

## **BIOCOMPATIBILIDADE DE IMPLANTES E PROCESSAMENTO DE SINAIS NEURAIIS PARA SISTEMAS CÉREBRO-MÁQUINA: ESTADO DA ARTE**

**Marco Aurelio de Moura Freire<sup>1</sup>**

Graduado em Ciências Biológicas (UFPA-2000). Doutor em Biologia Celular e Neurociências (UFPA/2006). Pós-doutorado – Instituto Internacional de Neurociências de Natal Edmond e Lily Safra (IINN-ELS/2009). Departamento de Engenharia Biomédica, UFRN, ( Natal/RN, Brasil-2011). Interesses de pesquisa principais: Neuroanatomia/Neurofisiologia comparada, Neuropatologia experimental e Engenharia Biomédica. E-mail: [freire.m@gmail.com](mailto:freire.m@gmail.com)

**Jean Faber<sup>2</sup>**

Graduado em Física (UFJF-2000). Doutor em Modelagem Computacional (LNCC/2005). Pós-doutorado – Instituto Internacional de Neurociências de Natal Edmond e Lily Safra (IINN-ELS/2010). Pós-doutorando – Foundation Nanosciences & Clinatec/LETI/CEA, (Grenoble/França-2011). Interesses de pesquisa principais: Análise de Sinais, Modelagem Computacional Biológica e Teoria de Informação. E-mail: [jeanfaber@gmail.com](mailto:jeanfaber@gmail.com)

---

### **RESUMO**

Um dos grandes objetivos das pesquisas biomédicas atualmente envolve o desenvolvimento de métodos que permitam a recuperação de funções que foram perdidas por pessoas acometidas por acidentes traumáticos ou doenças degenerativas. Nessa direção, um campo de pesquisa bastante promissor é o desenvolvimento de próteses mecânicas integradas a dispositivos eletrônicos acionados e controlados por sinais biológicos, intencionais ou não. *Interface cérebro-máquina* é a definição dada a um conjunto de técnicas que busca integrar diferentes procedimentos de aquisição, processamento (hardware e software) e envio dos sinais neurais para algum dispositivo artificial, seja um aparato robótico ou um software. Dependendo da técnica escolhida, diferentes tipos de sinais podem ser adquiridos, gerando diferentes métodos de processamento. Atualmente os métodos de aquisição mais populares são implantes com multieletrodos, classificado como um método invasivo, pois coleta informação diretamente de grupos neuronais, eletrocorticografia (ECoG), semi-invasivo, pois capta sinais diretamente sob o escalpo e sobre o córtex, mas sem penetração encefálica e a eletroencefalografia (EEG), não-invasivo, pois coleta os sinais sobre o escalpo, sem qualquer tipo de cirurgia. Para os métodos invasivos e semi-invasivos um fator fundamental é a relação entre o material de captação de sinal e o sistema biológico. Esses materiais precisam ser biocompatíveis, ou seja, precisam estar perfeitamente integrados ao organismo, sem causar alterações indesejáveis. Somente dessa forma haverá um registro eficaz dos sinais neurais por um longo período, de modo a permitir um ótimo processamento, gerando um bom funcionamento dos dispositivos. Os principais obstáculos para o sucesso desta técnica são os eventos subjacentes ao implante dos eletrodos, especialmente a resposta inflamatória e alterações metabólicas. Para minimizar estes efeitos tanto o material quanto a forma do eletrodo precisam ser adequados. Neste trabalho abordamos os aspectos gerais de alteração tecidual induzida pelos eletrodos manufaturados com diferentes materiais bem como discutimos alguns métodos de análise de sinais neurais coletados por estes aparatos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Interface cérebro-máquina, resposta tecidual, análise de sinais, biocompatibilidade.

## **BIOCOMPATIBILITY OF IMPLANTS AND PROCESSING OF NEURONAL SIGNALS TO BRAIN-MACHINE SYSTEMS: STATE OF THE ART**

### **ABSTRACT**

At present, one of the main goals of biomedical research deals with the development of methods for recovery of functions that had been lost by people suffering traumatic injuries or degenerative diseases. Along these lines, a search field widely explored nowadays is the development of the integrated mechanical-electronic prosthesis devices powered and controlled by biological signals, intended or not. Brain-machine interface is the definition given to a set of techniques that seeks to integrate different procedures for acquisition, processing (hardware and software) and transmission of neural signals to any artificial device, a robotic apparatus or software. Depending on the technique chosen different types of signals can be acquired generating diverse processing methods. Currently the most popular are the multi-electrode implants, classified as an invasive method since it collects information directly from neuronal groups, electrocorticography (ECoG), semi-invasive, because it captures signals directly under the scalp and the cortex but without brain penetration, and electroencephalography (EEG), noninvasive since it collects the signals on the scalp, without any surgery procedure. For the semi-invasive and invasive methods a fundamental issue is the relationship between the material employed to the signal recording and the biological system. These materials must be biocompatible, i.e., should be perfectly integrated into the body without causing undesirable alterations. Only in that way there will be an effective recording of neural signals over a long period to allow optimal processing, generating a finest operation of the devices. The main obstacles to the success of this technique are the events underlying the implantation of electrodes, especially the inflammatory response and metabolic alterations. To minimize these effects both the material as the shape of the electrode must be adequate. The present work reviews the general aspects of tissue alterations induced by the electrodes manufactured with different materials and discusses some methods of analysis of neural signals collected by these devices.

**KEYWORDS:** Brain-machine interface, tissue response, analysis of signal, biocompatibility.

## INTRODUÇÃO

Um dos grandes objetivos das pesquisas biomédicas nos tempos recentes envolve o desenvolvimento de métodos que permitam a recuperação de funções perdidas, tais como a restauração da visão, fala, movimentos e mesmo de alguns aspectos cognitivos (Potter, 2010). Existem basicamente duas formas de tentar alcançar este objetivo. A primeira é baseada no implante de células indiferenciadas (células-tronco) que têm potencial para originar novos tecidos, que substituiriam o tecido perdido ou deficiente, restaurando assim a funcionalidade do órgão/sistema (Lindvall e Kokaia, 2010). A segunda envolve o desenvolvimento de próteses mecânicas integradas a dispositivos eletrônicos acionados e controladas por algum sinal biológico, intencional ou não.

