

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA - IPUB

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E SAÚDE MENTAL

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NA ATIVIDADE
CORTICAL E NA ESTIMATIVA DO TEMPO**

FERNANDA MANAIA GONÇALVES CHAVES

Dissertação de Mestrado submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Mental.

Orientador: Prof. Dr. Alair Pedro Ribeiro de Souza e Silva

Rio de Janeiro

Março de 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA - IPUB

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E SAÚDE MENTAL

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NA ATIVIDADE
CORTICAL E NA ESTIMATIVA DO TEMPO**

Fernanda Manaia Gonçalves Chaves

Dissertação de Mestrado submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Mental.

Aprovada por:

Presidente, Prof. Alair Pedro Ribeiro de Souza e Silva - Doutor em Controle Motor

Prof. Silmar Silva Teixeira - Doutor em Saúde Mental

Prof. Maurício Cagy - Doutor em Engenharia Biomédica

Rio de Janeiro

Março de 2015

Chaves, Fernanda Manaia Gonçalves

Efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana na atividade cortical e na estimativa do tempo/ Fernanda Manaia Gonçalves Chaves. Rio de Janeiro: UFRJ, 2015.

xii, 62f.

Orientador: Prof. Alair Pedro Ribeiro de Souza e Silva

Dissertação de Mestrado em Saúde Mental - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, 2015.

Bibliografia, p. 46-60.

1. Percepção Temporal. 2. Tarefa de estimativa de tempo. 3. Circuito fronto-parietal. 4. Eletroencefalografia. 5. Estimulação Magnética Transcraniana.

I. Título. II. Silva, Alair Pedro Ribeiro de Souza e. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria.

Dedico este trabalho aos meus pais Maria de Lourdes e Francisco, meus irmãos Eduardo e Victor e minha avó Darcília. Vocês são a minha força, a base da minha vida. Sem vocês a concretização desta etapa não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida, por me permitir seguir este caminho neste trabalho e me permitir transpor os momentos de dificuldade, em especial pelas questões de saúde que passei ao longo desta etapa.

Agradeço aos meus pais e minha avó, pela educação e formação, pela presença em todos os momentos e com as palavras certas. Compreenderam minhas falhas, me apoiaram nas dificuldades e me encorajaram a seguir em frente. São o meu orgulho e a base da minha vida.

Ao meu irmão Eduardo, pela parceria, por me encorajar e ajudar nas situações mais difíceis e ao meu irmão Victor, especialmente por ser mestrando, é o meu exemplo, com quem dividi as experiências boas e ruins no percurso. Começamos e terminaremos juntos esta caminhada.

Ao professor Silmar, por ter me incentivado à pesquisa, me ajudado a construir esse caminho de eterno aprendizado com muita dedicação e paciência e por ter acreditado na minha capacidade de realizar este trabalho.

Ao professor Pedro, pelos ensinamentos, pela oportunidade de chegar até aqui e por ter oferecido as ferramentas necessárias para esta jornada.

Ao professor Maurício Cagy, pela dedicação na elaboração dos instrumentos deste estudo e pela ajuda durante o desenvolvimento do mesmo.

Aos familiares e amigos, por entenderem a minha ausência para me dedicar a este trabalho, pelo incentivo e amizade.

À todos os companheiros de caminhada e equipe do laboratório (LMCISM), por partilharem esta etapa comigo, em especial, ao Igor, Marina, Diana, Mariana, Tanaka, Juliana, Bruna e FArmy, sempre dispostos a ajudar e trocar conhecimento.

Aos participantes deste estudo que cederam o seu tempo e se submeteram ao experimento para colaborar com a pesquisa científica.

A todos que, de alguma forma, estiveram e estão próximos a mim e participaram desta etapa.

RESUMO**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NA ATIVIDADE CORTICAL E NA ESTIMATIVA DO TEMPO**

Fernanda Manaia Gonçalves Chaves

Orientador: Prof. Alair Pedro Ribeiro de Souza e Silva

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Saúde Mental, Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Mental.

Objetivo: Analisar as modificações na estimativa do tempo e alterações corticais após a aplicação da EMTr no córtex parietal posterior com base no EEG. **Materiais e métodos:** Uma tarefa de estimativa do tempo em diferentes momentos foi avaliada antes e após a aplicação de EMTr no grupo controle (Shaw) e no grupo experimental (1Hz). Além disso, uma análise das modificações na potência absoluta bandas alfa e beta da eletroencefalografia quantitativa foi realizada na região frontal e parietal entre grupos e dentro dos grupos os fatores momentos (tarefa antes após a EMTr). **Resultados:** Foi observada diferença entre os grupos controle e experimental quando os participantes estimaram o tempo em 1, 4 e 7 segundos. A potência absoluta da banda beta demonstrou maior atividade nas regiões frontal direita e parietal medial, enquanto, na banda alfa, o comportamento foi de uma redução menos expressiva nas regiões pré-frontal direita e parietal direita. **Conclusão:** A aplicação da Estimulação Magnética Transcraniana no córtex parietal posterior altera a estimativa do tempo, principalmente, em intervalos mais curtos com modificação da dinâmica funcional do circuito fronto-parietal. Desse modo, o estudo apresenta resultados que são de interesse para pesquisadores que investigam a estimativa do tempo e as modificações que as doenças neurológicas promovem na interpretação do intervalo de tempo.

Palavras-chave: Percepção Temporal, Tarefa de estimativa de tempo, Circuito fronto-parietal, Eletroencefalografia, Estimulação Magnética Transcraniana.

Rio de Janeiro

Março de 2015

ABSTRACT**EFFECTS OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN CORTICAL
ACTIVITY AND TIME ESTIMATION**

Fernanda Manaia Gonçalves Chaves

Orientador: Prof. Alair Pedro Ribeiro de Souza e Silva

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Saúde Mental, Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Mental.

Aim: Analyzing changes in the estimation of time and scrutinizing cortical alterations after doing a transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex.

Materials and methodology: In order to examine the estimation of different time intervals, an evaluation was conducted before and after the usage of a transcranial magnetic stimulation in the control group (Shaw) and in the experimental group (1 Hz). A analyze was carried out for measure the absolute power of alpha and beta bands in the parietal and frontal cortex, with the factor between groups (Shaw and 1Hz) and inside the groups the moment factor (being made before and after the TMS). **Results:** When the participants estimated the time in 1, 4 and 9 seconds. Beta band absolute power showed greater activity in the prefrontal's right side area and in the medial parietal area. However, when using alpha band, the reduction was less meaningful in the right frontal and parietal cortex. **Conclusion:** The utilization of transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex changes the estimation of time, especially in smaller time gaps. Besides, it modifies the functional dynamics of the fronto-parietal circuit. Thus, this study shows results that can be relevant to researches who investigate the estimation of time and the modifications made on time gaps caused by neurological diseases.

Keywords: Time Perception, Time Estimation Task, Fronto-parietal Circuit, Electroencephalography, Transcranial Magnetic Stimulation

Rio de Janeiro

Março de 2015

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Análise da média (delta) da estimativa de tempo no intervalo de 1 segundo nos grupos Shaw e 1Hz.....	21
Figura 2 Análise da média (delta) da estimativa de tempo no intervalo de 4 segundos nos grupos Shaw e 1Hz.....	22
Figura 3 - Análise da média (delta) da estimativa de tempo no intervalo de 7 segundos nos grupos Shaw e 1Hz.....	23
Figura 4 - Análise da média (delta) da estimativa de tempo no intervalo de 9 segundos nos grupos Shaw e 1Hz.....	24
Figura 5 - Análise potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Fp1.....	25
Figura 6 - Análise potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Fp2.....	25
Figura 7 - Análise potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação F4.....	26
Figura 8 - Análise potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Fz.....	27
Figura 9 - Análise da potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação P3.....	28
Figura 10 - Análise potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação P4.....	28
Figura 11 - Análise potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Pz.....	29
Figura 12 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Fp1.....	30
Figura 13 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Fp2.....	30
Figura 14 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação F3.....	31
Figura 15 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação F4.....	32
Figura 16 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Fz.....	33

Figura 17 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Pz.	33
Figura 18 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação P3.	34
Figura 19 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação P4.	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- EMT: Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr: Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
qEEG: Eletroencefalograma quantitativo
EEG: Eletroencefalograma
CPP: Córtex Parietal Posterior
CPF: Córtex Pré-Frontal
CPF DL: Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
SNC: Sistema Nervoso Central
PME: Potencial Motor Evocado
LM: Limiar Motor
TCE: Trato córtico-espinhal
M1: Córtex Motor Primário
ANOVA: Análise da Variância

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	TEMA	1
1.2	JUSTIFICATIVA	2
1.3	OBJETIVOS	2
1.4	HIPÓTESE.....	2
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	3
2.1	PERCEPÇÃO E PROCESSAMENTO DE ESTÍMULOS TEMPORAIS	3
2.2	ÁREAS CORTICAIS E SUBCORTICAIS ENVOLVIDAS NA REGULAÇÃO TEMPORAL.....	6
2.2.1	Regiões Corticais - Circuito fronto-parietal.....	7
2.2.2	Regiões sub-corticais - Cerebelo e Núcleos da base.....	9
2.3	O ELETROENCEFALOGRAMA E A ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA EM TAREFAS DE PERCEPÇÃO DO TEMPO	10
2.3.1	O Eletroencefalograma	10
2.3.2	A Estimulação Magnética Transcraniana	13
2.3.2.1	Tipos de Estimulação Magnética Transcraniana.....	14
2.3.2.2	Aplicação.....	15
3	MATERIAIS E MÉTODOS	16
3.1	AMOSTRA	16
3.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	16
3.3	APLICAÇÕES DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA	17
3.4	AQUISIÇÕES DE DADOS.....	18
3.5	LOCALIZAÇÕES ESPACIAIS DOS ELETRODOS.....	18
3.6	PROCESSAMENTO DOS DADOS	19
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	19
4	RESULTADOS	21
4.1	COMPORTAMENTAL.....	21
4.2	ELETROFISIOLÓGICO	24
4.2.1	Banda Beta.....	24
4.2.2	Banda Alfa	29
5	DISCUSSÃO.....	36
5.1	MODIFICAÇÕES COMPORTAMENTAIS	36

	xii	
5.2	MODIFICAÇÕES ELETROFISIOLÓGICAS.....	38
5.2.1	Banda Beta.....	38
5.2.1.1	Região pré-frontal e frontal.....	38
5.2.1.2	Região Parietal.....	40
5.2.2	Banda Alfa.....	41
5.2.2.1	Frontal e Pré-frontal.....	42
5.2.2.2	Parietal.....	43
6	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
	ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	61
	ANEXO II - SCREENNING PARA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA	62

1 INTRODUÇÃO

1.1 TEMA

Há mais de um século, o cientista Albert Einstein afirmou que o tempo é algo relativo (Einstein, 1936). Ele postulou que o tempo físico e tempo psicológico são distintos, embora similares. Esta afirmação reflete a hipótese de que a percepção do tempo oscila de acordo com o ambiente e a tarefa. Portanto, um mesmo intervalo de tempo pode ser interpretado de maneiras diferentes (Praamstra *et al.*, 2006). A percepção de tempo e espaço é extremamente importante para o planejamento motor e para tomada de decisão (Beudel *et al.*, 2009). Sua interpretação nas atividades de vida diária é bastante ampla e complexa, principalmente no que se refere à maneira como o Sistema Nervoso Central (SNC) percebe e processa o tempo (Teixeira *et al.*, 2013). Por não haver um subsistema específico no Sistema Nervoso (SN) para detectar o tempo, a interpretação temporal dos estímulos envolve modalidades sensoriais distintas que atuam em conjunto (Yin, 2014).

O processo de cronometragem temporal é regulado por um relógio intrínseco (Coull *et al.*, 2011), que segue um modelo marcapasso-acumulador (Oliveri *et al.*, 2008). Sua funcionalidade parte de um sistema comparativo, o qual confronta as informações do processo de contagem atual (memória de trabalho) com as informações previamente armazenadas (memória de longo prazo) para a percepção do tempo (Allman e Meck, 2012; Morillon *et al.*, 2009). A percepção temporal ocorre paralelamente entre várias escalas temporais que vão de milissegundos a segundos, minutos e ciclo circadiano (Buhusi e Meck, 2005; Gibbon, 1984; Lewis e Miall 2003a). Intervalos inferiores a um segundo são processados de maneira automática, enquanto o processamento de intervalos acima de um segundo demanda aspectos cognitivos, como atenção e memória (Lewis e Miall, 2006). Esses processos paralelos são delineados por uma rede neural tálamo-córtico-estriatal composta por núcleos da base, córtex pré-frontal (CPF), córtex parietal, cerebelo e área motora suplementar (Mattel e Meck, 2004; Coull *et al.*, 2004). Particularmente, o córtex pré-frontal e o córtex parietal estão envolvidos com intervalos acima de um segundo, ou seja, com intervalos que demandam cognição, enquanto cerebelo e núcleos da base estão envolvidos com processamento automático dos intervalos temporais (Koch *et al.*, 2009a).

A atuação dessas regiões corticais relacionadas à percepção do tempo tem sido estudada com a utilização da eletroencefalografia quantitativa (qEEG) (Minkwitz *et al.*, 2012). Especificamente, a análise por intermédio das bandas alfa e beta em tarefas cognitivas (Choi *et al.*, 2013) e atencionais (Engel e Fries, 2010), quando integradas à

Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr), permitem observar a atividade cortical após a facilitação ou inibição de áreas corticais (Miniussi e Thut, 2008). Em especial, estudos que combinam as ferramentas EMTr e qEEG demonstram que a EMTr inibitória, aplicada no córtex parietal, altera a cronometragem do relógio interno e a atividade do circuito da percepção do tempo (Taylor *et al.*, 2008). Entretanto, a literatura não apresenta evidências sobre o comportamento das bandas de frequência alfa e beta durante a execução de tarefas de estimativa do tempo após EMTr inibitória em regiões corticais pertencentes ao circuito temporal. Neste contexto, este estudo buscou analisar os aspectos pouco explorados na literatura no que se refere às modificações corticais e na estimativa do tempo após aplicação de EMTr inibitória no córtex parietal.

1.2 JUSTIFICATIVA

As modificações comportamentais e eletrofisiológicas decorrentes da atuação da EMTr nas redes neurais em indivíduos saudáveis durante a execução de tarefas de estimativa do tempo são escassas. Nos poucos estudos com aplicação de EMTr no córtex parietal, foi encontrado que ocorre modificação nas regiões corticais relacionadas com a percepção do tempo. Desse modo, o estudo se justifica pela escassez de trabalhos relacionando as modificações eletrofisiológicas provocadas pela intervenção com EMTr durante a execução de tarefas de estimativa de tempo. Além disso, os achados deste estudo poderão direcionar para investigações e tratamento, utilizando a EMTr em indivíduos com alteração da percepção do tempo.

1.3 OBJETIVOS

Analisar as modificações na estimativa do tempo e corticais após a aplicação da EMTr no córtex parietal posterior com base na eletroencefalografia.

1.4 HIPÓTESE

A EMTr, aplicada a 1Hz no córtex parietal posterior, modifica a atividade em outras áreas corticais além de alterar a estimativa do tempo.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 PERCEPÇÃO E PROCESSAMENTO DE ESTÍMULOS TEMPORAIS

A cronometragem temporal ocorre em várias escalas de tempo, que vão desde microssegundos até anos, e é dependente das diferentes redes neurais envolvidas (Gibbon, 1984; Lewis e Miall 2003a). Essas diferentes escalas de tempo refletem intervalos de microssegundos, milissegundos, segundos, minutos, horas e ritmo circadiano (Mauk e Buonomano, 2004; Battelli, Pascual-Leone e Cavanagh, 2007). Em especial, o intervalo de segundo a minuto é crucial para a tomada de decisão, enquanto intervalos de milissegundos são primordiais para o controle motor (Buhusi e Meck, 2005). Todo o processo de cronometragem desses intervalos é regulado por um relógio intrínseco especializado (Coull, Cheng e Meck, 2011). Contudo, evidências experimentais sugerem que os diferentes intervalos de tempo são processados por relógios internos diferentes com recursos realocados de maneira independente, ou seja, os eventos temporais são julgados de acordo com o contexto e ambiente em que ocorrem (Buhusi e Meck, 2009a).

Alguns modelos de relógio interno são propostos na literatura. O mais difundido, entretanto, é o da Teoria de Expectativa Escalar ou Teoria do Tempo Escalar (Gibbon, 1977; Gibbon *et al.*, 1984), que subdivide o processamento temporal em um mecanismo de três estágios: cronometragem, memória e decisão. Há três componentes: (1) um marca-passo que emite pulsos em intervalos regulares no início de um estímulo a ser julgado; (2) um acumulador que recebe e armazena esses pulsos e (3) um interruptor que permite ou interrompe a passagem de pulsos do marca-passo para o acumulador no decorrer do evento a ser cronometrado (Gibbon *et al.*, 1984). Então, ao cessar o estímulo, o acumulador contabiliza esses pulsos e esta informação é armazenada na memória de trabalho (Oliveri *et al.*, 2008). Neste momento, um sistema comparativo confronta as informações do processo de contagem atual (memória de trabalho) com as informações previamente armazenadas, relacionadas a estímulos/situações vivenciados anteriormente (memória de longo prazo) (Allman e Meck, 2012).

A memorização do estímulo ocorre quando a duração do sinal (número de pulsos acumulados) adquire algum significado. O conteúdo do acumulador (representa a duração do estímulo vivenciado) é transferido da memória de trabalho para a memória de referência para que seja armazenado na memória de longo prazo (Allman e Meck, 2012; Morillon *et al.*, 2009). Quanto maior o número de pulsos acumulados, maior é a percepção da duração do evento, ou seja, mais longo parece ter sido o intervalo de tempo. Em

princípio, quando um mesmo intervalo de tempo é apresentado novamente em outra circunstância, o sistema do relógio interno deve ser capaz de decidir se o conteúdo do acumulador apresenta similaridade a uma memória da duração prévia. Neste caso, a Teoria de Expectância Escalar considera que a memória de referência engloba os valores acumulados ou armazenados em experiências prévias de durações, sendo a fonte da variabilidade escalar (Gibbon e Church, 1984). Desse modo, o sistema marca-passo-interruptor-acumulador é o “relógio” do sistema, que percebe o tempo por intermédio da captura de pulsos, para que a informação do julgamento temporal transforme-se em algo concreto e inteligível para a futura tomada de decisão.

A teoria, portanto, assume que *déficits* na cronometragem ou na percepção do tempo são causados por falhas na atenção (compartilhamento do tempo, alteração da passagem dos pulsos para o acumulador), no relógio interno (velocidade de emissão de pulsos pelo marca-passo), memória (codificação e decodificação do montante de pulsos) ou decisão (regra de resposta) (Droit-Volet e Gil, 2009; Zakay e Block 1997). Neste contexto, o julgamento temporal é suscetível à influência: (i) do estímulo: modalidade sensorial, intensidade, tamanho, complexidade; (ii) da tarefa: nível de demanda cognitiva, nível de atenção à passagem de tempo; (iii) do contexto: a excitação aumenta a taxa de produção de pulsos emitidos pelo marcapasso (Wittmann e Paulus, 2007); (iv) da experiência: a familiaridade com o estímulo/evento e (v) da prática: o número de experiências temporais armazenadas na memória (Mathews e Meck, 2014; Wittmann, 2009; Droit-Volet e Meck, 2007; Lustig, 2003; Lustig e Meck, 2011; MacDonald e Meck, 2004).

