



APLICAÇÃO DA ENTROPIA DE TRANSFERÊNCIA A SINAIS EEG DURANTE A ESTIMULAÇÃO TÉRMICA NÃO DOLOROSA

Márcia Ramos da Silva do Nascimento

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Maurício Cagy

Carlos Julio Tierra Criollo

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2022

APLICAÇÃO DA ENTROPIA DE TRANSFERÊNCIA A SINAIS EEG DURANTE A
ESTIMULAÇÃO TÉRMICA NÃO DOLOROSA

Márcia Ramos da Silva do Nascimento

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Orientadores: Maurício Cagy

Carlos Julio Tierra Criollo

Aprovada por: Prof. Mauricio Cagy

Prof. Jurandir Nadal

Prof^a. Erika de Carvalho Rodrigues

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

FEVEREIRO DE 2022

Nascimento, Márcia Ramos da Silva do

Aplicação da Entropia de Transferência a Sinais EEG
Durante a Estimulação Térmica Não Dolorosa / Márcia
Ramos da Silva do Nascimento. – Rio de Janeiro:
UFRJ/COPPE, 2022.

XI, 49 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Maurício Cagy

Carlos Julio Tierra Criollo

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de
Engenharia Biomédica, 2022.

Referências Bibliográficas: p. 43-49.

1. Entropia de Transferência. 2. Estimulação Térmica.
3. Conectividade cerebral. I. Cagy, Maurício *et al.* II.
Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa
de Engenharia Biomédica. III. Título.

Dedicatória

À minha mãe Maria do Carmo (*In memoriam*) que me deu grande apoio no início desta jornada.

A todos os pesquisadores brasileiros que apesar de todos os desafios enfrentados seguem obstinados desenvolvendo pesquisas de qualidade e relevância.

Agradecimentos

A Deus, que como um pai amoroso tem me ajudado sonhar e a realizar os meus sonhos. Obrigada Senhor. A Ele toda honra e toda glória sempre. Soli Deo Gloria.

Ao meu querido Estevão Jr. (meu marido) que esteve ao meu lado, sempre interessado e me ajudando suportar os momentos difíceis. Você é um companheiro que em todo tempo me ampara e me estimula a “correr atrás dos meus sonhos”. Ao meu filho Estevão Neto por entender que muitas vezes eu precisava de silêncio.

Aos meus pais, pelo amor e apoio. Vocês são exemplos para mim.

Ao meu orientador professor Maurício Cagy, pelos ensinamentos, dedicação, paciência e apoio nos momentos mais difíceis.

Ao professor Carlos Julio, meu coorientador, sempre disponível para me ajudar com as minhas dúvidas.

Ao professor Roberto Macoto, pela sensibilidade em me ajudar no difícil momento de luto.

Ao professor Alexandre Pino, pela sua disponibilidade em nos ajudar na sala dos alunos, respondendo prontamente aos “bilhetes” colocados sob a porta de sua sala.

A todos os professores do PEB.

Ao colega Vinícius Ecard, que me ajudou muito na disciplina “Introdução aos Circuitos Elétricos”.

Aos colegas do LAPIS, pela troca e companheirismo. Muito obrigada a todos. Como aprendi com vocês. Em especial: Diana Cuevas, Éric Saito, Mariana Pinto, Ana Carolina, Michelle Mesquita, Mateus Costa e Thaís Silvestre.

A todos os colegas que fiz no Programa de Engenharia Biomédica.

A Denny Collina pela aquisição dos sinais.

Às agências fomentadoras, CAPES, CNPq e FINEP pelo apoio financeiro.

Aos meus colegas de trabalho e minhas chefias. Obrigada por entenderem e me ajudarem nas mudanças de horário a cada novo período.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

APLICAÇÃO DA ENTROPIA DE TRANSFERÊNCIA A SINAIS EEG DURANTE A ESTIMULAÇÃO TÉRMICA NÃO DOLOROSA

Márcia Ramos da Silva do Nascimento

Fevereiro/2022

Orientadores: Maurício Cagy

Carlos Julio Tierra Criollo

Programa: Engenharia Biomédica

A percepção da temperatura é importante pois permite ao corpo identificar estímulos térmicos externos para que uma resposta adequada seja iniciada. Estudos anteriores investigaram a atividade cortical usando estimulação térmica dolorosa ou próxima ao limiar de dor. Ainda não está claro como as áreas corticais interagem durante a estimulação térmica não dolorosa (quente, frio). Neste estudo, usou-se a entropia de transferência (uma medida de conectividade livre de modelo, eficaz e baseada na teoria da informação) para analisar a transferência de informações entre as regiões do cérebro durante a estimulação térmica não dolorosa. Os resultados mostram: ausência de diferenças significativas entre os valores das estimativas de entropia de transferência (TE) durante a estimulação fria e quente que podem indicar que a direção do fluxo de informações é semelhante para calor e frio e refletir o processamento cerebral comum de entradas somáticas quentes e frias; maior transferência de informação nos pares do hemisfério esquerdo (região contralateral) que no direito, apresentando diferença significativa entre Cz-C3 e Cz-C4 ($p=0,0202$) sugestivo de maior atividade do córtex somatossensorial contralateral; que o fluxo de informação tem C3 e P3 como principais destinos durante os estímulos de calor e de frio; e robustez da entropia de transferência para identificar a direção do fluxo de informação.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

APPLICATION OF TRANSFER ENTROPY TO EEG SIGNALS DURING NON-PAINFUL THERMAL STIMULATION

Márcia Ramos da Silva do Nascimento

February/2022

Advisors: Maurício Cagy

Carlos Julio Tierra Criollo

Department: Biomedical Engineering

Temperature perception is important because it allows the body to identify external thermal stimuli so that an adequate response can be initiated. Previous studies have investigated cortical activity using painful thermal stimulation at or near the pain threshold. It is still unclear how the cortical areas interact during non-painful thermal stimulation (hot, cold). In this study, transfer entropy (an effective model-free measure of connectivity based on information theory) was used to analyze information transfer between regions of the brain during painless thermal stimulation. The results show: the absence of significant differences between transfer entropy (TE) estimates during cold and hot stimulation which may indicate that the direction of the flow of information is similar for heat and cold and mirror common brain processing of somatic inputs, both hot and cold; greater information transfer in the left hemisphere pairs (contralateral region) than in the right, with a significant difference between Cz-C3 and Cz-C4 ($p=0.0202$) suggestive of greater activity of the contralateral somatosensory cortex; that the flow of information has C3 and P3 as its main destinations during heat and cold stimuli; and robustness of transfer entropy to identify the direction of the flow of information.

Sumário

Sumário.....	viii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	x
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos.....	3
1.1.1. Objetivo Geral	3
1.1.2. Objetivos específicos	3
1.2. Estrutura da Dissertação	3
2. Revisão da Literatura.....	4
2.1. A Percepção da Temperatura	4
2.1.1. Termorreceptores.....	7
2.1.2. Fibras aferentes.....	8
2.1.3. Córtex somatossensorial	9
2.2. Estimulação Térmica Não Dolorosa	11
2.3. Eletroencefalograma	15
2.4. Causalidade de Granger	16
2.5. Entropia de Transferência	17
3. Materiais e Métodos	24
3.1. Participantes do estudo	24
3.2. Bioestimulador Térmico	24
3.3. Protocolo Experimental	25
3.4. Processamento dos sinais de EEG	27
3.5. Análise Estatística.....	28
4. Resultados.....	31
5. Discussão.....	400
6. Conclusão	440
Referências Bibliográficas.....	441

Lista de Figuras

Figura 1. Receptores Cutâneos	6
Figura 2. Tipos de Fibras Aferentes	6
Figura 3. Vias ascendentes	9
Figura 4. Córtex Somatossensorial.....	10
Figura 5. Homúnculo de Penfield.....	10
Figura 6. EEG – representação do sistema 10-20.....	16
Figura 7. Descrição Gráfica da TE	22
Figura 8. Descrição Gráfica da TE	23
Figura 9. Gabinete do Bioestimulador.....	24
Figura 10. Painel do Bioestimulador	25
Figura 11. Posicionamento do voluntário.....	26
Figura 12. Etapas da Estimulação Térmica	27
Figura 13. Trechos de calor (de LPC até 40°C) e de frio (de LPF até 24°C).....	28
Figura 14. Média das estimativas de TE durante o aquecimento	29
Figura 15. Média das estimativas de TE durante o resfriamento	30
Figura 16. Médias das estimativas de TE (pares Cz-C3, C3-Cz, Cz-C4 e C4-Cz)	31
Figura 17. Médias das estimativas de TE (pares Cz-P3, P3-Cz, Cz-P4 e P4-Cz)	32
Figura 18. Médias das estimativas de TE (pares Pz-C3, C3-Pz, Pz-C4 e C4-Pz)	32
Figura 19. Médias das estimativas de TE (pares Pz-P3, P3-Pz, Pz-P4 e P4-Pz).....	33
Figura 20. Médias das estimativas de TE (pares P3-C3, C3-P3, P4-C4 e C4-P4)	33
Figura 21. Direção do Fluxo de Informação	34
Figura 22. Diferenças entre a média do valor de TE de cada par pela média do valor de TE do seu inverso	36
Figura 23. Diferenças entre a média do valor de TE de cada par pela média do valor de TE do seu inverso	37

Lista de Tabelas

Tabela 1. Tipos de termorreceptores	7
Tabela 2. Canais Iônicos	8
Tabela 3. Levantamento de estudos que utilizaram EEG e TE	19
Tabela 4. Comparação entre as médias dos valores de TE de cada par e as médias dos valores de TE do seu inverso.....	34
Tabela 5. Comparação hemisfério direito e esquerdo	35
Tabela 6. Comparação hemisfério esquerdo	35

Lista de Abreviaturas e Siglas

AR – Modelos Autorregressivos

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CE – Conectividade Efetiva

CF – Conectividade Funcional

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

DTF – Função de Transferência Direcionada

EEG – Eletroencefalograma

EOG – Eletrooculograma

FAPERJ – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

fMRI – Imagem de Ressonância Magnética Funcional

GC – Causalidade de Granger

LAPIS – Laboratório de Processamento de Sinais e Imagens

LPC – Limiar de Percepção ao Calor

LPF – Limiar de Percepção ao Frio

MEG – Magnetoencefalograma

MVAR – Autorregressivos Multivariados

PDC – Coerência Parcial Direcionada

S1 – Córtex somatosensorial primário

S2 – Córtex somatosensorial secundário

TE – Entropia de Transferência

TRPA – *Ankyrin Transmembrane Protein*

TRPM – *Transient Receptor Potential Melastatin channel*

TRPV – *Transient Receptor Potential Vanilloid channel*

1.Introdução

A detecção de temperatura é importante para todos os animais, por permitir ao corpo identificar estímulos térmicos do mundo exterior para que uma resposta adequada seja iniciada. Os mecanismos homeostáticos que mantêm o corpo a uma temperatura ótima de trabalho e a ativação de reflexos rápidos para evitar estímulos térmicos potencialmente nocivos (frio ou quente), que constituem um perigo imediato para a integridade do tegumento, constituem algumas destas respostas (BENHAM, 2003; SCHEPERS, R. J.& RINGKAMP, M, 2009). As mudanças na temperatura do tecido interferem na sensibilidade do reflexo de estiramento muscular e influenciam a transmissão das forças musculares. As mudanças na temperatura da mão podem alterar a capacidade de detectar padrões de deformação do tecido e, assim, afetar a percepção do comprimento por meio do toque dinâmico (MANGALAM *et al.*, 2018).

A termossensibilidade cutânea (uma das modalidades sensoriais da pele) é mediada por uma variedade de fibras nervosas aferentes primárias que transduzem, codificam e transmitem informações térmicas provenientes dos termorreceptores ao córtex cerebral (SCHEPERS, R. J.& RINGKAMP, M, 2009).

Os estudos que investigam a atividade elétrica cortical têm utilizado estimulação térmica intensa (dolorosa ou próxima ao limiar de dor) e elevadas taxas de variação de temperatura (COLLINA, 2012). Há uma carência de estudos que avaliem como as áreas corticais interagem durante a estimulação térmica não dolorosa.

A conectividade cerebral é definida como a interação entre as estruturas cerebrais e como estas influenciam ou são influenciadas uma pelas outras durante tarefas motoras, sensoriais ou cognitivas, sendo dividida em conectividade funcional (CF) e conectividade efetiva (CE). A CF geralmente é inferida com base nas correlações entre as medidas da atividade neuronal. Ela pode ser definida como dependências estatísticas entre eventos neurofisiológicos remotos. A CE refere-se especificamente à influência que um sistema neural exerce sobre outro, seja em um nível sináptico ou populacional. A CE é dinâmica (dependente da atividade) e depende de um modelo de interação ou acoplamento (FRISTON, 2011; SILVA, 2016).

Na última década, muitos estudos tentaram elucidar os mecanismos de nível de rede das funções cerebrais usando medidas de conectividade (HUANG *et al.*, 2015). Os meios mais utilizados para a mensuração destes parâmetros são: a ressonância magnética

funcional (fMRI), o eletrocorticograma (ECoG), o eletroencefalograma (EEG) e magnetoencefalograma (MEG) (SILVA, 2016). O EEG mede diretamente a atividade neuronal e tem uma resolução temporal maior do que a fMRI. Por estas razões, ele tem sido considerado como modalidade competitiva para caracterizar o fluxo de informação de todo o cérebro entre os sinais neuronais. Porém, o EEG apresenta algumas limitações metodológicas; entre elas, destaca-se o conhecido problema de condução de volume no EEG, pelo qual sensores vizinhos captam um certo nível de atividade neuronal em comum (originárias de fontes próximas). Este fenômeno ocorre devido ao fato de as estruturas condutoras entre o cérebro e os eletrodos serem uma espécie de filtro espacial, sobrepondo atividades elétricas cerebrais de diversas regiões em um mesmo sinal captado em um eletrodo. Os potenciais elétricos registrados em cada eletrodo de EEG são definidos em relação a um eletrodo de referência. Um eletrodo de referência ativo contribui com componentes similares aos sinais medidos em diferentes eletrodos, o que pode levar a estimativas falsas de conectividade em redes cerebrais de EEG (SILVA, 2016; YU *et al.*, 2017).

Qualquer métrica que se acredite ser capaz de quantificar com precisão a conectividade com base nos sinais de EEG deve cumprir alguns requisitos: deve ser capaz de detectar interações puramente não lineares, visto que, em todos os níveis da função cerebral, se observam fortes não-linearidades; deve ser robusta contra a condução de volume; deve detectar conectividade efetiva mesmo se houver uma ampla distribuição de atrasos de interação entre os dois sinais, porque a sinalização entre áreas do cérebro pode envolver múltiplas vias ou transmissão sobre vários axônios que conectam duas áreas e que variam em seus atrasos de condução; deve ser eficaz contra “conversa cruzada” linear entre sinais (VICENTE *et al.*, 2011; YU *et al.*, 2017).

Por ser assimétrica e baseada em probabilidades de transição, a Entropia de Transferência (TE) incorpora naturalmente informação direcional e dinâmica. A principal conveniência da TE é que, em princípio, ela não assume qualquer modelo particular para a interação entre os dois sistemas de interesse (HUANG *et al.*, 2015; VICENTE *et al.*, 2011; YU *et al.*, 2017). Isso é particularmente relevante para possibilitar a detecção de algumas interações não lineares desconhecidas. A Entropia de Transferência (TE) tem capacidade de lidar com uma variedade de atrasos de interação e robustez contra “conversas cruzadas” lineares (VICENTE *et al.*, 2011).

1.1. Objetivos

Os objetivos desse estudo podem ser divididos em objetivos geral e específicos.

1.1.1. Objetivo Geral

Analisar os níveis de integração das diferentes regiões encefálicas por meio do estudo dos sinais de eletroencefalografia (EEG) em sujeitos normais, sem patologias neurológicas, durante estimulação somatossensitiva térmica, de frio e calor, não dolorosa usando a Entropia de Transferência (TE).

1.1.2. Objetivos específicos

- Investigar se a variação de temperatura altera o fluxo de informação em regiões específicas do córtex cerebral.
- Avaliar a eficiência da Entropia de Transferência na identificação da direção do fluxo de informação nas áreas cerebrais durante a estimulação térmica não dolorosa.

1.2. Estrutura da Dissertação

No Capítulo 1, foram apresentadas a introdução e objetivos do trabalho. O Capítulo 2 traz uma revisão de literatura apresentando os principais temas envolvidos no estudo: o funcionamento do Sistema Somatossensitivo e a descrição das principais técnicas de medição de conectividade cerebral. O Capítulo 3 refere-se aos materiais e métodos que serão utilizados neste trabalho. No Capítulo 4, são descritos os resultados. No Capítulo 5, é apresentada a discussão e, no Capítulo 6, a conclusão.

2. Revisão da Literatura

Neste capítulo, é apresentada uma revisão sobre o funcionamento Sistema Somatossensitivo, especialmente as vias relacionadas ao estímulo térmico, e descrição das principais técnicas de medição de conectividade cerebral.

