob pequenas evoluções temporais ocorridas. A teoria do TGV, discutida na Seção 2.4, propicia um método de análise capaz de evidenciar características de conexão funcional do cérebro em pequenos intervalos de tempo, devido a montagem dos *grafos parciais ou estáticos*. A união dessas estruturas no *Grafo Estático Agregado* ou *Rede Estática Agregada*, permite análises do cérebro de maneira compacta, como a união de todas as informações funcionais obtidas pelo registro temporal das técnicas de neuroimagem. Os índices apresentados na

Seção 2.3, permitem o estudo dos grafos resultantes e comparação deles entre indivíduos distintos sob condições neurológicas diferentes.

No próximo capítulo serão discutidos o experimento realizado para a aquisição de dados, a metodologia desenvolvida na construção das Redes Estáticas Agregadas e como foi realizado o cálculo dos seus índices característicos.

3 Metodologia

Este capítulo visa apresentar os passos necessários para a construção das *Redes Estáticas Agregadas*, um tipo de *Rede Funcional Cerebral* obtida pela método dos *Grafos Variantes no Tempo*. Primeiramente, a aquisição de dados cerebrais entre pessoas saudáveis ou com fibromialgia, inseridas em três contextos emocionais distintos, utilizando um Eletroencefalógrafo (EEG). Em seguida, como foi realizada a montagem das redes: cálculo da correlação entre a atividade de diferentes regiões cerebrais, determinação do limiar de correlação, construção das matrizes de adjacência e posterior plotagem das redes resultantes. Por fim, o cálculo dos índices característicos das redes e aplicação dos testes estatísticos.

3.1 Aquisição de Dados

O experimento realizado para a aquisição de dados utilizados neste trabalho foi desenvolvido e executado pelo Departamento de Psicologia do Instituto de Pesquisa em Ciências da Saúde (Research Institute on Health Sciences-IUNICS), na Universidade das Ilhas Baleares, Espanha. Coordenado pela Prof^a. Dr^a. Francisca Rosello e pelos Prof. Dr. Pedro Montoya e Prof. Dr. Miguel Munõz, tinha como objetivo avaliar a modulação de estímulos emocionais em pacientes com fibromialgia, previamente já evidenciado ser diferente em pessoas saudáveis, assim como a resposta fisiológica associada a atenção e reflexos [56].

Foram selecionadas 30 mulheres saudáveis (sujeitos), com idade média de $48,1 \pm 10,1$ anos, e 30 mulheres com fibromialgia (pacientes), com idade média $52,4 \pm 10,5$ anos para a realização do estudo. Todas eram destros, com audição e visão normais, e sem histórico de traumas cranianos ou utilização de drogas. Os pacientes foram recrutados segundo a classificação internacional de fibromialgia [16] em diferentes associações de portadores de síndrome, em Maiorca, Espanha. Todas estavam tomando medicamentos regularmente, entre analgésicos/ myorelaxan/ NSAID (53.3%), anti-depressivos (80.0%), ansiolíticos (53.3%), anti-epiléticos (46.7%).

O eletroencefalograma (EEG) foi o método escolhido para a aquisição da atividade cerebral durante o experimento. Ele consiste no registro de séries temporais das correntes elétricas espontâneas desenvolvidas no cortex cerebral, associada a execução de tarefas pelo indivíduo, através de eletrodos aplicados no couro cabeludo. Possui sensibilidade no registro temporal, sendo capaz de captar várias faixas de frequência dos processos neurais (alfa, beta, teta, gama). A gravação dos dados coletados foi realizada na forma de séries temporais dos potenciais elétricos [50]. Foi utilizado um aparato com 32 canais (31 para o

registro da atividade cortical e 1 para referência), com frequência de Nyquist de $120Hz$, com o eletrodo de referência sobre o mastóide (osso temporal localizado atrás da orelha), posicionados sob o sistema 10/20. A representação do eletrodos utilizada nesse trabalho para a construção das redes, pode ser vista na Figura 10.

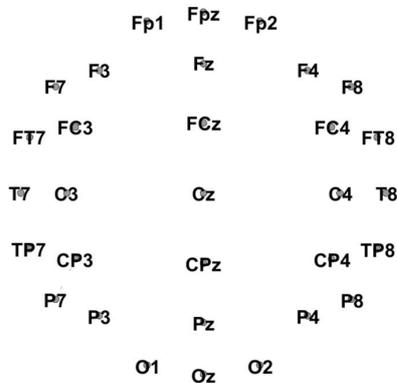


Figura 10 – Posicionamento dos eletrodos no sistema 10/20, utilizado na construção das redes.

O local de realização era um pequeno cômodo à prova de som, com uma tela curva de dimensões 120×100 centímetros. Os participantes foram apresentados a três vídeos ambientados no mesmo passeio virtual, porém sob diferentes contextos emocionais: prazeroso, neutro e desprazeroso, exemplificados na Figura 11. Tal classificação foi avaliada pelos próprios participantes após cada exposição.

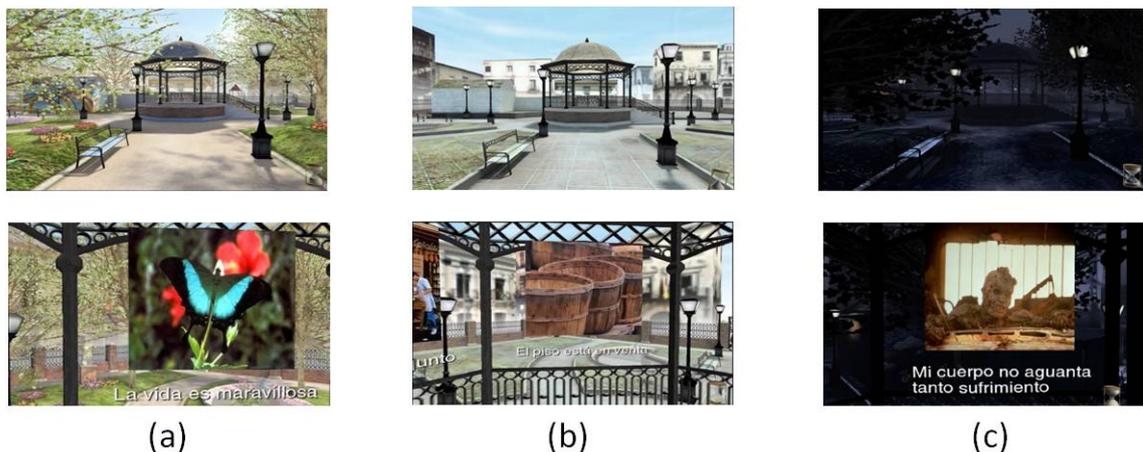


Figura 11 – Imagens visualizadas no experimento através da realidade virtual, associadas aos sentimentos (a) Prazeroso (b) Neutro (c) Desprazeroso. Imagem fornecida pela equipe do IUNICS.

A montagem foi separada em 2 etapas: 3 minutos de exposição a uma cruz branca (base line) e o posterior caminhar pelo parque com sete minutos. Este, por sua vez, foi dividido em quatro fases:

1. Indução Falada (I.F.): apresentação do ambiente virtual com sugestão verbal de sentimentos (prazeroso, neutro ou desprazeroso) para as participantes. Duração de 2 minutos.
2. Caminhar (Andar): passeio pelo parque com apresentação de imagens relacionadas ao sentimento da respectiva apresentação. Um bipe intenso (som limpo, 105 dB de intensidade, instantâneo com duração de 500ms) é disparado aos 60 segundos (± 15 segundos) para o registro da resposta cardíaca associada à surpresa. Duração de 1 minuto.
3. Caminhar exaltado (Susto): O passeio chega a um coreto onde são apresentadas frases e imagens (retiradas do IAPS¹) em associação com a emoção induzida pelo vídeo clipe. Em toda essa etapa é disparado um som limpo (105dB, 50ms de pico instantâneo) aleatoriamente por cinco vezes, para a medição do reflexo em situações de susto. Duração de 4 minutos.
4. Descanso (Fim): a participante caminha pelo parque sem estímulos de qualquer tipo. Duração de 3 minutos.

O modelo global do experimento pode ser visto na Figura 12.

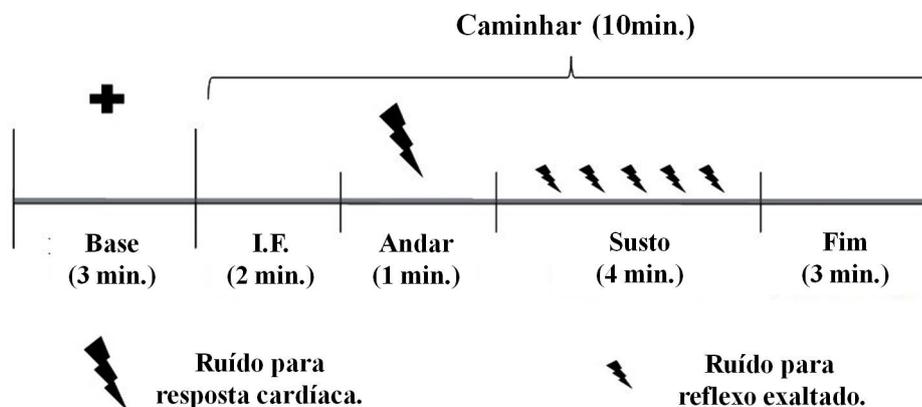


Figura 12 – Modelo visual do experimento realizado, indicando a sequência desenvolvida.

Os vídeos dos três sentimentos em questão foram apresentados a todos os pacientes, em três ordens diferentes pré-selecionadas. O critério de exibição era a ordem de chegada dos participantes ao local de realização do experimento.

- Ordem 01: Prazeroso, Desprazeroso, Neutro.
- Ordem 02: Neutro, Prazeroso, Desprazeroso.

¹ International Association for the Study of Pain - Associação Internacional para o Estudo da Dor.

- Ordem 03: Desprazeroso, Neutro, Prazeroso.

A análise de dados presente neste trabalho concentra-se na etapa Indução Falada (I.F.) do experimento, devido ao registro do EEG com mínima interferência dos sustos provocados pelo som branco, e igualmente, da resposta cardíaca das participantes. A relação de indivíduos utilizada em cada grupo, assim como nas respectivas ordens de apresentação, é mostrada na Tabela 1.

Tabela 1 – Quantidade de indivíduos estudados quanto ao grupo e ordem de apresentação dos contextos emocionais.

	Grupo Controle	Grupo com Fibromialgia	Total
Ordem 01	5	7	13
Ordem 02	5	9	14
Ordem 03	6	9	15
Total	16	26	42

3.2 Análise de Dados

3.2.1 Construção das Redes

Os dados fornecidos pela equipe do IUNICS continham o registro do EEG em regiões específicas do córtex de sujeitos/ pacientes na forma de séries temporais, durante o passeio no parque virtual. Com essa atividade elétrica específica da inserção em contextos emocionais distintos, foi possível construir as redes funcionais de correlação cerebral e comparar os dois grupos de estudo por uma nova metodologia, das Redes Estáticas Agregadas (REA).

Utilizando o conceito de TVG, a base para a montagem dos grafos a cada intervalo de tempo foi considerar cada eletrodo do EEG (31 eletrodos, não considerando o de referência) como um vértice e construir as aresta como uma correlação funcional significativa entre seus pares. Para isso, foram calculados os níveis de sincronismo entre séries temporais pela *correlação linear de Pearson*, e logo selecionadas as conexões significativas por determinado limiar. Tal valor estabelece o nível de não aleatoriedade das correlações calculadas entre séries temporais, e é caracterizado pela estatística do *p-valor*. Após a execução desses passos para o intervalo de tempo disponível no registro, é construída uma rede ponderada como a união do TVG, com arestas indicando a quantidade total de vezes que foram formadas nos grafos constituintes do sistema, como explicado na Figura 8 da Seção 2.4.

O software utilizado para construir as REA's foi o neuronet, desenvolvido pelo Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda, do Grupo de Física Estatística e Sistemas Complexos (FESC), Instituto de Física - UFBA. O programa possibilita a montagem de TVG's ponderados, resultado da agregação entre grafos estáticos ou redes parciais, construídas a partir da soma dos grafos gerados para cada segmento temporal. Dois trabalhos já foram desenvolvidos a partir dessa abordagem: a correlação de disparos neurais em ratos [51,57] e o processo de difusão da dengue por redes de transportes terrestres [58].

Para a construção da REA, o primeiro passo é assumir a sincronização da atividade elétrica entre os 31 eletrodos aos pares. É esperada fortemente a conexão das séries temporais entre regiões cerebrais vizinhas, porém a Figura 13 mostra a existência de trechos concordantes para dois canais de EEG distantes espacialmente, *F7* e *O1*. Essa associação temporal de uma quantidade pequena de pontos no registro é tomado como ativações em regiões distintas em consequência do mesmo estímulo fonte, não as considerando como causalidade. A correlação entre elas pode revelar um mecanismo de processamento e associação cerebral em escalas de milisegundos.

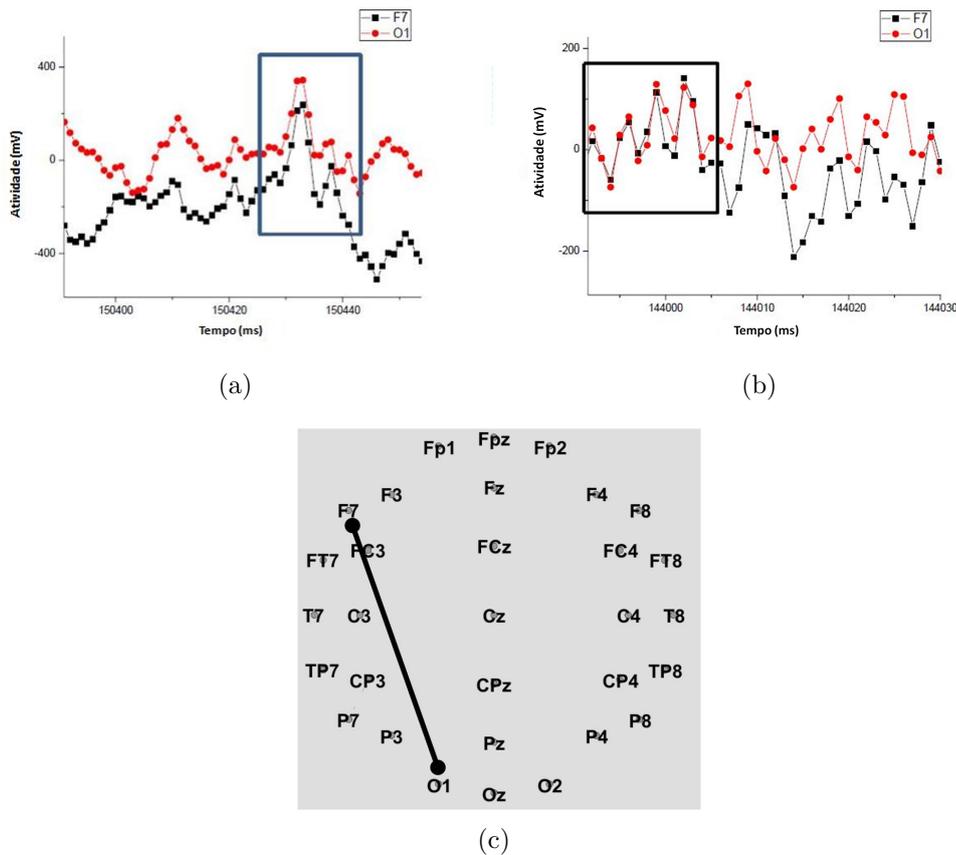


Figura 13 – Evidências de correlação na atividade de eletrodos significativamente separados espacialmente.