A dependência de um contexto na percepção temporal pode ser refletida na aplicação da teoria da faixa de frequência no julgamento temporal, que surgiu na década de 1960. Postula-se que o valor de um estímulo julgado seja um equilíbrio de sua posição na faixa de frequência entre o menor e o maior valor no conjunto de estímulos em julgamento. Por outro lado, a lei de Weber envolve perspectivas distintas referentes à variabilidade: (1) a intensidade da percepção interna (sensação) é diretamente proporcional à magnitude do estímulo externo, ou seja, estímulos longos são compreendidos subjetivamente como mais longos; (2) o aumento da dimensão de estímulos físicos produz aumento proporcional na variância da percepção, ou seja, estímulos com maior duração produzem uma menor precisão na percepção (Zarco *et al.*, 2009; Allman e Meck, 2012). Isto ocorre pelo fato de a percepção temporal ser um agregado de funções cognitivas e estados emocionais

influenciados pela maneira como nos atentamos à passagem dos intervalos de tempo (Droit-Volter e Gil, 2009).

O tempo não passa como um fluxo constante de ritmo, o que significa que a passagem subjetiva do tempo e as estimativas de duração variam consideravelmente (Wittmann, 2009). Neste contexto, a tarefa de estimativa de tempo reflete a precisão em mensurar intervalos de tempo (Zakay e Block, 1997) e envolve uma cronometragem temporal explícita que demanda uma interpretação da duração de um estímulo ou do intervalo entre estímulos, nos quais indivíduos atestam se a duração ou o intervalo entre estímulos é mais curto ou mais longo que outro (Coull, Chang e Meck, 2011). Da mesma maneira pode ser considerada a resposta motora aos intervalos de tempo, em que indivíduos representam a duração do tempo ou o intervalo entre estímulos com um ato motor sustentado, retardado ou periódico. Tarefas de estimativa de tempo, tradicionalmente, refletem uma relação recíproca, nas quais um estímulo, que parece longo, repercute em estimativas mais longas, devido a uma aceleração do relógio interno, provocando mais pulsos acumulados para a mesma unidade de tempo (Droid-Volet e Gil 2009; Mathews e Meck, 2014).

A tarefa de estimativa envolve uma percepção prospectiva do tempo, na qual o indivíduo compreende que o julgamento de duração está sendo requisitado e, portanto, amplia a atenção na passagem do tempo, do mesmo modo, armazena o estímulo vivenciado e os recursos de memória (Block, Hancock e Zakay, 2010). Os sujeitos têm que converter a experiência da duração em unidades de tempo (segundos ou minutos), e este julgamento é passível de influência da atenção e memória, o que explica as diferenças individuais de mecanismos de atenção e velocidade do relógio interno (Wittmann e Paulus, 2007).

Existem dois aspectos determinantes no julgamento temporal: (i) acurácia: refere-se ao erro no desempenho, o qual resulta da diferença entre a duração física e a estimativa subjetiva de duração e (ii) precisão: refere-se à prevenção de erros constantes durante os ensaios avaliados pela variação no desempenho (Wittman *et al.*, 2007). É importante diferir entre subestimação e superestimação da duração temporal. Conceitualmente, superestimação da duração confere um relógio interno mais acelerado, no qual o número total de pulsos acumulados por unidade de tempo é alta (Coull *et al.*, 2004). Propõe-se que, quanto mais recursos atencionais forem empregados à cronometragem do intervalo temporal, maior será o acúmulo de pulsos temporais. Em situações monótonas ou desagradáveis, como quando espera-se que algo aconteça,

experimentamos a passagem mais lenta do tempo e superestimamos sua duração (duração parece ser mais longa). Isto ocorre por direcionarmos a atenção para a passagem de tempo (Wittman e Paulus, 2007). Por outro lado, se estamos entretidos e nos concentrarmos em atividades recompensadoras, o tempo parece passar mais rápido e a duração é mais suscetível a subestimação (Wittmann, 2009). Em contrapartida, o aumento da atenção para a passagem de tempo permite um processamento mais preciso de pulsos durante a duração do estímulo pelo aumento da atividade neural nas regiões funcionalmente especializadas nesse aspecto (Coull *et al.*, 2004).

A atenção ao tempo ou o aumento dos níveis de exaltação emocional ou fisiológica, assim como estados de antecipação de um estímulo levam a uma taxa superior de produção de pulsos pelo marcapasso. Quanto maior a atenção direcionada ao tempo, o relógio interno passa a acumular mais unidades temporais (pulsos) durante um determinado período de tempo (Droid-Voilet e Meck, 2007). Em resumo, um aumento de atenção para o tempo (tal como em situações de espera) e um aumento na exaltação emocional (como sob tensão), pode levar a estimativas mais longas de tempo quando ocorrem julgamentos nos intervalos dos milissegundos para segundos e minutos (Witmann, 2009).

2.2 ÁREAS CORTICAIS E SUBCORTICAIS ENVOLVIDAS NA REGULAÇÃO TEMPORAL

A percepção do tempo é fundamental para a formação de experiências (Coslett *et al.*, 2009). Embora não exista uma região cortical específica para a percepção do tempo, a detecção da duração de um evento/estímulo temporal exige o mesmo princípio neural que a percepção de outros sentidos, como audição e visão (Allman e Meck, 2012; Lejeune e Wearden, 2009; Grondin, 2010; Coull, Cheng e Meck, 2011). As funções corticais de regulação temporal abrangem diversas escalas (Cook e Pack, 2012). Contudo, as áreas corticais responsáveis por cada escala de tempo e a maneira como essas escalas são organizadas são controversas na literatura. Entretanto, autores apontam que os intervalos sub e suprasegundos são regulados por mecanismos independentes, por um conjunto de sistemas distintos, mas interconectados (Lewis e Miall, 2003; Coull, Cheng e Meck, 2011).

Tal processamento abrange diferentes regiões corticais envolvidas com a função de perceber passagem de tempo; mais precisamente, o córtex pré-frontal, giro pós-central direito, córtex parietal, núcleos da base (em especial corpo estriado e putâmen) e

cerebelo estão envolvidos em tarefas de controle da percepção temporal e em tarefas discriminativas comuns (Mattel e Meck, 2004; (Coull *et al.*, 2004; Lewis e Miall, 2006; Ivry e Schlerf, 2008). Por outro lado, as áreas pré-motora suplementar e do cíngulo anterior estão envolvidas na associação de eventos somato-sensoriais e temporais (Pastor *et al.*, 2004). Cada uma das áreas exerce papel distinto e/ou simultâneo no processamento de intervalos temporais. Este processamento envolve dois níveis: um processamento automático e um processamento de controle cognitivo. O primeiro deles está envolvido em mensurações temporais contínuas de intervalos curtos (na faixa subsegundos), enquanto o segundo processamento envolve uma cronometragem controlada cognitivamente (intervalos supra-segundos) (Lewis e Miall, 2003a; Lewis e Miall, 2003b; Merchant *et al.*, 2008).

2.2.1 Regiões Corticais - Circuito fronto-parietal

A participação do circuito fronto-parietal no paradigma temporal é evidenciada em estudos com neuroimagem (Lewis e Miall, 2006) em que regiões pré-frontais e parietais parecem integrar modalidades em função de representar a duração de intervalos temporais (Allman e Meck, 2013). A atuação deste circuito no processamento de intervalos temporais com demanda cognitiva é bem estabelecida (Lewis e Miall, 2003a). Em especial, destaca-se a atuação do córtex pré-frontal na memória de trabalho e do córtex parietal no processo atencional. Adicionalmente, o processamento temporal de ordem cognitiva das informações espaciais e temporais depende de um circuito cortical no hemisfério direito envolvendo o córtex pré-frontal e parietal (Jones *et al.*, 2004; Lewis e Miall, 2006; Beudel *et al.*, 2009; Oliveri *et al.*, 2009; Picton *et al.*, 2006).

A região frontal contribui para elementos da memória de trabalho, necessários para a manutenção e monitoramento de informações temporais (Vallesi *et al.*, 2007). Em especial, o córtex pré-frontal parece ser crítico no processamento temporal por atuar na percepção e manutenção do fluxo de tempo na memória e contribuir para a formação da representação consciente do tempo de duração dos estímulos (Koch *et al.*, 2009a). Isto se deve a participação do córtex pré-frontal no armazenamento do intervalo temporal na memória de trabalho e na contagem de pulsos gerados pelo relógio interno para avaliar a passagem do tempo (Picton *et al.*, 2006). Evidências sugerem que córtex pré-frontal direito é o principal componente do circuito de regulação de tempo (Beudel *et al.*, 2009; Liversey *et al.*, 2007; Stevens *et al.*, 2007), enquanto há uma perspectiva menos difundida e mais contestada de que o córtex pré-frontal esquerdo também atue em mensurações de

intervalos temporais (Jech *et al.*, 2005; Hinton e Meck, 2004). Destaca-se sua atuação na cronometragem em nível automático (Lewis e Miall, 2003a) assim como na regulação de intervalos mais longos, controlados cognitivamente, de segundo a minuto (Lewis e Miall, 2005; Koch *et al.*, 2003; Jones *et al.*, 2004).

Tais conceitos podem ser verificados em diversos estudos envolvendo lesão real e virtual do córex frontal e pré-frontal. Neste contexto, constata-se que pacientes com lesão no lobo frontal apresentam alterações no desempenho de tarefas temporais. Em especial, estes, em julgamentos temporais na escala de milissegundos, bem como na escala de vários segundos. (Wittmann e Paulus, 2007). Portanto, a literatura estabelece que a região frontal sustenta elementos de memória de trabalho cruciais para a manutenção do monitoramento da informação temporal, e, dessa maneira, a memória dos intervalos de temporais pode ser corrompida pela alteração dos circuitos frontais (Cosllet, 2009; Wittmann e Paulus, 2007). Em relação à dinâmica hemisférica, autores reforçam a dominância do hemisfério direito no processamento temporal, pela constatação de que uma lesão virtual (EMTr inibitória) no córtex pré-frontal direito é capaz de promover subestimação temporal na faixa de segundos, enquanto a lesão virtual no córtex pré-frontal esquerdo não resultou em alteração na percepção dos intervalos temporais (Matheus e Meck, 2014). O córtex pré-frontal, portanto, é predominante quando os intervalos de tempo devem ser mantidos na memória, em especial, intervalos temporais acima de um segundo e, principalmente, quando a tarefa exige alta demanda cognitiva (Oliveri *et al.*, 2009).

O envolvimento do córtex parietal tem recebido crescente atenção pela atuação no processamento de informações temporais (Bueti e Walsh, 2009; Oliveri *et al.*, 2009). O córtex parietal desempenha um papel crucial no processamento cognitivo de tempo devido ao controle atencional de tarefas têmporo-espaciais (Krause *et al.*, 2012). De maneira geral, o córtex parietal atua na integração da informação temporal com a informação espacial para o julgamento de intervalos temporais (Koch *et al.*, 2009), assim como atua documentando as distorções na percepção do tempo de intervalo acima de um segundo. Em especial, o córtex parietal direito é fundamental na transformação de aspectos sensoriais e/ou motores em relação a espaço, tempo e outros domínios. Isto pode ser evidenciado em estudos que envolvem lesão virtual por EMT inibitória aplicada no córtex parietal direito. Constata-se que a EMT induz um desvio da percepção temporal com uma subestimação do intervalo de tempo (Oliveri *et al.*, 2009), em especial, na faixa de suprasegundos (Danckert *et al.*, 2007). Neste contexto, a disfunção do córtex parietal à direita, seja virtual promovida por EMT, ou real, como nos casos de lesão cortical, promove alteração na

percepção de intervalos de tempo, causando negligência temporal (Oliveri *et al.*, 2009; Danckert *et al.*, 2007).

2.2.2 Regiões subcorticais - Cerebelo e Núcleos da base

A atuação do cerebelo é essencial para a cronometragem explícita de intervalos de milissegundos, mas não de intervalos de segundos (Koch *et al.*, 2007). O importante papel do cerebelo no processamento de milissegundos é abordado na literatura há bastante tempo, com relatos de redução da acuidade na discriminação temporal na faixa de milissegundos e segundos em lesão cerebelar medial (Mangels *et al.*, 1998) e aumento da variabilidade de estimativas temporais na faixa de segundos (Malapani *et al.*, 1998). Ao longo dos anos, diversos estudos abordaram este tema e apresentaram as características funcionais das regiões cerebelares, em especial, o hemisfério cerebelar esquerdo parece estar envolvido em intervalos suprasegundos (Lewis e Miall, 2003b). Além disso, indivíduos com lesão neocerebelares não apresentam somente o *déficit de* discriminação de intervalos de milissegundos, mas também na faixa de segundos (Koch *et al.*, 2009a).

Estudo observou que a EMTr, aplicada no córtex cerebelar, interfere diretamente com a atividade das células que fazem conexão direta e indireta com o cerebelo, por induzir modulação excitatória temporária no córtex cerebelar (Oliveri *et al.*, 2007) e esta modulação é capaz de alterar a cronometragem de intervalos de subsegundos, mas não do intervalo de suprasegundos (Lee *et al.*, 2007). Isto se deve à inibição das células de Purkinje ou de grupos de interneurônios nos lobos superior e posterior do cerebelo lateral. O cerebelo anterior está envolvido com funções motoras, enquanto o cerebelo posterior está envolvido com aspectos não motores da cognição e em tarefas com julgamentos de velocidade, evidenciando que o cerebelo é fundamental para a interpretação e representação de cronometragem precisa de eventos, determinando o início e o final de movimentos ou a duração de um estímulo com intervalos curtos (Ivry *et al.*, 2002; Koch *et al.*, 2009a).

Os núcleos da base têm sido associados com o processamento temporal na faixa de milissegundos e segundos, devido ao fato de a dopamina alterar a percepção temporal (Koch *et al.*, 2009a). Em especial, o estriado e suas projeções aferentes da substância negra são primordiais para a percepção e produção temporal (Matell e Meck, 2004). As taxas de disparo dos neurônios estriatais são moduladas pelo critério temporal treinado, como uma espécie de padrão consistente com o envolvimento estriatal com processos temporais (Koch *et al.*, 2009a). Um exemplo disso são os pacientes portadores

de doença de Parkinson, que apresentam *déficits* no processamento temporal na faixa de milissegundos. Neste contexto, a administração de levodopa tem demonstrado melhorar a estimativa temporal (Koch *et al.*, 2009a; Perbal *et al.*, 2005).

A dopamina modula circuitos corticais relacionados com a memória de trabalho e a função motora por dois mecanismos distintos: projeções nigroestriatais facilitam a função motora, indiretamente, através de projeções talâmicas ao córtex motor, enquanto o sistema dopaminérgico mesocortical facilita a função de memória de trabalho via *inputs* diretos ao CPF (Mattay *et al.*, 2002). Esta é uma via direta pela qual *inputs* dopaminérgicos possivelmente atuam sobre o CPF, influenciando a percepção temporal. Rammsayer (1997) postulou que neurolépticos atípicos que bloqueiam receptores D2 de dopamina, principalmente no sistema mesocortical, mas não no sistema nigroestriatal, estão relacionados com as comparações de duração na faixa de segundos sem afetar comparações de duração dos milissegundos. Além disso, o estriado recebe milhões de impulsos de neurônios corticais quando ocorre um sinal "início da cronometragem" e estes impulsos começam a disparar sinais, criando um padrão específico de atividade neural. Quando a atividade de cronometragem tem que ser interrompida, a substância negra envia mensagem para o estriado e, então, o padrão de ativação é registrado por meio de uma grande liberação de dopamina para identificar um intervalo com duração específica (Koch *et al.*, 2009a).

2.3 O ELETROENCEFALOGRAMA E A ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA EM TAREFAS DE PERCEPÇÃO DO TEMPO

2.3.1 O Eletroencefalograma

Ao longo dos últimos anos, o EEG tem sido amplamente utilizado em estudos empíricos em neurociências como uma ferramenta que permite o acompanhamento das modificações corticais. Sua relevância deve-se à capacidade de observar eventos neurofisiológicos por intermédio da leitura de oscilações captadas por eletrodos de superfície posicionados no escalpo (Lizio *et al.*, 2011). A atividade neurofisiológica das regiões corticais abrange as bandas de frequência: delta (0,5-4 Hz), Teta (4-8 Hz), Alfa (8-12 Hz), Beta (12-30 Hz) e Gama (acima de 30 Hz) (Minkwitz *et al.*, 2012). Cada uma dessas frequências representa particularidades da atividade cortical em análises sensoriais, motoras, cognitivas e perceptivas (Engel e Fries, 2010), o que permite inferir o nível de atividade cortical. Além disso, o eletroencefalograma é uma ferramenta bastante relevante

para observar a percepção individual do tempo através da análise cortical relacionada aos estados de atenção e vigilância.

A banda beta é classicamente associada à função sensório-motora e sua modulação no córtex sensório-motor contralateral ocorre antes, durante e após movimentos voluntários (Jurkiewicz *et al.*, 2006). Em relação a atividade da banda beta no controle motor, evidencia-se atenuação da atividade oscilatória diante de movimentos voluntários e aumento da atividade oscilatória após a finalização do movimento (Pfurtscheller *et al.*, 2005; Sallard, 2014). De um modo geral, a banda beta ainda é pouco explorada no que diz respeito à atenção, por ser associada, principalmente, a circunstâncias de preparação do movimento nas áreas sensório-motoras (Kamiski *et al.*, 2012).

Contudo, a banda beta representa funções além dos circuitos motores. Nesse contexto, estudos em modelo animal e em humanos evidenciam um encadeamento entre a atividade da banda beta e contextos cognitivos (Engel e Fries, 2010). Em especial, com processos atencionais e de vigilância (Gola *et al.*, 2013; Basile *et al.*, 2007), principalmente em áreas occipito-parietais (Belyavin e Wright, 1987; Gola *et al.*, 2013). Essa perspectiva foi baseada na constatação de que há um aumento da atividade oscilatória da banda beta durante o período antecipatório de uma tarefa de diferenciação visual nas condições de melhor desempenho/acerto das tarefas. Outros achados também evidenciam aumento da potência de beta (Basile *et al.*, 2007) em regiões parieto-occipitais e precede no aumento do estado de alerta, o qual pode ser um marcador do nível atencional em humanos (Kamiski *et al.*, 2012), assim como a atuação da banda beta no córtex pré-frontal deve-se à manutenção de um estado atencional. De maneira similar, estudos com magnetoencefalografia (MEG) em humanos apontam que o acoplamento fronto-parietal durante tarefa atencional está relacionado com aumento da atividade oscilatória da banda beta (Gross *et al.*, 2004). Assim, alguns autores postulam que a atividade da banda beta está associada ao estado de equilíbrio inativo em todo o sistema motor, incluindo córtex motor e pré-motor (Engel e Fries, 2010), enquanto outros autores argumentam contra essa hipótese, demonstrando que banda beta reflete um estado de alerta ativo, e não uma manutenção passiva do estado equilíbrio estático/inativo em todo o sistema.

