

UFBA

Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Ciências da Saúde

Thaise G. L. de O. Toutain

PROCESSOS INTERATIVOS  
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO • ICS • UFBA



**Avaliação da Estabilidade  
Cerebral e Conexões Intra e  
Inter-hemisféricas na Modulação  
Afetiva da Dor**

Salvador  
2019



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS  
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**

**THAISE GRAZIELE L. DE O. TOUTAIN**

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE CEREBRAL E CONEXÕES INTRA  
E INTER-HEMISFÉRICAS NA MODULAÇÃO AFETIVA DA DOR**

Salvador

2019

**THAISE G. L. DE O. TOUTAIN**

**Avaliação da Estabilidade Cerebral e Conexões Intra e Inter-hemisféricas  
na Modulação Afetiva da Dor**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

**Orientador:** Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena  
**Coorientador:** Prof. Dr. Raphael Silva do Rosário

Salvador

2019

Ficha catalográfica: Keite Birne de Lira CRB-5/1953

Toutain, Thaise Graziele L. de Oliveira.

Avaliação da estabilidade cerebral e conexões intra e inter-hemisféricas na modulação afetiva da dor./ [Manuscrito]. - Salvador, 2019.

131f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena.

Co-orientador: Prof. Dr. Raphael Silva do Rosário.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. Salvador, 2019.

1. Dor. 2. Emoção. 3. Modulação Afetiva da Dor. 4. Redes Funcionais Cerebrais. 5. TVG. 6. Assimetria Funcional Cerebral. 7. Estabilidade Cerebral. I. Sena, Eduardo Pondé de. II. Rosário, Raphael Silva do. III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós- graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas IV. Título

CDD – 616.047 2 21. ed.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



TERMO DE APROVAÇÃO

DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO

THAISE GRAZIELE LIMA DE OLIVEIRA TOUTAIN

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE CEREBRAL E CONEXÕES INTRA E INTER-HEMISFÉRICAS NA  
MODULAÇÃO AFETIVA DA DOR  
Salvador, Bahia, 13 de dezembro de 2019

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROFA. DRA. SUZANA BRAGA DE OLIVEIRA – Universidade Federal da Bahia -

PROF. DR. MURILO MARCHIORO – Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. RAPHAEL SILVA DO ROSARIO Universidade Federal da Bahia

## AGRADECIMENTOS

À *Grande Mãe*, por sempre estar presente e nunca me deixar desistir;

À *Toda Espiritualidade* presente e atuante em minha vida;

À *José Garcia V. Miranda*, por todo apoio desde o início;

Ao Prof. *Eduardo Pondé*, pela confiança e carinho;

À *Raphael Rosário* por aceitar ser meu coorientador com carinho;

À *Guzmán* por ter confiado os dados do seu doutorado para meu mestrado e *Miguel Muñoz*,  
seu orientador, por toda ajuda;

À *Caprice Lima* pelo seu apoio nos momentos mais difíceis dessa caminhada;

A *Meus Pais*, por todo apoio e toda segurança que foram essenciais nesta jornada;

À *Caprison*, meu chinchila, que conseguia me desconectar quando eu mais precisava e que  
partiu para a terra da juventude durante minha caminhada no mestrado;

À *Yule e Osiris*, meus amores mais profundos, gratidão pelos miados, ronronadas e pedidos  
de carinho e afeto, principalmente quando mais estressada eu estava. Sem vocês durante  
estes anos, não sei o que seria de mim, literalmente;

Ao *IAKEE* pelo apoio psicológico, espiritual e pelas amizades firmadas;

Aos professores *Murilo Marchioro* e *Suzana Braga* pelo carinho e sugestões para melhoria  
do trabalho;

Ao Programa de Pós-Graduação **PIOS**;

À **CAPES** pela concessão da bolsa de mestrado.

*“...Lembre-se de que a mente, não pode sofrer nenhuma dor, a menos que aceite a sugestão de dor.”*

*“Ordene a consciência que continue firme na fé. O Eu não pode ser contaminado pela doença. Enfermidades físicas chegam até você pela lei dos hábitos de doença autocriados, alojados na mente subconsciente. Essas manifestações cármicas não podem negar a eficácia e o poder dinâmico da fé.”*

Paramahansa Yogananda, Viva sem Medo,  
*Self-Realization Fellowship*, p.p. 38; 64, 2012.

TOUTAIN, Thaise G. L. de O. Avaliação da Estabilidade Cerebral e Conexões Intra e Inter-hemisféricas na Modulação Afetiva da Dor. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.

## RESUMO

**Introdução:** As emoções são experiências mentais da mesma classe das sensações, desejos ou crença. A dor é uma experiência desagradável causada por doenças, lesões ou questões emocionais. A dor também é uma experiência sensorial que traz qualidades afetivas, influenciando a estrutura comportamental e psicológica do indivíduo. Fatores tanto psicológicos quanto emocionais são capazes de modular a percepção dolorosa. As redes funcionais cerebrais (RFC) dinâmicas, construídas através da teoria dos grafos, *time varying graphs* – TVG, nos permite entender como a atividade cerebral das unidades neuronais são coordenadas e integradas. **Objetivo:** Construir RFC de voluntários saudáveis visualizando imagens agradáveis, desagradáveis, neutras e tela preta, submetidos a indução térmica dolorosa e sem indução dolorosa, para avaliar de maneira dinâmica, a atividade cerebral da modulação afetiva da dor, através do TVG. Queremos avaliar a conectividade, a estabilidade cortical cerebral e as conexões intra e inter-hemisféricas (heterofílicas e homofílicas) das emoções e, como as redes cerebrais se comportam durante a dor, sob modulação das emoções. **Métodos:** Participaram 40 voluntários, 20 homens e 20 mulheres. Os dados foram coletados através do EEG com 64 canais, escala EVA para avaliação da dor e escala SAM para dimensão emocional. Os dados foram filtrados e os artefatos removidos automaticamente e em seguida foi realizada inspeção visual. Após limpeza dos dados, construiu-se as RFC através do método dos *motifs* para extrair os índices da rede usando o MATLAB®. **Resultados:** As imagens DES induziram aumento de conectividade no hemisfério direito, quebrando a simetria. Encontramos aumento da conectividade durante a condição dolorosa. A estabilidade cerebral foi observada para a condição dolorosa, que apresentou menor variação da topologia da rede e menor variação da quantidade de arestas. Para as conexões intra e inter-hemisféricas, nossos achados mostram que a dor aumenta a homofilia no hemisfério esquerdo e homens e mulheres apresentam mais conexões homofílicas porém, mulheres são mais homofílicas que os homens. Foi observado alteração nas conexões intra e inter-hemisféricas durante a dor na visualização das imagens, alternando a interação entre o hemisfério direito e o esquerdo, dependendo das imagens apresentadas.

**Palavras-chave:** Dor. Emoção. Modulação Afetiva da Dor. Redes Funcionais Cerebrais. TVG. Assimetria Funcional Cerebral. Estabilidade Cerebral.

TOUTAIN, Thaise G. L. de O. Cerebral Stability Available and Intra- and Interhemispheric Synchronization on Affective Pain Modulation. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Emotions are mental experiences in the same class as sensations, desires, or beliefs. Pain is an unpleasant experience caused by diseases, injury or emotional issues. Pain is also a sensory experience that brings affective qualities, influencing the behavioral and psychological structure of the subject. Both psychological and emotional factors are able of modulating painful perception. Dynamic functional brain networks (RFC), built through graph theory, time varying graphs (TVG), allow us to understand how the brain activity of neuronal units are coordinated and integrated. **Objective:** To build RFC of healthy volunteers visualizing pleasant, unpleasant, neutral images and black screen, under painful thermal induction and without painful induction, to evaluate the cerebral activity of the pain affective modulation through TVG. We wish to evaluate connectivity, cortical brain stability and intra- and inter-hemispheric connections (heterophilic and homophilic) in pain, under modulation of emotions. **Methods:** 40 volunteers, 20 men and 20 women participated of this study. Data were collected through the EEG with 65 channels, VAS scale for pain assessment and emotional arousal. The data was filtered, and the artifacts removed automatically and then visual inspection was performed. After that, RFCs were constructed using the motifs method to extract the indexes from the network using MATLAB. **Results:** We found increased connectivity in right hemisphere during unpleasant images, breaking the symmetry. The brain connectivity and stability increased during painful condition, which presented lower variation of the network topology and less variation of the amount of edges. For intra and inter-hemisphere connections, we found increased homophily in painful condition at left hemisphere. Men and women have homophilic connections, but women were more homophilic than men. Intra and inter-hemispheric connections were altered in pain, during images viewing, alternating the interaction between the right and left hemisphere, depending on the images displayed.

**Keywords:** Pain. Emotion. Affective Pain Modulation. Brain Functional Network. TVG, Brain Functional Asymmetry. Brain Stability.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ag – Aglomeração;

AGD – Agradável;

AL – Amígdala Lateral;

AMYG – Amígdala (na sigla em inglês, *Amygdala*);

ABL – Amígdala Basolateral;

BG – Basal Ganglia;

CB – Cerebelo;

CC – Córtex Cingulado;

CCA – Córtex Cingulado Anterior (na sigla em inglês, *Anterior Cingulate Cortex, ACC*);

CCP – Córtex Cingulado Posterior / Precuneus;

CeA – Amígdala Nociceptiva

CPF – Córtex Pré-Frontal (na sigla em inglês, *Prefrontal Cortex, PFC*);

CPFm – Córtex Pré-Frontal medial;

CRE – Causalidade Relacionada a Evento (na sigla em inglês, *Causality Related to Event*);

CT – Central;

CVA – Coeficiente de Variação do Coeficiente da Quantidade de Arestas;

CVAg – Coeficiente de Variação do Coeficiente de Aglomeração;

DES – Desagradável;

DMN – Rede de Modo Padrão (na sigla do inglês, *Default Mode Network*);

EEG – Eletroencefalograma / Eletroencefalógrafo;

EVA – Escala Visual Analógica (da sigla em inglês, *Visual Analogic Scale, VAS*);

fMRI – Ressonância Magnética Funcional;

FT – Frontal;

FUS – Fusiforme;

GLM – *General Linear Model*;

GO – Giro Occipital;

GTM – Giro Temporal Medial;

HY – Hipotálamo (da figura de Wager et al., 2013);

HYP – Hipotálamo (na sigla em inglês, *Hypothalamus*);

IAPS – Sistema de Imagens Internacional Afetiva (da sigla em inglês, *International Affective Picture System*);

IC – Córtex Insular (na sigla em inglês, *Insular Cortex*);

ITD – Imagem por Tensor de Difusão (na sigla em inglês, *Diffusion Tensor Image, DTI*);

JFI – Junção Frontal Inferior;

K – Grau;

Kp – Grau Ponderado;

LaBIOS – Laboratório de BioSistemas;

LC – Locus Coeruleus;

LCN – Locus Coeruleus Noradrenérgico

M1 – Córtex Motor Primário;

MRI – Ressonância Magnética for Imagem;

NE – Norepinefrina;

NEG – Negativo;

NEU – Neutro;

NDR – Núcleo Dorsal Reticular;

NITRE – Núcleo de Inovação Tecnológica e Reabilitação;

OCC – Occipital;

PA – Parietal;

PAG – Substância Cinzenta Periaquedutal (na sigla em inglês, *Periaqueductal Gray Matter*);

PB – Núcleo Parabraquial;

PCC – Córtex Cingulado Posterior (na sigla em inglês, *Posterior Cingulate Cortex*);

PCL – Peso de Conectividade Lobular (na sigla em inglês, *Lobar Connectivity Weight, LCW*);

PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons;

PF – Córtex Pré-Frontal (na figura de Price, 2000);

PFP – Dor Patelofemoral Persistente (na sigla em inglês - *Persistent Patellofemoral Pain*);

PPC – Complexo Parietal Posterior (na sigla em inglês, *Posterior Parietal Complex*);

RCE – Redes Cerebrais Estruturais;

REA – Redes Estáticas Agregadas (na sigla em inglês, *Aggregate Static Networks, A*

REN – Regulação Emocional Negativa;

RF – Formação Reticular (na sigla em inglês, *Reticular Formation*);

RFC – Redes Funcionais Cerebrais (da sigla em inglês, *Functional Brain Network, FBN*);

RVM – Medula Rostral Ventromedial (na sigla em inglês, *Rostral Ventromedial Medulla*);

S1 – Córtex Somatossensorial Primário;

S2 – Córtex Somatossensorial Secundário;

SAM – Escala de Avaliação do Manequim (na sigla do inglês, *Assessment Manikin*);

SG – Substância Gelatinosa;

SLP – Lóbulo Parietal Superior (na sigla em inglês, *Superior Parietal Lobe*);

SMA – Área Motora Suplementar (na sigla em inglês, *Supplementary Motor Area*);

SMG – Giro Supra-Marginal (na sigla em inglês, *Supramarginal Gyrus*);

SNC – Sistema Nervoso Central;

SNP – Sistema Nervoso Periférico;

TCH – Taxa de Conectividade Intra-Hemisférica (na sigla em inglês, *Hemispheric Connectivity Ratio, HCR*);

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

TD – Temporal Direito;

TDSP – Transtorno da Dor Somatoforme Persistente (na sigla em inglês, *Persistent Somatoform Pain Disorder, PSPD*);

TE – Temporal Esquerdo;

TG – Giro Temporal (na sigla em inglês, *Temporal Gyrus*);

THAL – Tálamo (na sigla em inglês, *Thalamus*);

TP – Tela Preta;

TVG – Grafos Variantes no Tempo (da sigla em inglês, *Time Varying Graphs*);

UG – Universidad de Granada.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 5-1:** Fatores envolvidos na transmissão dos impulsos desde o nervo periférico para as células T da medula. L, fibras com diâmetro grande; S, fibras com diâmetro pequeno; Substância gelatinosa (SG) e primeiras células de transmissão central (T) (Melzack, Wall, 1965). (2) .....25
- Figura 5-2:** Modelo conceitual da sensação e reação da dor (Melzack & Casey, 1968). (5).....26
- Figura 5-3:** Modelo conceitual de determinantes sensorial, motivacional e controle da dor (Melzack, Casey, 1968). (5) .....27
- Figura 5-4:** Esquema de Price (2000) (27) usado para ilustrar as interações entre sensação dolorosa, dor desagradável e dor secundária (nas linhas inteiras). As estruturas neurais têm um papel nestas dimensões: S1 – Somatossensorial Primário; S2 – Somatossensorial Secundário; PPC – Complexo Parietal Posterior (Posterior Parietal Complex, na sigla em inglês); IC – Córtex Insular (Insular Cortex, na sigla em inglês); AMYG – Amígdala (Amygdala, na sigla em inglês); CCA – Córtex Cingulado Anterior (Anterior Cingulate Cortex, ACC na sigla em inglês); PFC – Córtex Pré-Frontal (Prefrontal Cortex, na sigla em inglês); SMA – Área Motora Suplementar (Supplementary Motor Area, na sigla em inglês); RF – Formação Reticular (Reticular Formation, na sigla em inglês); HYP – Hipotálamo (Hypothalamus, na sigla em inglês). Linhas pontilhadas indicam os fatores fisiológicos nociceptivos ou endógenos que influenciam na sensação de dor e desprazer (Price, 2000). (27) .....28
- Figura 5-5:** Sistema atencional antes da interrupção pela dor. O ambiente (1) contém múltiplas demandas (2) que impactam o sistema sensorial (3). Muitas destas demandas, como ouvir uma história interessante, é a tarefa focal que fixa a atenção atual (5). As setas bidirecionais indicam o caminho influenciado pelo controle e feedback entre as unidades sensitivas e o programa de ação (4). A força da influência está representada pela grossura da seta. Onde existe estímulo nociceptivo, os efeitos da ameaça são silenciosos (6, 7). Figura adaptada de Eccleston & Crombez, 1999. (39).....32
- Figura 5-6:** Sistema atencional durante a interrupção da dor. O ambiente (1) contém múltiplas demandas (2). Uma destas demandas (queimadura por exemplo), é uma sensação nociva (3). Este estímulo doloroso é ameaçador (6). Inicia o programa de ação e fuga (4). A eficiência e coerência da seleção de dor para fugir, depende das variáveis de moderação (7). As setas bidirecionais mostram a influência de ambos caminhos: controle e biofeedback entre as unidades sensoriais e programas de ação. A força da influência está representada pela grossura das setas. Quando a dor desaparece, o foco atual na tarefa focal é restaurada. Figura adaptada de Eccleston & Crombez, 1999. (39) .....32
- Figura 5-7:** Esquema de representação do circuito de modularidade da dor. A sensação nociceptiva entra através da medula espinhal pelas fibras aferentes. As projeções ascendentes dirigem-se para o tálamo e as contralaterais para o núcleo mesencefálico, incluindo o DRT (núcleo dorsal reticular), o RVM (medula rostral) e o PAG (substância cinzenta periaquedutal). As projeções rostrais do tálamo vêm através das áreas corticais e amígdala; a CeA (amígdala nociceptiva) recebe os inputs nociceptivos do tronco cerebral e medula. Os inputs provenientes do tálamo e córtex entram pela amígdala lateral (LA) e basolateral (BLA). O CeA envia sinais de saída do córtex e tálamo, onde a percepção e cognição da dor são integradas. A modulação descendente da dor é mediada pelas projeções do PAG e comunicações com a RVM. O LC (locus coeruleus) recebe inputs do PAG e comunicações com o RVM e envia projeções inibitórias noradrenérgicas para a medula espinhal. Figura de Ossipov et al., 2010. (1).....37
- Figura 5-8:** Regiões corticais e subcorticais ativadas na percepção dolorosa, suas interconexões e seu caminho ascendente. PF – Córtex pré-frontal (CPF); ACC – Córtex cingulado anterior (CCA); SMA – Córtex somatossensorial; M1 – Córtex motor primário; PCC – Córtex cingulado posterior; S1 – Córtex somatossensorial primário; S2 – Somatossensorial secundário; PAG – Substancia cinzenta periaquedutal;

BG – Glia basal; Amyg – Amígdala; PB – Núcleo parabraquial. Este esquema foi adaptado por Apkarian et al., (2005) (7) a partir de Price (2000). (22).....39

**Figura 5-9:** Predição da dor física para dados normalizados. A imagem à esquerda mostra o mapa da assinatura onde as regiões ativas indicaram a dor de forma confiável. Este mapa apresenta o peso que excedeu o limiar. ACC (do inglês) – CCA córtex cingulado anterior; CB – cerebelo; FUS – fusiforme; HY – hipotálamo; IFJ (do inglês) – JFI junção frontal inferior; IC – insula; MTG (do inglês) – GTM giro temporal medial; OG (do inglês) – GO giro occipital; PAG (do inglês) – substância cinzenta periaquedutal; PCC (do inglês); CCP córtex cingulado posterior; PFC (do inglês) – CPF córtex pré-frontal; S2 – córtex somatossensorial secundário; SMA (do inglês) – área motora suplementar; SMG (do inglês) – giro supramarginal; SLP (do inglês) – lóbulo parietal superior; TG (do inglês) – giro temporal e THAL (do inglês) – tálamo (Wager et al., 2013). (60) .....41

**Figura 5-10:** Conectividade funcional associada a dor difusa e seus 37 pares. A imagem mostra as conexões espacialmente encontradas no cérebro, com conectividade aumentada nos pacientes com dor difusa comparados aos pacientes com dor localizada (Figura de Kutch et al., 2017). (61).....42

**Figura 6-1:** Protocolo de coleta. Primeiro a adaptação com a tela preta - TP (baseline) durante três minutos. Em seguida, os blocos com imagens agradáveis, desagradáveis e neutras, seguidos de TP por dois minutos cada bloco, com intervalo entre os blocos entre 6 e 24 segundos. A ordem de apresentação de cada bloco foi realizada através da randomização feita com o quadrado latino para cada participante.....54

**Figura 6-2:** Representação da construção das RFC. (I), representação da janela delimitada no traçado do EEG que vai deslizando ao longo do tempo. Em (II), a matriz de correlação e em (III), a matriz de adjacência, mostrando as sincronias entre os canais (construídas através dos motifs). Em (IV), a representação dos grafos criados apresentando todas as conexões (sincronias) ocorridas para aquela janela. Em (V), a Rede Estática Agregada ponderada que é a soma dos grafos gerados para cada janela de tempo, no traçado do EEG.....56

**Figura 6-3:** A – Média da valoração entre as emoções para a excitação (SAM), mostrando que as imagens AGD e DES provocaram o mesmo nível de excitação nos voluntários, em que as imagens AGD excitaram agradavelmente e as imagens DES excitaram desagradavelmente os voluntários. Em B, média para a valência entre as emoções (SAM), que mediu o quanto as imagens foram agradáveis para os voluntários e mostra que AGD foram realmente agradáveis, DES foram realmente desagradáveis e as imagens NEU não foram nem agradáveis nem desagradáveis (88). \*\*\* Diferenças estatisticamente significativas: Em A, para excitação AGD e DES comparadas a NEU,  $p < 0,001$ ; Em B, AGD, DES e NEU diferem entre si com  $p < 0,001$ . .....60

**Figura 6-4:** Diferença da média do grau ponderado para emoção desagradável (DES), hemisfério direito menos esquerdo. Nota-se que o hemisfério direito apresentou maior conectividade do que o hemisfério esquerdo, para imagens DES. \*\*\*Apresentou diferença significativa,  $p = 0,023$ . .....61

**Figura 6-5:** Diferenças média entre as emoções nos hemisférios. Em A, hemisfério esquerdo apresentando as diferenças encontradas para DES comparada com NEU e a TP. Em B, hemisfério direito onde não há diferença no processamento das emoções para a conectividade cortical. As cores azuis representam as comparações sem diferenças significativas e em vermelho com \*\*\* representam as comparações com diferenças significativas. DES x TP:  $p = 0,045$ ; DES x NEU:  $p = 0,009$ . .....62

**Figura 6-6:** Conectividade para as regiões Frontal (FT), Central (CT), Temporal Direito (TD), Temporal Esquerdo (TE), Parietal (PA) e Occipital (OCC), para cada emoção e para a TP. Nota-se que as regiões CT, PA e OCC apresentaram maior conectividade (\*\*\*) em todas as emoções e para TP comparadas às outras regiões. Os p valores das comparações podem ser visualizados no Anexo 6-I.....63

**Figura 6-7:** Relação homofílica e heterofílica do processamento das emoções em cada hemisfério. \*\*\* Diferenças significativas entre as comparações no Hemisfério Direito: AGD x DES:  $p=0,001$ ; DES x NEU:  $p<0,001$ ; NEU x TP:  $p=0,001$ ; Hemisfério Esquerdo: AGD x DES:  $p<0,001$ ; DES x TP:  $p=0,010$  e NEU x TP:  $p=0,031$ . .....67

**Figura 6-8:** Relação homofílica para ambos os sexos, porém mulheres apresentam mais homofilia do que os homens, ou seja, as mulheres tiveram mais conexões intra-hemisférica (Comparação entressujeito:  $p<0,001$ ). .....68

**Figura 6-9:** Regiões Frontal (FT) e Parietal (PA) apresentaram diferenças significativas entre o lado direito e o esquerdo. O FT E é mais homofílico do que o FT D e o PA D é mais homofílico do que o PA E. ....69

**Figura 7-1:** Protocolo de coleta. Primeiro a adaptação com a tela preta - TP (baseline) durante três minutos. Em seguida, os blocos com imagens agradáveis, desagradáveis e neutras, seguidos de TP por dois minutos, com intervalo entre os blocos entre 6 e 24 segundos. Os blocos de imagens que tiveram indução térmica na primeira rodada foram de imagens desagradáveis e TP, enquanto na segunda rodada foram de imagens agradáveis e neutras. Estas condições foram randomizadas seguindo o quadrado latino. ....83

**Figura 7-2:** Em A - Todos os motifs de grau 3, padrões de 1 a 6. Em B: X - Representação de um traçado de EEG e em  $X_M$ , o traçado transformado em motifs com sua sequência e grau  $n=3$  (Rosário et al., 2015) (96). .....86

**Figura 7-3:** Representação da construção das RFC. Em (I), representação da janela delimitada no traçado do EEG que vai deslizando ao longo do tempo. Em (II), a matriz de correlação e em (III), a matriz de adjacência, mostrando as sincronias entre os canais (construídas através dos motifs). Em (IV) a representação do grafo formado apresentando todas as conexões (sincronias) ocorridas para aquela janela. Em (V), a Rede Estática Agregada ponderada que é a soma dos grafos gerados para cada janela de tempo, no traçado do EEG. ....86

**Figura 7-4:** Representação do coeficiente de aglomeração. ....88

**Figura 7-5:** A – Média da valoração da escala VAS para Dor e Sem Dor. B – Média da valoração entre as emoções para a excitação (SAM), em que AGD e DES excitaram de maneira similar, agradavelmente ou negativamente os voluntários. Em C, média para a valência entre as emoções (SAM), mostrando que as imagens AGD foram realmente agradáveis, DES foram realmente desagradáveis e NEU não foram nem AGD nem DES. ....91

**Figura 7-6:** Representação dos eletrodos separados por região. ....92

Figura 7-7: Representação da estabilidade cerebral através do CVAg no tempo. Em A, representação da topologia durante a condição não dolorosa, onde não há estabilidade. Em B, representação da estabilidade topológica, encontrada durante a sensação dolorosa. Em C, gráfico apresentando a diferença entre médias do CVAg, Dor menos Sem Dor ( $p<0,001$ ), para cada emoção e para TP. Os pontos que estão do lado negativo do gráfico representam os participantes que apresentaram o CVAg mais estável durante a condição dolorosa. ....94

**Figura 7-8:** Gráfico apresentando o efeito da estabilidade através do CVA para diferença da Dor menos Sem Dor ( $p<0,001$ ). Os pontos que estão do lado negativo do gráfico representam os participantes que apresentaram o CVA mais estável durante a condição dolorosa. ....95

**Figura 8-1:** Protocolo de coleta. Primeiro a adaptação com a tela preta - TP (baseline) durante três minutos. Em seguida, os blocos com imagens agradáveis, desagradáveis e neutras, seguidos de TP por dois minutos, com intervalo entre os blocos entre 6 e 24 segundos. Os blocos desta figura que tiveram indução térmica

na primeira rodada foram de imagens desagradáveis e TP, enquanto na segunda rodada foram de imagens agradáveis e neutras. Estas condições foram randomizadas seguindo o quadrado latino (Tabela 8-1). ...105

**Figura 8-2:** Representação da construção das RFC. Em I, representação da janela delimitada no traçado do EEG que vai deslizando ao longo do tempo. Em II, a matriz de correlação e em III, a matriz de adjacência, elucidando as sincronias entre os canais (através dos motifs). Em IV, a representação do grafo formado apresentando todas as conexões (sincronias) para aquela janela. Em V, a Rede Estática Agregada que foi gerada para cada janela de tempo, no traçado do EEG. .... 108

**Figura 8-3:** Diferença entre as médias Dor menos Sem Dor para os hemisfério direito e esquerdo. O grau ponderado aumenta na condição dolorosa, e este aumento ocorre no hemisfério esquerdo no córtex cerebral. Pode ser visto a partir dos pontos que representam os participantes, em que a maioria estão do lado positivo do gráfico e a variação maior ocorreu no hemisfério esquerdo. \*\*\* Diferença significativa ( $p=0,022$ ). .....111

**Figura 8-4:** Representação da homofilia entre mulheres e homens. Mulheres são mais homofílicas (>) do que os homens (<) (Média: Mulheres = -0,042; Homens= -0,025)..... 113

**Figura 8-5:** EI-Índex para as condições AGD, DES, NEU e TP entre Mulheres e Homens, com e sem dor. Mulheres são mais homofílicas do que homens. Valores negativos indicam aumento de homofilia e os valores positivos, diminuição da homofilia. .... 113

**Figura 8-6:** Em A, representação do aumento da homofilia na condição AGD, sem dor nos hemisférios direito ( $p=0,002$ ) e esquerdo ( $p<0,001$ ). As setas representam os pares de hemisférios comparados em todas as condições emocionais. Em B, representação do aumento da homofilia na condição DES durante a dor, no hemisfério esquerdo ( $p<0,001$ ). Em C, representação do aumento da homofilia nos hemisférios direito ( $p=0,001$ ) e esquerdo ( $p=0,002$ ) durante a dor, na visualização de imagens NEU. Em D, representação do aumento da homofilia, na visualização da TP, sem dor no hemisfério direito ( $p=0,013$ ) e com dor no hemisfério esquerdo ( $p=0,001$ ). As setas representam as comparações realizadas entre os hemisférios.....115

**Figura 8-7:** Gráfico apresentando a diferença entre médias do EI-Índex, Dor menos Sem Dor para todas as emoções e a TP. Os valores positivos indicam diminuição de homofilia durante a dor e valores negativos, aumento de homofilia na condição dolorosa. \*\*\* Diferença significativa entre os hemisférios: AGD Direito  $p=0,002$ , Esquerdo  $p<0,001$ ; DES Direito  $p=0,671$ , Esquerdo  $p<0,001$ ; NEU Direito  $p=0,001$ , Esquerdo  $p=0,002$  e TP Direito  $p=0,013$ , Esquerdo  $p=0,001$ . .... 117

**Figura 8-8:** Representação do aumento de homofilia para a comparação Região X Emoção. Houve aumento de homofilia no FT E (frontal esquerdo) para TP comparada com AGD ( $p=0,009$ ) e DES ( $p=0,004$ ). Igualmente, foi encontrado aumento na interação homofílica no CT E (central esquerdo) ( $p=0,049$ ) e no TE (temporal esquerdo) ( $p=0,021$ ) para TP quando comparado à DES. ....117

## LISTA DE TABELAS

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabela 6-1:</b> Quadrado latino de apresentação dos blocos de exposição das imagens. ....  | 54  |
| <b>Tabela 6-2:</b> Comparações entre Emoções e Regiões.....   | 73  |
| <b>Tabela 6-3:</b> Comparação entre Emoção X Hemisfério X Região. Estes dados apresentam como as emoções são processadas entre os hemisférios. .... | 74  |
| <b>Tabela 7-1:</b> Quadrado latino de apresentação dos blocos de exposição das imagens. ....  | 84  |
| <b>Tabela 7-2:</b> Tabela apresentando as comparações “Região X Emoção”, qual das emoções apresentou maior $K_p$ e seus respectivos p Valores.....  | 92  |
| <b>Tabela 8-1:</b> Quadrado latino de apresentação dos blocos de exposição das imagens. ....  | 105 |
| <b>Tabela 8-2:</b> Comparação entre as variáveis Emoção X Hemisfério X Dor. ....  | 114 |
| <b>Tabela 8-3:</b> Comparação entre as variáveis Região X Emoção.....   | 116 |

# SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....  | 18 |
| <b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....   | 20 |
| <b>3. OBJETIVOS</b> .....   | 20 |
| Objetivo geral .....  | 20 |
| Objetivos específicos .....   | 20 |
| <b>4. HIPÓTESES</b> .....   | 21 |
| <b>5. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....   | 21 |
| <b>Histórico - Estudos da Dor</b> .....                                     | 21 |
| <b>Teoria Específica da Dor</b> .....                                       | 23 |
| <b>Teoria Doutrina Padrão</b> .....   | 24 |
| <b>Teoria de Controle da Comporta de Dor</b> .....                          | 24 |
| <b>As Dimensões da Dor e a ‘Neuromatriz da Dor’</b> .....                   | 26 |
| <b>Aspectos Emocionais da Dor</b> .....                                     | 28 |
| <b>A Atenção, as Emoções e sua Influência na Dor</b> .....                  | 32 |
| <b>As Dores: Nociceptiva, Neuropática, Psicogênica e “Fantasma”</b> .....   | 34 |
| <b>Dor Provocada por Estímulo Térmico (Calor)</b> .....                     | 35 |
| <b>As Vias Ascendentes e Descendentes da Dor</b> .....                      | 36 |
| <b>As Regiões Cerebrais e a Dor</b> .....                                   | 37 |
| <b>Lateralização Cerebral: Relações Intra e Inter-Hemisféricas</b> .....    | 43 |
| <b>Os Sistemas Complexos e as Redes Funcionais Cerebrais</b> .....          | 45 |
| <b>6. ARTIGO 1</b> .....  | 47 |
| <b>Como as Emoções Alteram a Simetria e a Conectividade Cortical?</b> ..... | 47 |
| <b>RESUMO</b> .....   | 47 |
| <b>ABSTRACT</b> .....   | 48 |
| <b>INTRODUÇÃO</b> .....   | 49 |
| <b>MÉTODOS</b> .....  | 53 |
| <b>RESULTADOS 1</b> .....   | 59 |
| <b>DISCUSSÃO 1</b> .....  | 64 |
| <b>RESULTADOS 2</b> .....   | 65 |
| <b>DISCUSSÃO 2</b> .....  | 69 |
| <b>CONCLUSÃO</b> .....  | 70 |
| <b>AGRADECIMENTOS</b> .....   | 72 |
| <b>ANEXO 6 – I: Emoção X Região</b> .....                                   | 73 |
| <b>ANEXO 6 – II: Emoção X Hemisfério X Região</b> .....                     | 74 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>7. ARTIGO 2</b> .....   | 76  |
| <b>Avaliação da Estabilidade Cerebral e Sincronização por Motifs na Modulação Afetiva da Dor</b> ..... | 76  |
| <b>RESUMO</b> .....  | 76  |
| <b>ABSTRACT</b> .....  | 77  |
| <b>INTRODUÇÃO</b> .....  | 78  |
| <b>MÉTODOS</b> .....   | 81  |
| <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....  | 90  |
| <b>CONCLUSÃO</b> .....   | 96  |
| <b>AGRADECIMENTOS</b> .....  | 96  |
| <b>ANEXO 7 - I: Carta de Colaboração: Espanha – Brasil</b> .....                                       | 97  |
| <b>ANEXO 7 - II: Aprovação do Comitê de Ética</b> .....  | 98  |
| <b>8. ARTIGO 3</b> .....   | 99  |
| <b>Assimetria Cerebral na Modulação Afetiva da Dor</b> .....   | 99  |
| <b>RESUMO</b> .....  | 99  |
| <b>ABSTRACT</b> .....  | 100 |
| <b>INTRODUÇÃO</b> .....  | 101 |
| <b>MÉTODOS</b> .....   | 103 |
| <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....  | 111 |
| <b>CONCLUSÃO</b> .....   | 120 |
| <b>AGRADECIMENTOS</b> .....  | 121 |
| <b>9. CONCLUSÕES GERAIS</b> .....  | 122 |
| <b>10. REFERÊNCIAS</b> .....   | 124 |

# 1. INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência desagradável capaz de modificar nosso comportamento e percepção das emoções. A ansiedade, atenção, estado emocional, grau de distração, lembranças, dentre outros fatores, podem melhorar ou diminuir a experiência da dor. (1) As lesões, doenças, sensações de frio e calor, meios elétricos e mecânicos por exemplo, são capazes de provocar dor através da estimulação de numerosas fibras receptoras, quer sejam da pele, vísceras ou órgãos. Quando se trata de tempo de sensação dolorosa, podemos dividir a dor em aguda e crônica, sendo a aguda aquela dor que pode durar até três meses e a crônica, acima de três meses.

Muitas teorias surgiram para tentar explicar e compreender como se processava a dor e quais caminhos ela percorria no corpo humano. Destas, a “Teoria Específica” (2) propôs que existe um mosaico de receptores específicos para a dor que está localizada no corpo e estes receptores se projetam desde a pele até o centro da dor no cérebro; as terminações nervosas livres são receptores de dor e geram impulsos que são transportados pelas fibras Aδ e C, através dos nervos periféricos e pelo trato espino-talâmico lateral na medula espinhal, até um centro de dor no tálamo. (2) A outra teoria, chamada de “Doutrina Padrão” (3) indicava que todas as fibras periféricas receptoras são semelhantes e a dor seria produzida a partir da estimulação intensa destas fibras. (2, 3) Já a teoria chamada de “Teoria do Controle da Comporta da Dor” (2) (*Gate Control Theory of Pain* - do inglês) propôs que o fenômeno da dor ocorre a partir da interação de três sistemas: (i) a substância gelatinosa na medula espinhal; (ii) os padrões aferentes na coluna dorsal e (iii) mecanismos de atuação das células T na medula espinhal, que são as primeiras células de transmissão central da dor. (2)

Sabe-se que a dor possui duas vias, a ascendente e a descendente. Através dos receptores encontrados na pele, músculos, vísceras e órgãos, os estímulos nociceptivos são levados até o cérebro. Estes estímulos são modulados por substâncias químicas geradas pelo dano celular que foi causado e chegam até a medula espinhal, sendo encaminhados à matéria cinzenta da medula pelas vias ascendentes, e continuam seu percurso em direção ao cérebro. (4) Através das vias descendentes, o locus coeruleus noradrenérgico recebe os estímulos da substância cinzenta periaqueducal, e envia projeções inibitórias noradrenérgicas para a medula espinhal, modulando positiva ou

negativamente estes sinais nociceptivos recebidos e desta forma, responde com a sensação de dor. (1)

Além de alterar o comportamento, a dor traz qualidades afetivas e é capaz de modificar a estrutura psicológica dos indivíduos, induzindo que a atenção seja voltada à experiência dolorosa com a intenção de encontrar mecanismos para cessá-la imediatamente. Dessa maneira, os sistemas sensorial, motivacional e cognitivo são ativados e sugere que a resposta dolorosa, aconteça primeiro através da sensação da dor e em seguida passa para os processos cognitivos e motivacionais. (5)

As emoções possuem papel importante na percepção da dor. As emoções agradáveis, capturam nossa atenção e são capazes de modular a percepção dolorosa, alterando nosso comportamento e ações motoras. Além da atenção, as emoções agradáveis também são fontes de distrações, pois a presença de pessoas próximas aos pacientes com fibromialgia, modulou a dor. (6) Esses pacientes passaram por procedimento de estimulação térmica dos pontos gatilhos, mas a dor diminuiu com a presença de pessoas queridas.

As regiões cerebrais ativadas durante a dor formam uma representação funcional do sistema de defesa do corpo. Essas regiões configuram uma rede cerebral com regiões internas e externas espalhadas pelo córtex. Essas regiões cerebrais, junto com estruturas periféricas e medula espinhal, formam uma complexa rede, com elementos importantes nesse processamento da dor. As áreas cerebrais mais ativadas na dor, observadas com tomografia por emissão de pósitrons e da imagem de ressonância magnética funcional, são o córtex cingulado anterior, os córtices somatossensoriais primário e secundário, a insula, o tálamo e o córtex pré-frontal. A região anterior insular é contínua com o córtex pré-frontal e a ativação em tais regiões indicam aspectos sensoriais e emocionais da percepção da dor. (7) Além dessas regiões, o córtex motor primário tem sido relatado por apresentar alterações durante a dor, principalmente em pacientes com dor patelofemoral persistente. (8)

Muitos instrumentos têm sido utilizados para avaliar o cérebro de maneira estática. O estudo do cérebro, através de ferramentas que permitam a avaliação da sua atividade de forma dinâmica, tem se tornado imprescindível para a compreensão da atividade funcional cerebral. Neste estudo, utilizaremos uma ferramenta de construção das Redes Funcionais Cerebrais (RFC), que avalia o cérebro dinamicamente, medindo as associações entre as regiões cerebrais que apresentam uma dependência estatística. As

RFC são diferentes das Redes Cerebrais Estruturais (RCE) que são medidas a partir de associações físicas e não abrangem o dinamismo da atividade cerebral.

O principal objetivo deste trabalho é avaliar através das RFC, a dinâmica cerebral de pessoais saudáveis durante a indução térmica dolorosa sob influência de imagens agradáveis, desagradáveis e neutras para melhor compreender a dor e a influência das emoções na dor.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Estudos em neurociência buscam encontrar a rede da dor e quais são as interações entre as regiões cerebrais responsáveis pela decodificação de diversos tipos de dores. Este projeto foi proposto para usar uma nova ferramenta de análise com redes cerebrais, utilizando sistemas complexos, para avaliar o cérebro sob uma perspectiva dinâmica em voluntários saudáveis, com dor térmica induzida durante a visualização de imagens agradáveis, desagradáveis e neutras. Com essa análise, busca-se encontrar regiões cerebrais ativas na dor e como estas estão sincronicamente conectadas, além de compreender como as emoções interferem na dor através das alterações nos padrões das redes cerebrais, observadas durante a indução afetiva. Esta análise poderá contribuir para elucidar os mecanismos envolvidos na modulação afetiva da dor sob uma perspectiva da dinâmica cerebral, com evolução temporal, e da interação entre suas regiões.

## **3. OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Construir e avaliar as redes funcionais cerebrais com os grafos variantes no tempo, através da sincronização por *motifs*, de voluntários saudáveis, visualizando imagens agradáveis, desagradáveis e neutras durante a indução térmica dolorosa.