As correlações calculada entre os pares de eletrodos formam um espectro de valores que indicam a atividade simultânea nas diferentes regiões do córtex cerebral em diversos

níveis de sincronização linear. É necessário então garantir que esses valores não sejam correlações coincidentes entre duas séries temporais, de atividades aleatórias sem qualquer explicação funcional. Para tal, é preciso determinar um grau de significância sob o qual a correlação entre canais do EEG é relevante; ou seja, possuindo o registro das 31 séries temporais, qual seria o valor ideal de *limiar* tal que a rede funcional encontrada forneça informações importantes sobre o cérebro do indivíduo.

O limiar foi definido a partir do nível descritivo ou *p-valor* entre dois eletrodos do conjunto [59]. Diferentes ordens de grandeza para o limiar podem construir redes muito distintas para o mesmo registro, conforme será mostrado na Seção 4.1.1 para as Redes Estáticas Agregadas. Tal característica configura a necessidade de estabelecer o valor limite da correlação, tal que as redes obtidas apontem diferenças entre os grupos (saudáveis e com fibromialgia), e possivelmente entre valências afetivas (Neutro, Prazeroso e Desprazeroso) analisadas.

O método utilizado para determinar este valor limite, que aqui definimos como a significância α das redes, foi o cálculo do menor valor da probabilidade de correlação entre as séries temporais após serem totalmente aleatorizadas. O método consiste em aleatorizar ou "embaranhar" os valores da atividade elétrica (série temporal) de cada um dos 31 eletrodos independentemente, resultando em uma nova série temporal diferente da original adquirida. Então, considera-se este o novo registro para a montagem de um TVG, montam-se os grafos estáticos, e determina-se o valor mínimo do p-valor. Dessa forma, ele representará o nível de significância da rede; qualquer correlação entre eletrodos que tenha um p-valor menor ou igual a esse nível será considerada como significativa, e construída uma aresta entre eles.

Realizando este procedimento de "embaralhamento" no Neuronet (botão *Shuffling*) dez vezes para cada indivíduo, anotando o valor mínimo do p-valor, foi observado que para indivíduos distintos em diferentes realizações da aleatorização o valor mínimo observado foi sempre da ordem de 10^{-7} para o grupo saudável e com fibromialgia pertencentes a Ordem 01. Assim, este valor foi tomado como padrão para o nível de significância das redes, sendo considerado suficiente para análise dos dados com a mínima influência de ruídos no registro.

A construção da Rede Estática Agregada (REA) consiste na montagem de um TGV através da construção de grafos estáticos ou parciais, cada qual com específica topologia, dada uma quantidade fixa de vértices. Diversos grafos são montados para sequências de pontos da série temporal, a partir do método de correlação e nível de significância descritos anteriormente e mostrado na Figura 14. Assim, os diferentes grafos montados são resultado da variação sequencial da atividade elétrica ao longo do tempo para os dados armazenados nos eletrodos, e a sobreposição deles em uma única estrutura pode indicar a força da conexão entre vértices. Para tal, é associada à quantidade de vezes (ou

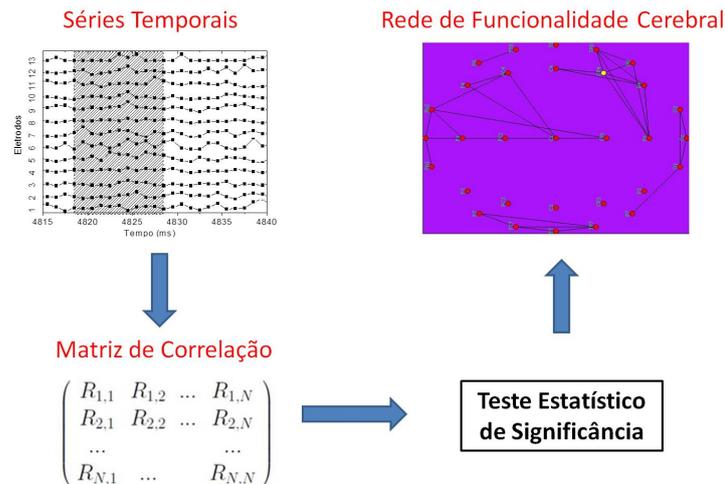


Figura 14 – Processo de obtenção das redes parciais pelo Neuronet.

repetições) na qual uma aresta de determinado par de eletrodos apareceu ao longo de todas as montagens parciais do sistema em questão. Essa contagem é chamada de “peso”, e sua distribuição de frequências se torna um novo parâmetro para classificar as redes encontradas.

O programa Neuronet pode ser visto na Figura 15.

O botão *Load Files* importa os dados das 31 séries temporais do EEG. Em seguida, na área *Correlação (Correlation)*, é escolhido o método *p - valor*; na janela *Limiar (Threshold)* é adicionado o do nível de significância α das correlações, a fim de construir uma aresta entre os vértices (eletrodos) dois a dois. As janelas *Tempo Inicial / Final (Initial/Final Time)* determinam a quantidade total de pontos a serem utilizados para a construção do TVG. O *Tamanho da Janela (Win Size)* determina a quantidade de pontos a serem utilizados na construção dos grafos estáticos, constituintes da rede final agregada, e será discutido na Seção 4.1.2.

O botão *Criar Rede (Make the Net)* dá início ao processo de construção das redes. As arestas são determinadas sempre que $p \leq \alpha$, onde p é o p-valor calculado para uma janela deslizante de tamanho igual a *Win Size*, conectando funcionalmente as distintas regiões cerebrais. O termo *Janela* refere-se a largura da sequência temporal ou intervalo de amostragem (em quantidade de pontos) sobre o qual será calculada a correlação linear entre os pares dos 31 eletrodos ao longo de toda a série temporal registrada.

Os grafos estáticos são montados a partir da *Janela Temporal*, que se desloca ao longo de todo o registro da série, variando entre uma sequência e outra por um ponto. A Figura 16 ilustra como o processo é realizado. O trecho demarcado em cinza, na primeira coluna, sobre as séries temporais, representa a janela temporal que delimita os pontos utilizados no cálculo da correlação e construção da grafo parcial. Para cada janela, é processada a existência das possíveis correlações significativas entre 31 vértices, dois a

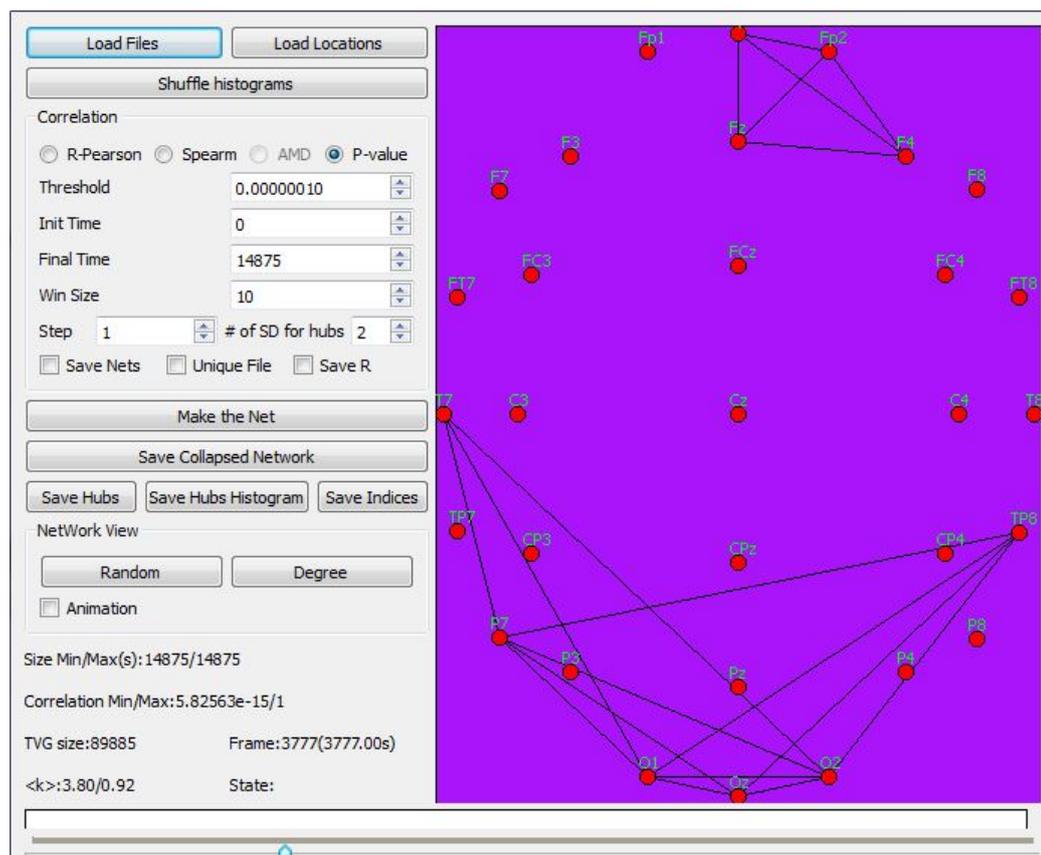


Figura 15 – O Neuronet. Software desenvolvido para a montagem das Redes Estáticas Agregadas.

dois. O nível de significância é determinado a partir do p-valor da correlação de Pearson e apenas as arestas com p-valor menores ou iguais a α são guardadas na matriz de adjacência do grafo parcial daquela janela. Ao fim dessa análise, a janela de tempo é deslocada um ponto (escolhido na janela Passo - *Step* - do programa) para a frente da sequência e repetindo todo o processo de cálculo de correlação, é gerado um novo grafo parcial. O processo é repetido por toda a amostra da série temporal.

Para finalizar a construção da REA, é necessário unir a informação de todos os grafos parciais em apenas uma representação. O botão Armazenar Rede Agregada (*Save Collapsed Network*) sintetiza as matrizes de todos os grafos armazenados, contabilizando o número de vezes que uma aresta significativa foi determinada entre cada par de vértices ao longo de toda a análise. O resultado é uma rede ponderada de funcionalidade dinâmica entre diferentes regiões cerebrais.

No trabalho desenvolvido foram utilizados os seguintes parâmetros na construção das redes:

- Limiar de correlação (α): 10^{-7} .
- Initial/ Final Time : 0/14875 (número de pontos disponíveis na amostra).

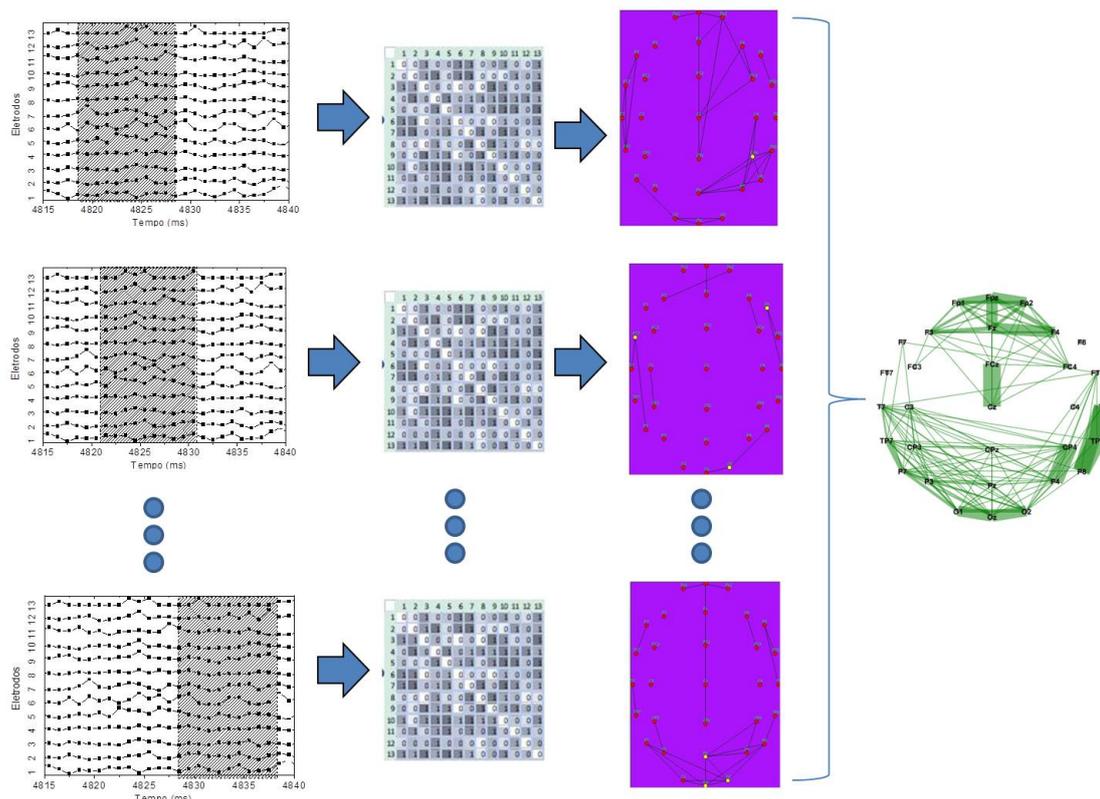


Figura 16 – Como são criadas as Redes Estáticas Agregadas. O processo de montagem das redes parciais é realizado 14990 vezes, e em seguida é, sintetizada em uma único grafo cujas arestas contêm a informação da quantidade de vezes que foram significativas ao longo da montagem.

- Windows Size: 10 pontos.
- Step: 1 ponto.

Para auxiliar a investigação das possíveis diferenças entre os grupos estudados a partir dos TVG's construídos, foram armazenados o número e localização de polos presentes em cada grafo parcial, assim como suas informações referentes ao número de arestas existentes e grau médio para cada etapa da montagem.

Os polos são definidos como os vértices cujo grau é maior ou igual ao grau médio mais dois desvios padrões, conforme definido na Seção 2.3. Podem ser interpretados como os vértices mais importantes da rede na montagem, o agrupador relevante entre diferentes regiões cerebrais no momento analisado. O programa Neuronet consegue realizar a identificação dos polos em cada grafo parcial, e os indica com a cor amarela, como pode ser visto na Figura 17. O botão Armazenar Distribuição de Polos (*Save Hubs Histogram*) salva um arquivo com a frequência na qual cada vértice (eletrodo) foi polo em todo o processo de criação das Redes Estáticas Agregadas. Isso indica qual região cerebral se mostrou mais conectada com outras durante a realização do experimento.

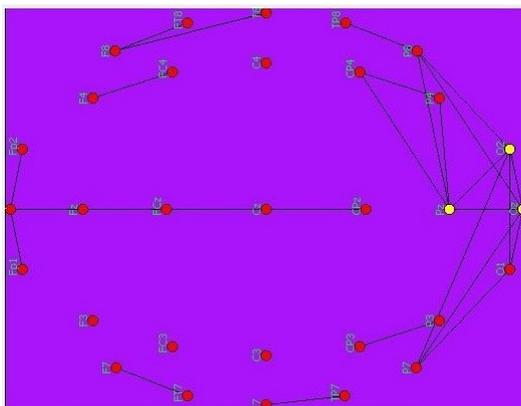


Figura 17 – Rede parcial com três Polos em amarelo

3.2.2 Edição das redes e Cálculo de Índices

A REA extraída do programa NeuroNet foi analisada pelo programa Gephi 0.8.2 [60]. Consiste em um software livre que permite importar, visualizar, filtrar, explorar, organizar e exportar qualquer tipo de grafo ou rede complexa a ser trabalhado. Possui janelas específicas para cálculos estatísticos e dos índices de redes (Grau Médio e Ponderado, Coeficiente de Agrupamento, Centralidade, Modularidade, Livre Caminho Médio), auxiliando no estudo de sistemas com diversos tamanhos (redes com até 20 mil nós) e amplamente conectados.