Dentre as bandas de frequência do EEG, destaca-se ainda a banda alfa. Foi descoberta por Hans Berger na década de 1920 (Berger, 1929), e, desde então, tem sido associada a domínios cognitivos (Laufs *et al.*, 2006; Picton *et al.*, 2006; Klimesch, 2012). Teorias mais recentes estabelecem que a atividade da banda alfa está relacionada ao menor engajamento de regiões corticais irrelevantes para a tarefa, como a memória de trabalho e

retenção de memória de curto prazo (Engel e Fries, 2010). Ademais, a banda alfa divide-se em alfa 1 ou alfa lenta (8-10 Hz) e alfa 2 ou alfa rápida (10-12 Hz). Alfa lenta é observada em todo o escalpo e, embora não haja um princípio claro sobre sua funcionalidade, sabe-se que está relacionada com tarefas que envolvem atenção, alerta e expectativa (Picton *et al.*, 2006; Klimesch *et al.*, 2007). Por outro lado, a banda alfa rápida é restrita a determinadas regiões corticais e está relacionada com tarefas cognitivas e memória de longo prazo (Klimesch *et al.*, 2007).

Nesse contexto, o comportamento da banda alfa pode diferir de acordo a demandas do estímulo ou da tarefa com um aumento ou redução de sua amplitude, as quais são determinantes no processamento da informação. Evidências sugerem que a modulação da banda alfa seja inversamente proporcional à atividade cortical em questão (Bittencourt *et al.*, 2012). Estudos demonstram que o aumento da atenção promove redução da potência da banda alfa, enquanto os processos corticais relacionados com supressão da atenção associados ao aumento da potência/amplitude, que reflete um cenário inibitório (Handel, Haarmeier e Jensen, 2011; Haegens, Handel e Jensen, 2012; Sadaghiani, 2012). Em casos de atenção seletiva, a potência de alfa reduz, refletindo a excitabilidade cortical e melhora do desempenho da tarefa, de modo que as respostas neurais e perceptivas a estímulos são facilitados durante a redução de alfa (Romei, Grosse Thut, 2010).

O nível da atenuação da potência de alfa reflete o grau de ativação cortical (Pfurtscheller, 2006). As regiões corticais, portanto, ativadas durante uma tarefa, apresentam redução da potência de alfa (Pfurtscheller e Lopes da Silva, 1999). Autores, contudo, ressaltam que a redução da potência de alfa não é, necessariamente, em resposta a um estímulo, mas, indica um processo ativo de engajamento atencional (Sauseng *et al.*, 2009). Sobretudo, durante a recuperação de memória de longo prazo, a magnitude da redução de potência em alfa muda em função do conteúdo das informações que são recuperadas. Quanto mais integrada for a informação recuperada, maior será a magnitude de redução da potência (Klimesch, 2011).

Há evidências de que a redução da potência de alfa não seja o bastante para inferir aumento do foco atencional no repouso. Laufs (2006) sugere que a presença de alfa, no repouso, indica um estado basal de atividade cortical. Contudo, autores atribuem a redução da banda alfa no repouso a dois tipos distintos de processo atencional: (i) redução da banda alfa pode acompanhar um aumento da vigilância, o que aumenta os seus processos cognitivos que demandam atenção (um estado que é acompanhado por aumento das oscilações de beta e redução das oscilações teta); (ii) redução de alfa também pode

estar acompanhada do aumento de sonolência e uma redução da vigiância (padrão associado com aumento das oscilações de teta e redução das oscilações de beta) (Laufs, 2006; McLean, 2012). Postula-se ainda que, quando a redução de alfa estiver correlacionada com um aumento da atividade metabólica nas áreas corticais fronto-parietais, que compõem uma rede atencional, as oscilações rápidas de beta sofrem um aumento enquanto as oscilações lentas de teta sofrem atenuação (McLean, Arnell e Cote, 2012). Este é o padrão denominado por Laufs et al. (2006) como estado de alta vigiância. Tal padrão parece representar um aumento do foco atencional em repouso, em que o córtex está engajado no processamento de informações e várias atividades mentais poderiam estar ocorrendo.

2.3.2 A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

A EMT é uma técnica neuromodulatória que vem ganhando espaço na neurociência cognitiva por ser um método seguro, bem tolerado, indolor, não invasivo e com poucos efeitos colaterais. Sua relevância consiste na capacidade de avaliar a propagação nervosa no trato corticoespinhal, raízes nervosas e nervos periféricos, com o objetivo de avaliar o nível de excitabilidade cortical e o padrão de resposta motora, assim como avaliar funções cognitivas, agregando informações para auxiliar outras técnicas de neuroimagem, como o EEG (Silvanto e Muggleton, 2008).

A EMTr gera pulsos elétricos que, através do cabo, chegam à bobina de cobre. A corrente elétrica produzida pelo capacitor gera um campo magnético (de até 2 tesla) e sua variação rápida de intensidade induz uma corrente elétrica no parênquima cerebral a uma profundidade de cerca de 1,5 a 3 cm, atingindo a substância cinzenta (Rossi *et al.*, 2009). A intensidade gera uma despolarização por criar um potencial de ação de membrana e, em seguida, potenciais excitatórios neuronais pós-sinápticos seguidos de inibitórios pós-sinápticos. A bobina mais utilizada clinicamente é a coplanar, em 8 ou borboleta, na qual a ação é precisa e focal, restringindo-se apenas à área correspondente à localização da bobina (Roth *et al.*, 2007).

A EMTr tem sido utilizada como uma ferramenta para identificar as áreas que são importantes para o processamento temporal por meio da interrupção funcional das conexões neurais (Jones *et al.*, 2004). Os efeitos da EMTr na percepção temporal envolvem a interrupção de funções cognitivas, interferindo nos processos de memória. Intervalos mais longos, portanto, são mais suscetíveis a erro (maior variabilidade) do que intervalos mais curtos (Jones *et al.*, 2004). A interação entre regiões corticais no circuito

funcional regula o processamento cognitivo. Assim, a combinação de EMTr com métodos de mapeamento cerebral tem sido bastante utilizada devido a apurada resolução temporal e pelo fornecimento de uma mensuração direta da atividade cortical. Enquanto a EMTr permite observar respostas locais e interações entre regiões corticais dentro e entre redes neurais distintas, torna-se possível relacionar as alterações comportamentais com modificações neurofisiológicas (Thut e Pascual-Leone, 2010).

O EEG combinado com EMTr para análise da percepção do tempo tem indicado como as áreas corticais interagem durante tarefas cognitivas. Isto permite uma visão específica do comportamento cortical e como a atividade de uma área específica interfere no funcionamento das demais áreas (Taylor *et al.*, 2008). Estudos utilizando a EMTr e EEG têm sido bem explorados na literatura, e observa-se que os efeitos da EMTr são diferentes, dependendo da tarefa realizada. Há evidências de que a EMTr seja capaz de alterar a potência nas oscilações do EEG em frequências específicas. Em termos de resolução temporal, a EMTr é limitada pela duração do efeito do pulso (aproximadamente 1ms). Por outro lado, a resolução temporal do EEG é limitada a uma taxa, mas a resolução temporal da combinação de EEG e EMTr é determinada, não somente pelo tipo de técnica, mas pela sua interação (Rossi *et al.*, 2009). Agregando esses padrões de vigilância do EEG à observação do desempenho de atividades temporais padronizadas, é possível mensurar o nível de engajamento na percepção de intervalos temporais. Assim, a integração entre EMTr e EEG permite a compreensão da dinâmica funcional entre as diferentes áreas corticais de uma rede funcional durante a execução de uma dada tarefa, pela capacidade de leitura da atividade neural (Miniussi e Thut, 2008).

2.3.2.1 Tipos de Estimulação Magnética Transcraniana

A utilização da EMT com pulsos unitários, em diferentes intervalos determinados pelo examinador, são realizados para investigar o nível de resposta motora da via córtico-espinhal, o nível de excitabilidade cortical, a plasticidade sináptica e o tempo de condução motora central. Por outro lado, a EMT repetitiva (EMTr) é capaz de modular, de maneira transitória, mas com efeito residual, a excitabilidade cortical e, conseqüentemente, seu nível de atividade (Wozniak-Kwasniewska *et al.*, 2013). Nesse contexto, frequências abaixo de 1Hz produzem uma inibição, enquanto frequências acima de 1 Hz produzem estimulação dos neurônios corticais (Di Lazzaro *et al.*, 2011). Outro modo de utilizar a EMT é por meio de pares de pulsos, nos quais, a cada dois pulsos consecutivos, há um intervalo de alguns milissegundos, assim como a EMT pode ser usada

no modo *theta-burst*, que é pouco comum e consiste em uma sequência de três estímulos consecutivos de 50Hz a cada 200 milissegundos (Wozniak-Kwasniewska *et al.*, 2013; Hoogendam *et al.*, 2010).

2.3.2.2 Aplicação

Para aplicar EMT repetitiva é necessário determinar seus parâmetros. Dentre eles, o potencial evocado motor (PEM) e o limiar motor (LM). O PEM representa a ativação de fibras musculares das unidades motoras estimuladas no hemisfério contralateral (Koch *et al.*, 2009b). A EMTr de pulso único com a bobina posicionada na área do escalpo correspondente ao giro pré-central, emite um pulso na área Motora Primária (M1) que percorre o trato corticoespinal (TCE) até a fibra muscular do membro contralateral ao hemisfério estimulado, gerando uma contração na fibra. Essa contração pode ser observada de modo subjetivo, na contração do abductor do polegar, ou por eletroneuromiografia (ENM) com eletrodos de superfície. O LM é definido como a menor intensidade de estímulo capaz de gerar potencial evocado motor com amplitude mínima de 50mV no músculo em repouso ou 200mV em músculo contraído após pelo menos 5 de 10 pulsos eletromagnéticos aplicados (Doumas, Praamstra e Wing, 2005).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 AMOSTRA

Foram selecionados 20 indivíduos saudáveis de ambos os sexos, divididos em dois grupos: um grupo, intervenção com inibição por EMTr a 1Hz e um grupo Shaw (Placebo). Cada grupo teve uma amostra de 10 indivíduos que compareceram apenas uma vez ao local do experimento para a realização da coleta. Voluntários, com idade entre 20 e 35 anos, foram recrutados por meio de cartazes de convocação, expostos na Universidade Federal do Rio de Janeiro, campus Urca, com prévia autorização da instituição. Posteriormente, foram selecionados os indivíduos sem históricos de doenças ou determinantes biológicos que pudessem alterar o EEG como: medicamentos, fadiga e alteração da temperatura corporal. Para estas proposições, os participantes preencheram um *screening* para EMTr (Anexo I). Caso qualquer dos quesitos fosse positivo, o indivíduo seria excluído do experimento. Foram incluídos somente os que obtiveram todas as respostas negativas e compatíveis com a aptidão ao experimento. Os mesmos foram orientados a não fazerem uso de tabaco, café, refrigerante e bebida alcoólica até 10 horas antes do exame, bem como assinarem a declaração de consentimento livre e esclarecido (Anexo II) com aprovação prévia da comissão de ética do IPUB-UFRJ (Parecer: 520.189), por meio da qual receberam informação escrita sobre os objetivos, riscos e benefícios, detalhamento da técnica e procedimento do estudo.

3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

A pesquisa é um procedimento experimental com um desenho clínico controlado, aleatorizado por se tratar de estudo prospectivo e comparativo, ou seja, do efeito e valor da intervenção e das possíveis ocorrências de variação de potência do EEG durante a tarefa nos momentos pré e pós-tratamento (aplicação da EMTr). O procedimento foi realizado em duas condições. Cada indivíduo realizou apenas uma visita e foi submetido a apenas uma condição. Na primeira condição, os 10 indivíduos receberam o estímulo na frequência de 1Hz (inibição) na EMTr. A segunda condição envolve o grupo Shaw, em que 10 indivíduos foram submetidos à EMTr com a bobina placebo. Esta bobina apenas emite o som da estimulação. Simultaneamente à captação do sinal do EEG, foi realizada a tarefa de estimativa do tempo com dois blocos de trinta e duas trilhas cada, com um EEG de repouso por dois minutos entre cada tarefa.

Na tarefa de estimativa do tempo, um *software* possibilita a programação da apresentação aleatória de um estímulo, com a projeção de um círculo amarelo no monitor a 50cm na frente do indivíduo, com duração entre 1, 4, 7 e 9 segundos apresentados aleatoriamente. Os indivíduos foram orientados a não contabilizar a duração enquanto o estímulo estivesse sendo apresentado, e, ao cessar deste, deveriam estimar (digitar no teclado) o tempo em que o estímulo permaneceu na tela.

Após a realização da tarefa, foi novamente realizado um EEG em repouso por 2 minutos. Em seguida, foi aplicada a EMTr na região parietal correspondente ao eletrodo PZ por 15 minutos, com a bobina em formato 8, angulada, refrigerada (70 mm) e selecionada de acordo com a condição escolhida, aleatoriamente para cada sujeito (i.e. Shaw ou 1Hz). Após a aplicação da EMTr, os indivíduos realizaram a captação do EEG em repouso por 2 minutos. Em seguida, eles realizaram novamente a tarefa, simultaneamente ao EEG. Após término da tarefa, foi feita novamente a EEG em repouso por 2 minutos.

3.3 APLICAÇÕES DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA

Para aplicação da EMTr, os sujeitos permaneceram em uma cadeira confortável e utilizaram uma touca para demarcação do local a ser estimulado e protetores auriculares. O limiar motor (LM) de cada voluntário foi verificado através do método de Rossini e Rossi (2007). Para verificar a intensidade da estimulação, estímulos simples supraliminares foram aplicados sobre o córtex motor primário para determinar a área de estimulação do músculo abductor curto do polegar (região na qual a resposta de potencial motor evocado é mais intensa ao estímulo, medido através de eletromiografia), referente ao ponto de colocação do eletrodo C3 do sistema internacional de 10-20 de EEG (Jasper, 1958). A carga da máquina foi reduzida em passos de 2% até que fossem observadas defleções de 50 μ V em um mínimo de 5 de 10 tentativas, sendo a intensidade correspondente ao limiar motor do paciente. Foram utilizados eletrodos de superfície sobre o músculo abductor curto do polegar para verificação da atividade eletromiográfica através do sistema Neuro-MS (Neurosoft-Equipamentos Médicos, Brasil).

As aplicações foram realizadas no córtex parietal posterior, correspondente à área do eletrodo Pz do sistema internacional 10-20 de EEG (Jasper, 1958). A bobina foi colocada sobre a superfície do crânio (escalpo) através de um braço mecânico (Neurosoft-Equipamentos Médicos, Brasil) em uma angulação de 45 graus da linha média e apontada

para a região posterior do crânio e com intensidade de 80% do limiar motor do indivíduo. Para o grupo Shaw foi utilizada uma bobina que não emite estimulação, apenas ruídos idênticos aos da bobina real.

3.4 AQUISIÇÕES DE DADOS

O sinal eletroencefalográfico foi captado em uma sala preparada com isolamento acústico e elétrico. Durante a aquisição do sinal, as luzes da sala foram reduzidas. O indivíduo permaneceu sentado confortavelmente em uma cadeira com suporte para os braços a fim de minimizar os artefatos musculares durante a captação do sinal de EEG. Para a captação dos sinais eletroencefalográficos utilizou-se o aparelho *Braintech 3000* (EMSA - Instrumentos Médicos, Brasil), sistema que utiliza uma placa conversora analógica digital (A/D) de 32 canais com resolução de 12 bits. Quanto aos eletrodos, foi usada uma touca de *nylon* com prefixação do sistema internacional 10-20, incluindo os eletrodos de referência biauricular. O tamanho da touca utilizada estava de acordo com o perímetro craniano de cada sujeito (toucas de tamanhos variados). O *software* para aquisição foi desenvolvido no laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração sensório-motora do Instituto de Psiquiatria do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ). O sinal adquirido em um determinado eletrodo foi resultante da diferença entre o potencial elétrico dele no escalpo e a referência pré-estabelecida. Trechos de sinais contaminados por artefatos foram inspecionados com a utilização de um programa de visualização denominado MATLAB. Na sequência, os sinais do EEGq foram processados pelo mesmo *software*, onde foram extraídas as variáveis de potência absoluta na distribuição de potência nas bandas de frequência alfa e beta.

3.5 LOCALIZAÇÕES ESPACIAIS DOS ELETRODOS

Foram selecionados eletrodos nas áreas correspondentes aos eletrodos Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, P3, P4 e PZ com representatividade à área pré-frontal, frontal e parietal (de ambos os hemisférios e da linha média), que estão funcionalmente relacionados com o processamento de tarefas temporais com demanda cognitiva. A banda alfa (8-12 Hz), devido à sua relação com processos sensoriais, motores e cognitivos (Klimesch *et al.*, 2007), e a banda beta (12-35Hz) pela representação em tarefas cognitivas (Engel e Fries, 2010).

3.6 PROCESSAMENTO DOS DADOS

A análise dos dados obtidos pelo EEG foi realizada no programa EEGLAB/MATLAB por intermédio da análise de potência absoluta das bandas alfa e beta. O sinal do EEG foi compreendido numa janela total de 4s, para visualização do processo antes e depois das tarefas. A janela temporal compreendia de - 2s a + 2s em relação ao momento em que o estímulo desaparece da tela. Os dados contidos nas épocas foram filtrados e inspecionados visualmente visando à detecção de artefatos. Épocas contaminadas por artefatos musculares e movimentos oculares foram excluídas da análise utilizando-se um critério de rejeição de $\pm 100 \mu\text{V}$ em qualquer canal. Apenas as épocas remanescentes fizeram parte do processamento subsequente do sinal e da análise estatística. Em seguida, foi aplicada a Análise de Componentes Independentes (ICA – *Independent Component Analysis*), rotina contida no *software* EEGLAB, para remover outras possíveis fontes de artefatos (Delorme e Makeig, 2004). Após a realização da ICA, os componentes restantes foram inseridos de volta para recompor o sinal do eletrodo. Para a determinação da significância dos desvios de valores em relação ao apresentado na linha de base, foi empregado o método *bootstrap* (as observações ou amostras são escolhidas de forma aleatória e as estimativas são recalculadas).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O desenho estatístico teve como objetivo analisar a potência absoluta da banda alfa e beta antes e após a aplicação da EMTr. Foram selecionadas as derivações com as respectivas regiões relacionadas com a estimativa do tempo, ou seja, frontal (Fp1, Fp2, F3, F4 e Fz) e parietal (P3, P4 e Pz). Para este propósito foi realizada uma *two-way* ANOVA para medidas repetidas nas bandas alfa e beta, com o fator entre grupos "condição" (Shaw e 1Hz) e dentro dos grupos os fatores "momentos" (tarefa antes da EMTr e tarefa depois da EMTr). A estimativa do tempo foi transformada na representação de valor do desvio, com a diferença entre o tempo do relógio objetivo e o julgado para os tempos de 1, 4, 7 e 9 segundos. Esta análise promove o entendimento que um coeficiente, abaixo de zero indica um julgamento da estimativa do tempo menor do que o tempo real, enquanto coeficiente acima de zero representa estimativa do tempo maior do que a duração real (subestimativa ou superestimativa do tempo). Então, uma *three-way* ANOVA para medidas repetidas com o fator entre grupos "condição" (Shaw e 1Hz) e dentro dos grupos, os fatores "momento" (antes e depois da rTMS) e "tempo" (1, 4, 7 e 9 segundos) foi realizada. Todas as ANOVAs foram conduzidas com Mauchly's teste para avaliar a esfericidade e o

procedimento de Greenhouse-Geisse ($G-G\epsilon$) corrigiu os graus de liberdade. A interação foi investigada utilizando o teste t de student. O tamanho do efeito foi estimado com eta parcial quadrado (η^2_p) nas ANOVAs e, para o teste t , foi estimado com o d de Cohen.

