



UFRJ

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – UFRJ

**ALTERAÇÕES DA COERÊNCIA EM BETA EM UMA
TAREFA DO MOVIMENTO SACÁDICO EM PACIENTES
BIPOLARES**

WASHINGTON ADOLFO BATISTA

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 grau de Mestre em Saúde Mental.

Orientador: Prof^ª Dr^ª Bruna Brandão Velasques

Rio de Janeiro

Agosto / 2015



UFRJ

**INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – UFRJ

**ALTERAÇÕES DA COERÊNCIA EM BETA EM UMA TAREFA DO
MOVIMENTO SACÁDICO EM PACIENTES BIPOLARES**

Washington Adolfo Batista

Dissertação 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 grau de Mestre em Saúde Mental.

Aprovada por:

Presidente, Prof^a. Bruna Brandão Velasques – Doutora em Saúde Mental

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

Prof. Flávio Roberto de Carvalho Santos – Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente.

Rio de Janeiro

Agosto / 2015

(inserir a ficha gerada no sistema)

BATISTA, WASHINGTON ADOLFO

Alterações da coerência em Beta em uma tarefa do movimento sacádico em pacientes bipolares.

Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Psiquiatria, 2015.

XIII, 95p.

Bibliografia, p. 80-92

Orientador: Prof^a Dr^a Bruna Brandão Velasques

Dissertação de Mestrado

Universidade Federal do Rio de Janeiro, IPUB.

1. Transtorno Bipolar
2. Banda de frequência Beta
3. Movimento Sacádico
4. Atenção

I. Alterações da coerência em Beta em uma tarefa do movimento sacádico em pacientes bipolares.

II. Dissertação de Mestrado

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha esposa, Adriana e ao meu filho, Eduardo, pois sei que foram e ainda são fundamentais na minha carreira como motivadores para as atividades que exerço. Peço desculpas pela minha ausência em determinados momentos, mas foi necessário que assim se fizesse para chegar até aonde cheguei e até aonde pretendo ir. Acredito fielmente que sem uma base familiar sólida não se pode chegar a nenhum lugar tendo em vista que os valores se perdem pelo caminho trilhado.

Dedico também este trabalho ao meu pai (in memoriam), pois pelos seus ensinamentos de bom nordestino pude compreender o que é dedicação e responsabilidade para com o que se assume, principalmente se sua palavra for empregada como garantia.

AGRADECIMENTOS

A Deus, acima de tudo, pois foi Ele quem me proporcionou ter tudo o que tenho hoje na minha vida e, mesmo quando nos momentos mais difíceis achava que tinha me abandonado, Ele sempre me mostrou a direção correta a ser tomada e fez cumprir a sua promessa:

Ninguém te poderá resistir todos os dias de sua vida; como fui com Moisés, assim serei contigo; não te deixarei nem te desampararei (JOSUÉ, 1:5).

A todos do laboratório que contribuíram todos estes anos para que esse projeto pudesse ser concretizado. Em especial aos amigos: Claudia, Juliana, Farmy, Silmar, Tanaka, Carol, Fernanda, Aline, Suzete, Mariana, Danielle e tantos outros que por mais breve que fosse dedicaram seu tempo para me ajudar nos afazeres de forma direta ou indireta.

A Olga por ter dedicado o seu precioso tempo em me ajudar na árdua missão de captar os dados dos sujeitos, independente de hora e dia (e garanto que foram muitos), fazendo deste momento não só um momento de aprendizagem, mas um espaço de reflexão de coisas da vida. Garanto que durante estes momentos de captação de dados aprendi não só sobre o experimento, mas sobre a vida como um todo pelas conversas nos intervalos da tarefa.

Ao Pedro pelas conversas que geralmente tínhamos e que me faziam enxergar o que é a pesquisa pelo olhar de quem já está atuando um bom tempo na área.

A minha orientadora Bruna Velasques, que em todo esse tempo nunca deixou de me apoiar e acreditar no meu potencial, mesmo quando passei por problemas pessoais que me fizeram estar um pouco ausente da pesquisa tive o seu apoio e compreensão.