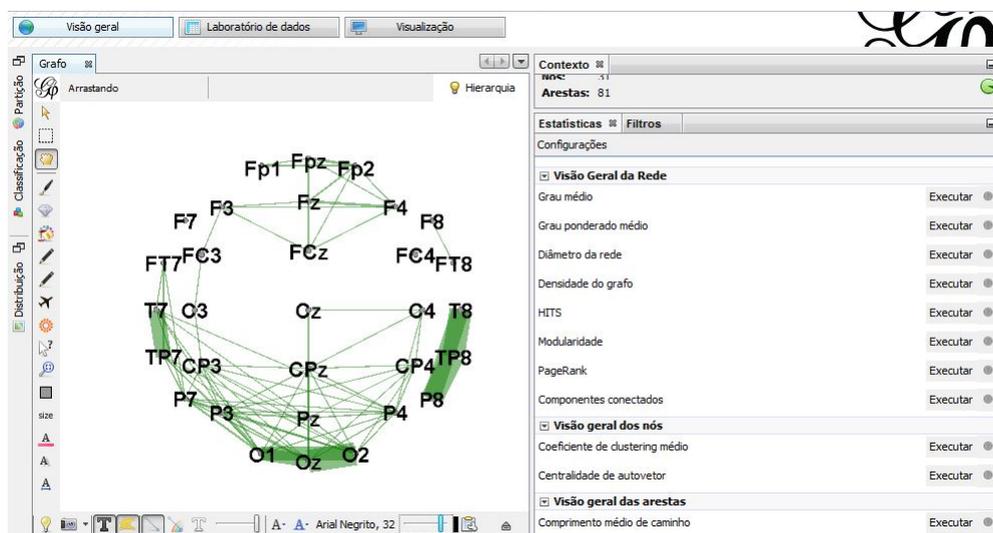


Figura 18 – Gephi 0.2.8. Software utilizado para a edição das Redes Estáticas Agregadas e para o cálculo de seus índices característicos.

O processo realizado no Gephi 0.2.8 consistiu na organização das redes e cálculo dos índices individuais que as caracterizam. Os vértices foram posicionados com a mesma disposição espacial dos eletrodos no EEG de 32 canais quando colocado na cabeça dos indivíduos. Neste trabalho foram calculados o Grau Médio, Grau Ponderado Médio, Diâ-

metro, Densidade do Grafo, Modularidade, Coeficiente de Agrupamento e Comprimento Médio de Caminho.

3.2.3 Procedimento Estatístico

Os resultados foram classificados de acordo com os grupos estudados e os sentimentos Neutro, Prazeroso ou Desprazeroso. Foram obtidas as Redes Estáticas Agregadas, a Distribuição de Polos, Distribuição de Arestas da montagem, Distribuição de Pesos das arestas e os índices descritos na Seção anterior, para cada sentimento de cada indivíduo. Ao todo, baseado na quantidade de pessoas analisadas (Tabela 1), foram obtidas 126 REA's.

As REA's, Distribuição de Polos, Arestas e Pesos das Arestas serão apresentadas no próximo capítulo, assim como suas interpretações inerentes. Para os índices de redes, foram aplicados testes estatísticos de Medianas e Mann-Whitney para avaliar a diferença entre os grupos estudados.

4 Resultados

Neste capítulo serão apresentadas as redes construídas pela metodologia desenvolvida no capítulo anterior, assim como os resultados delas advindos. Estudos anteriores apresentaram evidências de modificações nas Redes Funcionais Cerebrais quanto ao processamento de informações dolorosas nos portadores de dor crônica. Trabalhos envolvendo pessoas com Fibromialgia verificaram essa condição, assim como a alteração de mecanismos funcionais de cognição e sinais corporais quando inseridos em contextos emocionais, principalmente envolvendo sentimentos Negativos ou Desprezados. As redes apresentadas neste trabalho estão dispostas conforme as valências da aquisição de dados com diferentes cores: Neutro (Azul), Prazeroso (Verde) e Desprezados (Vermelho). Os termos "Sujeito" e "Paciente" referem-se aos participantes do grupo Controle e com Fibromialgia, respectivamente, e a numeração utilizada é a mesma fornecida com os dados originais.

4.1 Parâmetros do NeuroNets

A metodologia desenvolvida para a construção do TVG passa por etapas prévias de definição do nível de significância α e tamanho da janela para o cálculo da correlação funcional entre os eletrodos. Estes parâmetros são controláveis nas abas do programa utilizado e podem influenciar nos resultados encontrados: a topologia das Redes Estáticas Agregadas e seus índices característicos, assim como a frequência de polos encontrada na montagem dos grafos parciais. Logo, é importante ter dimensão da influência desses fatores na forma dos resultados a serem discutidos. O tamanho do passo dado para a construção dos grafos estáticos consecutivos foi definido como 1 ponto da série temporal, como explicado na metodologia (seção 3.2.1). Esse deslocamento temporal permite uma REA construída a partir de uma sequência de correlações suficientemente contínuas, assim como a maior quantidade de estruturas possíveis para o registro temporal.

4.1.1 Nível de Significância

O nível de significância é a probabilidade de que a hipótese nula possa ser rejeitada quando ela é verdadeira, ou seja, representa o quanto é possível assumir que a correlação entre os eletrodos é fruto de coincidências aleatórias no registro do EEG. Em estatística esse conceito é conhecido como erro tipo I [59]. Inicialmente são calculadas, dois a dois, as correlações lineares de Pearson sobre a dinâmica registrada nos eletrodos, sendo encontrados p-valores para todos os pares. Entretanto, nem todos possuem informação característica de funcionalidade entre as regiões cerebrais, sendo necessário filtrar esse resultado para as conexões mais significativas.

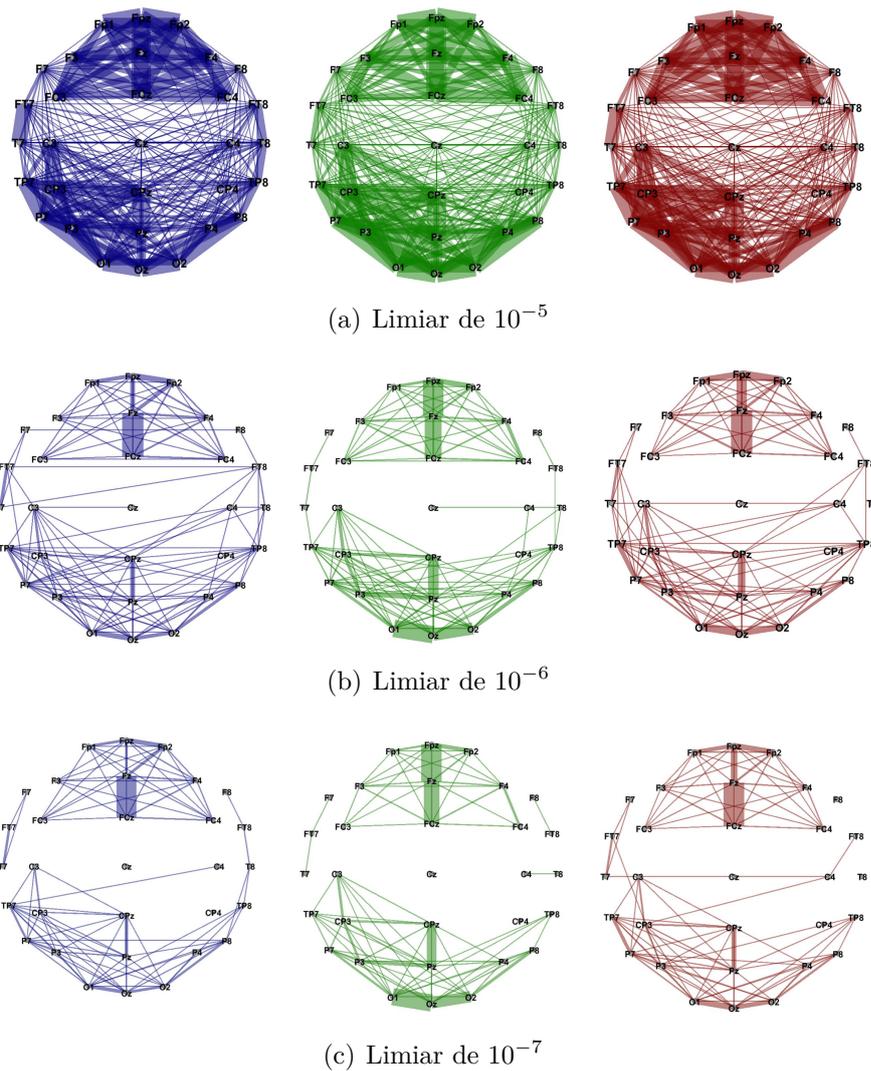


Figura 19 – Redes funcionais encontradas com diferentes valores de α , para o Sujeito 19.

Diferentes valores de nível de significância constroem diferentes Redes Estáticas Agregadas. As Figuras 19 e 20 mostram o efeito dos valores de limiar na quantidade de arestas mantidas durante construção do TVG utilizando 10 pontos de Janela Temporal. Quanto menor a probabilidade de que uma correlação calculada seja significativa na construção dos grafo estático, menor o número de aresta na REA resultante.

O nível de significância tem influência direta nas propriedades estruturais da Rede Estática Agregada, como a quantidade de polos existentes na formação dos grafos parciais, e sua conseqüente frequência resultante na REA. A Figura 21 mostra a contagem absoluta de polos, originada da quantidade de vezes que determinado vértice (eletrodo) da rede teve grau maior que a média do grafo estático acima de dois desvios padrões (ver definição na Seção 2.3). Na Figura 21 é possível observar a diminuição do número de polos em função do menor valor do limiar empregado, conseqüência direta da menor quantidade de arestas selecionadas para compor os grafos parciais e a REA.

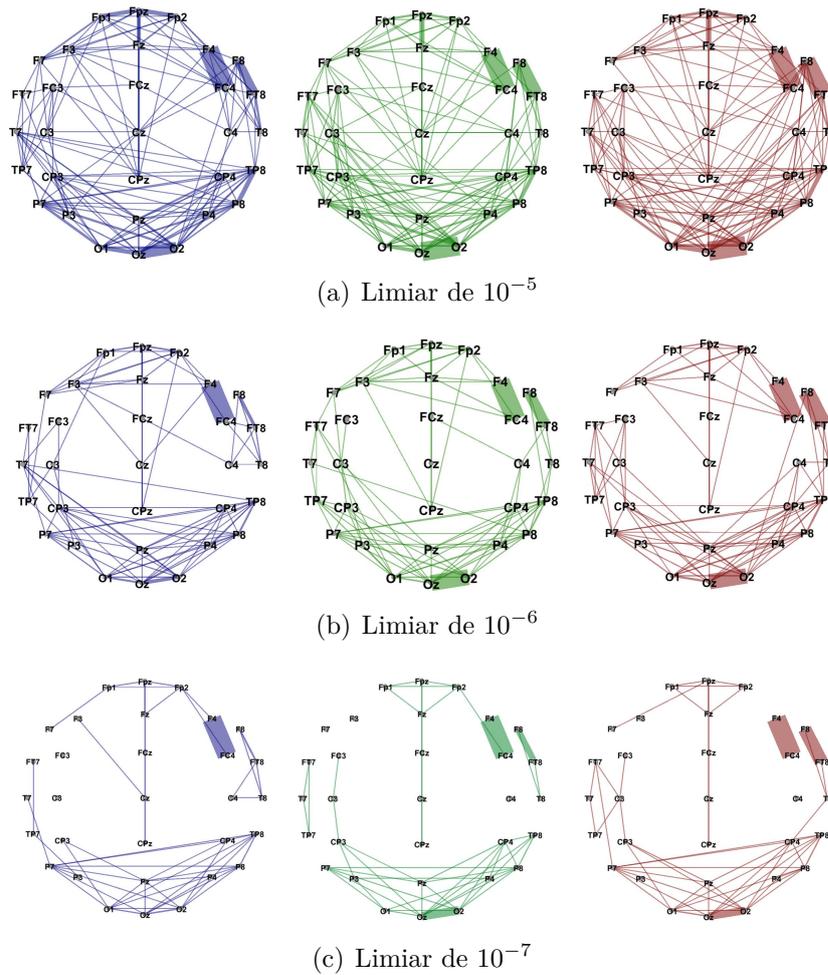
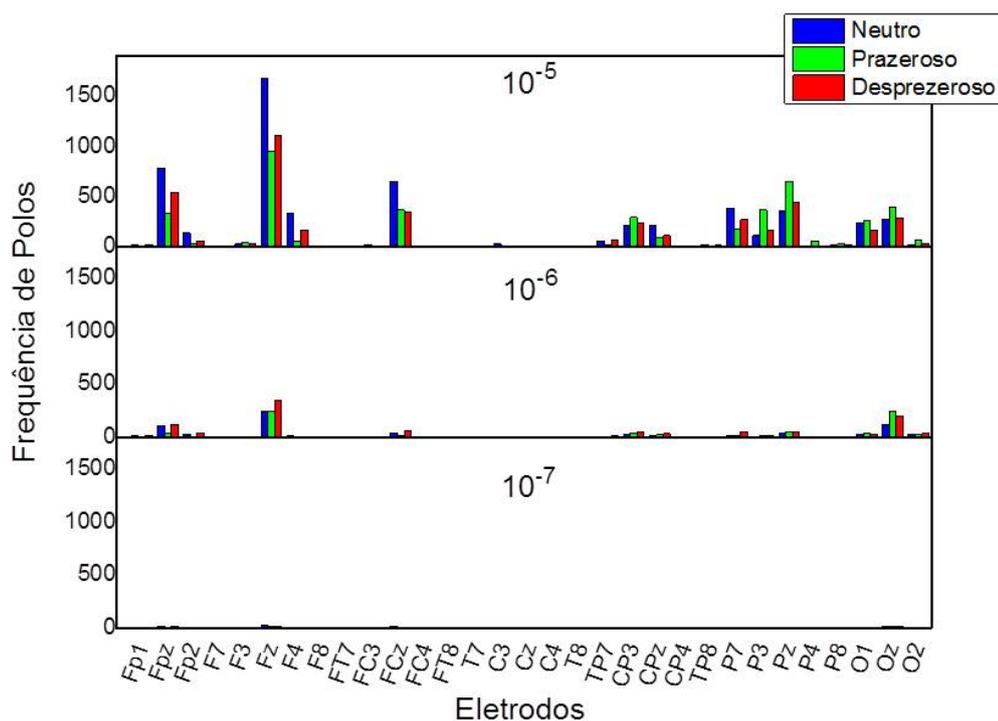
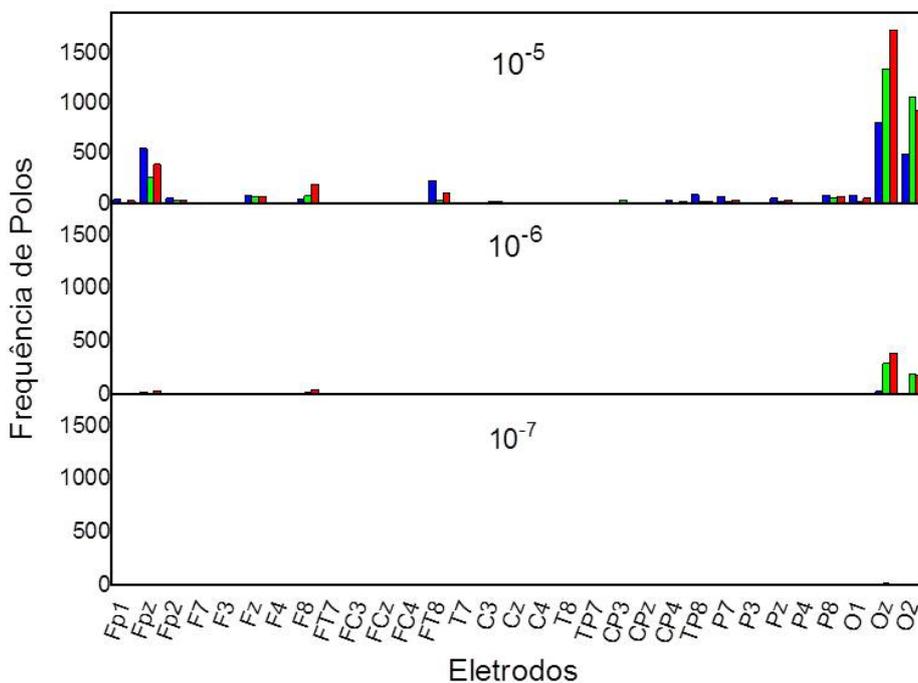


Figura 20 – Redes funcionais encontradas com diferentes valores de α , para o Paciente 19.