4 RESULTADOS

4.1 COMPORTAMENTAL

A análise comportamental foi realizada por meio de uma two-way anova de medidas repetidas com os momentos antes e após a aplicação da EMTr entre o grupo Shaw e 1Hz para os intervalos de tempo de 1, 4, 7 e 9 segundos. Os resultados indicam interação entre grupo e momento no intervalo de 1 segundo [$F(1,158)= 4,929$; $p=0,028$; $\eta^2=0,03$] (Figura 1). A inspeção da interação foi realizada a partir de um teste t pareado, no qual observamos diferença significativa entre os momentos antes e após EMTr para o grupo Shaw ($t=1,070$; $p=0,001$; $d= 0,01$) e para o grupo 1Hz ($t=2,000$; $p=0,004$; $d=0,05$) (Figura 1). Os resultados demonstram que a EMTr inibitória provocou melhor desempenho nas estimativas de 1 segundo no grupo 1Hz. Isto reflete que a EMTr provocou uma tendência a subestimação do tempo no grupo 1Hz. Ao compararmos o efeito da EMTr nos grupos, observamos que o grupo Shaw aumentou a média de tempo na estimativa de 1 segundo após a EMTr placebo, o que indica que os participantes apresentaram uma tendência a superestimação do tempo. Contudo, observa-se que os dois grupos reduziram os erros na estimativa do intervalo de 1 segundo após a EMT.

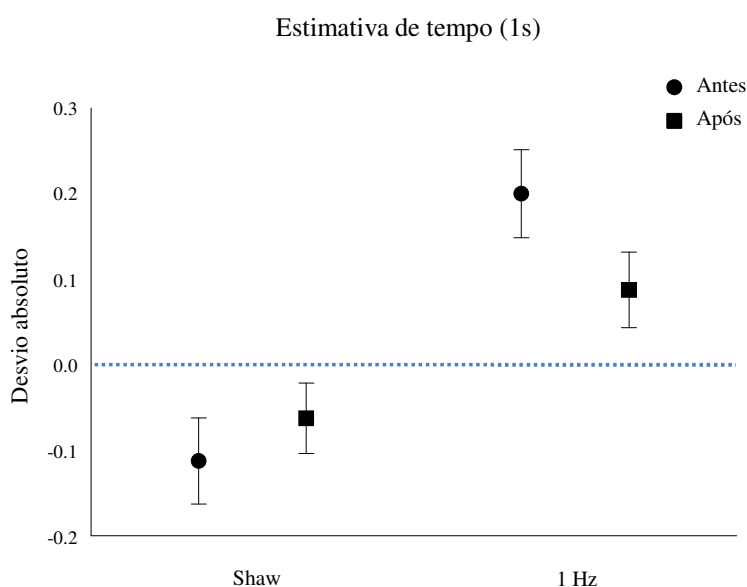


Figura 1 Análise da média da estimativa de tempo no intervalo de 1 segundo nos grupos Shaw e 1Hz. Os resultados demonstram diferença entre antes da EMTr e após a EMTr no grupo Shaw ($p<0,001$) e no grupo 1Hz ($<0,004$). A linha pontilhada representa a linha de base do intervalo de tempo.

Também foi observado efeito principal para o fator momento no intervalo de 4 segundos entre grupos [$F(1,158)= 11,631$; $p=0,001$; $\eta^2=0,07$], nos momentos do grupo Shaw [$F(1,79)= 7,213$; $p=0,009$; $\eta^2=0,08$] e efeito entre os momentos no grupo 1Hz [$F(1,79)= 4,634$; $p=0,034$; $\eta^2=0,05$] (Figura 2). Na faixa de 4 segundos, os resultados demonstram que houve diferença entre os grupos, e dentro de cada grupo. Os resultados foram estatisticamente diferentes, entretanto, nos dois grupos, o momento após a EMTr foi marcado por aumento das médias, refletindo uma tendência a melhorar a estimativa temporal do estímulo. Ao observarmos o comportamento de cada grupo separadamente, constatamos que a variabilidade foi menor no grupo 1Hz do que no grupo Shaw.

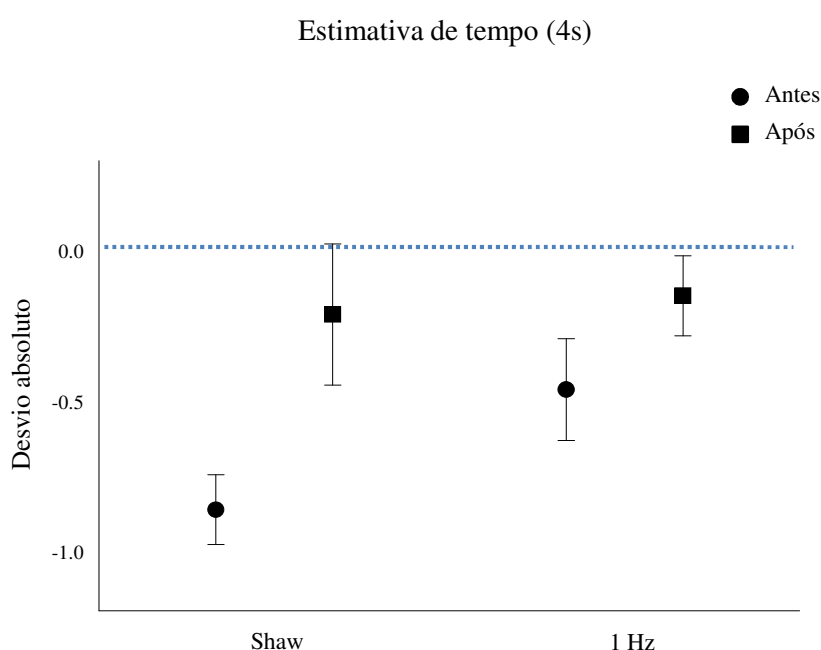


Figura 2 Análise da média da estimativa de tempo no intervalo de 4 segundos nos grupos Shaw e 1Hz. Os resultados demonstram diferença entre os grupos ($p<0,001$), no grupo Shaw ($p<0,09$) e no grupo 1 Hz ($p<0,034$). A linha pontilhada representa a linha de base do intervalo de tempo.

Na análise do intervalo de 7 segundos, não houve efeito principal para o fator momento nos grupos [$F(1,158)= 1,243$; $p= 0,266$; $\eta^2= 0,008$], assim como não observamos efeito dentro do grupo Shaw [$F(1,79)=3,066$; $p=0,084$; $\eta^2=0,04$] e do grupo 1Hz [$F(1,79)=30,012$; $p=0,913$; $\eta^2=0,001$] (Figura 3).

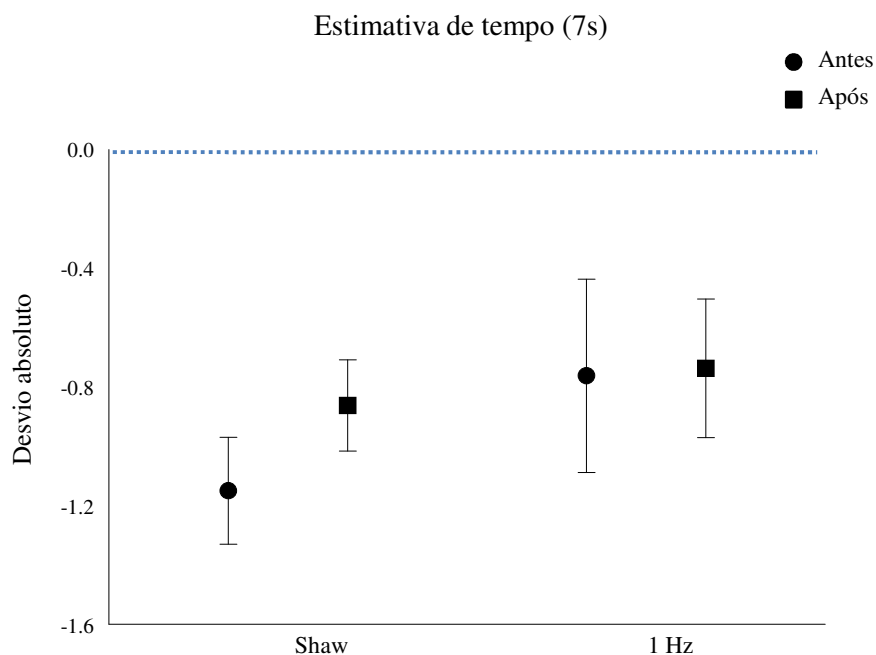


Figura 3 - Análise da média da estimativa de tempo no intervalo de 7 segundos nos grupos Shaw e 1Hz. Os resultados não demonstram diferença significativa ($p < 0,266$).

Ao analisar o intervalo de 9 segundos, não houve efeito principal entre os grupos para o fator momento [$F(1,158)=2,296$; $p=0,132$; $\eta^2=0,014$]. Entretanto, dentro do grupo 1 Hz [$F(1,79)=4,180$; $p=0,044$; $\eta^2=0,05$] houve modificação entre os momentos antes e após a EMTr (Figura 4). Portanto, observamos efeito apenas entre os momentos dentro do grupo 1Hz, mas não observamos o mesmo para o grupo Shaw ou para a comparação entre os grupos. Isto pode refletir um cenário similar ao de 7 segundos, só que, neste caso, o grupo intervenção aumentou a média após a EMTr.

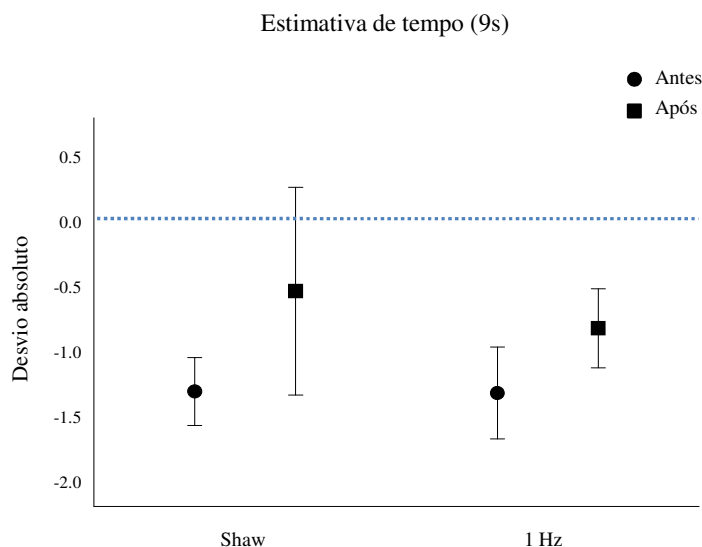


Figura 4 - Análise da média da estimativa de tempo no intervalo de 9 segundos nos grupos Shaw e 1Hz. Os resultados não demonstram diferença entre os grupos ($p < 0,132$). Há efeito no grupo 1Hz ($p < 0,044$). A linha pontilhada representa a linha de base do intervalo de tempo.

4.2 ELETROFISIOLÓGICO

4.2.1 Banda Beta

Os resultados foram obtidos através de ANOVA de medidas repetidas com os momentos antes e após a aplicação da EMTr entre o grupo Shaw e 1Hz para as regiões pré-frontal, frontal e parietal, e suas correspondentes derivações Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, P3, P4 e Pz. Constatou interação entre grupos e momentos. Nas derivações da região pré-frontal e frontal, observamos interação entre grupo e momento para a derivação Fp2 [$F(1,608) = 1,182$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,03$] e F4 [$F(1,608) = 9,212$; $p = 0,003$; $\eta^2 = 0,01$]. A análise da interação foi realizada com o teste t entre os momentos em cada grupo. Desta maneira, a derivação Fp2 apresentou diferença significativa para o fator momento no grupo Shaw ($t = 2,068$; $p = 0,039$; $d = 0,10$) e no grupo 1Hz ($t = 10,307$; $p = 0,001$; $d = 0,30$) (Figura 06). Em relação ao comportamento da banda beta antes e pós a intervenção com EMTr, os resultados apontam que a potência diminuiu após o tratamento nos dois grupos, entretanto, essa redução parece ter sido pouco mais marcante no grupo 1Hz do que no grupo Shaw (Figura 6). A derivação Fp1 apresentou efeito principal para o fator momento [$F(1,608) = 64,718$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,10$]. Além disso, houve efeito dentro do grupo Shaw [$F(1,308) = 23,498$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,07$] e dentro do grupo 1Hz [$F(1,300) = 44,230$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,13$].

Ao analisar o tamanho do efeito exercido pela EMTr no córtex pré-frontal esquerdo em cada grupo, observa-se um maior efeito no grupo 1Hz do que no grupo Shaw, além disso, a potência de beta demonstrou uma redução mais acentuada no grupo 1Hz (Figura 5).

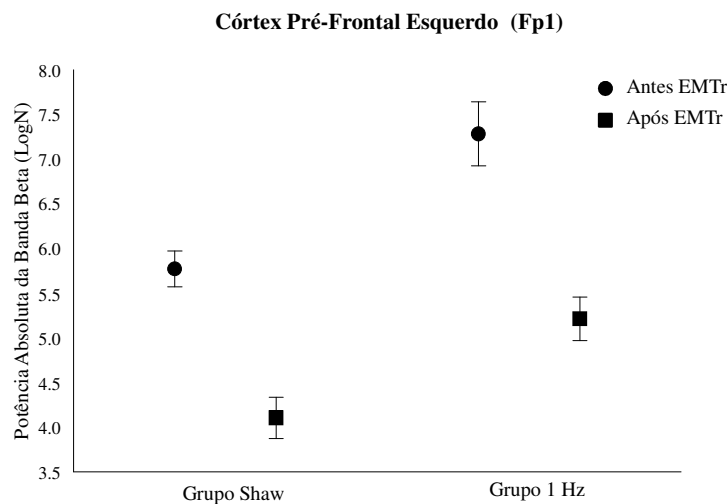


Figura 5 - Análise potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Fp1. Os resultados demonstram diferença entre os grupos ($p < 0,001$), no grupo 1Hz ($p < 0,001$) e no grupo Shaw ($p < 0,001$).

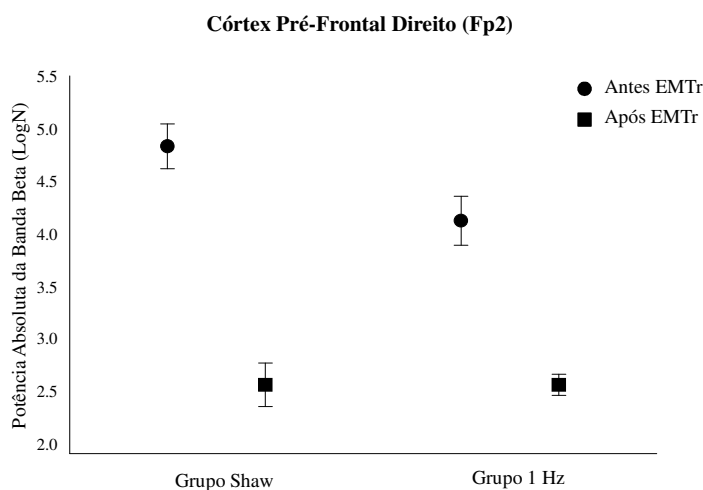


Figura 6 - Análise potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Fp2. Os resultados demonstram diferença no grupo Shaw ($p < 0,039$) e no grupo 1Hz ($p < 0,001$).

Não observamos diferença entre e dentro dos grupos na derivação F3. Contudo, a derivação F4 apresentou interação entre grupo e momento [$F(1,608)= 9,212$; $p=0,003$; $\eta^2=0,015$]. O teste t aplicado para avaliar o comportamento da banda beta na região frontal direita em cada grupo demonstrou efeito entre os momentos no grupo 1Hz ($t=3,629$; $p=0,001$; $d=0,4$), porém não encontramos efeito no grupo Shaw ($t=1,667$; $p=0,097$; $d=0,1$) (Figura 7).

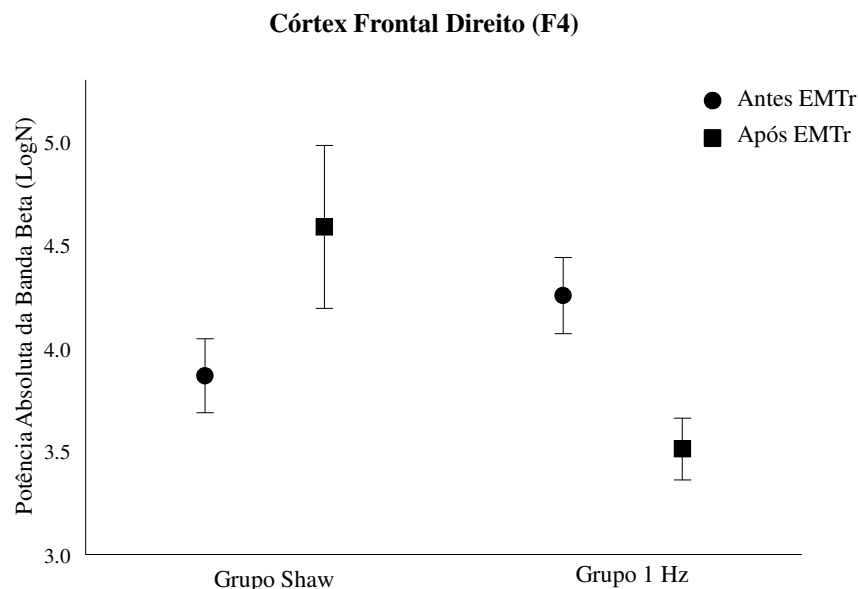


Figura 7 - Análise potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação F4. Os resultados demonstram diferença no grupo 1Hz ($p<0,001$).

