

Aplicação da Entropia de Transferência a Sinais EEG Durante Estimulação Térmica não Dolorosa

Márcia Ramos da Silva do Nascimento
Programa de Engenharia Biomédica
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro, Brasil
ORCID: 0000-0002-1792-5355

Carlos Julio Tierra-Criollo
Programa de Engenharia Biomédica
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro, Brasil
ORCID: 0000-0003-4880-9186

Diana Carolina Santos Cuevas
Programa de Engenharia Biomédica
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro, Brasil
ORCID: 0000-0002-3630-9187

Maurício Cagy
Programa de Engenharia Biomédica
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro, Brasil
ORCID: 0000-0002-6488-842X

Resumo— 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 maior transferência de informação nos pares do hemisfério esquerdo (região contralateral) que no direito, apresentando diferença significativa entre Cz-C3 e Cz-C4 ($p=0,0202$) e robustez da entropia de transferência para identificar a direção do fluxo de informação.

Palavras-chave — Estimulação térmica, conectividade efetiva, entropia de transferência, EEG.

I. 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 [1][2]. 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 [2].

As publicações que investigam a atividade elétrica cortical têm utilizado estimulação térmica intensa (dolorosa ou próxima ao limiar de dor) e taxas de variação de temperatura elevadas [3][4]. A atividade cerebral eletroencefalográfica (EEG) em resposta à estimulação térmica não dolorosa tem sido pouco investigada.

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 CE refere-se especificamente à influência que um sistema neural exerce sobre outro, seja em um nível sináptico ou populacional. Ela é dinâmica (dependente da atividade) e depende de um modelo de interação ou acoplamento [5][6].

Na última década, muitos estudos tentaram elucidar os mecanismos de nível de rede das funções cerebrais usando medidas de conectividade [7][8]. O eletroencefalograma (EEG) é um dos sinais mais utilizados para a mensuração destes parâmetros [6]. O EEG mede diretamente a atividade neuronal e tem boa resolução temporal. 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 [6] [9], pelo qual sensores vizinhos captam um certo nível de atividade neuronal em comum (originárias de fontes próximas). Assim, 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 [7][9][10].

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 [8][9][10], o que possibilita a detecção de algumas interações não lineares desconhecidas. A TE tem capacidade de lidar com uma variedade de atrasos de interação e apresenta robustez contra “conversas cruzadas” lineares [9].

O objetivo deste estudo é analisar os níveis de integração de diferentes regiões encefálicas (conectividade cerebral) por meio do estudo dos sinais de EEG durante estimulação somatossensitiva térmica, de frio e calor, não dolorosa usando a Entropia de Transferência (TE), tendo como hipótese que a variação de temperatura altera o fluxo de informação no córtex somatossensorial.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

A. Participantes e Aquisição do EEG

A amostra do estudo foi constituída de 10 indivíduos saudáveis, destros, do sexo masculino, com idade de 21 a 50 anos (média de 32,3 e desvio-padrão de 11,4 anos). 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 a velocidade de condução nervosa ou 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 em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE - 0450.0.203.000-11).

Os sinais de EEG foram registrados pelo equipamento BrainNet BNT-36 (EMSA – Rio de Janeiro), com filtro passaltas de 0,1 Hz e passa-baixas de 100 Hz, frequência de amostragem de 300 Hz e filtro notch de 60 Hz. Os eletrodos foram posicionados no couro cabeludo segundo o sistema internacional 10-20, utilizando-se de uma touca de tecido elástico (MedCap, do fabricante SPES Médica - Itália), específico para a realização de EEG. A referência foi biauricular e o eletrodo terra foi posicionado na testa. Também foi coletado o eletro-oculograma (EOG) para possível remoção de artefato.

O equipamento utilizado para a estimulação térmica foi o bioestimulador térmico [3]. Ele é um sistema computadorizado cuja principal função é o controle de temperatura da superfície de estimulação térmica, cujo elemento estimulador é um módulo de Peltier (*thermode*).

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.

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.

Foram determinados os limiares de percepção ao calor e ao frio utilizando o instrumento virtual do método dos limites no Bioestimulador [3]. O limiar foi obtido pela percepção do voluntário ao estímulo, por meio do pressionamento de um botão. Foram aplicados 10 estímulos para a determinação de cada limiar em cada voluntário, e cada limiar foi calculado pela média aritmética. Durante esta etapa, os sinais EEG não foram registrados.