Dá-se o nome de *Interface cérebro-máquina* (ICM) (ou Brain Computer Interface – BCI) ao método que integra diferentes técnicas de aquisição, processamento (hardware e software) e transdução de um sinal neural específico para algum dispositivo artificial, seja um aparato robótico ou um software (Donoghue, 2002). Dependendo da técnica que se escolhe, um determinado tipo de sinal é adquirido, gerando uma maneira particular de análise e processamento. As técnicas mais populares de aquisição são três. Os implantes com multieletrodos que são classificados como um método invasivo, pois coletam informação diretamente de grupos neuronais; o tipo de sinal provido por essa técnica são *spikes* (descargas neuronais) e também LFP (*Local Field Potential*). A eletrocorticografia (ECoG) é outra técnica que vem sendo bastante utilizada pois envolve um aparato semi-invasivo, captando sinais sob o escalpo e diretamente sobre o córtex, porém sem lesão encefálica profunda. Uma terceira técnica muito empregada é a eletroencefalografia (EEG), pois não só apresenta um baixo custo em relação às outras técnicas como, por ser totalmente não-invasiva, coleta os sinais sobre o escalpo sem qualquer tipo de cirurgia, permitindo uma aplicação direta e imediata a seres humanos. No entanto os sinais coletados a partir de EEG apresentam alto ruído e imprecisão na leitura dos padrões espaciais e temporais. Desse modo, os métodos invasivos ainda se apresentam com uma promessa de sucesso muito maior. Entretanto, para os métodos invasivos e semi-invasivos um problema fundamental é a relação entre o material de captação de sinal e o sistema biológico com o qual estará associado. Estes aparatos, caso permaneçam em contato com o tecido de maneira permanente ou por um longo período, precisam ser perfeitamente integrados ao organismo, causando o mínimo de alteração fisiológica. Em outras palavras, precisam ser *biocompatíveis*. Neste contexto, uma das grandes aplicações da engenharia biomédica envolve o desenvolvimento de ICMs que preencham este requisito (Marin e Fernandez, 2010).

Um dos maiores desafios médicos nos dias atuais é restabelecer os movimentos de indivíduos acometidos especialmente por lesão medular. Nestes casos, o cérebro processa normalmente o comando motor, porém a via responsável por sua transferência aos membros (a medula espinhal) está comprometida, gerando uma conseqüente restrição de movimentos (tetra ou paraplegia, dependendo da altura da lesão). O emprego de ferramentas eletrofisiológicas invasivas, fundamentadas no implante de eletrodos, tem permitido a extração dos padrões de atividade cerebral e sua transferência para modelos capazes de controlar um aparato mecânico visando à restauração da função motora perdida (Serruya et al., 2002; Hochberg et al., 2006; Ojakangas et al., 2006; Schwartz et al., 2006; Truccolo et al., 2008). Este tipo de aparato permite definir com precisão como a atividade neural está associada a comportamentos específicos a partir de um posicionamento dos eletrodos na proximidade dos grupos neuronais que se tenciona registrar (Pesaran, 2010).

Desta forma, para que humanos consigam o controle eficaz de um dispositivo de neuroprótese que restaure seus movimentos, os eletrodos implantados cronicamente devem fornecer registros neurais de alta qualidade e que sejam viáveis por muitos anos.

Os principais obstáculos para o sucesso desta técnica são os eventos subjacentes ao implante de eletrodos no tecido nervoso, especialmente relacionados à alteração metabólica e a reação inflamatória desencadeada durante o processo de implante e ao longo do tempo de implante. A alteração metabólica envolve perda de atividade neuronal e também déficit no aporte sanguíneo na área afetada. Já a resposta inflamatória envolve a ativação de células de defesa do organismo, como microglia e macrófagos. O principal resultado da absorção destas células na interface do eletrodo é uma lenta degradação na qualidade da captação do sinal neural, que pode inutilizar o implante com o tempo. Uma vez que o objetivo clínico a longo prazo desta ferramenta é desenvolver um dispositivo eficaz de alta fidelidade quanto à leitura dos eletrodos, que devem permanecer viáveis por muitos anos, é primordial identificar a configuração ótima, que minimize a reação inflamatória no local do implante e que também preserve o tecido nervoso contra as alterações metabólicas.

Uma vez efetuada a cirurgia de implante com um aparato adequado e verificada alguma captação de sinal neural, já pré-processado em hardware, com uma relação sinal-ruído suficientemente estável, inicia-se uma outra abordagem que é a análise e decodificação do sinal gerado, associado a alguma tarefa comportamental. É importante garantir a captação do sinal neural de maneira eficiente, que por sua vez necessita ser analisado e convertido em uma linguagem que possa ser interpretada pela interface eletrônica/mecânica. Neste trabalho abordamos de maneira breve os aspectos gerais de alteração tecidual induzida pelos eletrodos manufaturados com diferentes materiais bem como discutimos alguns métodos eficientes de análise dos sinais neurais coletados pelos mesmos.

### **Impacto do implante crônico de eletrodos no tecido nervoso**

O campo de estudo dos implantes crônicos de eletrodos tem se tornado cada vez mais amplo. Entretanto ainda há muito por saber a respeito dos impactos causados pela persistência prolongada dos mesmos no tecido cerebral.