Acredito que a relação entre orientador e orientando seja parecida em alguns aspectos com a relação “mãe-filho”, como no meu caso. Sendo assim, agradeço não só pelas vezes que fui reconhecido quando fiz algo positivo, como também agradeço pelas vezes que recebi os “puxões de orelha”, pois eles me fizeram e ainda fazem amadurecer para o mundo da pesquisa. É por isso que agradeço realmente pela oportunidade que me foi dada.

RESUMO

ALTERAÇÕES DA COERÊNCIA EM BETA EM UMA TAREFA DO MOVIMENTO SACÁDICO EM PACIENTES BIPOLARES

WASHINGTON ADOLFO BATISTA

Orientador: Prof^a Dr^a Bruna Brandão Velasques

OBJETIVO: O presente estudo buscou investigar as alterações nos padrões de correlação inter-hemisférica (i.e. coerência) na banda de frequência beta em uma tarefa prossacádica envolvendo duas condições (i.e. fixa e aleatória) em pacientes nas três fases do Transtorno Bipolar (i.e, depressão, mania e eutimia). Além disto, analisar em uma tarefa de atenção sacádica, dois momentos: pré e pós. **HIPÓTESE:** Os valores de coerência na banda de frequência beta serão alterados pela tarefa de atenção sacádica, produzindo padrões diferentes de comunicação entre áreas corticais em cada subgrupo de pacientes com transtorno bipolar. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Participaram 22 pacientes bipolares destros com idade entre 25 e 40 anos (Média: 33,6; dp: $\pm 7,06$), sendo 07 pacientes em fase depressiva, 09 em fase de eutimia e 06 em fase de mania. Os pacientes foram diagnosticados de acordo com os critérios exigidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV). A tarefa envolveu o acompanhamento visual de estímulos apresentados em uma barra de LEDs (Diodos Emissores de Luz). Realizamos uma ANOVA *three-way* para comparar os fatores grupo (depressivos, eutímicos e maníacos) e momento (pré e pós tarefa) para cada par de eletrodo separadamente. Quando necessário, realizamos a análise *post-hoc Scheffe*. **RESULTADOS:** Os resultados demonstraram diferentes padrões de acordo com a região observada: (i) Frontal - um efeito principal para grupo em F3/F4, um efeito

principal para grupo e tarefa em F7/F3, uma interação para grupo e tarefa em F4/F7, F4/F8; (ii) Fronto-temporal – um efeito principal para grupo e tarefa em F3/T3, uma interação entre grupo e tarefa para F4/T4; (iii) Parietal – um efeito principal para grupo e tarefa em P3/P4; (iv) Occipital – um efeito principal para grupo em O1/O2; (v) Parieto-occipital – um efeito principal para grupo em P3/O1 e Pz/Oz. **DISCUSSÃO.** Neste contexto, nossos resultados apontam para um envolvimento das áreas abordadas no estudo e estão de acordo com os achados da literatura que demonstram que as áreas estudadas participam da modulação da atenção visual e da execução e controle do movimento sacádico dos olhos.

Palavras-Chave: Transtorno Bipolar; Banda de frequência Beta; Movimento Sacádico; Atenção.

ABSTRACT

CHANGE OF CONSISTENCY IN BETA IN A MOTION TASK saccades in patients BIPOLAR.

WASHINGTON ADOLFO BATISTA

Orientador: Prof^a. Dr^a. Bruna Brandão Velasques

OBJECTIVE: This study aimed to investigate the changes in the patterns of inter-hemispheric correlation (ie consistency) in the beta frequency band in a saccadic task involving two conditions (ie fixed and random) in patients in the three phases of bipolar disorder (ie depression, mania and euthymia). In addition, analyze in a saccadic task of attention, two moments: before and after. **EVENT:** The consistency of values in the beta frequency band will be changed by the saccadic attention task, producing different patterns of communication between cortical areas in each subgroup of patients with bipolar disorder. **MATERIALS AND METHODS:** 22 handed bipolar patients aged between 25 and 40 years (average: 33.6; SD: ± 7.06), and 07 patients in depressive phase, 09 in euthymia phase and 06 a manic phase. The patients were diagnosed according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). The task involved the visual monitoring of stimuli presented in a bar LEDs (Light Emitting Diodes). We conducted a three-way ANOVA to compare the factors group (depressive, manic and euthymic) and time (pre and post task) for each pair of electrodes separately. When necessary, we conducted a post-hoc analysis Scheffe. **RESULTS:** The results show different patterns according to the observed area (i) Front - a main effect for group F3 and F4, a main effect for task group, and F7 and F3 for group interaction and task F4 F7, F8; (Ii) Frontotemporal - a main effect for group and task in F3 and T3, an interaction between group and task for F4 and T4; (Iii) Parietal - a main