B. Procedimento 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.

O indivíduo foi posicionado em uma poltrona confortável, em um ambiente tranquilo, com temperatura controlada ($25 \pm$

1°C), iluminação reduzida, com o membro superior direito apoiado confortavelmente sobre o braço da poltrona orientado a se manter relaxado, de olhos abertos e com a fixação do olhar em um ponto marcado na parede à sua frente. Para o registro do sinal de EEG durante estimulação térmica, o estímulo foi aplicado no terço proximal da região interna do antebraço direito do voluntário com os seguintes parâmetros: 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 (Fig. 1): 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).

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.

C. Transferência de Informação por TE

A entropia de transferência (TE) é uma medida teórica da informação proposta por Schreiber [11] 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 [11] propôs uma medida de causalidade para calcular o desvio da condição generalizada de Markov:

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

onde $x_n^{(k)} = (x_n, x_{n-1}, \dots, x_{n-k})$, $y_n^{(l)} = (y_n, y_{n-1}, \dots, y_{n-l})$, k e l são as ordens (memória) dos processos de Markov X e Y respectivamente. Observe que (1) 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 [11] usa a entropia de Kullback entre as duas distribuições de probabilidade em cada lado de (1) para definir a entropia de transferência de X a Y como:

$$T_{(X \rightarrow Y)} = \sum p(Y_{n+1}|y_n^{(l)}, x_n^{(k)}) \log \left(\frac{p(Y_{n+1}|y_n^{(l)}, x_n^{(k)})}{p(y_{n+1}|y_n^{(l)})} \right) \quad (2)$$

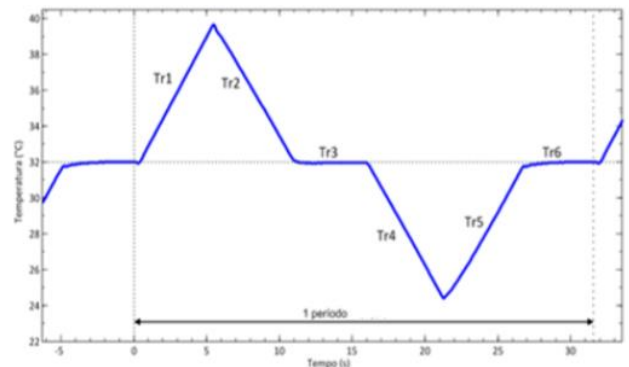


Fig. 1. Etapas da estimulação térmica.

A Equação (2) pode ser reescrita em termos de entropia diferencial, como a seguir:

$$T_{(X \rightarrow Y)} = H(y_n^{(l)}, x_n^{(k)}) - H(y_{n+1}, y_n^{(l)}, x_n^{(k)}) + H(y_{n+1}, y_n^{(l)}) - H(y_n^{(l)}) \quad (3)$$

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: $T_{(X \rightarrow Y)} = T_{(Y \rightarrow X)} = 0$ [8].

O cálculo da TE foi realizado por TIM (versão 1.2.0) [12], que é uma biblioteca C++ de código aberto para a estimativa eficiente de medidas teóricas de informações a partir de séries de tempo com valor contínuo em dimensões arbitrárias que tem uma interface Matlab. TIM propõe o uso de um conjunto de estimadores de combinações de entropia. Dentre eles, o estimador para cálculo de entropia de transferência,

$$T_{y \rightarrow x} = -H_{WXY} + H_{WX} + H_{XY} - H_X, \quad (4)$$

onde a variável aleatória $W = X_+ = x_{(n+1)}$ (o futuro de X) e, consequentemente, H_{WX} é a entropia diferencial de Shannon de $p(x_{(n+1)}, x_n)$.

Os valores de TE foram estimados pela abordagem dos k -vizinhos mais próximos, com $k=4$ como sugerido por Kraskov [13]. O atraso de incorporação (τ) foi determinado como o tempo de decaimento da função de autocorrelação [9][14], e a dimensão (d) foi determinada como descrito por Vicent et. al [10]. Como os atrasos na condução axonal entre áreas do cérebro têm variações, podendo chegar a dezenas de milissegundos [15], 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).