2.1. A Percepção da Temperatura

O Sistema somatossensorial ou somestésico é composto por um conjunto sequencial de neurônios capazes de: inicialmente, representar por meio de potenciais bioelétricos os estímulos ambientais que atingem o corpo; em seguida, modificar este código de potenciais a cada estágio sináptico; por fim, conduzi-los a regiões cerebrais superiores para que sejam transformados em percepção e emoção e eventualmente serem utilizados na modulação do comportamento (LENT, 2010).

Três subsistemas são considerados: sistema exteroceptivo (sensibilidade tátil discriminativa proveniente da pele), sistema propioceptivo (sensibilidade proveniente dos músculos e articulações, ligada, essencialmente, à coordenação motora) e o sistema interoceptivo (grande diversidade de receptores situados em todo organismo, encarregados de monitorar dinamicamente o estado funcional do nosso corpo) (LENT, 2010).

Os neurônios primários do sistema somatossensorial localizam-se na pele e nos órgãos internos. Seus corpos celulares ficam nos gânglios sensitivos e seus prolongamentos distais podem ser livres ou associados a estruturas conjuntivas (receptores). A grande característica destes receptores é a sua variedade e a sua distribuição por todo corpo. Eles estabelecem conexão com o neurônio secundário na medula ou no tronco encefálico. O axônio do neurônio secundário geralmente cruza a linha média antes de estabelecer conexão com o neurônio de terceira ordem. Logo, a representação somatossensorial no sistema nervoso central é quase sempre contralateral (BEAR *et al.*, 2006; LENT, 2010).

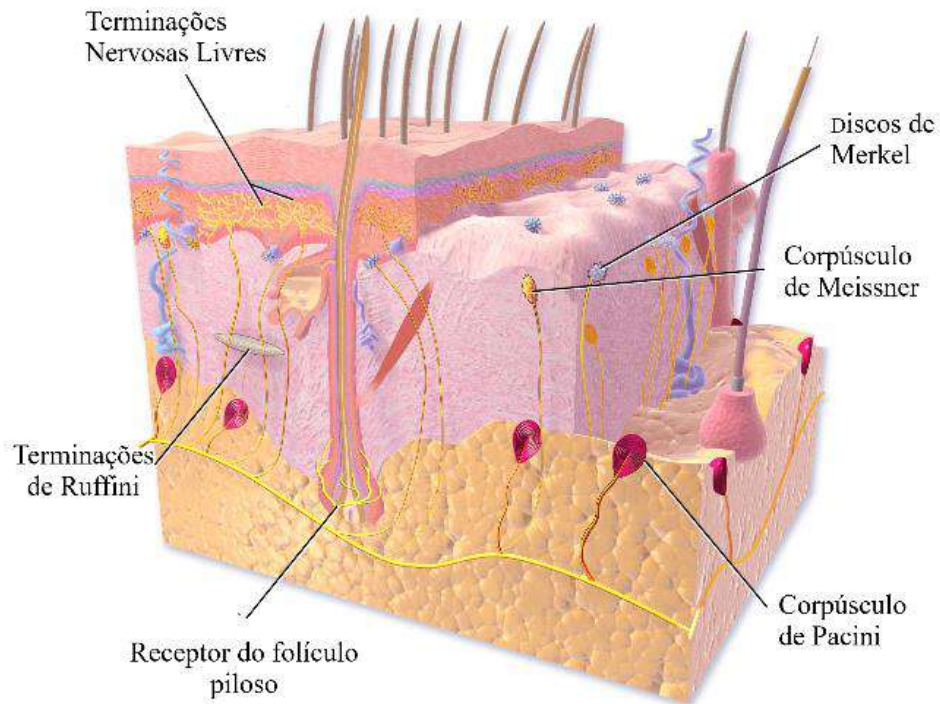
Os receptores do sistema somatossensorial estão distribuídos pelo corpo em vez de estar concentrados em regiões pequenas e especializadas. Eles são encontrados em maior quantidade na pele, principalmente dos pés, mãos e rosto. Podem apresentar suas terminações nervosas encapsuladas ou não. Os receptores possuem características morfofuncionais específicas e por isso recebem denominações diferentes, que incluem os

nomes dos histologistas que primeiro as descreveram. Podem-se identificar pelo menos seis tipos de receptores do sistema somatossensorial (Figura 1):

- As terminações livres estão presentes em toda a pele e em quase todos os tecidos do organismo. Veiculam informações de tato grosseiro, dor, temperatura e propriocepção.
- Os receptores dos folículos pilosos são fibras sensoriais mielínicas que espiralam em torno da raiz dos pelos e detectam o deslocamento desses pelos.
- Os corpúsculos de Meissner e de Pacini são encapsulados, localizam-se na derme profunda (os de Pacini) e na borda da derme com a epiderme (os de Meissner). Ambos os receptores, juntos, respondem por cerca de 50% da inervação sensorial da mão. Conduzem informações de sensibilidade tátil.
- Os corpúsculos de Ruffini são também encapsulados, localizados na derme profunda. Respondem por cerca de 20% da inervação sensorial da mão. Conduzem informações de sensibilidade tátil.
- Os discos de Merkel estão situados na epiderme, representam cerca de 25% da inervação da mão, e são particularmente densos nos dedos, lábios e genitália externa. Conduzem informações de sensibilidade tátil (KANDEL, 2012).

Os corpúsculos de Pacini e de Meissner respondem rapidamente a um estímulo tátil, entretanto param de responder caso o estímulo continue, sem alteração na amplitude e na posição, sendo considerados, então, como de rápida adaptação, diferente das terminações de Ruffini e dos discos de Merkel, de adaptação lenta (KANDEL, 2012).

Os axônios aferentes primários (fibras) possuem diâmetro variado e podem, ou não, ser recobertos pela bainha de mielina. Estes fatores afetam diretamente a velocidade de propagação dos estímulos. As fibras são classificadas em 4 categorias: mielinizadas grossa, média e fina, e não mielinizadas (Figura 2). Elas são denominadas $A\alpha$, $A\beta$, $A\delta$ e C , respectivamente (BEAR *et al.*, 2006; COLLINA, 2012).



*Figura 1. Localização dos receptores cutâneos.
Fonte: Modificado de Blausen.com staff (2014).*

Axônio Aferente	$A\alpha$	$A\beta$	$A\delta$	C
Velocidade (m/s)	13 - 20	6 - 12	1 - 5	0.2 - 1.5
Diâmetro (μm)	80 - 120	35 - 75	5 - 30	0.5 - 2

*Figura 2. Tipos de Fibras Aferentes
Fonte: Elaborado pela autora*

2.1.1. Termorreceptores

Os termorreceptores são formados por terminações nervosas livres, sensíveis a variações térmicas em torno da temperatura corporal e, na sua maioria, estão situados na camada basal da pele. São capazes de detectar as variações da temperatura do ambiente, promovendo a transdução da energia térmica em potenciais bioelétricos. Possuem adaptação rápida, não respondem a variações lentas de temperatura, mas não deixam de gerar potenciais de ação quando submetidos a temperaturas constantes (COLLINA, 2012; LENT, 2010). Os humanos reconhecem quatro tipos distintos de sensação térmica: frio, calor, frio nocivo e calor nocivo (COLLINA, 2012; KANDEL, 2012). Cada uma dessas sensações é ativada por tipos diferentes de fibras e receptores. Os receptores de frio disparam mais vigorosamente em temperaturas de pele de 25° C, enquanto os receptores de calor são mais ativos a 45° C (KANDEL, 2012). Temperaturas abaixo de 10°C produzem um forte efeito anestésico pois bloqueia a gênese de potenciais receptores e a condução de potenciais de ação (LENT, 2010). Temperaturas inferiores a 5°C e acima de 45°C ativam os receptores da dor (KANDEL, 2012). Na tabela 1, essas quatro sensações e os tipos de receptores e fibras são descritos.

Tabela 1. Tipos de termorreceptores

Tipo de Receptor	Tipo de Fibra	Modalidade
Receptor de Frio	A δ	Resfriamento da pele (25° C)
Receptor de Calor	C	Aquecimento da pele (45° C)
Nociceptores de Calor	A δ	Temperaturas altas (> 45 ° C)
Nociceptores de Frio	C	Temperaturas frias (< 5 ° C)

Os canais iônicos parecem ser o principal mecanismo de transdução de sinal para termossensibilidade (Tabela 2). O canal de potássio TREK-1 e os canais de cátions da subfamília TRPV (*Transient Receptor Potential Vanilloid*) são sensíveis ao calor, podendo detectar temperaturas em torno e acima da temperatura corporal. O canal TRPV1 está relacionado à detecção de calor nocivo (acima de 42°C), enquanto o canal TRPV3 está relacionado à detecção de sensação morna (ativado quando a temperatura ultrapassa 33°C). Os canais TRPM8 (*Transient Receptor Potential Melastatin*) funcionam como um sensor frio, respondendo a decréscimos de temperatura abaixo de 22°C. Os canais proteicos TRPA1 (*Ankyrin Transmembrane Protein*) estão relacionados ao frio nocivo e

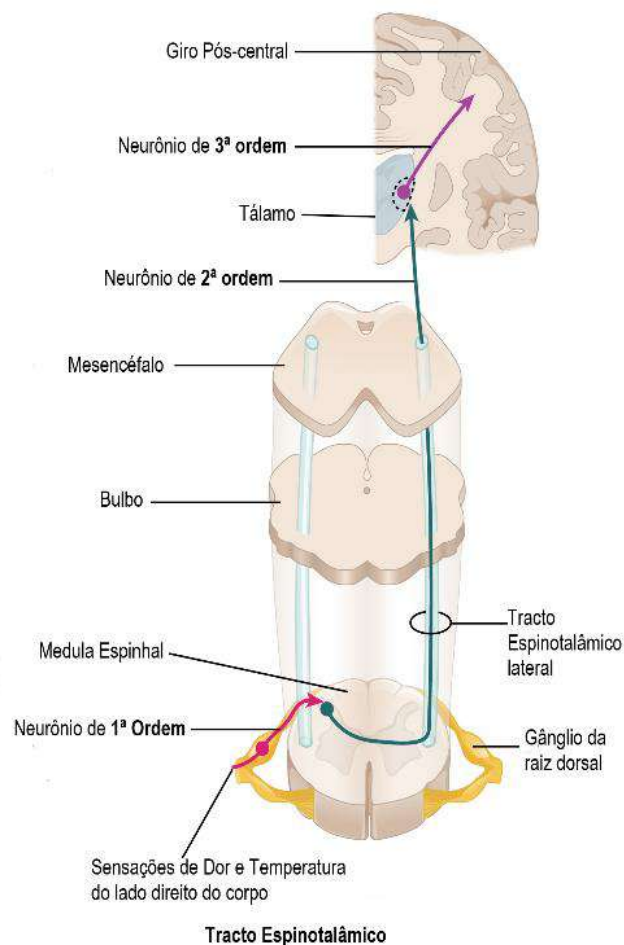
são ativados por temperaturas abaixo de 17°C (BENHAM, 2003; SCHEPERS, R. J.& RINGKAMP, M, 2009; ZHANG, 2015).

Tabela 2. Canais Iônicos.

Tipo de Canal	Ativado (temperatura)
TRPV1	> 42° C
TRPV3	Após 33° C
TRPM8	< 22° C
TRPA1	< 17° C)

2.1.2. Fibras aferentes

As fibras aferentes de tipo Aδ ou C (finas, com pouca ou nenhuma mielina, e baixa velocidade de condução) conduzem as informações relacionadas à temperatura em direção à medula espinhal (através dos nervos espinhais) ou até o tronco encefálico (através do nervo trigêmeo). As fibras que emergem dos gânglios sensitivos fazem sinapses com os neurônios de segunda ordem na medula, e emitem axônios que cruzam a linha média e ascendem no tracto espinotalâmico lateral (Figura 3). No tálamo, uma parte dos neurônios de terceira ordem situa-se no núcleo ventral posterior, e seus axônios emergem até o córtex somatossensorial primário. Uma outra parte dos neurônios de segunda ordem – alguns deles polimodais, isto é, sensíveis ao mesmo tempo a estímulos mecânicos e químicos – conectam-se com o córtex insular através de núcleos talâmicos distintos (BEAR *et al.*, 2006; LENT, 2010).



*Figura 3. Vias ascendentes.
Fonte: Modificado de OpenStax College (2013).*

2.1.3. Córtex somatossensorial

O córtex somatossensorial é dividido em primário (S1) e secundário (S2) (Figura 4). A área responsável por integrar as informações aferentes somatossensitivas é o córtex somestésico primário (S1), que está localizado na região do giro pós-central (áreas 3a, 3b, 1 e 2 de Brodmann). Esta região é subdividida para atender às várias partes do corpo. Aquelas que apresentam maior densidade de receptores ocupam maior área no córtex. Ela é organizada de uma maneira somatotópica precisa. A face e a cabeça são representadas póstero-lateralmente, os membros inferiores são representados medialmente e os membros superiores são representados em uma posição intermediária. Este mapeamento foi feito por Penfield (1937) e deu origem à figura do Homúnculo de Penfield (Figura 5). Esta área recebe dados provenientes do tálamo e é especializada na detecção e na

decodificação das propriedades básicas do estímulo, tais como sua localização e intensidade (BEAR *et al.*, 2006; LENT, 2010; NOURELDINE, 2019).

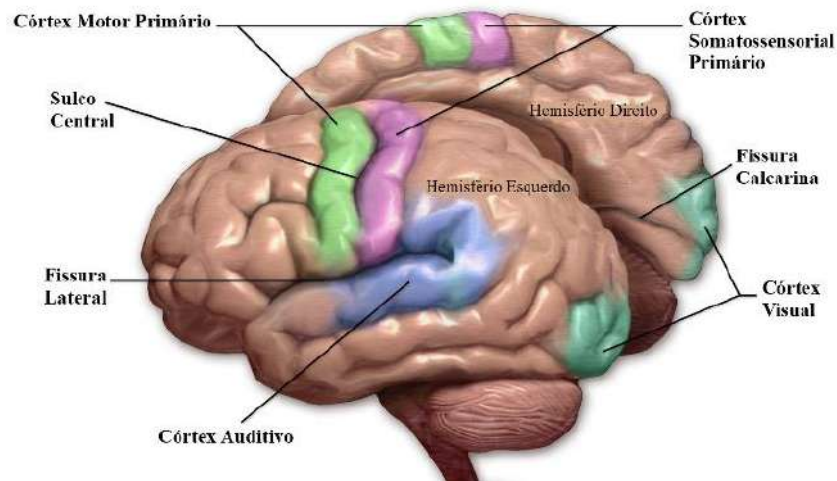


Figura 4. Córtex Somatossensorial
 Fonte: Modificado de Blausen.com staff (2014).

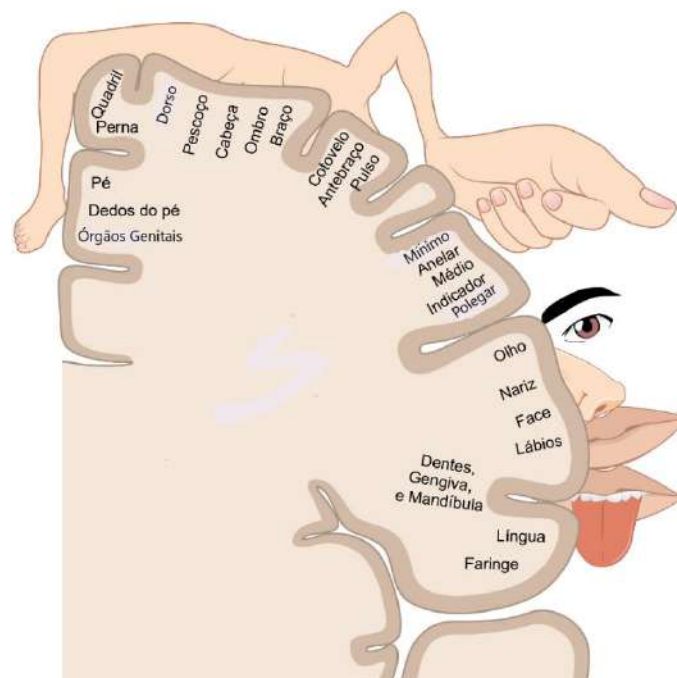


Figura 5. Homúnculo de Penfield.
 Fonte: Modificado de OpenStax College (2013).

O córtex somatossensorial secundário (S2) localiza-se na margem superior do sulco lateral, exatamente inferior ao sulco central. Essa área recebe informação sensorial de S1 e de núcleos talâmicos menos específicos. Ela analisa o estímulo à luz de

experiências anteriores na tentativa de identificar sua natureza precisa. Tem precária organização somatotópica. Serve como uma função integrativa (NOURELDINE, 2019).

O córtex de associação somatossensorial está localizado no córtex parietal posterior, diretamente posterior ao S1. Essa área recebe informação sintetizada de S1 e S2 e integram as informações das diferentes modalidades sensoriais. Esse último estágio do processamento fornece a percepção consciente do estímulo e ajuda a iniciar os planos para uma reação apropriada (NOURELDINE, 2019).

2.2. Estimulação Térmica Não Dolorosa

Alguns estudos têm investigado os padrões e ativações cerebrais durante a estimulação térmica não dolorosa. Nesta seção, são apresentados os resumos de alguns destes estudos.