Entretanto, em valores normalizados para cada distribuição, os vértices que são polos frequentemente para altos limiares também o são para baixos, mantendo a forma da distribuição. A Figura 22 mostra o histograma de frequência normalizado para os três limiares em análise. Assim, mesmo que a estrutura topológica seja alterada pela quantidade de arestas como função do limiar, a estrutura funcional das regiões mais correlacionadas ao longo do tempo se mantém, mostrando que informações substanciais sobre a rede podem ser avaliadas em vários níveis.

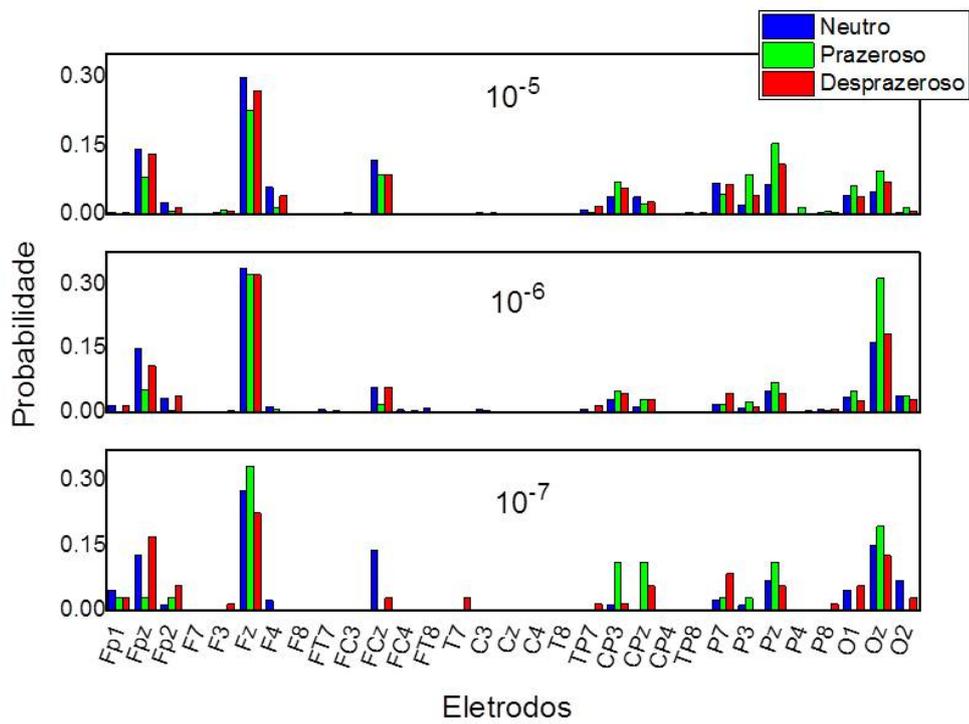


(a) Sujeito 19.

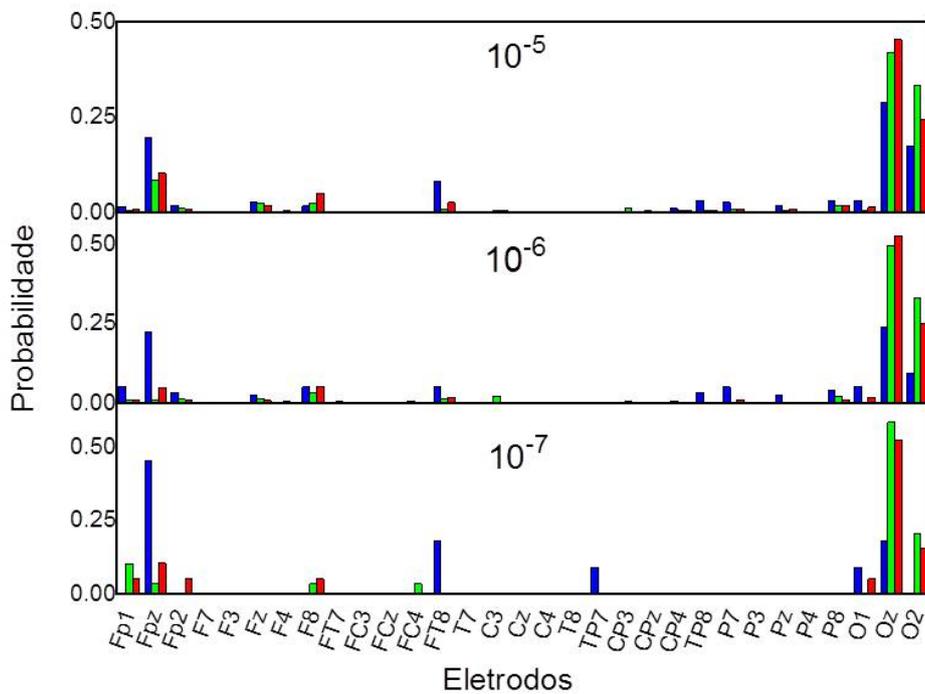


(b) Paciente 19.

Figura 21 – Frequência de Polos para diferentes valores de Limiar Significativo, para um indivíduo do Grupo Controle (a) e um do Grupo com Fibromialgia (b).



(a) Sujeito 19.



(b) Paciente 19.

Figura 22 – Frequência Normalizada de Polos para diferentes valores de Limiar Significativo, para um indivíduo do Grupo Controle (a) e um do Grupo com Fibromialgia (b).

4.1.2 Largura da Janela Temporal

Dadas duas séries pertencentes a eletrodos distintos, a janela temporal determina a quantidade de pontos a serem utilizados para o cálculo da correlação linear de Pearson entre elas. As figuras 23 e 24 mostram as diferentes topologias encontradas ao calcular a correlação com quantidade diferente de pontos para o limiar de 10^{-7} .

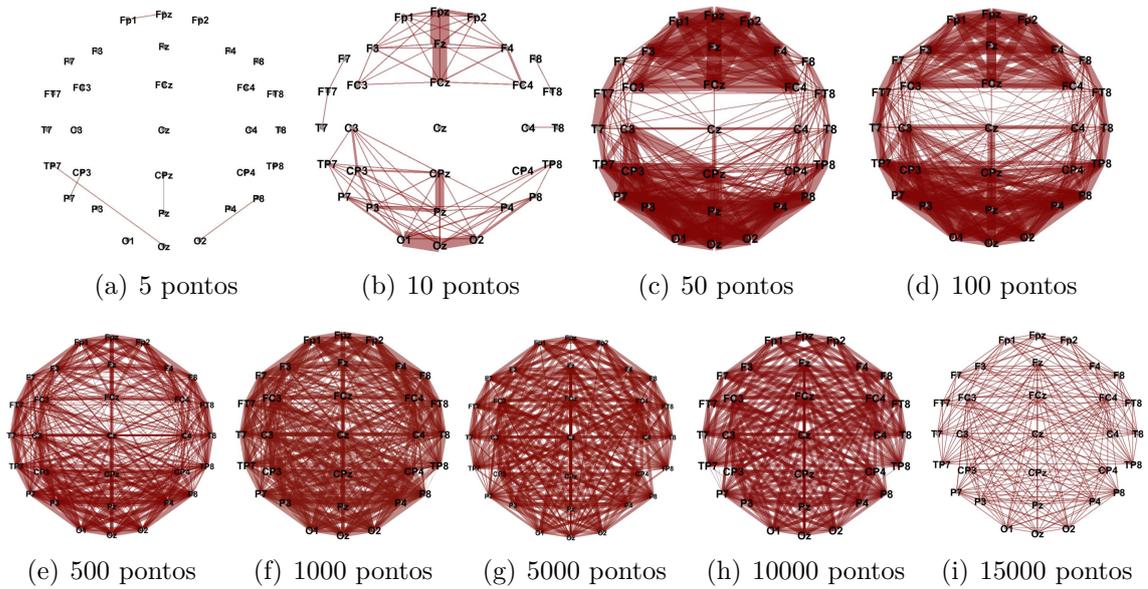


Figura 23 – Redes Estáticas Agregadas com diferente quantidade de pontos no cálculo da correlação, para o Sujeito 19.

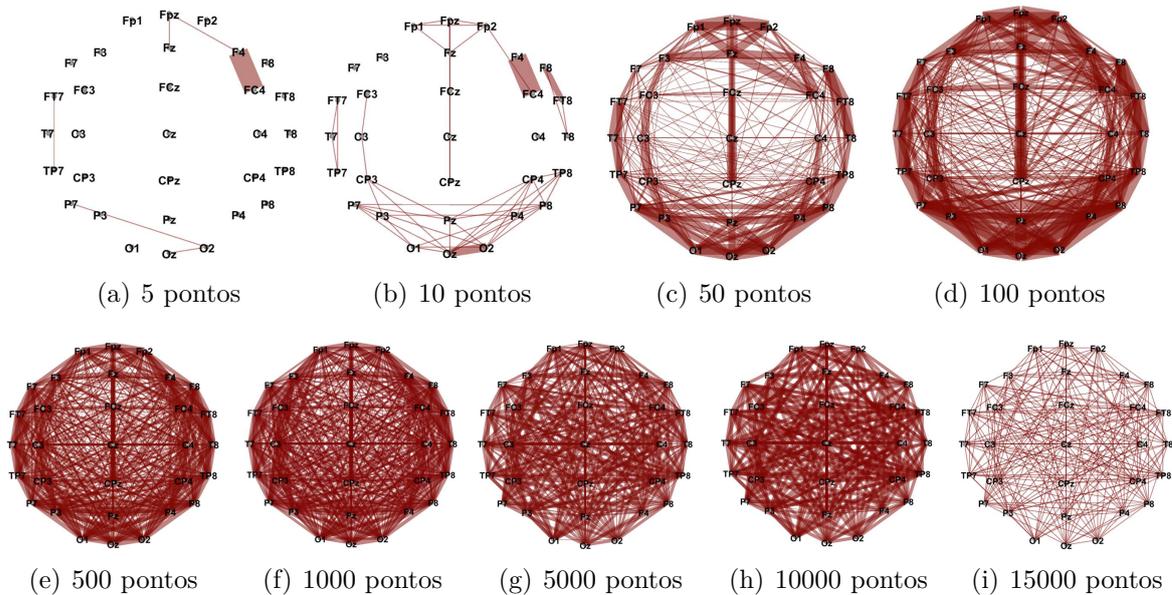


Figura 24 – Redes Estáticas Agregadas com diferente quantidade de pontos no cálculo da correlação, para o Paciente 19.

As REA's construídas apresentam topologias visivelmente diferentes, mostrando a influência dos quantidade de ponto no cálculo da correlação, como foi suposto. É per-

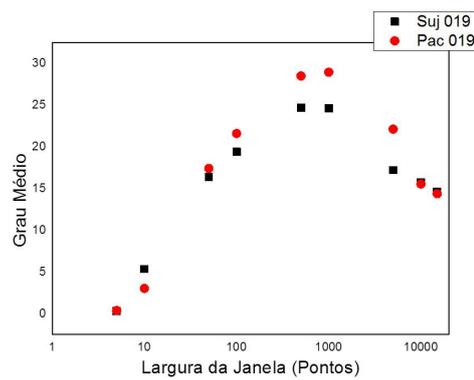
ceptível o aumento da quantidade de arestas, resultado do maior número de correlações encontradas ao longo das séries temporais. Os pesos associados às conexões também sofrem aumento; entretanto em determinado valor (aproximadamente 500 pontos), eles tornam-se cada vez mais homogêneos a cada aumento da janela temporal.

Dessa maneira, como um dos objetivos da REA é permitir a análise da topologia das redes através dos índices explicados na Seção 2.3, é importante verificar suas flutuações com as diversas larguras de amostragem selecionadas. A Figura 25 mostra o comportamento dos índices que caracterizam as redes para os dois indivíduos demonstrados nas Figuras 23 e 24 (Sujeito 19 e Paciente 19) em função da quantidade de pontos selecionados na construção dos grafos parciais. A escala horizontal está logaritmada para melhor visualização dos primeiros pontos.

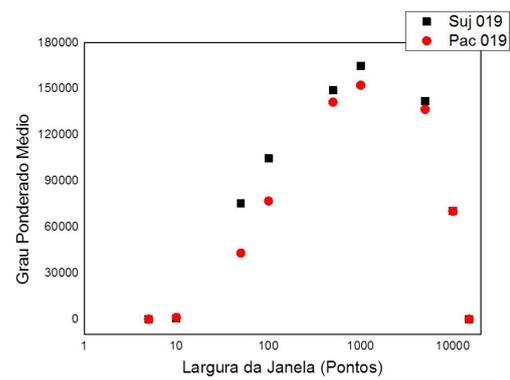
A partir dos gráficos apresentados na Figura 25 juntamente com a análise visual das Figuras 23(a) e 24(a), foi determinada a utilização de janelas com mais de 5 pontos, devido a presença redes mais bem definidas para a análise da REA. Igualmente, os gráficos presentes em 25(a) e 25(c) mostram índices cujas redes estão em ponto máximo de conexão entre 500 e 1000 pontos: o valor do Grau Médio se aproxima do número máximo de vértices das redes (31) e a Densidade se aproxima do valor máximo normalizado, representando redes cuja maioria dos vértices estão conectados com todos os outros, o que não representa estrutura topológica.

Como a proposta deste trabalho é avaliar as propriedades dinâmicas das correlações cerebrais, quanto menor for o tamanho da janela, maior será a resolução temporal dessa análise. Contudo para as redes construídas com tamanhos de janelas inferiores a 10 pontos, não existe estrutura topológica mensurável. Além disso, para tamanhos grandes (acima de 500 pontos) as redes perdem sua estrutura ou a heterogeneidade dos pesos. Desta forma, optou-se pelo menor tamanho de janela que exibisse estrutura na REA, ou seja, 10 pontos.

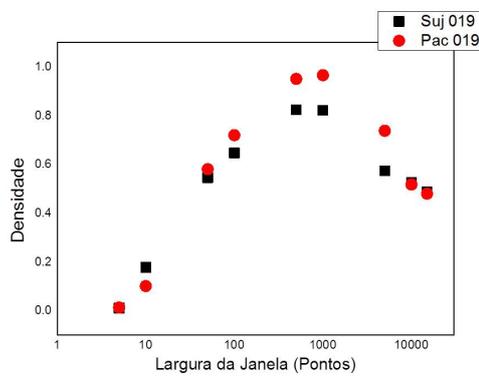
Ainda é importante ressaltar a existência de um tamanho de janela (500 pontos) que aproxima a REA da estrutura de um grafo completo. Isso pode indicar a existência de uma escala característica temporal no cérebro, como por exemplo, um mecanismo periódico de ativação geral que facilitasse a construção das correlações.