D. Sinais EEG de Interesse

No cérebro, as redes neurais ativadas por estímulos térmicos incluem o córtex sensorio-motor primário bilateral, cíngulo anterior, córtex frontal contralateral, núcleo lentiforme, córtex posterior da ínsula, tálamo ipsilateral, cerebelo, córtex pré-frontal e córtex anterior da ínsula [4]. Para reduzir a complexidade computacional, neste trabalho, foram escolhidas 5 derivações que são mais próximas das regiões mencionadas acima (C3, Cz, C4, P3, Pz e P4). Foram selecionados os segmentos Tr1 (aquecimento moderado na faixa de $32^\circ\text{C} \rightarrow 40^\circ\text{C}$) e Tr4 (resfriamento na faixa de $32^\circ\text{C} \rightarrow 24^\circ\text{C}$) de 80 épocas de cada voluntário. Cada trecho (Tr) teve uma duração de aproximadamente 5 s ou 1500 amostras.

E. Análise Estatística

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). 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: $Cz \rightarrow C3 - C3 \rightarrow Cz$) de cada voluntário. Foram usados teste Friedman e ANOVA bidirecional (com correção Turkey-Kramer e nível de significância $\alpha = 0,05$) para investigar a diferença entre os pares de derivações dos hemisférios esquerdo e direito, entre os pares intra-hemisféricos esquerdo e entre calor e frio.

III. RESULTADOS

Foram selecionados os seguintes pares de derivações: Cz-C3, Cz-C4, Cz-P3, Cz-P4, Pz-C3, Pz-C4, Pz-P3, Pz-P4, C3-C3 e C4-P4. A Fig. 2 e a Fig. 3 mostram as médias das estimativas de TE do grupo de pares selecionados dos

voluntários. A Fig. 4 e a Fig. 5 apresentam a direção do fluxo de transferência de informações para o aquecimento e resfriamento, respectivamente.

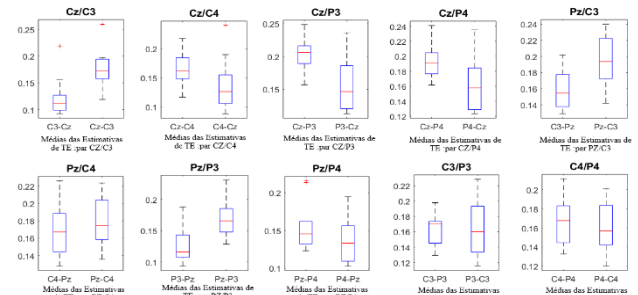


Fig. 2. Médias das estimativas de TE dos 10 voluntários (aquecimento).

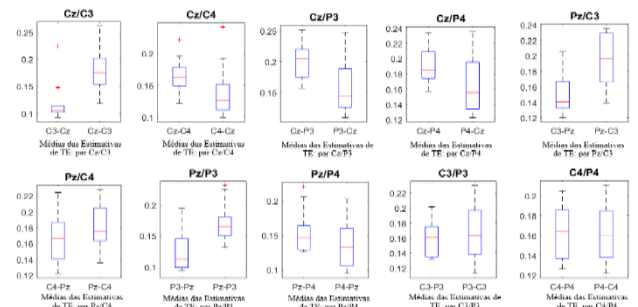


Fig. 3. Médias das estimativas de TE dos 10 voluntários (resfriamento).

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

Uma observação interessante é que 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, Pz-P3 e Pz-C4 (Tabela 1).

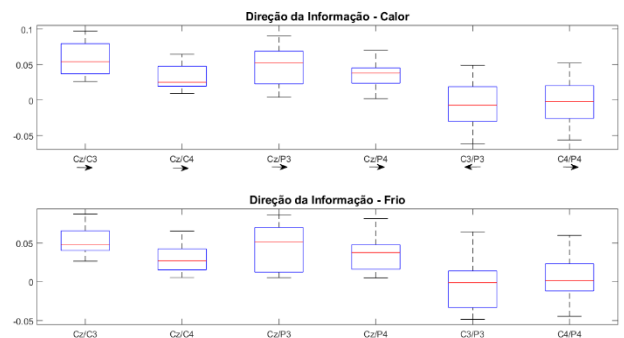


Fig. 4. Direção da Informação.