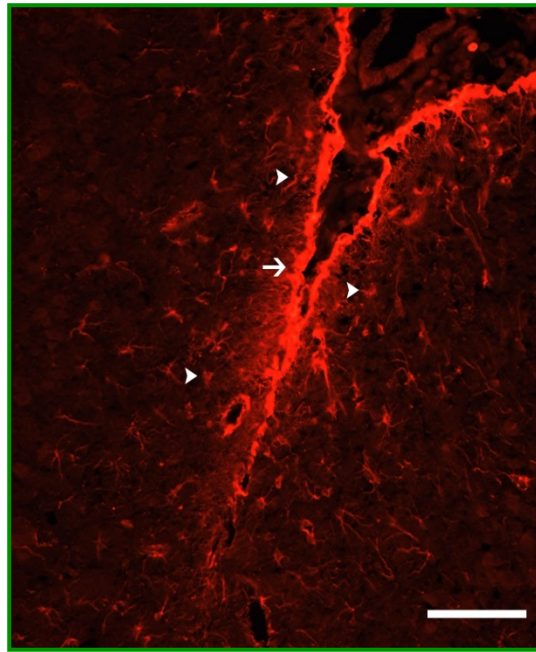
Um fator primordial na funcionalidade do implante de eletrodos envolve o tipo de material e a configuração do arranjo. O material utilizado precisa preencher alguns requisitos, como ser inerte e pouco reativo quimicamente (Williams, 2008), além de flexível o suficiente para permitir a manipulação e também rígido o bastante para permitir o implante no tecido. Diferentes materiais têm sido empregados para a manufatura de eletrodos visando uma configuração biocompatível, como por exemplo, o silício (Turner et al., 1999) e a platina (Griffith e Humphrey, 2006), com impactos variados na integridade tecidual, especialmente no que concerne ao aparecimento de uma resposta inflamatória em diferentes níveis. Um outro candidato interessante e que tem sido utilizado com sucesso é o tungstênio (Kralik et al., 2001). Além do material utilizado, outros fatores devem ser levados em consideração na tentativa de se criar um implante estável e funcional, como por exemplo, a forma do eletrodo, a textura, geometria da ponta e a configuração da matriz. Diversos estudos têm sido feitos em busca da configuração ótima, apresentando resultados variados (Turner et al., 1999; Szarowski et al., 2003; Biran et al., 2005; Griffith e Humphrey, 2006; Ward et al., 2009). Um outro fator bastante relevante e que tem

influência direta na longevidade funcional do eletrodo é a técnica de implante, que precisa ser a mais adequada possível para evitar danos ao tecido. Os eletrodos precisam ser introduzidos no parênquima com bastante cuidado para não induzirem compressão tecidual e nem provocarem alterações fisiológicas extensas que podem comprometer sua funcionalidade.

Dentre as alterações relacionadas à persistência dos eletrodos no tecido nervoso, o processo inflamatório é possivelmente o mais importante. A inflamação é uma condição inerente a alterações sutis na fisiologia normal do organismo, tendo sido descrita pela primeira vez pelos egípcios. Posteriormente o romano Cornelius Celsius definiu este evento por suas características gerais em tecidos periféricos: calor, rubor, inchaço e dor (Amin, 2003). O processo inflamatório funciona como a primeira linha de defesa do organismo contra a invasão de agentes estranhos, sendo geralmente benéfica por impedir a proliferação de patógenos e por promover a recuperação do tecido lesado (Allan e Rothwell, 2003). No entanto, quando a inflamação se torna crônica acaba por contribuir para o aumento da lesão no sistema nervoso (Guimaraes et al., 2009).

Os dois principais grupos de células inflamatórias ativadas no sistema nervoso em face a uma alteração fisiológica são a microglia e os astrócitos (Gomes-Leal et al., 2004). A microglia corresponde a um grupo de células residentes com função de manutenção da homeostasia tecidual cerebral (Streit, 2000), sendo altamente sensíveis às mínimas alterações fisiológicas (Heneka et al., 2010). No que tange ao implante de eletrodos, a microglia é ativada localmente em resposta à presença do aparato (reconhecido como um elemento estranho ao tecido), contribuindo para um fenômeno chamado de encapsulamento (Roitbak e Sykova, 1999), causando uma alteração na impedância elétrica do eletrodo ao longo do tempo, o que interfere diretamente na qualidade do sinal captado (Kralik et al., 2001). Dependendo do tipo de material utilizado na confecção do eletrodo e de sua configuração esta resposta pode ser muito intensa, contribuindo para a degradação do tecido a partir da liberação de substâncias pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) e óxido nítrico (NO), que induzem mais inflamação no local, caracterizando o processo de inflamação crônica (Guimaraes et al., 2009).

Os astrócitos, o outro grupo celular envolvido na resposta inflamatória no sistema nervoso, são os componentes principais do processo de encapsulamento dos eletrodos (Turner et al., 1999). Essas células, que respondem de maneira rápida e vigorosa às mínimas alterações fisiológicas (Gomes-Leal et al., 2004), são ativadas no local de alteração tecidual originando um fenômeno conhecido como cicatriz glial (Pekny e Nilsson, 2005), que tem como função principal auxiliar no reparo do tecido lesado, mas por se constituir em uma barreira mecânica e química, acaba, em sentido mais amplo, comprometendo a regeneração dos axônios (McKeon et al., 1991). Com a persistência do eletrodo no tecido nervoso os astrócitos se depositam ao seu redor, promovendo um fenômeno chamado de gliose, que compromete a capacidade do eletrodo em permanecer funcional (Roitbak e Sykova, 1999) (Figura 1).



**Figura 1. Ativação glial em resposta ao implante crônico de eletrodos.** A figura ilustra a ativação de astrócitos após o implante crônico de eletrodos de tungstênio no córtex motor do rato (seta). Note a maior reatividade próxima às bordas do implante, com a presença de astrócitos com morfologia modificada (cabeças de seta), que tem função de preservar a homeostasia tecidual. Barra de calibração: 50  $\mu$ m, Extraído de Freire et al. (2009).

Ao se fazer a opção pela ferramenta ‘eletrodos cronicamente implantados’ na busca da restauração de movimentos, pelo menos três conceitos gerais, que definem um aparato como biocompatível, precisam ser considerados: se o aparato é ‘biosseguro’, se é ‘bioestável’ e se é ‘biofuncional’. O primeiro conceito (biosseguro) se relaciona mais especificamente aos aspectos de alteração fisiológica que podem ser induzidos no tecido e que precisam ser evitados ou reduzidos a um mínimo. De modo a preservar o tecido de uma alteração induzida pela persistência do eletrodo, algumas substâncias com propriedades antiinflamatórias podem ser administradas por via sistêmica, como por exemplo, a minociclina, uma tetraciclina sintética que tem como característica impedir o alastramento da inflamação em condições de fisiologia alterada (Van Den Bosch et al., 2002; Guimaraes et al., 2010). O conceito de ‘bioestável’ está diretamente associado ao de biosseguro, uma vez que está relacionado à capacidade do eletrodo em não ser um indutor de inflamação e nem desencadear alterações metabólicas acentuadas (Heiduschka e Thanos, 1998). Já o terceiro, a biofuncionalidade, refere-se à capacidade do aparato em realizar sua função de maneira eficiente pelo maior tempo possível, qual seja: coletar o sinal neural e permitir sua análise e conversão em uma linguagem capaz de ser interpretada pela prótese que trabalhará junto com o organismo no restabelecimento do comportamento motor. Em relação a este último ponto, discorreremos a respeito de algumas técnicas de análise do sinal neural atualmente empregadas na seqüência do presente trabalho.