Na derivação Fz, houve efeito principal para momento (antes e após a EMTr) [$F(1,608)= 30,508$; $p=0,001$; $\eta^2=0,048$], assim como constatamos efeito principal dentro do grupo Shaw [$F(1,308)= 8,595$; $p=0,004$; $\eta^2=0,03$] e dentro do grupo 1 Hz [$F(1,300)=26,107$; $p=0,001$; $\eta^2=0,08$] (Figura 8).

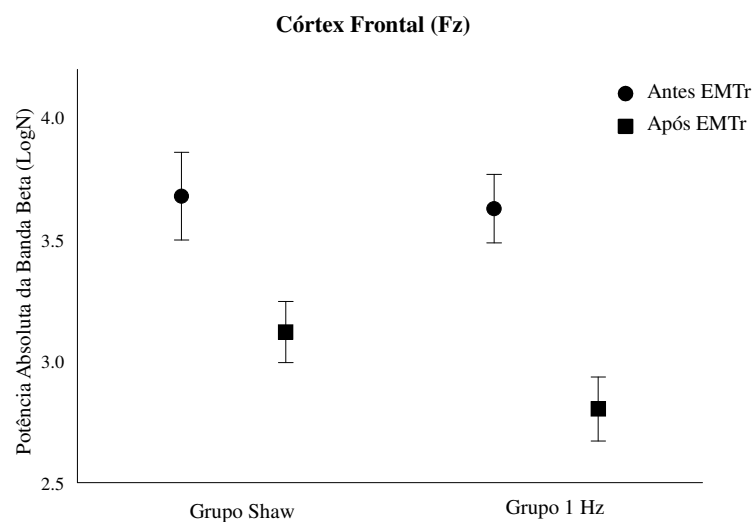


Figura 8 - Análise potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Fz. Os resultados demonstram diferença entre os grupos ($p < 0,001$), no grupo 1Hz ($p < 0,001$) e no grupo Shaw ($p < 0,004$).

Na derivação P3, houve efeito principal para momento [$F(1,608) = 118,933$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,164$]. Observamos efeito dentro do grupo Shaw [$F(1,308) = 50,578$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,141$] e dentro do grupo 1Hz [$F(1,300) = 71,557$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,193$]. O mesmo foi observado na derivação Pz (efeito principal para momento) [$F(1,608) = 31,229$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,05$] entre os momentos antes e após a aplicação da EMTr dentro do grupo Shaw [$F(1,308) = 22,760$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,07$], e dentro do grupo 1Hz [$F(1,300) = 9,466$; $p = 0,002$; $\eta^2 = 0,03$] (Figura 9). Na derivação P4, constata-se efeito principal para momento [$F(1,608) = 13,718$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,022$], entre os momento dentro do grupo Shaw [$F(1,308) = 4,501$; $p = 0,035$; $\eta^2 = 0,014$] e do experimental [$F(1,300) = 10,388$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,03$] (Figura 10). Quanto ao comportamento da banda beta, sua atividade oscilatória tende a reduzir após o período da EMTr nos dois grupos, entretanto, observa-se um padrão diferenciado da atividade de beta na região parietal no hemisfério o e no hemisfério direito (Figura 9 e Figura 10, respectivamente). No córtex parietal direito e esquerdo, o grupo 1Hz demonstrou uma redução da potência absoluta da banda mais expressiva do que o grupo Shaw. Por outro lado, na região parietal na linha media (linha sagital do córtex parietal-referente a derivação Pz), o grupo 1Hz demonstrou uma redução menos expressiva do que o grupo Shaw (Figura 11 **Figura 10**). Destaca-se que a inibição aplicada no presente estudo se concentrou na região parietal na linha média (Pz).

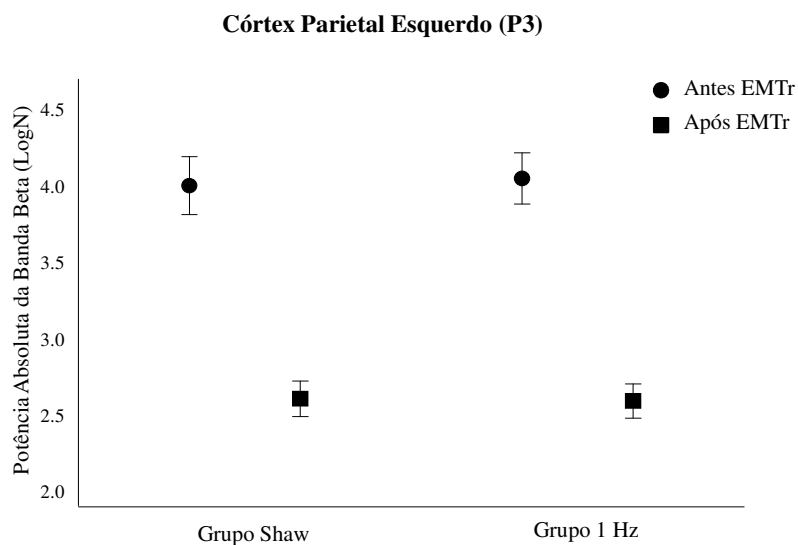


Figura 9 - Análise da potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação P3. Os resultados demonstram diferença entre os grupos ($p < 0,001$), no grupo 1Hz ($p < 0,001$) e no grupo 1Hz ($p < 0,001$).

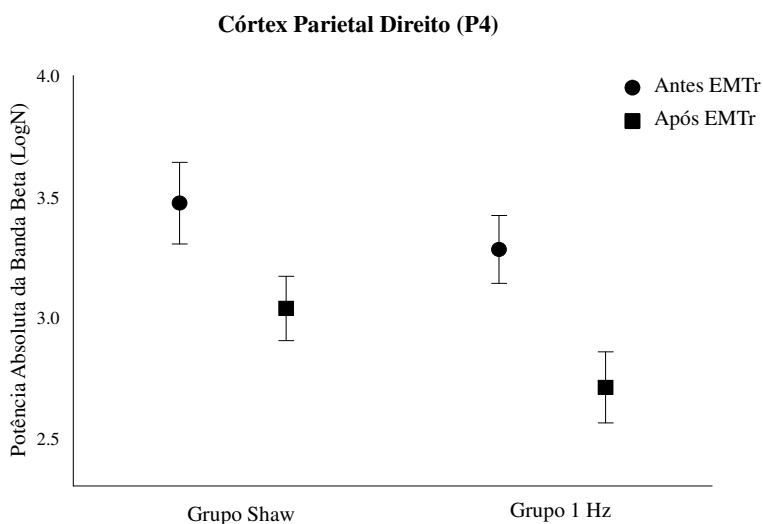


Figura 10 - Análise potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação P4. Os resultados demonstram diferença entre os grupos ($p < 0,001$), no grupo 1Hz ($p < 0,001$) e no grupo Shaw ($p < 0,035$).

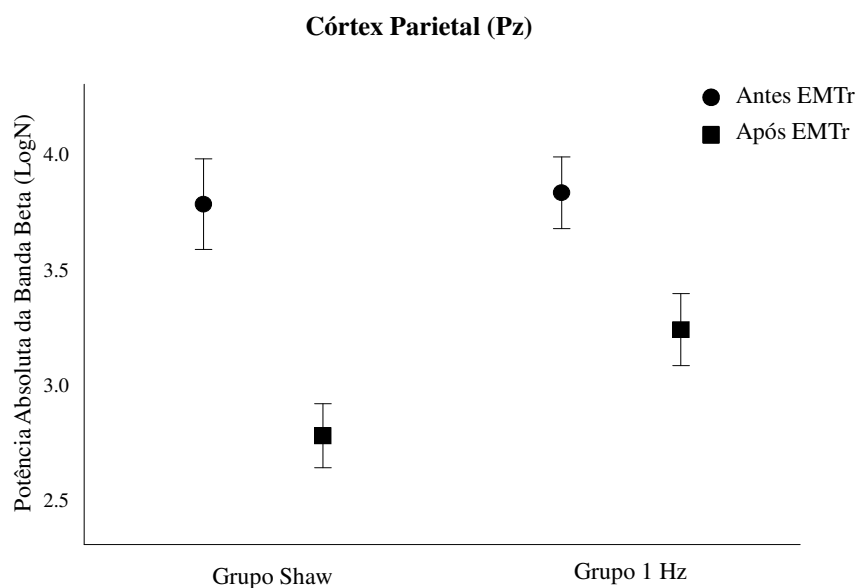


Figura 11 - Análise potência absoluta da banda beta entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Pz. Os resultados demonstram diferença entre os grupos ($p < 0,001$), no grupo 1Hz ($p < 0,002$) e no grupo Shaw ($p < 0,001$).

4.2.2 Banda Alfa

A análise das modificações nas oscilações da potência absoluta da banda alfa foi realizada por meio de uma ANOVA de medidas repetidas entre o momentos antes e após a EMTr nos grupos Shaw e 1Hz. As modificações nas derivações de interesse do presente estudo - frontais (Fp1, Fp2, F3, F4 e Fz) e parietais (P3, P4 e Pz) - foram inspecionadas por meio das modificações da potência absoluta na banda alfa. Na derivação Fp1, observou-se efeito principal para o fator momento [$F(1,392)=46,673$; $p=0,001$; $\eta^2=0,106$]. Desse modo, a análise dentro do grupo 1Hz [$F(1,209)= 18,474$; $p=0,001$; $\eta^2=0,081$] e Shaw [$F(1,183)= 31,725$; $p=0,001$; $\eta^2=0,148$] apresentaram significativa diferença entre o momento antes e após aplicação da EMTr. Neste caso, a banda alfa sofreu uma redução após aplicação da EMTr nos dois grupos, entretanto, no grupo 1Hz essa redução foi maior (Figura 12).

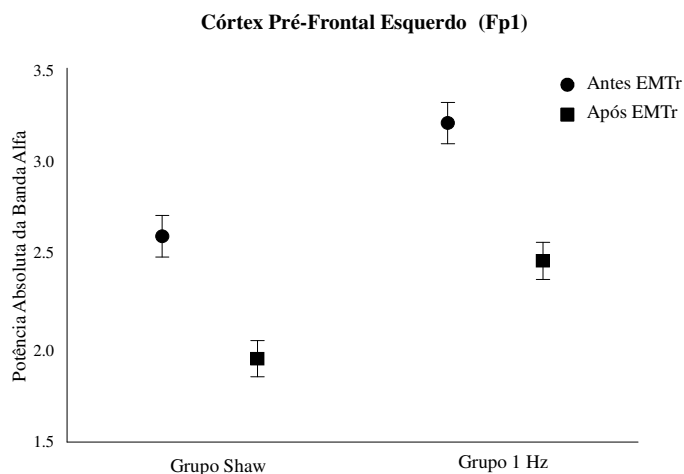


Figura 12 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Fp1. Os resultados demonstram diferença entre os grupos ($p < 0,001$), no grupo 1Hz ($p < 0,001$) e no grupo Shaw ($p < 0,001$).

Os resultados para a derivação Fp2 apresentaram efeito para o fator momento [$F(1,406) = 28,882$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,066$]. Observamos diferença significativa entre o momento antes e após a EMTr no grupo Shaw [$F(1,220) = 14,851$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,063$] e no grupo 1Hz [$F(1,186) = 15,138$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,075$]. Os grupos apresentaram uma atenuação da atividade da banda alfa após a EMTr, contudo, essa redução foi mais expressiva no grupo Shaw (Figura 13).

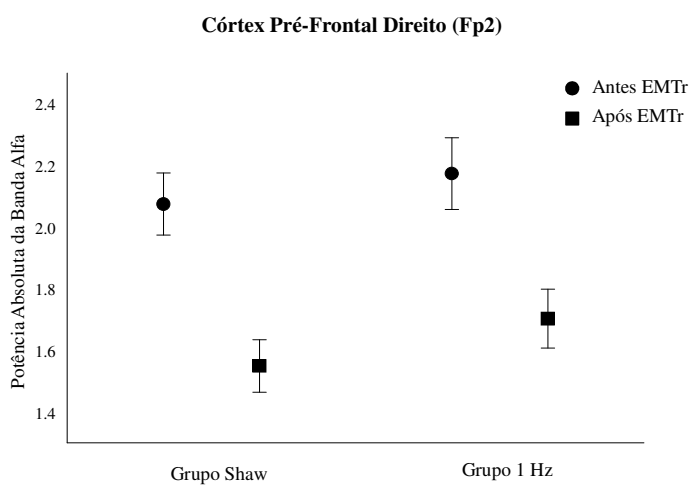


Figura 13 – Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Fp2. Os resultados

demonstram diferença entre os grupos ($p<0,001$), no grupo 1Hz ($p<0,002$) e no grupo Shaw ($p<0,001$).

Na derivação F3, houve efeito para o fator principal para momento [$F(1,409)=22,490$; $p=0,001$; $\eta^2=0,05$]. Ao analisar dentro dos grupos, observamos diferença entre os momentos antes e após EMTr no grupo Shaw [$F(1,213)=5,507$; $p=0,02$; $\eta^2=0,02$] e no grupo 1Hz [$F(1,196)=19,923$; $p=0,001$; $\eta^2=0,09$]. Observa-se uma redução da potência da banda alfa após a EMT nos grupos, entretanto, o grupo 1Hz apresentou uma maior diferença entre os momentos (Figura 14). Na derivação de F4, foi observado efeito principal para momento [$F(1,398)=30,243$; $p=0,001$; $\eta^2=0,071$]. Também foi observada diferença entre o momento antes e após a EMTr dentro do grupo Shaw [$F(1,207)=12,752$; $p=0,001$; $\eta^2=0,058$] e 1Hz [$F(1,191)=18,538$; $p=0,001$; $\eta^2=0,088$] (Figura 15).

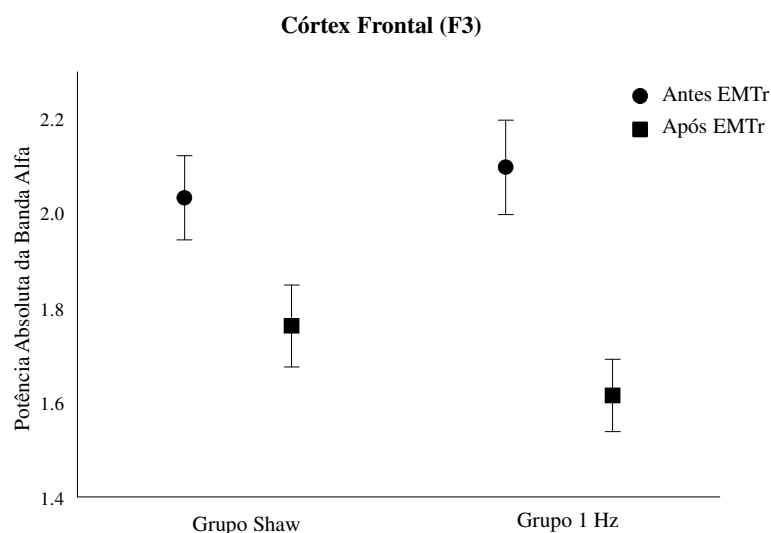


Figura 14 – Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação F3. Os resultados demonstram diferença entre os grupos ($p<0,001$), no grupo 1Hz ($p<0,001$) e no grupo Shaw ($p<0,002$).

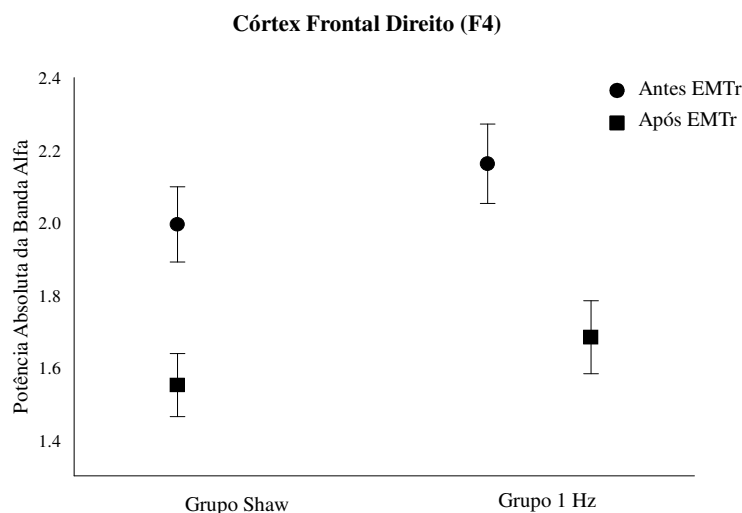


Figura 15 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação F4. Os resultados demonstram diferença entre os grupos ($p < 0,001$), no grupo 1Hz ($p < 0,001$) e no grupo Shaw ($p < 0,001$).

Na derivação Fz, encontramos interação entre momentos e grupo [$F(1,370)=4,972$; $p=0,026$; $\eta^2=0,01$]. Os resultados do teste t demonstram diferença para o grupo 1Hz ($t= 3.154$; $p=0,016$; $d =0,101$), porém não houve diferença significativa no grupo Shaw ($t= 3.385$; $p=0,220$; $d =0,001$). A média de alteração da potência da banda alfa indica redução da potência de alfa após a EMTr grupo 1Hz (Figura 16).

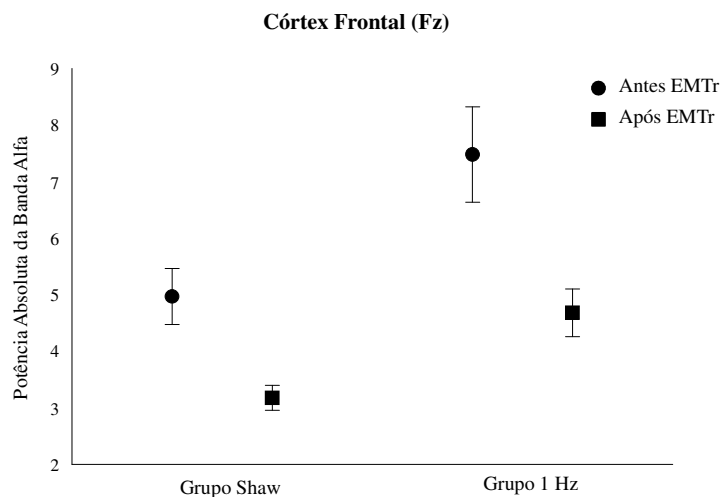


Figura 16 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Fz. Os resultados demonstram diferença no grupo 1Hz ($p < 0,016$), mas não no grupo Shaw ($p < 0,220$).

Na derivação Pz, houve interação entre momento e grupo [$F(1,305)=9,812$; $p=0,002$; $\eta^2=0,03$]. Os resultados do teste t apresentam diferença significativa entre antes e após a aplicação da EMTr no grupo 1Hz ($t=2,896$; $p=0,001$; $d=0,027$) com redução da potência absoluta de alfa, porém não houve diferença significativa entre os momentos no grupo Shaw ($t=3,342$; $p=0,344$; $d=0,16$) (Figura 17).