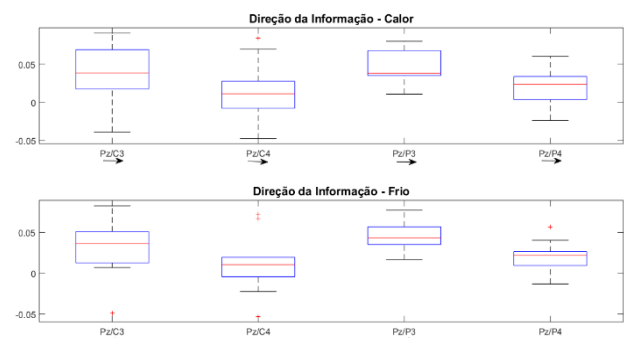


Fig. 5. Direção da Informação.

TABELA I. RESULTADOS DA ANOVA - VALOR P

H. Direito	Hemisfério Esquerdo			
	Cz-C3	Cz-P3	Pz-C3	Pz-P3
Cz-C4	0,0202 ^a	0,4213	0,9964	0,7256
Cz-P4	0,1482	0,5673	1	0,9781
Pz-C4	< 0,001	0,0014	0,0953	0,0080
Pz-P4	0,0021	0,0254	0,3518	0,0724

^a A cor de fundo azul indica que o valor p é 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 Cz-P3 (Tabela 2).

TABELA II. RESULTADOS DA ANOVA

Pares do H. Esquerdo	Valor p
Cz-C3 / C3-P3	< 0,001 ^b
Cz-P3 / C3-P3	< 0,001
Pz-C3 / C3-P3	< 0,001
Pz-P3 / C3-P3	< 0,001
Cz-C3 / Cz-P3	0,9694
Cz-C3 / Pz-C3	0,3313
Cz-C3 / Pz-P3	0,8341
Cz-P3 / Pz-C3	0,7189
Cz-P3 / Pz-P3	0,9938
Pz-C3 / Pz-P3	0,9161

^b A cor de fundo azul indica que o valor p é menor que 0,05.

IV. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos com a análise do padrão de transferência de informações na atividade elétrica cortical durante a estimulação térmica não dolorosa sugerem que:

- A ausência de diferenças significativas entre os valores das estimativas de TE durante a estimulação fria e quente podem indicar que a direção do fluxo de informações é semelhante para calor e frio. Já que redes neurais semelhantes podem processar entradas sensoriais somáticas quentes e fria [4].
- O fluxo de informação tem C3 como principal destino durante os estímulos de calor e de frio.
- 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, como esperado [15].
- 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. 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 [16] [17] [18].

Alguns estudos que analisaram a potência relativa e a coerência durante a estimulação térmica não dolorosa não

encontraram diferença significativa entre frio e calor em qualquer banda de frequência e em nenhum dos ritmos investigados [3] [4]. 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.

Este estudo evidenciou maior atividade na região central (córtex somatossensorial parietal). Estudos usando tomografia por emissão de pósitrons (PET) evidenciaram que o córtex somatossensorial primário foi ativado tanto pelo resfriamento quanto pelo aquecimento (não doloroso) e, ao comparar essas duas condições com o estado termoneuro, identificaram regiões (no córtex somatossensorial parietal) ativadas semelhantes para resfriamento e aquecimento [16]. 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.

A transferência de informação foi maior nos pares do hemisfério esquerdo sugerindo maior atividade do córtex somatossensorial contralateral. Estes resultados corroboram os estudos de [15], que registraram os potenciais evocados pelo aquecimento da região palmar esquerda e a amplitude da resposta foi maior na derivação C4 (contralateral), e os estudos de [4], 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.

V. CONCLUSÃO

Os resultados da análise da estimativa de TE durante a estimulação térmica não dolorosa evidenciou as alterações de fluxo de informação na região central contralateral ao estímulo aplicado, confirmando, portanto, a hipótese inicial do presente estudo.

A semelhança na resposta cortical observada nas etapas correspondentes aos intervalos Tr1 (aquecimento) e Tr4 (resfriamento) podem sugerir 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.

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.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à CAPES, ao CNPq e à FINEP pelo apoio financeiro, e a Denny Collina pela aquisição dos sinais.