### **Análise e processamento de sinal neural captado por eletrodos cronicamente implantados**

Uma vez registrados os sinais neuroeletrofisiológicos, independente da técnica e método utilizados, o próximo passo é estabelecer quais características deste sinal serão utilizadas nas

análises. Dentro da proposta deste trabalho, duas abordagens importantes e distintas podem ser realizadas. A primeira objetiva encontrar correlações entre a qualidade de certas características do sinal com a resposta tecidual ao implante cirúrgico. A segunda destina-se a encontrar as melhores condições do sinal para acionar o circuito cérebro-máquina-ação em si.

A primeira abordagem é limitada por métodos de registro neural realizados com técnicas invasivas, tais como registro unitário (Nguyen et al., 2009), multiunitário (Nicoletis e Ribeiro, 2002) e eletrocorticograma (Placantonakis et al., 2010). Essa análise é relativamente nova e, portanto, aberta a diferentes técnicas de correlação entre a resposta tecidual de determinado implante com as características do sinal adquirido. Em geral uma boa resposta tecidual ao longo do tempo, mensurada a partir de alguma técnica imunohistoquímica, deve estar correlacionada com uma boa resposta eletrofisiológica de sinal/ruído.

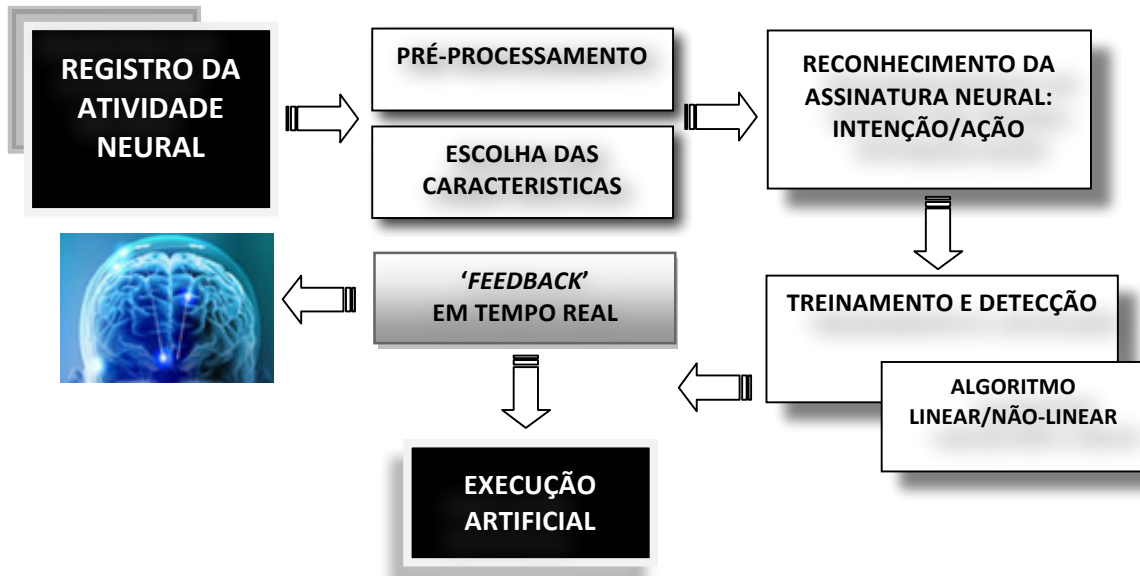
A segunda abordagem é extremamente vasta e está ligada ao campo de pesquisa que hoje se designa por Neuroinformática, definida como o desenvolvimento e sistematização de técnicas de processamento de sinais neurais seja para ciência básica como para alguma aplicação específica, como em ICM (Tao et al., 2011). Atualmente esse é um campo em pleno desenvolvimento e pode tomar diferentes direções dependendo da técnica de registro, do sinal avaliado e da pergunta científica a que se deseja avaliar (Wrobel, 2005; Gardner et al., 2008). Aqui abordaremos apenas aspectos gerais de duas técnicas de registro utilizadas e de como estas podem fornecer as respostas necessárias para a realização de um sistema ICM.

### **ICM: estado da arte**

De forma geral, toda e qualquer tecnologia para ICM segue quatro etapas principais: aquisição do sinal, processamento do sinal, reconhecimento de um padrão neural nesse sinal (assinatura) e controle de um sistema artificial externo, através desses padrões, usando algum algoritmo de interpretação (Wolpaw et al., 2002; Vaughan et al., 2003) (Figura 2).

Essas etapas baseiam-se na premissa de que os estímulos externos que chegam ao cérebro, através dos sentidos, são de alguma forma representados e/ou codificados por sincronizações de disparos neuronais em regiões específicas, com frequências e formatos também específicos. Em princípio, essas sincronizações representam nossas memórias e todo processamento cognitivo (Buehlmann e Deco, 2010). Desse modo, para cada tarefa e para cada estímulo sensorial haveria um tipo específico de sincronização, uma assinatura ou um código neural. Essa assinatura carregaria as informações sobre as possíveis respostas comportamentais, motoras especialmente (Nicoletis, 2001).

A idéia central em todo sistema ICM é capturar essas assinaturas neuronais e interpretá-las, em princípio, de maneira similar àquela realizada pelo cérebro, decidindo com algum algoritmo artificial se um dado padrão contém ou não as informações de execução de um movimento motor (por exemplo, levantar um braço). Essa interpretação é então enviada para algum dispositivo externo (um robô, um cadeira de rodas, ou mesmo para algum software de simulação virtual) que executará o movimento em si (Nicoletis e Lebedev, 2009).



**Figura 2. Esquema geral de um ciclo Interface cérebro-máquina (ICM).** O ciclo começa com a aquisição de algum tipo de sinal neural associado a determinada tarefa cognitiva/motora. O segundo passo é a filtragem e amplificação do sinal e aplicação de alguma ferramenta matemático-computacional que separe melhor as características do sinal avaliado. Depois vem a escolha de algumas dessas características e associadas ao padrão neuronal específico à tarefa empregada. O passo seguinte é a aplicação de alguma técnica de classificação (linear ou não) para modelagem e previsão dos padrões futuros. A partir dessa classificação, se determina algum tipo de resposta artificial associada à intenção do indivíduo. Este último passo do ciclo se desdobra em duas partes; a primeira é resposta artificial em si e a outra é a percepção dessa resposta pelo indivíduo, de modo a vincular sua intenção à resposta artificial (*feedback*).

