Potência Relativa de ritmos cerebrais relacionada a estimulação térmica ao calor e ao frio

Santos-Cuevas*, DC; Colina**, DD; Tierra-Criollo*, CJ

* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil
**Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

e-mail: dianasantosc@peb.ufrj.br

Abstract – Brain responses related to painful and non-painful thermal stimulation have been investigated through analysis of electroencephalographic rhythms (EEG). However, there is no much information about brain processes associated with non-painful thermal stimulation. The aim of this work is to study the behavior of EEG brain rhythms during non-painful cooling and warming thermal stimuli. EEG signals were acquired from ten male volunteers during warm (32 °C \rightarrow 40 °C) and cold $(32 \ ^\circ C \rightarrow 24 \ ^\circ C)$ stimulation at the right forearm through a thermode. Power spectral density (DEP) and relative power of brain rhythms did not show a difference between non-painful warm and cold stimuli.

Palavras-chave: oscilações cerebrais, estimulação térmica não dolorosa, EEG.

Introdução

As sensações térmicas não dolorosas na pele de frio ou calor são mediadas por terminações livres de fibras finas mielinizadas (A δ) e fibras finas não-mielinizadas (C), respectivamente [1]. Os estímulos não dolorosos têm uma faixa de temperatura para o calor de 30 a 45 °C e para o frio de 17 a 35 °C [2]. Por outro lado, as sensações por estímulos térmicos dolorosos são mediadas pela fibra A δ para o calor e C para o frio. Os estímulos térmicos dolorosos têm uma faixa de temperatura de calor superior a 45°C e para o frio inferior a 15°C [2].

A avaliação destas fibras é importante no diagnóstico das neuropatias periféricas, como as relacionadas com hanseníase, diabetes, síndrome da imunodeficiência adquirida, entre outras [3]. A identificação da resposta cerebral ao estímulo destas fibras ainda é um desafio.

A resposta cerebral relacionada a estimulação térmica tem sido investigada utilizando sinais de eletroencefalografia (EEG) em diferentes estudos [4-13;15-16] ou imagens de ressonância magnética funcional (fMRI) [17]. Estudos usando sinais de EEG se têm focado na análise do comportamento dos ritmos cerebrais durante diferentes tipos de estimulação térmica.

Estudos que aplicaram estimulação térmica dolorosa com água fria [4,5] e pressão com gelo [6] encontraram uma diminuição na potência do ritmo alfa e aumento no ritmo beta do EEG. Comportamento similar destes ritmos foi encontrado por contato térmico de calor doloroso na pele (peltier - *thermode*) [7,8,9]. Por outro lado, com estímulo doloroso de calor utilizando Laser [10] observou-se um incremento do ritmo gama.

Durante estimulação térmica não dolorosa, tem sido identificada somente uma diminuição significativa no ritmo teta na região frontal durante o frio em relação ao calor [11]. Estímulos térmicos com temperaturas de 38, 40, 42 e 44°C (por imersão em água e termostato metálico) têm mostrado um aumento da potência relativa no ritmo alfa nas regiões frontal, parietal e central ipsilaterais ao local do estímulo [12].

A informação sobre o processamento cerebral de estímulos térmicos não dolorosos é escassa, existindo pouco consenso sobre o comportamento dos correspondentes ritmos cerebrais nos sinais de EEG.

O objetivo do presente estudo foi investigar o comportamento dos ritmos cerebrais no EEG durante estimulações térmicas não dolorosas de frio e calor aplicadas por meio de *thermode*.

Materiais e métodos

Sinais de EEG foram registrados, de acordo com o protocolo aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas UFMG (CAAE-0450.0.203.000-11) [13]. Os sinais de EEG foram analisados na Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Participantes: a amostra de estudo foi constituída de 10 indivíduos saudáveis, destros, do sexo masculino, com idade de 21-50 anos de idade (32,3±11,4 anos). Os critérios de inclusão foram: não apresentar alterações cognitivas; não ter história prévia de lesão neurológica central ou periférica; não estar em uso de medicamentos que influenciem sobre a velocidade de condução

nervosa e não exercer atividade ocupacional em ambientes com temperaturas extremas. Todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido de acordo com a aprovação do Comitê de Ética.