### **Objetivos específicos**

- Descrever a atividade cerebral, através da conectividade e da interação hemisférica, durante a visualização das imagens agradáveis, desagradáveis, neutras e de tela preta sem a indução dolorosa;

- Avaliar se há aumento ou diminuição da conectividade cortical cerebral durante as emoções sob indução térmica;
- Avaliar, nas regiões cerebrais, se há aumento ou diminuição da conectividade cortical cerebral, durante a dor e visualização das imagens;
- Comparar a estabilidade cortical com a indução de dor térmica, durante observação de imagens agradáveis, desagradáveis e neutras;
- Descrever a interação nas conexões intra e inter-hemisféricas (e entre regiões cerebrais) durante as emoções;
- Avaliar se há diferença através das interações intra e inter-hemisféricas em homens e mulheres;
- Descrever a interação nas conexões intra e inter-hemisféricas (e entre regiões cerebrais) com indução térmica dolorosa, durante a visualização de imagens agradáveis, desagradáveis e neutras.

#### **4. HIPÓTESES**

Formularam-se sete hipóteses: (i) o córtex cerebral aumenta a conectividade durante a visualização das imagens que evocam emoções; (ii) homens e mulheres apresentam diferenças no processamento cortical das emoções; (iii) a dor aguda aumenta a conectividade cortical cerebral; (iv) a dor modifica a sincronização das flutuações do sinal eletroencefalográfico, alterando a topologia de sincronia da rede e, conseqüentemente, a estabilidade destas conexões; (v) as emoções têm relações intra e inter-hemisféricas; (vi) homens e mulheres apresentam interação intra e inter-hemisférica diferentes, durante a indução dolorosa e (vii) a dor aguda pode alterar a simetria cerebral com interações intra e inter-hemisférica.

#### **5. REFERENCIAL TEÓRICO**

##### **Histórico - Estudos da Dor**

A cada ano, pesquisas sobre dor têm aumentado, levantando questões sobre o funcionamento cerebral e quais regiões são responsáveis pela decodificação da dor. Os avanços nas técnicas de neuroimagem permitiram mudar nossa compreensão sobre ela,

principalmente sobre a dor crônica, trazendo novas perspectivas tanto para os diagnósticos quanto para o melhoramento de drogas para os tratamentos. (9)

A dor é um sinal complexo multidimensional, com experiências produzidas por múltiplas influências (10) que envolve diferentes fatores tais como sensoriais, emocionais e físicos. Segundo Tiengo (11), a dor “é uma violenta e desprazerosa percepção que provoca uma alteração emotiva e resposta comportamental de defesa coerente”. É uma experiência desagradável e pode ocorrer em diferentes graus de intensidade, sendo causada por doença, por lesão ou questões emocionais. A dor pode ser aguda e crônica, a depender do tempo de sensação.

A dor aguda é aquela que acomete o indivíduo intensamente, mas é temporária, podendo ser causada por lesões nos tecidos ou por invasão de corpos estranhos (infecção, tumor). Nessa dor, não há sobrecarga do organismo para os processos de recuperação e são normalmente observadas após traumas e cirurgias (12, 13) (13). A dor crônica é prolongada e de certa forma invasora, contínua e pode vir acompanhada por depressão, ansiedade e sentimento de impotência. Para Turk (13), a abordagem da dor crônica deve ser realizada considerando a sua multidisciplinaridade, compreendendo os fatores para melhor tratar os pacientes. (13)

Segundo Charles Sherrington (14), a dor pode ser percebida não somente por meios mecânicos ou elétricos, mas também por sensações de frio e calor, quando numerosas fibras nervosas específicas são estimuladas. Para *Sir* Charles Sherrington, ganhador do Prêmio Nobel de fisiologia e medicina, em 1932 por seus estudos sobre o sistema nervoso (15), a dor é simplesmente uma espécie de sensação que pode também ser evocada. (14)

Para outros autores como Hansen & Streltzer (16), a dor é apenas um sinal para indicar que, em algum lugar no corpo, há algo de errado. Este sinal dirige-se ao cérebro emocional (sistema límbico) para transformar-se na dor, envolvendo regiões cerebrais responsáveis pela resposta emocional, como o córtex cingulado anterior e o córtex pré-frontal ventral direito. (16)

Diversas teorias foram criadas, testadas, agregadas e muitas foram substituídas por novas durante as pesquisas da dor. (2, 3) Dentre estas teorias, temos a “Teoria Específica da Dor”, a “Teoria Doutrina Padrão e a “Teoria de Controle da Comporta da Dor” que veremos a seguir.

## Teoria Específica da Dor

Na Teoria Específica da Dor, os pesquisadores propuseram que existe um mosaico específico de receptores da dor no corpo e estes receptores se projetam desde a pele até o centro da dor no cérebro. As terminações nervosas livres são receptores de dor e geram impulsos de dor que são transportados pelas fibras A-delta e C, através dos nervos periféricos e pelo trato espino-talâmico lateral na medula espinhal, até um centro de dor no tálamo e deste para o córtex cerebral. Para Melzack & Wall (2), se isto fosse correto, implicaria em uma resposta do receptor a um estímulo particular e este “receptor da dor” teria uma conexão direta com o cérebro onde a “dor é sentida”, ou seja, haveria uma relação direta entre o estímulo e a sensação. Essa teoria foi refutada logo em seguida pois foram encontradas diversas evidências clínicas, psicológicas e fisiológicas que a enfraqueciam.

Como exemplo para as evidências clínicas, observou-se que a ligação direta entre o receptor da dor na pele e o sistema nervoso central (SNC) não existia, como foi visto nos experimentos em que, em vários níveis no SNC e no sistema nervoso periférico (SNP), lesões cirúrgicas para interromper dores permanentes não tiveram sucesso, já que a dor podia ser recuperada por estimulação e muitas vezes ser até mais severa do que antes. (17) Entre as evidências psicológicas, o estudo de Beecher (18), avaliou a relação entre o significado da dor e a solicitação para uso de narcóticos em 150 pacientes civis masculinos, comparados com soldados de guerra, também em mesmo número amostral. Beecher (18) observou que os soldados tinham feridas extensas, estavam lúcidos mentalmente e não apresentavam choque por sua condição. Ao serem questionados, menos de um quarto destes soldados indicaram que sentiam dor suficiente para usar morfina e 32 indicaram que poderiam solicitar narcóticos em comparação aos 83 dos civis. Beecher concluiu que a intensidade do sofrimento é amplamente determinada pelo significado que a dor tem para o paciente. (18) Para os indicativos fisiológicos, havia evidências de especialização no sistema somestésico, porém não foi encontrado nenhum tipo de receptor que pudesse provocar sensações no âmbito psicológico. Os pesquisadores Hunt, McIntyre (19) estudaram fibras isoladas aferentes mielinizadas e receptores da pele de gatos, avaliando o padrão de velocidade e de descarga e perceberam que existiam unidades para estímulos mecânicos e para temperatura. Chegaram à conclusão de que estas fibras são específicas para tais estímulos. (13, 14)

### **Teoria Doutrina Padrão**

A Teoria Doutrina Padrão, proposta por alguns investigadores na época, dentre os quais Weddell, Sinclair (3), indicava que todas as fibras periféricas são semelhantes e a dor seria produzida a partir da estimulação intensa dessas fibras receptoras. (3) Foi estabelecido que as estimulações na pele têm um padrão tanto espacial quanto temporal de impulsos dispersos, que são direcionados ao córtex sensorial do cérebro, e não existem nem terminações nem fibras específicas, já que a estrutura dos nervos periféricos na medula espinhal é bem adaptada para a condução de uma variedade de padrões. (20) Na revisão realizada por Weddell (21), observando as propriedades tanto físicas quanto químicas das substâncias, os cheiros devem ser distinguidos sem a necessidade de uma variação de receptores, tal como é aceito que existem dores morfolologicamente específicas como quente ou fria que nunca terminam em fibras nervosas específicas. (21) Nesta teoria, não há diferenciação nas fibras para receber os diferentes sinais dolorosos, ou seja, nem as fibras nem os receptores apresentam especializações.

### **Teoria de Controle da Comporta de Dor**

Outra teoria do século XX, chamada de ‘teoria de controle da comporta da dor’ (*Gate Control Theory of Pain* - do inglês), foi formulada por Melzack e Wall (2) que propuseram que o fenômeno da dor ocorre a partir da interação de três sistemas (Figura 5-1). Quando a pele é estimulada, são transmitidos impulsos para três sistemas da medula espinhal e: (i) a substância gelatinosa, que funciona como um controle do portão da dor, modula os padrões aferentes antes deles influenciarem as células T (primeiras células de transmissão central); (ii) os padrões aferentes na medula dorsal atuam em parte, como um gatilho de controle central, que ativa processos cerebrais seletivos que são responsáveis por influenciar propriedades de modulação do sistema de controle do portão e (iii), mecanismos de atuação das células T, que compreendem o sistema de ação responsável por resposta e percepção. (2) As fibras com grande diâmetro, vistas na Figura 5-1, são projetadas para a substância gelatinosa (SG) que exerce um efeito inibitório sobre as fibras terminais aferentes, que aumenta pela atividade nas fibras com grandes diâmetros (L) e diminui pela atividade nas fibras com pequenos diâmetros (S). O gatilho de controle central está representado por uma linha que vai do sistema de fibras com grande diâmetro, para os mecanismos de controle central que por sua vez, projetam-se de volta para o sistema de controle do portão. (2)

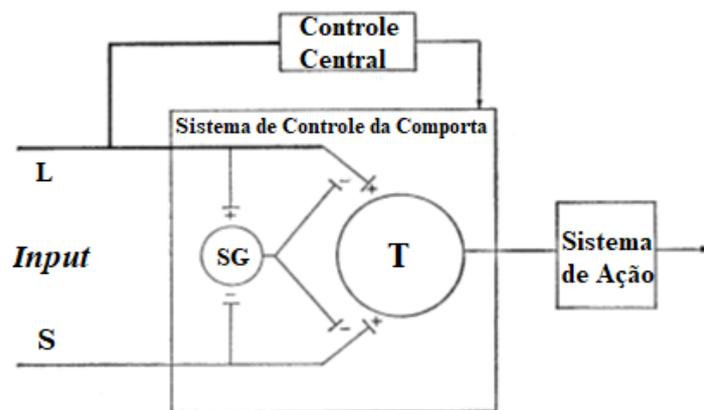


Figura 5-1: Fatores envolvidos na transmissão dos impulsos desde o nervo periférico para as células T da medula. L, fibras com diâmetro grande; S, fibras com diâmetro pequeno; Substância gelatinosa (SG) e primeiras células de transmissão central (T) (Melzack, Wall, 1965). (2)

Os pesquisadores Melzack e Wall (2) propuseram três características essenciais para os *inputs* (percepção nociceptiva) aferentes na teoria do controle da comporta da dor; (i) o prosseguimento da atividade a qual precede o estímulo; (ii) atividade evocada por estímulo e (iii), o balanço relativo da atividade nas fibras de grande diâmetro *versus* pequeno diâmetro. Na ausência de “estímulos específicos”, o corno dorsal da medula espinhal recebe estímulos provenientes dos impulsos nervosos, que são levados pelas fibras pequenas e chegam a comporta. Se estes estímulos são provenientes da estimulação da pele, aumenta a quantidade de fibras-receptoras que leem esta informação e a transmite para o cérebro.

As fibras de grande diâmetro só são ativadas se houver mudanças no estímulo que produzirá um aumento da atividade nas fibras grandes comparando com a atividade nas fibras pequenas. Desta forma, quando uma pressão suave é aplicada na pele, a descarga aferente dos impulsos das fibras grandes ativam as células T e também fecha parcialmente o portão pré-sináptico, diminuindo a barreira gerada pelas células T. Desta maneira, esses pesquisadores propuseram que, ambas as fibras (pequena e de grande diâmetro) são responsáveis pelo transporte da informação do local do estímulo doloroso para duas regiões no corno dorsal da medula espinhal. (2) Essa teoria é muito importante pois foi através dela que se introduziu pela primeira vez o conceito de que existia uma modulação da dor. Esta “comporta” é o primeiro sistema de controle que poderia explicar a intensidade da dor.

## As Dimensões da Dor e a ‘Neuromatriz da Dor’

A dor é uma experiência sensorial que carrega também qualidades afetivas, diferente das experiências sensoriais conhecidas como o toque, o paladar, o tato e o olfato. Quando a dor é sentida, toda estrutura comportamental e psicológica se organiza automaticamente para que a atenção seja voltada à experiência. O indivíduo, então, detém o comportamento e pensamentos espontaneamente e procura mecanismos para interromper imediatamente a dor. (5)

Embora existam evidências fisiológicas de que as estruturas do sistema somestésico tenham funções específicas, como visto por Hunt e McIntyre (19, 22), outros pesquisadores como Melzack e Wall (2) trazem indicações não só clínicas e fisiológicas, mas também apontam as evidências psicológicas da dor. Estes pesquisadores mostraram que os “tipos de receptores, fibras ou caminho espinhal não enviam somente um tipo de sensação” e, em relação ao comportamento, Melzack e Casey (5) postularam a relação entre os sistemas sensorial, motivacional e cognitivo (Figura 5-2).



Figura 5-2: Modelo conceitual da sensação e reação da dor (Melzack & Casey, 1968). (5)

Os pesquisadores Melzack e Casey (5) trazem a ideia de que existe um “homem-no-cérebro” (*man-in-the-brain* – do inglês) que “recebe o alarme, avalia o significado do *input* (percepção nociceptiva), decide uma estratégia de resposta e envia uma resposta apropriada”. A proposta é que a relação da resposta dolorosa acontece primeiro através da sensação da dor no centro da dor (Figura 5-2) e logo em seguida passa para os processos cognitivos e motivacionais porém, não há comprovações que isso de fato ocorra por que, através das experiências de Beecher (1956 e 1959) (12, 18), foi observado no comportamento dos soldados de guerra que, após muitos ferimentos na cabeça, esses soldados não sentiam mais dor. Isto pode ter ocorrido por um bloqueio ou modulação na atividade cognitiva, antes que pudessem evocar os processos afetivos-emocionais que fazem parte da experiência da dor. (12) Beecher (23) chegou a indicar que esses soldados, por terem deixado o campo de batalha vivos, “bloquearam a reação da dor, mas não a sensação de dor em si”. Assim, Melzack e Casey (1968) (5), propuseram um modelo de

processamento da dor mais amplo, abrangendo a parte sensorial, motivacional e do controle da dor (Figura 5-3).

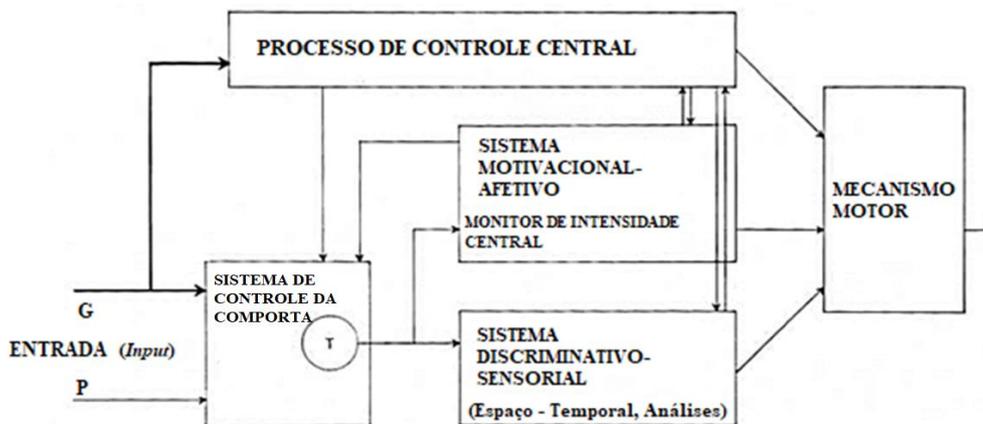


Figura 5-3: Modelo conceitual de determinantes sensorial, motivacional e controle da dor (Melzack, Casey, 1968). (5)

Neste modelo, o estímulo direcionado através das células T (primeiras células de transmissão central que estão no sistema de controle da comporta de dor, na medula espinhal) são projetados para dois sistemas, o discriminativo sensorial, que faz a análise espaço-temporal e o afetivo emocional, responsável por avaliar a intensidade do estímulo. O *input* (percepção nociceptiva) que chega no controle central, vem através das fibras com grande calibre, passa pela coluna dorsal e projetam-se dorso-lateralmente, impelindo-se de volta para o portão de controle, para o sistema afetivo-emocional e discriminativo-sensorial. Compõem o sistema discriminativo-sensorial a via neoespino-talâmica (afetivo-motivacional) e a via do sistema paramedial ascendente. Todos estes três sistemas interagem entre si, projetando-se para o sistema motor, fornecendo informação da localização, magnitude e espaço-temporal do estímulo nocivo recebido e respondem com diferentes estratégias que caracterizem a dor. (5)

Outra teoria proposta por Melzack (10), chamada de “neuromatriz da dor” aborda os múltiplos determinantes da dor e propõe que existe uma assinatura neural para a experiência dolorosa, que depende da arquitetura sináptica e recebe influências genéticas e sensoriais. (10) Esta assinatura neural da dor pode ser modulada por *inputs* sensoriais e eventos cognitivos como o estresse, já que “estressores físicos e psicológicos são capazes de atuar no “sistema de regulação do estresse”, produzindo lesões musculares, nos ossos ou no tecido nervoso” e desta forma, contribui para a “neuro-assinatura”. Esta neuromatriz é o resultado da falha da regulação homeostática que origina muitas dores crônicas e são resistentes aos tratamentos que tem como alvo os *inputs* sensoriais. (10)

Desta forma, muitas teorias foram formuladas com o intuito de entender e se aproximar de um modelo que mais representasse o complexo esquema de percepção e sensação da dor. A existência de teorias da dor nos ajudam a interpretar alguns dos seus aspectos, porém não são capazes de explicar todas as nuances da dor. (24)

### Aspectos Emocionais da Dor

As emoções são inatas e responsáveis pela otimização da função cerebral (25), são capazes de gerenciar e regular os estímulos e os mecanismos de atenção (25, 26) e, na necessidade de uma resposta eficaz, influenciam o sistema cognitivo. (25)

Muitas particularidades sensoriais da dor provêm de sentimentos desagradáveis. Na produção da dor, participam tanto processos neurais quanto psicológicos que influenciam nos transtornos emocionais. Fatores psicológicos influenciam a ‘dor desagradável’(27) e outros fatores alteram esta dor respondendo às mudanças na sensação dolorosa (Figura 5-4). (27)

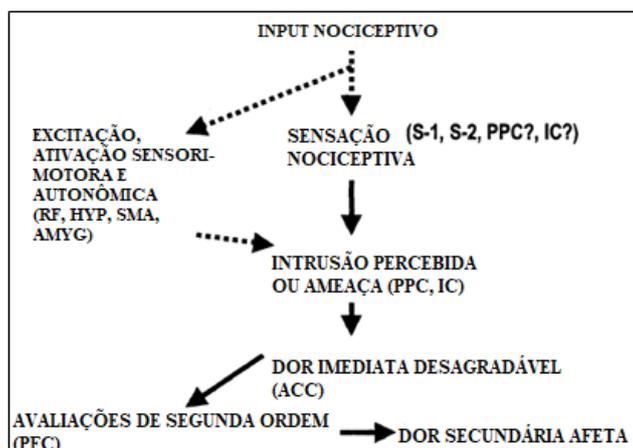


Figura 5-4: Esquema de Price (2000) (27) usado para ilustrar as interações entre sensação dolorosa, dor desagradável e dor secundária (nas linhas inteiras). As estruturas neurais têm um papel nestas dimensões: S1 – Somatossensorial Primário; S2 – Somatossensorial Secundário; PPC – Complexo Parietal Posterior (*Posterior Parietal Complex*, na sigla em inglês); IC – Córtex Insular (*Insular Cortex*, na sigla em inglês); AMYG – Amígdala (*Amygdala*, na sigla em inglês); CCA – Córtex Cingulado Anterior (*Anterior Cingulate Cortex*, ACC na sigla em inglês); PFC – Córtex Pré-Frontal (*Prefrontal Cortex*, na sigla em inglês); SMA – Área Motora Suplementar (*Supplementary Motor Area*, na sigla em inglês); RF – Formação Reticular (*Reticular Formation*, na sigla em inglês); HYP – Hipotálamo (*Hypothalamus*, na sigla em inglês). Linhas pontilhadas indicam os fatores fisiológicos nociceptivos ou endógenos que influenciam na sensação de dor e desprazer (Price, 2000). (27)

Nesta figura, Price (27) mostra que quando o *input* nocivo é recebido, ele pode seguir por dois caminhos: (i) sensações nociceptivas, chegando no S1, S2, PPC e IC ou (ii) excitação, ativação autonômica e somatomotora, chegando no RF, HYP, SMA e na AMYG. Por qualquer um destes dois caminhos, estes *inputs* chegarão no PPC e IC, que

percebem a ameaça de intrusão, enviando o *input* recebido ao CCA e daí pro PFC, obtendo a resposta secundária da dor. (27) O CCA recebe múltiplos *inputs* e está associado a dor desprazerosa pois estruturas corticais e caminhos ascendentes são nela projetados. A dor afetiva desprazerosa é suportada pela dor secundária podendo depender das interações corticais realizadas pelo córtex pré-frontal e CCA, adicionando mais interpretações cognitivas para as emoções que tem associação com a dor. (27)

A dor é um evento psicológico do qual participam nossas experiências pessoais. Ignorar que existe uma relação, muitas vezes direta entre dor e emoções pode trazer barreiras para uma melhor compreensão do fenômeno. Muitos pacientes que relatam sentir dor e estão convencidos dela, nem sempre conseguem convencer os médicos; estes, procuram encontrar uma causa orgânica que possa explicar a dor sentida. A “dor psicogênica” é a dor cujo causas principais são, puramente ou em grande parte, psicológicas e as causas da “dor orgânica” são principalmente físicas. (28) A dor psicogênica também pode ocorrer por alucinação, associada com esquizofrenia ou depressão endógena. Na esquizofrenia, por exemplo, a dor pode ocorrer por ilusão de que o corpo está mudando de tamanho, crescendo, por exemplo. (28)

Estudos mais recentes mostraram que existe associação da condição dolorosa em pacientes com ansiedade e esta associação é maior nos pacientes com ansiedade do que naqueles que sofrem de depressão. (29) Para Swedo et al. (30), ansiedade é um sentimento desagradável que o indivíduo apresenta de medo, se comportando apreensivamente, apresentando tensão, antecipação de perigo a algo desconhecido ou estranho. (30) Para Baptista et al. (31), ansiedade é um estado emocional que não precisa de desencadeadores aversivos bem definidos e não podem ser evitados. Os transtornos de ansiedade, algumas vezes acompanhados por depressão e associados com dor, apresentam os piores desfechos clínicos. (32) Os sintomas de insônia também podem interferir na modulação emocional e promover dor. Pessoas com insônia severa têm maior intensidade de estímulo e percepção dolorosa. (33)

As técnicas de foco e atenção, como a meditação, foram capazes de modular a dor crônica em pacientes ansiosos. A prática meditativa induziu um estado de maior consciência e, conseqüentemente, diminuiu as influencias dos sintomas ansiosos relacionados à dor e melhorou a capacidade física e psicossocial dos pacientes. (34) Se a dor nestes pacientes com ansiedade diminuiu a partir da prática meditativa, pode-se

pensar que a mudança de foco teve efeitos psicológicos e fisiológicos, uma vez que não só alterou a condição emocional, mas também a mente sendo ela capaz de interferir na produção ou alívio da dor.

Quando ocorre a estimulação nociva, a dor e a percepção da dor são variáveis e dependem do humor que se apresenta. As percepções dolorosas através do paradigma experimental do frio-pressor em mulheres com alta e baixa regulação emocional são diferentes. No estudo de Ruiz-Aranda et al. (35), dois grupos de mulheres, um com alta e o outro com baixa regulação emocional, imergiram a mão não dominante em um recipiente contendo água gelada a 1°C. As mulheres que apresentaram alto índice de correção emocional sentiram menos dor, tanto sensorial quanto afetiva, durante a imersão. Regulação emocional é o processo em que algumas pessoas conseguem influenciar a emoção que se apresenta, quando e como vão experienciar esta emoção e como expressarão a emoção. Também, foi verificado que, antes da imersão, elas apresentaram um melhor humor e, desta forma, o impacto da dor na tarefa foi menor. Esta pesquisa mostra que existe um mecanismo psicológico / fisiológico que interfere na percepção dolorosa, fazendo com que a sensação de dor seja menor quando se apresentam emoções altas / positivas. (35)

Vimos que as emoções são capazes de modular a percepção dolorosa. A percepção das emoções é capaz de alterar o comportamento e as ações motoras pois prendem nossa atenção, principalmente se as expressões apresentadas são de felicidade. Ambron, Foroni (26) usaram um paradigma distrator-irrelevante, numa tarefa onde os participantes tinham que alcançar um alvo. Durante esta tarefa, apresentou-se um estímulo não alvo, que eram rostos com diferentes expressões, como nojo, raiva, alegria e neutro. Estes alvos foram menos alcançados quando as expressões apresentadas foram de alegria, confirmando que as emoções, principalmente as agradáveis, são estímulos capazes de fixar nossa atenção e fontes de distrações motoras. (26)

Se a dor é um produto da mente ou se é a mente quem decide quando sentir dor, ainda é uma incógnita. Frediani, Bussone (36) tentaram compreender esta questão e refizeram a jornada de estudos da dor para identificar o primeiro mecanismo simples de regulação da dor até chegar a matriz da dor. Esta matriz é extremamente articulada e não só integra as funções complexas, como também as emoções, a memória e sistema de homeostase, por exemplo. Os autores mostraram que sentir dor é a mente quem decide, com base em

uma “série de insumos” que chegam de partes variadas do cérebro com o intuito de selecionar a melhor resposta para aquela sensação. Para os autores, nosso cérebro usa a dor para informar ao exterior que há um desequilíbrio “funcional operacional que ele não pode mais controlar” e dessa maneira, a dor seria um sinal para “redefinição do sistema”.

(36)

A presença de outra pessoa como apoio social exerce influência na sensibilidade a dor que pacientes com dor crônica experimentam. Este apoio é capaz de diminuir a dor, a sensibilidade à dor e a atividade cerebral em pacientes com fibromialgia, durante a estimulação térmica em pontos sensíveis, quando comparados aos dados dos mesmos pacientes na ausência dos acompanhantes. Estes achados indicam que o apoio social é capaz de alterar a percepção dolorosa, influenciando não só a nível comportamental como também o SNC. (6)

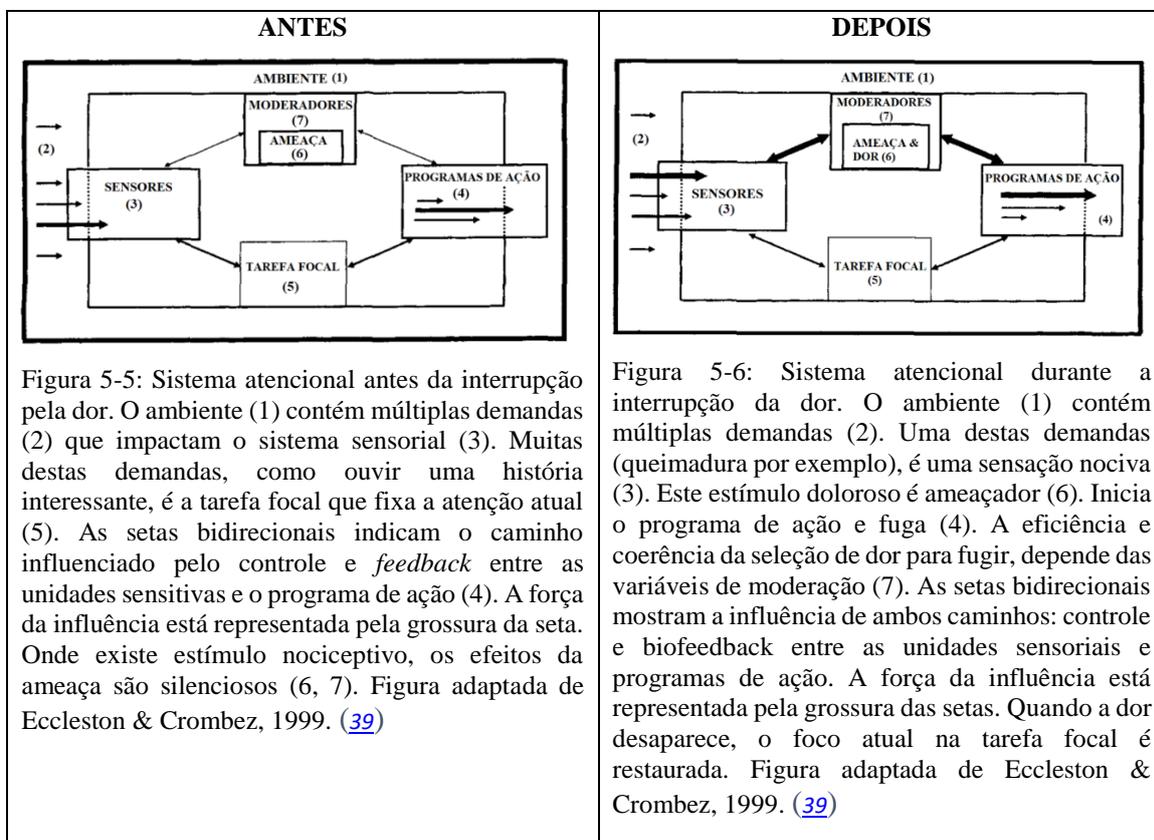
No estudo realizado por Roy et al. (37), foram apresentadas imagens agradáveis, desagradáveis e neutras para voluntários saudáveis com indução dolorosa por estímulo elétrico. Na indução somente do estímulo elétrico, as regiões cerebrais relacionadas a dor ativadas foram o tálamo, o somatossensorial primário e secundário, ínsula e córtex cingulado médio e anterior, além de picos adicionais nas regiões do hipotálamo, giro parahipocampal, na ponte, no cerebelo e nos giros frontais médios e bilaterais. Quando os blocos de imagens foram apresentados, as regiões do córtex visual e do giro fusiforme foram ativadas. Houve modulação da resposta dolorosa na apresentação de imagens agradáveis X desagradáveis, na ínsula anterior direita, lóbulo para-central e giro parahipocampal, tálamo e amígdala. Os pesquisadores encontraram maior pico de ativação cerebral durante a visualização das imagens desagradáveis com o choque elétrico, comparadas às imagens agradáveis, no lóbulo para-central, giro para-hipocampo bilateral e ínsula ipsilateral direita. (37)

As regiões do tálamo, amígdala e várias áreas pré-frontais foram associadas com a modulação de resposta reflexa espinhal. Na análise de conectividade realizada, as regiões do pré-frontal, para-hipocampal e estruturas do tronco cerebral responsáveis pela modulação cerebral e cérebro-espinhal de dor por emoções estavam envolvidas. Os autores sugerem que as emoções tem forte efeito sobre a dor, pois foi encontrado uma multiplicidade de interações envolvidas na modulação da dor através das emoções. (37)

## A Atenção, as Emoções e sua Influência na Dor

Muitos estudos têm focado na atenção e nas emoções para compreender como elas influenciam na percepção e modulação da dor. Segundo Moore et al. (38), a dor é capaz de afetar a atenção através da seletividade e encontraram evidências para a alteração da dor pela atenção. Este resultado foi visto para voluntários que realizaram tarefas que exigiam mudança de atenção e atenção dividida. Os resultados deste estudo sugerem que as funções atencionais que são alteradas pela dor, com nível relativamente baixo, foram as tarefas mais complexas e requereram processamento de várias pistas. (38)

A interrupção pela dor é mediada pelo valor da sua ameaça. Segundo Eccleston, Crombez (39), muitas das variáveis que modulam a seleção da dor estão relacionadas a ameaça. A intensidade, a novidade, a catastrofização à dor e alta consciência somática, são características relacionadas que podem interromper a dor. Além destas características, o ambiente, a dificuldade e complexidade na realização da tarefa escolhida para distração da dor, seu conteúdo emocional e propriedades da excitação da tarefa, também estão implicadas na interrupção da dor. (39) Eccleston, Crombez (39), propuseram dois modelos para ilustrar o sistema “atencional” antes (Figura 5-5) e durante da interrupção pela dor (Figura 5-6).



Na revisão realizada por Posner e Petersen (40), foi observado que o sistema atencional depende do caminho da norepinefrina (NE), chegando ao locus coeruleus, que apresenta maior lateralização no hemisfério direito. A NE trabalha no sistema de atenção posterior, aumentando a prioridade de informação visual, que é selecionada para processamento adicional. (40) O sistema de atenção cerebral está separado do sistema de processamento de dados anatomicamente e realiza operações de *inputs* específicos, sempre que a atenção é direcionada para outro lugar. Este sistema atencional tem sua própria identidade, como os sistemas sensoriais e motor porém, interagem com outras partes cerebrais. (40)

Os achados de Roy et al. (41) mostraram que a emoção e a atenção influenciam a dor mediante mecanismos modulatórios espinal e supra-espinal. (41) Através de imagens agradáveis, desagradáveis e neutras apresentadas aos voluntários, os pesquisadores observaram forte modulação da percepção dolorosa e reflexo de flexão nociceptiva (reflexo RIII) pela valência emocional. (41) Estes resultados indicam que os mecanismos de modulação descendente, influenciam no processo nociceptivo espinal e estão envolvidos nos efeitos da emoção sobre a dor. As imagens agradáveis e desagradáveis foram escolhidas de forma que apresentassem diferença de valência máxima de prazer e desprazer respectivamente e mesma excitação. (41) Enquanto a excitação evocada pelas imagens negativas aumentaram a dor e a amplitude do reflexo RIII, o efeito da atenção que foi induzida pelas imagens neutras reduziu a dor, apresentando distração e analgesia e aumentou a amplitude do reflexo RIII. Em relação a taxa de dor, esta foi maior durante a visualização das imagens desagradáveis, intermediária durante a apresentação das imagens neutras e baixa com as imagens agradáveis. (41)

Mediante os resultados encontrados por Roy et al. (41), observamos que os mecanismos de influência das emoções e atenção, são controlados por efeitos fisiológicos diferentes e, para os autores, os resultados sustentam a ideia que os efeitos da emoção sobre a dor são parcialmente independentes dos efeitos da atenção. (41)

Existem dois modelos de seleção da atenção que são chamados de *Top-down* e *Bottom-up* (*Top-down*: de cima pra baixo; *Bottom-up*: de baixo pra cima). (42) A seleção *Top-down* é realizada de forma intencional e com objetivo direcionado, priorizando a informação que é relevante, enquanto *Bottom-up* é a seleção de um estímulo não direcionado e não intencional, mas não é automático e pode ser influenciado pelo processo *Top-down*. (42) Os fatores *Bottom-up* atuam na detecção de eventos salientes

que ocorrem no ambiente e trazem forte representação neural. (42) Estas saliências referem-se a estímulos que contrastam com uma ou mais características perceptivas, podendo ser um estímulo novo ou eventos que não ocorrem frequentemente, sendo um “estímulo desviante”. (42) Segundo Legrain et al. (42), a modulação da dor pela atenção pode ser baseada no modelo dinâmico e depende do equilíbrio entre a seleção *Top-down* e *Bottom-up* mas, estes mecanismos precisam ser melhores estudados.

### **As Dores: Nociceptiva, Neuropática, Psicogênica e “Fantasma”**

A dor nociceptiva ou somática ocorre quando há lesão ou alta estimulação da pele, das vísceras ou órgãos (dor visceral). Nesta dor, há estimulação de nociceptores em resposta ao dano causado na pele, no músculo, tendão, vísceras ou mesmo nos ossos. A dor neuropática é aquela em que há uma disfunção ou lesão do sistema nervoso central (SNC), conhecida também como dor central, ou periférica. Para Treede et al. (43), o conceito de dor neuropática implica também em patologia do sistema somatossensorial do SNC. Para Romanelli e Esposito (44), a dor neuropática é um fenômeno complexo e envolve não só mecanismos periféricos, mas também centrais que produzem *inputs* nociceptivos que chegam ao cérebro. É a dor mais estudada em várias dimensões e a que apresenta mais aspectos controversos. (45)

Algumas pessoas sentem uma dor que parece ser “imaginária” e não está ligada a nenhuma lesão física, embora para ela seja uma “dor real”. A denominação de dor psicogênica só é usada quando se excluem todas as possibilidades da existência de algum estímulo periférico ou central que possa gerar a dor. (46, 47) Segundo Chhabria (48), a dor psicogênica está associada a fatores psicológicos como problemas mentais e/ou emocionais que aumentam ou prolongam a dor. Certas dores psicogênicas podem iniciar a partir de algum dano; em casos raros, ela surge puramente de forma “mental”. (48)

A teoria do “controle da comporta da dor” (2), colocou em foco a modulação da dor e o papel da espinha dorsal e mecanismos periféricos com suas fibras, levando as informações dolorosas ao cérebro. Porém, pessoas relatam sentir dor mesmo na ausência de membros, na falta de um dedo, braço ou de pernas, por exemplo. Esta dor referida é chamada de “dor fantasma”. A “dor fantasma” segundo Melzack (10) tem quatro abordagens. A primeira diz que o processamento cerebral das pessoas que têm esta dor, são ativados e modulados pelos *inputs* recebidos através do corpo, mas este processamento pode atuar na ausência destes *inputs*. A segunda abordagem diz, que as

qualidades percebidas e sentidas no corpo incluindo dor, são também sentidas na ausência dos *inputs* provenientes do corpo, então a origem destes padrões subjacentes às qualidades da experiência “não real”, estão nas redes neurais no cérebro; sendo assim, “os estímulos podem desencadear os padrões mas não produzir estes padrões”. (10) A terceira abordagem diz que o corpo é uma unidade e percebido assim, como o “*self*”, o que faz o indivíduo ser diferente de outras pessoas ao redor do mundo. Esta experiência a partir do *self* como “ponto de orientação”, é produzida pelo processamento neural central e não pode ser derivada do SNP ou da espinha dorsal. Na quarta abordagem, os processamentos cerebrais subjacentes ao “corpo-*self*” são importantes e não podem ser ignoradas pois foram construídas por especificações genéticas e modificadas pelas experiências de cada indivíduo. (10)

### **Dor Provocada por Estímulo Térmico (Calor)**

Nas teorias antigas relatadas neste estudo, a “teoria padrão da dor”, Sinclair (20) indicava que os impulsos recebidos pelas terminações da pele, advindos das estimulações, eram dispersos e não existiam terminações nervosas específicas para a condução desses impulsos ao cérebro, uma vez que os nervos periféricos na medula espinhal eram capazes de conduzir ao cérebro uma infinidade de sensações. Assim, a dor era um sinal levado ao cérebro por canais não específicos, conduzidos por vias tanto nociceptivas quanto não-nociceptivas. Porém, esta teoria foi descartada logo em seguida por outros trabalhos que demonstraram a presença de receptores específicos especializados em estímulos nocivos. No estudo de Hallin et al. (49), o foco principal foi a comparação das características de nociceptores polimodais, receptores do tipo C. Usando microeletrodos cutâneos inseridos na pele, os pesquisadores gravaram a atividade aferente das fibras C de 15 voluntários. Das 125 unidades aferentes das fibras C, 42 foram identificadas. Aplicaram-se estímulos térmicos e mecânicos durante a estimulação elétrica repetida. O estímulo térmico foi observado por causar aumento na velocidade de condução e aqueceu as fibras aferentes. Estes resultados mostram que não somente dor, mas também calor são transmitidos pelas fibras C. (49) Este estudo estabeleceu o papel destas fibras como mediadoras da sensação de calor nos homens.

Defrin et al. (50), usando um teste somatossensorial em sujeitos com lesão na medula espinhal, que tinham perdido a sensibilidade térmica, parcial ou total, avaliou se a qualidade da sensação da dor térmica é determinada por condução específica de nociceptores ou se é resultado da atividade integrada de nociceptores e não-nociceptores.