CHANG *et al.* (2004) investigaram os efeitos comparativos de sinais de EEG do estímulo quente versus frio no homem. A mão esquerda (não dominante) de cada um dos 13 voluntários foi estimulada por imersão na água morna (40–43°C) e fria (12–15°C) indolor. Foi observado que:

- As potências das bandas de frequência delta, alfa-1 e alfa-2 diminuíram durante as estimulações quentes e frias.
- A estimulação a frio induziu uma diminuição da potência na banda teta sobre as regiões fronto-occipitais contralaterais em comparação com a estimulação quente.
- A coerência do EEG nas bandas delta, alfa-1 e alfa-2 aumentou significativamente no hemisfério contralateral ao estímulo durante as estimulações térmicas em comparação com a linha de base e a pós-estimulação.
- Não houve diferença entre as estimulações quentes e frias na coerência de EEG em qualquer faixa de frequência.

MOULTON *et al.* (2012) investigaram se as respostas BOLD no córtex somatossensoriais refletem melhor a sensação de calor do que a dor. O estímulo térmico foi aplicado mediante um *thermode* na bochecha direita de 16 voluntários com temperaturas de 36 a 40°C (calor inócuo) e de 41 a 50°C (calor doloroso). Os estímulos térmicos foram aplicados durante fMRI. Observou-se que:

- Os sinais BOLD em S1 e S2 contralateral à estimulação foram estatisticamente melhor correlacionados com classificações perceptivas de intensidade de calor do

que intensidade de dor, o que sugere que as medidas de fMRI da atividade neural em córtices somatossensoriais refletem melhor a magnitude da sensação de calor, em vez da intensidade da dor.

- Significativa ativação da ínsula anterior e do córtex cingulado anterior.
- Respostas persistentes foram detectadas no córtex pré-frontal dorsolateral direito e lóbulo parietal inferior durante o calor doloroso.

CHATT e KENSHALO (1977) analisaram as respostas evocadas pelo aquecimento da pele da região tenar da mão esquerda de cada um dos 4 voluntários. Os estímulos de aquecimento (de 35 a 43°C) foram aplicados por meio de um estimulador térmico que tinha dois canais de água bombeados através dele continuamente a partir de banhos de água controlados termostaticamente. Em todos os casos, a amplitude da resposta foi maior na derivação C4, sugerindo que o locus da excitação cortical para estímulos quentes e frios está mais próximo da derivação C4 (região contralateral ao estímulo) e é um evento cortical bem localizado.

GREENSPAN *et al.* (2008) investigaram se as estruturas corticais parasilvianas exibem respostas evocadas a estímulos frios. Foi registrada a resposta a estímulos frios de eletrodos implantados diretamente sobre o córtex parasilviano. O estímulo frio era produzido por um sistema de banhos-maria com temperatura controlada e bombas. Apenas duas temperaturas diferentes foram usadas: 31 e 5°C. Os resultados demonstram que potenciais lentos podem ser evocados de forma consistente sobre estruturas adjacentes à fissura silviana em resposta ao frio não doloroso. Esses resultados sugerem que o gerador de potenciais evocados a frio está próximo à fissura silviana no opérculo parietal ou ínsula.

EGAN *et al.* (2004) investigaram as respostas corticais, talâmicas e hipotalâmicas ao resfriamento e aquecimento usando imagens de ativação de tomografia por emissão de pósitrons (PET) que foram combinadas às técnicas para alterar diretamente a temperatura da superfície rapidamente por meio de um traje perfundido com água. As temperaturas utilizadas foram: 4 e 38°C. O estudo incluiu 12 voluntários. Foi observado que as regiões do cérebro humano que respondem a mudanças na temperatura da pele foram identificadas no córtex somatossensorial, ínsula, cingulado anterior, tálamo e hipotálamo, com evidências de que a resposta hipotalâmica codifica a direção da mudança de temperatura.

STANČÁK *et al.* (2007) analisaram os padrões espaço-temporais de mudanças de amplitude das oscilações corticais de 10 e 20 Hz ocorridas na escala de centenas de milissegundos durante o aquecimento inócuo e o aquecimento doloroso. O estímulo térmico foi aplicado mediante um *thermode* na região tenar direita de 12 voluntários com temperaturas de 32 a 42°C (calor inócuo) e de 32 a 50°C (calor doloroso).

- Durante o aquecimento, as amplitudes das oscilações de 10 e 20 Hz sobre o córtex sensorio-motor primário contralateral e pré-motor diminuíram, e a amplitude das oscilações de 20 Hz no córtex cingulado anterior e pré-motor ipsilateral aumentou.
- O aquecimento foi associado a reduções profundas adicionais de amplitude de oscilações de 10 e 20 Hz sobre o córtex sensorio-motor primário e córtex pré-motor, e por aumento de amplitude de oscilações de 20 Hz originadas no córtex cingulado posterior.
- Os resultados sugerem mudanças de amplitude bifásica das oscilações corticais durante o aumento da rampa de temperatura atribuível aos períodos de aquecimento inócuo e aquecimento doloroso.
- As diminuições de amplitude das oscilações de 10 e 20 Hz no córtex sensorio-motor primário e córtex pré-motor possivelmente ajudam na preparação da reação de retirada motora em um evento em que a temperatura alcance uma dor intolerável.

STANČÁK *et al.* (2006) analisaram a ativação cortical que ocorre durante o processo de resfriamento e aquecimento dinâmico, com base em uma avaliação das mudanças de amplitude vistas em oscilações eletroencefalográficas de 10 Hz. O estímulo térmico foi aplicado por meio de um *thermode* na região tenar da palma da mão direita de 11 voluntários destros com temperaturas de 32 a 22°C (estímulo frio) e de 32 a 42°C (estímulo quente). Foi observado que:

- Calor e frio produziram redução nas oscilações de 10 Hz.
- Durante o resfriamento, as primeiras diminuições de amplitude de oscilações de 10 Hz foram observadas na ínsula posterior contralateral, no córtex somatossensorial e no córtex pré-motor.
- Durante o aquecimento, os primeiros eventos foram observados apenas no córtex pré-motor, e ocorreram aproximadamente 0,7 s mais tarde do que durante o resfriamento.

COLLINA (2012) construiu um equipamento Bioestimulador térmico que é um sistema computadorizado que tem como principal função o controle da temperatura da superfície de estimulação da sonda estimuladora térmica (*thermode*). Usando o Bioestimulador, avaliou a resposta das oscilações cerebrais presentes nos sinais de eletroencefalografia (EEG) na faixa de 1 a 45 Hz, que compreende aos ritmos δ (1 a 4 Hz), θ (4 a 8 Hz), α (8 a 13 Hz), β (13 a 25 Hz) e γ (25 a 45 Hz), buscando a existência de correlação com a estimulação térmica aplicada no antebraço direito de 10 voluntários. Os testes de sensibilidade térmica com voluntários, conduzidos com o Bioestimulador, apresentaram resultados satisfatórios e similares aos relatados na literatura. Observou-se aumento de energia no ritmo alfa, com pico em 9,4 Hz, em resposta ao aquecimento moderado, e não foi possível detectar resposta ao resfriamento.

LV *et al.* (2017) investigaram o efeito do modo de estímulo e da temperatura ambiente na ativação do cérebro durante a estimulação térmica local das mãos esquerdas de 19 voluntários. Dois tipos de estímulos foram utilizados: água e um metal termostato em diferentes temperaturas de estimulação (38°C, 40°C, 42°C e 44°C) e duas temperaturas ambiente: 25°C como temperatura de resfriamento e 32°C como uma temperatura de aquecimento. Os sinais do EEG foram registrados em todo o cérebro durante os experimentos.

- Maior porcentagem de potência da banda delta nas regiões temporais e parietais direitas sob a temperatura ambiente de 32°C, em comparação com 25°C.
- A atividade da banda teta sob a estimulação à base de metal mostrou potência relativa de EEG significativamente maior do que sob a estimulação à base de água em todo o cérebro.
- Em comparação com a estimulação à base de água, houve uma menor potência relativa do EEG da atividade da banda beta durante a estimulação à base de metal nas regiões frontal bilateral e temporal direita.

AIZAWA *et al.* (2019) avaliaram os mecanismos cerebrais envolvidos nos processos de sensação térmica, (componente discriminativo) e agradabilidade/desagrado (componente hedônico). Dezesseis participantes receberam estímulos térmicos locais de 41,5°C ou 18,0°C no antebraço direito (com o dispositivo Peltier) durante estímulos térmicos de corpo inteiro (fornecidos através de um traje de perfusão de água) de 47,0°C, 32,0°C ou 17,0°C. A ativação cerebral foi avaliada por imagem de fMRI, e os participantes foram solicitados a relatar suas classificações de sensação térmica e

prazer/desagrado após a cessação de cada estímulo local. A estimulação térmica local ativou regiões cerebrais específicas, como o córtex cingulado anterior, ínsula e lobo parietal inferior, independentemente da temperatura dos estímulos locais e de corpo inteiro. No entanto, nenhuma ativação específica para sensação de calor ou frio foi observada. Diferentes regiões cerebrais foram associadas a coisas agradáveis e desagradáveis; o núcleo caudado e as regiões frontais para agradabilidade, e o córtex frontal medial e cingulado anterior para desagradabilidade.

2.3. Eletroencefalograma

O Eletroencefalograma (EEG) é um registro que permite analisar a atividade do córtex cerebral. Ele registra pequenos potenciais de umas poucas dezenas de microvolts sobre o escalpo, resultantes da atividade de grupo de neurônios que se encontram no córtex cerebral (BEAR *et al.*, 2006). Este sinal é registrado na superfície do couro cabeludo, de forma não invasiva, diferentemente do Eletrocorticograma (ECoG), registrado por meio de introdução de eletrodos diretamente na superfície (forma invasiva). O EEG surgiu em 1875, quando o fisiologista inglês Richard Caton fez registros elétricos a partir da superfície dos encéfalos de coelhos e macacos usando um galvanômetro. Posteriormente, o psiquiatra austríaco Hans Berger registrou os primeiros eletroencefalogramas humanos (EEGs) em 1924 (GOMES, 2015).

O sinal EEG é uma medida de correntes iônicas que fluem durante excitações sinápticas dos dendritos de muitos neurônios piramidais no córtex cerebral. A cabeça humana possui diferentes camadas (o couro cabeludo, o crânio, o cérebro e camadas finas). O crânio atenua os sinais aproximadamente cem vezes mais que o tecido mole. Porém, a maior parte do ruído é gerada no cérebro ou no couro cabeludo. Por isso, somente muitos neurônios ativos podem gerar potencial suficiente para serem registrados usando os eletrodos do couro cabeludo (SANEI, 2007).

Para a aquisição dos sinais EEG no couro cabeludo, os eletrodos são colocados em posições anatômicas estabelecidas de acordo com o Sistema Internacional “10-20”, segundo recomendação da Federação Internacional das Sociedades de Encefalografia e Neurofisiologia, com base em medidas que constituem de 10% a 20% de duas distâncias fundamentais: uma longitudinal – do Nácio ao Ínio – e outra transversal, correspondente à distância entre os pontos pré-auriculares (Figura 6). As regiões são identificadas pelas

letras F (frontal), P (parietal), O (occipital), T (temporal) e C (central), enquanto os números pares representam o lado direito da cabeça e os números ímpares, o lado esquerdo (SANEI, 2007; DRONGELEN, 2007). O traçado do registro eletroencefalográfico pode ser perturbado pela presença de artefatos, que são potenciais de origem extraencefálica com alto nível de tensão em comparação ao EEG. Os artefatos podem ser instrumentais ou fisiológicos. Artefatos instrumentais contaminam o EEG durante o processo de aquisição (exemplo: a interferência causada pela rede elétrica; as influências dos campos de antenas de aparelhos celulares). Os artefatos fisiológicos são aqueles oriundos do próprio indivíduo submetido ao exame e aquisição de sinais EEG (exemplo: a influência do movimento palpebral; a interferência da atividade elétrica muscular) (SANEI, 2007; DRONGELEN, 2007).

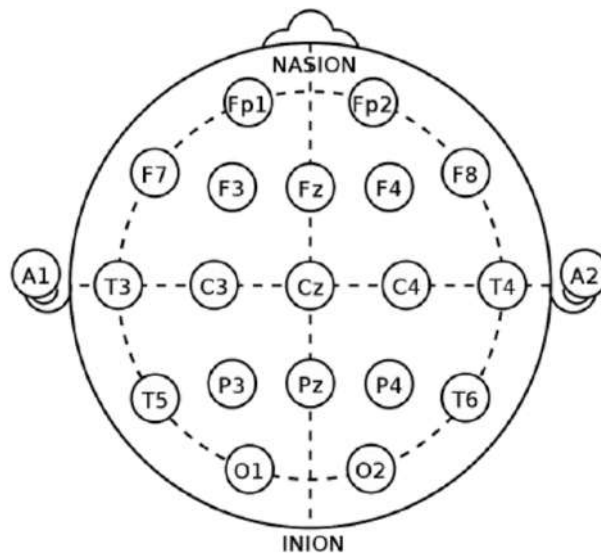


Figura 6. EEG 10-20
Fonte: Domínio Público

2.4. Causalidade de Granger

Muitas medidas foram desenvolvidas para estimar a conectividade entre sistemas acoplados. A medida mais usada é a Causalidade de Granger e suas variantes do domínio da frequência, como a Função de Transferência Direcionada (DTF) e a Coerência Parcial Direcionada (PDC) (BACCALÁ & SAMESHIMA, 2001). De acordo com a definição de Causalidade de Granger (GC), para duas variáveis estacionárias, um sinal X “causa” outro sinal Y se as previsões de Y baseadas em seu próprio passado e no passado de X forem

melhores que as previsões de Y baseado apenas em seu próprio passado (GRANGER, 1969). Estas técnicas matemáticas utilizam modelos autorregressivos (AR) e autorregressivos multivariados (MVAR). A DTF e a PDC são estimadas a partir de dados multicanais e podem ser usadas para detectar e quantificar as direções de acoplamento. Elas estimam a influência de uma região cerebral sobre outra e também a quantidade de energia transferida e a direção do fluxo de informação entre as regiões (SILVA, 2016).

Existem três pré-requisitos para garantir um uso adequado da GC e de suas extensões: a interação entre dois sinais deve ser aproximadamente linear, as observações devem ter níveis relativamente baixos de ruído e a “conversa cruzada” entre os sinais deve ser baixa. No entanto, as interações entre os sinais cerebrais são geralmente não lineares (HUANG *et al.*, 2015; VICENTE *et al.*, 2011).

Embora a GC possa ser facilmente implementada sem suposições prévias sobre os mecanismos físicos subjacentes, ela é sensível à condução de volume e ao ruído. Além disso, as interações entre pares de regiões cerebrais, que se acredita serem não-lineares, não podem ser totalmente caracterizadas pela GC.

2.5. Entropia de Transferência

A atividade cerebral normal requer uma transferência eficiente de informações entre um grande número de neurônios em áreas cerebrais funcionalmente especializadas. A teoria da informação estabelece um quadro poderoso para a quantificação da informação e comunicação, fornecendo, assim, uma base ideal para o desenvolvimento de métodos que façam a conexão entre a quantificação de informação e comunicação e as interações causais. Assim, se o aprimoramento da previsão pode ser associado à redução da incerteza, espera-se que uma medida de causalidade seja naturalmente expressa em termos de conceitos teóricos da informação (VICENTE *et al.*, 2011).

No contexto da teoria da informação, a medida chave da informação de uma variável aleatória discreta é a sua entropia de Shannon. A ideia de Shannon é usar a entropia de um conjunto de mensagens a serem transmitidas para quantificar seu potencial conteúdo informativo. O conceito de entropia não captura a informação em uma única mensagem, mas apenas quantifica a informação potencial do conjunto de mensagens. A princípio, pode parecer um pouco estranho, mas observe que, quando se transmite continuamente a mesma mensagem, nenhuma informação é enviada. Logo, não há necessidade de transmissão de informação. Se a mensagem recebida for sempre a mesma,

não há motivo para receber a mensagem e pode-se afirmar que, nesse caso, também não há informações (DRONGELEN, 2012).

A taxa de entropia representa o número médio de bits para codificar um estado adicional do sistema se todos os estados anteriores forem conhecidos (SCHREIBER, 2000).

$$h(x) = -\sum p(x_{n+1}, x_n^{(k)}) \log p(x_{n+1} | x_n^{(k)}) \quad (1)$$

onde x_{n+1} representa o estado adicional e $x_n^{(k)} = (x_n, x_{n-1}, \dots, x_{n-k})$ representa a história associada à variável x . Quando uma variável depende exclusivamente de seu estado anterior, então é denominada um processo de Markov de ordem 1. Assim, k representa a ordem do processo de Markov e não a história completa da variável (FERRARI, 2012).