### Processamento e classificação do sinal neuronal

Em geral, o sistema de processamento de sinal é dividido em etapas; primeiramente deve haver algum *hardware* para um pré-processamento como amplificação e filtragem do sinal de modo a atenuar o ruído. Em seguida aplica-se um conjunto de ferramentas para se analisar o sinal. As mais comuns são a Transformada de Fourier ou *Wavelets*, para decomposição espectral (potência, frequência e tempo), filtro de *bandpass* para seleção de bandas específicas de frequência (remoção de alguma frequência específica ou decomposição nas bandas características: delta, 0-4 Hz; teta, 4-8 Hz; alfa, 8-12 Hz; beta, 12-30 Hz e gama 30-150 Hz), médiação, entre outras (Addison, 2002; Van Drongelen, 2006). Em técnicas de registro por seleção de grupos específicos de neurônios, como multieletrodos ou tetrodos, aplica-se também algum procedimento para classificação e distinção de neurônios como PCA (*principal component analysis*), ICA (*independent component analysis*) (Geladi e Kowalski, 1996; Stone, 2004), K-means, ou algum outro critério de organização em aglomerados (clusterização) (Zha et al., 2001).

A partir desse processamento, seleciona-se alguma característica do sinal, como frequência, tempo, fase ou outras. Em alguns casos utiliza-se também algum critério de seleção de arranjo espacial dos eletrodos. Ou seja, alguns eletrodos ou grupos neuronais podem ter maior ativação ou maior correlação com a resposta final que outros. Feito isso e associando-se essas características ao momento aproximado de quando ocorreria a resposta cerebral para a ação

motora, a idéia é tentar prever quando haveria a intenção de movimento motor para implementação desse movimento artificialmente. O primeiro grande desafio é encontrar um padrão (assinatura) associado às características escolhidas, que seja estável e consistente com o movimento. Atualmente existem técnicas para se trabalhar com varias características ao mesmo tempo. Assim, ao invés de agrupar os dados em matrizes, agrupa-se em tensores. Desta forma aumenta-se a complexidade das análises, porém há um ganho em robustez, precisão e informação dos padrões (Cichocki et al., 2009; Kolda e Bader, 2009). O próximo passo é a escolha de um algoritmo adequado de classificação e/ou detecção desse padrão sempre que ele ocorrer, de forma ótima.

Atualmente existem inúmeros algoritmos sendo aplicados e desenvolvidos para essa classificação. Podemos dividi-los em métodos de classificação linear, como PCR (*Principal Component Regression*), PLS (*Partial Least Square*) (Krishnan et al., 2010), *Logistic Regression* (Mark e Goldberg, 2001), juntamente com suas versões multidimensionais como PARAFAC, TUCKER e NPLS (Bro, 1996; De Jong, 1998) e métodos de classificação não-linear como *Quadratic Bayesian Classifier* ou Redes Neurais Artificiais (Bertsekas, 1999; Dayan e Abbott, 2001; Webb et al., 2005).

### **Relação sistema biológico vs. sistema de registro de sinal**

Além dos diferentes métodos de análise e classificação há também diferentes vertentes quanto à modalidade sensorial analisada. E não obstante, como dito, diferentes métodos de aquisição de sinal que variam de acordo com o tipo de implante, como técnicas não-invasivas, tais como EEG (Wolpaw et al., 2002), MEG (Mellinger et al., 2007), imageamento por ressonância magnética funcional (fMRI) (Weiskopf et al., 2003) e técnicas invasivas, tais como multieletrodos (De Araujo et al., 2006; Hochberg et al., 2006; Truccolo et al., 2008; Velliste et al., 2008), ou ainda eletrocorticografia (ECoG) que realiza registros sobre/subdural, colocados diretamente no córtex (Leuthardt et al., 2004).

Técnicas invasivas em geral produzem uma qualidade de sinal muito maior, pois o sinal é diretamente coletado do cérebro. O escalpo pode funcionar como um forte isolante e fonte de ruído durante a medição do sinal. Por isso técnicas não-invasivas sofrem muito com a qualidade e precisão espacial/cognitiva do sinal adquirido, tornando muito mais complicado extrair características do sinal que sejam realmente relevantes. Muitos pesquisadores apostam que somente usando uma técnica invasiva se poderá realmente extrair informações do sinal suficientes para um controle com vários graus de liberdade de algum mecanismo prostético (Nicoletis e Lebedev, 2009). Contudo, as dificuldades ainda são muitas, especialmente quanto aos riscos cirúrgicos, pós-operatório e rejeição pelo tecido cerebral ao dispositivo implantado. Por conta desses fatores, atualmente a maioria das pesquisas em ICM usando técnicas invasivas está sendo realizada em roedores (mais notadamente em ratos) e também em primatas não humanos (Nicoletis, 2001; Serruya et al., 2002; Taylor et al., 2002; Carmena et al., 2003).

### **Conclusões e perspectivas futuras**

O estabelecimento de uma interface entre o cérebro e um aparato robótico, embora baseada em um conceito antigo, ressurgiu com bastante robustez a partir do começo da década passada. Seu

objetivo final é proporcionar uma melhor qualidade de vida a pessoas acometidas por traumas físicos permanentes, garantindo-lhes maior autonomia e independência. Estudos recentes de diversos grupos de pesquisa mostram que isto, antes encarado como algo inverossímil e restrito apenas à esfera da ficção científica, pode propiciar resultados promissores em um futuro não tão distante. Para tal, a associação entre o aparato mecânico/eletrônico e o organismo deve ser livre de interferências que podem comprometer sua funcionalidade. Assim, dois grandes campos emergem, de maneira indissociada: o desenvolvimento de aparatos biocompatíveis e de técnicas de análise do sinal neuronal captado, de modo a garantir que o comando cerebral seja eficaz no gerenciamento da interface acoplada ao organismo. Embora ainda existam inúmeras barreiras a serem suplantadas na tentativa de se criar uma interface cérebro-máquina totalmente funcional que garanta a um indivíduo paralisado uma total capacidade de interação com o mundo que o cerca, os avanços tecnológicos no campo, associados a um melhor entendimento do código neural se constituem em um campo bastante promissor.