Procedimento experimental: o indivíduo foi posicionado em uma poltrona, com o membro superior direito apoiado sobre o braço da poltrona, O sujeito foi orientado a se manter relaxado, de olhos abertos e com a fixação do olhar em um ponto marcado na parede a sua frente (Figura 1.a). Posteriormente, determinaram-se os limiares de temperatura de frio e calor, partindo sempre da temperatura basal de 32°C e não ultrapassando os limites de 24°C e 40°. A Figura 1.b mostra os limiares foram reportados em um estudo prévio dos autores [13].

Aquisição de dados: Os sinais de EEG foram adquiridos durante a sequência de estimulação térmica mostrada na (Figura 1.c), onde: Tr1 é um aquecimento moderado na faixa ($32^{\circ}C \rightarrow 40^{\circ}C$); Tr2 resfriamento ($40^{\circ}C \rightarrow 32^{\circ}C$); Tr3 intervalo interestímulo temperatura basal ($32^{\circ}C$); Tr4 resfriamento ($32^{\circ}C \rightarrow 24^{\circ}C$); Tr5 aquecimento até o valor basal ($24^{\circ}C \rightarrow 32^{\circ}C$); Tr6 intervalo temperatura basal. Todos os segmentos Tr tiveram uma duração de aproximadamente 5s e a sequência completa, denominada de época, teve uma duração aproximada de 30s. O número de estímulos foi de aproximadamente 140 e aplicaram-se intervalos de descanso de 3 minutos a cada 15 min.



Figura 1. a) posicionamento do voluntário antes de começar as coletas; b) limiares de frio e calor para cada voluntário; c) ciclo de estimulação (linhas amarelas limiares de calor e frio); d) posicionamento dos 17 eletrodos

O estímulo térmico foi gerado pelo sistema baseado em Peltier (*thermode*) desenvolvido em [13]. Os sinais de EEG foram registrados pelo equipamento BrainNet BNT-36 (EMSA – Rio de Janeiro), com filtro passa-alta de 0,1 Hz e passabaixa de 100 Hz, frequência de amostragem de 300 Hz e filtro notch de 60 Hz. Os eletrodos para o registro do sinal de EEG foram posicionados de acordo com o sistema internacional 10-20 (Figura 1.d). A referência foi biauricular e o eletrodo terra foi posicionado na testa. Os instantes de estimulação térmica foram sincronizados com o registro do EEG durante toda a coleta.

Processamento dos sinais de EEG: Os sinais de EEG foram filtrados (direta e inversamente) com a faixa passante de 1 a 45 Hz, utilizando-se o filtro Butterworth de quarta ordem. As épocas do sinal EEG passaram por uma etapa de rejeição de artefatos, através da comparação da amplitude do sinal EEG com um limiar escolhido por inspeção visual.

Uma primeira análise utilizou os sinais de EEG dos "Trecho Calor" e "Trecho Frio" mostrados na Figura 1.c, que correspondem a temperaturas maiores ao limiar ao calor e inferiores ao limiar ao frio, respectivamente. A densidade espectral de potência (DEP), com o periodograma de Bartlett [14], foi obtida para cada "Trecho" conforme a equação:

$$\hat{P}_B(f) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^{M} \tilde{P}_{xx}^{(m)}(f) \quad (1)$$

Onde *M* (aproximadamente 90, após rejeição de artefatos) é o número total de estímulos (janelas) e $\tilde{P}_{xx}^{(m)}(f)$ é o espectro estimado da *m*-ésima janela. O tamanho da janela depende dos limiares de cada indivíduo, sendo aproximadamente de 6 s (número de amostras 1800).

Numa segunda análise aplicou-se o filtro de Butterworth (supracitado) nas seguintes faixas de frequência: delta (1 - 4 Hz); teta (4 - 8 Hz); alfa (8 - 13 Hz); beta (13 - 25 Hz) e gama (25-45Hz). Posteriormente, foi calculada a potência no domínio temporal para os trechos "Trecho Calor", linha base (Tr3) e "Trecho Frio". A razão entre a potência obtida em cada banda e a potência na banda de 1 a 45Hz é denominada neste estudo como potência relativa.