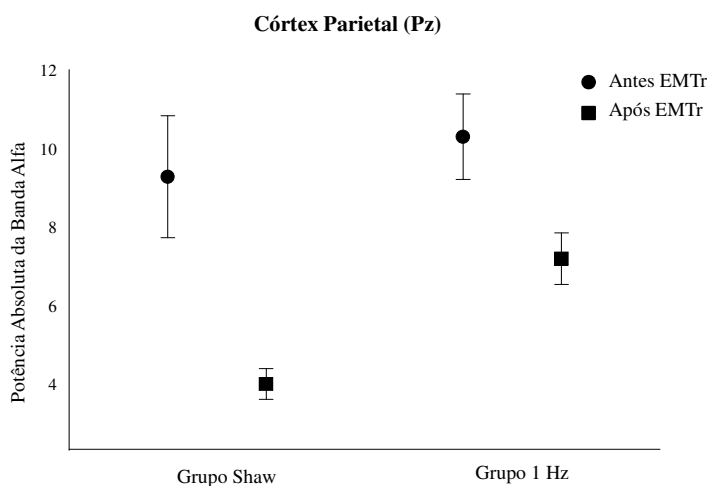


Figura 17 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação Pz. Os resultados demonstram diferença no grupo 1Hz ($p < 0,001$), mas não no grupo Shaw ($p < 0,344$).

Na derivação P3, houve efeito principal para momento [$F(1,351)=89,033$; $p=0,001$; $\eta^2=0,202$]. Na análise dentro dos grupos, observamos significativa diferença para o grupo Shaw [$F(1,185)=46,251$; $p=0,001$; $\eta^2=0,200$] e 1Hz [$F(1,166)=48,496$ $p=0,001$; $\eta^2=0,208$] (Figura 18).

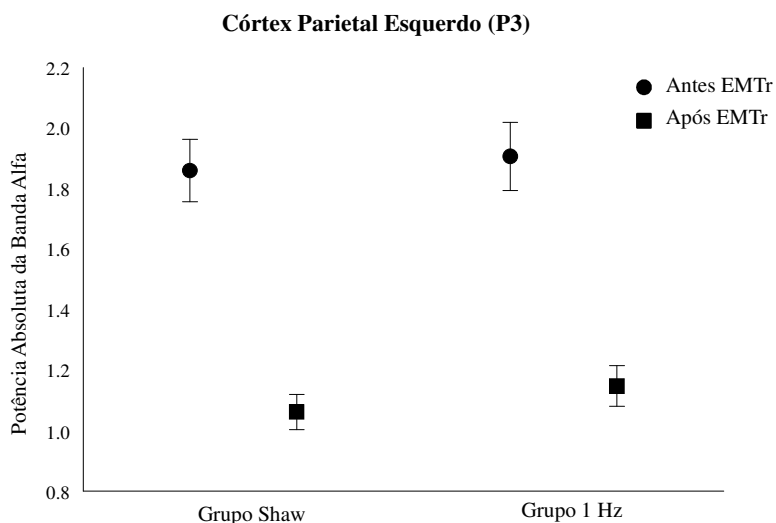


Figura 18 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação P3. Os resultados demonstram diferença entre os grupos ($p<0,001$), no grupo 1Hz ($p<0,001$) e no grupo Shaw ($p<0,001$).

Na derivação P4, houve efeito principal para momento [$F(1,244)=5,473$; $p=0,02$; $\eta^2=0,02$]. Ao analisar dentro dos grupos, observou-se significativa diferença apenas para o grupo 1Hz [$F(1,199)=6,996$ $p=0,009$; $\eta^2=0,06$] (Figura 19).

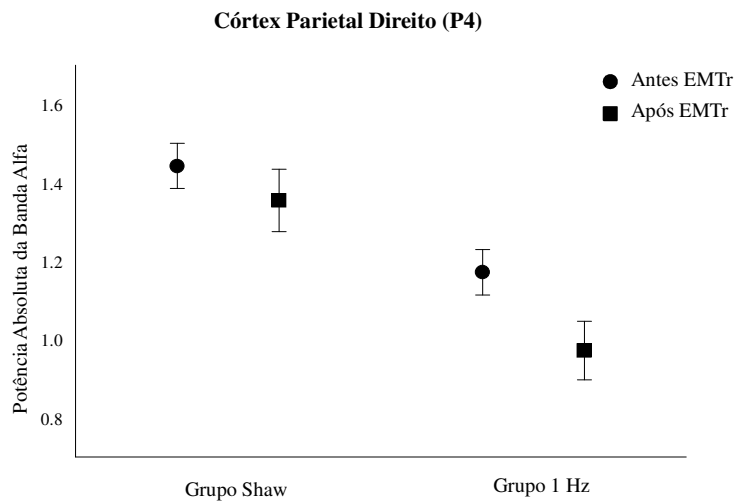


Figura 19 - Análise da potência absoluta da banda alfa entre os momentos antes e após aplicação da EMTr nos grupos Shaw e 1Hz na derivação P4. Os resultados demonstram diferença entre os grupos ($p < 0,002$) e no grupo 1Hz ($p < 0,009$).

5 DISCUSSÃO

O estudo teve como objetivo analisar as modificações corticais por intermédio das oscilações da banda alfa e beta da qEEG em uma tarefa de estimativa do tempo entre os momentos antes e após a aplicação da EMTr no córtex parietal posterior. Com base nos estudos eletrofisiológicos e achados de aplicação inibitória da EMT, o estudo tem como hipótese que a EMTr a 1Hz no córtex parietal posterior altera as oscilações da potência absoluta da banda alfa e beta durante a execução da tarefa de estimativa do tempo, bem como altera o desempenho da mesma. A fim de responder a hipótese, a discussão foi estruturada em duas partes: 1) Mudanças comportamentais na estimativa do tempo e 2) Modificações eletrofisiológicas.

5.1 MODIFICAÇÕES COMPORTAMENTAIS

Os resultados demonstram diferentes comportamentos em cada grupo para a percepção e processamento do intervalo de 1 segundo após a aplicação da EMTr. O padrão de modificação do desvio de cada grupo indica que os participantes do grupo 1Hz superestimaram menos o intervalo de 1 segundo após a EMTr, portanto, não interpretaram o intervalo de 1 segundo como tão longos como antes da aplicação da EMTr. Isto pode ser explicado pela influência inibitória da EMTr no grupo 1 Hz alterar os circuitos corticais fronto-parietais de processamento temporal. Isto induziu a redução dos recursos atencionais na passagem de tempo, diminuindo a velocidade do relógio interno, que acumulou menos pulsos e promoveu a percepção das durações de 1 segundo mais próximas da duração real (Coull, Chang e Meck, 2011; Buhusi e Meck, 2009a). Este achado é reforçado pelo conceito de que a magnitude da duração percebida é em função do número de pulsos acumulados pelo relógio interno (Wittmann, 2009).

Uma possível explicação para este achado é que o limite temporal entre sincronismo automático e cognitivo pode ser mais longo do que 1s de intervalo (Coull *et al.*, 2004). Sob esta perspectiva, o intervalo de 1 segundo ainda poderia ser considerado automático e, portanto, justificar o diferente comportamento dos sujeitos neste intervalo de tempo (Ivry e Spencer, 2004). Este aspecto pode justificar o divergente padrão de resposta encontrado, de maneira que a técnica neuromodulatória atuou de modo diferente nos sistemas de regulação temporal dos intervalos de tempo mais curtos e mais longos (Jones *et al.*, 2004), influenciando de maneiras distintas a percepção de tempo.

Na análise do desempenho dos sujeitos para a estimativa de 4 segundos, evidenciam-se efeitos similares nos dois grupos após a EMTr. Houve redução do desvio de tempo nos dois grupos, indicando menor subestimação temporal. Comparando os momentos de execução da tarefa antes e após a aplicação da EMTr, destaca-se que o grupo Shaw exibiu maior diferença entre os momentos, entretanto, o desvio do grupo 1Hz foi menor após a aplicação da EMTr, indicando que os sujeitos deste grupo subestimaram menos os intervalos de tempo. Este achado está em discordância com a literatura pelo fato de os estudos constatarem que EMTr inibitória aplicada no córtex parietal é capaz de promover uma tendência a subestimação do intervalo supra-segundos, faixa temporal na qual o intervalo de 4 segundos se encontra (Koch *et al.*, 2009a). Entretanto, os resultados apontam que os circuitos corticais desempenharam um comportamento compensatório, de maneira que esses indivíduos compensaram a inibição exercida pela EMTr com aumento de processos cognitivos atencionais na passagem de tempo, devido ao aumento da atenção acelerar o relógio interno, promovendo um maior acúmulo de pulsos pelo mesmo intervalo de tempo (Droit-Volet e Meck, 2007; Wittmann, 2009; Coull, Chang e Meck, 2011).

O resultado não apresentou diferença entre grupos e momentos quando os participantes realizaram a estimativa de 7 segundos. No intervalo de tempo de 9 segundos, não houve diferença entre os grupos. Entretanto, houve diferença entre os momentos antes e após a aplicação da EMTr no grupo 1Hz, demonstrando que os participantes subestimaram menos o tempo. Esses achados estão em discordância com o conceito de que os efeitos da EMTr inibitória na percepção do tempo envolvem a "interrupção" de funções cognitivas, interferindo nos processos de memória, em que intervalos mais longos são mais vulneráveis (maior variabilidade) do que intervalos mais curtos para tarefas orientadas por processos de memória (Jones *et al.*, 2004) e que a interrupção dessas funções cognitivas promove uma subestimação temporal (Koch *et al.*, 2009a). Da mesma maneira, estudo envolvendo tarefas temporo-espaciais comparou o desempenho comportamental com o nível de vigilância dos indivíduos durante a execução da tarefa (Minkwitz *et al.*, 2012). Evidencia-se que baixos níveis de vigilância durante a tarefa implicam a redução da velocidade do relógio interno, que, por sua vez, provocam uma menor precisão na percepção temporal. Neste estudo, os indivíduos sob efeito da EMT a 1Hz nos circuitos neurais subestimaram menos o tempo e reduziram a variabilidade e isso demonstra um aumento dos recursos cognitivos para a demanda da tarefa. Desta forma, o relógio interno exerceu um processo de aceleração compensatória, que provocou um maior acúmulo de

pulsos, capacitando os sujeitos a melhorar suas estimativas (foram mais fidedignas ao intervalo real).

Portanto, os resultados comportamentais indicam que a EMTr inibitória promoveu mudanças na estimativa em diferentes intervalos de tempo, de maneira que os intervalos mais longos (4 e 9 segundos), que são processados cognitivamente (Lewis e Miall, 2006) foram menos subestimados, enquanto o intervalo de 1 segundo foi superestimado após a EMTr inibitória. Jones *et al.* (2004), observaram uma tendência a superestimação de intervalos curtos e subestimação de intervalos longos após EMTr a 20 Hz aplicada no córtex pré-frontal dorso lateral. Por outro lado, os achados do presente estudo apontam que a EMTr aplicada no córtex parietal promove o inverso. Além disso, a diferença observada na estimativa dos diferentes intervalos temporais indica que a EMTr atuou principalmente nos circuitos que controlam cognitivamente o tempo. Mais precisamente, os achados demonstram que o processamento de intervalos mais curtos (menores do que 1 segundo) respondeu de maneira distinta à EMTr, possivelmente pela maior demanda cognitiva exigida para a cronometragem de intervalos mais longos, enquanto o intervalo de 1 segundo exigiu menor demanda cognitiva (Koch *et al.*, 2009).

5.2 MODIFICAÇÕES ELETROFISIOLÓGICAS

5.2.1 Banda Beta

5.2.1.1 Região pré-frontal e frontal

Na inspeção da potência absoluta de beta, é possível observar modificações na atividade oscilatória na maioria das derivações da região frontal investigadas (Fp1, Fp2, F4 e Fz), exceto na derivação F3. Ao verificar o comportamento da região pré-frontal de cada hemisfério, evidenciam-se comportamentos distintos. Desse modo, ressalta-se que, em princípio, esta região não seria afetada primariamente pela EMT. Os achados, contudo, fundamentam a hipótese de a EMT afetar secundariamente outras regiões envolvidas no circuito neural (Bonato, Miniussi e Rossini, 2006). A potência absoluta da banda beta no córtex pré-frontal esquerdo diminuiu de forma mais expressiva no grupo 1Hz do que no grupo Shaw, o que reflete maior influência da EMTr inibitória sobre o comportamento do córtex pré-frontal esquerdo. Entretanto, no córtex pré-frontal direito, o grupo Shaw apresentou uma atenuação mais expressiva da potência absoluta da banda beta durante a execução da tarefa após a EMTr. Constata-se que, mesmo sob inibição, o padrão de

atividade neural do córtex pré-frontal direito não reduziu da maneira observada no grupo Shaw.

Esses achados podem ser explicados considerando que o primeiro contato com o estímulo promove aumento da excitação do relógio interno pela implantação de recursos de atenção para a informação processada (Pariyadath e Eagleman, 2007; Tse *et al.*, 2004). Em contrapartida, uma tarefa/estímulo já conhecida demanda menos recursos neurais para a sua execução (Henson e Hugg, 2003). Essa redução da resposta permite que o sistema poupe recursos e concentre a atenção em novos estímulos. Neste contexto, os achados para o grupo Shaw estão de acordo com tais conceitos, tendo em vista que a mesma tarefa e os mesmos intervalos temporais foram apresentados novamente após a neuroestimulação, o que promoveu menor emprego atencional para a execução da tarefa de estimativa ao limitar os recursos cognitivos.

Os resultados apresentados refletem a dominância exercida pela rede cortical fronto-parietal direita no estado de alerta à captação do estímulo (Shallice *et al.*, 2008), no controle e monitoramento da duração dos intervalos temporais, bem como no armazenamento destes intervalos na memória de referência (Oliveri *et al.*, 2009; Lewis e Miall, 2006; Lewis e Miall, 2003a; Jones *et al.*, 2004; Shallice *et al.*, 2008). Deste modo, a potência absoluta da banda beta reflete um indicador da atividade cortical em tarefas cognitivas, possibilitando analisar os estados de atenção e vigília (McLean, Arnell e Cote, 2012).

O fato de a potência absoluta da banda beta não ter reduzido de forma tão expressiva no grupo 1Hz indica que, mesmo sob os efeitos do processo inibitório, o córtex pré-frontal direito atuou no resgate da memória de referência das informações temporais da tarefa, recrutando neurônios pré-frontais para resgate de memória e desempenho da cronometragem de cada intervalo de tempo da tarefa. Isto foi observado em outros estudos, quando analisaram a atividade do córtex pré-frontal direito (Jones *et al.*, 2004). Em especial, em tarefas que exigiam recuperação da memória armazenada (Shallice *et al.*, 2008). Vallesi *et al.* (2007) observaram que a atuação da EMT no córtex pré-frontal direito reduz a atividade de monitoramento do intervalo de tempo. Contrapondo os achados destes autores com o do presente estudo, é possível estabelecer que a diferença deve-se ao fato de aplicarmos a inibição no córtex parietal, e não no córtex frontal, de forma que compensou a indireta inibição, com aumento de seus recursos cognitivos.

Nossos achados referentes à região frontal demonstram que a EMTr não alterou o comportamento da região frontal esquerda (F3). A redução da potência absoluta

da banda beta, observada no grupo 1Hz após a aplicação da EMTr na região frontal direita, pode ser explicada pela EMTr a 1Hz atuar e modular, especialmente, neurônios que são ativados por um processo cognitivo ou perceptivo (Cattaneo e Silvanto, 2008). Principalmente, ao considerar o domínio fronto-parietal direito no controle da percepção temporal (Lewis e Miall, 2006). Este fato também foi observado no estudo de Smith *et al.* (2003), que verificaram a atuação do córtex frontal direito em tarefas de percepção temporal, embora a faixa temporal utilizada tenha sido apenas em intervalos curtos, de 1 a 1,5 segundo, o que permite destacar a atuação dessa área no paradigma temporal. Os achados na região frontal medial (Fz) remetem à perspectiva de que a aplicação da EMTr a 1Hz provocou a redução da atividade oscilatória na potência absoluta da banda beta. Considerando a relação da banda beta e do córtex pré-frontal com manutenção do nível de vigilância e atenção (McLean, Arnell e Cote, 2012), os achados refletem menor monitoramento à passagem de tempo por menor engajamento dos circuitos frontais para a execução da tarefa.

5.2.1.2 Região Parietal

O resultados encontrados na região parietal esquerda apontam atenuação da atividade da banda beta após a EMTr nos dois grupos. Contudo, o grupo 1Hz exibiu maior redução da potência da banda beta, o que indica menor engajamento da rede neural parietal esquerda na execução da tarefa após a aplicação da EMTr. A potência absoluta da banda beta também apresentou redução na análise do grupo Shaw. Entretanto, ao considerar o efeito da EMTr na mudança da atividade da banda beta em cada grupo, constata-se maior possibilidade de o efeito da EMTr na redução oscilatória da banda beta no grupo 1Hz ser proveniente da EMTr. O comportamento do grupo Shaw não parece ter relação com a aplicação da EMTr Shaw. Isto é atribuído a uma redução do processo atencional pela familiaridade com a tarefa, em que o momento antes da EMTr demandou maior emprego atencional por ser o primeiro contato com o estímulo (Coull *et al.*, 2004).

A atividade da potência absoluta da banda beta na região parietal direita foi atenuada após a EMTr nos dois grupos. Entretanto, ao considerar as médias de oscilação da banda beta no momento após a aplicação EMTr, houve redução considerável no grupo 1Hz. O resultado do grupo 1Hz sugere modificação do nível de atenção à passagem do tempo devido à familiaridade com a tarefa (Pariyadath e Eagleman, 2007), reduzindo o engajamento em processos cognitivos que a tarefa demanda. Desse modo, a EMTr

inibitória potencializou essa atenuação ao reduzir o engajamento das redes neurais no processamento de tempo em decorrência da inibição aplicada no próprio córtex parietal (Koch *et al.*, 2007).

Experimentos em indivíduos com lesão no córtex parietal direito, observaram atuação da atividade desta região na percepção temporal devido aos pacientes apresentarem distorções temporais (Snyder e Chatterjee, 2004). Em especial, lesão no córtex parietal direito promove o desvio da percepção para uma subestimação temporal, ao reduzir a atenção na passagem de tempo (Danckert *et al.*, 2007). A redução da atenção na execução da tarefa torna lento o relógio interno, que reduz o número de pulsos acumulados, promovendo o subjetivo encurtamento de um intervalo de tempo. Desse modo, o achado para essa região demonstra que a atuação da EMTr produziu uma lesão "virtual" momentânea, pelo processo inibitório, nos circuitos parietais do hemisfério direito, o que reduziu os recursos do processamento temporal na execução da tarefa.