Os sistemas ICM, de certa maneira, vêm mostrando como alguns comandos ou informações podem estar dissociados de ações em si. Capturar esse fluxo de informação, ainda na forma de intenção ou de algum comando abstrato é o maior desafio, especialmente porque ainda se conhece muito pouco sobre como o cérebro processa informação e, principalmente, como esse processamento é convertido em ação. Desse modo, as pesquisas em ICM tentam prever ou modelar esse processamento ainda oculto sob o sistema nervoso. À parte a essa busca pelo código neural e pelo grande critério de processamento e transdução de informação cerebral, há, num nível muito mais imediato, a aplicação que o desenvolvimento da técnica permite. A primeira delas é na indústria de jogos eletrônicos e aparelhos domésticos. Mas, sobretudo, as pesquisas em ICM vêm mostrando que reabilitar pessoas com alguma deficiência motora está alcançando um grande progresso muito além do que jamais se imaginou. Diversas pessoas já vêm sendo beneficiadas com diferentes métodos e técnicas de ICM (não-invasivas e mesmo invasivas) fornecendo indicativos extremamente promissores e animadores sobre o campo de pesquisa.

As pesquisas ainda são recentes e muitos desafios ainda precisam ser ultrapassados. A taxa de transferência de informação dentro de um ciclo ICM ainda é lenta atualmente para se realizar respostas rápidas e precisas como as naturais. Contudo já permite um controle bastante variado sobre diferentes dispositivos, como processamento de voz, movimento de ambiente virtual próximo, e muitas próteses complexas.

Aqui chamamos atenção para dois fatores cruciais para o desenvolvimento das técnicas em ICM. O primeiro é quanto à relevância do desenvolvimento e extensão de algoritmos de modelagem, processamento e detecção de padrões neurais. Em geral essa é a ‘alma’ de todo sistema ICM já que emula o critério de processamento cerebral. Uma boa detecção só se fará real a partir de um bom classificador e analisador. Há hoje um grande esforço nessa direção, mas uma vez que não existe qualquer regra sobre o real critério usado pelo cérebro, diferentes caminhos vêm sendo tomados. Por critério de processamento queremos dizer não apenas o modo de conexão, o que já seria muito, mas sim qual o verdadeiro código neural. Como, a partir dos disparos neuronais, cada região codifica, processa e transduz a informação do mundo exterior/interior.

O segundo fator é relacionado ao impacto da resposta do tecido biológico com o dispositivo de leitura e registro do sinal. Essa é uma vertente dos estudos em ICM em geral pouco divulgada mas que é simplesmente o que pode determinar o grande desenvolvimento ou fim das pesquisas

no campo. Se não se puder registrar por um longo tempo, com uma boa qualidade do sinal, de nada adiantará o progresso dos outros setores em ICM. Hoje se aposta que num futuro próximo será possível associar técnicas de dopagem química (com algum tipo de antiinflamatório) com a ICM, viabilizando registros duradouros; ou mesmo o desenvolvimento de dispositivos mais tolerantes, biocompatíveis ou quem sabe dispositivos orgânicos capazes de conduzir e coletar os sinais. Outra possibilidade é uma leitura indireta, sem a penetração invasiva no tecido, através de lasers, por exemplo. Essas últimas direções são possibilidades em estudo, mas que ainda estão mais distantes do momento de desenvolvimento da área. E, portanto, para que a área ganhe corpo e adeptos, é necessário um investimento científico no estudo da relação e duração da qualidade dos sinais com as técnicas de aquisição atuais.

Acreditamos também que o grande desenvolvimento da área depende não apenas de um avanço tecnológico mas primeiramente, e fundamentalmente, de uma mudança radical na cultura científica de isolamento. Nesse sentido, deve haver uma cumplicidade e criação de grupos totalmente interdisciplinares. O desenvolvimento de interfaces cérebro-máquina só vai ocorrer com a integração e desenvolvimento de diferentes técnicas em biologia, comportamento, cognição, computação, física, engenharia, matemática e outras. Tal desenvolvimento só acontecerá a partir de um investimento maciço, não apenas financeiro mas sobretudo técnico e humano-científico na área.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADDISON, P.S. The Illustrated Wavelet Transform Handbook. Institute of Physics. 2002.
2. ALLAN, S.M., ROTHWELL, N.J. Inflammation in central nervous system injury. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, v.358, n.1438, p.1669-1677, Oct 29. 2003.
3. AMIN, A.R. A need for a 'whole-istic functional genomics' approach in complex human diseases: arthritis. *Arthritis Res Ther*, v.5, n.2, p.76-79 2003.
4. BERTSEKAS, D.P. Nonlinear Programming. Athena Scientific. Sep. 1999.
5. BIRAN, R., MARTIN, D.C., TRESKO, P.A. Neuronal cell loss accompanies the brain tissue response to chronically implanted silicon microelectrode arrays. *Exp Neurol*, v.195, n.1, p.115-126, Sep. 2005.
6. BRO, R. Multiway calibration. Multi-linear PLS. *Journal of Chemometrics*, v.10, n.96, p.47-61, Jul 20. 1996.
7. BUEHLMANN, A., DECO, G. Optimal information transfer in the cortex through synchronization. *PLoS Comput Biol*, v.6, n.9 2010.
8. CARMENA, J.M., LEBEDEV, M.A., CRIST, R.E., O'DOHERTY, J.E., SANTUCCI, D.M., DIMITROV, D.F., PATIL, P.G., HENRIQUEZ, C.S., NICOLELIS, M.A. Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol*, v.1, n.2, p.E42, Nov. 2003.
9. CICHOCKI, A., ZDUNEK, R., PHAN, A.H., AMARI, S. Nonnegative Matrix and Tensor Factorizations: Applications to Exploratory Multi-way Data Analysis and Blind Source Separation. Wiley. v.1, p.1-500, Nov. 2009.
9. DAYAN, P., ABBOTT, L.F. Theoretical Neuroscience. MIT Press. p.1-576 2001.
10. DE ARAUJO, I.E., GUTIERREZ, R., OLIVEIRA-MAIA, A.J., PEREIRA, A., JR., NICOLELIS, M.A.L., SIMON, S.A. Neural ensemble coding of satiety states. *Neuron*, v.51, n.4, p.483-494, Aug 17. 2006.
11. DE JONG, S. Regression Coefficients in multilinear PLS. *Journal of Chemometrics*, v.12, p.77-81, Jan. 1998.
12. DONOGHUE, J.P. Connecting cortex to machines: recent advances in brain interfaces. *Nat Neurosci*, v.5 Suppl, p.1085-1088, Nov. 2002.
13. FREIRE, M.A.M, MORYA, E., FABER, J., LEMOS, N.A.M., SANTOS, J.R., PEREIRA JR, A., RIBEIRO, S., NICOLELIS, M.A. Characterization of inflammatory response, metabolism, cell death and structural organization in the rat s motor cortex following chronic multielectrode array implants. *Soc Neurosci Abstracts*, Program n. 309.2, p. 74, Nov. 2009.