A análise estatística foi realizada em cada banda de frequência e cada derivação de EEG por meio do software R. O teste estatístico de Friedman foi aplicado para inferir sobre a diferença na potência relativa para o "Trecho Calor", Tr3 e "Trecho Frio" (nível de significância α =0,05). O teste *post hoc* de Nemenyi foi utilizado para realizar comparações entre dois grupos.

Resultados

A DEP para o frio e calor, do voluntário #1 (Figura 2.a), mostrou um pico no ritmo alfa em todas as derivações. A amplitude dos picos foi maior nas derivações P4, Pz, C4 e P3. As derivações frontais F7, Fz, F8 e F4 apresentaram um pico maior na faixa de frequências delta. As curvas da DEP nas dezessete derivações mostraram que não há diferença entre os estímulos de frio e calor. Resultados similares foram observados em todos os voluntários.

Na Figura 2.b, apresentam-se os mapas topográficos da potência relativa dos sinais de EEG nas cinco bandas de frequências para os "Trecho Calor", linha base e "Trecho Frio". A potência relativa do sinal de EEG nos 5 ritmos não apresentaram diferença significativa (p>0,05) entre o frio e calor (teste *post hoc*). Entretanto, quando comparados cada um desses trechos com a linha-base, observou-se diferença (p<0,05, teste *post hoc*) na potência relativa em diversas bandas e derivações.



Figura 2. a) Densidade Espectral de Potência (DEP) para as 17 derivações EEG, voluntário #1. b) Mapas topográficos (grand average) da potência relativa em 5 bandas de frequência correspondentes a trechos de estimulação de (calor, linha base e frio).

Na banda delta observou-se uma diminuição da potência relativa em quase todas as derivações, com exceção das derivações F7, Cz e P3, onde se obteve um incremento. Estas diferenças mostraram-se significativas (p<0,05), exceto em T4, P4 e Cz (p>0,05). A potência relativa na banda teta diminuiu significativamente (p<0,05) em quase todas as derivações, exceto em Cz, F3 e F4 onde se observou incremento. A banda alfa mostrou diminuição na potência relativa para quase todas as derivações, exceto nas derivações O1, O2, Pz e C4 onde obteve-se um incremento. Nesta banda, houve diferença significativa (p<0,05) nas derivações T3, T5, P3, C3, P4 e Cz. Na banda beta existiu um aumento significativo (p<0,05) da potência relativa nas derivações T5, F3, T4, C4, P4, O2, Fz e Pz. Um aumento significativo da potência relativa na banda Gama foi verificado em quase todas as derivações, exceto nas derivações T3, P3, T4, O2 e Pz onde se obteve uma diminuição (p>0.05).

Discussão

Este estudo analisou o comportamento dos ritmos cerebrais no EEG durante estimulação térmica não dolorosa de frio e calor aplicados por meio de um *thermode*. Não houve diferença na potência relativa entre frio e calor em nenhum dos

ritmos investigados. Resultado similar foi encontrado em [13]. Por outro lado, em [11] relataram uma diminuição significativa (p<0,05) do ritmo teta na região frontal durante o frio. Em outro estudo [12], encontrou-se maior porcentagem de potência relativa na banda delta para o calor nas regiões temporais e parietais contralaterais.

A diferença entre os achados no presente trabalho e os estudos supracitados pode ser em parte pelas diferentes metodologias utilizadas, como: estímulo aplicado (imersão em agua, termostato metálico, *thermode*); faixa de temperaturas utilizadas.

Estudos anteriores observaram uma diminuição no ritmo delta da potência relativa, em relação à linha de base durante estimulação térmica (frio e calor) [11,12]. Resultado similar se obteve no presente estudo para quase todas as derivações exceto Cz e P3, onde se obteve um incremento da potência relativa. Não há consenso na literatura sobre o comportamento da potência relativa nos ritmos teta e alfa. Observou-se uma diminuição do ritmo teta em particular na região posterior do córtex [11]. Outro estudo encontrou aumento no ritmo teta nas regiões frontal e temporal contralateral [12]. No presente estudo a potência relativa do ritmo teta aumentou bilateralmente na região frontal semelhante a [12].