effect for group and task P3 and P4; (Iv) Occipital - a main effect for group O1 and O2; (V) parietal-occipital - a main effect for group P3-O1 and Pz-Oz. DISCUSSION. In this context, our results point to an involvement of the areas addressed in the study and are consistent with published findings showing that the studied areas participate in the modulation of visual attention and the implementation and control of saccadic eye movement.

Keywords: Bipolar Disorder; Beta frequency band; Saccadic movement; Heads up.

Rio de Janeiro

Agosto / 2015

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I – Escala de impressão clínica global – Versão bipolar (CGI-BP)

ANEXO II – Questionário de identificação do sujeito

ANEXO III - Termo de consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE SIGLAS

CGI-BP – Escala de impressão clínica global – versão bipolar

dp – Desvio padrão

DSM-IV – Manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais

EEG – Eletroencefalograma

EEGq – Eletroencefalografia quantitativa

EOG - Eletro-oculograma

ERPs - Potenciais Relacionados a Eventos

hEOG - Movimentos oculares horizontais

ICA - Análise dos componentes independentes

LEDs – Diodos emissores de luz

TB - Transtorno Bipolar

SEM - Movimento Ocular Sacádico

SEMs - Movimentos Oculares Sacádico

SUMÁRIO

Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de anexos	xi
Lista de siglas.....	xii
Sumário	xiii
Capítulo I	
1.1- Introdução.....	14
1.2- Justificativa.....	16
1.3- Objetivos.....	17
1.4- Hipótese.....	17
Capítulo II – Fundamentos Teóricos	
2.1- EEG / Coerência /Bandas de frequência.....	19
2.2- Banda de frequência Beta e Transtorno Bipolar	22
2.3 – Banda de frequência Beta, Atenção e Integração Sensório Motora	26
Capítulo III – Materiais e Métodos	
3.1 – Amostra	29
3.2 – Procedimento experimental	31

3.3 – Tarefa Experimental.....	32
3.4 – Aquisição de Dados Eletroencefalográficos.....	33
3.5- Aquisição dos Movimentos Sacádicos.....	33
3.6- Processamento de dados e análise.....	34
3.7 – Análise Estatística.....	34
Capítulo IV – Estudos	
4.1 – Artigo I -	37
4.2 – Artigo II -	64
Capítulo V – Conclusão.....	85
Referências bibliográficas	86
Lista de anexos.....	99

CAPÍTULO I

1.1- INTRODUÇÃO

Por volta dos séculos XVII e XVIII o indivíduo passou a ocupar o centro da sociedade, e com o passar do tempo diversificou as relações como um todo, possibilitando as definições e delimitações de vários transtornos mentais e, conseqüentemente, o aumento dos diagnósticos dos mesmos (Souza & Souza, 2011). Diferente de outras épocas, onde as pessoas que eram portadoras de transtornos mentais eram isoladas do convívio social, sofrendo com a exclusão que este isolamento causava, hoje podemos observar que o diagnóstico e o tratamento quando bem encaminhados podem ajudar muito na inserção social das pessoas acometidas de transtornos mentais. Podemos apontar que atualmente um dos transtornos mentais que causam maior impacto no ambiente familiar, segundo Souza & Souza (2011), é o Transtorno Bipolar (TB).