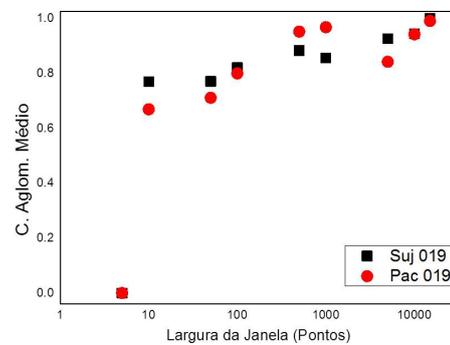
(a) Grau Médio



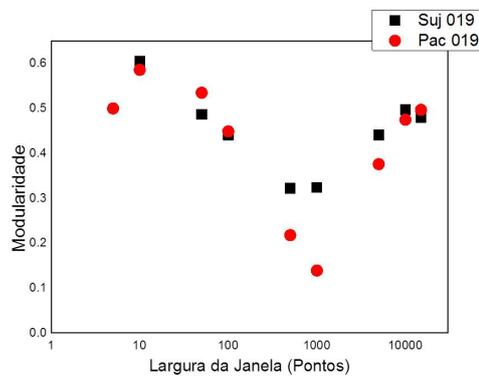
(b) Grau Ponderado Médio



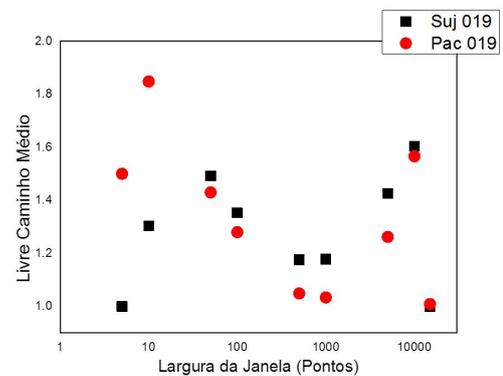
(c) Densidade



(d) Coeficiente de Agregação



(e) Modularidade



(f) Comprimento Médio de Caminho

Figura 25 – Valores dos índices das Redes Estáticas Agregadas para o Sujeito 19 e Paciente 19, apresentados nas Figuras 23 e 24

4.2 As Redes Estáticas Agregadas - REA

Após a construção do TVG através do programa Neuronets e edição com o auxílio do programa Gephi 0.8.2, foi iniciada a separação dos dados segundo os Grupos (indivíduos do grupo controle ou com fibromialgia) e valências afetivas (Neutro, Prazeroso e Desprazeroso), conforme foram organizados no experimento da aquisição de dados. Cada

indivíduo (sujeito/ paciente) possui três Redes Estáticas Agregadas, referentes a funcionalidade cerebral dentro de cada contexto emocional ao qual foi submetido. A Figura 26 mostra algumas das REA's encontradas.

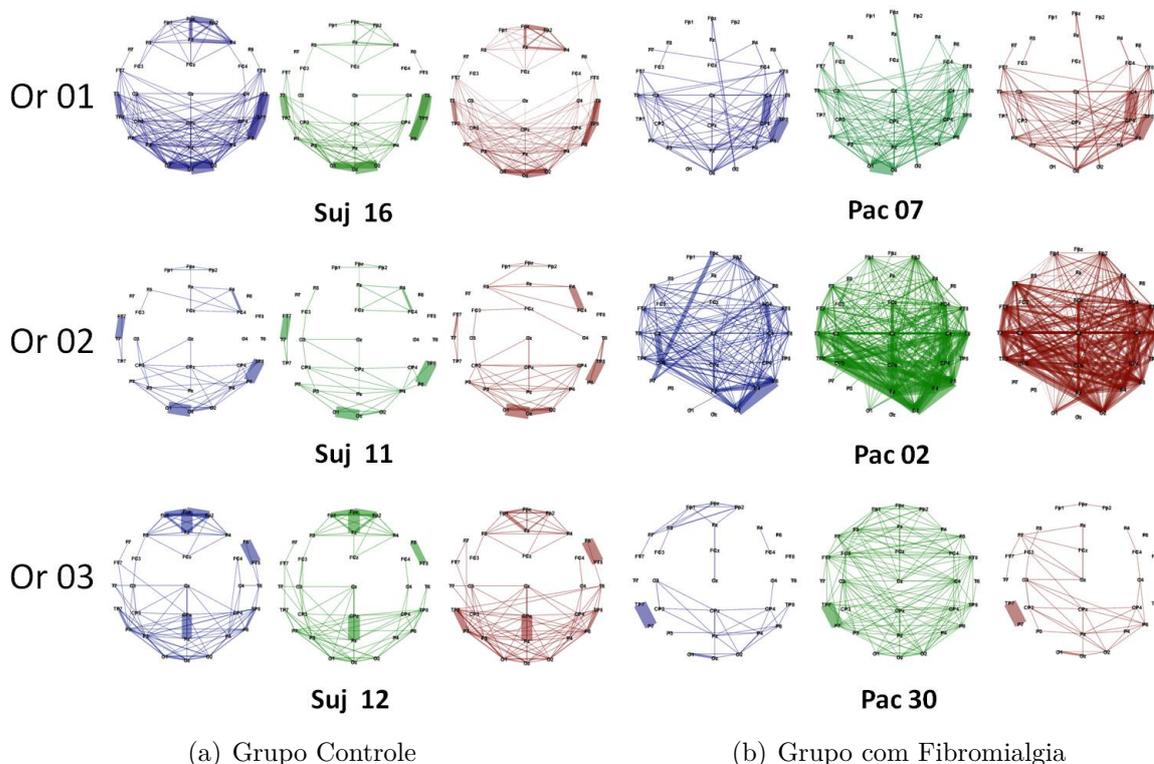


Figura 26 – Redes Estáticas Agregadas para diferentes ordens de apresentação, Ordem 01 (Or 01), Ordem 02 (Or 02) e Ordem 03 (Or03), para os dois grupos estudados, Controle (Suj) e com Fibromialgia (Pac).

É possível observar para cada indivíduo semelhança topológica das redes entre os diferentes sentimentos, resultado contrário da expectativa formulada devido a estudos anteriores em redes funcionais. A distribuição de arestas conectando os vértices, assim como a frequência com que elas aparecem entre determinadas regiões (pesos), aparentam ser proporcionais para os três contextos analisados, dando aspectos visuais semelhantes entre as redes de cada sujeito/paciente. Isso indica que as correlações funcionais significativas de certas regiões cerebrais se apresentam de maneira característica, com conexão relevante independente da valência afetiva na qual a pessoa está inserida. Essa propriedade da REA foi identificada nos dois grandes grupos estudados, para todas as ordens de apresentação dos contextos emocionais, conforme a Figura 27.

Observando o aspecto visual das redes encontradas, nota-se que as arestas com maior peso (as mais espessas na REA), aparecem entre os mesmo pares de vértices em uma mesma pessoa analisada, para os três contextos emocionais. A disposição dos outros vértices da rede também se mostra semelhante nas três valências em questão, indicando uma forma geral da rede funcional que independe do contexto no qual o indivíduo está

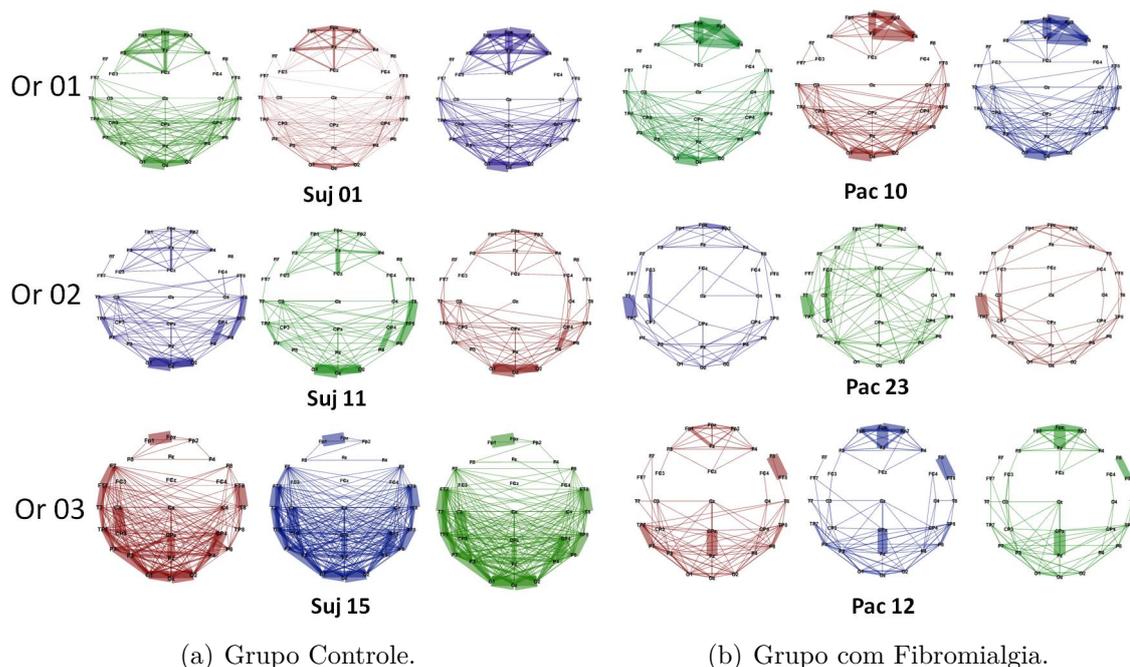


Figura 27 – Redes Estáticas Agregadas posicionadas de acordo com as três ordens de apresentação, Ordem 01 (Or 01), Ordem 02 (Or 02) e Ordem 03 (Or03), para os dois grupos estudados, Controle (Suj) e com Fibromialgia (Pac).

inserido. Esse resultado mostrou-se presente nos dois grupos. A literatura aponta modificações e quebra de padrão em redes funcionais quando inseridas na análise de dor crônica, em geral, e fibromialgia, especificamente. Porém, as redes encontradas, sob aspecto visual, não apresentam diferenças estruturais entre grupos, mas sim para cada indivíduo, com a semelhança na estrutura topológica nas três valências analisadas.

Com o objetivo de melhor entender o significados dessas semelhanças nas redes de um mesmo sujeito em diferentes contextos, foram formuladas hipóteses para possíveis interferências associadas a montagem e a aquisição dos dados. O EEG é um instrumento sensível a desvios de movimentação ou montagem durante o registro da atividade elétrica cortical. Assim, foram discutidas duas possíveis interferências (artefatos) associadas aos dados em questão:

Movimentação

O indivíduo analisado pelo EEG deve estar sentado ou deitado confortavelmente, a fim de evitar movimentos de qualquer espécie. A sensibilidade dos eletrodos é suficiente para registrar atividade elétrica de pequenas contrações musculares, que interferem nos dados a serem coletados. Além disso, movimentos durante a aquisição podem deslocar o posicionamento dos eletrodos, que por sua vez, depende de um gel utilizado na fixação. Durante a aquisição de dados, os artefatos de movimentação associados as causas descritas foram descartados na análise visual do registro pela equipe do IUNICS. Além disso, para associar os padrões encontrados de correlação significativa das REA's em diferentes senti-

mentos, como artefato de movimento do EEG, seriam necessários movimentos igualmente precisos por parte dos indivíduos nas três etapas de aquisição, o que é pouco provável, e logo, descartado.

Montagem

Este artefato remete a uma interferência ocasional na preparação de eletroencefalograma. Existe possibilidade de erro no posicionamento dos eletrodos, assim como alguns desvios na localização específica devido ao gel de fixação ou a certos fatores do indivíduo a serem analisados, como comprimento do cabelo e dermatites do couro cabeludo. Como explicado, o registro do EEG dentro dos contextos emocionais é sequencial, tomado por uma única montagem, intercalando entre os diferentes sentimentos pela apresentação de uma cruz branca por 3 minutos (Base). Assim, o efeito de montagem seria propagado nos dados integralmente.

Para avaliar essa hipótese, foi obtido o registro da atividade cortical de um indivíduo não portador de fibromialgia pela equipe do Instituto de Ciências da Saúde (ICS), UFBA, por um EEG de 23 canais e construída a REA. A aquisição desses dados foi realizada em dois momentos separados por trinta dias: o primeiro, chamado Pré, e o segundo, quando ocorreram duas montagens, MON01 e MON02, com 15 minutos entre cada uma delas. As três aquisições ocorreram sob o mesmo protocolo: intervalo de um minuto enquanto mantinha o sujeito em estado de repouso, com os olhos fechados e em ambiente livre de estímulos sensoriais. A presença de ondas alfa no registro asseguravam o estado de vigília sem sono no indivíduo.

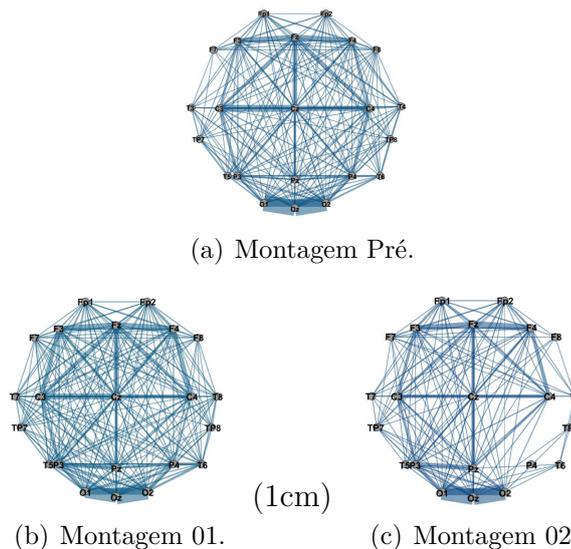


Figura 28 – REA construída a partir de indivíduo sem fibromialgia em momentos inicial (Pré) e um mês após (Montagem 01 e Montagem 02).

Após as aquisições, foram construídas as REA's para observar o efeito das montagens na sua estrutura. As Figura 28(a) mostra a rede agregada do momento Pré, enquanto

28(b) e 28(c) mostram as redes da aquisição realizada 30 dias depois, na primeira e segunda montagem. Visualmente, a topologia se mantém semelhante em todos os registros, conservando distribuição de vértices e pesos em regiões características, como nos eletrodos Occipitais. Tal resultado, com montagens distantes por trinta dias e repetidas no mesmo dia, apontam na redução substancial de interferência desses artefatos nos resultados com REA. No experimento realizado na UINICS, o registro entre sentimentos foi contínuo, e qualquer interferência proveniente de montagem segue a mesma possibilidade do artefato de movimentação.

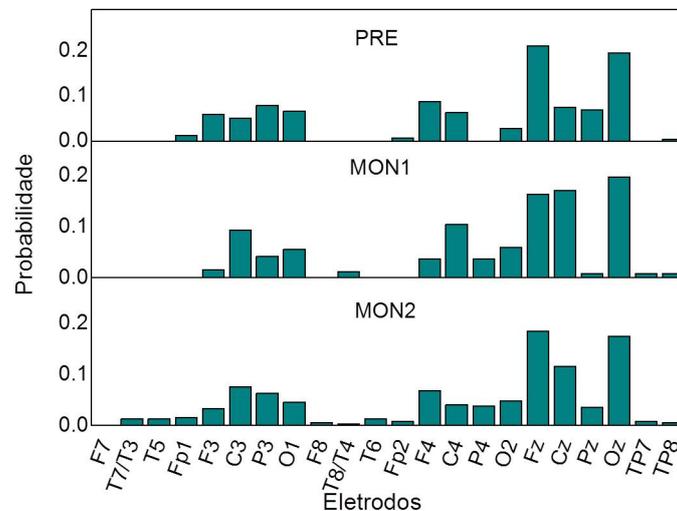


Figura 29 – Frequência de polos nos períodos Pré (PRE), Montagem 01 (MON01) e Montagem 02 (MON02).

Para confirmar o caráter único das redes, foram plotadas as frequências de polos para cada eletrodo do sistema, conforme Figura 29. Não foram utilizados os eletrodos T7 e T8. Entretanto, para a análise, foram considerados $T3 = T7$ e $T4 = T8$ no histograma, devido à proximidade das regiões. Dessa forma, como visto para o limiar significativo, a quantidade de vezes que uma região se mostrou mais conectada ao longo do registro permaneceu proporcional para três momentos distintos de aquisição. Tal resultado leva à frequência de polos, resultante da metodologia proposta pela REA, como forte indicador de regiões altamente funcionais no cérebro analisado, e sua manutenção na proporção para cada região (eletrodo) em momentos diferentes como caracterizador de individualidade das redes encontradas para os indivíduos.

Dessa maneira, eliminando os possíveis equívocos na coleta de dados e subsequente interferência nas redes agregadas, é possível formular para os resultados em questão, a hipótese referente ao termo em comum estrutural das redes funcionais cerebrais encontradas. Devido à semelhança das REA's para o mesmo indivíduo, independente da valência à qual foi exposto, formula-se serem estes os indícios de uma assinatura cerebral funcional.