14. GARDNER, D., AKIL, H., ASCOLI, G.A., BOWDEN, D.M., BUG, W., DONOHUE, D.E., GOLDBERG, D.H., GRAFSTEIN, B., GRETHE, J.S., GUPTA, A., HALAVI, M., KENNEDY, D.N., MARENCO, L., MARTONE, M.E., MILLER, P.L., MULLER, H.M., ROBERT, A., SHEPHERD, G.M., STERNBERG, P.W., VAN ESSEN, D.C., WILLIAMS, R.W. The neuroscience information framework: a data and knowledge environment for neuroscience. *Neuroinformatics*, v.6, n.3, p.149-160, Sep. 2008.
15. GELADI, P., KOWALSKI, B. Partial least squares regression: A tutorial. *Analytica Chimica Acta*, v.185, p.1-17 1996.
16. GOMES-LEAL, W., CORKILL, D.J., FREIRE, M.A.M., PICANÇO-DINIZ, C.W., PERRY, V.H. Astrocytosis, microglia activation, oligodendrocyte degeneration, and pyknosis following acute spinal cord injury. *Exp Neurol*, v.190, n.2, p.456-467, Dec. 2004.
17. GRIFFITH, R.W., HUMPHREY, D.R. Long-term gliosis around chronically implanted platinum electrodes in the Rhesus macaque motor cortex. *Neurosci Lett*, v.406, n.1-2, p.81-86, Oct 2. 2006.
18. GUIMARÃES, J.S., FREIRE, M.A.M., LIMA, R.R., PICANÇO-DINIZ, C.W., PEREIRA, A., GOMES-LEAL, W. Minocycline treatment reduces white matter damage after excitotoxic striatal injury. *Brain Res*, v.1329, p.182-193, May 6. 2010.
19. GUIMARÃES, J.S., FREIRE, M.A.M., LIMA, R.R., SOUZA-RODRIGUES, R.D., COSTA, A.M., DOS SANTOS, C.D., PICANÇO-DINIZ, C.W., GOMES-LEAL, W. Mechanisms of secondary degeneration in the central nervous system during acute neural disorders and white matter damage. *Rev Neurol*, v.48, n.6, p.304-310, Mar 16-31. 2009.
20. HEIDUSCHKA, P., THANOS, S. Implantable bioelectric interfaces for lost nerve functions. *Prog Neurobiol*, v.55, n.5, p.433-461, Aug. 1998.
21. HENEKA, M.T., RODRIGUEZ, J.J., VERKHRATSKY, A. Neuroglia in neurodegeneration. *Brain Res Rev*, v.63, n.1-2, p.189-211, May. 2010.
22. HOCHBERG, L.R., SERRUYA, M.D., FRIEHS, G.M., MUKAND, J.A., SALEH, M., CAPLAN, A.H., BRANNER, A., CHEN, D., PENN, R.D., DONOGHUE, J.P. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature*, v.442, n.7099, p.164-171, Jul 13. 2006.
23. KOLDA, T.G., BADER, B.W. Tensor decompositions and applications *SIAM Review*, v.51, n.3, p.455-500 Sep. 2009.
24. KRALIK, J.D., DIMITROV, D.F., KRUPA, D.J., KATZ, D.B., COHEN, D., NICOLELIS, M.A. Techniques for long-term multisite neuronal ensemble recordings in behaving animals. *Methods*, v.25, n.2, p.121-150, Oct. 2001.
25. KRISHNAN, A., WILLIAMS, L.J., MCINTOSH, A.R., ABDI, H. Partial Least Squares (PLS) methods for neuroimaging: A tutorial and review. *Neuroimage*, Jul 23. 2010.

26. LEUTHARDT, E.C., SCHALK, G., WOLPAW, J.R., OJEMANN, J.G., MORAN, D.W. A brain-computer interface using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng*, v.1, n.2, p.63-71, Jun. 2004.
27. LINDVALL, O., KOKAIA, Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders - time for clinical translation? *J Clin Invest*, v.120, n.1, p.29-40, Jan 4. 2010.
28. MARIN, C., FERNANDEZ, E. Biocompatibility of intracortical microelectrodes: current status and future prospects. *Front Neuroengineering*, v.3, p.8. 10.3389/fneng.2010.00008 2010.
29. MARK, J., GOLDBERG, M.A. Multiple regression analysis and mass assessment: A review of the Issues. *The Appraisal Journal*, p.89-109, Jan. 2001.
30. MCKEON, R.J., SCHREIBER, R.C., RUDGE, J.S., SILVER, J. Reduction of neurite outgrowth in a model of glial scarring following CNS injury is correlated with the expression of inhibitory molecules on reactive astrocytes. *J Neurosci*, v.11, n.11, p.3398-3411, Nov. 1991.
31. MELLINGER, J., SCHALK, G., BRAUN, C., PREISSEL, H., ROSENSTIEL, W., BIRBAUMER, N., KUBLER, A. An MEG-based brain-computer interface (BCI). *Neuroimage*, v.36, n.3, p.581-593, Jul 1. 2007.
32. NGUYEN, D.P., LAYTON, S.P., HALE, G., GOMPERTS, S.N., DAVIDSON, T.J., KLOOSTERMAN, F., WILSON, M.A. Micro-drive array for chronic in vivo recording: tetrode assembly. *J Vis Exp*, n.26 2009.
33. NICOLELIS, M.A.L. Actions from thoughts. *Nature*, v.409, n.6818, p.403-407, Jan 18. 2001.
34. NICOLELIS, M.A.L., LEBEDEV, M.A. Principles of neural ensemble physiology underlying the operation of brain-machine interfaces. *Nat Rev Neurosci*, v.10, n.7, p.530-540, Jul. 2009.
35. NICOLELIS, M.A.L., RIBEIRO, S. Multielectrode recordings: the next steps. *Curr Opin Neurobiol*, v.12, n.5, p.602-606, Oct. 2002.
36. OJAKANGAS, C.L., SHAIKHOUNI, A., FRIEHS, G.M., CAPLAN, A.H., SERRUYA, M.D., SALEH, M., MORRIS, D.S., DONOGHUE, J.P. Decoding movement intent from human premotor cortex neurons for neural prosthetic applications. *J Clin Neurophysiol*, v.23, n.6, p.577-584, Dec. 2006.
37. PEKNY, M., NILSSON, M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia*, v.50, n.4, p.427-434, Jun. 2005.
38. PESARAN, B. Neural correlations, decisions, and actions. *Curr Opin Neurobiol*, v.20, n.2, p.166-171, Apr. 2010.