A entropia de Kullback (ou distância de Kullback-Leibler) determina a quantidade de informação inserida em um sistema descrito por uma probabilidade $p(x)$ quando se atribui uma outra medida $q(x)$ a este sistema (FERRARI, 2012).

$$K_{(x)} = \sum p(x) \log \left(\frac{p(x)}{q(x)} \right) \quad (2)$$

A entropia de transferência (TE) é uma medida teórica da informação proposta por Schreiber (2000) para avaliar as probabilidades de transição condicional entre dois processos emparelhados que evoluem no tempo. Considerando-se duas séries temporais medidas simultaneamente geradas por processos aleatórios X e Y , e assumindo que cada um desses processos ($X = x_t$ e $Y = y_t$) pode ser aproximado por processos de Markov, Schreiber propôs uma medida de causalidade para calcular o desvio da condição generalizada de Markov:

$$p(y_{n+1} | y_n^{(l)}, x_n^{(k)}) = p(y_{n+1} | y_n^{(l)}) \quad (3)$$

onde $x_n^{(k)} = (x_n, x_{n-1}, \dots, x_{n-k})$, $y_n^{(l)} = (y_n, y_{n-1}, \dots, y_{n-l})$, enquanto k e l são as ordens (memória) dos processos de Markov X e Y , respectivamente. Observe que a Eq. (3) é totalmente satisfeita quando as probabilidades ou dinâmicas de transição de Y são independentes do passado de X , isto é, na ausência de causalidade de X a Y . Para medir o afastamento dessa condição (isto é, a presença de causalidade), Schreiber usa a entropia de Kullback entre as duas distribuições de probabilidade em cada lado da Eq. (3) para definir a entropia de transferência de X a Y como:

$$T_{(X \rightarrow Y)} = \sum p(y_{n+1} | y_n^{(l)}, x_n^{(k)}) \log \left(\frac{p(y_{n+1} | y_n^{(l)}, x_n^{(k)})}{p(y_{n+1} | y_n^{(l)})} \right) \quad (4)$$

A Equação (4) pode ser reescrita em termos de entropia diferencial, como a seguir:

$$T_{(X \rightarrow Y)} = H(y_n^{(l)}, x_n^{(k)}) - H(y_{n+1}, y_n^{(l)}, x_n^{(k)}) + H(y_{n+1}, y_n^{(l)}) - H(y_n^{(l)}) \quad (5)$$

Observe que a TE é inerentemente assimétrica, ou seja: $T_{(X \rightarrow Y)} \neq T_{(Y \rightarrow X)}$. Além disso, quando os processos são mutuamente independentes, então: $T_{(X \rightarrow Y)} = T_{(Y \rightarrow X)} = 0$ (HUANG *et al.*, 2015).

A TE fornece maneiras eficientes e robustas de quantificar a direção do fluxo de informação entre as séries temporais. Ela permite identificar a direção do acoplamento entre as variáveis e estudar a dinâmica de interação. Se considerarmos que duas variáveis podem assumir três possíveis tipos de acoplamento: unidirecional (X influencia Y e Y não influencia X), unidirecional inverso (Y influencia X e X não influencia Y) e bidirecional (X e Y são influenciadas uma pela outra), a TE é capaz de identificar cada uma das situações. A TE pode efetivamente distinguir informações que são realmente trocadas de informações compartilhadas (devido ao histórico comum e sinais de entrada), sendo robusta para os efeitos da condução de volume e propagação de campo. Em contraste com o GC, a TE não faz suposições sobre o sinal ou estrutura de interação e é capaz de detectar interações puramente não lineares (FERRARI, 2012; VICENTE *et al.*, 2011; WOLLSTADT *et al.*, 2014).

Apesar do uso bem-sucedido do conceito de causalidade em neurociência, a atividade gerada do cérebro representa um desafio fundamental. Logo após sua publicação, a TE encontrou as primeiras aplicações em dados neurofisiológicos. Aplicações de TE em neurociência incluem dados de ressonância magnética funcional (fMRI), eletrocorticograma (ECoG), eletroencefalograma (EEG) e magnetoencefalograma (MEG). Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em publicações científicas de estudos que utilizaram TE e EEG (Tabela 3) e observou-se a ausência de estudos que investiguem a transferência de informações durante a estimulação térmica não dolorosa.

Tabela 3. Levantamento de estudos que utilizaram TE e EEG

Estudo	Objetivo
Staniek <i>et al.</i> , 2008	Identificação do foco epiléptico.
Sabesan <i>et al.</i> , 2009	TE como ferramenta para localização do(s) foco(s) epileptogênicos em pacientes com epilepsia focal.
Vakorin <i>et al.</i> , 2009	Identificar mudanças no padrão de conectividade efetiva em dados simulados e em sinais de EEG durante uma tarefa simples

	de memória de trabalho.
Lindner <i>et al.</i> , 2011	Apresentar a caixa de ferramentas TRENTOL do MATLAB e demonstrar o seu uso e o desempenho do algoritmo em dados simulados com acoplamento não linear (quadrático) e em potenciais de campo local (LFP) registrados na retina e no tectum óptico da tartaruga (<i>Pseudemys scripta elegans</i>).
Huang <i>et al.</i> , 2015	Investigar o padrão de transferência de informações entre as regiões do cérebro quando o nível de vigília, derivado do desempenho da direção, muda de alerta para sonolência
Dauwan <i>et al.</i> , 2015	Investigar o fluxo de informações direcionado entre as regiões do cérebro em pacientes com Demência de Corps de Lewy e Doença de Alzheimer e controles.
Alonso <i>et al.</i> , 2015	Avaliar as mudanças na direção do fluxo de informações durante os efeitos agudos de um psicodélico em humanos.
Thul <i>et al.</i> , 2015	Investigar as relações entre o processamento de informação cortical e os Transtornos da Consciência.
Alonso <i>et al.</i> , 2016	Identificar a transferência de informação direcional após privação do sono.
Dimitriadis <i>et al.</i> , 2016	Investigar interações causais durante uma tarefa cognitiva.
Olejarczyk <i>et al.</i> , 2017	Analisar da conectividade efetiva em estado de repouso de alta densidade em olhos abertos e olhos fechados.
Yu <i>et al.</i> , 2017	Estudar a direção do fluxo de informações nas redes cerebrais em indivíduos com declínio cognitivo subjetivo.
Wang <i>et al.</i> , 2017	Avaliar a capacidade de detectar a zona epileptogênica.
Hendrikx <i>et al.</i> , 2020	Calcular o acoplamento entre as mudanças na função cerebral e as mudanças na oxigenação cerebral em neonatos prematuros.
Hasanzadeh <i>et al.</i> , 2020	Investigar as anormalidades das redes cerebrais no Transtorno Depressivo grave.
Dalic <i>et al.</i> , 2020	Avaliar os papéis do córtex e do tálamo durante a atividade epilética em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut.
Ekhlas <i>et al.</i> , 2021	Investigar as diferentes vias de informação das redes cerebrais em crianças com TDAH em comparação com indivíduos saudáveis.
Wang <i>et al.</i> , 2021	Analisar as diferenças de conectividade efetiva em crianças com TDAH após receberem treinamento de neurofeedback.

Existem algumas bibliotecas (“*toolboxes*”) disponíveis publicamente para implementação do algoritmo para cálculo da estimativa de TE. A “*toolbox*” TIM é uma biblioteca C++ de código aberto para a estimativa eficiente de medidas teóricas de informações a partir de séries temporais com valor contínuo em dimensões arbitrárias que tem uma interface Matlab. Foi desenvolvida por Kalle Rutanen e tem colaboração de German Gómez Herrero.

A abordagem da biblioteca TIM é motivada pelo teorema ergódico (a média temporal de uma medida converge para a média do espaço ou do conjunto). TIM associa o cálculo convencional de entropias com uma média temporal de probabilidades. Estes devem convergir para as médias do conjunto das probabilidades equivalentes. O conjunto é constituído por múltiplas realizações de repetidos ensaios. TIM propõe o uso de um conjunto de estimadores de combinações de entropia. Dentre eles, o estimador para cálculo de entropia de transferência (GÓMEZ-HERRERO *et al*, 2015).

Para estimar as combinações de entropia, TIM adiciona estimativas de cada uma das entropias multidimensionais combinadas, com base nas estatísticas dos vizinhos mais próximos (estimador de Kozachenko e Leonenko -KL). Este procedimento mais eficaz leva em conta a natureza de vários ensaios de nossos dados, pesquisando vizinhos em todos os membros do grupo, em vez de dentro de cada tentativa individual (Figuras 7 e 8). A escolha da dimensão de incorporação e da incorporação de atraso são fundamentais para uma análise bem-sucedida. Uma análise de acoplamento parte da hipótese nula de que os sistemas em estudo estão desacoplados, e o objetivo da análise é provar o contrário (GÓMEZ-HERRERO *et al*, 2015).

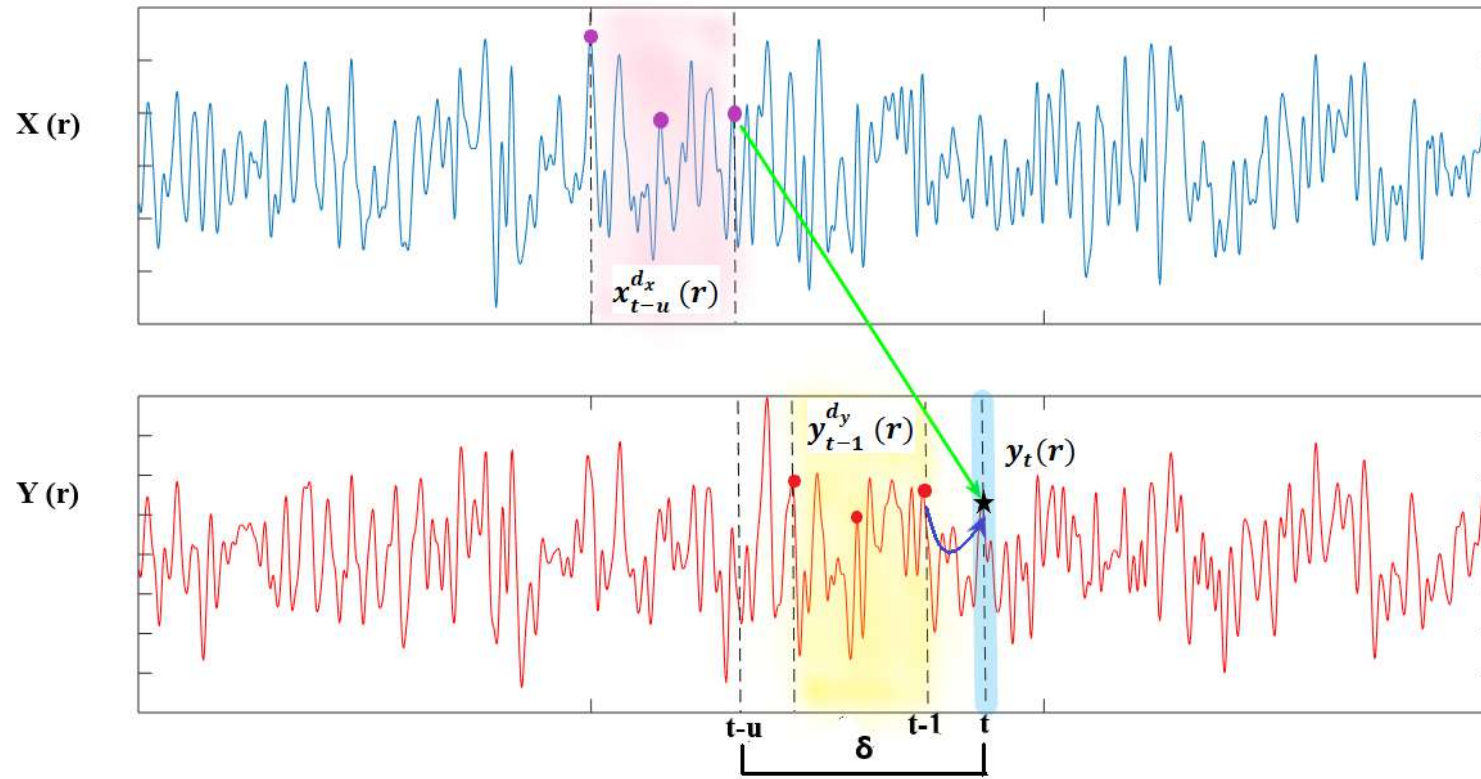


Figura 7. Descrição Gráfica da TE. x_r e y_r são duas séries temporais registradas a partir de r repetições dos processos X e Y com um atraso δ (indicado pela seta verde). As faixas coloridas indicam os estados de atraso embutidos $x_{t-u}^{d_x}(r)$, $y_{t-1}^{d_y}(r)$ para ambas as séries temporais com amostras de dimensão $d_x = d_y = 3$ (que são os pontos coloridos). A estrela preta indica a observação y_t que é alvo da transferência de informação (destino). A seta azul indica a auto transferência de informações do passado do processo Y para y_t . u é escolhido de forma que $u=\delta$ e as influências do estado $x_{t-u}^{d_x}(r)$ cheguem exatamente à variável y_t . Se as informações no estado passado de X são úteis para prever o valor futuro de Y , obteremos TE diferente de zero. (Adaptado de Wollstad et al.(2014)).

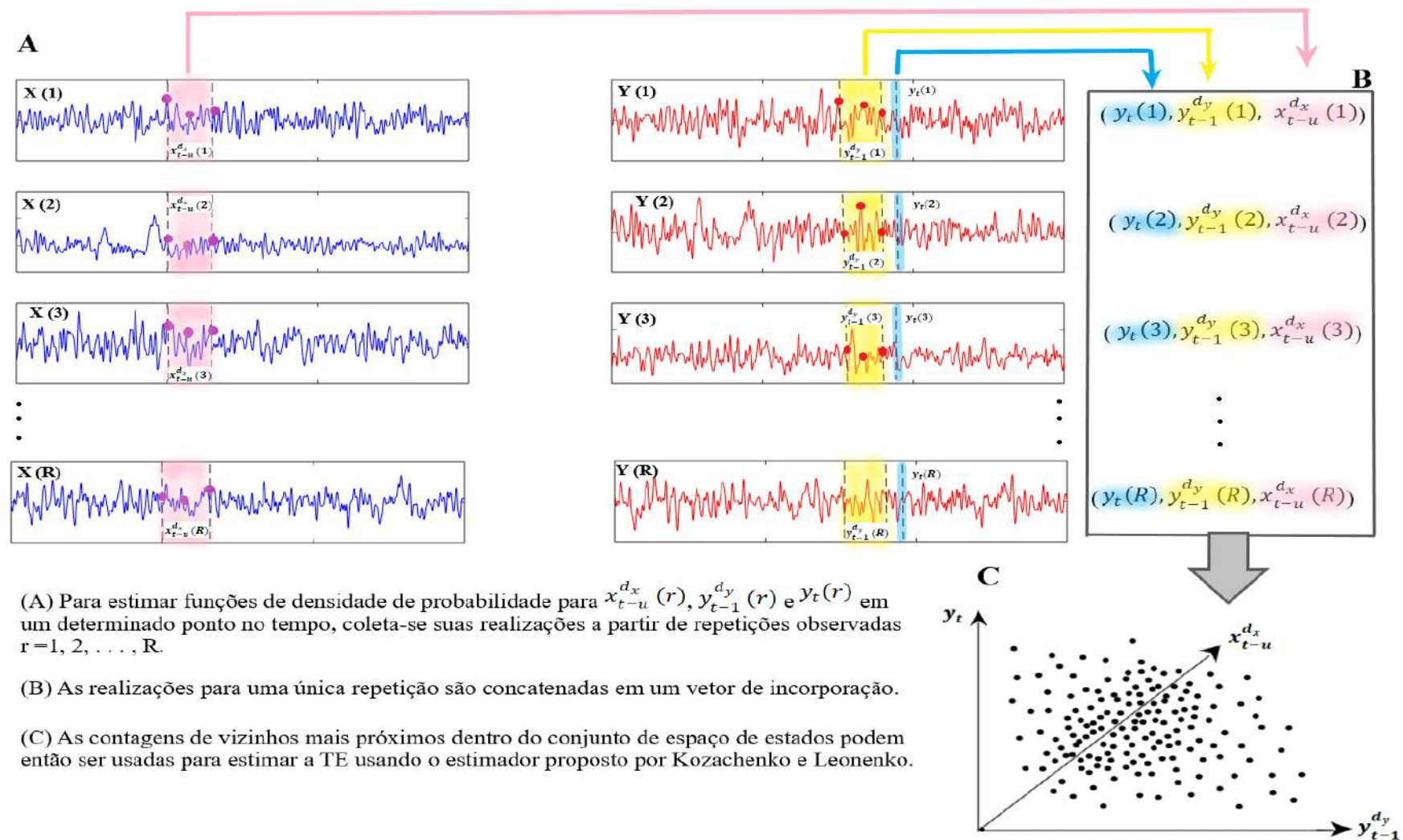


Figura 8. Descrição Gráfica da TE. (Adaptado de Wollstad et al.(2014)).