Entretanto, devido às etapas e requisitos do experimento (atenção, ouvir e contextos emocionais), é necessário analisar se o resultado proveniente da REA é condicionado a tarefa executada no experimento, ou possui um caráter mais amplo, como propriedade funcional do cérebro de cada indivíduo. No primeiro caso, as redes encontradas seriam momentâneas, pois teriam sua topologia alterada ao mudar o estímulo ou ambientação do participante do experimento: se apresentado a outro contexto visual e/ou auditivo, a ativação e correlação cerebrais mudariam, construindo outra estrutura de rede. A segunda hipótese indicaria uma rede funcional representativa da correlação cerebral geral do indivíduo, independente do estímulo ou contexto que o envolveriam.

Primeiramente, é necessário testar as inserções de contexto apresentadas aos indivíduos. Para verificar a influência de estímulo e ambiente sobre a REA, seria necessário montá-las em outro período de aquisição. Foi escolhido o momento *Base* (Figura 12, Seção 3.1), que consistia de encarar uma cruz branca por aproximadamente três minutos, e foi precedente a cada período de Indução Falada dos três sentimentos. Caso a topologia das redes nesses dois períodos se mostrassem semelhantes, mesmo sendo construídas sobre o registro de estímulos visuais, auditivos e emocionais qualitativamente diferentes, tais resultados seriam evidências para corroborar a hipótese da assinatura cerebral funcional, propriedade do cérebro do indivíduo.

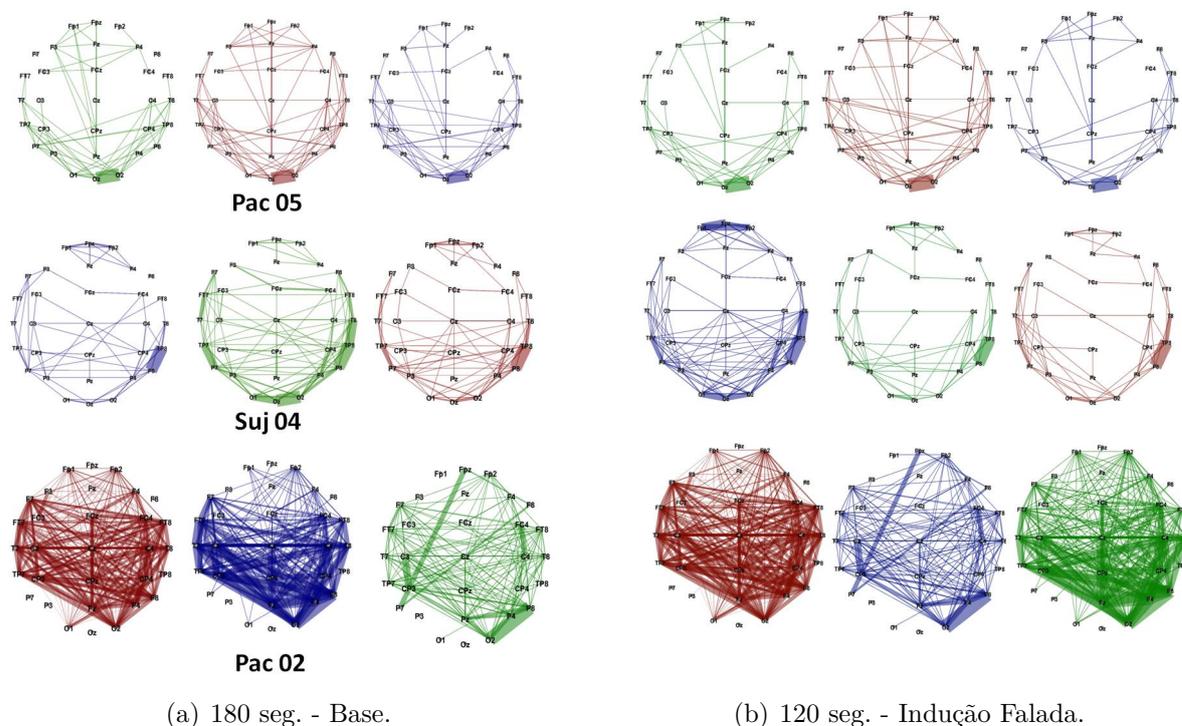


Figura 30 – Redes Estáticas Agregadas de indivíduos do grupo Controle (Suj) e com Fibromialgia (Pac) para o período Base (a) e respectivo período de Indução Falada (b), para as três ordens de apresentação. O momento Base precede o Indução Falada para cada apresentação de contextos emocionais, Neutro (Azul), Prazeroso (Verde), Desprazeroso (Vermelho).

A Figura 30 apresenta as REA's do mesmo indivíduo a cada linha para apresentações distintas de conteúdo. O lado esquerdo 30(a) mostra as redes obtidas para o período *Base*, apresentado de iniciar o passeio na realidade virtual; no lado direito 30(b) estão as redes dos respectivos indivíduos na *Indução Falada*, enquanto eles eram apresentados ao conteúdo emocional. As redes mostram topologia semelhante nos dois períodos, indicando uma funcionalidade cerebral independente do conteúdo visualizado pelo indivíduo. Tal resultado corrobora a hipótese de que as Redes Estáticas Agregadas representam assinatura cerebral funcional. Agora, é necessário analisar as propriedades estruturais das redes (Distribuição de Polos, Frequência de Aresta e Frequência de Pesos das Arestas) a fim de constatar tal hipótese.

4.3 A Distribuição de Polos

O Neuronet fornece a opção de exportar a frequência com que cada vértice da rede foi polo ao longo da construção dos grafos parciais, gerando uma tabela com a discriminação do eletrodo e quantas vezes ele foi um agrupador do sistema. Esse tipo de dado permite observar a distribuição das regiões mais conectadas ao longo do período de exposição emocional. Tal parâmetro explicita uma propriedade estrutural das REA's, resultante do processo de construção do TVG, que pode evidenciar características estruturais do cérebro analisado.

Por meio do programa Origin 9.0 foi criado um histograma de polos para os três sentimentos, cujas cores foram as mesmas representadas nas REA's : azul para neutro, verde para prazeroso e vermelho para desprazeroso. Eles podem ser observadas na Figura 31.

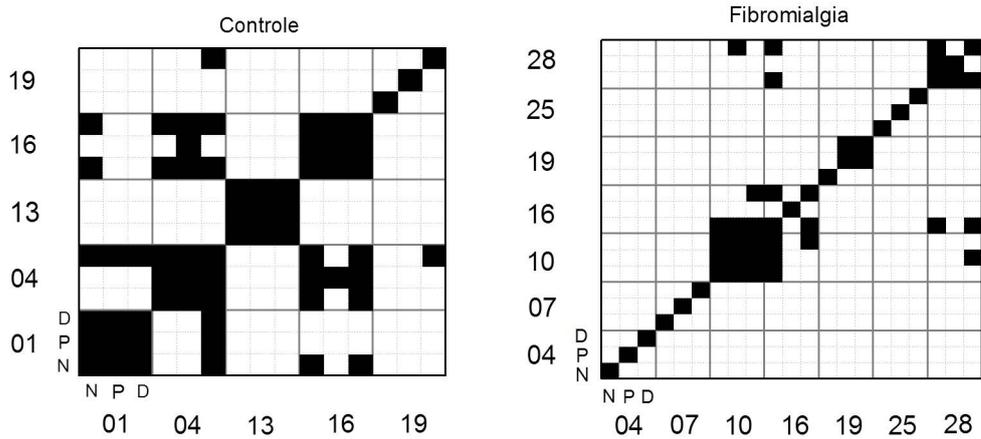
As distribuições encontradas apresentam proporcionalidade na probabilidade associada a um eletrodo ser polo nos três sentimentos, em um mesmo indivíduo, e formas diferentes em indivíduos distintos. Tal comportamento foi repetido para todas as redes encontradas, independente do grupo de estudo. O caráter de evolução temporal implícito nesses histogramas de polos devido a utilização do TVG apontam o caráter estrutural da atividade dinâmica no cérebro, e a maior probabilidade de conexão de certas regiões, independente do contexto ao qual o indivíduo está inserido. Esse caráter individual dos histogramas de polos intensifica a hipótese das Redes Estáticas Agregadas revelarem características funcionais próprias de cada rede cerebral, como uma assinatura.

Para confirmar a individualidade das distribuições de polos encontradas, foi calculada a correlação entre os valores de probabilidade associados a cada eletrodo, considerando suas variações dentro da valência afetiva e para cada indivíduos. Inicialmente, foi realizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade dos dados: todas as frequências são não-normais com $\alpha = 0,05$. Dessa maneira, considerando cada valência como uma variável aleatória independente, foi calculada a correlação não-paramétrica entre os pares de distribuições de cada sentimento entre todos os indivíduos. Essas duas etapas foram procedidas com o auxílio do programa de análise estatística IBM SPSS [61], para 42 indivíduos do total de (Tabela 1), e organizada conforme os grupos pertencentes e diferentes ordens de apresentação.

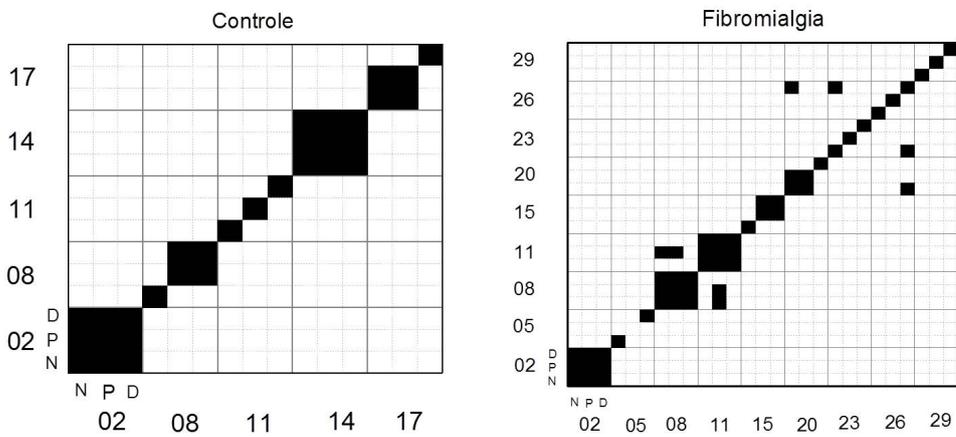
Foi realizado como medida de correlação o cálculo do *Coefficiente de Spearman*, utilizado para distribuições não-normais com uma variável independente. Nas Figura 32, estão representadas as formas matriciais dos coeficientes, sendo cada quadrado preto as distribuições por sentimento com $\alpha = 0,05$. Cada macro-divisão no eixo horizontal inferior e vertical esquerdo indica um sujeito/paciente, enquanto as três sub-divisões internas são os contextos emocionais, Neutro, Prazeroso e Desprazeroso, respectivamente. São apre-

existindo padrões entre sentimentos diferentes para sujeitos ou pacientes diferentes (sujeito 04 com o 02 ou paciente 04 com o 03 da Figura 33(b)), a grande relação observável pela distribuição de polos na forma de histogramas é apontada pela análise da correlação.

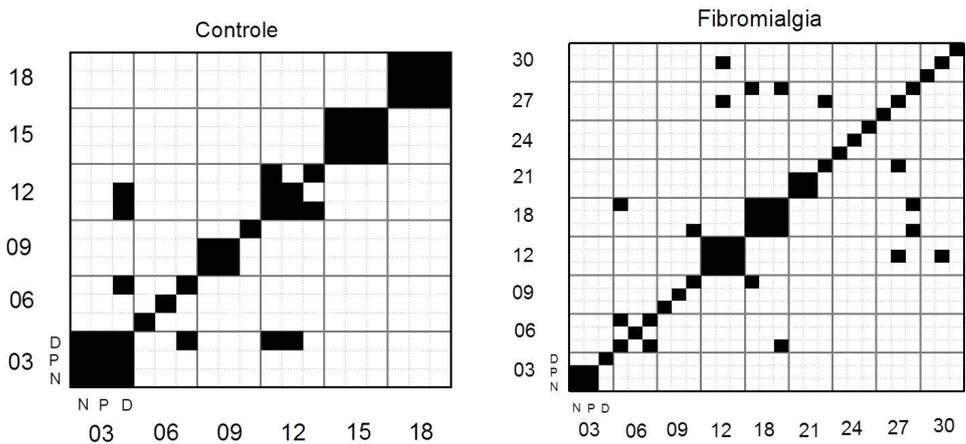
Foi realizada também o mesmo procedimento para distribuição de polos com limiar de 10^{-5} . Conforme mostrado na Seção 4.1.1, o nível de significância diminui a quantidade de polos por vértices em valor absoluto, mas a probabilidade quanto a sua conexão funcional continua proporcionalmente entre seus diferentes valores. Assim, a Figura 33 mostra as novas matrizes de correlação encontradas, para as Ordem 01 e 02 de apresentação.



(a) Ordem 01.

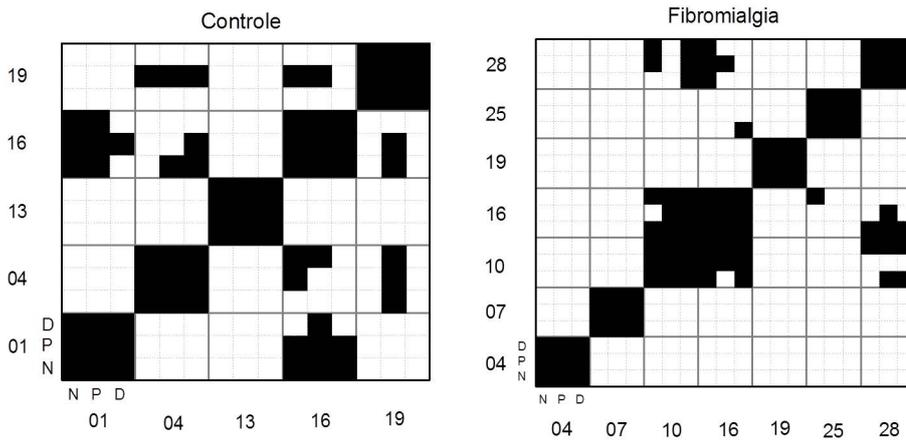


(b) Ordem 02.

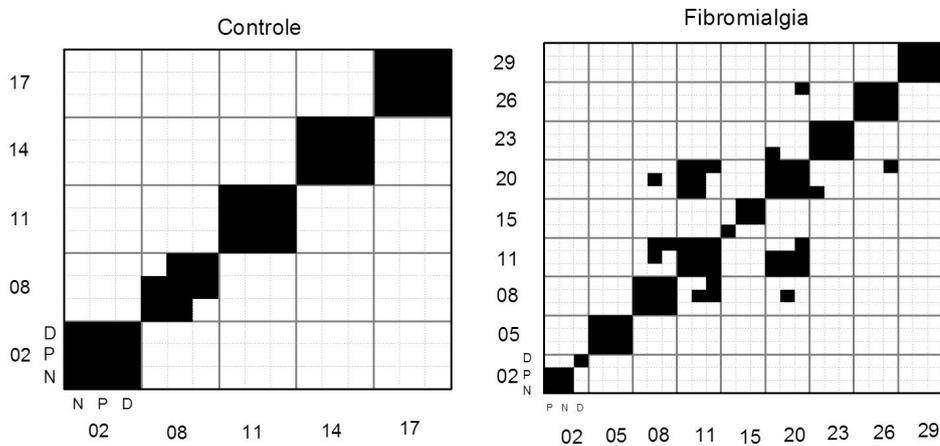


(c) Ordem 03.

Figura 32 – Matriz de correlação da distribuição de polos entre indivíduos nas condições emocionais Neutro (N), Prazeroso (P) e Desprazeroso (D), para cada ordem de apresentação. Quadrados pretos no gráfico representam correlações significativas a 95%. Redes contruídas com limiar de 10^{-7} .