39. PLACANTONAKIS, D.G., SHARIFF, S., LAFAILLE, F., LABAR, D., HARDEN, C., HOSAIN, S., KANDULA, P., SCHAUL, N., KOLESNIK, D., SCHWARTZ, T.H. Bilateral intracranial electrodes for lateralizing intractable epilepsy: efficacy, risk, and outcome. *Neurosurgery*, v.66, n.2, p.274-283, Feb. 2010.
40. POTTER, S.M. Closing the loop between neurons and neurotechnology. *Front Neurosci*, v.4, p.2. 10.3389/fnins.2010.00015, Sep. 2010.
41. ROITBAK, T., SYKOVA, E. Diffusion barriers evoked in the rat cortex by reactive astrogliosis. *Glia*, v.28, n.1, p.40-48, Oct. 1999.
42. SCHWARTZ, A.B., CUI, X.T., WEBER, D.J., MORAN, D.W. Brain-controlled interfaces: movement restoration with neural prosthetics. *Neuron*, v.52, n.1, p.205-220, Oct 5. 2006.
43. SERRUYA, M.D., HATSOPOULOS, N.G., PANINSKI, L., FELLOWS, M.R., DONOGHUE, J.P. Instant neural control of a movement signal. *Nature*, v.416, n.6877, p.141-142, Mar 14. 2002.
44. STONE, J.V. *Independent Component Analysis: A Tutorial Introduction*. Bradford Books., p.1-191 2004.
45. STREIT, W.J. Microglial response to brain injury: a brief synopsis. *Toxicol Pathol*, v.28, n.1, p.28-30, Jan-Feb. 2000.
46. SZAROWSKI, D.H., ANDERSEN, M.D., RETTERER, S., SPENCE, A.J., ISAACSON, M., CRAIGHEAD, H.G., TURNER, J.N., SHAIN, W. Brain responses to micro-machined silicon devices. *Brain Res*, v.983, n.1-2, p.23-35, Sep 5. 2003.
47. TAO, J.X., CHEN, X.J., BALDWIN, M., YUNG, I., ROSE, S., FRIM, D., HAWES-EBERSOLE, S., EBERSOLE, J.S. Interictal regional delta slowing is an EEG marker of epileptic network in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, p.doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02918.x, Jan 4. 2011.
48. TAYLOR, D.M., TILLERY, S.I., SCHWARTZ, A.B. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science*, v.296, n.5574, p.1829-1832, Jun 7. 2002.
49. TRUCCOLO, W., FRIEHS, G.M., DONOGHUE, J.P., HOCHBERG, L.R. Primary motor cortex tuning to intended movement kinematics in humans with tetraplegia. *J Neurosci*, v.28, n.5, p.1163-1178, Jan 30. 2008.
50. TURNER, J.N., SHAIN, W., SZAROWSKI, D.H., ANDERSEN, M., MARTINS, S., ISAACSON, M., CRAIGHEAD, H. Cerebral astrocyte response to micromachined silicon implants. *Exp Neurol*, v.156, n.1, p.33-49, Mar. 1999.
51. VAN DEN BOSCH, L., TILKIN, P., LEMMENS, G., ROBBERECHT, W. Minocycline delays disease onset and mortality in a transgenic model of ALS. *Neuroreport*, v.13, n.8, p.1067-1070, Jun 12. 2002.

52. VAN DRONGELEN, W. Signal Processing for Neuroscientists - Introduction to the Analysis of Physiological Signals. Elsevier, 320 p. 2006.
53. VAUGHAN, T.M., HEETDERKS, W.J., TREJO, L.J., RYMER, W.Z., WEINRICH, M., MOORE, M.M., KUBLER, A., DOBKIN, B.H., BIRBAUMER, N., DONCHIN, E., WOLPAW, E.W., WOLPAW, J.R. Brain-computer interface technology: a review of the Second International Meeting. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, v.11, n.2, p.94-109, Jun. 2003.
54. VELLISTE, M., PEREL, S., SPALDING, M.C., WHITFORD, A.S., SCHWARTZ, A.B. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature*, v.453, n.7198, p.1098-1101, Jun 19. 2008.
55. WARD, M.P., RAJDEV, P., ELLISON, C., IRAZOQUI, P.P. Toward a comparison of microelectrodes for acute and chronic recordings. *Brain Res*, v.1282, p.183-200, Jul 28. 2009.
56. WEBB, G.I., BOUGHTON, J., WANG, Z. Not so naive bayes: aggregating one-dependence estimators. *Machine Learning*. Netherlands: Springer, v.58, n.1, p.-24. 2005.
57. WEISKOPF, N., VEIT, R., ERB, M., MATHIAK, K., GRODD, W., GOEBEL, R., BIRBAUMER, N. Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *Neuroimage*, v.19, n.3, p.577-586, Jul. 2003.
58. WILLIAMS, D.F. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*, v.29, n.20, p.2941-2953, Jul. 2008.
59. WOLPAW, J.R., BIRBAUMER, N., MCFARLAND, D.J., PFURTSCHELLER, G., VAUGHAN, T.M. Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol*, v.113, n.6, p.767-791, Jun. 2002.
60. WROBEL, A. The need of neuroinformatic approach in functional neurophysiology. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, v.65, n.4, p.421-423 2005.
61. ZHA, H., DING, C., GU, M., HE, X., SIMON, H.D. Spectral Relaxation for K-means Clustering - Neural Information Processing Systems. Vancouver, Canada., v.14, p.1057-1064, Dec. 2001.