3. Materiais e Métodos

3.1. Participantes do estudo

Utilizou-se a base de sinais de EEG coletados por COLINNA (2012) durante a sua pesquisa de tese de doutorado. A amostra é constituída de 10 indivíduos sadios, do sexo masculino, destros, com idade de $32,3 \pm 11,4$ anos (média \pm desvio padrão). Os indivíduos foram incluídos no estudo seguindo os seguintes critérios de exclusão: apresentar alterações cognitivas; ter história prévia de lesão neurológica central ou periférica; estar em uso de medicamentos que influenciem sobre a velocidade de condução nervosa ou exercer atividade ocupacional em ambientes com temperaturas extremas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE - 0450.0.203.000-11). Cada indivíduo autorizou a sua livre participação no estudo por meio de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.2. Bioestimulador Térmico

O equipamento utilizado para a estimulação térmica foi o Bioestimulador térmico desenvolvido por COLLINA (2012). Ele é um sistema computadorizado cujo elemento estimulador é um módulo de Peltier (*thermode*). Sua função principal é o controle de temperatura da superfície de estimulação térmica (Figura 9).

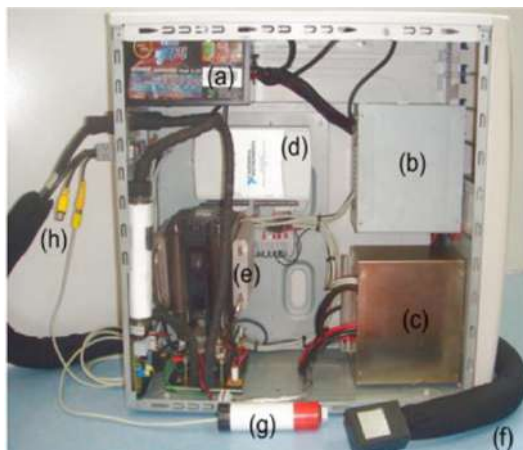


Figura 7. Gabinete do Bioestimulador (COLLINA, 2012). a) Fonte de alimentação; b) Thermode; c) Circuitos de polarização e condicionamento de sinais dos sensores de temperatura; d) Circuitos de acionamento dos módulos de Peltier do thermode e do sistema de arrefecimento; e) Sistema de arrefecimento; f) Sistema de aquisição de dados, digitalização e atuação; g) Unidade da resposta do paciente; h) Saída de sincronismo.

A entrada de sincronismo do equipamento BainNet (SINCRO) foi conectada à saída de sincronismo do Bioestimulador, cujo sinal correspondeu à informação da temperatura na pele (sensor S1). Desta forma, foi possível registrar simultaneamente o EEG e o sinal de estimulação térmica durante toda a coleta (Figura 10).

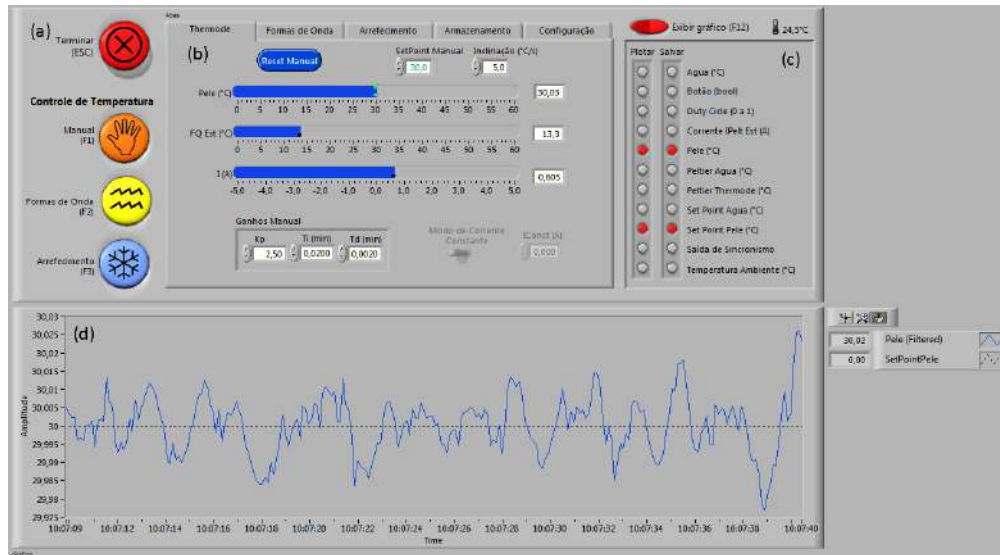


Figura 10. Painel do Bioestimulador (COLLINA, 2012).

(a) controles principais; (b) ajustes; (c) plotar/salvar; (d) gráfico das formas de onda.

3.3. Protocolo Experimental

A coleta de dados teve uma duração de aproximadamente duas horas, composta pelas seguintes etapas consecutivas: (i) preparação do participante, (ii) aquisição do EEG espontâneo, (iii) determinação dos limiares de percepção ao calor e ao frio, e (iv) registro do sinal de EEG durante estimulação térmica.

Na etapa de preparação, o participante foi posicionado em uma poltrona confortável, em um ambiente tranquilo, com temperatura controlada ($25 \pm 1^\circ\text{C}$), iluminação reduzida, com o membro superior direito em posição de supinação de antebraço e apoiado na poltrona. O estímulo térmico foi aplicado no terço proximal da região interna do antebraço direito. O participante foi orientado a permanecer relaxado, de olhos abertos e com a fixação do olhar em um ponto marcado na parede a sua frente. Em seguida, foi colocada a touca com o Sistema 10-20 de eletrodos (MedCap, do fabricante SPES Médica - Itália) na cabeça do participante (Figura 11). Os eletrodos foram posicionados sobre o córtex somatossensorial e outras áreas de interesse. Também foi coletado o eletrooculograma (EOG) para possível remoção de artefatos.



*Figura 11. Voluntário
COLLINA (2012)*

Na aquisição do EEG espontâneo, realizou-se o registro do EEG por 3 minutos, sem a estimulação térmica. O sinal EEG foi registrado pelo equipamento BrainNet BNT-36 (EMSA), com filtro passa-altas de 0,1 Hz e passa-baixas de 100 Hz, frequência de amostragem de 300 Hz e filtro *Notch* de 60 Hz. A seguir, fixou-se o estimulador térmico por meio de uma cinta elástica no terço proximal da região interna do antebraço direito do voluntário.

Durante a etapa de determinação dos limiares de percepção ao calor e ao frio, não se realizou o registro de EEG. Utilizou-se o instrumento virtual do Método dos Limites no Bioestimulador para avaliar os limiares de percepção de frio e calor, nesta ordem. Foram aplicados 10 ciclos de estimulação para a determinação de cada limiar em cada voluntário, partindo sempre da temperatura basal de 32°C variando a uma taxa de 1,5°C/s (COLLINA, 2012) e não ultrapassando os limites de 24°C e 40°C (temperaturas dentro da faixa de temperatura não dolorosa). O limiar é obtido pela percepção do voluntário ao estímulo, por meio do pressionamento de um botão, sendo, então, a estimulação desligada. Cada limiar foi calculado pela média aritmética dos limiares obtidos nos 10 ciclos.

Para o registro do sinal de EEG durante estimulação térmica, o estímulo foi aplicado com os seguintes parâmetros (COLLINA, 2012): temperatura máxima de calor 40°C; temperatura mínima de frio de 24°C; temperatura basal de 32°C. Os sinais de EEG foram adquiridos durante o estímulo térmico com a seguinte sequência (Figura 12): Tr1

é um aquecimento moderado na faixa ($32^{\circ}\text{C} \rightarrow 40^{\circ}\text{C}$); Tr2, resfriamento ($40^{\circ}\text{C} \rightarrow 32^{\circ}\text{C}$); Tr3, intervalo estímulo temperatura basal (32°C); Tr4, resfriamento ($32^{\circ}\text{C} \rightarrow 24^{\circ}\text{C}$); Tr5, aquecimento até o valor basal ($24^{\circ}\text{C} \rightarrow 32^{\circ}\text{C}$); Tr6, intervalo temperatura basal (32°C).

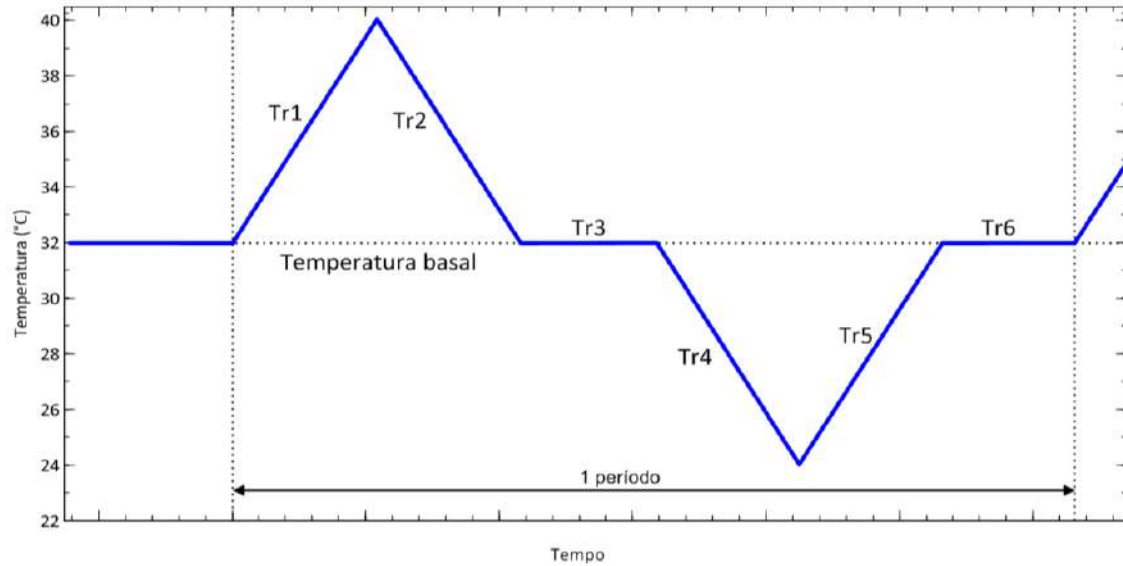


Figura 12. Etapas da Estimulação Térmica

Todos os segmentos Tr tiveram uma duração de aproximadamente 5 s ou 1500 amostras. A sequência completa do estímulo, denominada época, teve uma duração aproximada de 30 s. O número de estímulos foi de aproximadamente 140 e, a cada 15 min, incluíram-se intervalos de descanso de 3 min. Os sinais de temperatura foram registrados pelo Bioestimulador térmico (desenvolvido por COLLINA, 2012). Esta etapa teve uma duração de aproximadamente 1 h 40 min.

3.4. Processamento dos sinais de EEG

Os sinais de EEG foram filtrados com a faixa passante de 1 a 45 Hz, utilizando-se o filtro Butterworth de quarta ordem de forma direta e inversa. Foram divididos em épocas que passaram por uma etapa de rejeição de artefatos, na qual se comparou a amplitude do sinal de EEG com um limiar escolhido por inspeção visual. Após a aplicação da rejeição de artefatos, foram obtidos 90 conjuntos de épocas para cada uma das derivações em todos os voluntários.

O cálculo da TE foi realizado pela biblioteca TIM (versão 1.2.0). Os valores de TE foram estimados pela abordagem dos k -vizinhos mais próximos, com $k = 4$ como sugerido por KRASKOV (2004). O atraso de incorporação (τ) foi determinado como o tempo de decaimento da função de autocorrelação (VICENT *et al.*, 2011; CAO, 1997), e

a dimensão (d) foi determinada como descrito por VICENT *et al* (2011). Como os atrasos na condução axonal entre áreas do cérebro têm variações, podendo chegar a dezenas de milissegundos (CHATT e KENSHALO, 1977), neste estudo, o tempo de previsão (“lag”) foi definido como 1 amostra (3,33 ms). Isso foi determinado após uma busca em um conjunto de opções: 1 (3,33 ms), 3 (10 ms) e 6 (20 ms).

3.5. Análise Estatística

O córtex somatossensorial primário (S1) e secundário (S2), córtex de associação somatossensorial, córtex frontal e pré-frontal, córtex anterior e posterior da ínsula fazem parte das redes neurais envolvidas na estimulação térmica (CHANG *et al.*, 2005; NOURELDINE, 2019). Para reduzir a complexidade computacional, neste trabalho, foram escolhidas 6 derivações que são mais próximas de S1, de S2 e do córtex de associação somatossensorial (C3, Cz, C4, P3, Pz e P4). Foram calculadas as médias de valores das estimativas de TE do Tr1 (trecho após o limiar de percepção ao calor) e do Tr4 (trecho após o limiar de percepção ao frio) (Figura 13). Após aplicação do teste de Shapiro-Wilk, foi constatado que os dados não apresentavam distribuição gaussiana. Foi aplicada uma transformação matemática aos dados, de tal forma que os dados transformados tivessem distribuição gaussiana ou aproximadamente gaussiana. Como a distribuição dos dados foi inclinada para a direita, foi usada a transformação logarítmica natural, que é uma das transformações mais comuns para dados assimétricos à direita (PINO, 2014). A normalidade dos dados transformados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk ($\alpha = 0,2$) (optou-se por um nível de significância menos estrigente para reduzir o risco do Erro Tipo 2). Por meio do teste de *t* de Student pareado ($\alpha = 0,05$), investigou-se a diferença estatística entre as médias dos valores de TE de cada par e as médias dos valores de TE do seu inverso.

Para obter a direção do fluxo de informação, foi calculada a diferença entre a média do valor de TE de cada par pela média do valor de TE do seu inverso (exemplo: Cz→C3 - C3→Cz) de cada voluntário. O teste de Shapiro-Wilk ($\alpha = 0,2$) (optou-se por um nível de significância menos estrigente para reduzir o risco do Erro Tipo 2) indicou a distribuição gaussiana dos dados. Foi usada ANOVA bidirecional (com correção Turkey-Kramer e nível de significância $\alpha = 0,05$) para investigar a hipótese de diferença entre os pares de derivações dos hemisférios esquerdo e direito, entre os pares intra-hemisféricos esquerdo e entre calor e frio.

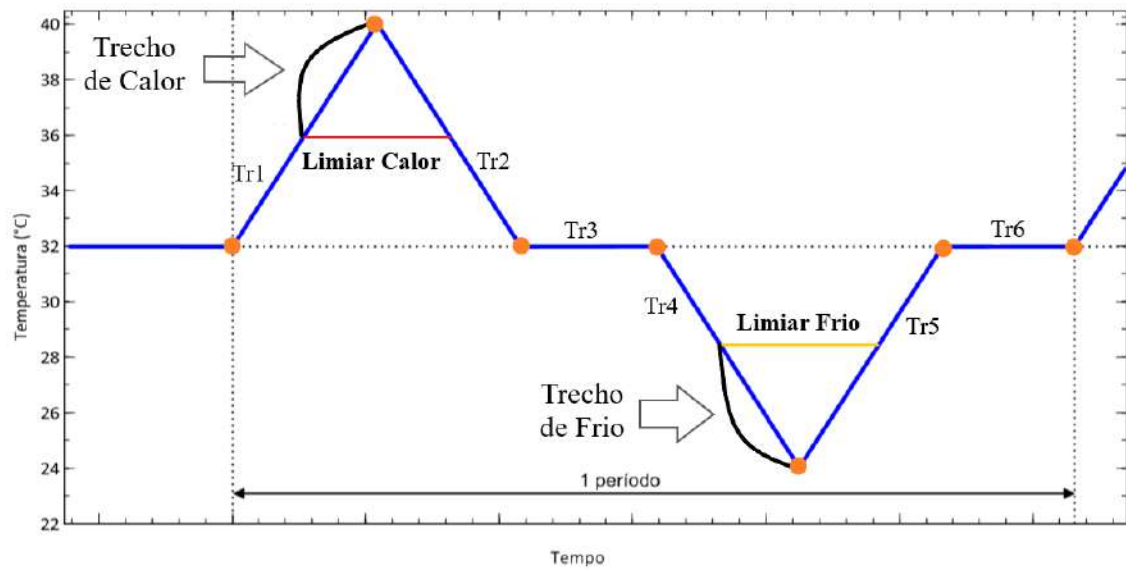


Figura 13. Trechos de calor (de LPC até 40°C) e de frio (de LPF até 24°C).