(a) Ordem 01.



(b) Ordem 02.

Figura 33 – Matriz de correlação da distribuição de polos entre indivíduos sob limiar de 10^{-5} , para as condições emocionais Neutro (N), Prazeroso (P) e Desprazeroso (D), para cada ordem de apresentação. Quadrados pretos no gráfico representam correlações significativas a 95%.

As correlações dos indivíduos com eles próprios para os diferentes sentimentos conseguem ser visualizadas mais facilmente na forma matricial para o limiar de 10^{-5} . A maioria das diagonais principais, respectivas para cada sujeito/paciente, estão significativamente correlacionadas ($p \leq 0,05$); poucos indivíduos desviam dessa tendência, como o sujeito 02 com o paciente 05 da figura 33(b). O efeito observado anteriormente, a correlação significativa entre frequência de polos para indivíduos diferentes, continua sendo corroborado nessas matrizes.

4.4 Índices Característicos da REA

A teoria dos grafos fornece ferramentas de mensuração das estruturas encontradas ao analisar as conexões dentro de um sistema. Na Seção 2.3 foram apresentadas algumas delas, focadas em grafo não-direcionados, sem laços e ponderados. Estes mesmos índices foram calculados para as Redes Estáticas Agregadas dos 42 indivíduos estudados neste trabalho. A organização estrutural dos dados encontrados é mostrada na Tabela 1.

Cada sujeito/ paciente possui três REA's, associadas aos sentimentos Neutro, Prazeroso e Desprazeroso. Dessa forma, foram calculados os índices para 126 redes. Os resultados foram organizados quanto ao grupo de estudo (Controle e com Fibromialgia), não considerando a valência emocional ou ordem de apresentação. Foram aplicados os teste de *Comparação de Medianas* e *Mann - Whitney*, com os resultados apresentados na Tabela 2, onde constam a significância de aceitação da hipótese nula, ou seja, de que as distribuições apresentadas por cada índice são iguais, com $\alpha = 0,05$ de confiança.

Tabela 2 – Resultado estatístico entre grupos Controle e com Fibromialgia para os índices característicos das Redes Estáticas Agregadas.

	Teste de Medianas	Mann - Whitney
Grau Médio	0,359	0,162
Grau Pon. Médio	0,000**	0,000**
Dens. Grafo	0,359	0,140
Diâm. Grafo	0,317	0,501
Modularidade	0,002**	0,000**
Coef. Agregação	0,004**	0,003**
Livre Cam. Médio	0,199	0,181

O valores indicados com asterisco na tabela representam diferenças estatística das distribuições de valores dos índices, com 99% de significância. Nessa condição, para os três índices, as medianas relativas ao grupo controle foram maiores, sendo o número de indivíduos analisados diferentes. Em cada caso é possível evocar uma interpretação no contextos das redes funcionais e diferenças observadas entre pessoas saudáveis e portadoras de neuropatologias.

Para o caso do Grau Ponderado Médio, as redes do grupo controle apresentam valores totais de pesos maiores que o grupo com fibromialgia. Isso indica redes com conexões funcionais com valores maiores. Tal resultado indica que, comparativamente, portadores de fibromialgia possuem redes com relações funcionais mais fracas entre regiões cerebrais, ou conexões com valores de pesos mais distribuídos pela rede.

O Coeficiente de Agregação aponta para redes mais conectadas no grupo controle em relação ao grupo com Fibromialgia. Novamente, o resultado apresenta possíveis indícios de redes menos conectadas nos portadores dessa patologia.

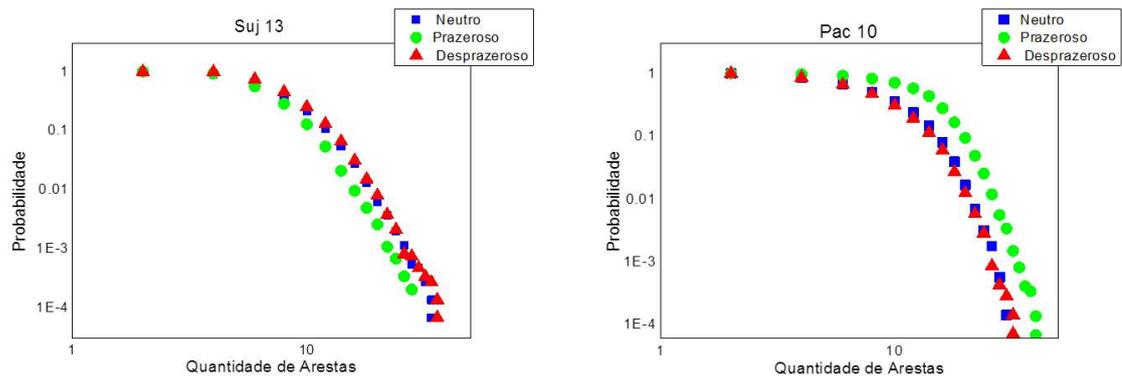
A Modularidade mede o quantidade de sub-estruturas existentes dentro da rede. O grupo controle apresentou maiores valores desse índice, logo, são redes com maior organização sub-estrutural em sua topologia. O grupo com fibromialgia apresentou redes com menor número de módulos internos, resultado que pode evidenciar mudança das redes funcionais nos processos dolorosos.

4.5 Distribuição da Frequência Arestas na REA

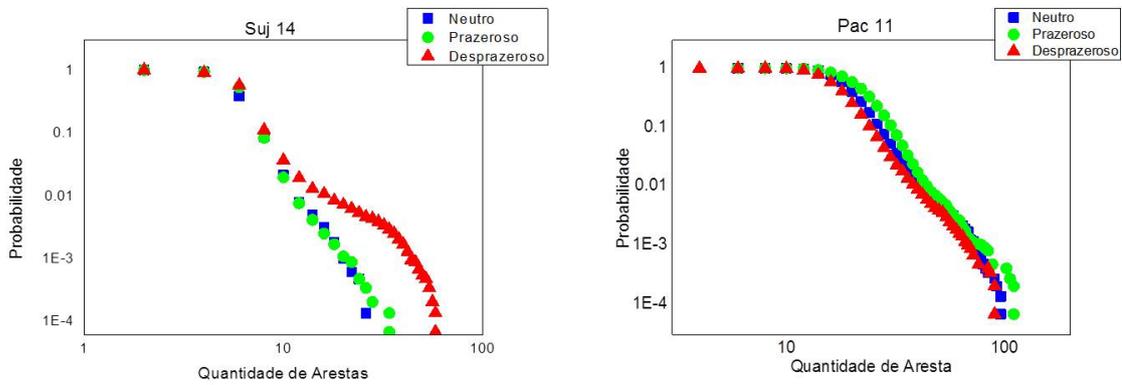
O Neuronet disponibiliza informações relativas a construção dos grafos estáticos no processo de montagem da REA. Uma das opções disponíveis é a quantidade de arestas presentes em cada grafo parcial ao longo do tempo. Com esses dados, é possível realizar a contagem de frequências e distribuição de probabilidade acumulada da ocorrência de um grafo parcial com M arestas [51, 57]. As distribuições são apresentadas na Figura 34 na escala logarítmica.

Não foi identificado qualquer padrão capaz de distinguir grupos através desta análise, ou qualquer comportamento característico das distribuições. Cada indivíduo é representado por uma frequência de arestas diferentes das demais, em quantidade de arestas e comportamento das curvas. Isso indica uma propriedade intrínseca da evolução funcional durante a aquisição: cada rede possui a própria tendência ao surgimento de conexões durante a realização de atividades, com diferentes topologias (função da escala e da forma das distribuições).

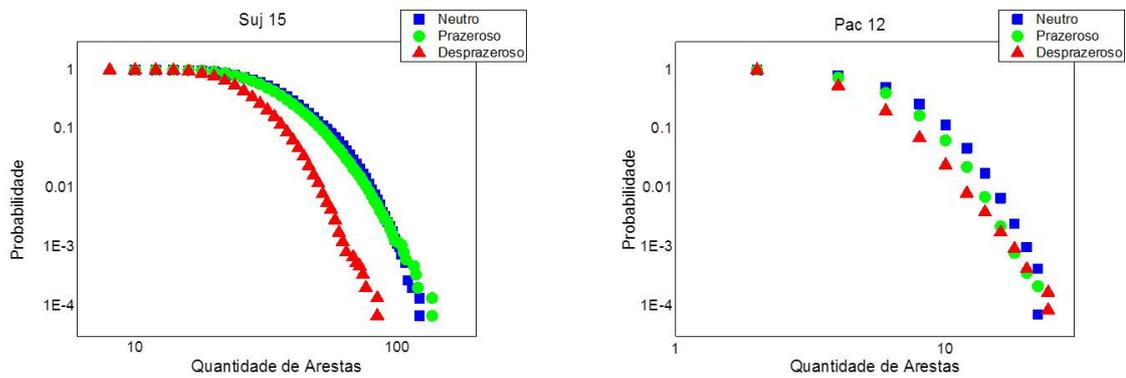
Tal resultado evidencia a individualização das redes encontradas na Seção 4.2, não apenas no resultado estático final da montagem ou na ocorrência de regiões mais conectadas, mas também na dinâmica de ativação cerebral, relativa a quantidade de conexões feitas durante o registro analisado. A quantidade de arestas parece ser uma característica individual (o aspecto contínuo ou não das curvas encontradas, como as da Figura 34(c)), assim como a quantidade máxima delas para todo o registro analisado e a forma assumida pela distribuição de probabilidade acumulada. A ocorrência de arestas é semelhantes entre os contextos emocionais do mesmo indivíduo, mesmo apresentando algumas variações visíveis, como o sentimento Prazeroso na Figura 34(a) (Pac 10), e o Desprazeroso nas Figuras 34(b) e 34(c) (Sujeito 15 e Paciente 12). Tais resultados apontam que conexões funcionais possuem propriedades que podem mudar de um indivíduo a outro, e não depender exclusivamente de condições patológicas para exibir alguma alteração quantitativa.



(a) Ordem 01



(b) Ordem 02



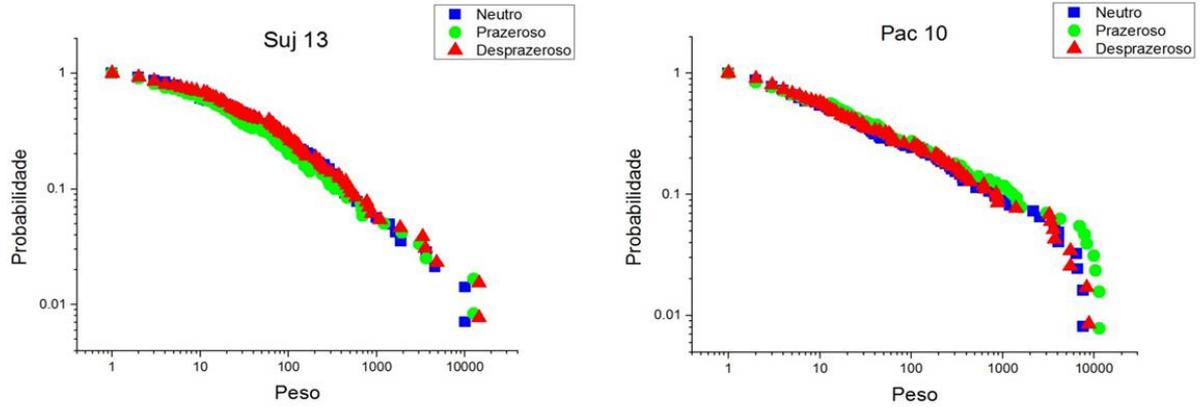
(c) Ordem 03

Figura 34 – Distribuição de arestas para seis indivíduos, quanto as ordens de apresentação.

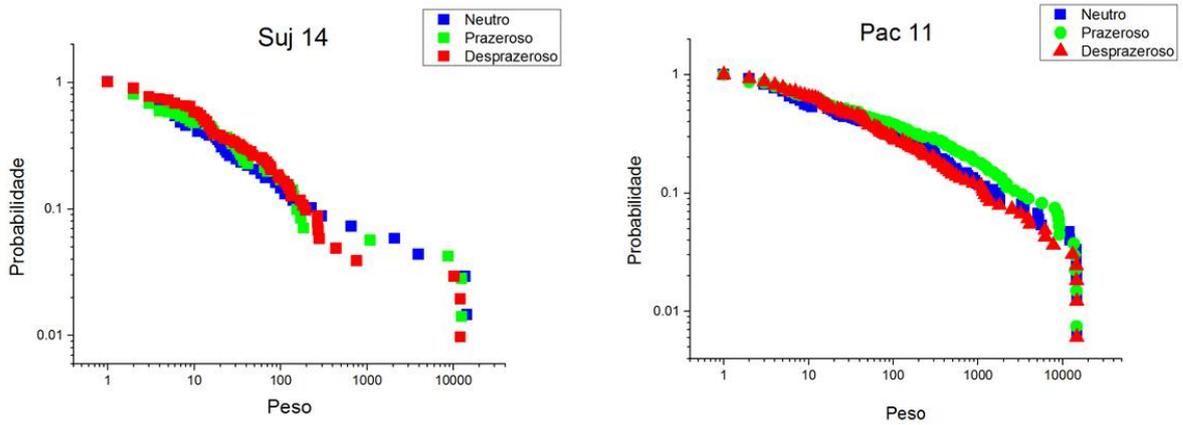
4.6 Distribuição de Pesos na REA

A Rede Estática Agregada é um grafo ponderado, cujos pesos associados a cada par de vértices representam a quantidade de vezes que uma aresta existiu naquela posição durante a construção da rede, representando a força de conexão funcional entre duas regiões. Assim, a partir da montagem final de cada sistema, são disponíveis os pesos em

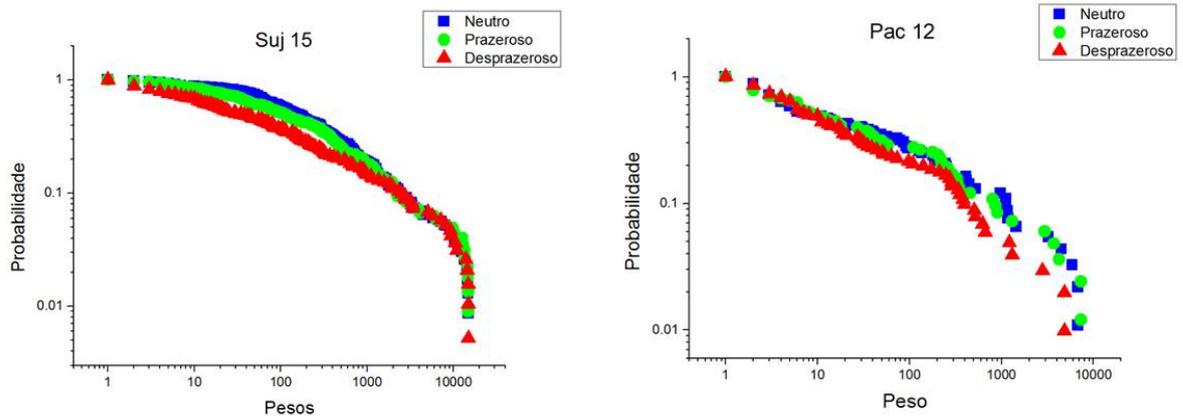
contagem absoluta entre os vértices. Utilizando uma análise semelhante à descrita no item 4.5, foi calculada a probabilidade acumulada de que um determinado peso ocorra na REA. Essas distribuições são representadas na escala logarítmica, nas Figuras 35.



(a) Ordem 01



(b) Ordem 02



(c) Ordem 03

Figura 35 – Distribuição de Pesos das Arestas presente nas redes de sujeito/ paciente nas três ordens de apresentação.