Adicionalmente, no córtex parietal na linha média (Pz), houve redução da potência absoluta da banda beta nos dois grupos. A redução, contudo, foi mais expressiva no grupo Shaw do que no grupo 1Hz. Observando cada grupo isoladamente, sugere-se que, pelo fato de os sujeitos realizarem a mesma tarefa antes e após a EMTr, houve redução da atenção temporal e espacial (recursos administrados pelo córtex parietal) (Oliveri *et al.*, 2009), o que explica a menor atividade de atividade da potência absoluta da banda beta constatada. O fato de a inibição provocar menor redução da potência absoluta da banda beta no grupo 1Hz remete-nos à hipótese de um fenômeno compensatório nos circuitos neurais em resposta à aplicação da EMTr a 1Hz, como uma tentativa de suprir a demanda exigida pela tarefa (Cattaneo e Silvanto, 2008; Oliveri *et al.*, 2009). Isto corrobora os achados do estudo envolvendo memória prospectiva e retrospectiva, o qual estabelece que as atividades de controle da atenção nos lobos parietais precedem atividade nos lobos frontais, o que demonstra que o controle da atenção voluntária não é iniciada apenas pelo córtex frontal (McFarland e Glisky, 2009).

5.2.2 Banda Alfa

O estudo observou as modificações eletrofisiológicas da potência absoluta da banda alfa durante a execução de tarefa de estimativa temporal após a intervenção neuromodulatória (EMTr). Cabe ressaltar que assumimos a extensão dos efeitos inibitórios da EMTr além do perímetro de aplicação (parietal) (Bonato, Miniussi e Rossini, 2006), de modo que modificou a atividade nas regiões parietal, frontal e pré-frontal. Isso reflete a

diferença significativa observada entre os grupos em todas as derivações de interesse do presente estudo. A tarefa selecionada envolve processos cognitivos e está relacionada com a banda alfa devido à sua relação com a cognição, atenção, percepção, memória de trabalho e memória de longo prazo. A discussão está direcionada para a atuação de alfa durante a tarefa, nos momentos antes e após a aplicação de EMTr.

5.2.2.1 Frontal e Pré-frontal

Os achados demonstram que, após a aplicação da EMTr, os dois grupos apresentaram redução da potência absoluta da banda alfa. Entretanto, os indivíduos do grupo 1Hz apresentaram maior redução na região pré-frontal esquerda, enquanto os sujeitos do grupo Shaw na região pré-frontal direita. Especificamente, destaca-se o papel dessa região na manutenção do monitoramento e armazenamento da informação temporal. Em especial, o córtex pré-frontal direito parece estar especialmente relacionado ao processamento cognitivo da percepção temporal (Lewis e Miall, 2006). Ao considerar o clássico conceito da banda alfa como inversamente proporcional à atividade cortical (Klimesch, 2012; Sauseng *et al.*, 2005), os achados demonstram o inverso do que seria esperado diante de uma inibição. O grupo 1Hz apresentou maior ativação em todas as derivações do córtex pré-frontal. Entretanto, o hemisfério esquerdo apresentou maior atividade após a EMTr em relação ao córtex pré-frontal direito. Nesta perspectiva, a EMTr inibitória demonstra maior efeito sobre o córtex pré-frontal direito, o que está de acordo com a hipótese de a EMTr concentrar sua atuação, principalmente, em redes neurais relacionadas a um processamento cognitivo da tarefa temporal (Jones *et al.*, 2004). Em especial, Koch *et al.* (2003) observaram que EMTr a 1Hz no córtex pré-frontal direito é capaz de alterar o desempenho em tarefas temporais, enquanto a inibição do córtex pré-frontal esquerdo não produz o mesmo efeito. Portanto, os achados reforçam a atuação especial do córtex pré-frontal direito na execução da tarefa de estimativa do tempo em intervalos temporais que exigem demanda cognitiva (Lewis e Miall, 2003a).

Ao observar as demais derivações e o comportamento dos grupos, verifica-se que o padrão de atividade apresentado no córtex frontal foi o mesmo apresentado no córtex pré-frontal, no qual o grupo 1Hz apresentou maior atenuação da potência absoluta da banda alfa após a EMTr quando comparado ao grupo controle. Comparando a atividade entre dos hemisférios no grupo 1Hz, evidencia-se uma redução da potência de alfa mais expressiva no córtex hemisfério esquerdo. Ao considerar que o córtex frontal está intimamente relacionado com processos de atenção e que a potência da banda alfa é

inversamente proporcional a atividade cortical (Sauseng *et al.*, 2005; Klimesch *et al.*, 2012), constata-se que a EMTr promoveu um aumento da atividade cortical nessas duas regiões, em especial no córtex frontal esquerdo. Destaca-se que a análise da interação observada na região frontal medial não apresentou diferença significativa para o grupo Shaw, o que reafirma a atuação da EMTr inibitória sobre os circuitos frontais e sobre o comportamento da potência absoluta da banda alfa. Os achados das regiões frontal e pré-frontal indicam que a EMTr promoveu comportamento diferenciado nas derivações em questão. Desta maneira, esses achados demonstram que a aplicação da EMTr alterou os circuitos que regulam recursos cognitivos para a captação e o armazenamento de memória dos intervalos de tempo (Buhusi e Meck, 2009b; Klimesch *et al.*, 2007) em decorrência da interrupção processos de controle cognitivo (Klimesch *et al.*, 2007; Jones *et al.*, 2004; Beudel *et al.*, 2009; Buschkuhl *et al.*, 2008; Jaeggi *et al.*, 2008).

5.2.2.2 Parietal

Ao verificar o comportamento da banda alfa no córtex parietal diante da inibição com a EMTr em cada grupo, constata-se que o grupo 1Hz apresentou uma redução mais expressiva da potência absoluta da banda alfa no córtex parietal esquerdo, e uma redução menos expressiva no córtex parietal direito após a aplicação da EMTr. Portanto, o comportamento da banda alfa no córtex parietal foi diferenciado entre os hemisférios após a EMTr a 1Hz. A literatura estabelece que a redução oscilatória da banda alfa reflete um estado de excitabilidade cortical, enquanto o aumento oscilatório de alfa indica redução ou baixa excitabilidade (Klimesch *et al.*, 2007). Nesta visão, autores consideram que a atividade da banda alfa na região parietal reflete um processamento ativo em tarefas cognitivas e atencionais (Palva e Palva, 2011).

Ressalta-se que a atividade da banda alfa indica maior recrutamento neural e aumento da carga de memória de trabalho e atenção (Sauseng *et al.*, 2005a). Além disso, o córtex parietal está envolvido com a atenção processamento da informação espacial e temporal (Vallesi, Binns e Shallice, 2008; Koch *et al.*, 2009; Klimesch *et al.*, 2007). Deste modo, a atividade da banda alfa associada à tarefa de estimativa do tempo promove o entendimento dos aspectos cognitivos, de atenção e memória relacionados com a percepção do tempo (Wittmann *et al.*, 2009). Com bases nesses conceitos, os achados sugerem que o córtex parietal direito demonstrou menor recrutamento neuronal para o controle de recursos cognitivos no desempenho da tarefa de estimativa. Este achado vai contra a literatura, que estabelece um domínio hemisférico à direita na rede fronto-parietal

para o processamento temporal cognitivo, no qual o córtex parietal direito é peça chave (Lewis e Miall, 2003a). Entretanto, destaca-se a capacidade da EMTr interromper o engajamento neural em processos cognitivos; mais precisamente, essa interrupção é dependente do estado de ativação neural no contexto da tarefa, portanto, a EMTr modula especialmente populações neurais mais recrutadas no processo cognitivo (Cattaneo e Silvanto, 2008). Portanto, sugere-se que este seja o fator que motivou o comportamento diferenciado entre os dois hemisférios na região parietal. Isto indica que o córtex parietal direito demonstrou menor recrutamento neuronal para o controle de recursos cognitivos no desempenho da tarefa de estimativa, enquanto o córtex parietal esquerdo assume maior recrutamento neuronal. Além disso, os resultados mostram uma redução significativa na potência absoluta da banda alfa durante a execução da tarefa após a EMTr somente no grupo 1Hz na região parietal na linha media. O que é compatível com maior recrutamento neuronal em resposta a EMTr.

A literatura não apresenta embasamento para a atividade da banda alfa na percepção temporal, contudo, tendo em vista a atuação dessas regiões corticais no processamento temporal cognitivo, os achados sugerem um recrutamento compensatório na população neural do córtex parietal para a manutenção dos recursos atencionais e de memória para estimar os intervalos de tempo da tarefa. Estes aspectos demonstram uma tentativa de restabelecer as conexões neuronais inibidas, por meio do aumento de vigilância e manutenção atencional para passagem de tempo, e de recursos de memória, haja vista que a atividade da banda alfa em regiões parieto-occipitais reflete o nível de vigilância na passagem do tempo, recuperação da memória (Klimesch *et al.*, 2005; Klimesch *et al.*, 2007) e pode influenciar a percepção temporal na tarefa de estimativa (Minkwitz *et al.*, 2012).

6 CONCLUSÃO

O estudo analisou o desempenho de indivíduos na realização de uma tarefa de estimativa do tempo, bem como a potência absoluta da banda alfa e beta na execução dessas tarefas após a aplicação de EMTr. Conclui-se que os intervalos temporais mais longos (acima de 1 segundo) são subestimados após a EMT a 1Hz, enquanto o intervalo de 1 segundo é superestimado. Em relação às modificações eletrofisiológicas na banda beta e alfa, conclui-se que a EMTr de baixa frequência aplicada no córtex parietal promove e possibilita observar as modificações corticais, do circuito fronto-parietal. Desta maneira, a aplicação da Estimulação Magnética Transcraniana no córtex parietal posterior altera a estimativa do tempo. Além disso, modifica a dinâmica funcional do circuito fronto-parietal. Desse modo, o estudo apresenta resultados que são de interesse para pesquisadores que investigam a estimativa do tempo e as modificações que as doenças neurológicas promovem na interpretação do intervalo de tempo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLMAN, M.J., MECK, W.H. (2012). Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain*. 135: 656–677.

BAKER, S.N. (2007). Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. *Curr Opin Neurobiol*. 17: 649-655.

BASILE, L.F.H., ANGHINAH, R., RIBEIRO, P., RAMOS, R., PIEDADE, R., BALLESTER, G., BRUNETTI, E.P. (2007). Interindividual variability in EEG correlates of attention and limits of functional mapping. *International Journal of Psychophysiology*. 65: 238–251.

BATTELLI, L., PASCUAL-LEONE, A., CAVANAGH, P. (2007). The ‘when’ pathway of the right parietal lobe. *TRENDS in Cognitive Sciences*. 11(5): 204-210.

BELYAVIN, A., WRIGHT, N.A., (1987). Changes in electrical activity of the brain with vigilance. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 66(2): 137–144.

BERGER, H. (1929). Uber das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr*. 87: 527– 570.

BENDIXEN, A., GRIMM, S., SCHROGER, E. (2006). The relation between onset, offset, and duration perception as examined by psychophysical data and event-related brain potentials. *Journal of Psychophysiology*. 40-51.

BERLIN, H.A., ROLLS, E.T. (2004). Time perception, impulsivity, emotionality, and personality in self-harming borderline personality disorder patients. *J. Personal. Disord*. 18: 358–378 .

BEUDEL, M., RENKEN, R., LEENDER, K.L., DE JONG, B.M. (2009). Cerebral representations of space and time. *NeuroImage*. 44: 1032–1040.

BLOCK, R. A., HANCOCK, P. A., & ZAKAY, D. (2010). How cognitive load affects duration judgments: A meta-analytic review. *Acta Psychologica*. 134: 330–343.

BONATO, C., MINIUSI, C., ROSSINI, P.M. (2006). Transcranial Magnetic Stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study. *Clinical neurophysiology*. 117: 1699–1707

BUETI, D., WALSH, V. (2009). The parietal cortex and the representation of time, space, number and other magnitudes. *Phil. Trans. R. Soc. B*. 364: 1831–1840.

BUHUSI, C.V., MECK, W.H. (2009a). Relative time sharing: new findings and an extension of the resource allocation model of temporal processing. *Phil Trans R Soc London*. 364: 1875–1885.

BUHUSI, C.V., MECK, W.H. (2009b). Relativity theory and time perception: single or multiple clocks? *PLoS ONE*. 4: 6268.

BUHUSI, C.V., MECK, W.H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci*. 6:755–765.

BUSCHKUEHL, M., JAEGGI, S. M., HUTCHISON, S., PERRIG-CHIELLO, P., DAPP, C. et al. (2008). Impact of working memory training on memory performance in old-old adults. *Psychol. Aging*. 23: 743–753.

CATTENEO, Z., SILVANTO, J. (2008). Time course of the state-dependent effect of transcranial magnetic stimulation in the TMS-adaptation paradigm. *Neuroscience Letters*. 443: 82–85.

CHOI, J., PARK, S.M., LEE, J. et al (2013). Resting-state beta and gamma activity in Internet addiction. *International Journal of Psychophysiology*. 89:328–333.

COOK, E.P., PACK, C.C. (2012). Parietal Cortex Signals Come Unstuck in Time. *LoS Biol* 10(10): e1001414.

COSLETT, H.B., SHENTON, J., DYER, T., WIENER, M. (2009). Cognitive timing: neuropsychology and anatomic basis. *Brain Res.* 1254: 38-48.

COULL, J.T, CHENG, R.K., MECK, W.H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology.* 36: 3–25.

COULL, J.T., VIDAL, F., NAZARIAN, B., MACAR, F. (2004). Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science.* 303: 1506–1508.

DANCKERT, J., FERBER, S., PUN, C., BRODERICK, C., STRIEMER, C., ROCK, S., STEWART, D. (2007). Neglected time: impaired temporal perception of multisecond intervals in unilateral neglect. *J Cogn. Neurosci.* 19(10): 1706–1720

DEIBER, M.P, MISSONNIER, P., BERTRAND, O., GOLD, G., FAZIO-COSTA, L., IBANEZ, V., GIANNAKOPOULOS, P. (2007). Distinction between perceptual and attentional processing in working memory tasks: a study of phase-locked and induced oscillatory brain dynamics. *J Cogn Neurosci.* 19:158-172.

DELORME, A., MAKEIG, S., (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods.* 134: 9–21.

DI LAZZARO, V., DILEONE, M., PILATO, F., CAPONE, F., MUSUMECI, G. et al. (2011). Modulation of motor cortex 620 neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different 621 protocols of stimulation. *J. Neurophysiol.* 105: 2150–215.

DONNER, T.H., SIEGEL, M., OOSTENVELD, R., FRIES, P., BAUER, M., ENGEL, A.K. (2007). Population activity in the human dorsal pathway predicts the accuracy of visual motion detection. *J Neurophysiol.* 98: 345-359.

DOUMAS, M., PRAAMSTRA, P., WING, A.M. (2005). Low frequency rTMS effects on sensorimotor synchronization *Exp Brain Res.* 167: 238–245.

DROIT-VOLET, S., GIL, S. (2009). The time–emotion paradox. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 364: 1943–1953.

DROIT-VOLET, S., MECK, W.H. (2007). How emotions colour our perception of time. *TRENDS in Cognitive Sciences.* 11(12): 504–513.

EINSTEIN, A. (1936). Physics and reality. *Journal of the Franklin Institute.* 221(3): 349–382.

ENGEL, A.K., FRIES, P. (2010). Beta-band oscillations—signalling the status quo?. *current Opinion in Neurobiology.* 20:156–165.

FAN, J., MCCANDLISS, B.D., FOSSELLA, J., FLOMBAUM, JI., POSNER, M.I. (2005) The activation of attentional networks. *NeuroImage.* 26: 471–479.

FRIES, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn. Sci.* 9: 474–480.

GEVINS, A., SMITH, M.E., MCEVOY, L., YU, D. (1997). High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb. Cortex.* 7: 374–385.

GOLA, M., MAGNUSKI, M., SZUMSKA, I., WRÓBEL, A. (2013). EEG beta band activity is related to attention and attentional deficits in the visual performance of elderly subjects. *International Journal of Psychophysiology.* 89: 334–341.

GIBBON, J., CHURCH, R.M., MECK, W.H. (1984). Scalar timing in memory. *Ann NY Acad Sci.* 423: 52–77.

GIBBON, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review.* 84(3): 279–325.

GRONDIN, S. (2010). Timing and time perception: a review of recent behavioural and neuroscience findings and theoretical directions. *Atten Percept Psychophys.* 72: 561–82.

GROSS, J., SCHMITZ, F., SCHNITZLER, I., KESSLER, K., SHAPIRO, K., HOMMEL, B., SCHNITZLER, A., (2004). Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 10: 13050–13055.

HAEGENS, S., HANDEL., B.F., JENSEN, O. (2011). Top-Down Controlled Alpha Band Activity in Somatosensory Areas Determines Behavioral Performance in a Discrimination Task. *The Journal of Neuroscience.* 31(14): 5197–5204.

HANDEL, B.F., HAARMEIER, T., JENSEN, O. (2011). Alpha oscillations correlate with the successful inhibition of unattended stimuli. *J. Cogn. Neurosci.* 23: 2494–2502.

HENSON, R.N.A., RUGG, M.D. (2003). Neural response suppression, haemodynamic repetition effects, and behavioural priming. *Neuropsychologia* 41: 263–270.

HINTON, S.C., MECH.W.H. (2004). Frontal–striatal circuitry activated by human peak-interval timing in the supra-seconds range. *Cognitive Brain Research* 21: 171– 182.

HOOGENDAM, J.M., RAMAKERS, G.M.J., DI LAZZARO, V. (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul.* 3: 95–118.

ILMONIEMI, R.J., KICIC, D. (2009) Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr.* 22(4): 233-48.

IVRY, R.B., SCHLERF, J.E. (2008). Dedicated and intrinsic models of time perception. *Trends Cogn Sci.* 12(7): 273-80.

IVRY, R.B., SPENCER, R. M., ZELAZNIK, H.N. & DIEDRICHSEN, J. (2002). The cerebellum and event timing. *Ann. NY Acad. Sci.* 978: 302–317.

IVRY, R.B., SPENCER, R.M. (2004). The neural representation of time. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14: 225–232.

JAEGGI, S.M., BUSCHKUEHL, M., JONIDES, J., PERRIG, W.J. (2008). Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105: 6829–6833.

JASPER, H.H. (1958). The ten-twenty electrode placement system of International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 10: 371–375.

JECH, R., DUŠEK, P., WACKERMANN, J., VYMAZAL, J., (2005). Cumulative blood oxygenation-level-dependent signal changes support the 'time accumulator' hypothesis. *NeuroReport.* 16: 1467–1471.

JONES, C.R.G., ROSENKRANS, K., ROTHWELL, J.C., JAHANSHAKI, M. (2004). The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in time reproduction: an investigation with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* 158: 366–372.

JURKIEWICZ, M.T., GAETZ, W.C., BOSTAN, A.C., CHEYNE, D. (2006). Post-movement beta rebound is generated in motor cortex: Evidence from neuromagnetic recordings. *NeuroImage.* 32:1281–1289.

KAMIŃSKI, J., BRZEZICKA, A., GOLA, M., WRÓBEL, A. (2012). β band oscillations engagement in human alertness process. *Int J Psychophysiol.* 85(1): 125-8.

KANDEL, E., SCHWARTZ, S., JESSEL, T. Principles of Neuroscience. 4. ed. McGraw-Hill: New York, 2000.