Os resultados mostraram que as áreas com falta de qualquer sensibilidade térmica, tanto para estímulo quente quanto para frio, produziram sensação de “dor de picada” (*pricking pain* – do inglês) que não teve qualidade térmica. Também, testaram “dor quente” nas áreas em que a sensação de calor foi preservada e fizeram o mesmo para a dor causada por frio. Os estímulos frios foram percebidos como quentes nas áreas que somente a sensação de calor estava preservada e vice-versa. Com isso, os pesquisadores indicaram que a “integridade do sistema térmico não-nocivo é essencial para a percepção de dor térmica e que, a sensação subjetiva da dor, depende da integridade da informação que provém dos canais nociceptivos e não-nociceptivos”. (50)

### As Vias Ascendentes e Descendentes da Dor

Os receptores nociceptivos presentes na pele, músculos, vísceras e órgãos convertem uma variedade de estímulos através dos impulsos nervosos que chegam até o cérebro e este, interpreta e produz a sensação de dor. (4) Segundo Patel (4), há dois tipos de fibras: uma com pequeno calibre não mielinizada, que conduz o impulso lentamente, chamada de fibras C e, as fibras com grande calibre que têm a capacidade de enviar o impulso mais rapidamente e é mielinizada, são as fibras A $\delta$ . As fibras C são polimodais, capazes de responder a vários estímulos como térmico, mecânico e químico enquanto as fibras A $\delta$  respondem à estímulos mecânicos e termomecânicos. (4) Quando estes estímulos dolorosos são recebidos por receptores periféricos da dor, são modulados por substâncias químicas produzidas através da lesão ou dano celular. (4) Após estimular os nociceptores, o caminho da dor é chegar à medula espinhal através dos gânglios da raiz dorsal, direcionando-se para a lâmina I que é a zona marginal e na lâmina II, a substância gelatinosa. (4) Daí, os impulsos são encaminhados à matéria cinzenta da medula espinhal, através da via ascendente com projeções para o tálamo e deste para o córtex. Projeções contralaterais seguem através do núcleo mesencefálico, que inclui o núcleo dorsal reticular (NDR), a medula rostral ventromedial (RVM, na sigla em inglês, correspondente a *Rostral Ventromedial Medulla*) e a substância cinzenta periaquedutal (PAG). (1)

Nas vias descendentes, as projeções rostrais do tálamo atingem específicas áreas corticais e da amígdala, onde a parte da “amígdala nociceptiva” recebe os *inputs* do tronco encefálico e da medula espinhal; se os *inputs* forem do tálamo e do córtex, entram pela amígdala lateral (AL) e basolateral (ABL). A amígdala nociceptiva envia sinal para o tálamo e para o córtex e estas regiões integram as percepções cognitivas e conscientes da dor. (1) O locus coeruleus noradrenérgico (LCN) recebe *inputs* do PAG e envia projeções

inibitórias noradrenérgicas para a medula espinhal. O sistema endógeno de regulação da dor envolve as projeções espinopetais (que têm origem na RVM) anti-nociceptivas e pró-nociceptivas da RVM, modulando positiva ou negativamente os sinais nociceptivos recebidos (1) e pode ser visto na Figura 5-7.

A atividade de certos nervos descendentes de algumas áreas do tronco cerebral, podem controlar a ascensão do *input* nociceptivo recebido em direção ao cérebro, e os neurotransmissores principais desta via são a serotonina e a norepinefrina. (4)

Nas células da PAG, existem receptores específicos para derivados do ópio, na medula ventral e medula espinhal, como a morfina, codeína e a heroína. (4) O SNC produz três compostos endógenos que se ligam aos receptores opioides que são a encefalina, endorfina e a dinorfina. Juntamente com a modulação descendente (serotoninérgica e adrenérgica), este sistema promove a modulação da dor e juntos, contribuem para a sensação subjetiva da dor. (4)

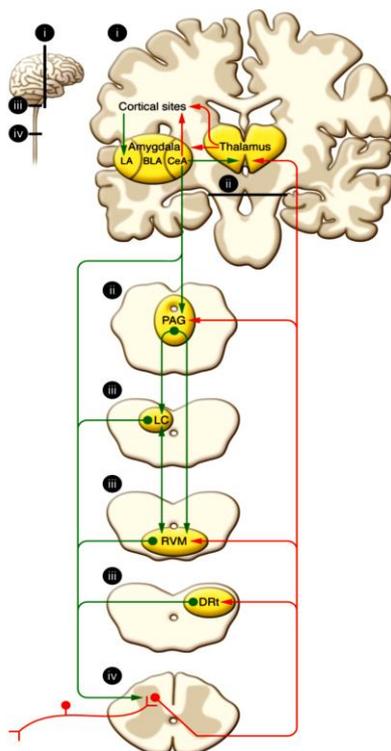


Figura 5-7: Esquema de representação do circuito de modularidade da dor. A sensação nociceptiva entra através da medula espinhal pelas fibras aferentes. As projeções ascendentes dirigem-se para o tálamo e as contralaterais para o núcleo mesencefálico, incluindo o DRT (núcleo dorsal reticular), o RVM (medula rostral) e o PAG (substância cinzenta periaquedutal). As projeções rostrais do tálamo vêm através das áreas corticais e amígdala; a CeA (amígdala nociceptiva) recebe os inputs nociceptivos do tronco cerebral e medula. Os inputs provenientes do tálamo e córtex entram pela amígdala lateral (LA) e basolateral (BLA). O CeA envia sinais de saída do córtex e tálamo, onde a percepção e cognição da dor são integradas. A modulação descendente da dor é mediada pelas projeções do PAG e comunicações com a RVM. O LC (locus coeruleus) recebe inputs do PAG e comunicações com o RVM e envia projeções inibitórias noradrenérgicas para a medula espinhal. Figura de Ossipov et al., 2010. (1)

### As Regiões Cerebrais e a Dor

O processamento da dor inclui vias complexas extremamente inter-relacionadas, não só através dos *inputs* recebidos pelos receptores periféricos na pele, como também pela recepção destes sinais no cérebro através da medula espinhal, numa via ascendente. As

alterações decorrentes das lesões periféricas são capazes de causar sensibilização central, embora o papel das diferentes partes cerebrais envolvidas no processamento da dor ainda não seja de todo compreendida. Existe uma matriz da dor que inclui não somente estruturas periféricas e medula espinhal, mas estruturas cerebrais formando uma rede complexa, onde regiões corticais e sistema límbico são também, elementos importantes nesse processamento da dor. (1)

As regiões cerebrais como RVM, PAG e locus coeruleus (LC), segundo Jaggi, Sing (51), têm papel na modulação da dor e trabalham juntos para inibir ou facilitar a dor. Na dor crônica, o cérebro dos pacientes comparados com o de pessoas saudáveis tem ativações similares mas os pacientes com dor crônica exibiram desativação significativa no córtex pré-frontal medial (CPFm), na amígdala e córtex cingulado posterior / precuneus (CCP), regiões já relatadas que configuram a rede de modo padrão (*Default Mode Network* – DMN). (52) As redes de modo padrão são regiões cerebrais que têm uma atividade basal, identificados por Raichle et al. (53), através da PET e fMRI, medidas através da taxa de oxigênio usada pelo cérebro, a partir do fluxo sanguíneo durante o repouso. (53) Segundo os autores Baliki et al. (52), este foi o primeiro estudo mostrando que pacientes com dor crônica exibem muitas alterações na conectividade funcional entre as regiões cerebrais do DMN e seu cérebro é alterado pela persistência da dor. (52)

As várias regiões cerebrais que são ativadas durante a dor, formam uma rede cerebral. Esta rede abrange não só regiões internas cerebrais, como o sistema límbico, mas também se espalha pelo córtex. A proposta de uma visão mais alternativa de Legrain et al. (42) para essa rede no córtex, mostra que ela representa um mecanismo básico no qual os eventos que têm grande importância para o organismo são detectados. Os autores supõem que esta rede é a representação funcional de um sistema de defesa do corpo então, o “importante seria focar não na qualidade da sensação provocada pelos *inputs* nocivos, mas sim na ação motivada pela ocorrência de ameaças potenciais”. (42)

Esta rede cerebral ativada durante estímulos nociceptivos foi denominada de “Matriz da Dor” (7) e “assinatura da dor”. (7) Observou-se que as áreas cerebrais mais comumente ativadas na dor, avaliadas através da tomografia por emissão de pósitrons (PET) e da ressonância magnética funcional (fMRI) foram (7): o córtex cingulado anterior (CCA; ACC – do inglês), os córtices somatossensoriais primário e secundário (S1 e S2), a insula, o tálamo e o córtex pré-frontal (CPF; *PFC*- do inglês).

Estas regiões e toda sua interconexão podem ser vistas na Figura 5-8. (7, 27) Em pessoas saudáveis, a transmissão do sinal doloroso é realizada através do caminho espino-talâmico, que propaga a informação nociceptiva aferente para o tálamo e daí para o S1 e S2, para ínsula e CCA. Em pacientes na condição de dor crônica, as áreas cerebrais que são acessadas através deste caminho têm sua incidência de ativação diminuída, mas aumenta a atividade no CPF, área com muitos papéis funcionais como cognição, emoção e memória. (7)

A região anterior insular é contínua com o CPF e a ativação nestas regiões indicam aspectos sensoriais e emocionais da percepção da dor. (7) Em estudos com eletroencefalograma (EEG), normalmente perde-se a informação da ativação insular por causa da sua localização profunda, mas é possível descrever a atividade em S1 e S2 no córtex, que são comumente ativadas nos estudos de indução térmica dolorosa. (7)

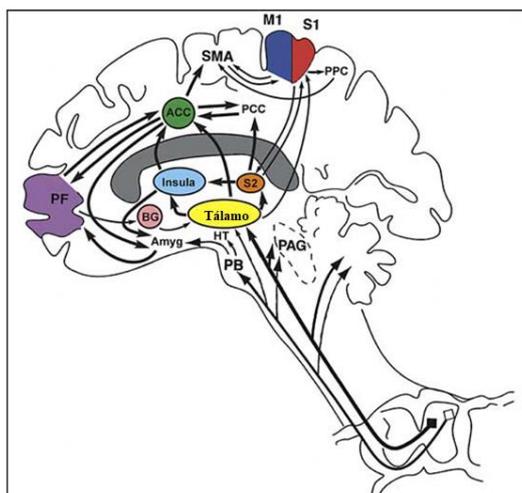


Figura 5-8: Regiões corticais e subcorticais ativadas na percepção dolorosa, suas interconexões e seu caminho ascendente. PF – Córtex pré-frontal (CPF); ACC – Córtex cingulado anterior (CCA); SMA – Córtex somatossensorial; M1 – Córtex motor primário; PCC – Córtex cingulado posterior; S1 – Córtex somatossensorial primário; S2 – Somatossensorial secundário; PAG – Substancia cinzenta periaquedutal; BG – Glía basal; Amyg – Amígdala; PB – Núcleo parabraquial. Este esquema foi adaptado por Apkarian et al., (2005) (7) a partir de Price (2000). (22)

Apkarian et al. (7) observaram na sua revisão, que os estudos com EEG e indução cutânea provocada por radiação dolorosa de calor, tiveram as regiões do S1, S2, CCA, lóbulo frontal, IC – lóbulo frontal anterior, IC – córtex temporal, IC – anterior, CCP, CCA caudal e lóbulo temporal anterior ativadas. (7)

O córtex motor primário (M1) é uma região cerebral relatada em estudos da dor por estar relacionada a dor e ao movimento. Di Pietro et al. (55) realizaram uma revisão sistemática e metanálise onde investigaram 18 estudos sobre o M1 e síndrome de dor

regional complexa com técnicas de neuroimagem. Agruparam os estudos em excitabilidade cortical, representação espacial, reatividade e metabolismo de glicose do M1. Os autores não conseguiram chegar a uma conclusão a respeito da representação espacial, reatividade ou metabolismo de glicose na síndrome de dor regional complexa, mas observaram que existem evidências limitadas para desinibição bilateral da região do membro superior. (55)

Embora com poucas evidências sobre o M1, Chang et al. (56) relataram que o M1 é “a chave principal de saída motora e pode contribuir para a disfunção do movimento da dor, tornando-se o alvo das terapias”. Na revisão sistemática e metanálise realizada por Chang et al. (57), para avaliar evidências de alterações na estrutura, organização e função do M1 em paciente com dor crônica de origem neuropática e não neuropática, observaram que há conflito de evidências para alterações tanto na estrutura e organização quanto para função na condição dolorosa neuropática e não neuropática. Porém, foi observado aumento da inibição intracortical do M1 em longo intervalo na dor crônica. (57)

Apesar destes conflitos nas evidências observadas nestas duas revisões relatadas acima (55-57), um estudo com 11 pacientes com dor patelofemoral persistente (PFP, *PPP - Persistent Patellofemoral Pain*, do inglês) comparado a 11 controles saudáveis foi realizado por Te et al. (8), com estimulação magnética transcraniana, com o intuito de avaliar a organização da representação do M1 do músculo quadríceps nos pacientes com PFP. Os autores encontraram que a organização do M1 do músculo quadríceps está alterado nos pacientes com PFP comparados ao grupo controle. (8)

Sabe-se que a meditação é capaz de reduzir a percepção dolorosa e isto foi observado em estudos com métodos de neuroimagem e neurofisiologia. Nakata et al. (58) sugeriram três hipóteses para a modulação da dor pela meditação, uma delas refere-se a “modulação da atividade neural na matriz da dor”. A meditação é capaz de atenuar o sistema medial da percepção da dor e isto inclui regiões cerebrais como a CCA, insula, S2 e o tálamo. Os autores especulam que a modulação depende também do tempo de experiência meditativa e do tipo de meditação praticada. (58)

Quando se direciona a atenção para o estímulo doloroso, pode-se notar associação com o pós-estímulo na atividade cerebral, para uma análise com o método chamado “casualidade relacionada a evento” (CRE, *ERC* na sigla em inglês). Este método foi proposto para investigar interações funcionais entre regiões cerebrais em tarefas

cognitivas. Esta interação é diferente daquelas observadas no direcionamento atencional durante as tarefas com estímulo não-doloroso (elétrico), chamado de distrativo. Este estudo foi realizado por Markman et al. (59) com 16 voluntários (10 homens e 06 mulheres) usando um EEG de 19 canais. Durante a coleta de dados, apresentou-se os estímulos laser e elétrico de forma randomizada em blocos, e foi pedido a cada voluntário que prestassem atenção nos pulsos e contassem o número de estímulos tanto do laser (tarefa de atenção), quanto do estímulo elétrico (tarefa de distração), induzindo-os a prestar atenção nos estímulos. Os resultados mostraram que os canais do EEG que apresentaram interações pós-estímulo foram diferentes não só entre o estímulo com laser e o elétrico, mas também nas interações com CRE. Os canais frontais apresentaram mais atividade de condução, enquanto os canais dispostos no têmpero – parietal, apresentaram papel de receptor durante as duas tarefas; entretanto, segundo os autores, não se pode admitir que estes canais estejam conectados. Os canais Cz, Pz e C3 apresentaram grande número de interações para a tarefa de contagem na indução com laser tanto para a distração quanto para a atenção. Para Markman et al. (59), se estes locais os quais apresentam interação forem desfeitos, poderá produzir analgesia para a dor aguda.

Apesar de várias regiões cerebrais serem ativadas na dor, como foi visto até aqui, existem algumas regiões cerebrais que são especificamente ativadas durante a indução térmica dolorosa, revelando assim a chamada “assinatura cerebral da dor” térmica. (60)

Existe um padrão estável específico na atividade de determinadas regiões cerebrais, observadas nos voluntários através de fMRI durante a indução térmica dolorosa (Figura 5-9), que se apresentou diferente quando foram administrados analgésicos opioides. (60)

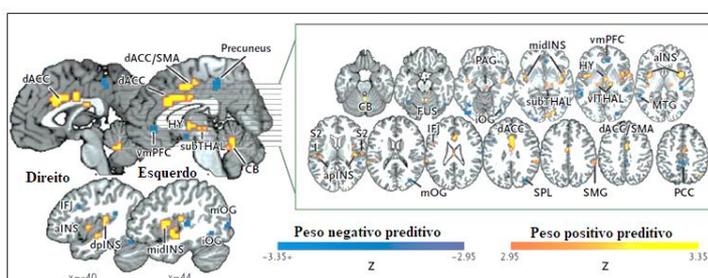


Figura 5-9: Predição da dor física para dados normalizados. A imagem à esquerda mostra o mapa da assinatura onde as regiões ativas indicaram a dor de forma confiável. Este mapa apresenta o peso que excedeu o limiar. ACC (do inglês) – CCA córtex cingulado anterior; CB – cerebelo; FUS – fusiforme; HY – hipotálamo; IFJ (do inglês) – JFI junção frontal inferior; IC – insula; MTG (do inglês) – GTM giro temporal medial; OG (do inglês) – GO giro occipital; PAG (do inglês) – substância cinzenta periaquedual; PCC (do inglês); CCP córtex cingulado posterior; PFC (do inglês) – CPF córtex pré-frontal; S2 – córtex somatossensorial secundário; SMA (do inglês) – área motora suplementar; SMG (do inglês) – giro supramarginal; SLP (do inglês) – lóbulo parietal superior; TG (do inglês) – giro temporal e THAL (do inglês) – tálamo (Wager et al., 2013). (60)

A assinatura cerebral da dor foi identificada a partir das saliências encontradas nas regiões somáticas específicas como o tálamo ventrolateral, S2 e a IC dorsal, IC anterior e CCA. (60)

A dor difusa altera o cérebro aumentando o volume de massa cinzenta, observado para um grupo de pacientes. (61) As regiões cerebrais nas quais ocorreram esta alteração incluem a área motora suplementar (SMA), o córtex cingulado (CC), o lóbulo parietal inferior direito, o córtex somatosensorial primário (S1) medial direito, o córtex motor primário (M1), M1 e S1 lateral direito. Neste estudo de Kutch et al. (61) com 1070 participantes, um grupo foi composto de pacientes com síndrome de dor crônica pélvica urológica (dor localizada), o outro de pacientes com fibromialgia (dor difusa) e o terceiro grupo de pessoas saudáveis sem dor que compôs o grupo controle. Os pacientes com dor localizada apresentaram aumento da conectividade na rede de saliência na região S1 e M1 esquerda comparada aos pacientes com fibromialgia.

Foram vistas interações funcionais com aumento significativo na conectividade em 37 pares de regiões cerebrais (que podem ser vistos na Figura 5-10) em pacientes com fibromialgia comparados aos pacientes com dor localizada. Isto também foi visto para a comparação entre pacientes fibromiálgicos e controles saudáveis. (61) Estas alterações cerebrais estão focadas na região frontal, insula, sistema límbico e córtices temporais como também nas regiões subcorticiais incluindo o núcleo accumbens. (61)

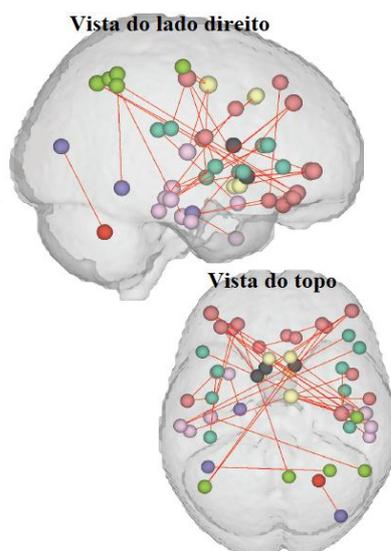


Figura 5-10: Conectividade funcional associada a dor difusa e seus 37 pares. A imagem mostra as conexões espacialmente encontradas no cérebro, com conectividade aumentada nos pacientes com dor difusa comparados aos pacientes com dor localizada (Figura de Kutch et al., 2017). (61)

## Lateralização Cerebral: Relações Intra e Inter-Hemisféricas

Anatomicamente, o cérebro é dividido em hemisfério direito e hemisfério esquerdo e, suas estruturas podem apresentar diferenças morfológicas gerando assimetrias que decorrem por exemplo, do desenvolvimento do indivíduo a partir das mudanças na habilidade cognitiva ou anormalidades no desenvolvimento cerebral. (62)

A assimetria cerebral pode ser observada desde o período gestacional e os programas de desenvolvimento na infância levam a diferenças na lateralização de estruturas anatômicas, não só na ramificação de células dendríticas e no metabolismo, como também na ativação funcional. (63) Este padrão de assimetria é influenciado pela idade, sexo, fatores genéticos e hormonais (63) e pode ser visto, por exemplo no padrão da disposição das fibras que intersectam as regiões corticais, do lado direito e esquerdo do cérebro, até mesmo em gêmeos. (64)

Um estudo realizado por Ingalhalikar et al. (65) avaliou a estrutura do conectoma<sup>1\*</sup> de 949 jovens (428 homens e 521 mulheres) através de ressonância magnética nuclear com imagem por tensor de difusão (ITD, *DTI – Diffusion Tensor Image*, do inglês). Foi observada alta proporção de fibras mielinizadas dentro do mesmo hemisfério para homens, sugerindo otimização para comunicação entre as regiões dentro do mesmo hemisfério, e no cérebro feminino, as fibras estavam dispostas para comunicação inter-hemisférica. Os homens apresentaram alta taxa de conectividade intra-hemisférica (TCH, *HCR - hemispheric connectivity ratio*, do inglês) nos lóbulos FT, TE e PA, mostrando alta conectividade dentro dos hemisférios e dentro dos lóbulos bilateralmente, avaliado pelo peso de conectividade lobular (PCL, *LCW – lobar connectivity weight*, do inglês). Nas mulheres, tanto TCH quanto o PCL indicaram conexões entre os lóbulos. (65)

Para avaliar a esparsividade das fibras, foram usadas medidas de modularidade e transitividade e observou-se que nos homens há alta transitividade em todas as idades e alta modularidade global depois dos 13 anos, sugerindo que o cérebro masculino pré-adolescente tem aprimoramento na modularidade, se reorganiza e otimiza sub-redes na adolescência. O cérebro feminino mostrou um desenvolvimento maior de conectividade das fibras com longo alcance, principalmente inter-hemisférico. Os autores indicam que há diferenças sexuais na arquitetura estrutural do cérebro humano entre homens e

---

<sup>1\*</sup> Conectoma (*Connectome*, do inglês), é um mapa de conexões neurais anatômicas do sistema nervoso. Este termo foi sugerido em 2005 por Olaf Sporns e Patric Hagmann.

mulheres, onde o cérebro masculino se estrutura para facilitar a conectividade dentro do próprio hemisfério enquanto o cérebro feminino tem maior conectividade inter-hemisférica com maior participação através dos hemisférios. (65)

Para avaliar as diferenças nas redes de conectividade funcional cerebral (intra e inter-hemisférica) em pacientes com transtorno da dor somatoforme persistente (TDSP, *PSPD – do inglês*), Zhao et al., (66) usaram fMRI para mapear o cérebro de 13 pacientes e 23 voluntários saudáveis. Através da análise de componente independente, calcularam as redes de conectividade funcional intra e inter-hemisférica. Os pacientes apresentaram alterações nas redes de conectividade funcional, com diminuição na coativação dentro do giro temporal superior direito na região anterior, dentro da rede de modo padrão. O aumento na coativação foi observado nas áreas motoras suplementar bilateral, dentro da rede sensorimotora e em ambos córtex cingulado posterior esquerdo e pré-frontal medial, na parte anterior dentro da rede de modo padrão. Seus achados indicam que estes pacientes apresentam reorganização em larga escala para as redes funcionais. (66)

Usando o fMRI e o EEG simultaneamente, para captar não só as informações espaciais mas também temporais, Nguyen et al. (67) gravaram a atividade cerebral de 20 sujeitos, expostos a estímulos visuais neutro (NEU), negativo (NEG) e regulação emocional negativa (REN). As imagens foram obtidas através do sistema internacional de imagens afetivas (IAPS – *International Affective Picture System*, do inglês). Os resultados mostraram ativação para NEU e NEG nas regiões normalmente ativadas no processamento das emoções: córtex visual bilateral, parietal e pré-frontal bilateral, ínsula, área fusiforme da face, lóbulos temporal médio e inferior, precuneus / cuneus, córtex cingulado anterior e pré-motor (57). Não houve mudanças nos lóbulos parietal e occipital durante as condições porém, o giro frontal superior, córtex pré-frontal ventro-lateral, cingulado anterior e ínsula apresentaram atividade significativa para o NEG e REN. A atividade no córtex para os estímulos apresentados ocorreu no parietal posterior e córtex pré-frontal centro-lateral (geração da emoção e regulação). As diferenças na lateralização foram vistas nas interações do córtex pré-frontal, com as conexões do lado direito indo em direção ao esquerdo, o que não foi significativo no sentido contrário. Segundo os autores, as regiões do córtex pré-frontal ventro-lateral, ínsula e fusiforme esquerdo são fontes importantes na rede pois apresentaram maior grau de saída do que de entrada. (67)

Para avaliação das conexões inter-regionais, comparando as três condições, NEU apresentou aumento para interação na região frontal X NEG e NEG aumentou a conectividade da região pré-motora esquerda para a ínsula esquerda. O córtex superior temporal do hemisfério direito e esquerdo, mostraram atividade de sumidouro, com o lado esquerdo recebendo informação do córtex pré-frontal dorso-lateral, enquanto o lado direito recebeu informação da ínsula direita. Quando comparou-se as condições NEG X REN, o cérebro apresentou alta lateralização com conectividade variando entre o pré-motor esquerdo e córtex pré-frontal ventro-lateral, servindo de fonte para a ínsula esquerda, o istmo e giro fusiforme. (67)

### **Os Sistemas Complexos e as Redes Funcionais Cerebrais**

O cérebro cria e recria constantemente redes complexas funcionais como respostas às interações entre as regiões. (68) A compreensão dos sistemas complexos (quer seja uma sociedade, células ou cérebro) é feita a partir da interação dos elementos que os compõem. O estudo dos sistemas complexos (SC) surgiu a partir da teoria dos grafos. (69) A princípio, a teoria dos grafos tinha como foco os grafos regulares que foram descritos como “grafos randomizados”, sendo estes grafos a realização mais simples e direta das redes complexas. (69)

Os sistemas complexos, para Amaral, Ottino (70) têm como característica comum a adaptabilidade ou seja, apresenta uma organização sem que ela seja organizada internamente. Os SC possuem certos princípios organizacionais que são chaves, ainda que se apresentem semelhantes, têm profunda diferença nos detalhes dos elementos dos sistemas e em suas interações. (71) Nestes sistemas, existe um grande número de componentes atuando sob “regras” que mudam ao longo do tempo. (70) São exemplos destes sistemas, as células, que têm uma rede complexa de componentes e reações químicas e a internet, que apresenta uma rede complexa de roteadores e computadores conectados, sem ligações físicas. (69) Para Albert, Barabasi (69), o sucesso para que estas interações ocorram advém da simplicidade das interações entre os elementos que compõem o sistema. Estes pesquisadores observaram através de estudos empíricos e modelagem, que “redes reais estão longe de serem randomizadas e apresentam princípios organizacionais bastante diferentes compartilhados pelo sistema”. (69) As “redes reais” mencionada por Albert, Barabasi (69) são as redes dos “problemas reais”, como planejamentos urbanos com rotas de tráfegos, comunicação eletrônica, dentre outros. (72)

O grafo fornece uma representação dos elementos do sistema e suas relações. (71) É uma ferramenta matemática, composto por um conjunto de nós que estão interconectados entre si através das arestas formando uma rede. (72) A teoria dos grafos tem sido aplicada em estudos com EEG para construção das redes funcionais cerebrais (RFC), permitindo a análise da conectividade funcional cerebral, e dos padrões de interações dinâmicas entre as regiões. (73) Na construção das RFC, os nós da rede são as regiões cerebrais onde os eletrodos estavam posicionados e, a sincronização entre os eletrodos (entre as regiões), são as arestas formadas a partir desta interação. (74) Estas arestas formadas podem ter direção ou não e serem binárias ou ponderadas. (72) As RFC são medidas simétricas de associação, que apresentam uma dependência estatística entre as regiões cerebrais, diferente das redes cerebrais estruturais (RCE) que são medidas a partir de associações físicas destas regiões. (72) As redes cerebrais geradas a partir da estrutura cerebral, compreendem os axônios mielinizados dos neurônios e sua comunicação a curtas e longas distâncias (75), como nos estudos do conectoma. O modelo das redes funcionais é indispensável para compreender como a atividade local das unidades neuronais são coordenadas e integradas. (72)

Para se construir um grafo, usa-se a matriz de adjacência que é um elemento importante para a representação do grafo, chamada por Sporns (72) de “matriz de conexão”. Esta matriz define a topologia que o gráfico terá, tendo nas linhas os nós e nas colunas as arestas (conexões). Nos grafos sem direcionamento, o grau do nó é o número de arestas que conectam estes nós e, nos grafos com direcionamento, o grau de entrada e saída dos nós, são os números de entrada e saída das arestas. Quando o grafo é ponderado, a força do nó é medida pela soma de todas as arestas de um nó. (72) Nas redes cerebrais, o grau e força do nó podem ser vistas como medidas de interação direta: nós com alto grau e força podem ser interpretados como tendo uma interação direta com muitos nós. (72)

## 6. ARTIGO 1

### Como as Emoções Alteram a Simetria e a Conectividade Cortical?

Thaise Grazielle L. de O. Toutain<sup>1</sup>, Guzmán Alba<sup>2</sup>, José Garcia V. Miranda<sup>3</sup>, Raphael Silva do Rosário<sup>4</sup>, Miguel Munõz<sup>5</sup>, Eduardo Pondé de Sena<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup>*Mestranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – ICS/UFBA*

<sup>2</sup>*Mestre em Psicologia – Universidad de Granada – UG*

<sup>3</sup>*Professor Titular do Departamento de Física e Meio Ambiente – IF/UFBA*

<sup>4</sup>*Professor Associado do Departamento de Física e Meio Ambiente – IF/UFBA*

<sup>5</sup>*Professor Titular – Facultad de Psicología - Universidad de Granada - UG*

<sup>6</sup>*Doutor em Medicina e Saúde pela UFBA. Professor Associado do Instituto de Ciências da Saúde – ICS/UFBA. Professor do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas - ICS/UFBA.*

Autor Correspondente – Corresponding author: \*Eduardo Pondé de Sena – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia. – Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. Salvador – BA – CEP: 40110-100. E-mail: eduardopondedesena@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** As emoções são experiências mentais da mesma classe das sensações, desejos ou crença. Algumas regiões cerebrais como a amígdala, o hipocampo, o cíngulo, o córtex pré-frontal, e até mesmo o córtex occipital têm sido relatadas por participarem do processamento emocional. A visualização de imagens é capaz de evocar emoções e prender nossa atenção. Entre homens e mulheres, o processamento das emoções é diferente. A atividade cerebral de ambos apresentam características distintas, como maior conectividade das fibras neurais intra-hemisférica para mulheres e inter-hemisférica para homens. **Objetivo:** Avaliar as redes funcionais cerebrais de voluntários saudáveis, durante indução afetiva com imagens agradáveis, desagradáveis e neutras, e descrever de forma dinâmica como o cérebro processa as emoções. **Métodos:** Participaram 40 voluntários, 20 homens e 20 mulheres. Os dados foram coletados através do eletroencefalograma com 65 canais, e escala de auto-avaliação do manequim (do inglês, SAM) para avaliar a dimensão da valência e excitação emocional. Os dados foram filtrados e os artefatos removidos para a construção das redes funcionais cerebrais, com um minuto para cada voluntário, durante a visualização das imagens, através do método dos *motifs*. Após a construção das RFC, foram extraídos os índices da rede usando o MATLAB. **Resultados:** As regiões do córtex central, parietal e occipital apresentaram maior conectividade no processamento das emoções. Encontramos aumento da conectividade funcional no hemisfério direito para o processamento das emoções desagradáveis, também visto para a interação intra-hemisférica, em que as conexões do hemisfério esquerdo vão em direção ao hemisfério direito, aumentando assim a homofilia. O inverso ocorreu para as emoções agradáveis que aumentaram a interação no hemisfério esquerdo, recebendo conexões do hemisfério direito. Observamos que as mulheres

apresentam mais conexões intra-hemisférica do que os homens. **Conclusão:** As emoções induzem assimetria no processamento cerebral no qual o hemisfério direito processa as emoções desagradáveis e o hemisfério esquerdo, as emoções agradáveis. Homens e mulheres apresentam diferenças cerebrais funcionais, em que mulheres são mais homofílicas, com conexões intra-hemisféricas.

**Palavras-chave:** Emoção. Redes Funcionais Cerebrais. Assimetria Funcional Cerebral. Conectividade Cerebral.

## ABSTRACT

**Introduction:** Emotions are mental experiences in the same class as sensations, desires, or beliefs. Some brain regions such as amygdala, hippocampus, cingulate, prefrontal cortex, and occipital cortex have been reported to participate in emotional processing. To see images evoke emotions and hold our attention. Studies in literature have observed that the right hemisphere responds to negative stimuli and the right to positive stimuli. Between men and women, the emotions processing are different. The brain activity in both have distinct characteristics, such as greater neural fibers connectivity intrahemispheric for women and interhemispheric for men. **Objective:** To evaluate the functional brain networks (FBN) of healthy volunteers during viewing pleasant (PLE), unpleasant (UNP) and neutral (NEU) images, and dynamically describe how the brain processes emotions. **Methods:** Forty volunteers participated, 20 men and 20 women. Data were collected using 65-channel electroencephalogram (EEG) and self-assessment manikin (SAM) scale to assess the valence dimension and emotional arousal. Data were filtered and artifacts were removed for FBN construction. We built the FBNs with one minute for each volunteer, while viewing the images PLE, UNP, NEU and BS, using the motif method to extract the indexes from the network using MATLAB. **Results:** The central, parietal and occipital regions presented greater connectivity in the processing of emotions. We found increased functional connectivity in the right hemisphere for processing unpleasant emotions, also seen for intrahemispheric interaction, with left hemisphere connections going to the right hemisphere, thereby increasing homophilia. The opposite occurred for pleasurable emotions that increased interaction in the left hemisphere, receiving connections from the right hemisphere. We observed that women have more intrahemispheric connections than men. **Conclusion:** Emotions induce asymmetry in brain processing where the right hemisphere processes unpleasant emotions and the left hemisphere, pleasant emotions. Men and women have functional brain differences, in which women are more homophilic, with intrahemispheric connections.

**Keywords:** Emotion. Functional Brain Network. Hemispheric Functional Asymmetry. Brain Connectivity.

## INTRODUÇÃO

Embora ainda não haja um consenso para a definição das emoções na literatura, Cabanac (76) as definiu como “qualquer experiência mental com alta intensidade e alto conteúdo hedônico (de prazer / desprazer)”. Segundo Reizenzein (77), as emoções são processos mentais que estão na mesma classe de sensações, desejos ou crenças. Mordka (78) definiu a emoção como sendo um fenômeno complexo que descreve o estado do sujeito e que surge involuntariamente, sendo difícil de controlar e podendo ser influenciado pela cultura. As emoções estão ligadas aos processos cognitivos, à memória e à percepção, e captam informações do mundo positivas ou negativas que podem ser conscientes ou inconscientes. (78)

A amígdala, o tálamo, os corpos mamilares do hipotálamo, o hipocampo, o córtex cingulado e o córtex orbito-frontal são regiões que compõem o sistema límbico (79), onde as emoções são representadas “fisicamente” no cérebro. Segundo Papez (80), essas regiões constituem um mecanismo harmonioso que produz a emoção central e participam da expressão emocional. (80) A amígdala, uma das regiões mais estudadas para o processamento emocional, envia projeções para o tronco cerebral e para o córtex, contribuindo para as experiências de medo, dentre outros processamentos dos aspectos emocionais. (81) Outros estudos sugerem que o córtex pré-frontal (CPF) também tem participação nos processos emocionais possuindo funções importantes, que são diferentes entre o lado direito e o esquerdo. (82) Para Glotzbach et al. (83), o CPF é ativado bilateralmente durante a indução emocional e sua ativação não é resultado somente dos processos de regulação emocional mas também da indução emocional.

A região occipital é o centro do processamento visual e contém muitas regiões do córtex visual. (84) Ela, tem sido relatada por apresentar atividade durante o processamento das emoções, além do CPF. A atividade encontrada para o CPF e a região occipital foi vista a partir da sincronização das frequências de ondas cerebrais. Costa et al. (85) compararam a atividade cerebral durante a visualização de imagens de felicidade, de tristeza e na condição neutra. Foi observado que a felicidade e a tristeza, comparadas à condição neutra, apresentaram maior sincronização. (85) Tristeza apresentou maior sincronização para todas as frequências estudadas (alfa, beta, theta, delta e gamma) e foi associada à ampla sincronização entre o lado direito e o esquerdo do frontal, em uma

comunicação inter-hemisférica, enquanto a felicidade envolveu sincronização entre o frontal e o occipital. (85)

Catani et al. (79) identificaram três redes distintas do sistema límbico que se sobrepõem e compartilham regiões corticais. A primeira é chamada de “rede hipocampal-diencefálica e para-hipocampal-retrosplenia”, conectada através do fórnix e trato mamilotalâmico (rede hipocampal-diencefálica) e do cíngulo ventral (para-hipocampo-retrosplenia), cuja função corresponde à memória e à orientação espacial. A segunda é a “rede temporo-amígdala-orbitofrontal”, que está conectada através do fascículo uncinado e dentre suas principais funções, estão a inibição comportamental e a integração emocional com memória e comportamentos semânticos. A terceira rede, chamada de “rede de modo padrão dorso-medial”, consiste em um grupo de regiões límbicas mediais que têm sua atividade reduzida durante tarefas com objetivo direcionado. Esta terceira rede é responsável pelo processamento de memórias autobiográficas de atenção, de empatia e de pensamento introspectivo. (79)

Outras regiões cerebrais como o córtex parietal, têm sido associadas com a percepção visuo-espacial e à atenção, além de estarem envolvidas com funções cognitivas. (86) Para Joyce, Hrin (87), a região parietal forma uma rede junto com o frontal, chamada de “Fronto-Parietal”. Essa rede abrange o lobo parietal, o CPF, o CCA, regiões subcorticais, o cerebelo e o núcleo caudato, que são regiões responsáveis pelo controle executivo, pelo cognitivo e pela flexibilidade para respostas ao ambiente com constantes mudanças. (87)

A percepção das emoções alteram nosso comportamento e nossas ações motoras, pois prendem a atenção do indivíduo, principalmente se as expressões apresentadas são de felicidade. As imagens são capazes de provocar sentimentos, como ocorre quando vemos uma fotografia. (88) Ambron e Foroni (26), usaram um paradigma distrator-irrelevante, em uma tarefa na qual os participantes tinham de alcançar um alvo. Durante essa tarefa, foi apresentado um estímulo não alvo que eram rostos com diferentes expressões, de nojo, de raiva, de alegria e de expressão neutra. Os participantes tiveram mais dificuldade para alcançar os alvos da tarefa quando as expressões apresentadas foram de alegria, confirmando que as emoções, principalmente as agradáveis, são estímulos capazes de fixar nossa atenção e são fontes de distrações. (26)

Lee e Hsieh (89) observaram a conectividade funcional com o EEG para estados emocionais negativo (NEG), positivo (POS) e neutro (NEU). Para avaliar estes estados,

usaram três índices: correlação, coerência e sincronia de fase. Os autores mostraram que os diferentes padrões de conectividade funcional cerebral estão associados com diferentes estados emocionais e podem ser usados para indicar “estados emocionais” através da atividade cerebral. (89) Através das redes de correlação construídas com as frequências alfa e teta, a emoção NEG foi associada com alta correlação para a região occipital comparada com NEU e POS e, também para redes de correlação com alfa e teta, o estado emocional POS foi altamente correlacionado no temporal comparado com NEU, mais no hemisfério direito. As emoções NEG apresentaram maior diferença quando comparadas às POS, para redes construídas nas frequências teta, alfa e beta para avaliação da coerência. Muitas dessas coerências foram vistas no parietal e no occipital. Emoções POS têm mais sincronizações do que as NEG para teta, beta, alfa e gama. Os resultados deste estudo mostram que a conectividade funcional através do EEG revelou padrões específicos para cada estado emocional e isto pôde ser visto para todas as frequências. (89)

Utilizando um paradigma “bi-manual”, Root et al. (90) avaliaram a resposta para as expressões de alegria e de raiva. Os voluntários tinham que pressionar um botão com a mão direita (hemisfério esquerdo) para os estímulos alegres e usar a mão esquerda (hemisfério direito) quando as expressões apresentadas fossem de raiva. Estas condições foram randomizadas e os resultados mostraram que o hemisfério direito tem preferência para processar emoções como raiva, enquanto o hemisfério esquerdo processa os estímulos positivos. (90)

Embora na literatura existam algumas divergências relacionadas às diferenças entre homens e mulheres, alguns trabalhos mostraram que a atividade cerebral, o comportamento e a resposta emocional entre eles são diferentes. Foram vistas diferenças estruturais na trajetória das fibras conectômicas em jovens e em adultos. (65) Homens possuem alta proporção de fibras intra-hemisférica enquanto mulheres apresentaram mais fibras inter-hemisféricas. Os autores também viram estas diferenças para a conectividade entre os hemisférios. (65) Fischer et al. (91), encontraram diferenças entre os gêneros para a percepção emocional, embora tanto homens quanto mulheres perceberam que emoções menos intensas assim o eram em comparação com as emoções intensas. (91) A avaliação que os homens fizeram para as emoções não alvo foram mais intensas do que a avaliação dada pelas mulheres, além deles terem pontuado as emoções alvo com escore menor. (91) Segundo os autores, isso indica que os homens parecem ser menos confiantes na própria

inteligência emocional, com baixa capacidade para perceber as emoções nos rostos, diferentemente das mulheres. (91)

As mulheres percebem mais fortemente as próprias expressões faciais emocionais do que os homens. (92) Usando a ressonância magnética funcional (fMRI), Schulte-Rüther et al. (92) observaram que, quando homens e mulheres avaliavam as próprias expressões emocionais em comparação às expressões de outra pessoa, as regiões do pré-frontal medial e lateral, do temporal e do parietal foram ativadas. (92) As mulheres ativaram o córtex frontal inferior direito e os sulcus temporal superior mais fortemente do que os homens, durante a autoavaliação. Quando avaliaram as expressões dos outros, houve aumento da atividade neural no córtex frontal inferior e não foi encontrada nenhuma diferença para os homens. (92) Estes resultados mostram que as mulheres têm maior empatia do que os homens.