As curvas visualizadas na Figura 35 representam leis de potência para o peso das arestas. Um comportamento semelhante a este foi observado na distribuição de graus em redes complexas [52], em um modelo proposto por Barabási e Colaboradores [55]. A descrição envolve o crescimento topológico a partir da maior probabilidade de novos vértices se conectarem com vértices de maior grau já existentes na rede. São as estruturas chamadas *Redes Livres de Escala*, cuja distribuição de graus possui a forma de uma lei de potência, ou seja, sem possibilidade de estimar um valor de grau médio para o sistema.

As distribuições apontam um padrão na frequência com que as regiões cerebrais conectam-se ao longo do tempo, em diferentes contextos, para diferentes indivíduos. Neste caso, o valor máximo do peso a ser encontrado na rede depende do tempo de registro disponível para construção delas. Entretanto o comportamento das curvas é semelhante, apontando para uma característica geral do cérebro. Neste caso, diferente das distribuições de arestas, as regiões mais fortemente conectadas possuem um padrão de funcionalidade estrutural. A importância dinâmica da rede não reside apenas na quantidade de arestas presentes temporalmente, mas nas regiões que terão maior probabilidade de conectarem-se de maneira funcional repetidamente ao longo do tempo. A complexidade das redes encontradas não reside no número de vértices ou em suas relações, mas na tendência de conexão temporal. Confirmada essa característica, é possível propor um modelo de *Conectividade Livre de Escala*: a tendência de atividade funcional entre regiões diferentes no cérebro tem maior probabilidade de ocorrer entre áreas já fortemente conectadas.

5 Conclusão

Este trabalho apresentou as Redes Estáticas Agregadas (REA), um novo tipo de Rede Funcional Cerebral que utiliza o formalismo dos Grafos Variantes no Tempo (TVG) em sua construção. Tal proposta tem como objetivo estudar as diferenças topológicas entre indivíduos saudáveis e portadores de fibromialgia, quando submetidos a três contextos emocionais distintos através de estímulos visuais e auditivos. Essa metodologia permite a construção de uma Rede Funcional como a união de diversas redes parciais, construídas pelo cálculo da significância de correlação entre trechos de registro do EEG. A rede resultante possui informação da frequência de conexões (pesos) entre 31 regiões cerebrais ao longo do tempo, assim como os vértices mais correlacionados no processo de construção (polos). Essas informações não haviam sido reveladas anteriormente por outros métodos, que concentravam a análise em uma única estrutura para todo o registro adquirido pelas técnicas de neuroimagem.

As REA's construídas para o mesmo indivíduo possuíam semelhanças topológicas na disposição das arestas e nas regiões mais conectadas no processo de montagem (pesos), independente do contexto emocional ao qual estava submetido. Esses resultados representavam características de evolução temporal proveniente da análise dinâmica do cérebro, associadas à correlação funcional entre diferentes regiões. A estrutura individualizada das redes também foi encontrada para diferentes estímulos visuais e auditivos, confirmando que tais resultados não são provenientes apenas do procedimento desenvolvido em uma parte do experimento. Em ambos os casos, a configuração de arestas apresenta distribuição espacial semelhante para cada indivíduo, com estruturas visuais distinguíveis entre os participantes de cada grupo. As estruturas das redes não foram distintas o suficiente para caracterizar propriedades funcionais entre os grupos estudados, como havia sido esperado inicialmente.

Assim como as redes, a distribuição de polos possui aspecto visual semelhante nos três sentimentos analisados. Para evidenciar essa característica individual, e corroborar a hipótese de uma assinatura funcional, agora advindo da característica estrutural de construção da rede, foi realizada uma análise de correlação entre distribuição de polos de todos os indivíduos. Os resultados, apresentados para dois limiares de significância, apresentaram evidências para identificar tal parâmetro como próprio para cada indivíduo, independente da contextualização emocional sob na qual ele estava inserido.

Para estudar a diferença entre REA's de indivíduos com e sem fibromialgia, foram calculados os índices característicos de redes, utilizados pela Teoria dos Grafos. Os testes estatísticos de mediana revelaram três indicadores de diferença entre os grupos, o Grau

Ponderado Médio, a Modularidade e o Coeficiente de Agregação. Em todos os casos, os valores do grupo Controle se mostraram maiores que os do grupo Fibromialgia, indicando redes com maiores valores de conexão funcional (redes com mais arestas e maiores pesos entre os vértices), mais estruturadas internamente em sub-regiões funcionais (maior quantidade de módulos) e mais conectadas. Nesta análise, as diferenças previstas entre os dois grupos, indicadas na literatura sobre outras metodologias de redes, puderam ser observadas.

Propriedade de redes, como *Mundo Pequeno* e *Livre de Escala*, não puderam ser avaliadas devido à pequena quantidade de vértices nas estruturas apresentadas. Entretanto, a complexidade das estruturas foi evidenciada no peso funcional das conexões entre diferentes regiões cerebrais, dentre as 31 disponíveis para este trabalho. Foram calculadas as distribuições de probabilidade acumulada para as arestas ao longo do tempo e para os pesos das arestas na rede resultante. O primeiro revelou características intrínsecas da funcionalidade cerebral em escala temporal: a distribuição de arestas possui forma parecida em contextos emocionais distintos, assim como valores de máxima quantidade apresentados nos grafos durante a construção, sendo assim características dos indivíduos. Esse resultado reforça a característica individual das redes, corroborando a hipótese de assinatura cerebral funcional. O segundo caso, o peso das arestas, revelou leis de potência para suas distribuições, permitindo formular um modelo de *Conectividade Livre de Escala* para as correlações funcionais do cérebro ao longo do tempo. Dessa forma, a importância da conectividade cerebral não está na quantidade de arestas, mas na tendência com que cada uma delas terá de existir entre as diversas regiões cerebrais correlacionadas. Essa é uma nova proposta de complexidade, associada à evolução temporal das conexões do sistema analisado.

Como perspectivas desse trabalho estão o estudo do método apresentado para diferentes valores de limiar de significância (α) e para diferentes valores de janela temporal. A variação dos índices de redes com esses parâmetros pode revelar características funcionais até então desconhecidas, propiciado pela construção das Redes Funcionais com TVG. Da mesma forma, a utilização de outros métodos de neuroimagem pode ampliar o estudo da funcionalidade cerebral ao longo do tempo, assim como corroborar a hipótese de assinatura cerebral funcional pertencente a cada pessoa. Tais expansões poderão representar um novo tipo de análise do cérebro, cujos resultados refletem suas características estruturais e dinâmicas.

Referências

- [1] **Classification of chronic pain.** In: MERSKEY, H.; BOGDUK, N. (Ed.). *IASP Task Force on Taxonomy*. Second. Seattle: IASP Press, 2011.
- [2] GARLAND, E. L. **Pain Processing in the Human Nervous System: A Selective Review of Nociceptive and Biobehavioral Pathways.** *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 39, n. 3, 2012.
- [3] BUSHNELL, M. C.; CEKO, M.; LOW, L. A. **Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain.** *Nat Rev Neuroscience*, v. 14, n. 7, 2009.
- [4] LOESER, J. D.; MELZACK, R. **Pain: an overview.** *The Lancet*, v. 353, n. 9164, 1999.
- [5] TRACEY, I.; MANTYH, P. W. **The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation.** *Neuron*, v. 55, n. 3, 2007.
- [6] TURK, D. **Chronic Pain: Models and Treatment Approaches.** In: SMELSER, E. in C. N. J.; BALTES, P. B. (Ed.). *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. Oxford: Pergamon, 2001.
- [7] LENT, R. *Cem Bilhões de Neurônio?: Conceitos Fundamentais de Neurociência*. Segunda edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.
- [8] APKARIAN, a. V. et al. **Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease.** *European journal of pain*, v. 9, n. 4, 2005.
- [9] MORIARTY, O.; MCGUIRE, B. E.; FINN, D. P. **The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research.** *Progress in neurobiology*, v. 93, n. 3, 2011.
- [10] WIECH, K.; PLONER, M.; TRACEY, I. **Neurocognitive aspects of pain perception.** *Trends in cognitive sciences*, v. 12, n. 8, 2008.
- [11] WIECH, K.; TRACEY, I. **The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms.** *NeuroImage*, v. 47, n. 3, 2009.
- [12] BANTICK, S. J. et al. **Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI.** *Brain*, v. 125, n. 2, 2002.
- [13] BALIKI, M. N. et al. **Brain morphological signatures for chronic pain.** *PloS one*, v. 6, n. 10, 2011.
- [14] APKARIAN, A. V.; BALIKI, M. N.; GEHA, P. Y. **Towards a theory of chronic pain.** *Progress in Neurobiology*, v. 87, n. 2, 2009.
- [15] SHIPLEY, M. **Chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome.** *Medicine*, v. 38, n. 4, 2010.

- [16] WOLFE, F. et al. **The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity.** *Arthritis Care and Research*, v. 62, n. 5, 2010.
- [17] QUEIROZ, L. P. **Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia.** *Current Pain and Headache Reports*, v. 17, n. 8, 2013.
- [18] MONTOYA, P. et al. **Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia.** *Arthritis and rheumatism*, v. 50, n. 12, 2004.
- [19] BAIR, M. J. et al. **Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review.** *American Medical Association*, v. 163, 2013.
- [20] WALTEROS, C. et al. **Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia.** *Journal of Psychosomatic Research*, v. 70, n. 3, 2011.
- [21] JORGE, L. L.; AMARO, E. **Brain imaging in fibromyalgia.** *Current pain and headache reports*, v. 16, n. 5, 2012.
- [22] MARTÍNEZ-JAUAND, M. et al. **Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene.** *European Journal of Pain*, v. 17, n. 1, 2013.
- [23] BURGMER, M. et al. **Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia.** *NeuroImage*, v. 44, n. 2, 2009.
- [24] MONTOYA, P. et al. **Abnormal Affective Modulation of Somatosensory Brain Processing Among Patients With Fibromyalgia.** *Psychosomatic Medicine*, v. 67, n. 6, 2005.
- [25] CIFRE, I. et al. **Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia.** *Psychosomatic medicine*, v. 74, n. 1, 2012.
- [26] MONTOYA, P. et al. **Reduced Brain Habituation to Somatosensory Stimulation in Patients With Fibromyalgia.** *Arthritis & Rheumatism*, v. 54, n. 6, 2006.
- [27] JENSEN, K. B. et al. **Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network.** *Molecular pain*, v. 8, n. 1, 2012.
- [28] MONTOYA, P. et al. **Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia.** *European Journal of Pain*, v. 9, n. 3, 2005.
- [29] SITGES, C. et al. **Abnormal brain processing of affective and sensory pain descriptors in chronic pain patients.** *Journal of Affective Disorders*, v. 104, n. 1–3, 2007.
- [30] GONZÁLEZ-ROLDAN, A. M. et al. **Temporal dissociation in the brain processing of pain and anger faces with different intensities of emotional expression.** *PAIN*, v. 152, n. 4, 2011.

- [31] FARMER, M. A.; BALIKI, M. N.; APKARIAN, A. V. **A dynamic network perspective of chronic pain.** *Neuroscience Letters*, v. 520, n. 2, 2012.
- [32] NEWMAN, M. E. J. ***Networks: A Introduction.*** Nova York: Oxford University Press Inc, 2010.
- [33] MONTEIRO, L. H. A. ***Sistemas Dinâmicos Complexos.*** São Paulo: Livraria da Física, 2010.
- [34] NEWMAN, M. E. J. **The Structure and Function of Complex Networks.** *SIAM Review*, v. 45, n. 2, 2003.
- [35] ALBERT, R.; BARABÁSI, A.-L. **Statistical mechanics of complex networks.** *Rev. Mod. Phys.*, v. 74, 2002.
- [36] PARK, J.; NEWMAN, M. E. J. **Statistical mechanics of networks.** *Phys. Rev. E*, v. 70, Dec 2004.
- [37] AMARAL, L. a. N.; OTTINO, J. M. **Complex networks.** *The European Physical Journal B*, v. 38, n. 2, p. 147–162, 2004.
- [38] BOCCALETTI, S. et al. **Complex networks: Structure and dynamics.** *Physics Reports*, v. 424, n. 4–5, 2006.
- [39] NICOSIA, V. et al. **Components in time-varying graphs.** *Chaos*, v. 22, 2012.
- [40] BASU, P. et al. **Modeling and Analysis of Time-Varying Graphs.** *CoRR*, abs/1012.0260, 2010.
- [41] CASTEIGTS, A. et al. **Time-Varying Graphs and Dynamic Networks.** In: *Ad-hoc, Mobile, and Wireless Networks.* [S.l.: s.n.], 2011, (Lecture Notes in Computer Science, v. 6811).
- [42] SANTORO, N. et al. **Time-Varying Graphs and Social Network Analysis: Temporal Indicators and Metrics.** *CoRR*, abs/1102.0629, 2011.
- [43] STRAATEN, E. C. van; STAM, C. J. **Structure out of chaos: Functional brain network analysis with EEG, MEG, and functional MRI.** *European Neuropsychopharmacology*, v. 23, n. 1, 2013.
- [44] BULLMORE, E.; SPORNS, O. **Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems.** *Nat Rev Neurosci*, v. 10, n. 3, 2009.
- [45] RUBINOV, M.; SPORNS, O. **Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations.** *NeuroImage*, v. 52, n. 3, 2010.
- [46] STAM, C.; STRAATEN, E. van. **The organization of physiological brain networks.** *Clinical Neurophysiology*, v. 123, n. 6, 2012.
- [47] STAM, C. J.; REIJNEVELD, J. C. **Graph theoretical analysis of complex networks in the brain.** *Nonlinear biomedical physics*, v. 1, n. 1, 2007.
- [48] BASSETT, D. S.; BULLMORE, E. **Small-World Brain Networks.** *The Neuroscientist*, v. 12, n. 6, 2006.

- [49] PEREDA, E.; QUIROGA, R. Q.; BHATTACHARYA, J. **Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals**. *Progress in Neurobiology*, v. 77, n. 1–2, 2005.
- [50] BUZSÁKI, G.; ANASTASSIOU, C. A.; KOCH, C. **The origin of extracellular fields and currents from " EEG, ECoG, LFP and spikes**. *Nat Rev Neurosci*, v. 13, n. 6, 2012.
- [51] SILVA, B. et al. **Statistical characterization of an ensemble of functional neural networks**. *The European Physical Journal B*, v. 85, n. 10, 2012.
- [52] EGUÍLUZ, V. M. et al. **Scale-Free Brain Functional Networks**. *Phys. Rev. Lett.*, v. 94, 2005.
- [53] STAM, C. J. **Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field**. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 116, n. 10, 2005.
- [54] WATTS, D. J.; STROGATZ, S. H. **Collective dynamics of 'small-world' networks**. *Nature*, v. 393, n. 6684, 1998.
- [55] BARABASI, A.-L.; ALBERT, R. **Emergence of Scaling in Random Networks**. *Science*, v. 286, n. 5439, 1999.
- [56] ROSSELLÓ, F.; MUÑOZ, M. Ángel; MONTOYA, P. **Differences in affective modulation of cerebral and autonomic responses in Fibromyalgia patients by using virtual reality**. *Current Pain and Headache Reports*, 2013. In print.
- [57] SILVA, B. B. M. da. **Formalismo de Redes Complexas na Análise de Sinais de Atividade Cerebral**. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal da Bahia, 2011.
- [58] CARDOSO, H. S. P. **Difusão da Dengue nos Municípios do Estado da Bahia**. Tese (Doutorado) — Universidade Federal da Bahia, 2013.
- [59] BUSSAB, W. de O.; MORETTIN, P. A. **Estatística Básica**. São Paulo: Editora Saraiva, 2010.
- [60] BASTIAN, M.; HEYMANN, S.; JACOMY, M. **Gephi: An Open Source Software for Exploring and Manipulating Networks**. 2009.
- [61] IBM. **IBM SPSS**. 2013. Disponível em: <<http://www.01.ibm.com/software/analytics/spss/>>.