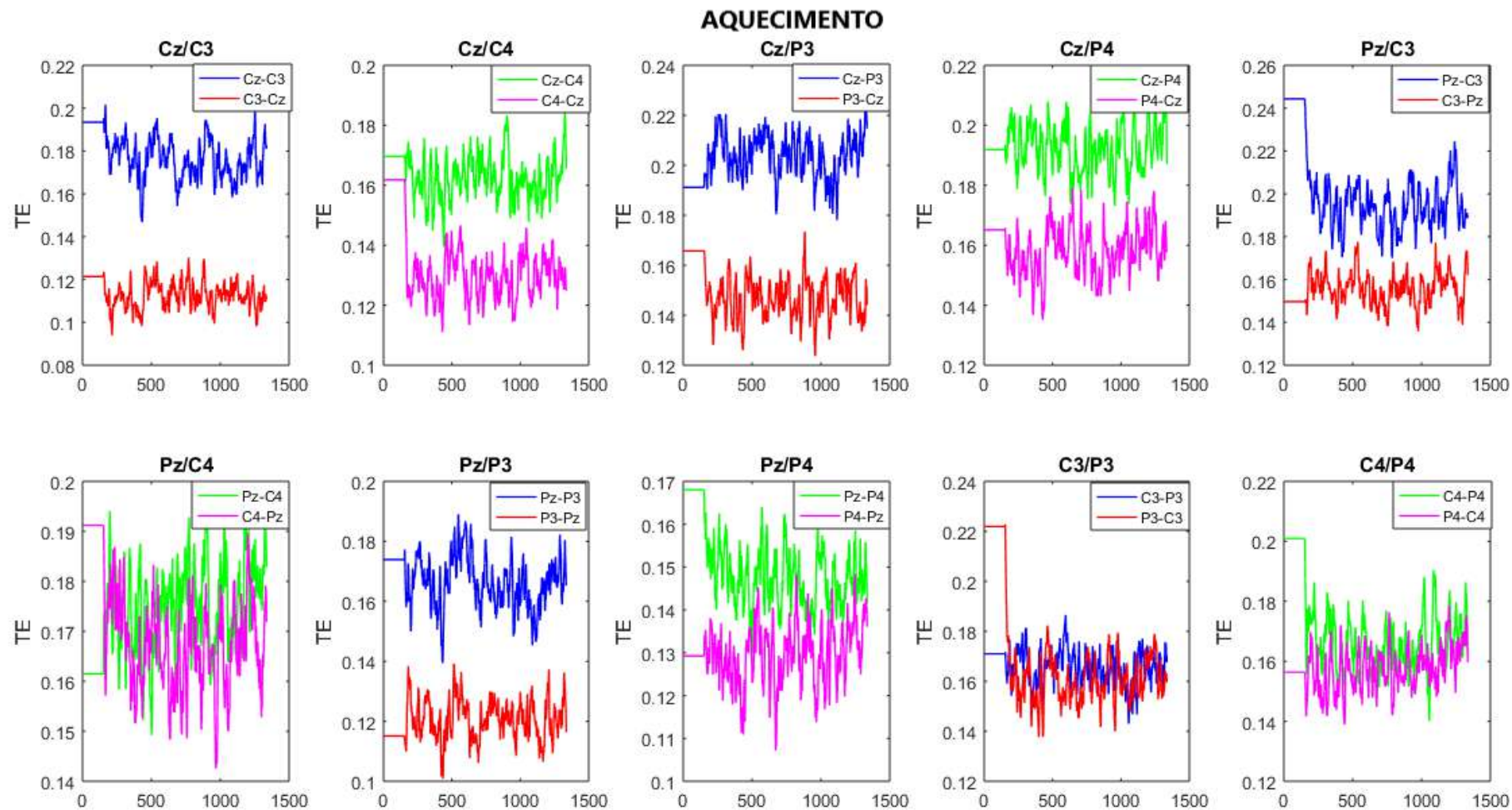


Figura 14. Média das estimativas de TE durante o aquecimento.

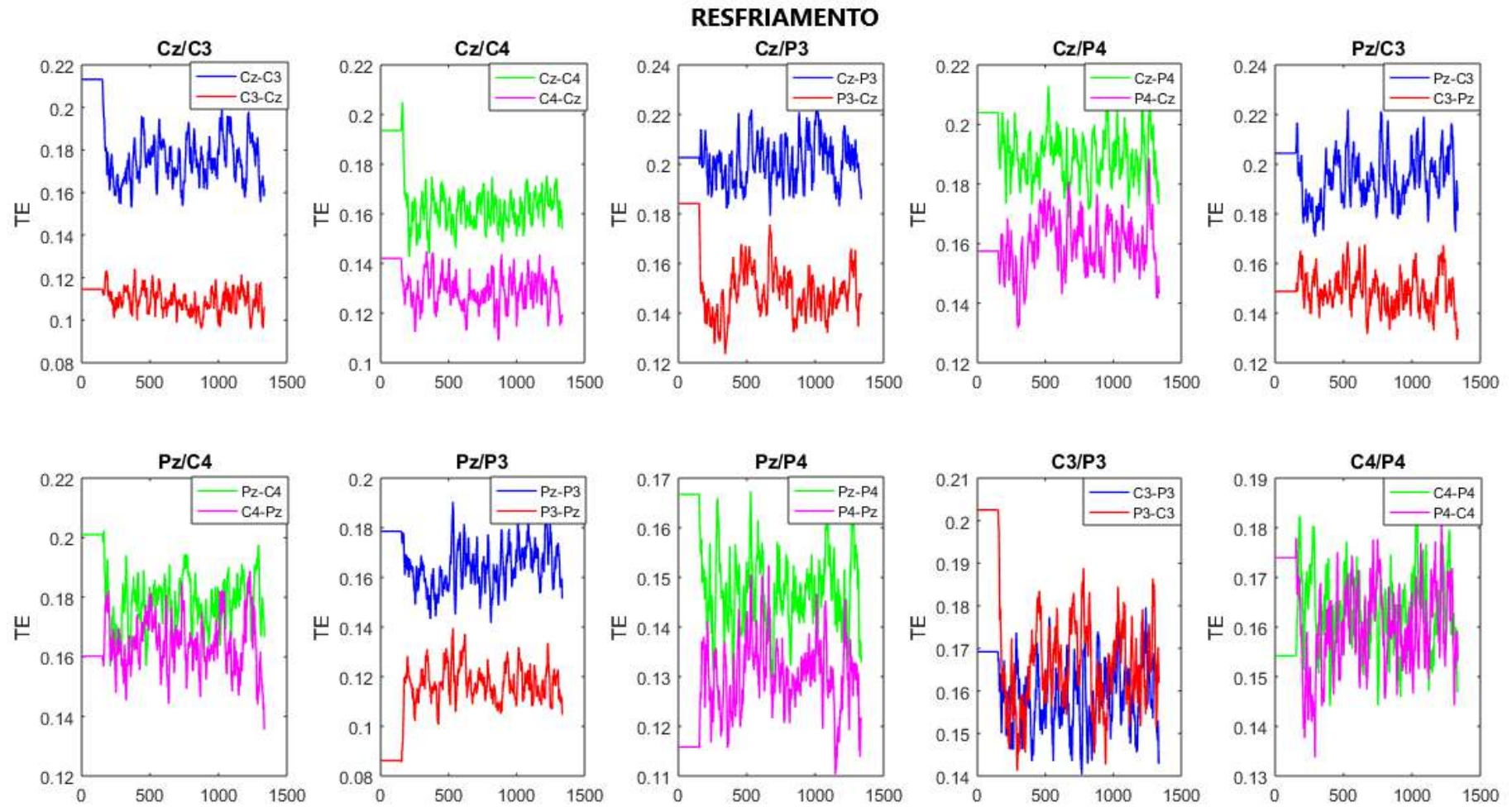


Figura 15. Média das Estimativas de TE durante o resfriamento.

4. Resultados

Devido à proximidade com regiões corticais ativadas durante a estimulação térmica, foram selecionados os seguintes pares de derivações: Cz-C3, Cz-C4, Cz-P3, Cz-P4, Pz-C3, Pz-C4, Pz-P3, Pz-P4, C3-P3 e C4-P4 para investigação da hipótese de diferença entre os pares de derivações e da direção do fluxo de informação. Foram calculadas as médias das séries temporais de TE de cada um dos pares selecionados (Figuras 14 e 15).

As Figuras 16 a 20 mostram os *box-plots*¹ das médias das estimativas de TE dos trechos Tr1 (após o limiar de percepção ao calor) e do Tr4 (após o limiar de percepção ao frio) dos 10 voluntários. A Figura 16 mostra os *box-plots* dos pares Cz-C3, C3-Cz, Cz-C4 e C4-Cz, a Figura 17 mostra os pares Cz-P3, P3-Cz, Cz-P4 e P4-Cz, a Figura 18 mostra os pares Pz-C3, C3-Pz, Pz-C4 e C4-Pz, a Figura 19 mostra os pares Pz-P3, P3-Pz, Pz-P4 e P4-Pz e a Figura 20 mostra os pares C3-P3, P3-C3, C4-P4 e P4-C4. É possível observar diferença significativa entre os seguintes pares: Cz-C3 e C3-Cz, Cz-P3 e P3-Cz, Pz-C3 e C3-Pz, Pz-P3 e P3-Pz. Não há uma diferença significativa entre as medianas dos pares C3-P3 e P3-C3 e C4-P4 e P4-C4.

1 Como essas figuras exibem os dados não transformados, optou-se pelo *box-plot* por ser mais adequado a dados não-gaussianos.

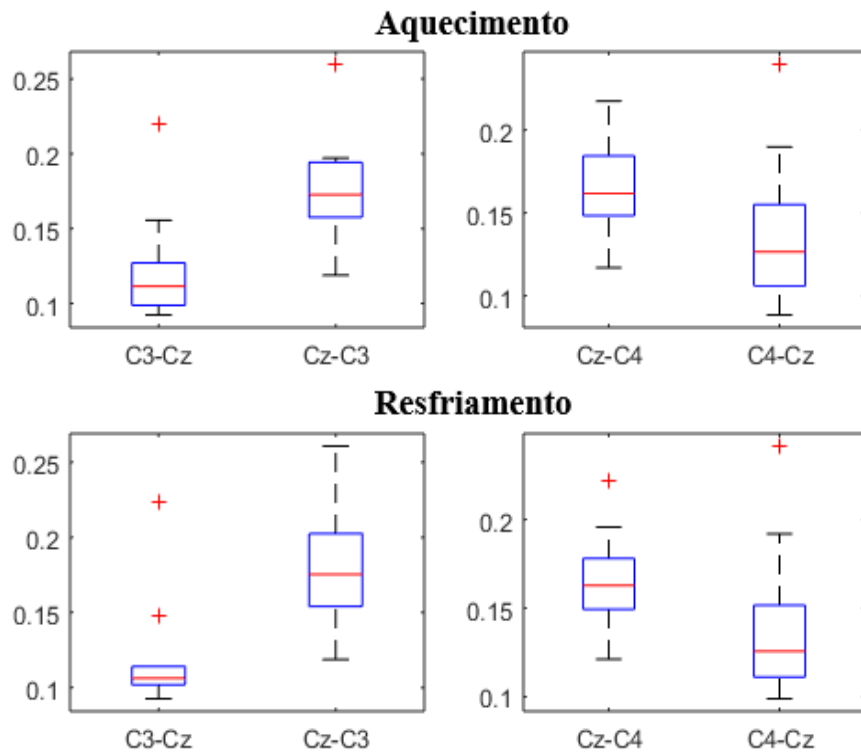


Figura 16. Box-plots das médias das estimativas de TE, pares Cz-C3, C3-Cz, Cz-C4 e C4-Cz.

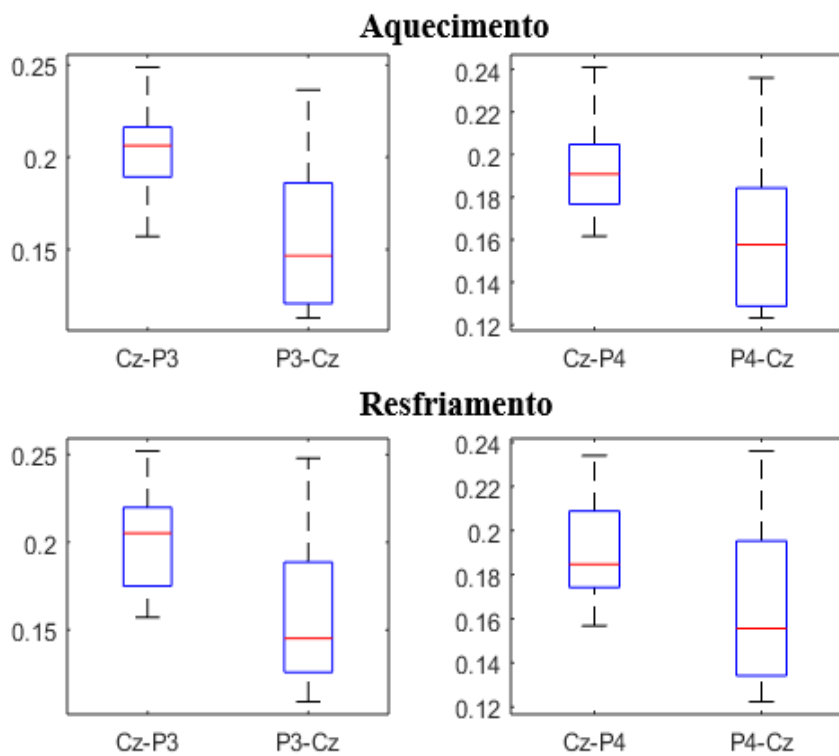


Figura 17. Box-plots das médias das estimativas de TE, pares Cz-P3, P3-Cz, Cz-P4 e P4-Cz.

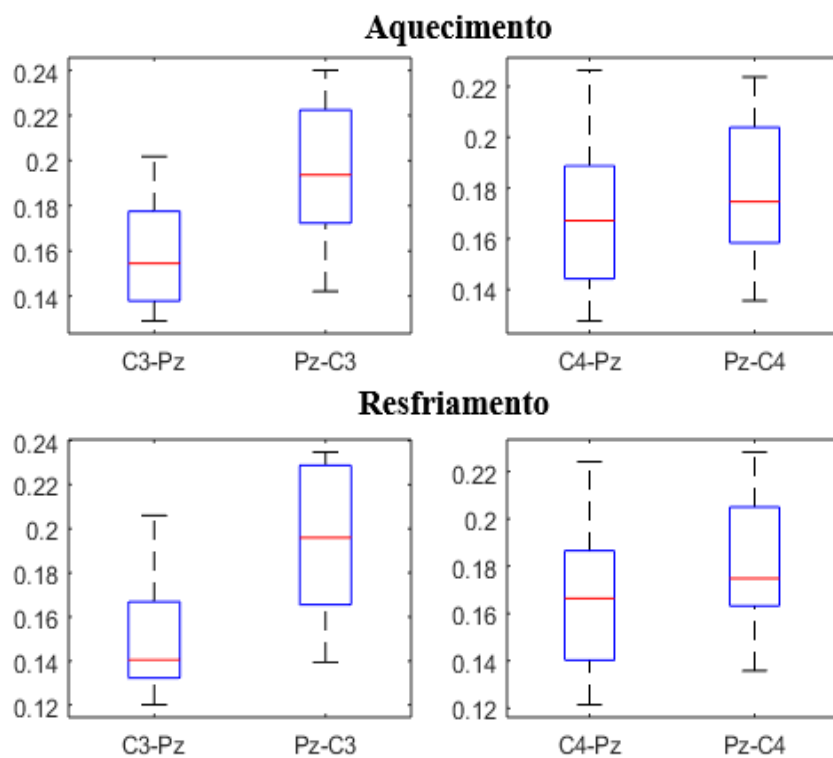


Figura 18. Box-plots das médias das estimativas de TE, pares $Pz-C3$, $C3-Pz$, $Pz-C4$ e $C4-Pz$.

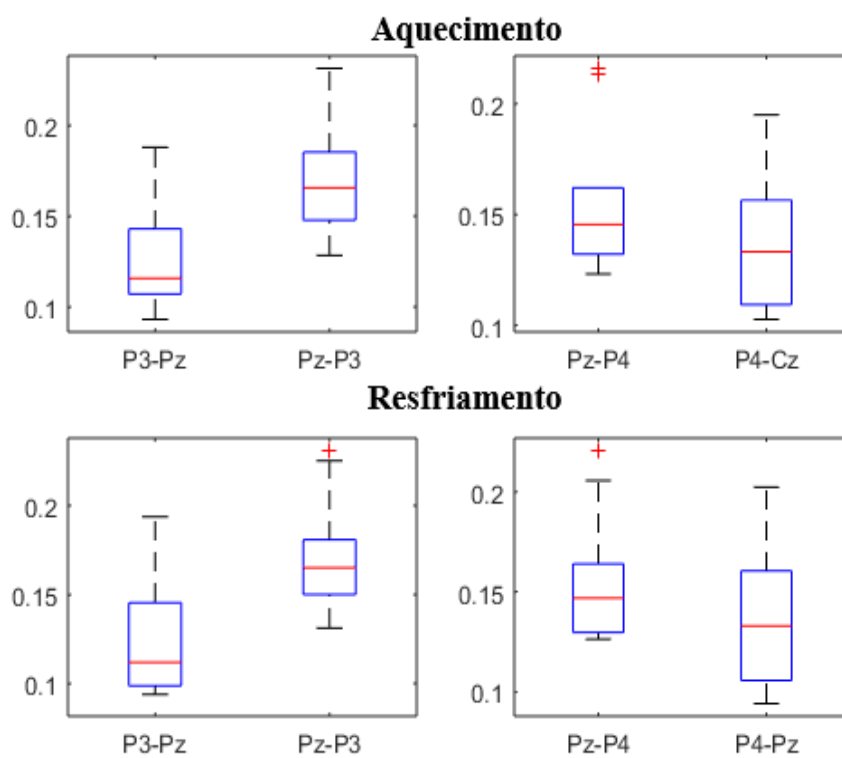


Figura 19. Box-plots das médias das estimativas de TE, pares $Pz-P3$, $P3-Pz$, $Pz-P4$ e $P4-Pz$.