Estudo de estimulação térmica com dor ao frio [4] também encontrou aumento da potência teta na região frontal. No ritmo alfa observou-se uma diminuiução em quase todas as derivações exceto em T3, Pz, O1 e O2. Reduções da potência na banda alfa também foram observadas em estudos anteriores sobre estimulação térmica dolorosa [5,6,7,8,9,10,15,16] e estimulação térmica não dolorosa [11]. Enquanto [12] encontrou aumento da potência no ritmo alfa na estimulação térmica não dolorosa e [4] obteve aumento no ritmo alfa na estimulação térmica dolorosa com frio. O ritmo gama incrementou a sua potência relativa na região prefrontal do lado contralateral do estimulo térmico neste estudo. Resultado similar foi reportado por [10] com estimulação térmica dolorosa de calor.

Conclusão

Neste trabalho não se observou diferenca entre estímulos térmicos não dolorosos de frio e calor utilizando a potência relativa dos sinais de EEG. Além disso, existe pouco consenso sobre o comportamento dos correspondentes ritmos cerebrais na literatura. A falta de repostas consistentes em parte pode ser em consequência dos diferentes métodos utilizados na aplicação dos estímulos térmicos, que não permitem um controle experimental suficientemente uniformizado. Além disso, outras técnicas de processamento de sinais de EEG, além da potência, podem ser exploradas. Assim, será necessário realizar outros estudos considerando estimulação térmica, além de explorar outras técnicas de análise do sinal de EEG como: sincronização e dessincronização relacionada a evento, fluxo de informação e entropia. Que permita identificar com maior claridade como o cérebro reage a estímulos termicos quentes e frios não dolorosos.

Agradecimentos

Agradecimentos aos órgãos de fomento CAPES e FINEP pelo apoio financeiro

Bibliografia

[1] Gardner E.P, et al. Principles of Neural Science. 4th.ed. New York: McGraw-Hill Medical, p. 441-443, 2000.

[2] Greenstein B, Greenstein A. Color Atlas of Neuroscience: Neuroanatomy and Neurophysiology. 1.ed. New York: Thieme, 2000. [3] Santiago S .Neurophysiological studies of thin myelinated (A delta) and unmyelinated (C) fibers: application to peripheral neuropathies. Neurophysiol Clin, v. 30, p. 27-42, 2000.

[4] Backonja M, et al. Tonic changes in alpha power during immersion of the hand in cold water. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 79:192– 203. 1991

[5] Chen ACN, Rappelsberger P .Brain and human pain: Topographic EEG amplitude and coherence mapping. Brain Topogr 7:129–140. 1994

[6] Peng et al. Dynamic changes and spatial correlation of EEG activites during cold pressor test in man. Brain research Bulletin, 57, 5 667-675. 2002

[7] Huber et al. EEG responses to tonic heat pain.published online, research articles.2006

[8] Peng W, et al. Changes of spontaneous oscillatory activity to tonic heat pain. PLoS One 9:e91052. 2014

[9] Zhang, et al. Spectral and spatial changes of brain rhythmic activity in response to the sustained thermal pain stimulation. Human Brain Mapping 37:2976-2991 .2016

[10] Schulz et al. Prefrontal gamma oscillations encode tonic pain in humans. Cereb Cortex 25:4407–4414. 2015

[11] Chang PF, et al. Comparative cerebral responses to non-painful warm vs cold stimuli in man: EEG power spectra and coherence. Internacional Journal of Psychophysiology,73-83 2005

[12] Bin L.V et al Effects of stimulus mode and ambient temperature on cerebral responses to local thermal stimulation: An EEG study. International Jornal of Phychophysiology. 113 17-22. 2017

[13] Collina DD. Quantificação de limiares térmicos em fibras finas 2012. Tese (Doutorado). Universidade Federal do Minas Gerais, Belo Horizonte MG.

[14] Marple SL. Digital spectral analysis with applications. Prentice-Hall, Inc.Englewood Cliffs, New Jersey, 1987.

[15] Ferracuti S, et al. Quantitative EEG modifications during the cold water pressor test: Hemispheric and hand differences. Int J Psychophysiol. 17:261–268, 1994

[16] Nir R, et al. Tonic pain and continuous EEG: prediction of subjective pain perception by alph-1 power during stimulation and at rest. Clinical Neurophysyology 123,605-612.2012

[17] Wager TD.et al. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. N Engl J Med 368:1388-1397