Embora muitos estudos tenham utilizado métodos estáticos para estudar a atividade cerebral, acreditamos que o método dos grafos variantes no tempo (GVT) na construção das redes funcionais cerebrais (RFC) seja mais eficiente para a avaliação da funcionalidade cerebral, já que o cérebro é um órgão dinâmico. A teoria dos grafos é uma ferramenta matemática que contém elementos essenciais para a construção de redes. Um grafo é um conjunto de nós que são conectados por arestas e, juntos formam uma rede. A teoria dos grafos tem sido aplicada em estudos com EEG, nos quais os eletrodos representam os nós da rede e a sincronização entre os eletrodos, as arestas formadas a partir desta interação. (74) As redes cerebrais estruturais (RCE), são medidas a partir de associações físicas e por sua vez, as RFC são medidas simétricas de associação, que apresentam uma dependência estatística entre as regiões cerebrais. (72) O modelo de redes funcionais é indispensável para compreender como a atividade local das unidades neuronais são coordenadas e integradas. (72)

Este estudo construiu RFC usando a abordagem dos GVT, aplicando o método de sincronização por *motifs* (93) e considera todo o dinamismo da atividade cerebral. O objetivo deste estudo foi descrever a atividade cerebral de voluntários saudáveis para avaliar se há aumento ou diminuição da conectividade cortical cerebral e se há quebra de simetria a partir da conectividade entre os hemisférios. Além disso, buscamos verificar como se comporta a interação das conexões intra e inter-hemisférica no córtex cerebral, e descrever se existem diferenças entre as regiões cerebrais e entre os sexos, durante a

visualização de imagens agradáveis (AGD), desagradáveis (DES) e neutras (NEU). Acreditamos que esta análise seja importante para elucidar os mecanismos envolvidos na alteração cerebral provocada pelas emoções.

## **MÉTODOS**

### ***Participantes***

Participaram deste estudo, 40 voluntários saudáveis, 20 homens com média de idade (desvio-padrão) 20,20 (1,70; faixa-etária 18 - 24) anos e 20 mulheres com média de idade (desvio-padrão) de 19,75 (2,27; faixa-etária 18 - 28) anos. Os dados foram coletados na Universidad de Granada – UG no Departamento de Psicología. Todos os voluntários eram estudantes da UG. Dos 40 voluntários, 39 eram destros e 01 canhoto. A aprovação do Comitê de Ética foi obtida em 16 de dezembro de 2013, sob número 201302400001677 da Facultad de Medicina da UG e foi realizada de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinki.

Os critérios de exclusão foram: voluntários com dor crônica, problemas cardiovasculares, faziam uso de substâncias ilícitas, sofriam de algum tipo de desordem mental, usassem algum tipo de psicofármacos ou estivessem sobre tratamento médico ou psicológico não participaram do estudo. Os participante foram recrutados através de informações passadas nas salas de aulas da UG e todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

### ***Aquisição dos dados***

Foi usado o eletroencefalógrafo com 65 eletrodos (*Phillips Electrical Geodesic Ins*) e cada eletrodo foi molhado com solução de cloreto de potássio. Foi usada taxa amostral de 1000 Hz, o eletrodo referencial utilizado foi o Cz e a impedância dos eletrodos foi mantida abaixo de 50  $\Omega$ .

### **Tarefas experimentais**

Este pesquisa é parte de um estudo mais amplo que envolve indução afetiva e dor. Neste presente trabalho, selecionamos a atividade cerebral dos participantes com indução afetiva sem a indução dolorosa, que foram randomizados através do quadrado latino. Os participantes entraram na sala e se sentaram numa cadeira confortável e após montagem

dos aparelhos para coleta, a luz da sala foi minimizada. As tarefas tiveram cinco etapas (Figura 6-1):

- a) **Baseline: tela preta**, período de adaptação durante 03 minutos em que os participantes ficaram olhando para uma tela preta. Em seguida, iniciaram-se os blocos de imagens que foram apresentados aos voluntários de maneira randomizada através do quadrado latino (Tabela 01).
- b) **Bloco de imagens agradáveis (AGD) (2 min).**
- c) **Bloco de imagens desagradáveis (DES) (2 min).**
- d) **Bloco de imagens neutras (NEU) (2 min).**
- e) **Tela preta (TP) (2 min).**

No final da coleta, foi realizada uma avaliação da dimensão emocional provocada pelas as imagens, através da valência e excitação pela escala de autoavaliação do manequim (*SAM do inglês*).

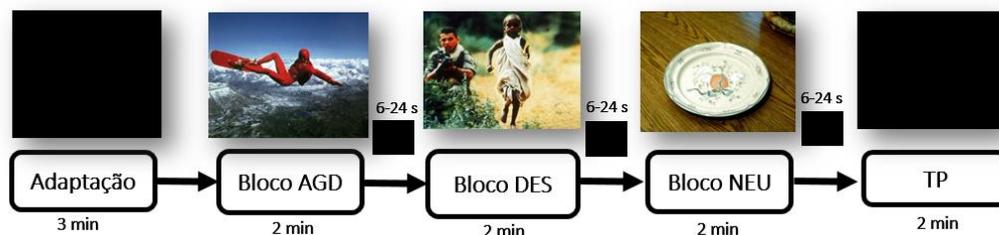


Figura 6-1: Protocolo de coleta. Primeiro a adaptação com a tela preta - TP (baseline) durante três minutos. Em seguida, os blocos com imagens agradáveis, desagradáveis e neutras, seguidos de TP por dois minutos cada bloco, com intervalo entre os blocos entre 6 e 24 segundos. A ordem de apresentação de cada bloco foi realizada através da randomização feita com o quadrado latino para cada participante.

Tabela 6-1: Quadrado latino de apresentação dos blocos de exposição das imagens.

|                |     |     |     |     |
|----------------|-----|-----|-----|-----|
| <b>Ordem 1</b> | AGD | DES | NEU | TP  |
| <b>Ordem 2</b> | NEU | TP  | DES | AGD |
| <b>Ordem 3</b> | DES | AGD | TP  | NEU |
| <b>Ordem 4</b> | TP  | NEU | AGD | DES |

Nota: Ordens de apresentação dos blocos de imagens e tela preta. AGD – Agradável; DES – Desagradável; NEU – Neutro; TP – Tela preta.

Foram expostos aos voluntários 03 blocos de imagens, cada um contendo 20 imagens agradáveis, 20 desagradáveis e 20 neutras. Estas imagens foram escolhidas através da validação espanhola *International Affective Picture System* (IAPS; Moltó et al., 1999). (88) As imagens apresentadas eram coloridas e sem estímulo sonoro. As imagens agradáveis incluíram cenas eróticas e imagens de esportes radicais (Números do IAPS: 4652, 4658, 4668, 4669, 4670, 4672, 4676, 4681, 8178, 8185, 8186, 8193, 8251, 8300,

8341, 8370, 8400, 8490, 8496, 8499). O conjunto de imagens desagradáveis incluiu fotos de mutilação e ataques a humanos e animais (Números do IAPS: 1050, 1113, 2811, 3064, 3100, 3170, 3400, 3550, 6212, 6250, 6263, 6313, 6410, 6550, 6560, 6570.1, 9040, 9120, 9187, 9400). Para o conjunto de imagens neutras, foram incluídas imagens de cogumelos e objetos de casa (Números do IAPS: 5530, 5531, 5532, 5533, 5534, 7001, 7002, 7003, 7004, 7006, 7009, 7010, 7012, 7020, 7025, 7030, 7031, 7032, 7035, 7040). As imagens agradáveis e desagradáveis foram selecionadas com taxas similares, para controle do efeito da valência e para contrastar, as imagens neutras foram escolhidas com valência baixa e intermediária.

### ***Tratamento dos Dados***

Após coleta, foram removidos os canais Cz usado como referencial, os eletrodos que estavam posicionados no osso mastoide, os eletrodos faciais e os centrais, restando 52 eletrodos: Direito = AF4, FP2, F10, F6, F4, F8, F2, C6, C4, C2, FC4, FC2, FC6, TP8, T8, T10, FT8, P2, CP2, P4, P10, P8, P6, CP6, PO4 e O2; Esquerdo = FP1, AF3, F3, F5, F7, F9, FC1, F1, FC5, FC3, C1, C3, C5, FT7, T9, T7, TP7, CP1, CP5, P5, P3, P7, P1, P9, PO3 e O1.

Os dados foram re-referenciados para a média dos eletrodos, que se aproxima da referência ideal no infinito. Foi realizado a filtragem dos dados através da ferramenta EEGLAB do MATLAB® com filtro passa-alta de 0.1 Hz e passa-banda de 70 Hz e durante a coleta, foi usado o filtro notch de 50 Hz. Em seguida, os dados foram segmentados em épocas de 100 ms de duração e obtivemos um total de 1200 épocas para cada condição experimental. A remoção dos artefatos foi realizada automaticamente, eliminando as épocas cujas amplitudes eram superiores ou inferiores a  $\pm 70\mu\text{V}$  e em seguida, realizada a inspeção visual. Os arquivos ficaram com tamanhos entre 601 e 935 épocas e foram selecionados randomicamente 601 épocas, equivalente a 01 minuto, de todos os arquivos para construção das redes.

### ***Construção das Redes Funcionais Cerebrais (RFC) e Teoria dos Grafos Variantes no Tempo (GVT)***

Utilizamos o método de sincronização por motifs (93) para a construção das redes através dos grafos variantes no tempo (em inglês, *time varying graphs* (TVG)). Este método tem sido utilizado em modelagem de sistemas físicos e biológicos (94) e considera o dinamismo cerebral e sua evolução no tempo.

Esta abordagem usa a correlação entre os elementos de um sistema e desta maneira, nos permite estudar a complexidade cerebral. (95) As redes funcionais cerebrais (RFC) são construídas por meio da sincronização das séries temporais, que são o conjunto de medidas de algum fenômeno (neste caso, a atividade elétrica cerebral), ou propriedade do sistema, registrada em função do tempo. (96)

Para a construção das RFC, utilizaremos a análise com *motifs* que avalia os micro-padrões de subida e descida do traçado do EEG. Este método foi proposto por Rosário et al. (93) e permite avaliar a sincronicidade entre os canais dos eletrodos que são comparados par à par, em cada janela de tempo definida. A janela é deslizada ao longo do traçado do EEG e para cada janela, um grafo é construído com todas as conexões significativas entre as similaridades dos padrões de subida e descida, os *motifs*. (93) Se houver 60% de sincronia entre os canais comparados par a par, dentro da janela, constrói-se uma ligação entre os eletrodos comparados. Estes 60% foram obtidos de forma que garantisse que as sincronizações ocorrerem com chance ao azar, de 5%. No final de todo o traçado do EEG, obtemos vários grafos (TVG) com nós e arestas representando uma rede para cada instante no tempo, que pode ser visualizada de maneira dinâmica (TVG) ou estática, através das Redes Estáticas Agregadas (REA) ponderada. A REA é a sobreposição de todos os grafos obtidos da série temporal do EEG (Figura 6-2).

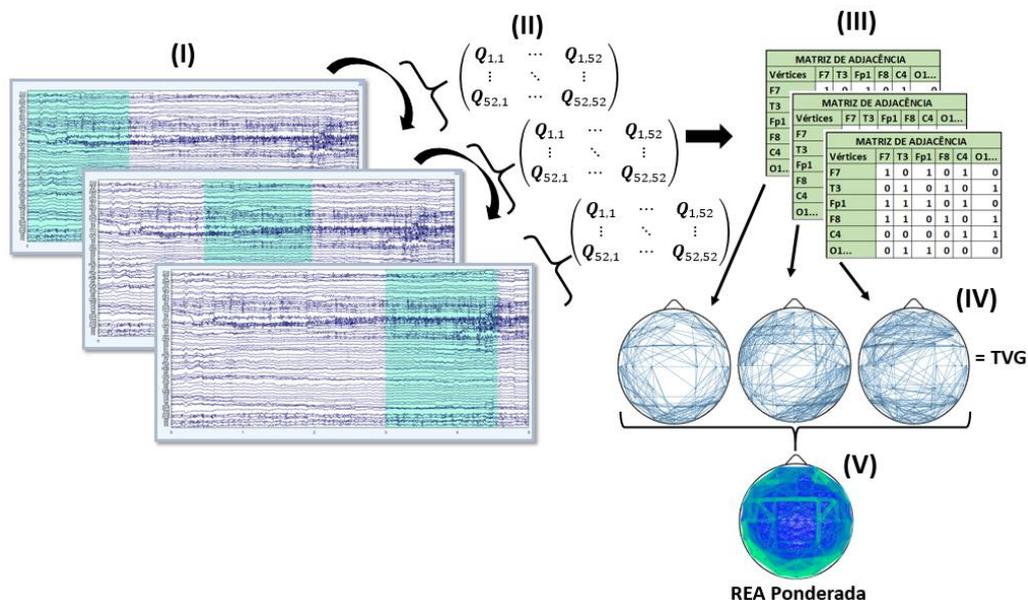


Figura 6-2: Representação da construção das RFC. (I), representação da janela delimitada no traçado do EEG que vai deslizando ao longo do tempo. Em (II), a matriz de correlação e em (III), a matriz de adjacência, mostrando as sincronias entre os canais (construídas através dos motifs). Em (IV), a representação dos grafos criados apresentando todas as conexões (sincronias) ocorridas para aquela janela. Em (V), a Rede Estática Agregada ponderada que é a soma dos grafos gerados para cada janela de tempo, no traçado do EEG.

Neste estudo, os nós da rede são as regiões onde os eletrodos estavam posicionados no escalpo (seguindo o sistema internacional 10/20) e as arestas indicam as sincronias da atividade entre estas regiões cerebrais. Este método de análise permite observar a interação e a importância entre as regiões cerebrais e extrair diversos índices característicos para análise da rede, como o caminho médio entre estes nós (regiões cerebrais), comprimento do caminho, densidade de conexão, centralidade e modularidade, tempo de atraso temporal, *hubs*, coeficiente de aglomeração (Ag), grau (K) e grau ponderado (Kp), EI-Índex, dentre outros, sempre considerando o tempo.

Esta análise funcional no tempo pode revelar aspectos dinâmicos cerebrais e ampliar as formas de estudo e compreensão do cérebro. Destes índices, utilizamos o *grau ponderado* para avaliar a conectividade cortical e o *EI-Índex* para medir a homofilia e heterofilia da rede.

O *grau* representa o número de conexões que liga um nó aos outros nós da rede e é dado por:

$$K_i = \sum_{j=1}^N a_{ij} \quad (6 - I)$$

onde  $i$  é um nó da rede e  $K_i$  é o número total de arestas adjacentes a  $i$ .  $a_{ij}$  é um elemento da matriz de adjacência que representa a existência da conexão entre os nós  $i$  e  $j$ . O  $N$  é o número total de nós da rede.

O *grau ponderado* representa o tempo em que os nós estão sincronizados, ligando uma região cerebral (nó) onde estava posicionado um eletrodo, à outra região onde estava posicionado outro eletrodo, ou seja, as conexões que uma região faz com as outras regiões ao longo do tempo. O  $K_p$  é a soma dos tempos de todas as arestas conectadas ao nó e é dado por:

$$K_i^W = \sum_{j=1}^N W_{ij} \quad (6 - II)$$

onde  $W_{ij}$  é o peso da aresta  $a_{ij}$ .

O E-I Índice foi proposto por Krackhardt e Stern (97) que criaram um modelo para avaliar a ligação entre os membros de uma organização, chamado de “modelo de gerenciamento de crise”. Neste modelo, são identificadas ligações externas e internas às

subunidades organizacionais onde as ligações externas são *ligações* entre membros de diferentes subunidade e, ligações internas são *ligações* entre os membros da mesma subunidade. O E-I Índice apresenta a relação entre ligações externas e internas. (97)

Em nosso estudo, o E-I Índice foi calculado a partir da REA ponderada. As unidades representam as regiões cerebrais que foram definidas de duas formas. Na primeira, as unidades são os hemisférios direito e esquerdo e na segunda, as unidades foram separadas em subunidades representando as regiões cerebrais. Apesar de serem subunidades, os cálculos foram feitos considerando as unidades hemisféricas, ou seja, representam a média do E-I Índice hemisférico dos eletrodos das regiões.

As regiões cerebrais foram: frontal (FT: direito e esquerdo), central (CT: direito e esquerdo), parietal (PA: direito e esquerdo), temporal (TD: direito e TE: esquerdo) e occipital (OCC: direito e esquerdo). Consideramos uma região hemofílica quando existem mais conexões entre seus eletrodos e os eletrodos do mesmo hemisférico e heterofílica quando existem mais conexões entre seus eletrodos e eletrodos do hemisférico oposto, independente da região. Segundo Krackhardt, Stern (97), ligações externas (heterofílicas / inter-hemisféricas) são mais importantes para manutenção de crise porém, ligações internas (homofílicas / intra-hemisféricas) são mais prováveis de ocorrer. O índice da relação entre ligações externas e internas é dado por:

$$E - I \text{ índice} = \frac{EL - IL}{EL + IL} \quad (6 - III)$$

onde *EL* representa o número de ligações externas e *IL* representa o número de ligações internas. (97)

O indicador do E-I Índice varia entre -1 e +1. Quando os valores são positivos, significam que a maioria das ligações ocorreram fora do hemisférico, chamamos de inter-hemisférica ou heterofilia e, se os valores são negativos, mostram que a maioria das ligações ocorreram dentro do mesmo hemisférico, chamamos intra-hemisférica ou homofilia. Se as ligações estão divididas igualmente, o índice será igual a zero. Tal índice representa a dominância das ligações homofílicas sobre as heterofílicas (vice-versa). (97)

Para a construção das RFC, utilizamos um software desenvolvido pelo Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação (NITRE), o MoSyn / Matlab®, para extrair os índices das redes para análise estatística.

Os parâmetros utilizados para construção das redes foram:

- Threshold = 0.60;
- Lag = 1;
- Janela = 100ms;
- Tau = 30ms;
- Tempo final = 60000 pontos (601 épocas - equivalente a 01 minuto);

O threshold representa 5% de chance das sincronias terem sido fruto do acaso. Foi determinado a partir da distribuição dos valores de sincronização de uma rede aleatória, obtida a partir do embaralhamento dos dados originais. (93) A janela de 100 milissegundos foi definida com base fisiológica, já que o menor elemento de resposta cerebral está em torno de 100 milissegundos, que equivale ao estímulo visual. (98) *Lag* é o intervalo entre os pontos dos *motifs* (93); *Tau* é o tempo de atraso em que as sincronizações entre os eletrodos podem ocorrer e foi considerado 30ms como valor máximo. O *Tau* permite avaliar a direção das arestas.

### ***Análise Estatística***

Os dados possuem distribuição normal, avaliada através do teste de Kolmogorov–Smirnov. Utilizamos a ANOVA de Medidas Repetidas (Modelo Linear Geral - MLG) tanto para avaliação da valência e excitação, quanto para os índices da rede cerebral. Para todas as análises, foi usado o ajuste de Bonferroni com 5% de significância.

Através da escala SAM, mediu-se a valoração dos participantes para a excitação e valência que as imagens AGD, DES e NEU provocaram e foram calculadas as médias para estas duas condições. (88) Utilizamos o índice *grau ponderado* ( $K_p$ ) para avaliar a conectividade cortical cerebral. Foi calculada a média geral, por hemisfério e por região, do  $K_p$  para cada emoção de cada voluntário.

## **RESULTADOS 1**

### ***Avaliação da escala do manequim de autoavaliação (SAM)***

Os resultados obtidos estão em concordância na literatura pois, para a valência, que mediu o quanto as imagens são agradáveis para os voluntários, as imagens AGD foram realmente AGD e as imagens DES, foram realmente desagradáveis. As imagens NEU não foram nem agradáveis nem desagradáveis. A excitação, que mediu o quanto as imagens excitaram positiva ou negativamente os voluntários, tanto AGD quanto DES

apresentaram pontuações semelhantes, ou seja, as imagens agradáveis excitaram agradavelmente os participantes e as imagens desagradáveis, excitaram desagradavelmente os participantes (Figura 6-3).

Realizamos uma ANOVA de medidas repetidas 3 x 2: "Emoção (AGD, DES, NEU) X Dimensão (Valência, Excitação). Somente a interação Emoção X Dimensão assumiu esfericidade de Mauchly. Encontramos diferença significativa para Emoção ( $p < 0,001$ ;  $F = 859,945$ ;  $\text{Eta}^2 = 0,978$ ) e para Emoção X Dimensão ( $p < 0,001$ ;  $F = 126,794$ ;  $\text{Eta}^2 = 0,946$ ). Na comparação *post-hoc*, Emoção X Emoção, encontramos que AGD, DES e NEU são diferentes entre si, todas as comparações apresentaram  $p < 0,001$ . Na comparação *post-hoc* Emoção X Dimensão, só não encontramos diferença na comparação para Excitação (*arousal*) entre AGD e DES ( $p = 1,000$ ), pois as imagens foram escolhidas para causar o mesmo nível de excitação, ou seja, AGD ser realmente agradável e DES ser realmente desagradável. As imagens AGD e DES comparadas a NEU, apresentaram  $p < 0,001$ .

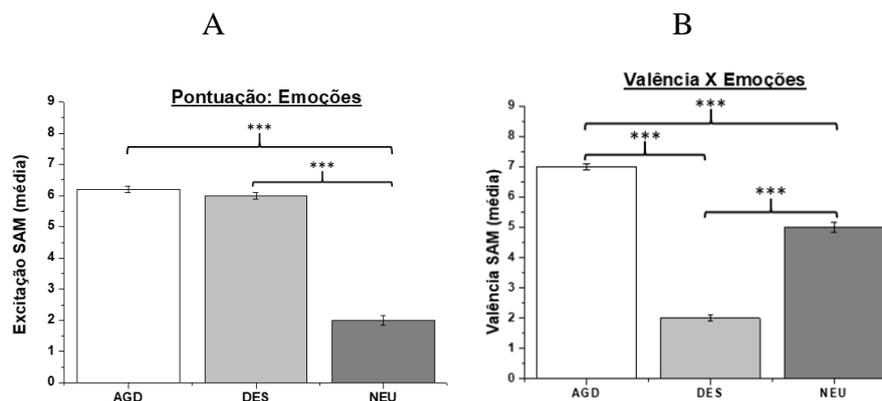


Figura 6-3: A – Média da valoração entre as emoções para a excitação (SAM), mostrando que as imagens AGD e DES provocaram o mesmo nível de excitação nos voluntários, em que as imagens AGD excitaram agradavelmente e as imagens DES excitaram desagradavelmente os voluntários. Em B, média para a valência entre as emoções (SAM), que mediu o quanto as imagens foram agradáveis para os voluntários e mostra que AGD foram realmente agradáveis, DES foram realmente desagradáveis e as imagens NEU não foram nem agradáveis nem desagradáveis (88). \*\*\* Diferenças estatisticamente significativas: Em A, para excitação AGD e DES comparadas a NEU,  $p < 0,001$ ; Em B, AGD, DES e NEU diferem entre si com  $p < 0,001$ .

### ***Avaliação da Conectividade Cortical***

Realizamos uma ANOVA de Medidas Repetidas através do SPSS para comparação intrassujeito usando uma via, “Emoção (4)”. Foram considerados os p valores corrigidos para o *Épsilon* de Greenhouse-Geisser, pois os dados não assumiram esfericidade de Mauchly.

Não encontramos diferenças significativas para o  $K_p$  no teste intrassujeito para Emoção ( $p=0,130$ ;  $F=2,006$ ;  $\eta^2 = 0,049$ ). Em seguida, para saber se as emoções apresentavam influências nos hemisférios, separamos os eletrodos em hemisfério direito e hemisfério esquerdo e aplicamos uma ANOVA de Medidas Repetidas com duas vias “Emoção (4) X Hemisfério (2)”. Somente encontramos diferenças na interação Emoção X Hemisfério ( $p=0,015$ ;  $F=3,632$ ;  $\eta^2 = 0,085$ ). O  $p$  valor apresentado para esta comparação assumiu esfericidade de Mauchly.

Este resultado mostra que existe alteração da conectividade cortical entre os hemisférios provocada pelas emoções. A comparação *post-hoc* Emoção X Hemisfério nos mostrou que a emoção DES apresentou maior conectividade no hemisfério direito e menor conectividade no hemisfério esquerdo ( $p=0,023$ ) (Figura 6-4).

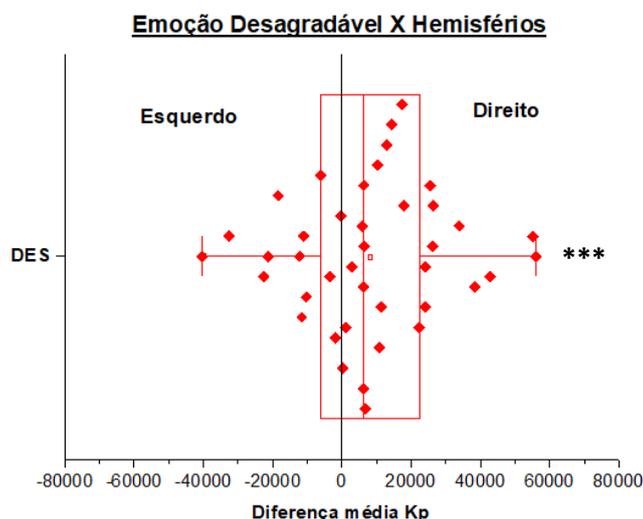


Figura 6-4: Diferença da média do grau ponderado para emoção desagradável (DES), hemisfério direito menos esquerdo. Nota-se que o hemisfério direito apresentou maior conectividade do que o hemisfério esquerdo, para imagens DES. \*\*\*Apresentou diferença significativa,  $p=0,023$ .

Quando comparamos “Hemisfério X Emoção”, vimos como os hemisférios processam as emoções. O hemisfério direito não apresentou alteração frente às emoções, diferente do hemisfério esquerdo. Neste, a emoção DES comparada com NEU ( $p=0,009$ ) e com a TP ( $p=0,045$ ) apresentou diferenças significativas, com maior conectividade durante a visualização de NEU e de TP e conseqüentemente, menor para DES, conforme figura 6-5, a seguir.

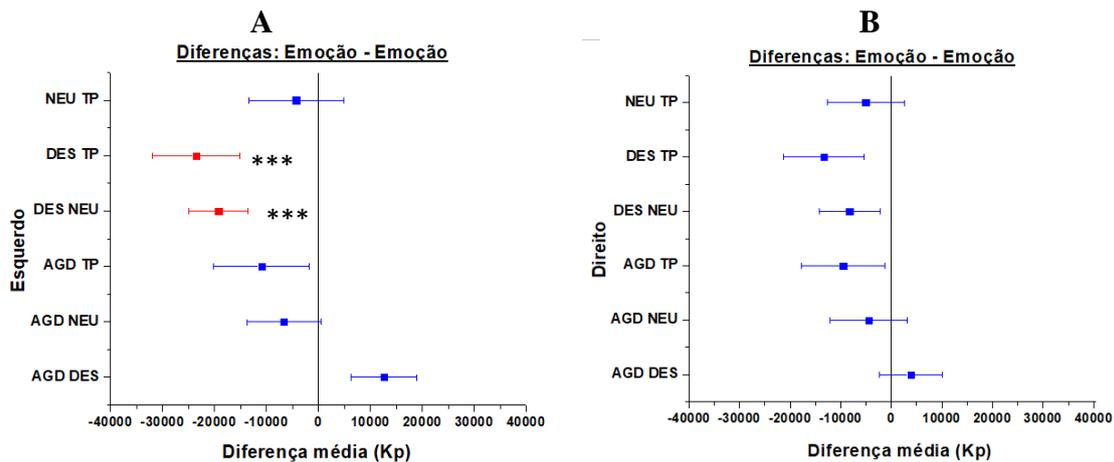


Figura 6-5: Diferenças média entre as emoções nos hemisférios. Em A, hemisfério esquerdo apresentando as diferenças encontradas para DES comparada com NEU e a TP. Em B, hemisfério direito onde não há diferença no processamento das emoções para a conectividade cortical. As cores azuis representam as comparações sem diferenças significativas e em vermelho com \*\*\* representam as comparações com diferenças significativas. DES x TP:  $p=0,045$ ; DES x NEU:  $p=0,009$ .

Para avaliar as diferenças na conectividade cortical entre homens e mulheres durante a influência das emoções AGD, DES, NEU e também para TP, calculamos a média do Kp para cada emoção de cada voluntário, separados em “Homens e Mulheres”. Realizamos uma ANOVA de Medidas Repetidas com uma via, Emoção (4) e entressujeito Sexo (2). Não encontramos diferenças significativas para Emoção ( $p=0,123$ ;  $F=2,049$ ;  $\eta^2 = 0,051$ ) e entressujeito Sexo ( $p=0,179$ ;  $F=1,878$ ;  $\eta^2 = 0,047$ ), nem para a interação Emoção X Sexo ( $p=0,155$ ;  $F=1,837$ ;  $\eta^2 = 0,046$ ). Estes resultados nos indicam que a conectividade cortical cerebral não apresenta diferenças entre homens e mulheres em relação à visualização das imagens, medida através do grau ponderado.

Para avaliar se existem diferenças entre as regiões cerebrais e as emoções, separamos os eletrodos em seis regiões cerebrais e calculamos a média geral para cada voluntário, em cada emoção AGD, DES, NEU e também para TP. Os eletrodos correspondentes a cada região cerebral foram: **Frontal – FT** (AF4, FP2, FP1, AF3, F10, F3, F5, F7, F8, F9, F6 e F4), **Central – CT** (FC1, FC5, FC3, FC4, FC2, FC6, C3, C5, C6, C4, C2, C1, F2 e F1), **Temporal Esquerdo – TE** (FT7, T9, T7 e TP7), **Temporal Direito – TD** (TP8, T8, T10 e FT8), **Parietal – PA** (CP5, CP2, CP6, P3, P7, P1, P9, P2, P4, P10, P8, P6, P5 e CP1) e **Occipital – OCC** (PO3, O1, PO4 e O2). Realizamos uma ANOVA de Medidas Repetidas com duas vias “Região (06) X Emoção (04)”.

O resultado do teste intrassujeito mostrou diferença significativa para as Regiões ( $p<0,001$ ;  $F=25,982$ ;  $\eta^2 = 0,400$ ), mostrando que as regiões são funcionalmente

diferentes, e é marginalmente significativo para interação Região X Emoção ( $p=0,055$ ;  $F=2,058$ ;  $\eta^2 = 0,050$ ). Não houve diferença significativa para Emoção ( $p=0,293$ ;  $F=1,255$ ;  $\eta^2 = 0,031$ ). Os p valores apresentados consideram o *Épsilon* de Greenhouse-Geisser pois os dados não assumiram esfericidade de Mauchly.

A comparação *post-hoc* Região X Emoção apresentou um aumento da conectividade na visualização da tela preta com relação as imagens DES apenas na região CT ( $p=0,008$ ). Para entender como as emoções alteraram a conectividade das regiões cerebrais, observamos o *post-hoc* Emoção X Região, e embora exista a variabilidade individual, ainda assim observou-se diferenças significativas. As regiões que apresentaram maior conectividade foram o CT, o PA e o OCC. Um detalhamento das diferenças podem ser observados na Figura 6-6, na Tabela 6-2, no Anexo 6-I.

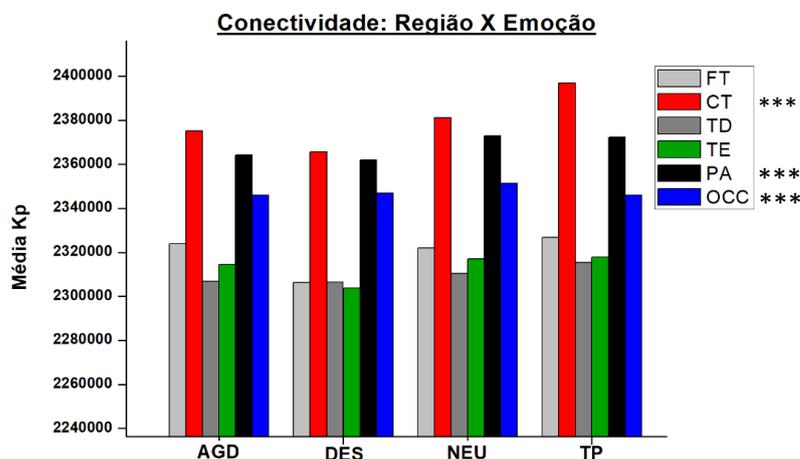


Figura 6-6: Conectividade para as regiões Frontal (FT), Central (CT), Temporal Direito (TD), Temporal Esquerdo (TE), Parietal (PA) e Occipital (OCC), para cada emoção e para a TP. Nota-se que as regiões CT, PA e OCC apresentaram maior conectividade (\*\*\*) em todas as emoções e para TP comparadas às outras regiões. Os p valores das comparações podem ser visualizados no Anexo 6-I.

Para compreender se o processamento das emoções está relacionado a alguma região cortical cerebral, com influência maior em um dos hemisférios, dividimos as regiões cerebrais em 10, considerando os hemisférios: **Frontal Direito (FT D)** – FP2, AF4, F10, F8, F6 e F4; **Frontal Esquerdo (FT E)** – FP1, AF3, F9, F7, F5 e F3; **Central Direito (CT D)** – FC6, FC4, FC2, F2, C6, C4 e C2; Central Esquerdo (CT E) - FC5, FC3, FC1, F1, C5, C3 e C1; **Temporal Direito (TD)** – TP8, FT8, T10 e T8; Temporal Esquerdo (TE) – TP7, FT7, T9 e T7; **Parietal Direito (PA D)** – CP6, CP2, P10, P8, P6, P4 e P2; **Parietal Esquerdo (PA E)** – CP5; CP1; P9, P7, P5, P3, e P1; **Occipital Direito (OCC**

**D)** – PO4 e O2 e **Occipital Esquerdo (OCC E)** – PO3 e O1, e calculamos a média para cada região, para cada emoção de cada voluntário.

A ANOVA de Medidas Repetidas com três vias “Região (5) X Emoção (4) X Hemisfério (2)” apresentou diferenças para as Regiões ( $p < 0,001$ ;  $F = 30,261$ ;  $\eta^2 = 0,437$ ) e para as interações Região X Emoção ( $p = 0,001$ ;  $F = 4,231$ ;  $\eta^2 = 0,098$ ), Região X Hemisfério ( $p = 0,017$ ;  $F = 4,127$ ;  $\eta^2 = 0,096$ ), Emoção X Hemisfério ( $p = 0,010$ ;  $F = 3,951$ ;  $\eta^2 = 0,092$ ) e Região X Emoção X Hemisfério ( $p < 0,001$ ;  $F = 4,816$ ;  $\eta^2 = 0,110$ ). O p valor apresentado para a interação Emoção X Hemisfério assumiu esfericidade de Mauchly, para os outros p valores, *Épsilon* de Greenhouse-Geisser.

O *post-hoc* da interação “Região X Emoção X Hemisfério” nos mostrou que as regiões CT, PA e OCC também apresentaram aumento de conectividade em comparação com as outras regiões para todas as imagens e TP. Este aumento foi maior nas regiões do hemisfério esquerdo em comparação à conectividade das regiões do hemisfério direito, exceto para as imagens NEU que apresentaram maior aumento na região CT do hemisfério direito. Duas regiões além das acima citadas apresentaram aumento de conectividade durante a visualização das imagens AGD, a região TD e DES, a região TE. Este resultado pode ser visto na Tabela 6-3 no Anexo 6-II.

## DISCUSSÃO 1

As regiões central, parietal e occipital apresentaram maior Kp durante a visualização das imagens e da tela preta. A região central está localizada no córtex cerebral, abrangendo o córtex motor primário e o córtex sensoriomotor. Estas regiões já foram relatadas na literatura como regiões ativadas durante a sensação dolorosa. (8, 55-57) A percepção visual das imagens pode ter ativado a região occipital, onde está localizado o córtex visual. (84) No bloco de imagens desagradáveis, nós usamos fotos de mutilação a humanos e a animais, e estas podem ter ativado essas regiões de dor.

Estudos anteriores têm buscado identificar índices que possam caracterizar a atividade emocional no cérebro. Lee, Hsieh (89) avaliaram as emoções neutras (NEU), positivas (POS) e negativas (NEG), através da conectividade funcional com três diferentes índices para diferenciar estes estados emocionais (correlação, coerência e sincronia de fase). Observaram para a frequência teta que a condição NEU, comparada à NEG, apresentou

baixa correlação entre eletrodos do FT e alta entre os eletrodos do Temporal e OCC; e NEU comparada à POS, baixa correlação para as regiões FT, PA, Temporal e OCC. Não houve diferença significativa entre emoções POS e NEG. Em alfa, a correlação para NEU foi maior do que a NEG, entre os eletrodos F7 e P7. Embora nosso método para construção de redes seja diferente do método usado no estudo de Lee, Hsieh (89), encontramos para visualização de imagens AGD e para TP, o aumento da conectividade funcional cerebral nas regiões CT e PA em comparação com as outras regiões cerebrais. Porém, durante a visualização das imagens DES e NEU, além das regiões CT e PA, houve aumento da conectividade funcional também no OCC, comparados às outras regiões cerebrais.

A região central do nosso estudo abrangeu também as áreas do córtex motor e a região do córtex sensorial. O córtex motor é a região do processamento do planejamento, do controle e da execução do movimento voluntário. (84) O lobo parietal, segundo Zhang (84), integra várias modalidades, como sensação espacial e propriocepção, e é a área principal de recepção sensorial do estímulo mecânico no córtex somatossensorial. A região occipital é o centro do processamento visual e contém muitas regiões do córtex visual. (84) A rede visual apresenta conexões importantes que chegam ao lobo parietal e a regiões intracorticais do sulco parietal. Em nosso estudo, as regiões CT, PA e OCC, que apresentaram alta conectividade quando comparadas com às outras regiões, mostraram o processamento visual, tátil e emocional dos voluntários através das imagens. O aumento da conectividade visto também durante a visualização da tela preta, bloco que não apresenta imagens, pode ser explicada por que ela foi apresentada de maneira aleatória entre os blocos de imagens e indica processamento cognitivo de expectativa dos voluntários para visualização das imagens ou recordação das imagens do último bloco apresentado.

## **RESULTADOS 2**

### ***Avaliação das Conexões Intra e Inter-Hemisférica, pela Homofilia e Heterofilia***

Para avaliação das interações intra e inter-hemisféricas realizadas pelas emoções AGD, DES, NEU e a TP na atividade cerebral, utilizamos o índice E – I Índice que mede a homofilia e a heterofilia. Se os valores do E – I Índice são positivos, indicam que a interação ocorreu fora do hemisfério, também chamada de heterofilia e, se os valores são

negativos, mostram que as ligações ocorreram dentro do mesmo hemisfério, apresentando mais homofilia.

Se um hemisfério apresenta mais homofilia, significa dizer que a flutuação da atividade elétrica está ocorrendo mais de forma intra-hemisférica do que inter-hemisférica (heterofilia). Calculamos a média do EI-Índex para cada voluntário em cada emoção. Realizamos uma ANOVA de Medidas Repetidas com uma via “Emoção (4)”. O teste intrassujeito indicou que as emoções não apresentaram diferenças significativas para a relação homofílica e heterofílica ( $p=0,299$ ;  $F=1,237$ ;  $\eta^2 = 0,031$ ). O p valor apresentado assumiu a esfericidade de Mauchly.