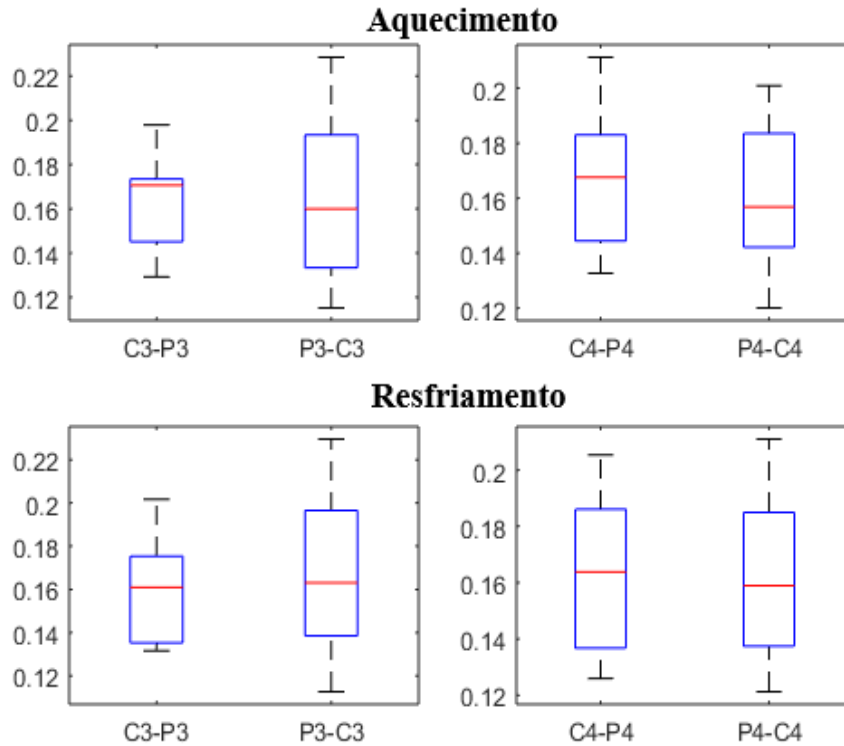


Figura 20. Box-plots das médias das estimativas de TE, pares P3-C3, C3-P3, P4-C4 e C4-P4.

O teste *t* de Student pareado indicou diferença significativa (valor *p* menor que 0,05) entre as médias dos valores de TE de Cz-C3 e C3-Cz, de Cz-P3 e P3-Cz, de Pz-C3 e C3-Pz e de Pz-P3 e P3-Pz durante o aquecimento e durante o resfriamento (Tabela 4). Este achado indica que a direção do fluxo de informação é a mesma tanto no aquecimento quanto no resfriamento (Figura 21).

Tabela 4. Comparação entre as médias dos valores de TE de cada par e as médias dos valores de TE do seu inverso.

→	←	Valor <i>p</i>	
		Aquecimento	Resfriamento
Cz-C3	C3-Cz	0,004335 *	0,0015798
Cz-C4	C4-Cz	0,10871	0,098743
Cz-P3	P3-Cz	0,0076663	0,01797
Cz-P4	P4-Cz	0,060909	0,12316
Pz-C3	C3-Pz	0,027021	0,0098344
Pz-C4	C4-Pz	0,43343	0,2589
Pz-P3	P3-Pz	0,003933	0,0042525

<i>Pz-P4</i>	<i>P4-Pz</i>	0,13655	0,15804
<i>C3-P3</i>	<i>P3-C3</i>	0,93122	0,66457
<i>C4-P4</i>	<i>P4-C4</i>	0,57618	0,95911

* A cor de fundo azul indica Teste t de Student pareado significativo com valor p menor que 0,05.

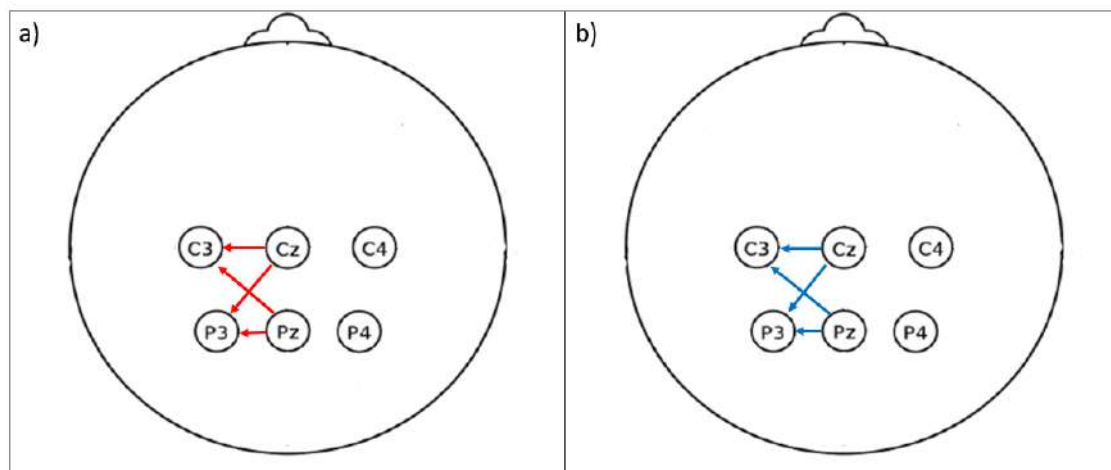


Figura 21. Direção do Fluxo de Informação para os trechos de aquecimento (a) de LPC até 40°C e de resfriamento (b) de LPF até 24°C.

As Figuras 22 e 23 apresentam as diferenças entre a média do valor de TE de cada par e a média do valor de TE do seu inverso durante o aquecimento e resfriamento.

A ANOVA bidirecional não indicou diferenças significativas nas estimativas de TE durante a estimulação quente e fria em qualquer dos pares selecionados ($p > 0,05$).

Porém, o fluxo de informação dos pares de derivações do hemisfério esquerdo se mostrou maior que do hemisfério direito. A ANOVA bidirecional indicou diferença significativa entre os pares Cz-C3 e Cz-C4, Cz-C3 e Pz-C4, Cz-C3 e Pz-P4, Cz-P3 e Pz-C4, Cz-P3 e Pz-P4, Pz-P3 e Pz-C4 (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação hemisfério direito e esquerdo - Valor p

Hemisfério Direito	Hemisfério Esquerdo			
	<i>Cz-C3</i>	<i>Cz-P3</i>	<i>Pz-C3</i>	<i>Pz-P3</i>
<i>Cz-C4</i>	0,0202*	0,4213	0,9964	0,7256
<i>Cz-P4</i>	0,1482	0,5673	1	0,9781
<i>Pz-C4</i>	6,22E-05	0,0014	0,0953	0,008
<i>Pz-P4</i>	0,0021	0,0254	0,3518	0,0724

* A cor de fundo azul indica valor p menor que 0,05

Para identificar diferenças significativas entre os pares do hemisfério esquerdo utilizou-se ANOVA bidirecional, cujos resultados mostraram diferença significativa entre os pares C3-P3 e Cz-C3, C3-P3 e Cz-P3, C3-P3 e Pz-C3, C3-P3 e Pz-P3 (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação Hemisfério Esquerdo

Pares do Hemisfério Esquerdo		Valor p
<i>Cz-C3</i>	<i>C3-P3</i>	1,44E-07*
<i>Cz-P3</i>	<i>C3-P3</i>	2,13E-06
<i>Pz-C3</i>	<i>C3-P3</i>	0,000327
<i>Pz-P3</i>	<i>C3-P3</i>	1,19E-05
<i>Cz-C3</i>	<i>Cz-P3</i>	0,9694
<i>Cz-C3</i>	<i>Pz-C3</i>	0,3313
<i>Cz-C3</i>	<i>Pz-P3</i>	0,8341
<i>Cz-P3</i>	<i>Pz-C3</i>	0,7189
<i>Cz-P3</i>	<i>Pz-P3</i>	0,9938
<i>Pz-C3</i>	<i>Pz-P3</i>	0,9161

* A cor de fundo azul indica valor p menor que 0,05.

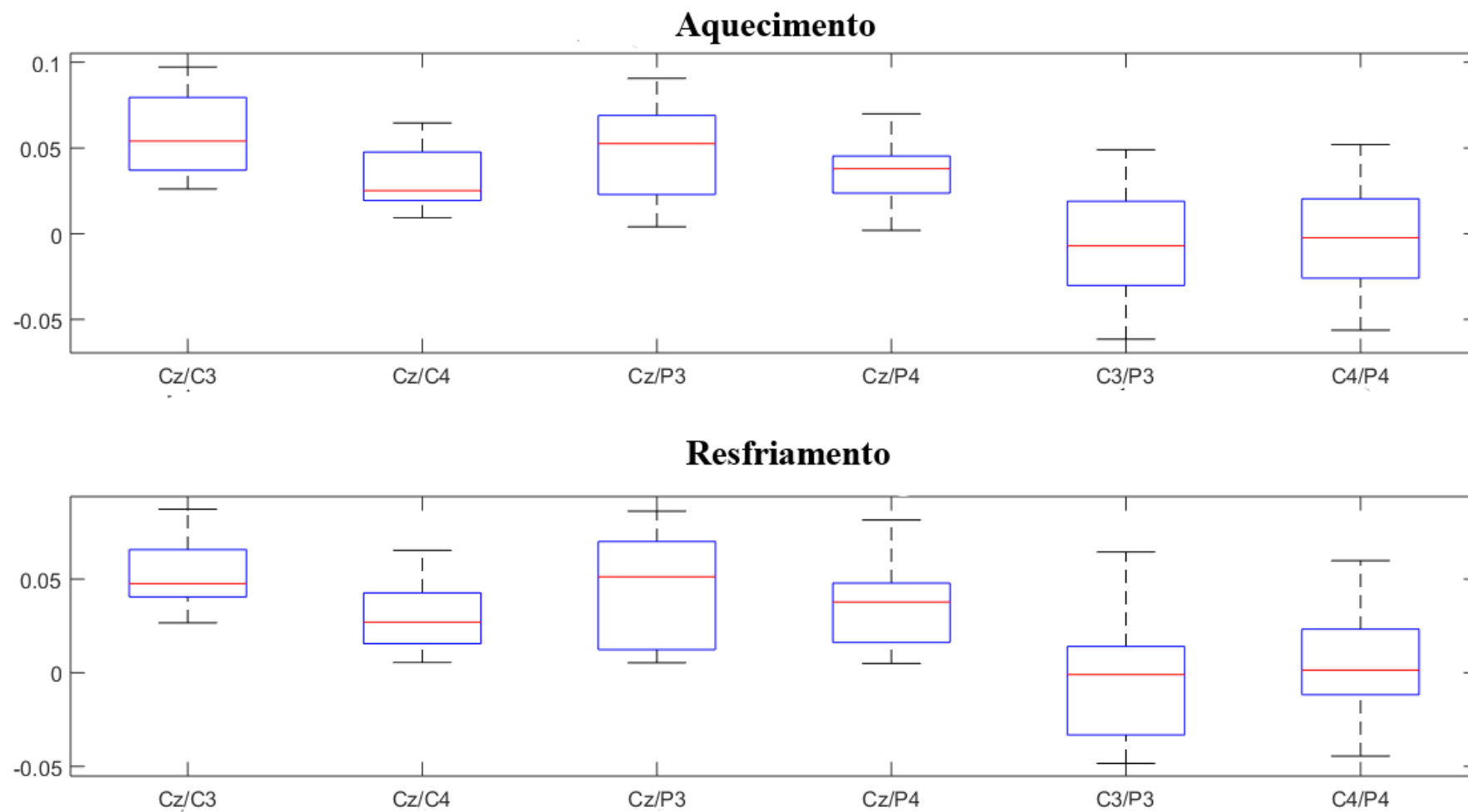


Figura 22. Box-plots das diferenças entre a média do valor de TE de cada par pela média do valor de TE do seu inverso.

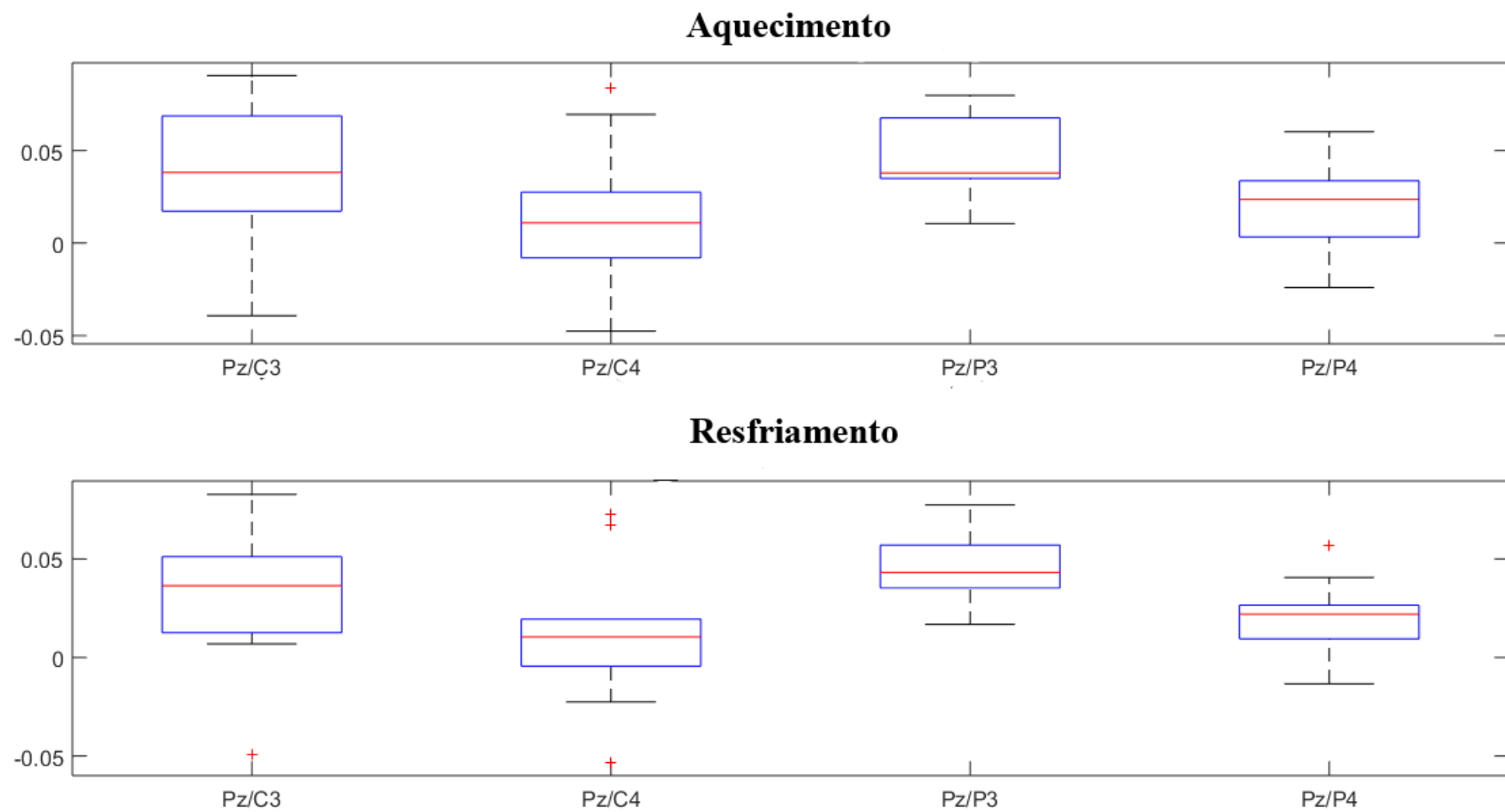


Figura 23. Box-plots das diferenças entre a média do valor de TE de cada par pela média do valor de TE do seu inverso.

5. Discussão

A ausência de diferenças significativas entre os valores das estimativas de TE durante a estimulação fria e quente indicam que a direção do fluxo de informações é semelhante para calor e frio. CHANG *et al.* (2005) investigaram os efeitos comparativos de sinais de EEG do estímulo quente indolor versus frio indolor. Eles não identificaram qualquer diferença entre a estimulação quente e fria na coerência em qualquer banda de frequência e sugeriram que redes neurais semelhantes podem processar entradas sensoriais somáticas quentes e frias. Os estudos de COLLINA (2012) analisaram a potência relativa durante a estimulação térmica não dolorosa, e não encontraram diferença significativa entre frio e calor em qualquer banda de frequência e em nenhum dos ritmos investigados. Os estudos de STANČÁK *et al.* (2006) analisaram a ativação cortical que ocorre durante o processo de resfriamento e aquecimento dinâmico, com base em uma avaliação das mudanças de amplitude vistas em oscilações eletroencefalográficas de 10 Hz e identificaram que tanto o calor e como o frio produziram redução nas oscilações de 10 Hz. Os estudos de AIZAWA *et al.* (2019) avaliaram os mecanismos cerebrais envolvidos nos processos de sensação térmica (componente discriminativo e componente hedônico) e constataram que a estimulação térmica local ativou regiões cerebrais específicas, porém nenhuma ativação específica para sensação de calor ou frio foi observada. Esses achados estão de acordo com os resultados do presente estudo. A observação de padrões de EEG (potência relativa, coerência e TE) semelhantes durante a estimulação térmica não dolorosa (calor e frio) pode refletir o processamento cerebral comum de entradas somáticas quentes e frias.