KLIMESCH, W., DOPPELMAYR, M., SCHWAIGER, J., AUINGER, P., WINKLER, T. (1999). 'Paradoxical' alpha synchronization in a memory task. *Cogn. Brain Res.* 7: 493–501 .

KLIMESCH, W., SAUSENG, P., HANSLMAYR, S. (2007). EEG alpha oscillations: The inhibition–timing hypothesis. *Brain Research reviews.* 53: 63-88.

KLIMESCH, W. (2012). Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences.* 16(12): 606-17.

KLIMESCH, W. (2011). Evoked alpha and early access to the knowledge system: the P1 inhibition timing hypothesis. *Brain Res.* 1408: 52–71.

KOCH G, OLIVERI M, TORRIERO S, CALTAGIRONE C (2003) Underestimation of time perception after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 60:1844–1846

KOCH, G., OLIVERI, M., CALTAGIRONE, G. (2009a) Neural networks engaged in milliseconds and seconds time processing: evidence from transcranial magnetic stimulation and patients with cortical or subcortical dysfunction. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 364: 1907-1918.

KOCH, G., OLIVERI, M., TORRIERO, S., SALERMO, S., LO GERFO, E. (2007). Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Exp Brain Res.* 179: 291–299.

KOCH, G., RUGE, D., CHEERAN, B., FERNANDEZ DEL OLMO, M. et al. (2009b). TMS activation of interhemispheric pathways between the posterior parietal cortex and the contralateral motor cortex. *Physiol.* 587(17): 4281–4292.

KRAUSE, V., BASHIR, S., POLLOK, B., CAIPA, A. et al (2012). 1 Hz rTMS of the left posterior parietal cortex (PPC) modifies sensorimotor timing. *Neuropsychologia.* 50: 3729–3735.

LAUFS, H., HOLT, J. L., ELFONT, R., KRAMS, M., PAUL, J. S., KRAKOW, K., et al. (2006). Where the BOLD signal goes when alpha EEG leaves. *NeuroImage*. 31: 1408–1418.

LEE, K.H., EGLESTON, P.N., BROWN, W.H., GREGORY, A.N., BARKER, A.T., WOODRUFF, P.W. (2007). The role of the cerebellum in subsecond time perception: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Cogn. Neurosci.* 19: 147–157.

LEJEUNE, H., WEARDEN, J.H. (2009). Vierordt's The Experimental Study of the Time Sense (1868) and its legacy. *Eur J Cogn Psychol.* 21: 941–60.

LEWIS, P.A., MIALL, R.C. (2003). Brain activation patterns during measurement of sub- and supra-second intervals. *Neuropsychologia*. 41: 1583–1592.

LEWIS, P.A., MIALL, R.C. (2003b). Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Neurobiology*. 13: 250–255.

LEWIS, P.A., MIALL, R.C. (2006). Remembering the time: a continuous clock. *TRENDS in Cognitive Sciences*. 10(9): 401-406.

LIVERSEY, A.C., WALL, M.B., SMITH, A.T. (2007). Time perception: Manipulation of task difficulty dissociates clock functions from other cognitive demands. *Neuropsychologia*. 45: 321–331.

LUSTIG, C., MECK, W.H. (2011). Modality differences in timing and temporal memory throughout the lifespan. *Brain Cogn.* 77(2): 298-303.

MACDONALD, C.J., MECK, W.H. (2004). Systems-level integration of interval timing and reaction time. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 28: 747–769.

MALAPANI, C., DUBOIS, B., RANCUREL, G., GIBBON, J. (1998). Cerebellar dysfunctions of temporal processing in the seconds range in humans. *Neuroreport*. 9: 3907–3912.

MANGELS, J.A., IVRY, R.B., SHIMIZU, N. (1998). Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Brain Res Cogn Brain Res.* 7: 15–39.

MATTAY, V. S., TESSITORE, A., CALLICOTT, J. H., BERTOLINO, A., GOLDBERG, T. E., CHASE, T. N., HYDE, T. M. & WEINBERGER, D. R. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 51: 156–164.

MATELL, M.S., MECK, W.H. (2004). Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Cognitive Brain Research.* 21: 139–170.

MATTHEWS, W.J., MECK, W.H. (2014). Time perception: the bad news and the good. *WIREs Cogn Sci.* 5: 429–446.

MAUK, M.D., BUONOMANO, D.V. (2004). The neural basis of temporal processing. *Annu. Rev. Neurosci.* 27:307–40.

MCFARLAND, C., GLISKY, E.L. (2009). Frontal lobe involvement in a task of time-based prospective memory. *Neuropsychologia.* 47: 1660–1669.

MCLEAN, M.H., ARNELL, K.M., COTE, K.A. (2012). Resting EEG in alpha and beta bands predicts individual differences in attentional blink magnitude. *Brain and Cognition.* 78: 218–229.

MERCHANT, H., ZARCO, W., PRADO, L. (2004). Do We Have a Common Mechanism for Measuring Time in the Hundreds of Millisecond Range? Evidence From Multiple-Interval Timing Tasks. *J Neurophysiol.* 99: 939–949.

MINKWITZ, J., TRENNER, M.U. SANDER, C. et al (2012). Time perception at different EEG-vigilance levels. *Behavioral and Brain Functions,* 8:50.

MINIUSSI, C., THUT. (2008). Combining TMS and EEG Offers New Prospects in Cognitive Neuroscience. *Brain Topogr.* 22:249–256.

MORILLON, B., KELL., C.A., GIRAUD, A. (2009). Three Stages and Four Neural Systems in Time Estimation. *The Journal of Neuroscienc.*, 29(47): 14803–1411.

NEUPER, C., PFURTSCHELLER, G. (2001) Evidence for distinct beta resonance frequencies in human EEG related to specific sensorimotor cortical areas. *ClinNeurophysiol.* 112(11): 2084-97.

OLIVERI, M., TORRIERO, S., KOCH, G., SALERNO, S., PETROSINI, L., CALTAGIRONE, C. (2007). The role of transcranial magnetic stimulation in the study of cerebellar cognitive function. *Cerebellum.* 6: 95–101.

OLIVERI, M., VICARIO, C.M., SALERNO, S., KOCH, G. et al (2008). Perceiving numbers alters time perception. *Neuroscience Letters* 438: 308–311.

OLIVERI, M., KOCH, G., SALERNO, S., TORRIERO, S., LO GERFO, E., CALTAGIONE, C. (2009). Representation of time intervals in the right posterior parietal cortex: Implications for a mental time line. *NeuroImage.* 46: 1173–1179.

PALVA, S., PALVA, M. (2011). Functional roles of alpha-band phase synchronization in local and large-scale cortical networks. *Front Psychol.* 2(204): 1-15.

PALVA, J. M., PALVA, S. e KAILA, K. (2005a). Phase synchrony among neuronal oscillations in the human cortex. *J. Neurosci.* 25: 3962–3972.

PAIYADATH, V., EAGLEMAN, D. (2007). The Effect of Predictability on Subjective Duration. The Effect of Predictability on Subjective Duration. *PLoS ONE.* 2(11): e1264.

PASTOR, M.A., DAY, B.L., MACALUSO, E., FRISTON, K.J., FRACKOWIAK, R.S. (2004). The functional neuroanatomy of temporal discrimination. *J Neurosci.* 4: 2585–2591.

PERBAL, S., DEWEER, B., PILLON, B., VIDAILHET, M., DUBOIS, B., POUTHAS, V. (2005) Effects of internal clock and memory disorders on duration reproductions and duration productions in patients with Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 58: 35–48.

PICTON, T.W., STUSS, D.T., SHALLICE, T., ALEXANDER, M.P., GILLINGHAM, S. (2006). Keeping time: Effects of focal frontal lesions. *Neuropsychologia.* 44: 1195–1209.

PRAAMSTRA, P., KOURTIS, D., KWOK, H.F., OOSTENVELD, R. (2006). Neurophysiology of Implicit Timing in Serial Choice Reaction-Time Performance. *The Journal of Neuroscience.* 26(20):5448 –5455.

PFURTSCHELLER, G. (2006). The cortical activation model (CAM). *Brain Research.* Vol. 159: 19–27.

PFURTSCHELLER, G., LOPES DA SILVA, F.H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology.* 110: 1842-1857.

PFURTSCHELLER, G., NEUPER, C., BRUNNER, C., LOPES DA SILVA, F.H., (2005). Beta rebound after different types of motor imagery in man. *Neurosci. Lett.* 378: 156–159.

RAMMSAYER, T. H. (1997). Are there dissociable roles of the mesostriatal and mesolimbocortical dopamine systems on temporal information processing in humans? *Neuropsychobiology.* 35: 36–45.

ROMEI, V. GROSS, J., THUT, G. (2010). On the role of prestimulus alpha rhythms over occipito-parietal areas in visual input regulation: correlation or causation? *J. Neurosci.* 30: 8692–8697 .

ROSSI, S., HALLET, M., ROSSINI, P.M., PASCUAL-LEONE, THE SAFETY OF TMS CONSENSUS GROUP (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology.* 120: 2008–2039.

ROSSINI, P.M, ROSSI, S. (2007). Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 106:180–194.

ROTH, Y., AMIR, A., LEVKOVITZ, Y., ZANGEN, A. (2007). Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure 8 and deep h-coils. *J Clin Neurophysiol.* 24: 31–8.

SADAGHIANI, S., SCHEERINGA, R., LEHONGRE, K., MORILLON, B., GIRAUD, A. L., AND KLEINSCHMIDT, A. (2010). Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 30: 10243–10250.

SALLARD, E., TALLET, J., THUT, G., DEIBER, M., BARRAL, J. (2014). Post-switching beta synchronization reveals concomitant sensory reafferences and active inhibition processes. *Behavioural Brain Research.* 271:365–373.

SAUSENG, P., KLIMESCH W., DOPPELMAYR, M., PECHERSTORFER, T., FREUNBERGER, R., HANSLMAYR, S. (2005a). EEG Alpha synchronization and functional coupling during top-down processing in a working memory task. *Human Brain Mapping.* 26: 148-155.

SAUSENG, P., KLIMESCH W., HEISE K.F., GRUBER, W.R., HOLZ, E. et al. (2009). Brain oscillatory substrates of visual short term memory capacity. *Curr. Biol.* 19: 1846–1852.

- SAUSENG, P., KLIMESCH W., SCHABUS, M., DOPPELMAYR. (2005b). Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. *International Journal of Psychophysiology*. 57: 97 – 103.
- SHALLICE, T., STUSS, D.T., ALEXANDER, M.P., PICTON, T.W., DERKZEN, D. (2008). The multiple dimensions of sustained attention. *Cortex*. 44(20): 794-805.
- SIEGEL, M., DONNER, T.H., OOSTENVELD, R., FRIES, P., ENGEL, A.K. (2008). Neuronal synchronization along the dorsal visual pathway reflects the focus of spatial attention. *Neuron*. 60: 709-719.
- SILVANTO, J., MUGGLETON, N.G. (2008). Testing the validity of the TMS state-dependency approach: Targeting functionally distinct motion-selective neural populations in visual areas V1/V2 and V5/MT+. *NeuroImage*. 40: 1841–1848.
- SMITH, A., TAYLOR, E., LIDZBA, K., & RUBIA, K. (2003). A right hemispheric frontocerebellar network for time discrimination of several hundreds of milliseconds. *Neuroimage*. 20(1): 344–350.
- SNYDER, J.J., CHATTERJEE, A., (2004). Spatial-temporal anisometries following right parietal damage. *Neuropsychologia*. 42(12): 1703–1708.
- SOLOWIJ, N. et al. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *J. Am. Med. Assoc.* 287: 1123–1131.
- STEVENS, M.C., KIEHL, K.A., PEARLSON, G., CALHOUN, V.D., (2007). Functional neural circuits for mental timekeeping. *Hum. Brain Mapp.* 28: 394–408.
- SZURHAJ, W., BOURRIEZ, J.L., KAHANE, P., CHAUVEL, P., MAUGUIÈRE, F., DERAMBURE, P. (2005). Intracerebral study of gamma rhythm reactivity in the sensorimotor cortex. *Eur J Neurosci*. 21(5):1223-35.

TAYLOR, P.C.J., WALSH, V., EIMER, M. (2008). Combining TMS and EEG to study cognitive function and cortico–cortico interactions. *Behavioural Brain Research*. 191: 141–147.

TEIXEIRA, S., MACHADO., PAES, F. et al. (2013). Time Perception Distortion in Neuropsychiatric and Neurological Disorders. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 12: 000-000.

THUT,G., PASCUAL-LEONE, A. (2010). Integrating TMS with EEG: How and What For? *Brain Topogr*. 22: 215–218.

TSE, P.U., INTRILIGATOR, J., RIVEST, J., CAVANAGH, P. (2004). Attention and the subjective expansion of time. *Perception & psychophysics*. 66: 1171–1189.

VALESSI, A., SHALLICE, T., WALSH, V. (2007). Role of the Prefrontal Cortex in the Foreperiod Effect: TMS Evidence for Dual Mechanisms in Temporal Preparation. *Cerebral Corte.*;17: 466--474.

WITTMANN, M. (2009) The inner experience of time. *Phil. Trans. R. Soc. B* 364: 1955–1967.

WITTMANN, M.M., PAULUS, M.P. (2007). Decision making, impulsivity and time perception. *TRENDS in Cognitive Sciences*. 12(1): 7–12.

WOŹNIAK-KWAŚNIEWSKA, A., SZEKELY, D., AUSSEDAT, P., BOUGEROL,T., DAVID, O. (2013). Changes of oscillatory brain activity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in healthy subjects. *Neuroimage*. 88: 91-99.

YIN, H.H. (2014). Action, time and the basal ganglia. *Phil. Trans. R. Soc. B*. 369(1637): 20120473.

ZAKAY, D., Block, R.A. (1997). Temporal cognition. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 6: 12–16.

ZARCO, W., MERCHANT, H., PRADO, L., MENDEZ, J.C. (2009). Subsecond timing in primates: comparison of interval production between human subjects and rhesus monkeys. *J Neurophysiol.* 102: 3191–202.

ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Fernanda Manaia Gonçalves Chaves, responsável pela pesquisa intitulada: Mecanismos da percepção temporal na modulação cortical em indivíduos submetidos à estimulação magnética transcraniana (EMT), convido você para participar como voluntário (a) do estudo cujo objetivo é investigar os circuitos cerebrais envolvidos na tarefa de percepção do tempo através de eletroencefalograma (EEG), antes e após a aplicação da EMT. **Detalhamento da técnica:** O EEG é um exame seguro, indolor e não invasivo, no qual eletrodos são devidamente colocados sobre a superfície da cabeça para registrar a atividade cerebral. Já a EMT é um método seguro, indolor e não-invasivo de estimulação ou inibição de áreas do cérebro. Nesta pesquisa será aplicada a estimulação de forma repetitiva, tornando-se possível verificar seus efeitos sobre uma determinada área do cérebro. **Procedimentos:** Os procedimentos deste projeto serão realizados em etapas. A primeira consiste na realização de EEG em repouso por 3 minutos. A segunda consiste na execução de 4 tarefas de percepção do tempo com EEG sendo registrado simultaneamente. Cada tarefa possui 2 blocos de 15 estímulos visuais que devem ser respondidos segundo instruções prévias. A duração média de cada bloco da tarefa é de, aproximadamente, 3 minutos. Na terceira etapa há novamente o EEG em repouso. Na quarta etapa o voluntário é submetido à EMT pelo período de 15 minutos. Após a EMT, as três primeiras etapas são novamente realizadas. A última etapa consiste na submissão a mais um repouso de 3 minutos com olhos abertos. **Riscos e benefícios:** A sua participação no projeto não trará benefício físico ou financeiro direto. Entretanto, proporciona o benefício indireto de contribuir para avanços científicos e acadêmicos. De modo geral, a EMT é um procedimento seguro e mínimos riscos são oferecidos. Em algumas circunstâncias, pode causar dor de cabeça ou desconforto que costumam aliviar com massagem local ou com um analgésico suave. Pode haver desconforto pelo ruído da EMT e para isto, serão oferecidos protetores auriculares. Tais condições raramente persistem por algum tempo além do período da coleta de dados e podem ser evitados nas situações perguntadas no questionário de segurança. Não existem efeitos colaterais tardios ou danos permanentes relacionados ao uso dessa técnica nos parâmetros e condições do presente estudo. **Liberdade para interromper a participação:** Todas as informações coletadas nesse estudo são confidenciais e seu nome não será divulgado em momento algum. Toda e qualquer informação será utilizada somente para fins acadêmicos/científicos. A qualquer momento você poderá interromper sua participação no estudo, sem penalização alguma. Se assim desejar, a responsável pelo estudo irá fornecer os resultados da sua participação em uma oportunidade futura. **Declaração de Consentimento:** Declaro ser maior de 18 anos e estar ciente das condições e objetivos do estudo. Desejo participar do estudo por livre vontade.

Participante:

Contato:

Médico responsável pelo estudo: Antonio Egídio Nardi

Contato: (21) 99834099

Responsável pelo estudo: Fernanda Manaia/Pedro Ribeiro

Contato: (21) 81562151

Assinatura do participante

Assinatura do médico responsável pelo estudo

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 2013.

Comitê de ética e Pesquisa: (21)3873-5510/ E-mail: comite.etica@ipub.ufrj.br
Instituto de Psiquiatria – IPUB/UFRJ. Av. Vencelau Brás, 7-Fundos. CEP:22290-140.
Telefones: (21)3873-5528/4042-4948/9324-4443

ANEXO II - SCREENING PARA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

Nome: _____ Data de Nasc: ____________

Endereço: _____

Telefone: _____ Celular: _____ E-mail: _____

(1) Você tem epilepsia ou já teve uma convulsão ou crise? R: _____

(2) Você já teve um desmaio ou síncope? Se sim, descreva em que ocasião (ões)?

R: _____

(3) Você já sofreu um trauma na cabeça que foi diagnosticado como uma concussão ou que tenha sido associado com a perda de consciência? R: _____

(4) Você tem algum problema de audição ou zumbido nos ouvidos? R: _____

(5) Você tem implante coclear? R: _____

(6) Você está grávida ou há alguma chance de que você pode estar? R: _____

(7) Você tem metal no cérebro, crânio ou em outras partes do seu corpo (por exemplo, lascas, fragmentos, etc.)? Em caso afirmativo, especificar o tipo de metal.

R: _____

(8) Você tem um estimulador implantado (por exemplo, estimulação cerebral profunda, estimulação nervosa vagal peridural/subdural)? R: _____

(9) Você tem marca-passo cardíaco? R: _____

(10) Você tem um dispositivo de infusão de medicamento? R: _____

(11) Você está tomando algum medicamento? (Listar) R: _____

(12) Alguma vez você recebeu aplicação de EMT? Em caso afirmativo, houve algum problema? R: _____

(13) Você já foi submetido a um exame de ressonância magnética antes? Em caso afirmativo, houve algum problema. R: _____

Médico Responsável: Antonio Egídio Nardi

Assinatura do participante

Assinatura do médico

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 2013.