Para avaliar como os hemisférios processam as emoções através da homofilia ou da heterofilia, calculamos a média do EI-Índex de cada hemisfério para cada emoção de cada voluntário. Realizamos uma ANOVA de Medidas Repetidas com duas vias “Emoção (4) X Hemisfério (2)”. Os p valores apresentados são de Greenhouse-Geisser, já que os dados não assumiram esfericidade de Mauchly. O teste intrassujeito apresentou diferenças significativas para as Emoções ( $p<0,001$ ;  $F=8,663$ ;  $\eta^2 = 0,257$ ) e para a interação entre Emoção e Hemisfério ( $p<0,001$ ;  $F=10,139$ ;  $\eta^2 = 0,289$ ). Encontramos efeito das emoções nos dois hemisférios. No hemisfério direito, as emoções AGD X NEU apresentaram diferenças com  $p=0,001$ , em que a emoção AGD mostrou aumento da homofilia. As emoções DES X NEU também apresentaram diferenças com  $p<0,001$ , com aumento de homofilia para DES. Já a condição NEU X TP também apresentou diferença, com  $p=0,001$ , sendo TP mais homofílica no hemisfério direito para a comparação com as imagens NEU. Para o hemisfério esquerdo, AGD X DES apresentou diferenças, com  $p<0,001$ , sendo AGD mais homofílica que desagradável; DES X TP, apresentou  $p=0,010$  sendo TP mais homofílica no hemisfério esquerdo. A condição NEU X TP apresentou  $p=0,031$ , com TP sendo mais homofílica no hemisfério esquerdo (Figura 6-7).

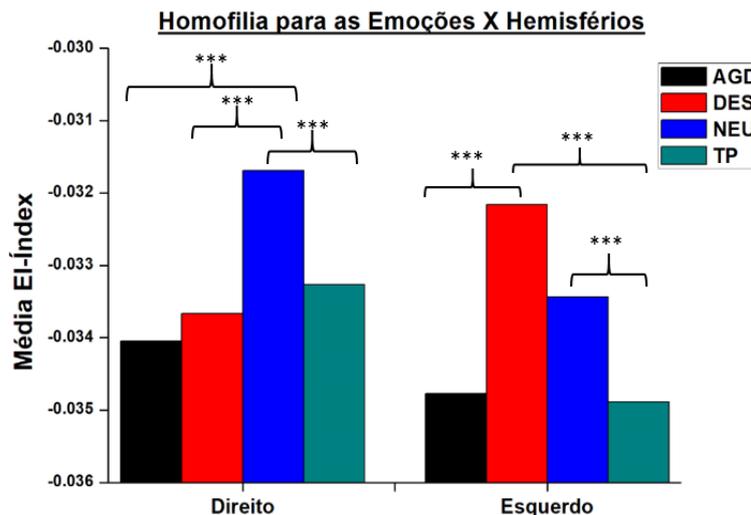


Figura 6-7: Relação homofílica e heterofílica do processamento das emoções em cada hemisfério. \*\*\* Diferenças significativas entre as comparações no Hemisfério Direito: AGD x DES:  $p=0,001$ ; DES x NEU:  $p<0,001$ ; NEU x TP:  $p=0,001$ ; Hemisfério Esquerdo: AGD x DES:  $p<0,001$ ; DES x TP:  $p=0,010$  e NEU x TP:  $p=0,031$ .

Os resultados da Figura 6-7 apresentam uma curiosa inversão hemisférica das conectividades para a emoção desagradável. Ao compararmos os hemisférios, o hemisfério direito tem sua homofilia diminuída para todas as emoções com exceção da DES, que aumenta sua homofilia no hemisfério direito e diminui no hemisfério esquerdo. Esta diminuição indica que a emoção DES faz com que ocorra uma religação entre as conexões dentro do hemisfério esquerdo em direção ao direito. Ao olharmos os resultados da Figura 6-4 e compararmos com os resultados apresentados na Figura 6-7, vemos que o hemisfério direito é o responsável pelo processamento das emoções DES, pegando conexões do hemisfério esquerdo. Resultados semelhantes porém o inverso, ocorreu para a emoção AGD, que contudo, não apresentou diferenças significativas entre os hemisférios. Esses resultados indicam que o hemisfério direito é o responsável pelo processamento das emoções DES, agregando as conexões do hemisfério esquerdo e assim aumenta sua homofilia.

Para avaliar o processamento cerebral das emoções através do EI-Índice para homens e mulheres, realizamos uma ANOVA de Medidas Repetidas com uma via “Emoção (4)” com comparação entressujeito “Sexo”. Os  $p$  valores apresentados são de Greenhouse-Geisser, já que para esta comparação os dados também não assumiram esfericidade de Mauchly. Somente encontramos diferença para a comparação entressujeito Sexo, com  $p<0,001$  ( $F=21,556$ ;  $\eta^2 = 0,362$ ). A comparação *post-hoc* indicou que homens e mulheres apresentam interação cortical homofílica, ou seja, mais interação intra-

hemisférica da atividade cerebral porém, as mulheres são mais homofílicas do que os homens (Média: M (mulheres) = -0,042; H (Homens) = -0,025) (Figura 6-8).

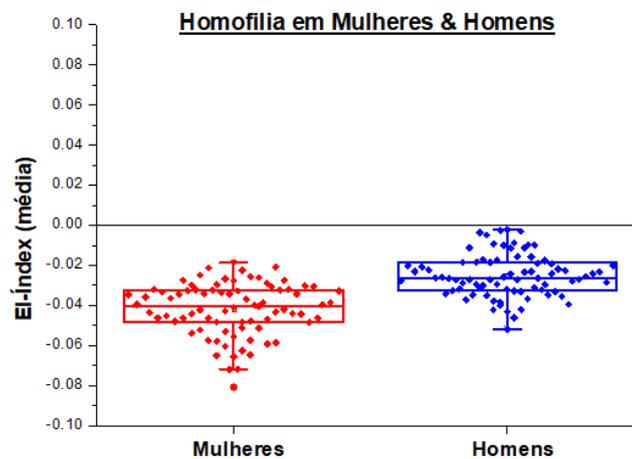


Figura 6-8: Relação homofílica para ambos os sexos, porém mulheres apresentam mais homofilia do que os homens, ou seja, as mulheres tiveram mais conexões intra-hemisférica (Comparação entressujeito:  $p < 0,001$ ).

Para avaliar se as emoções alteram alguma região cerebral, dividimos os eletrodos em 10 regiões cerebrais: **Frontal Direito (FT D)** – FP2, AF4, F10, F8, F6 e F4; **Frontal Esquerdo (FT E)** – FP1, AF3, F9, F7, F5 e F3; **Central Direito (CT D)** – FC6, FC4, FC2, F2, C6, C4 e C2; **Central Esquerdo (CT E)** – FC5, FC3, FC1, F1, C5, C3 e C1; **Temporal Direito (TD)** – TP8, FT8, T10 e T8; **Temporal Esquerdo (TE)** – TP7, FT7, T9 e T7; **Parietal Direito (PA D)** – CP6, CP2, P10, P8, P6, P4 e P2; **Parietal Esquerdo (PA E)** – CP5, CP1, P9, P7, P5, P3, e P1; **Occipital Direito (OCC D)** – PO4 e O2 e **Occipital Esquerdo (OCC E)** – PO3 e O1 e calculamos a média para cada região, para cada emoção de cada voluntário. Realizamos uma ANOVA de Medidas Repetidas com três vias, “Região (10) X Emoção (4) X Hemisfério (2)”. Os p valores apresentados são de Greenhouse-Geisser, já que os dados não assumiram esfericidade de Mauchly.

Encontramos diferenças significativas para Região ( $p < 0,001$ ;  $F = 207,838$ ;  $\eta^2 = 0,842$ ) e para a interação Região X Hemisfério ( $p = 0,004$ ;  $F = 4,470$ ;  $\eta^2 = 14,351$ ). Esta diferença encontrada para “Região” é importante, pois indica que funcionalmente são diferentes entre si. A comparação *post-hoc* Região X Região mostrou diferenças significativas para todas as regiões com  $p < 0,001$ , exceto para a comparação entre CT X PA ( $p = 1,000$ ), regiões que estão muito próximas entre si. O *post-hoc* Região X Hemisfério apresentou as seguintes diferenças significativas: FT D X FT E ( $p = 0,052$ ), sendo o FT E mais

homofílico e, PA D X PA E ( $p=0,047$ ), com maior homofilia para o PA D (Figura 6-9). A região PA é mais homofílica do que FT.

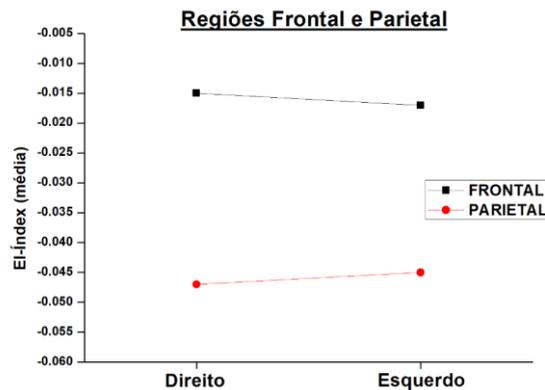


Figura 6-9: Regiões Frontal (FT) e Parietal (PA) apresentaram diferenças significativas entre o lado direito e o esquerdo. O FT E é mais homofílico do que o FT D e o PA D é mais homofílico do que o PA E.

## DISCUSSÃO 2

Homens e mulheres usam diferentes partes do cérebro para evocar memórias, resolver problemas e tomar decisões. (84) Estas diferenças têm importância na aprendizagem, no desenvolvimento de linguagem e até mesmo no progresso de doenças neurológicas. (84) Em nosso estudo, encontramos diferenças na flutuação da sincronia dentro dos hemisférios para homens e mulheres, em que mulheres apresentaram aumento da homofilia, ou seja, os hemisférios direito e esquerdo apresentaram mais sincronizações intra-hemisféricas do que sincronizações inter-hemisféricas. Este resultado mostra a importância de considerar as diferenças cerebrais nos estudos envolvendo homens e mulheres, pois estes apresentam não só diferenças funcionais bem como estruturais. (84)

No hemisfério direito, as diferenças encontradas na comparação entre as emoções para o E – I Índice, nos mostrou que a homofilia durante a visualização das imagens DES e da TP é maior nesse hemisfério. Já no hemisfério esquerdo, o aumento da homofilia foi visto para as imagens AGD e para TP (Figura 6-7). Para a conectividade ( $K_p$ ), o hemisfério direito foi o responsável pelo processamento das emoções DES, com aumento da conectividade nesse hemisfério, inclusive roubando conexões do hemisfério esquerdo (Figura 6-4). Segundo Root et al. (84), o hemisfério esquerdo é responsável pelo processamento das emoções positivas ainda que a literatura esteja dividida quanto à natureza absoluta dos hemisférios e o processamento das emoções. O hemisfério direito é responsável pelo processamento de emoções com valência negativa, como raiva, medo,

tristeza. (84) A interação encontrada no hemisfério esquerdo em nosso estudo para as emoções AGD, e no hemisfério direito para DES mostra o processamento destas emoções dentro de cada um destes hemisférios, apoiando os achados de Root et al. (84)

Embora com métodos de análises diferentes do nosso método para avaliação da atividade cerebral, Costa et al. (85) encontraram alta sincronização para imagens tristes no hemisfério esquerdo, principalmente no frontal e tendência a uma maior sincronização no hemisfério direito para imagens felizes. (85) Estes achados são diferentes dos nossos resultados, onde encontramos maior interação através de conexões intra-hemisférica das imagens agradáveis para o hemisfério esquerdo e direito para imagens desagradáveis. Esta diferença encontrada pode ser pelos métodos de avaliação, pois os *motifs* não decompõem o sinal do EEG nas frequências, mas sim, avalia os micro-padrões de subida e descida desses sinais.

As regiões direita e esquerda do frontal são relatadas na literatura por apresentarem atividade durante o processamento emocional. Já o córtex parietal posterior tem sido associado com a percepção visuo-espacial e à atenção, além de estar envolvido com funções cognitivas. (86) Em nossos resultados, a região frontal e a parietal apresentaram maior homofilia mas o parietal foi mais homofílico. Costa et al. (85) encontraram, para as frequências alfa e teta, que felicidade apresentou menor sincronização do que imagens tristes para o frontal esquerdo e aumentou entre o frontal e occipital durante as emoções de felicidade.

Para delta, foi observado que o frontal direito e esquerdo, aumentaram a sincronia durante as imagens tristes. A interação observada em nossos resultados, independente das emoções, o frontal mostrou que o hemisfério direito agregou as conexões do hemisfério esquerdo aumentando a homofilia, o que foi inverso para o parietal que, no hemisfério direito apresentou diminuição da homofilia e aumento no hemisfério esquerdo. Houve inversão homofílica entre o lado direito e esquerdo para estas regiões.

## CONCLUSÃO

Foram construídas RFC através do TVG utilizando o método dos *motifs*, de 40 voluntários saudáveis durante a visualização de imagens AGD, DES, NEU e TP, para compreender como o cérebro processa as emoções. Nosso primeiro objetivo foi avaliar se há aumento ou diminuição da conectividade cortical durante a visualização das

imagens, logo; avaliamos a conectividade cortical entre os hemisférios; verificamos se através do *grau ponderado* existem diferenças entre os sexos e avaliamos qual região do hemisfério direito e do esquerdo apresentaram aumento de conectividade. Nosso segundo objetivo foi, através do *E-I Índice*, avaliar a homofilia e heterofilia, ou seja, as conexões intra e inter-hemisféricas ocorridas no córtex cerebral e sua relação entre as regiões e, avaliamos as diferenças entre homens e mulheres durante a exposição das imagens AGD, DES, NEU e TP.

Encontramos que durante a visualização de imagens DES, existe assimetria entre o lado direito e esquerdo do cérebro, apresentando maior conectividade o lado direito. Quando a emoção DES foi comparada com a TP e com NEU no hemisfério esquerdo, DES apresentou menor conectividade. O hemisfério direito aumenta a conectividade para o processamento de imagens desagradáveis, sendo mais propenso para o processamento de estímulos negativos.

Existe diferença quanto ao processamento das emoções entre os hemisférios. No hemisfério esquerdo a comparação entre DES x TP e DES x NEU são diferentes. Enquanto a conectividade diminui para a visualização das imagens DES, aumenta para NEU e TP. As regiões do córtex CT, PA e OCC apresentaram maior conectividade em comparação com FT, TD e TE para todas as emoções e para TP. Estas regiões com alta conectividade podem indicar os processamentos visual e cognitivo durante a visualização das imagens, que foi encontrado durante a visualização da TP. Durante o experimento, os blocos das imagens foram randomizados e este pode ter sido um dos motivos para encontrarmos alta conectividade na visualização da TP, com expectativa dos voluntários para ver o próximo bloco ou lembrança das imagens do bloco anterior.

Para o índice E – I Índice, os resultados da atividade cerebral e das emoções nos voluntários são similares aos encontrados através do grau ponderado em parte. A relação entre as emoções e a interação da atividade cerebral dentro dos hemisférios trouxe informações sobre o processamento cortical dos homens e das mulheres. Enquanto os dois apresentam homofilia durante a visualização das imagens neste experimento, as mulheres são mais homofílicas, apresentam mais sincronizações intra-hemisférica do que os homens.

Comparando os hemisférios, observamos que as emoções DES têm maior homofilia no hemisfério direito e menor no hemisfério esquerdo. Isto indica que as conexões saem do hemisfério esquerdo e se conectam ao hemisfério direito durante as emoções desagradáveis. Esse hemisfério também para o EI-Índex, é o responsável pelo processamento das emoções negativas. O mesmo foi visto para emoções AGD mas no sentido inverso, sendo esta mais homofílica no hemisfério esquerdo e menos no hemisfério direito. Isto mostra a tendência do hemisfério esquerdo para o processamento das emoções positivas (85), ainda que não haja um consenso na literatura para a natureza absoluta do processamento das emoções nos hemisférios. (85)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos a Universidad de Granada, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa, aos colaboradores do NITRE – LaBIOS pelo desenvolvimento dos softwares para construção das redes, à Universidade Federal da Bahia (UFBA).

## ANEXO 6 – I: Emoção X Região

Tabela 6-2: Comparações entre Emoções e Regiões.

| <i>EMOÇÃO</i> | <i>Região</i> | <i>&lt; Kp</i> | <i>p Valor</i> |
|---------------|---------------|----------------|----------------|
| <i>AGD</i>    | FT x CT       | CT             | <0,001         |
|               | FT x PA       | PA             | 0,001          |
|               | CT x TE       | CT             | <0,001         |
|               | CT x TD       | CT             | <0,001         |
|               | TE x PA       | PA             | <0,001         |
|               | TD x PA       | PA             | <0,001         |
|               | PA x TE       | PA             | <0,001         |
| <i>DES</i>    | FT x CT       | CT             | <0,001         |
|               | FT x PA       | PA             | <0,001         |
|               | FT x OCC      | OCC            | 0,002          |
|               | CT x TE       | CT             | <0,001         |
|               | CT x TD       | CT             | <0,001         |
|               | TE x PA       | PA             | <0,001         |
|               | TE x OCC      | OCC            | 0,032          |
|               | TD x PA       | PA             | <0,001         |
| TD x OCC      | OCC           | 0,015          |                |
| <i>NEU</i>    | FT x CT       | CT             | <0,001         |
|               | FT x PA       | PA             | <0,001         |
|               | CT x TE       | CT             | <0,001         |
|               | CT x TD       | CT             | <0,001         |
|               | CT x OCC      | CT             | 0,029          |
|               | TE x PA       | PA             | <0,001         |
|               | TD x PA       | PA             | <0,001         |
| TD x OCC      | OCC           | 0,018          |                |
| <i>TP</i>     | FT x CT       | CT             | <0,001         |
|               | FT x PA       | PA             | 0,001          |
|               | CT x TE       | CT             | <0,001         |
|               | CT x TD       | CT             | <0,001         |
|               | CT x PA       | PA             | 0,022          |
|               | CT x OCC      | CT             | 0,001          |
|               | TE x PA       | PA             | <0,001         |
|               | TD x PA       | PA             | <0,001         |
|               | PA x OCC      | PA             | <0,049         |

Nota: As regiões CT, PA e OCC mantiveram aumento do Kp durante a visualização das imagens AGD, DES e NEU e durante a TP.

## ANEXO 6 – II: Emoção X Hemisfério X Região

Tabela 6-3: Comparação entre Emoção X Hemisfério X Região. Estes dados apresentam como as emoções são processadas entre os hemisférios.

| <i>EMOÇÃO</i> | <i>HEMISFÉRIO</i> | <i>REGIÃO</i> | <i>X REGIÃO</i> | <i>&lt;Kp</i> | <i>p Valores</i> |
|---------------|-------------------|---------------|-----------------|---------------|------------------|
| <i>AGD</i>    | <b>DIREITO</b>    | FT            | CT              | CT            | <0,001           |
|               |                   |               | TD              | TD            | <0,001           |
|               |                   |               | PA              | PA            | 0,005            |
|               |                   | CT            | TD              | CT            | <0,001           |
|               |                   |               | PA              | CT            | 0,056            |
|               |                   |               | OCC             | CT            | 0,011            |
|               | <b>ESQUERDO</b>   | FT            | CT              | CT*           | <0,001           |
|               |                   |               | PA              | PA*           | <0,001           |
|               |                   | CT            | TE              | CT*           | <0,001           |
|               |                   | TE            | PA              | PA*           | <0,001           |
| <i>DES</i>    | <b>DIREITO</b>    | FT            | CT              | CT            | <0,001           |
|               |                   |               | PA              | PA            | <0,001           |
|               |                   | CT            | TD              | CT            | <0,001           |
|               |                   |               | OCC             | CT            | 0,014            |
|               |                   | TD            | PA              | PA*           | <0,001           |
|               | <b>ESQUERDO</b>   | FT            | CT              | CT*           | <0,001           |
|               |                   |               | PA              | PA*           | <0,001           |
|               |                   |               | OCC             | OCC*          | <0,001           |
|               |                   | CT            | TE              | CT            | <0,001           |
|               |                   | TE            | PA              | PA            | <0,001           |
| OCC           | TE*               | 0,009         |                 |               |                  |
| <i>NEU</i>    | <b>DIREITO</b>    | FT            | CT              | CT*           | <0,001           |
|               |                   |               | PA              | PA            | 0,003            |
|               |                   | CT            | TD              | CT*           | <0,001           |
|               |                   |               | PA              | CT            | 0,056            |
|               |                   |               | OCC             | CT            | 0,002            |
|               |                   | TD            | PA              | PA            | <0,001           |
|               |                   |               | OCC             | OCC           | 0,029            |
|               | <b>ESQUERDO</b>   | FT            | CT              | CT            | <0,001           |
|               |                   |               | PA              | PA*           | <0,001           |
|               |                   | CT            | TE              | CT            | <0,001           |
| TE            |                   | PA            | PA*             | <0,001        |                  |
| PA            |                   | OCC           | PA*             | 0,010         |                  |
|               |                   | FT            | CT              | CT            | <0,001           |

|           |                 |           |            |            |                  |
|-----------|-----------------|-----------|------------|------------|------------------|
| <i>TP</i> | <b>DIREITO</b>  | <b>CT</b> | <b>TD</b>  | <b>CT</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
|           |                 |           | <b>PA</b>  | <b>CT</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
|           |                 |           | <b>OCC</b> | <b>CT</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
|           |                 | <b>TD</b> | <b>PA</b>  | <b>PA</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
|           | <b>ESQUERDO</b> | <b>FT</b> | <b>CT</b>  | <b>CT*</b> | <b>&lt;0,001</b> |
|           |                 |           | <b>PA</b>  | <b>PA*</b> | <b>&lt;0,001</b> |
|           |                 | <b>CT</b> | <b>TE</b>  | <b>CT</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
|           |                 |           | <b>OCC</b> | <b>CT</b>  | <b>0,054</b>     |
|           |                 | <b>TE</b> | <b>PA</b>  | <b>PA*</b> | <b>&lt;0,001</b> |
|           |                 | <b>PA</b> | <b>OCC</b> | <b>PA</b>  | <b>0,008</b>     |

Nota: As regiões Central (CT), Parietal (PA) e Occipital (OCC) apresentaram maior conectividade para todas as emoções e para tela preta (TP), em comparação com as outras regiões. Preenchido de amarelo: marginalmente significativo. Em \*, a região apresentou aumento de conectividade para a comparação par a par e na comparação com o hemisfério inverso.

## 7. ARTIGO 2

### Avaliação da Estabilidade Cerebral e Sincronização por Motifs na Modulação Afetiva da Dor

#### Stability Brain Evaluation and Motifs Synchronization in the Pain Affective Modulation

Thaise Grazielle L. de O. Toutain<sup>1</sup>, Guzmán Alba<sup>2</sup>, José Garcia V. Miranda<sup>3</sup>, Raphael Silva do Rosário<sup>4</sup>, Miguel Munõz<sup>5</sup>, Eduardo Pondé de Sena<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup>*Mestranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – ICS/UFBA*

<sup>2</sup>*Mestre em Psicologia – Universidad de Granada – UG*

<sup>3</sup>*Professor Titular do Departamento de Física e Meio Ambiente – IF/UFBA*

<sup>4</sup>*Professor Associado do Departamento de Física e Meio Ambiente – IF/UFBA*

<sup>5</sup>*Professor Contratado – Facultad de Psicología - Universidad de Granada - UG*

<sup>6</sup>*Doutor em Medicina e Saúde pela UFBA. Professor Associado do Instituto de Ciências da Saúde – ICS/UFBA. Professor do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas - ICS/UFBA.*

Autor Correspondente – Corresponding author: \*Eduardo Pondé de Sena – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia. – Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. Salvador – BA – CEP: 40110-100. E-mail: eduardopondedesena@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** A dor é uma experiência desagradável causada por doenças, lesões ou questões emocionais. A dor também é uma experiência sensorial que traz qualidades afetivas, influenciando a estrutura comportamental e psicológica do indivíduo. Fatores tanto psicológicos quanto emocionais são capazes de modular a percepção dolorosa. As redes funcionais cerebrais (RFC) dinâmicas, construídas através da teoria dos grafos, *time varying graphs* (TVG), nos permite entender como a atividade cerebral das unidades neuronais são coordenadas e integradas. **Objetivo:** Construir RFC de voluntários saudáveis visualizando imagens agradáveis, desagradáveis, neutras e tela preta, submetidos à indução térmica dolorosa, para avaliar de forma dinâmica, a atividade cerebral da modulação afetiva da dor, através do TVG. Queremos avaliar a conectividade e a estabilidade cortical cerebral na dor, sob modulação das emoções na dor. **Métodos:** Participaram 40 voluntários, 20 homens e 20 mulheres. Os dados foram coletados através do eletroencefalograma com 64 canais, escala visual analógica para avaliação da dor e dimensão emocional através da escala de auto-avaliação do manequim. Os dados foram filtrados e os artefatos removidos automaticamente e em seguida foi realizada inspeção visual. Após limpeza dos dados, construíram-se as RFC através do método dos *motifs* para extrair os índices da rede usando o MATLAB. **Resultados:** Encontramos aumento da conectividade durante a condição dolorosa. Imagens neutras e a tela preta aumentaram a conectividade nas regiões frontal, central, no temporal esquerdo e no parietal. A

estabilidade cerebral foi observada para a condição dolorosa, que apresentou menor variação da topologia da rede e menor variação da quantidade de arestas na condição dolorosa. Não observamos a influência da modulação das emoções durante a sensação dolorosa.

**Palavras-chave:** Dor. Emoção. Modulação Afetiva da Dor. Redes Funcionais Cerebrais. TVG. Estabilidade Cerebral.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Pain is an unpleasant experience caused by diseases, injury or emotional issues. Pain is also a sensory experience that brings affective qualities, influencing the behavioral and psychological structure of the subject. Both psychological and emotional factors are able of modulating painful perception. Dynamic functional brain networks (FBN), built through graph theory, time varying graphs, allow us to understand how the brain activity of neuronal units are coordinated and integrated. **Objective:** To build FBN of healthy volunteers visualizing pleasant, unpleasant, neutral images and black screen, under painful thermal induction, to evaluate the cerebral activity of the pain affective modulation through TVG. We wish to evaluate connectivity and cortical brain stability, under modulation of emotions in pain. **Methods:** 40 volunteers, 20 men and 20 women participated of this study. Data were collected through the electroencephalogram with 64 channels, visual analogical scale for pain assessment and emotional arousal. The data were filtered, and the artifacts removed automatically, and then visual inspection was performed. After that, FBN were constructed using the motifs method to extract the indexes from the network using MATLAB. **Results:** We found increased connectivity during painful condition. Neutral images and black screen increased connectivity in frontal, central, left temporal and parietal zone. Cortical brain stability was observed for the painful condition, which presented lower variation of the network topology and less variation of the amount of edges in the painful condition. We did not observe the emotions modulation influence in painful sensation.

**Keywords:** Pain. Emotion. Pain Affective Modulation. Functional Brain Network. TVG. Brain Stability.

## INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência sensorial que carrega também qualidades afetivas. Quando a dor é sentida, toda estrutura comportamental e psicológica se organiza automaticamente para que a atenção seja voltada à experiência dolorosa. (5) Durante a dor, participam nossas experiências pessoais, e ignorar que existe uma relação muitas vezes direta entre a dor e as emoções pode trazer barreiras para uma melhor compreensão do fenômeno. Através das influências cognitivas e comportamentais, as emoções atuam modulando a dor. (99) Emoções negativas são capazes de ampliar a experiência dolorosa e a falta de consciência, de expressão e de experiência dessas emoções estão associadas a uma maior sensação da dor. (99)

Ver imagens agradáveis durante a dor tem capacidade de inibir as reações dolorosas, e quando as imagens são desagradáveis, a dor é realçada. (100) Porém, se as imagens possuem conteúdo erótico ou de ataque, têm mais eficácia na modulação da dor quando comparadas com imagens neutras, o que mostra que a excitação também contribui para a modulação da dor. (100)

As expressões de felicidade prendem nossa atenção e alteram nosso comportamento e nossas ações motoras. As imagens são capazes de provocar sentimentos, como ocorre quando vemos uma fotografia. (88) Ambron, Foroni (88) usaram um paradigma distrator-irrelevante, em uma tarefa onde os participantes tinham de alcançar um alvo. Durante esta tarefa, foi apresentado um estímulo não alvo; rostos com diferentes expressões, de nojo, de raiva, de alegria e de expressão neutra. Os participantes tiveram mais dificuldade para alcançar os alvos da tarefa quando as expressões apresentadas foram de alegria, confirmando que as emoções, principalmente as agradáveis, são estímulos capazes de fixar nossa atenção e são fontes de distrações. (88)

Lee e Hsieh (89) estudaram a conectividade funcional com eletroencefalograma (EEG) para estados emocionais negativo (NEG), positivo (POS) e neutro (NEU). Para avaliar os estados, usaram três índices: correlação, coerência e sincronia de fase. Os autores mostraram que os diferentes padrões de conectividade funcional cerebral, estão associados com diferentes “estados emocionais” e podem ser usados para indicar ‘estados emocionais’ através da atividade cerebral. (89)

Melzack (10) propôs que a dor tem múltiplos determinantes e que existe uma “neuromatriz da dor” como uma “assinatura neural” para a experiência dolorosa, que depende não só da arquitetura sináptica, bem como das influências genéticas e das sensoriais. (10) Essa assinatura neural da dor pode ser modulada por *inputs* sensoriais e por eventos cognitivos como o estresse. A neuromatriz é o resultado da falha da regulação homeostática que origina muitas dores crônicas resistentes aos tratamentos, que têm como alvo os *inputs* sensoriais. (10)

O processamento da dor inclui vias complexas extremamente inter-relacionadas no cérebro. Apkarian et al. (7) apresenta uma matriz da dor que abrange não somente estruturas periféricas e a medula espinhal, mas estruturas cerebrais formando uma rede, onde regiões corticais e o sistema límbico são também, elementos importantes nesse processamento da dor. (1) A proposta de uma visão mais alternativa de Legrain et al. (42) para essa rede no córtex cerebral, mostra que ela representa um mecanismo básico na qual os eventos com grande importância para o organismo são detectados. Os autores supõem que o foco deveria ser na ação motivada pelas ameaças potenciais que provocam os *inputs* nocivos e não na qualidade da sensação que eles provocam. (42) Esta rede, a “Matriz da Dor”, apresenta áreas cerebrais mais comumente ativadas na dor. Através da tomografia por emissão de pósitrons (PET) e da ressonância magnética funcional (fMRI), as regiões cerebrais ativadas na dor foram: córtex cingulado anterior (CCA), córtex somatossensorial primário e secundário (S1 e S2), a insula, o tálamo e o córtex pré-frontal (PFC). (7, 27) Em pessoas saudáveis, a transmissão do sinal doloroso é realizada através do caminho espino-talâmico, que propaga a informação nociceptiva aferente para o tálamo e daí para o S1 e S2, para insula e CCA. Em pacientes na condição de dor crônica, as áreas cerebrais que são acessadas através desse caminho têm sua incidência de ativação diminuída, mas aumenta a atividade no PFC, área com muitos papéis funcionais como cognição, emoção e memória. (7, 27)

O córtex motor primário (M1) também é uma das regiões cerebrais que está relacionada à dor e ao movimento, e por isso, se tornou alvo dos estudos da dor. Embora com poucas evidências sobre o M1, Chang et al. (56) relataram que o M1 é chave da produção motora, sendo uma região alvo das terapias, pois contribui para a disfunção motora da dor. A revisão sistemática e metanálise realizada por Chang et al. (57), avaliou as evidências de alterações na estrutura, organização e na função do M1 em paciente com dor crônica de origem neuropática e não neuropática. Suas observações indicaram que há

conflito de evidências não só na estrutura e organização mas também para função, na condição dolorosa neuropática e não neuropática. Porém, foi observado aumento da inibição intracortical do M1 em intervalos longos na dor crônica. (57)

Apesar destes conflitos nas evidências da influência da região cerebral M1 na dor (57), um estudo com 11 pacientes com dor patelofemoral persistente (PFP, correspondente na sigla do inglês - *Persistent Patellofemoral Pain*) comparado a 11 controles saudáveis foi realizado por Te et al. (8) Os autores encontraram que existem alterações na organização do M1 do músculo quadríceps nos pacientes com PFP, comparados ao grupo controle. (8)

Existem algumas regiões cerebrais que estão especificamente ativas durante a indução térmica dolorosa, revelando assim a chamada “assinatura cerebral da dor”. (60) Observou-se um padrão estável específico na atividade de determinadas regiões cerebrais dos voluntários através do fMRI durante a indução térmica dolorosa, que foi diferente de quando administraram analgésicos opioides. (60) A assinatura cerebral da dor foi identificada a partir de um sinal de saliência nas regiões somáticas específicas como o tálamo ventrolateral, o S2 e o córtex insular (IC) dorsal, o IC anterior e CCA. (60)

Em estudos com EEG, perde-se a informação da ativação das regiões cerebrais internas por causa da sua localização, mas é possível descrever a atividade no S1 e S2 no córtex, que são comumente ativadas nos estudos de indução térmica dolorosa (7). A região anterior insular é contínua com o PFC e a ativação nestas regiões indicam aspectos sensoriais e emocionais da percepção da dor. (7)

Embora muitos estudos tenham utilizado as redes estáticas agregadas (REA) para estudar o cérebro, acreditamos que o método mais eficiente para o estudá-lo, seja através das redes funcionais cerebrais (RFC) dinâmicas, usando os grafos variantes no tempo (GVT), já que o cérebro é um órgão dinâmico. A teoria dos grafos é uma ferramenta matemática que contém elementos essenciais para a construção de redes. Um grafo é um conjunto de arestas que são conectados por nós e juntos, formam uma rede. A teoria dos grafos tem sido aplicada em estudos com EEG, onde os eletrodos representam os nós da rede e a sincronização entre os eletrodos, as arestas formadas a partir desta interação. (74)

As redes cerebrais estruturais (RCE) ou REA, são medidas a partir de associações físicas e as RFC são medidas simétricas de associação, que apresentam uma dependência estatística entre as regiões cerebrais. (74) O modelo de redes funcionais é indispensável

para compreender como a atividade local das unidades neuronais são coordenadas e integradas. (74)

Este estudo construiu RFC usando a abordagem dos GVT (*time varying graphs – TVG*), aplicando o método dos *motifs* (que são micro-padrões). (93) Esta abordagem considera o dinamismo da atividade cerebral para a avaliação das RFC de voluntários saudáveis com dor térmica induzida contínua, durante a visualização de imagens agradáveis, desagradáveis, neutras e tela preta. Nosso objetivo foi avaliar se há aumento ou diminuição da conectividade cortical cerebral e como se comporta a estabilidade cortical durante a visualização das imagens agradáveis, desagradáveis, neutras e tela preta, com e sem dor.

Esta análise é importante para elucidar os mecanismos envolvidos na modulação afetiva da dor e a interação entre as regiões cerebrais sob uma perspectiva dinâmica do funcionamento cerebral.

## MÉTODOS

### *Participantes*

Os dados foram coletados na *Universidad de Granada* (UG) (Anexo 7-I) no Departamento de Psicologia. Participaram 40 voluntários, 20 homens, com média de idade (desvio-padrão) de 20,20 (1,70; faixa-etária 18-24) anos e 20 mulheres com média de idade (desvio-padrão) de 19,75 (2,27; faixa-etária 18-28) anos, todos estudantes da UG. Dos 40 voluntários, 39 eram destros e 01 canhoto. Esta pesquisa obteve a aprovação do Comitê de Ética da Facultad de Medicina da UG em 16 de dezembro de 2013, sob número 201302400001677 (Anexo 7-II) e foi realizada de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinki. Não foram inclusos voluntários que tinham dor crônica, problemas cardiovasculares, faziam uso de substâncias ilícitas, sofriam de algum tipo de desordem mental, usassem algum tipo de psicofármacos ou estivessem sobre tratamento médico ou psicológico. Os participante foram recrutados através de informações passadas nas salas de aulas da UG e todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

## ***Aquisição dos dados***

### **I. Cálculo do limiar de dor de cada participante**

Cada participante colocou o dedo indicador da mão esquerda na placa térmica e, após cinco segundos, começando com 37°C, foi solicitado aos voluntários da pesquisa que retirassem o dedo e avaliassem a sensação da temperatura na escala visual analógica (EVA) (*Visual Analogic Scale – VAS* do inglês) de 0 a 10, em que 0 era a temperatura que não apresentava nenhum desconforto; 5, a temperatura começava a ser desagradável e 10, quando a temperatura era insuportavelmente desagradável e não podiam aguentar uma temperatura acima daquela. A gradação da temperatura subia 1 grau de cada vez e a avaliação terminava quando a valoração da EVA chegava a 10. Este procedimento foi repetido 03 vezes e calculou-se a média com as temperaturas que foram marcadas com 10 de cada participante. Por fim, foram usados 60% desta média como limiar de dor e temperatura, que foi apresentada a cada participante como dor:  $0.6 \text{ (temperatura quente tolerada - } 37^\circ\text{C)} + 37^\circ\text{C}$ . A dor usada neste estudo foi mantida contínua no tempo e desta maneira, se aproxima da dor natural. Usou-se o termo-estimulador com computador para controle da temperatura (*computer-controlled thermode of 4 x 4-cm peltier*).

### **I. Montagem dos aparelhos para coleta**

Após aferição da temperatura média para cada participante, montou-se o EEG com 65 eletrodos (*Phillips Electrical Geodesic Ins*). Cada eletrodo foi molhado com uma solução de cloreto de potássio. Os dados da atividade cerebral foram coletados com 65 eletrodos com taxa amostral de 1000 Hz. O eletrodo referencial utilizado foi o Cz e a impedância dos eletrodos foi mantida abaixo de 50  $\Omega$ .

### **II. Tarefas experimentais**

Os participantes entraram na sala e se sentaram em uma cadeira confortável e após montagem dos aparelhos para coleta, a luz da sala foi minimizada. As tarefas tiveram cinco etapas (Figura 7-1):

- f) **Baseline: tela preta**, período de adaptação. Foram gravados 03 minutos dos participantes olhando para uma tela preta. Em seguida, iniciaram-se os blocos de imagens, de maneira randomizada, com temperatura e sem temperatura. A ordem

das imagens e da segunda apresentação da tela preta, foi contrabalaneada usando um quadrado latino (Tabela 7-1).

- g) **Bloco de imagens agradáveis (AGD) (2 min).**
- h) **Bloco de imagens desagradáveis (DES) (2 min).**
- i) **Bloco de imagens neutras (NEU) (2 min).**
- j) **Tela preta (TP) (2 min).**

No final da coleta, foi realizada uma avaliação do quanto a temperatura foi desagradável para o participante através da EVA de 0 a 10 e avaliaram a dimensão emocional pela valência e pela excitação através da escala do manequim de autoavaliação (SAM, do inglês).

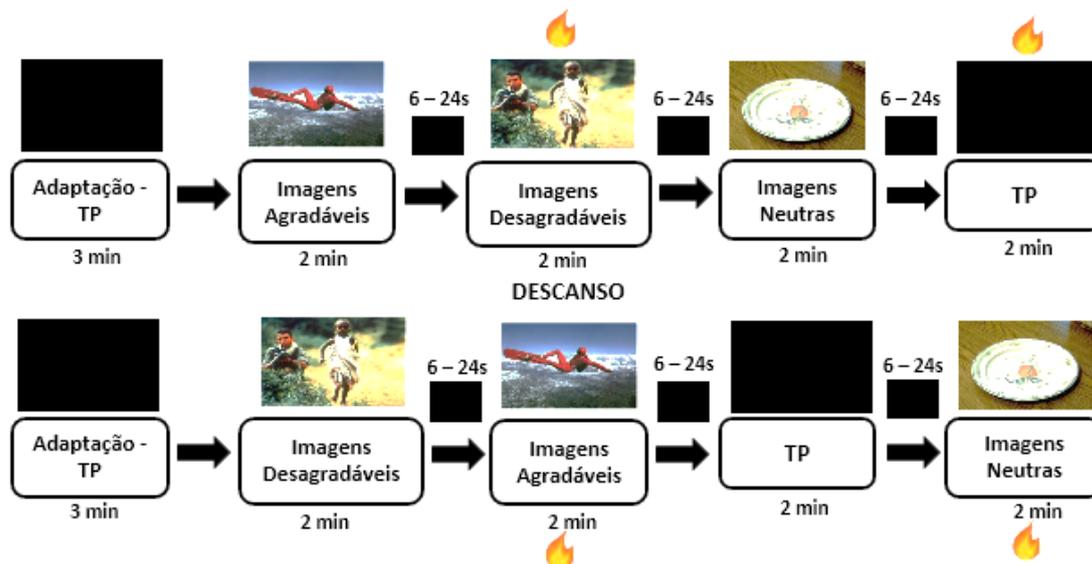


Figura 7-1: Protocolo de coleta. Primeiro a adaptação com a tela preta - TP (baseline) durante três minutos. Em seguida, os blocos com imagens agradáveis, desagradáveis e neutras, seguidos de TP por dois minutos, com intervalo entre os blocos entre 6 e 24 segundos. Os blocos de imagens que tiveram indução térmica na primeira rodada foram de imagens desagradáveis e TP, enquanto na segunda rodada foram de imagens agradáveis e neutras. Estas condições foram randomizadas seguindo o quadrado latino.