A transferência de informação foi maior nos pares do hemisfério esquerdo (região contralateral) que no direito, apresentando diferença significativa entre Cz-C3 e Cz-C4. Isto sugere maior atividade do córtex somatossensorial contralateral. Estes resultados corroboram os estudos de CHATT e KENSHALO (1977), que registraram os potenciais evocados pelo aquecimento da região palmar esquerda e a amplitude da resposta foi maior na derivação C4 (contralateral), os estudos de CHANG *et al.* (2005), em que a coerência do EEG nas atividades delta, alfa-1 e alfa-2 aumentou no hemisfério contralateral durante a estimulação térmica, em comparação com a linha de base e os estudos de MOULTON *et al.* (2012), em que as respostas BOLD em S1 e S2 contralateral à estimulação foram estatisticamente melhor correlacionadas com classificações perceptivas de intensidade de calor.

Na comparação dos pares do hemisfério esquerdo, observa-se que a transferência de informação foi maior nos pares da derivação Cz (Cz-C3 e Cz-P3) do que nos demais. Tal achado evidencia maior atividade na região central (córtex somatossensorial). Isto é consistente com estudos anteriores que identificaram o córtex somatossensorial como uma das regiões do cérebro humano que respondem a mudanças na temperatura da pele (BOKINIEC *et al.*, 2018; AIZAWA *et al.*, 2019). Estudos usando tomografia por emissão de pósitrons (PET) evidenciaram que S1 foi ativado tanto pelo resfriamento quanto pelo aquecimento (não doloroso) e, ao comparar essas duas condições com o estado termoneutro, identificaram regiões (no córtex somatossensorial) ativadas semelhantes para resfriamento e aquecimento (EGAN *et al.*, 2005). Estes estudos sugerem que, em vez de codificar para temperatura, essa região do cérebro fornece especificidade anatômica em relação à área de superfície na qual a temperatura é alterada.

O fluxo de informação tem C3 e P3 como principais destinos durante os estímulos de calor e de frio. Estes achados são condizentes com os mapas funcionais do córtex cerebral (NOURELDINE, 2019). Estudos mostram que a estimulação térmica não dolorosa provoca a ativação de S1 e S2 contralateral à estimulação (MOULTON *et al.*, 2012; CHATT e KENSHALO, 1977; EGAN *et al.*, 2004; BOKINIEC *et al.*, 2018). Os resultados dos estudos de GREENSPAN *et al.* (2008) sugerem que as estruturas corticais parasilvianas exibem respostas evocadas a estímulos frios. A região parasilviana (ínsula, córtex parietal, e S2) é considerada uma área secundária do processamento sensorial envolvida em funções complexas como atenção, discriminação da textura tátil, integração sensoriomotora, integração do *input* nociceptivo com o não nociceptivo (YAMASHIRO *et al.*, 2009; SANTOS, 2014).

6. Conclusão

Os resultados da análise da estimativa de TE durante a estimulação térmica não dolorosa do antebraço direito evidenciou as alterações de fluxo de informação na região central contralateral ao estímulo aplicado. O fluxo de informação tem C3 e P3 como principais destinos durante os estímulos de calor e de frio. A TE se mostrou eficaz na identificação da direção do fluxo de informação durante a estimulação térmica não dolorosa. Não se constatarem diferenças significativas nas estimativas de TE durante a estimulação quente e fria em qualquer dos pares selecionados.

A semelhança na resposta cortical observada nas etapas correspondentes aos intervalos Tr1 (aquecimento) e Tr4 (resfriamento) sugere que a ausência de um platô (antes de retornar à temperatura basal) e o período de 5 segundos é insuficiente para que diferenças significativas sejam observadas.

Algumas limitações requerem atenção e precisam ser melhoradas no futuro:

- A ausência de um platô (antes de retornar à temperatura basal) e os períodos de estimulação e de repouso pequenos.
- O efeito da temperatura ambiente na ativação do cérebro durante a estimulação térmica local. LV *et al.* (2017) demonstraram que a potência relativa do EEG da banda delta era sensível à temperatura ambiente com uma distribuição centralizada nas regiões temporais e parietais.
- O estímulo não foi realizado no antebraço esquerdo. Se faz necessário investigar se há diferenças na direção do fluxo de informação quando o membro superior esquerdo for estimulado.
- A ausência de comparação da Entropia de Transferência a outras medidas usadas para estimar a conectividade entre sistemas acoplados, como a Causalidade de Granger.

No futuro, estudos mais detalhados devem ser realizados com novos protocolos de estimulação térmica e técnicas de processamento de sinais de EEG que possibilitem identificar com maior clareza a atividade cortical resultante da estimulação térmica (quente e frio) não dolorosa.

Referências Bibliográficas

AIZAWA, Y., HARADA, T., NAKATA, H., *et al.* "Assessment of brain mechanisms involved in the processes of thermal sensation, pleasantness/unpleasantness, and evaluation", **IBRO Reports**, v. 6, pp. 54–63, jun. 2019.

ALONSO, J. F., ROMERO, S., MAÑANAS, M. À., *et al.* "Serotonergic Psychedelics Temporarily Modify Information Transfer in Humans", **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 8, pp. 1-9, jun. 2015.

ALONSO, J., ROMERO, S., MAÑANAS, M., *et al.* "Acute Sleep Deprivation Induces a Local Brain Transfer Information Increase in the Frontal Cortex in a Widespread Decrease Context", **Sensors**, v. 16, n. 4, abr. 2016.

BACCALÁ, L. A., SAMESHIMA, K. "Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination", **Biological Cybernetics**, v. 84, n. 6, pp. 463–474, 11 maio 2001.

BEAR, M. F., CONNORS, B. W., PARADISO, M. A. **Neuroscience: Exploring the Brain**. 3 ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

BENHAM, C. D., GUNTHORPE, M. J., DAVIS, J. B. "TRPV channels as temperature sensors", **Cell Calcium**, v. 33, n. 5–6, pp. 479–487, maio 2003.

BOKINIEC, P., ZAMPIERI, N., LEWIN, G. R., *et al.* "The neural circuits of thermal perception", **Current Opinion in Neurobiology**, v. 52, pp. 98–106, out. 2018.

CAO, L. "Practical method for determining the minimum embedding dimension of a scalar time series", **Physica D: Nonlinear Phenomena**, v. 110, n. 1–2, pp. 43–50, dez. 1997.

CHANG, P. F., ARENDT-NIELSEN, L., CHEN, A. C. N. "Comparative cerebral responses to non-painful warm vs. cold stimuli in man: EEG power spectra and

coherence", **International Journal of Psychophysiology**, v. 55, n. 1, pp. 73–83, jan. 2005.

CHATT, A. B., KENSHALO, D. R. "Cerebral evoked responses to skin warming recorded from human scalp", **Experimental Brain Research**, v. 28, n. 5, pp. 449–455, jul. 1977.

COLLINA, D. **Quantificação de Limiares Térmicos em Fibras Finas**. Tese de D.Sc., Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2012.

DALIC, L. J., WARREN, A. E. L., YOUNG, J. C., *et al.* "Cortex leads the thalamic centromedian nucleus in generalized epileptic discharges in Lennox-Gastaut syndrome", **Epilepsia**, v. 61, n. 10, pp. 2214–2223, out. 2020.

DAUWAN, M., VAN DELLEN, E., VAN BOXTEL, L., *et al.* "EEG-directed connectivity from posterior brain regions is decreased in dementia with Lewy bodies: a comparison with Alzheimer's disease and controls", **Neurobiology of Aging**, v. 41, pp. 122–129, maio 2016.

DIMITRIADIS, S., SUN, Y., LASKARIS, N., *et al.* "Revealing Cross-Frequency Causal Interactions During a Mental Arithmetic Task Through Symbolic Transfer Entropy: A Novel Vector-Quantization Approach", **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, v. 24, n. 10, pp. 1017–1028, out. 2016.

DRONGELEN, W. van. **Signal Processing for Neuroscientists: Introduction to the Analysis of Physiological Signals**. 1 ed. [S.l.], Academic Press, 2007.

EGAN, G. F., JOHNSON, J., FARRELL, M., *et al.* "Cortical, thalamic, and hypothalamic responses to cooling and warming the skin in awake humans: A positron-emission tomography study", **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 14, pp. 5262–5267, 5 abr. 2005.

EKHLASI, A., NASRABADI, A. M., MOHAMMADI, M. R. "Direction of information flow between brain regions in ADHD and healthy children based on EEG by using

directed phase transfer entropy", **Cognitive Neurodynamics**, v. 15, n. 6, pp. 975–986, dez. 2021.

FERRARI, F. A. S. **O Estudo da Entropia de Transferência em Sistemas Dinâmicos**. Dissertação de M.Sc., Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, Paraná, 2012.

FRISTON, K. J. "Functional and Effective Connectivity: A Review", **Brain Connectivity**, v. 1, n. 1, pp. 13–36, jan. 2011.

GOMES, M. da M. "Bases fisiológicas do eletroencefalograma", **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 51, n. 1, pp. 12–17, 2015.

GÓMEZ-HERRERO, G., WU, W., RUTANEN, K., *et al.* "Assessing Coupling Dynamics from an Ensemble of Time Series", **Entropy**, v. 17, n. 4, pp. 1958–1970, 2 abr. 2015.

GRANGER, C. W. J. "Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods", **Econometrica**, v. 37, n. 3, pp. 424–438, ago. 1969.

GREENSPAN, J. D., OHARA, S., FRANASZCZUK, P., *et al.* "Cold Stimuli Evoke Potentials That Can Be Recorded Directly From Parasyllvian Cortex in Humans", **Journal of Neurophysiology**, v. 100, n. 4, pp. 2282–2286, out. 2008.

HASANZADEH, F., MOHEBBI, M., ROSTAMI, R. "Graph theory analysis of directed functional brain networks in major depressive disorder based on EEG signal", **Journal of Neural Engineering**, v. 17, n. 2, pp. 026010, 27 mar. 2020.

HENDRIKX, D., THEWISSEN, L., SMITS, A., *et al.*, "Nonlinear Transfer Entropy to Assess the Neurovascular Coupling in Premature Neonates". In: RYU, P.-D., LAMANNA, J. C., HARRISON, D. K., *et al.* (Org.), **Oxygen Transport to Tissue XLI**, Advances in Experimental Medicine and Biology. Cham, Springer International Publishing, 2020. v. 1232. pp. 11–17.

HUANG, C.-S., PAL, N. R., CHUANG, C.-H., *et al.* "Identifying changes in EEG information transfer during drowsy driving by transfer entropy", **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 9, pp. 1-12, 2015.

ITO, S., HANSEN, M. E., HEILAND, R., *et al.* "Extending Transfer Entropy Improves Identification of Effective Connectivity in a Spiking Cortical Network Model", **PLoS ONE**, v. 6, n. 11, pp. 1-13, 15 nov. 2011.

KANDEL, E. R. (Org.). **Principles of Neural Science**. 5 ed. New York, McGraw-Hill, 2013.

KRASKOV, A., STÖGBAUER, H., GRASSBERGER, P. "Estimating mutual information", **Physical Review E**, v. 69, n. 6, pp. 1-16, 23 jun. 2004.

LENT, R. **Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos Fundamentais de Neurociência**. São Paulo (SP), Atheneu, 2010.

LINDNER, M., VICENTE, R., PRIESEMANN, V., *et al.* "TRENTOOL: A Matlab open source toolbox to analyse information flow in time series data with transfer entropy", **BMC Neuroscience**, v. 12, n. 1, pp. 1-22, dez. 2011.

LV, B., SU, C., YANG, L., *et al.* "Effects of stimulus mode and ambient temperature on cerebral responses to local thermal stimulation: An EEG study", **International Journal of Psychophysiology**, v. 113, pp. 17–22, mar. 2017.

MANGALAM, M., WAGMAN, J. B. e NEWELL, K. M. "Temperature influences perception of the length of a wielded object via effortful touch", **Exp Brain Res**, vol. 236, nº 2, pp. 505–516, fev. 2018.

MOULTON, E. A., PENDSE, G., BECERRA, L. R., *et al.* "BOLD Responses in Somatosensory Cortices Better Reflect Heat Sensation than Pain", **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 17, pp. 6024–6031, 25 abr. 2012.

NOURELDINE, M. H. A. **Fundamentos de Neuroanatomia: Um Guia Clínico**. 1 ed. [S.l.], GEN Guanabara Koogan, 2019.

OLEJARCZYK, E., MARZETTI, L., PIZZELLA, V., *et al.* "Comparison of connectivity analyses for resting state EEG data", **Journal of Neural Engineering**, v. 14, n. 3, pp. 1-13, 1 jun. 2017.

PINO, F. A. "A questão da não normalidade: uma revisão", **Revista de Economia Agrícola**, n. 2, pp. 17–33, dez. 2014.

SABESAN, S., GOOD, L. B., TSAKALIS, K. S., *et al.* "Information Flow and Application to Epileptogenic Focus Localization From Intracranial EEG", **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, v. 17, n. 3, pp. 244–253, jun. 2009.

SANEI, S., CHAMBERS, J. A. **EEG Signal Processing**. 1 ed. [S.l.], Wiley-Interscience, 2013.

SANTOS, R. C. de M. **Percepção à Estimulação Elétrica Periférica em Indivíduos com Acidente Vascular Encefálico**. Dissertação de M.Sc., Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2014.

SCHEPERS, R. J., RINGKAMP, M. "Thermoreceptors and thermosensitive afferents", **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 34, n. 2, pp. 177–184, fev. 2010.

SCHREIBER, T. "Measuring Information Transfer", **Physical Review Letters**, v. 85, n. 2, pp. 461–464, 10 jul. 2000.

SILVA, A. de S. T. **ESTUDO DA CONECTIVIDADE FUNCIONAL CEREBRAL EM SINAIS DE EEG DURANTE INTERAÇÃO HUMANO ROBÔ**. Dissertação de M.Sc., Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 2016.

STANČÁK, A., POLÁČEK, H., VRÁNA, J., *et al.* "Cortical oscillatory changes during warming and heating in humans", **Neuroscience**, v. 147, n. 3, pp. 842–852, jul. 2007.

STANČÁK, A., MLYNÁŘ, J., POLÁČEK, H., *et al.* "Source imaging of the cortical 10 Hz oscillations during cooling and warming in humans", **NeuroImage**, v. 33, n. 2, pp. 660–671, nov. 2006.

STANIEK, M., LEHNERTZ, K. "Symbolic Transfer Entropy", **Physical Review Letters**, v. 100, n. 15, pp. 1-8, 14 abr. 2008.

STOELZEL, C. R., BERESHOPOVA, Y., ALONSO, J.-M., *et al.* "Axonal Conduction Delays, Brain State, and Corticogeniculate Communication", **The Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 26, pp. 6342–6358, 28 jun. 2017.

THUL, A., LECHINGER, J., DONIS, J., *et al.* "EEG entropy measures indicate decrease of cortical information processing in Disorders of Consciousness", **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 2, pp. 1419–1427, fev. 2016.

VAKORIN, V. A., KRAKOVSKA, O. A., MCINTOSH, A. R. "Confounding effects of indirect connections on causality estimation", **Journal of Neuroscience Methods**, v. 184, n. 1, pp. 152–160, out. 2009.

VICENTE, R., WIBRAL, M., LINDNER, M., *et al.* "Transfer entropy—a model-free measure of effective connectivity for the neurosciences", **Journal of Computational Neuroscience**, v. 30, n. 1, pp. 45–67, fev. 2011.

WANG, M., WANG, J., ZHOU, J., *et al.* "Identification of the epileptogenic zone of temporal lobe epilepsy from stereo-electroencephalography signals: A phase transfer entropy and graph theory approach", **NeuroImage: Clinical**, v. 16, pp. 184–195, 2017.

WANG, S., ZHANG, D., FANG, B., *et al.* "A Study on Resting EEG Effective Connectivity Difference before and after Neurofeedback for Children with ADHD", **Neuroscience**, v. 457, pp. 103–113, mar. 2021.

WIBRAL, M., PAMPU, N., PRIESEMANN, V., *et al.* "Measuring Information-Transfer Delays", **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, pp. 1-19, 28 fev. 2013.

WOLLSTADT, P., MARTÍNEZ-ZARZUELA, M., VICENTE, R., *et al.* "Efficient Transfer Entropy Analysis of Non-Stationary Neural Time Series", **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, pp. 1-22, 28 jul. 2014.

YAMASHIRO, K., INUI, K., OTSURU, N., *et al.* "Somatosensory off-response in humans: An MEG study", **NeuroImage**, v. 44, n. 4, pp. 1363–1368, 15 fev. 2009.

YU, M., HILLEBRAND, A., GOUW, A. A., *et al.* "Horizontal visibility graph transfer entropy (HVG-TE): A novel metric to characterize directed connectivity in large-scale brain networks", **NeuroImage**, v. 156, pp. 249–264, ago. 2017.

ZHANG, X. "Molecular sensors and modulators of thermoreception", **Channels**, v. 9, n. 2, pp. 73–81, 4 mar. 2015.