REFERÊNCIAS

- [1] C. D. Benham, M. J. Gunthorpe, e J. B. Davis, "TRPV channels as temperature sensors", *Cell Calcium*, vol. 33, no 5–6, p. 479–487, maio 2003, doi: 10.1016/S0143-4160(03)00063-0.
- [2] R. J. Schepers e M. Ringkamp, "Thermoreceptors and thermosensitive afferents", *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 34, nº 2, p. 177–184, fev. 2010, doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.003.
- [3] D. D. Collina, "Quantificação de limiares térmicos em fibras finas", Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2012. [Online]. Disponível em: <https://www.ppgee.ufmg.br/defesas/240D.PDF>
- [4] P. F. Chang, L. Arendt-Nielsen, e A. C. N. Chen, "Comparative cerebral responses to non-painful warm vs. cold stimuli in man: EEG power spectra and coherence", *International Journal of Psychophysiology*, vol. 55, nº 1, p. 73–83, jan. 2005, doi: 10.1016/j.ijpsycho.2004.06.006.

- [5] K. J. Friston, “Functional and Effective Connectivity: A Review”, *Brain Connectivity*, vol. 1, n° 1, p. 13–36, jan. 2011, doi: 10.1089/brain.2011.0008.
- [6] A. de S. T. Silva, “Estudo da conectividade funcional cerebral em sinais de eeg durante interação humano robô”, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 2016.
- [7] S. Ito, M. E. Hansen, R. Heiland, A. Lumsdaine, A. M. Litke, e J. M. Beggs, “Extending Transfer Entropy Improves Identification of Effective Connectivity in a Spiking Cortical Network Model”, *PLoS ONE*, vol. 6, n° 11, p. e27431, nov. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0027431.
- [8] C.-S. Huang, N. R. Pal, C.-H. Chuang, e C.-T. Lin, “Identifying changes in EEG information transfer during drowsy driving by transfer entropy”, *Front Hum Neurosci*, vol. 9, p. 570, 2015, doi: 10.3389/fnhum.2015.00570.
- [9] M. Yu, A. Hillebrand, A. A. Gouw, e C. J. Stam, “Horizontal visibility graph transfer entropy (HVG-TE): A novel metric to characterize directed connectivity in large-scale brain networks”, *NeuroImage*, vol. 156, p. 249–264, ago. 2017, doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.05.047.
- [10] R. Vicente, M. Wibral, M. Lindner, e G. Pipa, “Transfer entropy—a model-free measure of effective connectivity for the neurosciences”, *J Comput Neurosci*, vol. 30, n° 1, p. 45–67, fev. 2011, doi: 10.1007/s10827-010-0262-3.
- [11] T. Schreiber, “Measuring Information Transfer”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 85, n° 2, p. 461–464, jul. 2000, doi: 10.1103/PhysRevLett.85.461.
- [12] G. Gómez-Herrero, W. Wu, K. Rütanen, M. Soriano, G. Pipa, e R. Vicente, “Assessing Coupling Dynamics from an Ensemble of Time Series”, *Entropy*, vol. 17, n° 4, p. 1958–1970, abr. 2015, doi: 10.3390/e17041958.
- [13] A. Kraskov, H. Stögbauer, e P. Grassberger, “Estimating mutual information”, *Phys. Rev. E*, vol. 69, n° 6, p. 066138, jun. 2004, doi: 10.1103/PhysRevE.69.066138.
- [14] L. Cao, “Practical method for determining the minimum embedding dimension of a scalar time series”, *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 110, n° 1–2, p. 43–50, dez. 1997, doi: 10.1016/S0167-2789(97)00118-8.
- [15] A. B. Chatt e D. R. Kenshalo, “Cerebral evoked responses to skin warming recorded from human scalp”, *Exp Brain Res*, vol. 28, n° 5, jul. 1977, doi: 10.1007/BF00236469.
- [16] G. F. Egan 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*, vol. 102, n° 14, p. 5262–5267, abr. 2005, doi: 10.1073/pnas.0409753102.
- [17] P. Bokinić, N. Zampieri, G. R. Lewin, e J. F. Poulet, “The neural circuits of thermal perception”, *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 52, p. 98–106, out. 2018, doi: 10.1016/j.conb.2018.04.006.
- [18] Y. Aizawa, T. Harada, H. Nakata, M. Tsunakawa, N. Sadato, e K. Nagashima, “Assessment of brain mechanisms involved in the processes of thermal sensation, pleasantness/unpleasantness, and evaluation”, *IBRO Reports*, vol. 6, p. 54–63, jun. 2019, doi: 10.1016/j.ibror.2019.01.003.