Durante a coleta, cada voluntário permaneceu com o dedo indicador da mão esquerda preso na placa térmica. Foram expostos aos voluntários 03 blocos de imagens, cada um contendo 20 imagens agradáveis, 20 desagradáveis e 20 neutras.

Estas imagens foram escolhidas através da validação espanhola *International Affective Picture System* (IAPS; Moltó *et al.*, 1999 (88)).

Tabela 7-1: Quadrado latino de apresentação dos blocos de exposição das imagens.

|                |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |
|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Ordem 1</b> | AGD               | <b><u>DES</u></b> | NEU               | <b><u>TP</u></b>  | DES               | <b><u>AGD</u></b> | TP                | <b><u>NEU</u></b> |
| <b>Ordem 2</b> | <b><u>NEU</u></b> | TP                | <b><u>DES</u></b> | AGD               | <b><u>TP</u></b>  | NEU               | <b><u>AGD</u></b> | DES               |
| <b>Ordem 3</b> | DES               | <b><u>AGD</u></b> | TP                | <b><u>NEU</u></b> | AGD               | <b><u>DES</u></b> | NEU               | <b><u>TP</u></b>  |
| <b>Ordem 4</b> | <b><u>TP</u></b>  | NEU               | <b><u>AGD</u></b> | DES               | <b><u>NEU</u></b> | TP                | <b><u>DES</u></b> | AGD               |

Nota: Ordens de apresentação dos blocos de imagens e tela preta. AGD – Agradável; DES – Desagradável; NEU – Neutro; TP – Tela preta; Sublinhado e negrito – indução térmica dolorosa.

O conjunto de imagens agradáveis incluiu cenas eróticas e imagens de esporte (Números do IAPS: 4652, 4658, 4668, 4669, 4670, 4672, 4676, 4681, 8178, 8185, 8186, 8193, 8251, 8300, 8341, 8370, 8400, 8490, 8496, 8499). O conjunto desagradável de imagens selecionadas incluiu fotos de mutilação e de ataques de humanos e animais (Números do IAPS: 1050, 1113, 2811, 3064, 3100, 3170, 3400, 3550, 6212, 6250, 6263, 6313, 6410, 6550, 6560, 6570.1, 9040, 9120, 9187, 9400). Para o conjunto de imagens neutras, foram incluídas imagens de cogumelos e de objetos de casa (Números do IAPS: 5530, 5531, 5532, 5533, 5534, 7001, 7002, 7003, 7004, 7006, 7009, 7010, 7012, 7020, 7025, 7030, 7031, 7032, 7035, 7040). Para controlar o efeito da valência, as imagens agradáveis e as desagradáveis foram selecionadas com taxas similares e para contrastar, as imagens neutras foram escolhidas com valência baixa e intermediária.

Durante a apresentação dos blocos de imagens (agradáveis, desagradáveis ou neutras) ou tela preta, ocorreu a estimulação térmica. No primeiro momento, se durante a apresentação de determinado bloco ocorreu a estimulação térmica, no segundo momento esse mesmo bloco não teria a indução térmica. Assim, temos informação da atividade cerebral de todos os participante visualizando cada bloco de imagem e a tela preta com dor e sem dor (Tabela 7-1).

### ***Tratamento dos Dados***

Após coleta, os dados foram em ASCII. Dos 65 canais, foram removidos o referencial Cz, os eletrodos que estavam posicionados no osso mastoide e os eletrodos faciais, restando 56 eletrodos. Os eletrodos incluídos para as análises foram: Frontal - Fp1, Fp2 AF3, AF4, AFz, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10 e Fz; Central - FC3, FC4, FC5, FC6, FC1, FC2, FCz, C3, C4, C5, C6, C1 e C2; Temporal Esquerdo - FT7, TP7, T7 e T9; Temporal

Direito - FT8, TP8, T8 e T10; Parietal - CP5, CP6, CP1, CP2, P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10 e Pz e Occipital - PO3, PO4, POz, O1, O2 e Oz.

Os dados foram re-referenciados para a média dos eletrodos, que se aproxima da referência ideal no infinito. Foi realizada a filtragem dos dados através da ferramenta EEGLAB do MATLAB® com filtro passa-alta de 0.1 Hz, passa-banda de 70 Hz e filtro notch de 50 Hz. Em seguida, os dados foram segmentados em épocas de 100 ms de duração e obtivemos um total de 1200 épocas para cada condição experimental. A remoção de artefatos foi realizada automaticamente, eliminando as épocas cujas amplitudes eram superiores ou inferiores a  $\pm 70\mu\text{V}$  e em seguida, realizada a inspeção visual. Os arquivos ficaram com tamanhos entre 601 e 935 épocas e foram selecionadas randomicamente 601 épocas, equivalente a 01 minuto, de todos os arquivos.

### ***Construção das Redes Funcionais Cerebrais (RFC) e Teoria dos Grafos Variantes no Tempo (GVT)***

O método de construção das RFC foi realizado através da abordagem dos GVT em combinação com o método de sincronização por *motifs*. (93) Este método considera a dinâmica cerebral, sua evolução no tempo e é muito utilizada em modelagem de sistemas físicos e biológicos. (94) Esta abordagem usa a correlação entre os elementos de um sistema e desta maneira, nos permite estudar a complexidade cerebral. (95) A construção das RFC é realizada através da sincronização das séries temporais, as quais são o conjunto de medidas de algum fenômeno (neste caso a atividade elétrica cerebral), ou de alguma propriedade do sistema, registrada em função do tempo. (96)

A análise com *motifs* é um método proposto por Rosário et al. (96) (Figura 7-2) que avalia os micro-padrões de subida e descida do traçado do EEG, permitindo a avaliação da sincronicidade entre os canais dos eletrodos que são comparados par à par, em cada janela de tempo definida. Esta janela é deslizada ao longo do registro do EEG e para cada janela, um grafo é construído com todas as conexões significativas entre as similaridades dos padrões de subida e descida, os *motifs*. (96) Na comparação par a par da atividade de cada eletrodo dentro da janela, se houver 60% de sincronia entre os canais, constrói-se uma ligação entre os eletrodos comparados. Os 60% foram determinados considerando a aleatorização, com 5% de chance das arestas serem aleatórias.

No final de todo o traçado do EEG, obtemos vários grafos (TVG) com nós e arestas representando uma rede para cada instante no tempo, que pode ser visualizada de maneira dinâmica (TVG) ou estática, através das Redes Estáticas Agregadas (REA) ponderada.

A REA é a sobreposição de todos os grafos obtidos da série temporal do EEG (Figura 7-3).

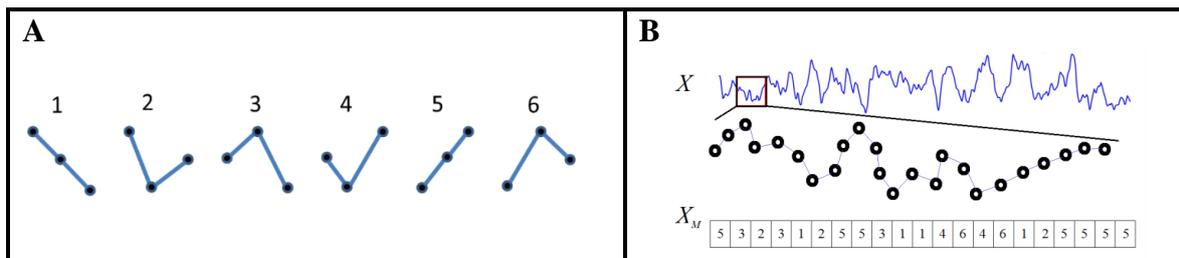


Figura 7-2: Em A - Todos os motivos de grau 3, padrões de 1 a 6. Em B: X - Representação de um traçado de EEG e em  $X_M$ , o traçado transformado em motivos com sua sequência e grau  $n=3$  (Rosário et al., 2015) (96).

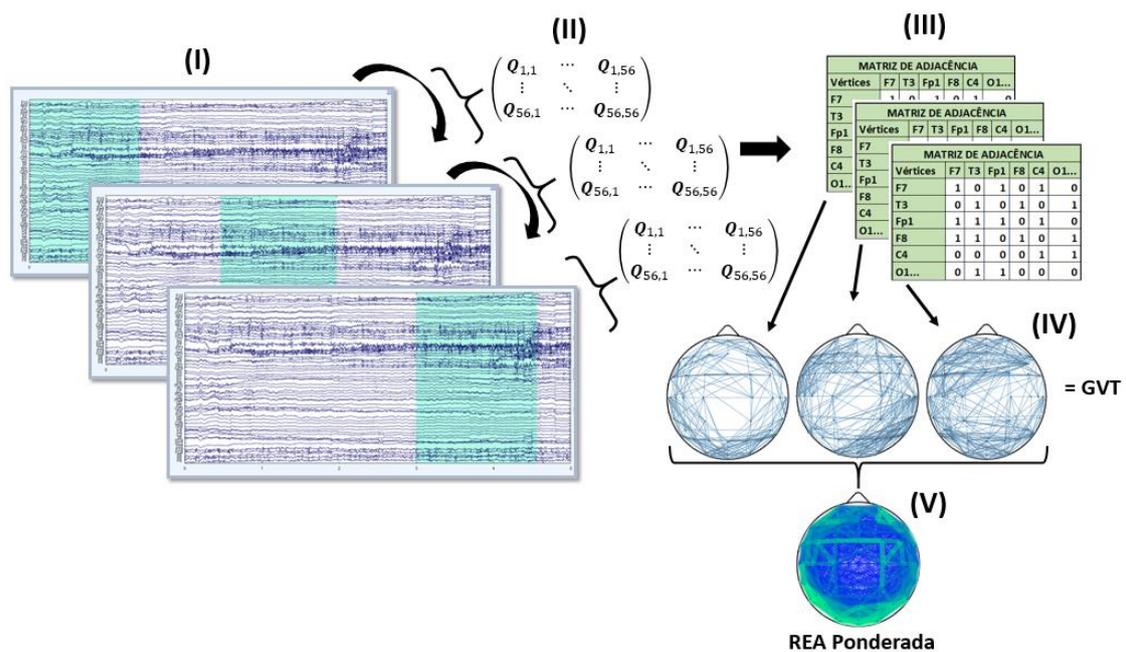


Figura 7-3: Representação da construção das RFC. Em (I), representação da janela delimitada no traçado do EEG que vai deslizando ao longo do tempo. Em (II), a matriz de correlação e em (III), a matriz de adjacência, mostrando as sincronias entre os canais (construídas através dos motivos). Em (IV) a representação do grafo formado apresentando todas as conexões (sincronias) ocorridas para aquela janela. Em (V), a Rede Estática Agregada ponderada que é a soma dos grafos gerados para cada janela de tempo, no traçado do EEG.

Neste estudo, os nós da rede são as regiões onde os eletrodos estavam posicionados no escalpo (segundo o sistema internacional 10/20) e as arestas indicam as sincronias da atividade entre estas regiões cerebrais. Este método de análise permite observar a interação e a importância entre as regiões cerebrais e extrair diversos índices

característicos para análise da rede, como o caminho médio entre estes nós (regiões cerebrais), o comprimento do caminho, a densidade de conexão, a centralidade e a modularidade, o tempo de atraso temporal, os *hubs*, o coeficiente de aglomeração (Ag), o grau (K) e o grau ponderado (Kp), dentre outros, sempre considerando o tempo. Esta análise funcional no tempo, pode revelar aspectos cerebrais sob novo espectro, ampliando as formas de estudo e compreensão do cérebro. Destes índices, utilizamos o *grau ponderado* e o *coeficiente de aglomeração*.

O *grau* representa o número de conexões que liga um nó aos outros nós da rede e é dado por:

$$K_i = \sum_{j=1}^N a_{ij} \quad (7. I)$$

onde  $i$  é um nó da rede e  $K_i$  é o número total de arestas adjacentes a  $i$ .  $a_{ij}$  é um elemento da matriz de adjacência que representa a existência da conexão entre os nós  $i$  e  $j$ . O  $N$  é o número total de nós da rede.

A soma da ocorrência das arestas ao longo do tempo, que conecta um nó, ou seja, uma região cerebral à outra região, é o *grau ponderado* (Kp). Em nosso estudo, o Kp é o tempo que uma região cerebral conectou-se à outra região e é dado por:

$$K_i^W = \sum_{j=1}^N W_{ij} \quad (7. II)$$

onde  $W_{ij}$  é o peso da aresta  $a_{ij}$ .

Neste estudo,  $W_{ij}$  é a conexão realizada entre dois nós (eletrodos) e representa o tempo em que estas duas regiões permaneceram em sincronia. Quando os vizinhos de um nó estão conectados entre eles, forma-se um *clustering* (aglomeração) (101), por exemplo, F4 está conectado a T3, a O2 e Pz. T3 está ligado à O2 que está conectado Pz, ou seja, os nós vizinhos de F4 estão conectados entre si (Figura 7-4).

O *coeficiente de aglomeração* mede as conexões entre os vizinhos do nó que está em foco, neste caso o F4, e divide o número destas conexões pelo número máximo de conexões possíveis entre eles. (101)

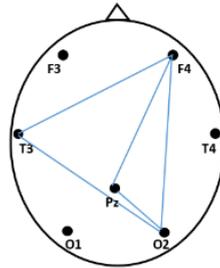


Figura 7-4: Representação do coeficiente de aglomeração.

Para a construção das RFC, utilizamos um software desenvolvido pelo Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação (NITRE), o MoSyn / Matlab®, para extrair os índices das redes para análise estatística. Os parâmetros utilizados para construção das redes foram:

- Threshold = 0.60;
- Lag = 1;
- Janela = 100ms;
- Tau = 30ms;
- Tempo final = 60000 pontos (601 épocas - equivalente a 01 minuto);

O *threshold* representa 5% de chance das sincronias terem sido fruto do acaso. Foi determinado a partir da distribuição dos valores de sincronização de uma rede aleatória, obtida a partir do embaralhamento dos dados originais. (101) A janela de 100 milissegundos foi definida com base fisiológica, já que o menor elemento de resposta cerebral está em torno de 100 milissegundos, que equivale ao estímulo visual. (98) *Lag* é o intervalo entre os pontos dos *motifs* (93), o *Tau* é o tempo de atraso em que as sincronizações entre os eletrodos podem ocorrer e foi considerado 30ms como valor máximo. O *Tau* permite avaliar a direção das arestas.

Utilizamos o *grau ponderado* para avaliar o padrão da conectividade da rede para as diferentes condições emocionais, com e sem dor. Para avaliar a estabilidade cortical, usamos índices atemporais quantitativos das arestas e aglomeração, que nos dá a mudança da estrutura topológica da rede no tempo. A topologia não é obtida a partir de propriedades métricas, como a distância entre os nós de uma rede, mas envolve índices que são capazes de abordar propriedades que descrevem como os nós da rede estão dispostos no espaço e suas interconexões (102). A topologia nos permite compreender as interações entre os componentes da rede (82). O *coeficiente de aglomeração* é dado por:

(7. III)

$$C_i = \frac{2E_i}{k_i(k_i - 1)}$$

onde  $E$  é o número de arestas entre os vértices adjacentes e  $k_i$  indica o número máximo de ligações, ou seja, o grau do vértice. (82) O *coeficiente de aglomeração médio* é a média aritmética de todos os  $C_i$  (82) e é dado por:

$$C = \frac{\sum_i C_i}{N} \quad (7. IV)$$

A estabilidade cortical foi avaliada de duas formas. A primeira foi através da topologia da rede e usamos o coeficiente de aglomeração. A segunda foi através das sincronizações e é dado pelo índice atemporal do número de arestas. Para eliminar o efeito das médias, utilizamos o coeficiente de variação das arestas (CVA) e da aglomeração (CVAg) ao longo do tempo, dado por:

(7. V)

$$CV = \frac{S}{\bar{X}} * 100 ,$$

onde  $S$  é o desvio padrão e  $\bar{X}$  a média do índice. Se o valor do coeficiente de variação for maior, implica em uma menor estabilidade cortical. Se o coeficiente de variação é menor, maior será a estabilidade cortical.

### **Análise Estatística**

Os dados assumiram normalidade avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. A estatística utilizada para a avaliação dos índices das RFC, Kp, CVAg e CVA e da escala SAM, foi a ANOVA de Medidas Repetidas. Para os valores da escala EVA, que avaliou Dor e Sem Dor, usou-se um Teste T pareado. Aplicou-se para todas as análises, o ajuste de Bonferroni com 5% de significância. Através das valorações da VAS que valoraram as condições Dor e Sem Dor e através da escala do manequim de autoavaliação (*SAM, do inglês*) (88) que avaliou a valência e excitação, calcularam-se as médias para as comparações estatística.

Para avaliar o aumento ou diminuição da conectividade para dor e para as emoções, utilizamos a média do Kp, geral e por regiões, para cada emoção, AGD, DES, NEU e para TP, com e sem dor, para cada sujeito.

Para comparar a estabilidade cerebral sob influência das imagens e da TP, com e sem indução térmica dolorosa, usamos a média do coeficiente de variação do CVAg e coeficiente de variação do CVA. Queríamos saber qual das condições, Dor e Sem Dor, induz maior estabilidade na topologia da rede cerebral e qual das emoções evocadas respondem para a estabilidade.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, construímos redes funcionais cerebrais através do TVG com *motifs*, de 40 sujeitos saudáveis, durante a visualização de imagens AGD, DES, NEU e TP, com indução térmica dolorosa contínua, para avaliar a modulação afetiva da dor. Segundo a literatura, as emoções são capazes de modular a dor. (89, 100) Consideramos “modulação da dor” neste estudo se, durante a visualização das imagens que evocam emoção (AGD e DES), a atividade cerebral cortical não apresentar diferenças significativas na indução térmica dolorosa comparada a não indução.

Para comparação entre as emoções, realizamos uma ANOVA de medidas repetidas 3 x 2: "Emoção (AGD, DES, NEU) X Dimensão (Valência, Excitação). Somente a interação Emoção X Dimensão assumiu esfericidade de Mauchly. Encontrou-se diferença significativa para Emoção ( $p < 0,001$ ;  $F = 859,945$ ;  $\eta^2 = 0,978$ ) e Emoção X Dimensão ( $p < 0,001$ ;  $F = 126,794$ ;  $\eta^2 = 0,946$ ). Comparando-se *post-hoc*, Emoção X Emoção, notou-se que AGD, DES e NEU são diferentes entre si, todas as comparações apresentaram  $p < 0,001$ . Na comparação *post-hoc* Emoção X Dimensão, só não se encontrou diferença na comparação para Excitação (“*arousal*”) entre AGD e DES ( $p = 1,000$ ) pois as imagens foram escolhidas para causar igual nível de excitação, ou seja, AGD ser realmente agradável; DES ser realmente desagradável. A comparação entre as imagens NEU comparadas à AGD e DES apresentaram  $p < 0,001$  (Figura 7-5, B e C). Para comparação “Dor X Sem Dor”, realizamos Teste T pareado. Encontrou-se diferença expressiva entre as duas condições, com  $p < 0,001$ ,  $g = 2$ ; (média sem dor: 1,053; DP 0,303;  $\pm 0,175$ ; média com dor: 5,236; DP 0,273;  $\pm 0,157$ ) (Figura 7-5, A).

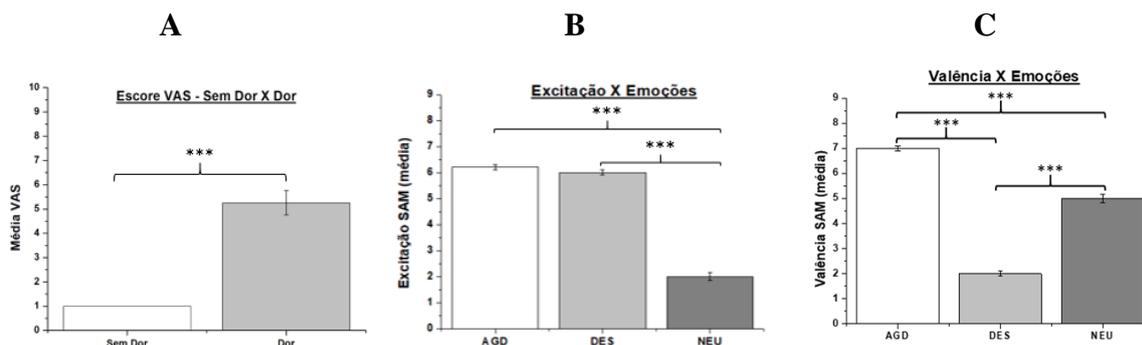


Figura 7-5: A – Média da valoração da escala VAS para Dor e Sem Dor. B – Média da valoração entre as emoções para a excitação (SAM), em que AGD e DES excitaram de maneira similar, agradavelmente ou negativamente os voluntários. Em C, média para a valência entre as emoções (SAM), mostrando que as imagens AGD foram realmente agradáveis, DES foram realmente desagradáveis e NEU não foram nem AGD nem DES.

### *Avaliação da Conectividade Cortical*

Através do SPSS, realizamos uma ANOVA de Medidas Repetidas (Modelo Linear Geral – MLG) para comparação intrassujeito usando duas vias, Emoção (4) X Dor (2). Consideramos os *p* valores corrigidos para o *Épsilon* de Greenhouse-Geisser, já que os testes não assumiram esfericidade de Mauchly.

Os resultados mostraram que não há diferença significativa na conectividade (*Kp*) para Emoção ( $p=0,144$ ;  $F=1,911$ ;  $\eta^2 = 0,047$ ); para a Dor ( $p=0,323$ ;  $F=1,000$ ;  $\eta^2 = 0,025$ ); nem para a comparação entre Emoção X Dor ( $p=0,323$ ;  $F=1,000$ ;  $\eta^2 = 0,025$ ) para a média geral.

Em seguida, para saber se alguma região cerebral teve maior conectividade, na comparação entre Dor e Sem Dor sob influência da Emoções, foram definidas seis regiões cerebrais: Frontal - **FT** (AF4, FP2, FP1, AF3, F10, Fz, F3, F5, F7, F8, F9, F6 e F4), Central – **CT** (FC1, FC5, FC3, FC4, FC2, FC6, C3, C5, C6, C4, C2, C1, F2 e F1), Temporal Esquerdo – **TE** (FT7, T9, T7 e TP7), Temporal Direito – **TD** (TP8, T8, T10 e FT8), Parietal – **PA** (CP5, CP2, CP6, P3, P7, P1, P9, P2, P4, P10, P8, P6, P5 e CP1) e Occipital - **OCC** (PO3, O1,Oz, PO4 e O2) (Figura 7-6) e calculadas as médias através do *Kp* para estas regiões, em cada emoção, para dor e sem dor de cada sujeito. Realizou-se uma ANOVA de Medidas Repetidas para comparação intrassujeito de três vias: Região (6) X Emoção (4) X Dor (2).

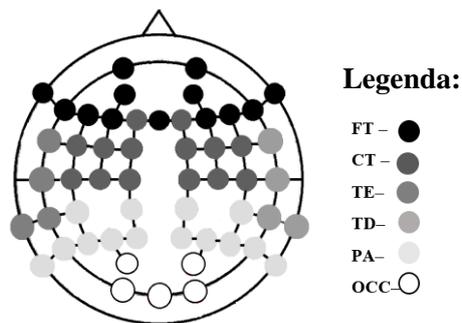


Figura 7-6: Representação dos eletrodos separados por região.

Os resultados da comparação intrassujeito, indicaram que existe diferença significativa para as Regiões Cerebrais ( $p < 0,001$ ;  $F = 25,779$ ;  $\eta^2 = 0,389$ ), para as Emoções ( $p = 0,037$ ;  $F = 3,364$ ;  $\eta^2 = 0,079$ ), para a Dor ( $p = 0,001$ ;  $F = 12,882$ ,  $\eta^2 = 0,248$ ) e na interação entre Região X Emoção ( $p = 0,001$ ;  $F = 4,323$ ;  $\eta^2 = 0,100$ ). Não houve diferença nas interações Região X Dor ( $p = 0,862$ ;  $F = 0,203$ ;  $\eta^2 = 0,005$ ), Emoção X Dor ( $p = 0,910$ ;  $F = 0,137$ ;  $\eta^2 = 0,003$ ) e Região X Emoção X Dor ( $p = 0,350$ ;  $F = 1,121$ ;  $\eta^2 = 0,028$ ).

Para comparação *post-hoc* Emoção X Emoção, observou-se diferença significativa entre DES X NEU ( $p = 0,001$ ), onde o Kp foi maior durante a visualização de imagens NEU. Para a comparação *post-hoc* “Sem Dor X Dor”, houve diferença significativa ( $p = 0,001$ ), onde a condição “Dor” apresentou aumento da conectividade. Esta diferença pode ser vista também, na pontuação média da escala VAS na Figura 7-5.

Para a comparação *post-hoc* “Região X Emoção”, encontramos as seguintes diferenças significativas (Tabela 7-2): **FT**: DES x NEU  $p = 0,006$  (NEU apresentou maior Kp); DES x TP  $p = 0,001$  (TP apresentou maior Kp); **CT**: AGD x TP  $p = 0,028$  (TP apresentou maior Kp); DES x NEU  $p < 0,001$  (NEU apresentou maior Kp) e DES X TP  $p < 0,001$  (TP apresentou maior Kp); **TE**: DES x NEU  $p = 0,015$  (NEU apresentou maior Kp); **PA**: DES X NEU  $p = 0,002$  (NEU apresentou maior Kp).

Tabela 7-2: Tabela apresentando as comparações “Região X Emoção”, qual das emoções apresentou maior Kp e seus respectivos p Valores.

| Região Cerebral | Emoção X Emoção | Maior Kp (Emoção) | p Valor |
|-----------------|-----------------|-------------------|---------|
| FT              | DES x NEU       | NEU               | 0,006   |
|                 | DES x TP        | TP                | 0,001   |
| CT              | AGD x TP        | TP                | 0,028   |
|                 | DES x NEU       | NEU               | <0,001  |
|                 | DES x TP        | TP                | <0,001  |
| TE              | DES x NEU       | NEU               | 0,015   |
| PA              | DES x NEU       | NEU               | 0,002   |

Nota: As imagens NEU e a TP apresentaram maior KP na comparação com as emoções AGD e DES nas regiões FT, CT, TE e PA.

Não encontramos diferenças significativas para comparação “Região X Emoção X Dor” ( $p=0,350$ ;  $F=1,121$ ;  $\eta^2 = 0,028$ ), indicando que as emoções não modularam a dor e não houve efeito das emoções e da dor nas regiões corticais cerebrais, para a avaliação através do Kp. Embora os métodos de análise dos estudos que envolvem atividade cerebral com emoções e com dor não sejam equivalentes ao nosso (GVT e *motifs*) para que possamos realizar uma comparação, observamos que a atividade cerebral apresentou maior sincronia através do Kp, durante a indução térmica dolorosa.

Para comparação da atividade das emoções no cérebro através do Kp, encontramos diferença entre DES X NEU, onde durante a visualização das imagens NEU houve aumento do Kp. No frontal (FT), vimos que a visualização de imagens NEU e TP apresentou maior sincronização, comparados às DES; o CT, também apresentou maior sincronização durante a visualização das imagens NEU e TP, em comparação a DES e AGD; no TE e PA, durante a visualização das imagens NEU, aumentou a sincronização, comparada a DES.

Estudos anteriores relataram regiões cerebrais ativas durante a dor, observadas através do fMRI. Dentre estas regiões, algumas estão no córtex cerebral (7, 24, 27, 56, 60) e as mais indicadas são o S1, S2, córtex parietal posterior (PPC) e PFC (7, 24, 27) e M1. (8, 55-57) Em nosso estudo com EEG, não encontramos diferenças significativas para a dor e as regiões corticais cerebrais através o *grau ponderado*, nem conseguimos identificar a modulação da dor pelas emoções.

A visualização de imagens NEU e da TP induziram aumento na sincronização cortical cerebral nas regiões CT, PA e OCC (Toutain *et al.*, 2019 – Artigo 1). (109) Neste estudo, o aumento foi visto para as regiões FT, CT, TE e PA sob influência das imagens NEU e TP, quando comparado às emoções AGD e DES. Algumas destas regiões já foram indicadas como regiões ativadas durante a sensação dolorosa (S1, S2, PPC e PFC) (7, 24, 27), como o PFC (FT em nosso estudo), CT e o PA. A região CT neste estudo compreendeu as regiões do córtices somatossensorial, motor primário e córtex parietal, uma região que apresenta associação somestésica.

### ***Avaliação da Estabilidade Cerebral***

A estabilidade cerebral representa uma menor flutuação dos índices da rede ao longo do tempo ou seja, sua estrutura topológica flutuará menos quando o CVAg for menor. Também, CVA deverá flutuar menos quando a estabilidade for maior. A quantidade de

arestas está relacionada ao nível de sincronização cerebral. Quanto mais arestas houver, mais áreas estarão sincronizadas. Realizamos uma ANOVA de medidas repetidas através do SPSS com comparação intrassujeito de duas vias (Emoção (4) X Dor (2)). Consideramos os p valores corrigidos para o *Épsilon* de Greenhouse-Geisser, já que os testes não assumiram esfericidade de Mauchly.

### ***Coefficiente de Variação da Aglomeração (Topologia)***

Na comparação intrassujeito, encontramos diferenças significativas para Emoção ( $p=0,019$ ;  $F=3,857$ ;  $\eta^2 = 0,090$ ) e Dor ( $p<0,001$ ;  $F=20,063$ ;  $\eta^2 = 0,340$ ). A interação entre Emoção X Dor não apresentou diferença significativa ( $p=0,878$ ;  $F=0,178$ ;  $\eta^2 = 0,005$ ).

Na comparação *post-hoc*, Emoção X Emoção, não houve diferença significativa entre as emoções, indicando que a estabilidade da topologia da rede não foi alterada na comparação entre as emoções. Na comparação *post-hoc*, Dor X Sem Dor, encontramos diferença significativa ( $p<0,001$ ) para o fator “Dor”, que apresentou um CVAg menor quando comparado à Sem Dor (Figura 7-7).

Esta diminuição do CVAg indica que a condição dolorosa induz a uma maior estabilidade topológica da rede cerebral.

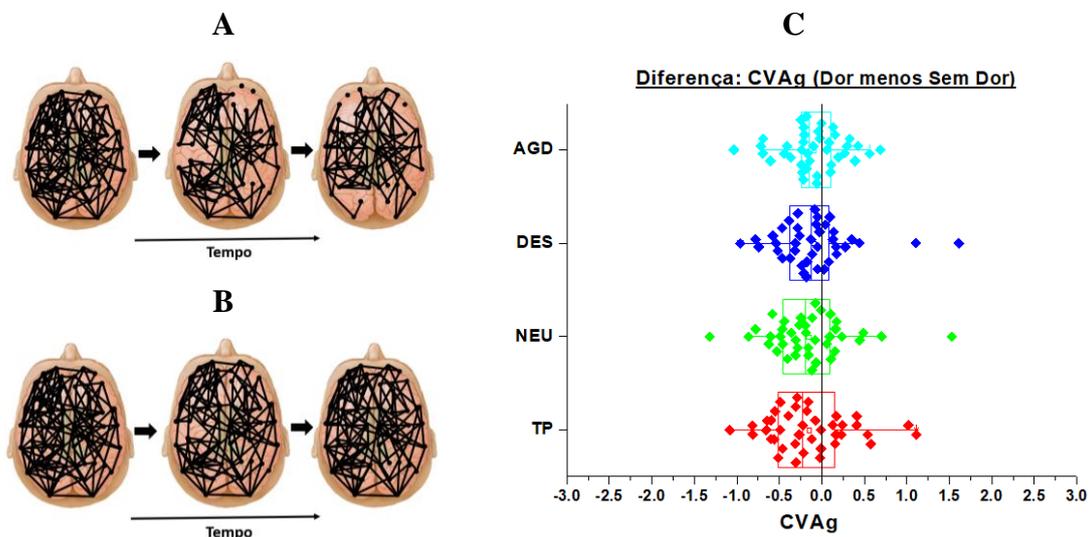


Figura 7-7: Representação da estabilidade cerebral através do CVAg no tempo. Em A, representação da topologia durante a condição não dolorosa, onde não há estabilidade. Em B, representação da estabilidade topológica, encontrada durante a sensação dolorosa. Em C, gráfico apresentando a diferença entre médias do CVAg, Dor menos Sem Dor ( $p<0,001$ ), para cada emoção e para TP. Os pontos que estão do lado negativo do gráfico representam os participantes que apresentaram o CVAg mais estável durante a condição dolorosa.

O aumento da estabilidade durante a condição dolorosa pode ter sido a causa do aumento do grau ponderado na condição dolorosa. Quando o cérebro está mais estável, ele deve permitir que as mesmas arestas se sincronizem ao longo do tempo, aumentando assim o tempo de sincronização e conseqüentemente o grau ponderado. Este comportamento parece reforçar um efeito funcional pois pode indicar que os mesmos circuitos de conexão estão ocorrendo.

### ***Coefficiente de Variação da Quantidade de Arestas***

Para a Emoção, a comparação intrassujeito não apresentou diferença significativa ( $p=0,054$ ;  $F=2,861$ ;  $\eta^2 = 0,068$ ). Para Dor, encontramos diferença significativa ( $p<0,001$ ;  $F=19,927$ ;  $\eta^2 = 0,338$ ). A interação entre Emoção X Dor não apresentou diferença significativa ( $p=0,818$ ;  $F=0,252$ ;  $\eta^2 = 0,006$ ). Na comparação *post-hoc*, Dor X Sem Dor, encontramos diferença significativa ( $p<0,001$ ) com menor CVA para Dor (Figura 7-8). Esta diminuição do CVA mostra que durante a condição dolorosa, a quantidade de arestas da rede cerebral permanece mais estável.

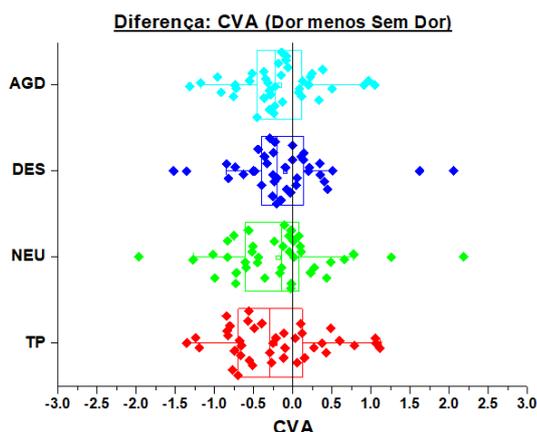


Figura 7-8: Gráfico apresentando o efeito da estabilidade através do CVA para diferença da Dor menos Sem Dor ( $p<0,001$ ). Os pontos que estão do lado negativo do gráfico representam os participantes que apresentaram o CVA mais estável durante a condição dolorosa.

Verificamos que a condição dolorosa mantém a quantidade de arestas (CVA) e a topologia da rede (CVA<sub>g</sub>) mais estável e não foi visto a influência das emoções através desses índices, na atividade cortical cerebral. Isto mostra que a condição dolorosa mantém as mesmas regiões corticais sincronizadas ao longo do tempo com baixa variação nestas sincronias e mantém estável a quantidade de arestas no córtex cerebral, também com baixa variação.

Com esses resultados, inferimos que os índices da aglomeração e da quantidade de arestas não reconheceram a influência das emoções no cérebro para estes dados mas que, são sensíveis para a atividade dolorosa cerebral, mostrando aumento da estabilidade na dor.

## **CONCLUSÃO**

Nosso primeiro objetivo foi avaliar se há aumento ou diminuição da conectividade cerebral durante a dor e em qual região cerebral, sob influência das imagens AGD, DES, NEU e TP. Observamos que o  $K_p$  aumenta na dor. Quando consideramos as emoções e as regiões, FT, CT, TE e PA apresentaram aumento da conectividade para a visualização das imagens NEU e para a TP. A condição dolorosa apresentou maior sincronicidade cortical cerebral. Não encontramos influência das emoções na modulação da dor para o índice do  $K_p$ .

O segundo objetivo foi comparar a estabilidade cerebral com e sem dor durante a visualização de imagens AGD, DES, NEU e TP. Usamos dois índices para avaliar a estabilidade, o coeficiente de aglomeração e a quantidade de arestas. Encontramos que a condição dolorosa aumenta a estabilidade cortical, tanto para a topologia quanto para a quantidade de arestas. Estes achados comprovam os resultados para o  $K_p$ , pois quando há aumento do grau ponderado, que significa aumento da conectividade cortical, também aumenta a estabilidade. Não verificamos a influência das emoções na dor para esses dois índices.

Em suma, dor aumenta a conectividade e a estabilidade cortical. A estrutura topológica cortical, formada pelas sincronizações e pela quantidade de arestas, exibem menor variação, quando comparadas a condição não dolorosa.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos a Universidad de Granada, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa, aos colaboradores do NITRE – LaBIOS pelo desenvolvimento dos softwares para construção das redes, à Universidade Federal da Bahia (UFBA).

## ANEXO 7 - I: Carta de Colaboração: España – Brasil

---



UNIVERSIDAD  
DE GRANADA

Granada, 21 de Noviembre de 2017

Por la presente me complace confirmar la colaboración entre el grupo de investigación de Psicofisiología Humana y de la Salud (HUM-388) de la Universidad de Granada y el trabajo de investigación de Thaise Grazielle Lima de Oliveira Toutain, de la Universidade Federal da Bahia, titulado: "Avaliação da Estabilidade Cerebral e Conexões Intra e Inter-hemisféricas na Modulação Afetiva da Dor". El objetivo de dicha colaboración es el análisis de datos de electroencefalografía en población sana sometidos a diferentes niveles de dolor agudo.

Miguel Ángel Muñoz García, PhD.  
Profesor Contratado Doctor  
Universidad de Granada, Granada, España

## ANEXO 7 - II: Aprobación do Comité de Ética



Universidad de Granada

El Comité de Ética en Investigación Humana de la Universidad de Granada, presidido por el Prof. Dr. Indalecio Sánchez-Montesinos García, Decano de la Facultad de Medicina, tras la evaluación correspondiente, emite el siguiente informe del proyecto titulado: "MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL PARA ALIVIAR EL DOLOR:NEUROFEEDBACK PARA LA AUTO-REGULACIÓN DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL CON EEG" del Investigador Principal D. Miguel A. Muñoz García

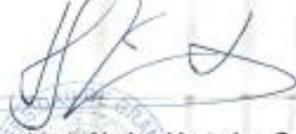
La valoración ética del proyecto se refiere al análisis del respeto a los principios fundamentales de la declaración de Helsinki, del Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, de la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio de Oviedo), y del resto de las normas autonómicas, nacionales e internacionales sobre ética en investigación humana.

En consecuencia se ha procedido a estudiar la memoria científica del proyecto de investigación y en concreto lo referente a los principios éticos de respeto a la dignidad humana, confidencialidad, no discriminación y proporcionalidad entre los riesgos y los beneficios esperados en la investigación.

El Comité de Ética en Investigación Humana de la Universidad de Granada ha elaborado un **INFORME FAVORABLE** con la siguiente recomendación:

1. Debe incluir en el consentimiento informado el DNI del participante, así como el nombre, DNI y modo de contacto (email) del IP.

Granada, 10 de diciembre de 2013

  
Prof. Indalecio Sánchez-Montesinos García  
Presidente del Comité de Ética en Investigación Humana  
Universidad de Granada



|  |
|--|
| UNIVERSIDAD DE GRANADA<br>REGISTRO FAC. MEDICINA           |
| salida   |
| Nº. 201302400001677<br>16 de diciembre de 2013<br>13:55:33 |

Avda. de Madrid, 11  
18071 Granada (España)  
Tfj. 958 24 35 03 - 04 - 05 - 06  
Fax: 958 29 18 34

Facultad de Medicina

## 8. ARTIGO 3

### Assimetria Cerebral na Modulação Afetiva da Dor

#### Brain Asymmetry in the Pain Affective Modulation

Thaise Grazielle L. de O. Toutain<sup>1\*</sup>, Guzmán Alba<sup>2</sup>, José Garcia V. Miranda<sup>3</sup>, Raphael Silva do Rosário<sup>4</sup>, Miguel Muñoz<sup>5</sup>, Eduardo Pondé de Sena<sup>6</sup>

<sup>1</sup>*Mestranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – ICS/UFBA*

<sup>2</sup>*Mestre em Psicologia – Universidad de Granada – UG*

<sup>3</sup>*Professor Titular do Departamento de Física e Meio Ambiente – IF/UFBA*

<sup>4</sup>*Professor Associado do Departamento de Física e Meio Ambiente – IF/UFBA*

<sup>5</sup>*Professor Contratado – Facultad de Psicología - Universidad de Granada - UG*

<sup>6</sup>*Doutor em Medicina e Saúde pela UFBA. Professor Associado do Instituto de Ciências da Saúde – ICS/UFBA. Professor do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas - ICS/UFBA*

Autor Correspondente – Corresponding author: \*Eduardo Pondé de Sena – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia. – Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. Salvador – BA – CEP: 40110-100. E-mail: eduardopondedesena@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** A dor é um sinal complexo e multidimensional que envolve diferentes fatores, como sensoriais, emocionais e físicos. A dor é capaz de alterar as emoções durante a sensação dolorosa e o indivíduo detém o comportamento e pensamentos automaticamente para tentar interrompê-la. O cérebro é dividido em hemisfério direito e esquerdo e suas estruturas podem apresentar diferenças morfológicas gerando assimetrias, não só estruturais como também funcionais. O hemisfério cerebral direito processa informações visuais, como reconhecimento facial, percepção tátil de estruturas complexas, habilidade musical, memória e processamento emocional, enquanto o hemisfério esquerdo é mais analítico, sintético e está relacionado à processamentos cognitivos. As redes funcionais cerebrais (RFC) dinâmicas, construídas através da teoria dos grafos, *time varying graphs* (TVG), nos permite entender como a atividade cerebral é coordenada e integrada. **Objetivo:** Construir RFC de voluntários saudáveis visualizando imagens agradáveis, desagradáveis, neutras e tela preta, sob indução térmica dolorosa, para avaliar de maneira dinâmica, a influência das emoções a atividade cerebral da modulação afetiva da dor. Queremos avaliar a conectividade cerebral dentro dos hemisférios e as conexões intra e inter-hemisféricas (heterofílicas e homofílicas) na dor, sob modulação das emoções. **Métodos:** Participaram 40 voluntários, 20 homens e 20 mulheres. A atividade cerebral foi coletada através do EEG com 65 canais. Os dados foram filtrados e os artefatos removidos automaticamente e em seguida foi realizada inspeção visual. Após limpeza dos dados, construiu-se as RFC através do método dos

*motifs* para extrair os índices da rede. **Resultados:** Encontramos aumento da conectividade cerebral no hemisfério esquerdo, durante a condição dolorosa, quebrando a simetria. Para as conexões intra e inter-hemisféricas, nossos achados mostraram que homens e mulheres apresentam conexões homofílicas (intra-hemisféricas) mas mulheres são mais homofílicas que os homens. A condição dolorosa aumentou a homofilia no hemisfério esquerdo e as emoções modularam a dor através do aumento da atividade intra-hemisférica cerebral. As regiões frontal, central e temporal esquerdo apresentaram variação na interação homofílica a depender do estímulo emocional apresentado.

**Palavras-chave:** Dor. Emoção. Modulação Afetiva da Dor. Redes Funcionais Cerebrais. TVG. Assimetria Cerebral.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pain is a complex and a multidimensional sign that involves different factors, such as sensorial, emotional and physical. The pain changes the emotions during the painful sensation and the subject stops the behavior and thoughts automatically to interrupt it. The brain is divided in right and left hemispheres and their structures may present morphological differences generating structural and functional asymmetries. The right brain hemisphere processes visual information, such as facial recognition, tactile perception of complex structures, musical ability, memory and emotional processing, while the left hemisphere is more analytic, synthetic and related to cognitive processing. Dynamic functional brain networks (FBN), built through graph theory, time varying graphs (TVG), allow us to understand how the brain activity is coordinated and integrated. **Objective:** To construct FBN of healthy volunteers visualizing pleasant, unpleasant, neutral images and black screen, under painful thermal induction, to dynamically evaluate the cerebral activity in affective modulation of pain, through the TVG. We want to evaluate the cerebral connectivity within the hemispheres and the intra- and interhemispheric connections (heterophilic and homophilic) in pain, under modulation of the emotions. **Methods:** Forty volunteers, 20 men and 20 women participated in this study. The brain activity was collected through electroencephalography (EEG) with 64 channels. The data were filtered, artifacts were removed automatically, and then visual inspection was performed. After clean data, the FBNs were built using the motifs method to extract the indexes from the network. **Results:** We found increased cerebral connectivity in the left hemisphere, during the painful condition, breaking the symmetry. For intra- and interhemispheric connections, our findings show that men and women have homophilic connections (intrahemispheric), but women are more homophilic than men. The painful condition increased homophilia in left hemisphere and the emotions were able to pain modulation, which was seen through intrahemispherical brain activity. The frontal, central and left temporal showed hemophilic variation, depending on the emotional stimulus received.

**Keywords:** Pain. Emotion. Brain Asymmetry. Affective Modulation of Pain. Functional Brain Network. TVG.

## INTRODUÇÃO

A dor é um sinal complexo multidimensional que envolve diferentes fatores como sensoriais, emocionais e físicos. Durante a percepção dolorosa, o indivíduo detém o comportamento e pensamentos automaticamente e procura mecanismos para interromper a dor. (38) A atenção é capaz de modular a dor através de mecanismos de seletividade (38) e as emoções influenciam a dor mediante mecanismos modulatórios espinhal e supra-espinhal. (41) Roy et al. (41) observaram que enquanto a excitação evocada pelas imagens negativas aumentam a dor, o efeito da atenção induzida por imagens neutras reduziu a dor, provocando distração e analgesia. (41)

As emoções são capazes de gerenciar e de regular os estímulos e mecanismos de atenção (25, 26) e, na necessidade de uma resposta eficaz, influenciam o sistema cognitivo. (25, 26) A avaliação através do sistema cognitivo, de quais estímulos devem ter prioridade e por quanto tempo, mostra que o cérebro apresenta um mecanismo de filtragem que é essencial para a sobrevivência (25, 26). A avaliação e a qualificação das prioridades são realizadas através do sistema emocional, que segundo Garcés, Finkel (25, 26), são “programas inatos de otimização do sistema nervoso” atuando como indicadores que avaliam os estímulos simultâneos diferentes, atribuindo às emoções a capacidade para avaliar a prioridade dos estímulos, modulando sistemas atencionais para acessar recursos cognitivos. (25, 26)

Algumas regiões cerebrais têm papel importante no processamento das emoções. Parte dessas regiões está no sistema límbico e faz conexões com regiões do córtex cerebral, como a amígdala e o córtex pré-frontal. (82) Schneider et al. (103) observou que a amígdala esquerda apresenta maior atividade durante a visualização de imagens tristes e alegres. (103) O córtex pré-frontal também tem papel importante na modulação afetiva pois ele é capaz de regular o tempo de resposta das emoções. (82)

Anatomicamente, o cérebro é dividido em hemisfério direito e hemisfério esquerdo e suas estruturas podem apresentar diferenças morfológicas gerando assimetrias decorrentes, por exemplo, do desenvolvimento do indivíduo a partir das mudanças na habilidade cognitiva ou de anormalidades no desenvolvimento cerebral. (62)

A assimetria cerebral pode ser observada desde o período gestacional, e os programas de desenvolvimento na infância levam a diferenças na lateralização de estruturas

anatômicas, não só na ramificação de células dendríticas e no metabolismo, como também na ativação funcional. (63) Este padrão de assimetria é influenciado pela idade, pelo sexo, por fatores genéticos e hormonais (63), e pode ser visto na disposição das fibras que intersectam as regiões cerebrais corticais, do lado direito e esquerdo do cérebro, até mesmo em gêmeos. (64)

As assimetrias cerebrais podem ser igualmente vistas nas funções neuropsicológicas e nas diferenças nas transmissões dopaminérgica e noradrenérgica. (104) O hemisfério cerebral direito processa informações visuais, como o reconhecimento facial, a percepção tátil de estruturas complexas, a habilidade musical, o pensamento não verbal, a memória e o processamento emocional, enquanto o hemisfério esquerdo é mais analítico, sintético e está relacionado a processamentos cognitivos. (104, 105) Muitos questionamentos surgiram sobre a natureza absoluta ou relativa da atividade assimétrica cerebral. Alves et al. (105) sugerem que os estudos de especificidade cerebral devem ser mais refinados e devem considerar características que são essenciais para o processamento emocional.

A proporção de fibras neuronais cerebrais nas mulheres possui especialização hemisférica com maior conectividade inter-hemisféricas. As mulheres têm mais conectividade no córtex frontal superior entre o lado direito e o esquerdo, observado através das fibras na matéria branca, comparadas aos homens. (106) A ativação cerebral durante as tarefas fonológicas igualmente demonstra que existe diferença entre os sexos. No cérebro masculino, há lateralização para regiões do giro frontal esquerdo e no feminino, o padrão é diferente, com sistema neural difuso que envolve o giro frontal inferior esquerdo e direito, mostrando diferenças na organização funcional para linguagem. (107)

Um estudo realizado por Ingahlakar et al. (65) avaliou a estrutura do conectoma de 949 jovens (428 homens e 521 mulheres) através de ressonância magnética por imagem de tensor de difusão (*DTI – Diffusion Tensor Image*, do inglês). Foi observada alta proporção de fibras mielinizadas intra-hemisféricas no cérebro masculino, sugerindo otimização para comunicação entre as regiões dentro do mesmo hemisfério, além de alta modularidade e transitividade enquanto que, no cérebro feminino, há mais conectividade e a participação entre os módulos, com maior comunicação inter-hemisférica. Durante o desenvolvimento, há mudanças na trajetória dessas fibras entre homens e mulheres, principalmente na adolescência e na fase adulta. Os homens apresentaram alta taxa de

conectividade intra-hemisférica (TCH, *HCR - hemispheric connectivity ratio*, do inglês) nos lobos frontal (FT), temporal e parietal (PA), demonstrando alta conectividade dentro dos hemisférios e dentro dos lobos bilateralmente, conforme avaliado pelo peso de conectividade lobular (PCL, *LCW – lobar connectivity weight*, do inglês). Nas mulheres, tanto TCH quanto o PCL indicaram conexões entre os lobos. (65) O cérebro masculino facilita a percepção e a ação coordenada enquanto o cérebro feminino facilita a comunicação entre os lobos de processamento analítico e intuitivo. (65)

O cérebro é um órgão dinâmico, e seu dinamismo sugere que a melhor forma de estudá-lo é utilizando ferramentas que sejam capazes de mensurar e de representar a atividade cerebral ao longo do tempo. Para entendermos como ocorre o processamento funcional da atividade cerebral e suas relações intra e inter-hemisféricas, nosso objetivo foi construir redes funcionais cerebrais (RFC) de voluntários saudáveis, visualizando imagens agradáveis, desagradáveis, neutras e tela preta durante a indução térmica dolorosa, para avaliar as alterações cerebrais causadas pela modulação afetiva da dor através da sua relação intra e inter-hemisférica.

## MÉTODOS

### *Participantes*

Participaram deste estudo, 40 voluntários, 20 homens e 20 mulheres, com média de idade (DP) de 20,20 (1,70; faixa-etária 18-24) anos e 20 mulheres com média de idade (DP) de 19,75 (2,27; faixa-etária 18-28) anos, todos estudantes da Universidade de Granada (UG), na Espanha. Esta pesquisa obteve a aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da UG, no dia 16 de Dezembro de 2013, sob o número 201302400001677, e foi realizada de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinki. Os dados foram coletados no Departamento de Psicologia da UG. Dos 40 voluntários, 39 eram destros e 01, canhoto. Os critérios de não-inclusão aplicaram-se para indivíduos que tinham dor crônica, problemas cardiovasculares, faziam uso de substâncias ilícitas, sofriam de algum tipo de transtorno mental ou estivessem sobre tratamento médico ou psicológico. Os estudantes foram convidados a participar da pesquisa em sala da UG e todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

## ***Aquisição dos dados***

### **I. Cálculo do limiar de dor de cada participante**

A sensação dolorosa de cada participante foi coletada através da avaliação da temperatura pela valoração na escala visual analógica (EVA - *Visual Analogue Scale* – VAS, do inglês), que foi apresentada após colocarem o dedo indicador da mão esquerda na placa térmica. Após cinco segundos, começando com 37°C, foi solicitado aos voluntários da pesquisa que retirassem o dedo e atribuíssem um valor na escala, de 0 a 10, onde 0 era a temperatura que não apresentava nenhum desconforto; 5, a temperatura começava a ser desagradável e 10, quando a temperatura era insuportavelmente desagradável e não podiam aguentar uma temperatura acima daquela. A temperatura subia 1 grau de cada vez e a avaliação terminava quando a valoração da EVA chegava a 10. Repetiram-se três vezes este procedimento e calculou-se a média com as temperaturas que foram marcadas com 10 de cada participante. Por fim, foram usados 60% dessa média como limiar de dor e de temperatura, que se apresentaria ao participante induzindo dor:  $0.6 \text{ (temperatura quente tolerada - } 37^{\circ}\text{C)} + 37^{\circ}\text{C}$ . A dor usada neste estudo foi mantida contínua no tempo e, desta maneira, se aproxima da dor natural.

Após aferição da temperatura média para cada participante, montou-se o EEG com 65 eletrodos (*Phillips Electrical Geodesic Ins*). Cada eletrodo foi molhado com solução de cloreto de potássio. Foi usado o termo-estimulador com computador para controle da temperatura (*computer-controlled thermode of 4 x 4-cm peltier*). Os dados da atividade cerebral foram coletados com taxa amostral de 1000 Hz, com eletrodo referencial posicionado no Cz e a impedância foi mantida abaixo de 50  $\Omega$ .

### **I. Tarefas experimentais**

Os participantes entraram na sala e se sentaram em uma cadeira confortável e após montagem dos aparelhos para coleta, a luz da sala foi minimizada. As tarefas tiveram cinco etapas (Figura 8-1):

- a) **Baseline: tela preta**, período de adaptação. Foram gravados 03 minutos dos participantes olhando para uma tela preta. Em seguida, iniciaram-se os blocos de imagens, de maneira randomizada, com temperatura e sem temperatura. A ordem

das imagens e da segunda apresentação da tela preta, foi contrabalanceada usando um quadrado latino (Tabela 8-1).

- b) **Bloco de imagens agradáveis (2 min).**
- c) **Bloco de imagens desagradáveis (2 min).**
- d) **Bloco de imagens neutras (2 min).**
- e) **Tela preta (2 min).**

O dedo indicador da mão esquerda de cada voluntário foi preso na placa térmica durante a coleta. Os voluntários assistiram 03 blocos de imagens, cada um contendo 20 imagens agradáveis, 20 desagradáveis e 20 neutras. Essas imagens foram escolhidas através da validação espanhola do *International Affective Picture System* (IAPS; Moltó *et al.*, 1999 (88)).

Tabela 8-1: Quadrado latino de apresentação dos blocos de exposição das imagens.

|                |            |            |            |            |            |            |            |            |
|----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Ordem 1</b> | AGR        | <u>DES</u> | NEU        | <u>TP</u>  | DES        | <u>AGR</u> | TP         | <u>NEU</u> |
| <b>Ordem 2</b> | <u>NEU</u> | TP         | <u>DES</u> | AGR        | <u>TP</u>  | NEU        | <u>AGR</u> | DES        |
| <b>Ordem 3</b> | DES        | <u>AGR</u> | TP         | <u>NEU</u> | AGR        | <u>DES</u> | NEU        | <u>TP</u>  |
| <b>Ordem 4</b> | <u>TP</u>  | NEU        | <u>AGR</u> | DES        | <u>NEU</u> | TP         | <u>DES</u> | AGR        |

Nota: Ordens de apresentação dos blocos de imagens e tela preta. AGD – Agradável; DES– Desagradável; NEU– Neutro; TP– Tela preta; Sublinhado – indução térmica dolorosa.

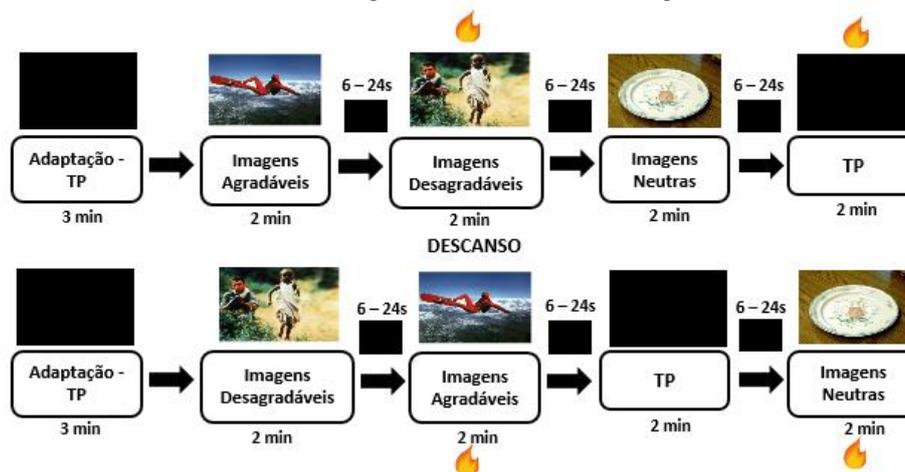


Figura 8-1: Protocolo de coleta. Primeiro a adaptação com a tela preta - TP (baseline) durante três minutos. Em seguida, os blocos com imagens agradáveis, desagradáveis e neutras, seguidos de TP por dois minutos, com intervalo entre os blocos entre 6 e 24 segundos. Os blocos desta figura que tiveram indução térmica na primeira rodada foram de imagens desagradáveis e TP, enquanto na segunda rodada foram de imagens agradáveis e neutras. Estas condições foram randomizadas seguindo o quadrado latino (Tabela 8-1).

As imagens agradáveis incluíram cenas eróticas e imagens de esporte (Números do IAPS: 4652, 4658, 4668, 4669, 4670, 4672, 4676, 4681, 8178, 8185, 8186, 8193, 8251, 8300, 8341, 8370, 8400, 8490, 8496, 8499). O conjunto desagradável, incluiu fotos de mutilação e de ataques de humanos e animais (Números do IAPS: 1050, 1113, 2811, 3064, 3100, 3170, 3400, 3550, 6212, 6250, 6263, 6313, 6410, 6550, 6560, 6570.1, 9040, 9120, 9187, 9400). Para as imagens neutras, foram incluídos cogumelos e objetos de casa (Números do IAPS: 5530, 5531, 5532, 5533, 5534, 7001, 7002, 7003, 7004, 7006, 7009, 7010, 7012, 7020, 7025, 7030, 7031, 7032, 7035, 7040). Para controlar o efeito da valência, as imagens agradáveis e as desagradáveis foram selecionadas com taxas similares e para contrastar, as imagens neutras foram escolhidas com valência baixa e intermediária.

Na apresentação dos blocos de imagens (agradáveis, desagradáveis ou neutras) ou tela preta, em um bloco era realizada a estimulação térmica e no outro bloco não. Para exemplificar, se na apresentação do bloco de imagens agradáveis não fosse realizada a estimulação térmica, na segunda apresentação deste bloco, a estimulação era realizada. Assim, teríamos informação da atividade cerebral de todos os participante visualizando cada bloco e a tela preta com dor e sem dor (Figura 8-1).

### ***Tratamento dos Dados***

Após coleta, os dados foram transformados em ASCII. Dos 65 canais, foram removidos o referencial Cz, os centrais AFz, FCz, Fz, POz, PZ e Oz e os eletrodos que estavam posicionados no osso mastoide e os eletrodos faciais, restando 52 eletrodos: Direito = AF4, FP2, F10, F6, F4, F8, F2, C6, C4, C2, FC4, FC2, FC6, TP8, T8, T10, FT8, P2, CP2, P4, P10, P8, P6, CP6, PO4 e O2; Esquerdo = FP1, AF3, F3, F5, F7, F9, FC1, F1, FC5, FC3, C1, C3, C5, FT7, T9, T7, TP7, CP1, CP5, P5, P3, P7, P1, P9, PO3 e O1.

Os dados foram re-referenciados para a média dos eletrodos, que se aproxima da referência ideal no infinito. Foi realizada a filtragem dos dados através da ferramenta EEGLAB do MATLAB®, com filtro passa-alta de 0.1 Hz, passa-banda de 70 Hz e filtro notch de 50 Hz durante a coleta. Em seguida, os dados foram segmentados em épocas de 100 ms de duração e obtivemos um total de 1200 épocas para cada condição experimental (AGD, DES, NEU e TP).

A remoção de artefatos foi realizada automaticamente, eliminando as épocas cujo amplitude era superior ou inferior a  $\pm 70\mu\text{V}$ ; além disso, também houve inspeção visual. Os arquivos ficaram com tamanhos entre 601 épocas e 935 épocas, e desta forma, foram selecionadas randomicamente 601 épocas, equivalentes a 01 minuto, de todos os arquivos com os dados da atividade cerebral para a construção das RFC.

### ***Construção das Redes Funcionais Cerebrais (RFC) e Teoria dos Grafos Variantes no Tempo (GVT)***

A construção das RFC foi realizada através dos GVT e o método de sincronização por *motifs* (93). Este método é muito usado em modelagem de sistemas físicos e biológicos (94) e considera a dinâmica cerebral e sua evolução temporal. Este método nos permite extrair a correlação entre os elementos de um sistema e desta forma, podemos compreender melhor a complexidade cerebral (95), através de análise quantitativa, usando o traçado das ondas cerebrais. A construção das RFC é realizada através da sincronização das séries temporais, as quais são o conjunto medidas de algum fenômeno (neste caso a atividade elétrica cerebral), ou de alguma propriedade do sistema registrada em função do tempo. (96)

A análise com *motifs* é um método proposto por Rosário et al. (93) que avalia os padrões de subida e descida do traçado do EEG, permitindo a avaliação da sincronicidade entre os canais dos eletrodos que são comparados par a par, em cada janela de tempo definida. Esta janela é deslizada ao longo do registro do EEG e para cada janela, um grafo é construído com todas as conexões significativas entre as similaridades dos padrões de subida e descida, os *motifs*. (93)

Na comparação par a par da atividade de cada eletrodo dentro da janela, havendo 60% de sincronia entre os canais, constrói-se uma ligação entre os eletrodos comparados. No final de todo o traçado do EEG, obtemos o TVG, ou seja, vários grafos com nós e arestas representando uma rede para cada instante do tempo e que pode ser visualizada de maneira dinâmica (GVT) ou estática, através das redes estáticas agregadas (REA). A REA é a sobreposição de todos os grafos obtidos da série temporal do EEG (Figura 8-2).

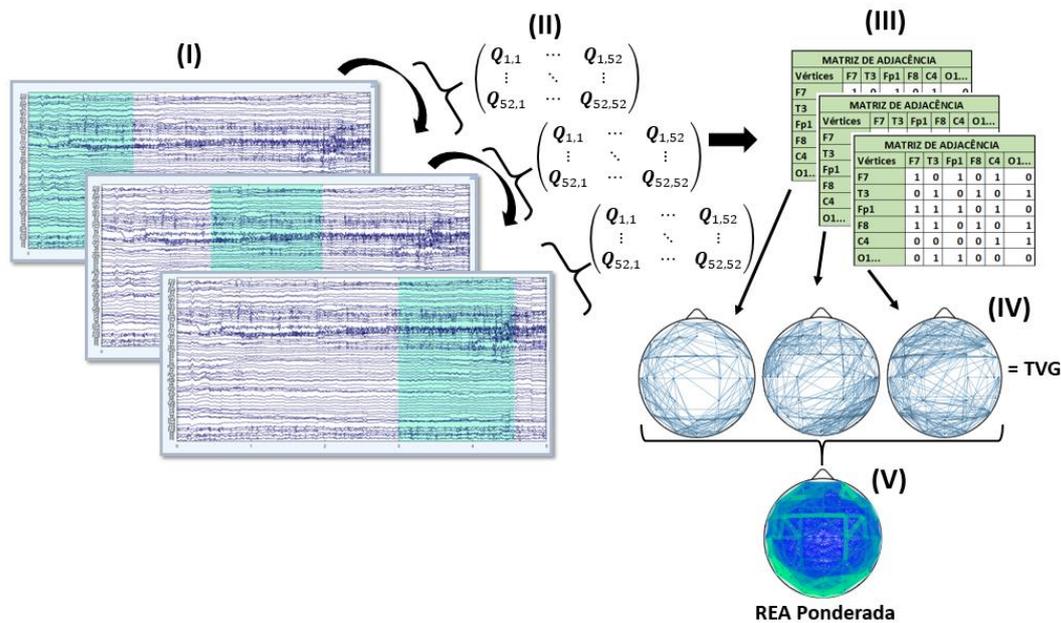


Figura 8-2: Representação da construção das RFC. Em I, representação da janela delimitada no traçado do EEG que vai deslizando ao longo do tempo. Em II, a matriz de correlação e em III, a matriz de adjacência, elucidando as sincronias entre os canais (através dos motivos). Em IV, a representação do grafo formado apresentando todas as conexões (sincronias) para aquela janela. Em V, a Rede Estática Agregada que foi gerada para cada janela de tempo, no traçado do EEG.

Neste estudo, os nós da rede são as regiões onde os eletrodos estavam posicionados no escalpo (seguindo o sistema internacional 10/20) e as arestas indicam as sincronias da atividade entre estas regiões cerebrais. Este método de análise permite observar a interação e a importância entre as regiões e extrair diversos índices característicos para análise das redes, como o caminho médio entre estes nós, o comprimento do caminho, a densidade de conexão, a centralidade e a modularidade, o tempo de atraso temporal, o grau ( $k$ ), o grau ponderado ( $K_p$ ) e a homofilia e heterofilia (conexões intra e inter-hemisféricas) através do E – I Índice, dentre outros, sempre considerando o tempo. Esta análise funcional no tempo, pode revelar aspectos cerebrais sob novo espectro, ampliando as formas de estudo e de compreensão do cérebro. Desses índices, para avaliação intra e inter-hemisférica, usamos  $K_p$  e o E-I Índice.

Utilizamos um software desenvolvido pelo Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação (NITRE), o TNetEEG/ Matlab®, para extrair os índices das redes para análise estatística. Os parâmetros utilizados nos dados para construção das redes foram:

- Threshold = 0.60;
- Lag = 1;
- Janela = 100ms;
- Tau = 30;
- Tempo final = 60000 (equivalente a 01 minuto);

Para a obtenção do *threshold*, foi realizado um embaralhamento de todos os pontos dos dados para cada série de tempo do EEG. Então, foi construída uma nova rede aleatória e selecionado o valor, com 5% de chance de ser aleatória na rede (93). A janela de 100 milissegundos foi definida com base fisiológica, uma vez que o menor elemento de resposta cerebral está em torno de 100 milissegundos, que equivale ao estímulo visual (98). *Lag* é o intervalo entre os pontos dos *motifs* (98); *Tau* é o tempo de atraso e foi considerado 30 como valor máximo.

### ***Avaliação da Conectividade dentro dos Hemisférios – Grau Ponderado (Kp)***

Usamos o *grau ponderado* (Kp) para avaliar o nível de conectividade dentro do hemisfério direito e o hemisfério esquerdo. O *grau* representa o número de conexões que liga um nó aos outros nós da rede. O *grau ponderado* representa o tempo em que os nós estão sincronizados, ligando uma região cerebral (nó) onde estava posicionado um eletrodo, à outra região onde estava posicionado outro eletrodo, ou seja, as conexões que uma região faz com as outras regiões ao longo do tempo. O Kp é a soma dos tempos de todas as arestas conectadas ao nó.

### ***Conexões Intra e Inter-hemisféricas – Homofilia e Heterofilia (E – I Índice)***

Os autores Krackhardt e Stern (97) propuseram um modelo que avalia a ligação entre os membros de uma organização, chamado de “modelo de gerenciamento de crise”. Neste modelo, são identificadas ligações externas e internas às subunidades organizacionais onde as ligações externas são *ligações* entre membros de diferentes subunidade e, ligações internas são *ligações* entre os membros da mesma subunidade (97).

Em nosso estudo, o E-I Índice foi calculado a partir da REA ponderada. As unidades representam as regiões cerebrais que foram definidas de duas formas. Na primeira, as unidades são os hemisférios direito e esquerdo e na segunda, as unidades representam as regiões cerebrais como frontal (FT: direito e esquerdo), central (CT: direito e esquerdo), parietal (PA: direito e esquerdo), temporal (TD: direito e TE: esquerdo) e occipital (direito e esquerdo).

Neste estudo, a região será homofílica quando ocorrerem mais conexões entre seus eletrodos e os eletrodos do mesmo hemisférico e heterofílica, quando as conexões forem maiores entre seus eletrodos e eletrodos do hemisfério oposto, independente da região. Segundo Krackhardt, Stern (97), ligações externas são mais importantes para a

manutenção de crise porém, ligações internas são mais prováveis de ocorrer. O índice da relação entre ligações externas e internas é dado por:

$$E - I \text{ índice} = \frac{EL - IL}{EL + IL} \quad (8.1)$$

onde *EL* representa o número de ligações externas e *IL* representa o número de ligações internas. (97)

O indicador do E-I Índice varia entre -1 a +1. Quando os valores são positivos, significa que a maioria das ligações ocorreram fora do hemisfério, chamamos inter-hemisférica ou heterofilia e, se os valores são negativos, mostram que a maioria das ligações ocorreram dentro do mesmo hemisfério, chamamos intra-hemisférica ou homofilia. Se as ligações estão divididas igualmente, o índice será igual a zero. Este índice representa a dominância das ligações homofílicas sobre as heterofílicas (e vice-versa). (97)

### **Análise Estatística**

Os dados são normais, avaliados através do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Para as comparações estatísticas, avaliamos através dos índices da rede funcional cerebral (KP e E-I Índice) e da escala SAM (Valência e Excitação), usando a ANOVA de Medidas Repetidas. Para avaliação da valoração da escala EVA, Dor e Sem Dor, usamos o Teste T pareado. Para todas as comparações, utilizamos o ajuste de Bonferroni com 5% de significância.

Para avaliar a conectividade no tempo dentro dos hemisférios, separamos o Kp das regiões cerebrais de cada hemisfério, correspondentes aos seguintes eletrodos: Direito- AF4, FP2, F10, F6, F4, F8, F2, C6, C4, C2, FC4, FC2, FC6, TP8, T8, T10, FT8, P2, CP2, P4, P10, P8, P6, CP6, PO4 e O2; Esquerdo – FP1, AF3, F3, F5, F7, F9, FC1, F1, FC5, FC3, C1, C3, C5, FT7, T9, T7, TP7, CP1, CP5, P5, P3, P7, P1, P9, PO3 e O1. Calculamos a média do *grau ponderado* de cada hemisfério (direito e esquerdo) para cada sujeito, em cada emoção, com e sem dor.

Para estimar e descrever se as conexões corticais ocorreram mais dentro do mesmo hemisfério ou fora do hemisfério, usamos o E-I Índice e calculamos a média geral, por região e por hemisfério, para cada sujeito em cada emoção, sob indução dolorosa e sem

dor. Para todas as variáveis, o teste de Levene indicou que não existia diferença significativa nas variâncias entre os grupos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para avaliar a atividade cortical nos hemisférios cerebrais, utilizamos o índice *grau ponderado* (Kp), que nos permite saber o quanto as regiões cerebrais, dentro de cada hemisfério, estiveram mais sincronizadas ao longo do tempo. Para avaliar se as interações hemisféricas corticais ocorreram mais dentro ou fora do hemisfério, usamos o *E-I Index*.

### *Avaliação da Conectividade Cortical nos Hemisférios*

Realizamos uma ANOVA de Medidas Repetidas (*General Linear Model – GLM*) através do SPSS usando a comparação intrassujeito de três vias, Emoção (4) X Dor (2) X Hemisfério (2). Os p-valores apresentaram a esfericidade de Mauchly. A diferença significativa foi encontrada na interação Hemisfério X Dor ( $p=0,017$ ;  $F=6,250$ ;  $\eta^2 = 0,138$ ), indicando que houve uma quebra na simetria cerebral durante a condição dolorosa. Na comparação *post-hoc* Dor X Hemisfério, encontramos diferença significativa com  $p=0,022$ , para o hemisfério esquerdo que apresentou maior conectividade durante a indução dolorosa (Figura 8-3).

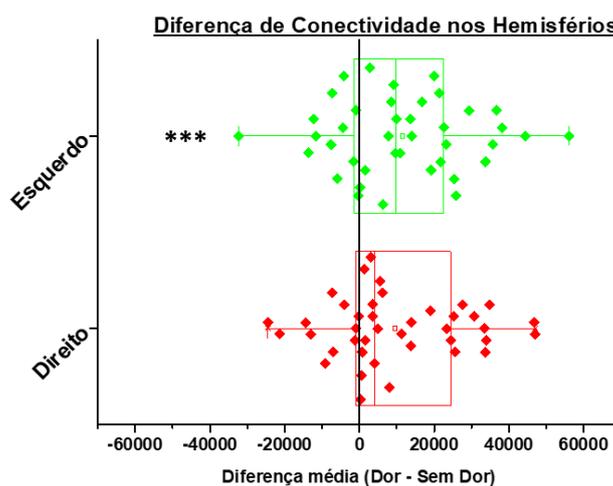


Figura 8-3: Diferença entre as médias Dor menos Sem Dor para os hemisfério direito e esquerdo. O grau ponderado aumenta na condição dolorosa, e este aumento ocorre no hemisfério esquerdo no córtex cerebral. Pode ser visto a partir dos pontos que representam os participantes, em que a maioria estão do lado positivo do gráfico e a variação maior ocorreu no hemisfério esquerdo. \*\*\* Diferença significativa ( $p=0,022$ ).

Segundo a literatura, o hemisfério cerebral esquerdo apresenta características analíticas e está relacionado a processamentos cognitivos. (104, 105) Neste estudo, houve aumento da conectividade cerebral no hemisfério esquerdo durante a dor, alterando a simetria cerebral. Este aumento da conectividade sugere o processamento da dor no hemisfério esquerdo para estes voluntários, independente das imagens visualizadas. Também pode indicar que, apesar de não termos encontrado diferenças na comparação intrassujeito para Emoção ( $p=0,216$ ;  $F=1,508$ ;  $\eta^2 = 0,037$ ), para Dor ( $p=0,854$ ;  $F=0,034$ ;  $\eta^2 = 0,001$ ), nem para a interação Emoção X Dor ( $p=0,417$ ;  $F=0,955$ ;  $\eta^2 = 0,014$ ), os voluntários poderiam estar realizando processamento cognitivo e analítico proporcionado pela visualização das imagens AGD, DES e NEU, mas esta atividade não foi forte o suficiente para apresentar diferença como ocorreu na presença da dor.

Estes achados indicam que a condição dolorosa é capaz de alterar funcionalmente a simetria cerebral, aumentando a conectividade dentro do hemisfério esquerdo.

### ***Interação entre as Conexões Intra e Inter-hemisféricas (Homofílicas e Heterofílicas)***

Realizamos uma ANOVA de Medidas Repetidas (*General Linear Model – GLM*) através do SPSS usando a comparação intrassujeito com duas vias, Emoção (4) X Dor (2) com fator entressujeito, “Sexo”. O teste entressujeito apresentou diferença significativa entre homens e mulheres, com  $p<0,001$  ( $F=21,055$ ;  $\eta^2 = 0,357$ ). Por não assumirem esfericidade de Mauchly, os  $p$  valores apresentados são de Greenhouse-Geisser. Não foram encontradas diferenças significativas para a comparação intrassujeito de nenhum dos fatores: Emoção ( $p=0,635$ ;  $F=0,527$ ;  $\eta^2 = 0,014$ ) e Dor ( $p=0,427$ ;  $F=0,645$ ;  $\eta^2 = 0,017$ ), nem nas interações Emoção X Sexo ( $p=0,896$ ;  $F=0,161$ ;  $\eta^2 = 0,004$ ), Dor X Sexo ( $p=0,631$ ;  $F=0,234$ ,  $\eta^2 = 0,006$ ), Emoção X Dor ( $p=0,219$ ;  $F=1,526$ ;  $\eta^2 = 0,039$ ) e Emoção X Dor X Sexo ( $p=0,242$ ;  $F=1,433$ ,  $\eta^2 = 0,036$ ).

Na comparação *post-hoc* Sexo (Homens (H) X Mulheres (M)), encontramos o  $p<0,001$ , mostrando que a atividade cerebral intra e inter-hemisférica para homens e mulheres são diferentes. Este resultado reforça a significância encontrada na comparação entre sujeitos para Sexo ( $p<0,001$ ;  $F=21,055$ ;  $\eta^2 = 0,357$ ). Ambos são homofílicos porém, as mulheres apresentam mais homofilia do que os homens (Média: H -0,025; M -0,042), indicando que as conexões cerebrais nas mulheres ocorrem mais dentro do mesmo

hemisfério, ou seja, intra-hemisféricas do que nos homens (Figura 8-4 e Figura 8-5). Na Figura 8-5, a variação na diferença entre médias do E – I Índice, dor menos sem dor, para as emoções e a TP, entre homens e mulheres. A variação da média nas mulheres é maior do que nos homens.

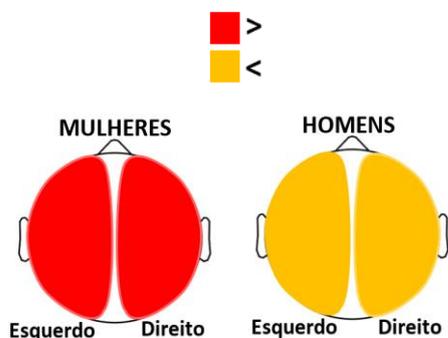


Figura 8-4: Representação da homofilia entre mulheres e homens. Mulheres são mais homofílicas (>) do que os homens (<) (Média: Mulheres = -0,042; Homens = -0,025).

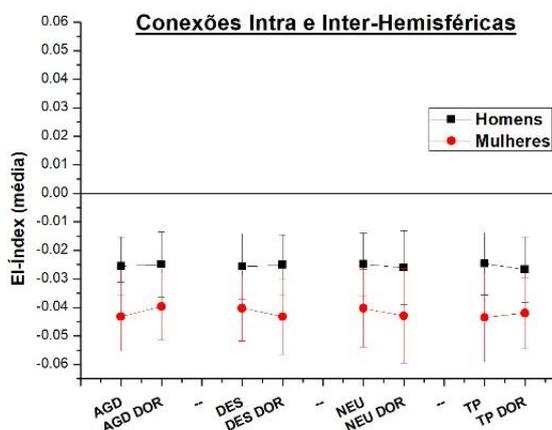


Figura 8-5: EI-Índice para as condições AGD, DES, NEU e TP entre Mulheres e Homens, com e sem dor. Mulheres são mais homofílicas do que homens. Valores negativos indicam aumento de homofilia e os valores positivos, diminuição da homofilia.

Para avaliar qual dos hemisférios apresentou mais homofilia durante a dor sob influência das emoções, calculamos a média do *E-I Índice* para cada hemisfério de cada sujeito, para AGD, DES, NEU e TP, com e sem dor. Realizamos uma ANOVA de Medidas Repetidas usando a comparação intrassujeito com três vias, Emoção (4) X Hemisfério (2) X Dor (2). Somente para a comparação Emoção X Hemisfério X Dor os p valores apresentados assumem esfericidade de Mauchly. Para Emoção, o p valor foi marginalmente significativo ( $p=0,053$ ;  $F=3,547$ ;  $\eta^2 = 0,124$ ). Encontramos diferenças significativas para Dor ( $p=0,002$ ;  $F=12,686$ ;  $\eta^2 = 0,337$ ), Emoção X Hemisfério ( $p<0,001$ ;  $F=18,078$ ;  $\eta^2 = 0,420$ ), Emoção X Dor ( $p<0,001$ ;  $F=22,081$ ;  $\eta^2 = 0,469$ ); Hemisfério X Dor ( $p=0,006$ ;  $F=8,839$ ;  $\eta^2 = 0,261$ ) e Emoção X Hemisfério X Dor ( $p<0,001$ ;  $F=8,259$ ;  $\eta^2 = 0,248$ ).

O *post-hoc* para Dor apresentou  $p=0,002$ , indicando que existe aumento de homofilia durante a dor. Na comparação entre Hemisfério X Emoção, no hemisfério direito só encontramos diferenças significativas para emoção DES comparada à NEU ( $p=0,004$ ), na qual a condição DES no hemisfério direito apresentou mais homofilia do que a condição NEU. Já para o hemisfério esquerdo, a condição TP apresentou diferenças significativas

com todas as emoções: AGD ( $p=0,016$ ), DES ( $p=0,001$ ) e NEU ( $p=0,001$ ), sendo a TP mais homofílica. Ocorreu diminuição da conectividade no hemisfério direito e o aumento da homofilia no hemisfério esquerdo.

Na comparação entre Hemisfério X Dor, o hemisfério esquerdo apresentou mais homofilia durante a sensação dolorosa ( $p<0,001$ ), aumentando a interação dentro dele. Na comparação Emoção X Dor, encontramos que a emoção AGD Sem Dor aumentou a homofilia ( $p<0,001$ ), DES com Dor aumentou a homofilia ( $p=0,002$ ) e NEU com Dor igualmente aumentou a homofilia ( $p<0,001$ ). Somente a emoção AGD durante a Dor apresenta diminuição de homofilia. Para a comparação Emoção X Hemisfério X Dor, encontramos (Tabela 8-2):

Tabela 8-2: Comparação entre as variáveis Emoção X Hemisfério X Dor.

| <u>Emoção</u> | <u>Hemisfério</u> | <u>Sem Dor</u> | <u>Dor</u> | <u>Mais homofílico</u> | <u>p Valor</u> |
|---------------|-------------------|----------------|------------|------------------------|----------------|
| <b>AGD</b>    | Direito           | X              | --         | X                      | 0,002          |
|               | Esquerdo          | X              | --         | X                      | <0,001         |
| <b>DES</b>    | Direito           | --             | --         | --                     | 0,671          |
|               | Esquerdo          | --             | X          | X                      | <0,001         |
| <b>NEU</b>    | Direito           | --             | X          | X                      | 0,001          |
|               | Esquerdo          | --             | X          | X                      | 0,002          |
| <b>TP</b>     | Direito           | X              | --         | X                      | 0,013          |
|               | Esquerdo          | --             | X          | X                      | 0,001          |

Nota: Tabela apresentando os p valores encontrados na comparação entre Emoção X Hemisfério X Dor, indicando o nível de homofilia encontrado na comparação entre as variáveis.

Quando os sujeitos visualizaram imagens AGD, aumentaram a homofilia tanto no hemisfério direito ( $p=0,002$ ) quanto no esquerdo ( $p<0,001$ ), sem a condição dolorosa. Em DES, não houve diferença no hemisfério direito ( $p=0,671$ ) para dor e sem dor, mas no hemisfério esquerdo ( $p<0,001$ ), aumentou a homofilia durante a dor.

Já na condição NEU, tanto no hemisfério direito ( $p=0,001$ ) quanto no esquerdo ( $p=0,002$ ), a dor aumentou a homofilia e, na condição de TP, o aumento de homofilia foi visto no hemisfério direito ( $p=0,013$ ) sem dor e no esquerdo ( $p=0,001$ ) para a condição dolorosa (Figura 8-6 e Figura 8-7).

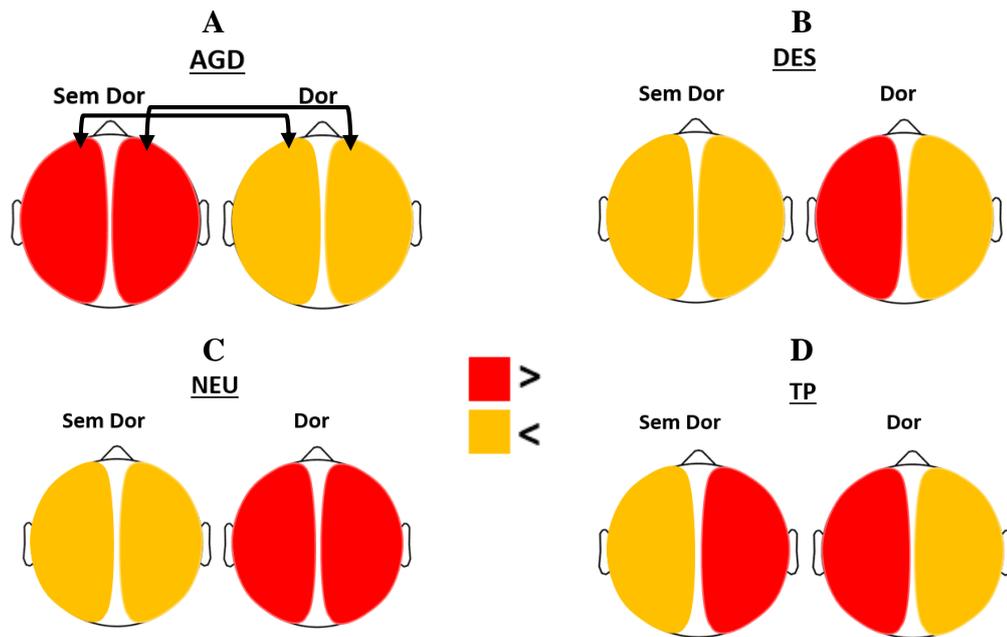


Figura 8-6: Em A, representação do aumento da homofilia na condição AGD, sem dor nos hemisférios direito ( $p=0,002$ ) e esquerdo ( $p<0,001$ ). As setas representam os pares de hemisférios comparados em todas as condições emocionais. Em B, representação do aumento da homofilia na condição DES durante a dor, no hemisfério esquerdo ( $p<0,001$ ). Em C, representação do aumento da homofilia nos hemisférios direito ( $p=0,001$ ) e esquerdo ( $p=0,002$ ) durante a dor, na visualização de imagens NEU. Em D, representação do aumento da homofilia, na visualização da TP, sem dor no hemisfério direito ( $p=0,013$ ) e com dor no hemisfério esquerdo ( $p=0,001$ ). As setas representam as comparações realizadas entre os hemisférios.

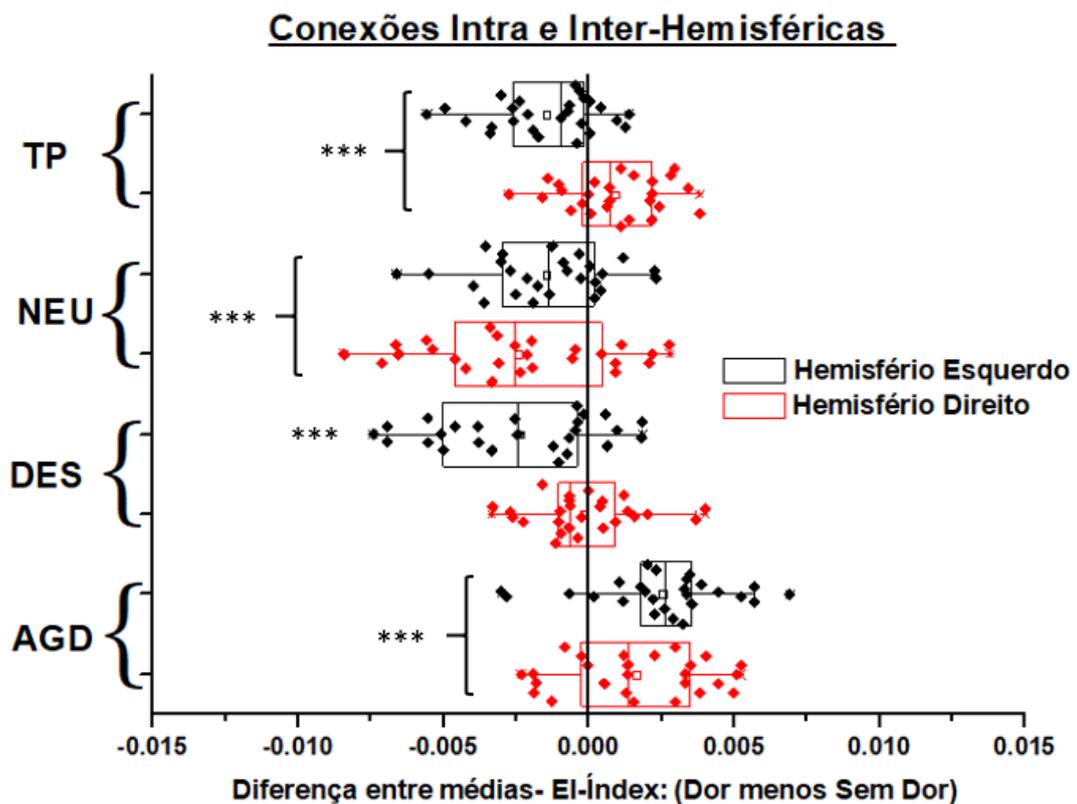


Figura 8-7: Gráfico apresentando a diferença entre médias do EI-Índex, Dor menos Sem Dor para todas as emoções e a TP. Os valores positivos indicam diminuição de homofilia durante a dor e valores negativos,

aumento de homofilia na condição dolorosa. \*\*\* Diferença significativa entre os hemisférios: AGD Direito  $p=0,002$ , Esquerdo  $p<0,001$ ; DES Direito  $p=0,671$ , Esquerdo  $p<0,001$ ; NEU Direito  $p=0,001$ , Esquerdo  $p=0,002$  e TP Direito  $p=0,013$ , Esquerdo  $p=0,001$ .

Para avaliar qual das regiões cerebrais, dentro de cada hemisfério apresentou mais interações intra ou inter-hemisféricas (homofílica ou heterofílica), calculamos a média por região cerebral para cada emoção, com e sem dor. Foram divididas 10 regiões cerebrais: Frontal Direito (FT D) – FP2, AF4, F10, F8, F6 e F4; Frontal Esquerdo (FT E) – FP1, AF3, F9, F7, F5 e F3; Central Direito (CT D) – FC6, FC4, FC2, F2, C6, C4 e C2; Central Esquerdo (CT E) – FC5, FC3, FC1, F1, C5, C3 e C1; Temporal Direito (TD) – TP8, FT8, T10 e T8; Temporal Esquerdo (TE) – TP7, FT7, T9 e T7; Parietal Direito (PA D) – CP6, CP2, P10, P8, P6, P4 e P2; Parietal Esquerdo (PA E) – CP5; CP1; P9, P7, P5, P3, e P1; Occipital Direito (OCC D) – PO4 e O2 e Occipital Esquerdo (OCC E) – PO3 e O1. Realizamos uma ANOVA de Medidas Repetidas com comparação intrassujeito de três vias, Região (10) X Emoção (4) X Dor (2). Os p valores aqui apresentados consideraram Greenhouse-Geisser por não assumirem esfericidade de Mauchly. Encontramos diferenças significativas para Região ( $p<0,001$ ;  $F=112,461$ ;  $\eta^2 = 0,743$ ) e na interação Região X Emoção ( $p=0,033$ ;  $F=2,208$ ,  $\eta^2 = 0,054$ ). Na comparação *post-hoc* Região X Emoção, encontramos as seguintes diferenças significativas (Tabela 8-3 e Figura 8-7). Não foram encontradas diferenças significativas na comparação intrassujeito para Dor nem para o *post-hoc* Dor.

Tabela 8-3: Comparação entre as variáveis Região X Emoção.

| <b><u>Região</u></b> | <b><u>Emoção</u></b> | <b><u>Mais homofílico</u></b> | <b><u>Menos homofílico</u></b> | <b><u>p Valor</u></b> |
|----------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| <b>FT E</b>          | AGD x TP             | TP                            | AGD                            | $p=0,009$             |
|                      | DES x TP             | TP                            | DES                            | $p=0,004$             |
| <b>CT E</b>          | DES x TP             | TP                            | DES                            | $p=0,049$             |
| <b>TE</b>            | DES x TP             | TP                            | DES                            | $p=0,021$             |
|                      | AGD x TP             | TP                            | AGD                            | $p=0,054^*$           |

Nota: Diferenças no post-hoc para Região X Emoção no frontal esquerdo (FT E), central esquerdo (CT E) e no temporal esquerdo (TE). AGD = Agradável, DES = Desagradável e TP= Tela Preta.

\* marginalmente significativo.

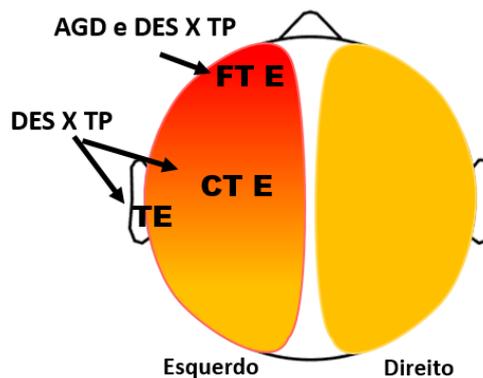


Figura 8-8: Representação do aumento de homofilia para a comparação Região X Emoção. Houve aumento de homofilia no FT E (frontal esquerdo) para TP comparada com AGD ( $p=0,009$ ) e DES ( $p=0,004$ ). Igualmente, foi encontrado aumento na interação homofílica no CT E (central esquerdo) ( $p=0,049$ ) e no TE (temporal esquerdo) ( $p=0,021$ ) para TP quando comparado à DES.

Apresentaram menos homofilia as condições AGD e DES comparadas à TP no frontal. Para a comparação DES X TP, houve aumento de homofilia também para TP no temporal e no central esquerdo. A condição TP foi mais homofílica do que as emoções AGD e DES, ou seja, ocorreram mais interações intra-hemisférica na visualização da TP.

Nossos resultados sugerem que a atividade cerebral entre homens e mulheres é diferente, para conexões intra e inter-hemisféricas. Nas mulheres, as conexões cerebrais ocorreram mais dentro do mesmo hemisfério, apresentando mais homofilia do que nos homens. Existe aumento de homofilia durante a sensação dolorosa no hemisfério esquerdo. A emoção DES, as imagens NEU e a TP aumentam a homofilia na dor, entretanto, a emoção AGD aumenta a homofilia sem a condição dolorosa.

Na visualização de imagens AGD, existe aumento da homofilia sem a condição dolorosa nos dois hemisférios, quando surgiu a dor, os dois hemisférios diminuíram a homofilia. Na condição DES, somente encontramos diferenças para o hemisfério esquerdo na condição dolorosa, aumentando a homofilia. Em NEU, tanto no hemisfério direito quanto no esquerdo, aumenta a homofilia na dor mas em TP, este aumento ocorreu para a condição dolorosa no hemisfério esquerdo e sem dor para o hemisfério direito. As regiões cerebrais FT, CT e TP esquerdo são mais homofílicas quando comparadas às emoções AGD e DES com a TP.

Segundo os resultados encontrados por Ingahalikar et al. (65), através da avaliação das fibras neuronais, os homens apresentam maior conectividade intra-hemisférica

enquanto as mulheres apresentam mais conexões inter-hemisféricas, o que facilitaria a integração da racionalidade analítica e sequencial do hemisfério esquerdo com a espacial e o processamento intuitivo da informação do hemisfério direito. Nos homens, essa diferença confere um sistema eficiente para ação coordenada. (65) Neste estudo para conectividade funcional a partir da atividade elétrica cerebral, encontramos que tanto homens quanto mulheres apresentam conexões homofílicas, ou seja, mais interações intra-hemisféricas, porém as mulheres têm mais interações intra-hemisféricas do que os homens. Este padrão de diferença nas conexões intra e inter-hemisféricas, segundo Toga, Thompson (63), decorre da idade, do sexo e dos fatores hormonais. Jahanshad et al. (106) observou que mulheres apresentaram conectividade inter-hemisférica no córtex frontal superior mostrando alta conectividade; além de especialização hemisférica nas fibras neuronais cerebrais, com maior conectividade inter-hemisférica no córtex pré-frontal direito e esquerdo. (106) Para a atividade funcional no tempo, encontramos que homens e mulheres apresentaram o mesmo padrão de atividade durante a visualização das imagens AGD, DES, NEU e para TP, porém, as mulheres apresentam mais interações intra-hemisféricas, ou seja, mais homofilia quando comparado com a atividade cortical cerebral dos homens.

Nguyen et al. (67) encontraram aumento da interação cerebral no frontal quando os voluntários visualizaram imagens NEU comparadas às imagens NEG, enquanto a condição NEG apresentou aumento de conectividade do pré-motor esquerdo para a ínsula esquerda. Em nosso estudo com dor, observamos uma modificação na atividade frontal esquerda, com aumento da homofilia nos voluntários quando visualizaram a TP, e a diminuição da homofilia quando os voluntários visualizaram imagens AGD e DES. A diminuição da homofilia também foi vista para as imagens AGD e DES nas regiões do CT e do TE esquerdo, além do FT E, mostrando que as emoções, não só agradáveis bem como as desagradáveis, conseguem alterar a atividade cerebral tornando a atividade dentro das regiões cerebrais menos homofílicas, quando comparadas com a TP que induziu a uma maior interação nessas regiões.

A diminuição homofílica na interação dentro do FT E durante a visualização de imagens AGD e DES e o aumento da homofilia nessa região, durante a visualização da TP, podem ser comparados aos resultados de Nguyen et al. (67). Seus achados mostraram que, na visualização de imagens NEU, as conexões do córtex pré-frontal do lado direito

direcionaram-se para o lado esquerdo, o que não foi significativo no sentido contrário. (67) Em nossos resultados ocorreu o contrário, com maior interação funcional no FT E tornando-a mais homofílica durante a visualização da TP, em que as conexões do FT D direcionaram-se para o FT E, diminuindo a interação com as outras regiões. Durante a visualização de imagens AGD e DES, o FT E tornou-se menos homofílico, aumentando a interação com o hemisfério direito. O mesmo foi visto para a região TE, que aumentou a homofilia na visualização da TP, diminuindo a interação com o hemisfério direito e quando as emoções AGD e DES estavam em foco, TE diminuiu a homofilia, aumentando a interação com o hemisfério direito. Já para a região CT E, com a visualização da TP, aumentou a homofilia, diminuindo sua interação com o hemisfério direito em comparação as imagens DES que durante sua visualização, o CT E apresentou maior interação com o hemisfério direito, diminuindo a homofilia no CT E.

A atenção é capaz de modular a dor através da seletividade (38) e as emoções modulam a dor por mecanismos modulatórios espinhal e supra-espinhal. (38) Roy et al. (38) observaram que enquanto a excitação evocada pelas imagens negativas aumentam a dor, o efeito da atenção induzida por imagens neutras reduziu a dor, provocando distração e analgesia. (38) A modulação através das imagens AGD e DES pode ter sido igualmente influenciada pela seleção atencional que prioriza os estímulos recebidos e influencia o sistema cognitivo. (25) A avaliação através do sistema cognitivo, de quais estímulos devem ter prioridade e por quanto tempo, mostra que o cérebro apresenta um mecanismo de filtragem que é essencial para a sobrevivência. (25)

Algumas regiões cerebrais têm papel importante no processamento das emoções. Parte destas regiões está no sistema límbico e fazem conexões com regiões do córtex cerebral, como a amígdala e o córtex pré-frontal. (82) Schneider et al. (103) observou que a amígdala esquerda apresenta maior atividade durante a visualização de imagens tristes e alegres. (103) O córtex pré-frontal também tem papel importante na modulação afetiva pois ele é capaz de regular o tempo de resposta das emoções. (82) Para Davidson (82), os lados direito e esquerdo do córtex pré-frontal apresentam diferentes funções e modulam a resposta emocional pelas extensas conexões que o frontal e a amígdala apresentam. O lado esquerdo do córtex pré-frontal é capaz de inibir a amígdala e, desta forma, diminui o tempo de curso de emoções negativas enquanto acentua o das emoções positivas. (82) Nossos achados mostram que o FT E apresentou diminuição da interação homofílica

quando eram apresentadas imagens AGD e DES, aumentando sua interação com o hemisfério direito. Esta diminuição da interação homofílica encontrada no FT E pode indicar regulação da emoção junto a amígdala. Schneider et al. (103) observou, através do fMRI, que durante a exposição de imagens tristes e alegres, aumentou a intensidade do sinal na amígdala esquerda, com aumento da oxigenação. (103)

## CONCLUSÃO

Avaliamos a conectividade cerebral cortical dentro dos hemisférios e as conexões intra e inter-hemisféricas, ou seja homofílicas e heterofílicas, de voluntários saudáveis, durante a visualização de imagens AGD, DES, NEU e de TP na indução térmica dolorosa.

Encontramos aumento da conectividade no hemisfério esquerdo durante a sensação dolorosa. A atividade cerebral intra e inter-hemisférica é diferente para homens e mulheres, em que os dois apresentam atividade homofílica, com conexões intra-hemisféricas mas mulheres são mais homofílicas do que os homens. Este comportamento da conectividade mostra que a atividade cerebral funcional das mulheres tende a ocorrer mais fortemente dentro de cada hemisfério.

No geral, a condição dolorosa aumentou a homofilia no hemisfério esquerdo, em que as conexões do hemisfério direito são direcionadas para o esquerdo, aumentando sua interação.

Quando os sujeitos visualizaram imagens AGD, tanto no hemisfério direito quanto no esquerdo, sem a sensação térmica dolorosa, a interação intra-hemisférica foi menor nos dois hemisférios, diferente da emoção DES, que apresentou maior interação intra-hemisférica no hemisfério esquerdo com dor e, na visualização de imagens NEU, os dois hemisférios aumentam a interação intra-hemisférica na condição dolorosa. Para a TP, uma condição em que não há imagens, houve quebra de simetria hemisférica na dor, sendo mais homofílico (intra-hemisférica) o hemisfério direito sem dor e mais homofílico o hemisfério esquerdo, com dor. Estes resultados apresentam o dinamismo da atividade elétrica cerebral entre os hemisférios, não só para a condição dolorosa bem como para a visualização de imagens.

Na avaliação da homofilia entre as regiões cerebrais, encontramos que as regiões frontal, central e temporal esquerdo variaram entre diminuir e aumentar a homofilia,

dependendo do estímulo visual recebido. Houve menor homofilia nestas regiões para os estímulos que evocam emoção (AGD e DES) mostrando que a interação destas regiões foi maior com o hemisfério direito durante a exposição das imagens AGD e DES. Quando a TP estava em foco, aumentou a homofilia nestas regiões, frontal, central e temporal, ou seja, o lado direito direcionou sua atividade para tais regiões.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos à Universidad de Granada, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa, aos colaboradores do NITRE – LaBIOS pelo desenvolvimento dos softwares para construção das redes, à Universidade Federal da Bahia (UFBA).

## 9. CONCLUSÕES GERAIS

A dor é uma sensação desagradável, que altera o comportamento, os sentimentos e a relação do indivíduo com o seu contexto social, impossibilitando-o de ter uma vida saudável. Estudar a dor é uma tentativa de compreender de que forma essa sensação é processada em nosso organismo e como ela é capaz de modificar nosso humor e nossos sentimentos com a intenção de criar mecanismos para interromper o sofrimento e proporcionar melhor qualidade de vida para aquele que é acometido pela dor.

Neste estudo, alcançamos os objetivos tanto gerais quanto específicos e a metodologia empregada foi ideal para chegarmos aos resultados almejados. Trabalhamos com as emoções AGD, DES e NEU sob indução térmica dolorosa em voluntários saudáveis.

Em nossa primeira hipótese, acreditávamos que as emoções induziriam o funcionamento cerebral a aumentar a conectividade e que alterariam a simetria cerebral. Encontramos que a emoção DES quebra a simetria cerebral onde o lado direito aumenta a conectividade. Na segunda hipótese, observamos que o processamento das emoções, visto através da interação homofílica e heterofílica entre homens e mulheres são diferentes, independentes da condição dolorosa. Mulheres são mais homofílicas do que os homens.

A terceira hipótese abordou a dor aguda e as emoções AGD, DES e NEU e sua capacidade para modificar a sincronização entre as regiões cerebrais, aumentando a conectividade. Vimos que a dor aumenta a conectividade cerebral e não foi observada modulação da dor através das condições AGD, DES e NEU para a avaliação através do grau ponderado.

Na quarta hipótese, nosso principal interesse foi avaliar as alterações topológicas que a dor e as emoções pudessem causar no córtex cerebral. Acreditávamos que a dor era capaz de aumentar a estabilidade da topologia cerebral. Vimos que a dor é capaz de alterar a topologia da rede e a quantidade de conexões, aumentando a estabilidade cerebral. Não observamos modulação da dor através das emoções AGD e DES para a topologia nem para a quantidade de conexões, pois não conseguimos encontrar variações na estabilidade da topologia da rede cerebral para essas duas emoções durante a indução dolorosa.

Nossa quinta hipótese foi descrever a relação das emoções e da dor aguda nas conexões intra e inter-hemisféricas. Através do grau ponderado, observamos que a dor provoca

quebra da simetria da conectividade e o lado esquerdo do cérebro aumenta as conexões intra-hemisféricas. Nossa sexta hipótese estava relacionada a atividade cerebral intra e inter-hemisférica em homens e mulheres e encontramos que a atividade cerebral dos voluntários, tanto dos homens quanto das mulheres é homofílica, sendo as mulheres mais homofílicas do que os homens, ou seja, possuem mais conexões intra-hemisférica. A sétima hipótese estava relacionada à dor aguda e sua relação intra e inter-hemisférica e encontramos que a condição dolorosa aumentou a homofilia no hemisfério esquerdo para ambos os sexos.

Sugerimos que os trabalhos em neurociências abordem dinamicamente a atividade cerebral, utilizando ferramentas de avaliação dinâmica como RFC e GVT, para que os estudos que estão surgindo com este foco, consigam agregar as informações para melhor compreender este dinamismo cerebral. Como também vimos, as emoções conseguem alterar nossa atividade cerebral, alterando a conectividade e a simetria. Sugerimos que os estudos levem em consideração o estado de ânimo dos voluntários e que principalmente os profissionais de saúde atentem para o humor e as condições psicológicas apresentadas pelos seus pacientes, pois são cruciais para um tratamento eficaz.

Desta forma, unindo os estudos em neurociências com a abordagem dinâmica e a integração do estado de humor dos voluntários, teremos a possibilidade de trazer, em breve, novas perspectivas para os tratamentos de diversas doenças e de muitos transtornos. Como por exemplo, a indução emocional que pode ser usada como intervenção não-farmacológica efetiva para tratamento de dor aguda. (103)

## 10. REFERÊNCIAS

1. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *The Journal of clinical investigation*. 2010; 120(11):3779-87.
2. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9.
3. Weddell G, Sinclair DC. The anatomy of pain sensibility. *Acta Neuroveg (Wien)*. 1953;7(1-4):135-46.
4. Patel N. Physiology of pain. In: Patel N, Kopf A, editors. *Guide to pain management in low-resource settings* 2010.
5. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo DR, editor. *The Skin Senses*. 1. Springfield, Illinois (USA): Charles C. Thomas; 1968. p. 423-39.
6. Montoya P, Larbig W, Braun C, Preissl H, Birbaumer N. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):4035-44.
7. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463-84.
8. Te M, Baptista AF, Chipchase LS, Schabrun SM. Primary motor cortex organization is altered in persistent patellofemoral pain. *Pain Med*. 2017;18(11):2224-34.
9. Borsook D, Sava S, Becerra L. The pain imaging revolution: advancing pain into the 21st century. *Neuroscientist*. 2010;16(2):171-85.
10. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*. 2001;65(12):1378-82.
11. Tiengo M. Pain perception, brain and consciousness. *Neurol Sci*. 2003;24 Suppl 2(2):S76-9.
12. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*. 1999;353(9164):1607-9.
13. Turk DC. Chronic Pain: Models and Treatment Approaches. In: Wright JD, editor. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences: Second Edition*. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2015. p. 555-61.
14. Sherrington CS. *The Integrative action of the nervous system*, by Charles S. Sherrington. New York: C. Scribner's Sons; 1906.
15. Bennett MR. The early history of the synapse: from Plato to Sherrington. *Brain Res Bull*. 1999;50(2):95-118.
16. Hansen GR, Streltzer J. The psychology of pain. *Emerg Med Clin North Am*. 2005;23(2):339-48.

17. Noordenbos W. Pain ; problems pertaining to the transmission of nerve impulses which give rise to pain : Preliminary statement. Amsterdam: Elsevier; 1959.
18. Beecher HK. Relationship of significance of wound to pain experienced. *J Am Med Assoc.* 1956;161(17):1609-13.
19. Hunt CC, McIntyre AK. Properties of cutaneous touch receptors in cat. *J Physiol.* 1960;153(1):88-98.
20. Sinclair DC. Cutaneous sensation and the doctrine of specific energy. *Brain : a journal of neurology.* 1955;78(4):584-614.
21. Weddell G. Somesthesia and the chemical senses. *Ann Rev Psychol.* 1955;6(1):119-36.
22. Hunt CC, McIntyre AK. An analysis of fibre diameter and receptor characteristics of myelinated cutaneous afferent fibres in cat. *J Physiol.* 1960;153:99-112.
23. Beecher H. Measurement of subjective responses. New York: Oxford University Press; 1959. p. 492.
24. Chen J. History of pain theories. *Neurosci Bull.* 2011;27(5):343-50.
25. Garcés M, Finkel L. Emotional Theory of Rationality. *Front Integr Neurosci.* 2019;13:11.
26. Ambron E, Foroni F. The attraction of emotions: Irrelevant emotional information modulates motor actions. *Psychon Bull Rev.* 2015;22(4):1117-23.
27. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science.* 2000;288(5472):1769-72.
28. Merskey H. Psychological aspects of pain. *Postgrad Med J.* 1968;44(510):297-306.
29. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain.* 2004;111(1-2):77-83.
30. Swedo SE, Leonard HL, Allen AJ. New developments in childhood affective and anxiety disorders. *Current problems in pediatrics.* 1994;24(1):12-38.
31. Baptista A, Carvalho M, Lory F. O medo, a ansiedade e as suas perturbações. *Psicologia.* 2005;19(1-2):267-77.
32. Castro MMC, Quarantini LC, Daltro C, Pires-Caldas M, Koenen KC, Kraychete DC, et al. Comorbidade de sintomas ansiosos e depressivos em pacientes com dor crônica e o impacto sobre a qualidade de vida. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo).* 2011;38:126-9.
33. DelVentura JL, Terry EL, Bartley EJ, Rhudy JL. Emotional modulation of pain and spinal nociception in persons with severe insomnia symptoms. *Ann Behav Med.* 2014;47(3):303-15.
34. Cho S, Heiby EM, McCracken LM, Lee SM, Moon DE. Pain-related anxiety as a mediator of the effects of mindfulness on physical and psychosocial functioning in

chronic pain patients in Korea. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2010;11(8):789-97.

35. Ruiz-Aranda D, Salguero JM, Fernandez-Berrocal P. Emotional regulation and acute pain perception in women. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2010;11(6):564-9.

36. Frediani F, Bussone G. When does the brain choose pain? *Neurol Sci*. 2019;40(Suppl 1):27-9.

37. Roy M, Piche M, Chen JI, Peretz I, Rainville P. Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(49):20900-5.

38. Moore DJ, Keogh E, Eccleston C. The interruptive effect of pain on attention. *Q J Exp Psychol (Hove)*. 2012;65(3):565-86.

39. Eccleston C, Crombez G. Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychological bulletin*. 1999;125(3):356-66.

40. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 1990;13(1):25-42.

41. Roy M, Lebus A, Peretz I, Rainville P. The modulation of pain by attention and emotion: a dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. *Eur J Pain*. 2011;15(6):641 e1-10.

42. Legrain V, Damme SV, Eccleston C, Davis KD, Seminowicz DA, Crombez G. A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain*. 2009;144(3):230-2.

43. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.

44. Romanelli P, Esposito V. The functional anatomy of neuropathic pain. *Neurosurgery clinics of North America*. 2004;15(3):257-68.

45. Miranda CCV, Seda Junior LF, Pelloso LRCA. New physiological classification of pains: current concept of neuropathic pain. *Rev Dor*. 2016;17:2-4.

46. Engel GL. Psychogenic pain. *The Medical clinics of North America*. 1958;42(6):1481-96.

47. Merskey N. Classification of chronic pain; Description of chronic pain syndromes and definitions of pain Terms. Task force on taxonomy of the International Association for the study of pain. 1994:41-3.

48. Chhabria A. Psychogenic pain disorder—differential diagnosis and treatment. *J Assoc Physicians India*. 2015;63(Suppl. 2):36-40.

49. Hallin RG, Torebjork HE, Wiesenfeld Z. Nociceptors and warm receptors innervated by C fibres in human skin. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1982;45(4):313-9.

50. Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G. Sensory determinants of thermal pain. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 3):501-10.
51. Jaggi AS, Singh N. Role of different brain areas in peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. *Brain Res*. 2011;1381:187-201.
52. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(6):1398-403.
53. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):676-82.
54. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol*. 2011;93(1):111-24.
55. Di Pietro F, McAuley JH, Parkitny L, Lotze M, Wand BM, Moseley GL, et al. Primary motor cortex function in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2013;14(11):1270-88.
56. Chang WJ, O'Connell NE, Burns E, Chipchase LS, Liston MB, Schabrun SM. Organisation and function of the primary motor cortex in chronic pain: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(11):e008540.
57. Chang WJ, O'Connell NE, Beckenkamp PR, Alhassani G, Liston MB, Schabrun SM. Altered Primary Motor Cortex Structure, Organization, and Function in Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2018;19(4):341-59.
58. Nakata H, Sakamoto K, Kakigi R. Meditation reduces pain-related neural activity in the anterior cingulate cortex, insula, secondary somatosensory cortex, and thalamus. *Frontiers in psychology*. 2014;5:1489.
59. Markman T, Liu CC, Chien JH, Crone NE, Zhang J, Lenz FA. EEG analysis reveals widespread directed functional interactions related to a painful cutaneous laser stimulus. *Journal of neurophysiology*. 2013;110(10):2440-9.
60. Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, Roy M, Woo CW, Kross E. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1388-97.
61. Kutch JJ, Ichresco E, Hampson JP, Labus JS, Farmer MA, Martucci KT, et al. Brain signature and functional impact of centralized pain: a multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain (MAPP) network study. *Pain*. 2017;158(10):1979-91.
62. Sowell ER, Thompson PM, Rex D, Kornsand D, Tessner KD, Jernigan TL, et al. Mapping sulcal pattern asymmetry and local cortical surface gray matter distribution in vivo: maturation in perisylvian cortices. *Cereb Cortex*. 2002;12(1):17-26.
63. Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(1):37-48.
64. Daianu M, Jahanshad N, Dennis EL, Toga AW, McMahon KL, De Zubicaray GI, et al., editors. Left versus right hemisphere differences in brain connectivity: 4-Tesla

HARDI tractography in 569 twins. 2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI); 2012: IEEE.

65. Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K, et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(2):823-8.

66. Zhao Z, Huang T, Tang C, Ni K, Pan X, Yan C, et al. Altered resting-state intra- and inter- network functional connectivity in patients with persistent somatoform pain disorder. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176494.

67. Nguyen T, Zhou T, Potter T, Zou L, Zhang Y. The Cortical Network of Emotion Regulation: Insights From Advanced EEG-fMRI Integration Analysis. *IEEE Trans Med Imaging*. 2019;38(10):2423-33.

68. Chialvo DR. Critical brain networks. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 2004;340(4):756-65.

69. Albert R, Barabasi A-L. Statistical mechanics of complex networks. *Rev Mod Phys*. 2002;74:47-97.

70. Amaral LAN, Ottino JM. Complex systems and networks: challenges and opportunities for chemical and biological engineers. *Chemical Engineering Science*. 2004;59(8-9):1653-66.

71. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(3):186-98.

72. Sporns O. *Networks of the brain*. Cambridge, Mass.: MIT Press; 2011.

73. Sporns O. Structure and function of complex brain networks. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2013;15(3):247-62.

74. Utianski RL, Caviness JN, van Straaten EC, Beach TG, Dugger BN, Shill HA, et al. Graph theory network function in Parkinson's disease assessed with electroencephalography. *Neuroreport*. 2014;25(16):1266.

75. Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV. A dynamic network perspective of chronic pain. *Neurosci Lett*. 2012;520(2):197-203.

76. Cabanac M. What is emotion? *Behavioural Processes*. 2002;60(2):69-83.

77. Reisenzein R. What is a definition of emotion? And are emotions mental-behavioral processes? *Soc Sci Inf*. 2007;46(3):424-8.

78. Mordka C. What are emotions? *Structure and Function of Emotions*. *Studia Humana*. 2016;5(3):29-44.

79. Catani M, Dell'acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2013;37(8):1724-37.

80. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*. 1937;38(4):725-43.

81. LeDoux J. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol.* 2003;23(4-5):727-38.
82. Davidson RJ. The neural circuitry of emotion and affective style: Prefrontal cortex and amygdala contributions. *Soc Sci Inf.* 2001;40(1):11-37.
83. Glotzbach E, Muhlberger A, Gschwendtner K, Fallgatter AJ, Pauli P, Herrmann MJ. Prefrontal Brain Activation During Emotional Processing: A Functional Near Infrared Spectroscopy Study (fNIRS). *Open Neuroimag J.* 2011;5:33-9.
84. Zhang J. *Secrets of the Brain: An Introduction to the Brain Anatomical Structure and Biological Function.* arXiv preprint arXiv:190603314. 2019.
85. Costa T, Rognoni E, Galati D. EEG phase synchronization during emotional response to positive and negative film stimuli. *Neurosci Lett.* 2006;406(3):159-64.
86. Constantinidis C, Bucci DJ, Rugg MD. Cognitive functions of the posterior parietal cortex. *Front Integr Neurosci.* 2013;7:35.
87. Joyce A, Hrin S. Attention: an evolving construct. *Appl Neuropsychol Child.* 2015;4(2):80-8.
88. Moltó J, Montañés S, Gil RP, Cabedo PS, Verchili MCP, Irún MPT, et al. Un método para el estudio experimental de las emociones: el International Affective Picture System (IAPS). Adaptación española. *Rev Psicol Gen Apl.* 1999;52(1):55-87.
89. Lee YY, Hsieh S. Classifying different emotional states by means of EEG-based functional connectivity patterns. *PLoS One.* 2014;9(4):e95415.
90. Root JC, Wong PS, Kinsbourne M. Left hemisphere specialization for response to positive emotional expressions: a divided output methodology. *Emotion.* 2006;6(3):473-83.
91. Fischer AH, Kret ME, Broekens J. Gender differences in emotion perception and self-reported emotional intelligence: A test of the emotion sensitivity hypothesis. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190712.
92. Schulte-Ruther M, Markowitsch HJ, Shah NJ, Fink GR, Piefke M. Gender differences in brain networks supporting empathy. *Neuroimage.* 2008;42(1):393-403.
93. Rosário R, Cardoso P, Muñoz M, Montoya P, Miranda J. Motif-Synchronization: A new method for analysis of dynamic brain networks with EEG. *Physica A Stat Mech Appl* 2015;439:7-19.
94. Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang D-U. Complex networks: Structure and dynamics. *Phys Rep.* 2006;424(4-5):175-308.
95. Reijneveld JC, Ponten SC, Berendse HW, Stam CJ. The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(11):2317-31.
96. Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(10):2266-301.

97. Krackhardt D, Stern RN. Informal networks and organizational crises: An experimental simulation. *Soc Psychol Q.* 1988:123-40.
98. Luck SJ. An introduction to the event-related potential technique. Cambridge, Mass.: MIT press; 2014.
99. Lumley MA, Cohen JL, Borszcz GS, Cano A, Radcliffe AM, Porter LS, et al. Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. *J Clin Psychol.* 2011;67(9):942-68.
100. Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Russell JL, Maynard LJ. Emotional control of nociceptive reactions (ECON): do affective valence and arousal play a role? *Pain.* 2008;136(3):250-61.
101. Barabasi AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nat Rev Genet.* 2004;5(2):101-13.
102. Markošová M, Franz L, Beňušková Ľ, editors. Topology of brain functional networks: towards the role of genes. International Conference on Neural Information Processing; 2008: Springer.
103. Schneider F, Grodd W, Weiss U, Klose U, Mayer KR, Nagele T, et al. Functional MRI reveals left amygdala activation during emotion. *Psychiatry Res.* 1997;76(2-3):75-82.
104. Đorđević JR, Pavlović DM, Mihajlović G, Pavlović A. Specialization of cerebral hemispheres in humans. *Engrami.* 2013;35(3-4):63-70.
105. Alves NT, Fukusima SS, Aznar-Casanova JA. Models of brain asymmetry in emotional processing. *Psychol Neurosci.* 2008;1(1):63.
106. Jahanshad N, Aganj I, Lenglet C, Joshi A, Jin Y, Barysheva M, et al., editors. Sex differences in the human connectome: 4-Tesla high angular resolution diffusion imaging (HARDI) tractography in 234 young adult twins. 2011 IEEE international symposium on biomedical imaging: From nano to macro; 2011: IEEE.
107. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, et al. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature.* 1995;373(6515):607-9.