De acordo com Costa et al (2011), o Transtorno Bipolar (TB) ou Transtorno Bipolar do Humor é um dos mais graves transtornos psiquiátricos em todo o mundo, afetando 1 a 3% da população mundial. Caracteriza-se por oscilações de humor, com a ocorrência de pelo menos um episódio maníaco (Belmaker and Bersudsky, 2004; Rosa et al, 2010, Velasques et al, 2012). Além disso, disfunções cognitivas têm sido associadas com os diferentes estados em transtorno bipolar (ou seja, deprimido, maníaco e eutímico). Com relação às disfunções relatadas, alguns estudos apontam que pacientes bipolares têm uma deficiência na atenção, na memória de trabalho, na função executiva, apresentando uma disfunção principalmente nos estágios iniciais do processamento da informação (Anderson et al., 2008, Diniz C et al, 2012, Velasques et al, 2012; Bauer et al, 2014).

Tendo em vista estas informações, o movimento dos olhos tem sido investigado na busca de elucidar os processos de integração sensório-motora, ou seja, o processo pelo qual a informação sensorial é integrada pelo sistema nervoso central para execução dos programas motores (Abbruzzese & Berardelli, 2003; Dorris, Olivier & Munoz, 2007; Machado *et al.*, 2008; Machado *et al.*, 2009); e como a informação é processada em diversas áreas do córtex cerebral (Kandel *et al.*, 2000; Squire *et al.*, 2008). Diversos estudos vêm demonstrando grande relação entre o movimento sacádico (i.e. movimento ocular) e os processos de atenção (Shipp, 2004; Squire *et al.*, 2008; Findlay & Blythe, 2009; Cartier *et al.*, 2011), pois o mesmo compõe um importante sistema de integração que une indivíduo, ambiente e tarefa, sendo amplamente utilizado como parâmetro cognitivo (Hutton, 2008; Thaker, 2008, Bittencourt, 2012).

A Eletroencefalografia Quantitativa (EEGq) é uma ferramenta não invasiva que tem por objetivo ser usada para o estudo da atividade elétrica cerebral, por meio de eletrodos colocados em regiões específicas do escalpo. Esses eletrodos são capazes de captar a atividade eletrocortical proveniente das variações dos potenciais dos neurônios piramidais do córtex cerebral, em forma de medidas (Lízio *et al.*, 2011). Dentre as medidas fornecidas pelo EEGq, a coerência fornece informações sobre o funcionamento e a interrelação entre as regiões cerebrais quando estão sob algum tipo de estímulo ou em meio a um comportamento. É uma medida de covariância do espectro de dois sinais do EEG, ou seja, uma alta coerência está relacionada com a existência de uma maior conexão funcional entre duas áreas corticais (Anghinah, 2005). Em especial, a coerência em beta tem sido vista como um componente de uma série de parâmetros oscilatórios que têm servido como um conjunto de biomarcadores para fins de diagnóstico e acompanhamento da resposta ao tratamento no transtorno bipolar, além de outras doenças que podem causar transtornos cognitivos (Yip, Mackay, Goodwin, 2014; Basar,

2013; Özerdem, 2012). Sendo assim, escolheu-se a banda de frequência beta (que tem sinais cujas intensidades estão na faixa de 10 a 50 uV e as frequências entre 13 e 30 Hz), tendo em vista a sua relação com a atividade pré-motora e motora junto com outras bandas de frequência, que além de ser um sinal rápido e de menor amplitude demonstra a ativação do córtex e indica atividade mental e de atenção (Uhlhaas et al, 2008; Portella, 2006; Manso, 2012).

1.2- JUSTIFICATIVA

O presente estudo justifica-se pela importância da relação existente entre a banda de frequência beta e os mecanismos de atenção. Beta realiza um papel importante na relação com a atividade pré-motora e motora, junto às outras bandas de frequência, o que demonstra a ativação do córtex e indica atividade mental e de atenção (Uhlhaas et al, 2008; Portella, 2006; Manso, 2012). Há uma maior necessidade de aprofundamento nas investigações encefalográficas no estudo do Transtorno Bipolar pela banda de frequência beta, uma vez que os estudos existentes apontam para o fato da coerência em beta ser vista como um componente de uma série de parâmetros oscilatórios que têm servido como um conjunto de biomarcadores para fins de diagnóstico e acompanhamento da resposta ao tratamento no transtorno bipolar, além de outras doenças que podem causar transtornos cognitivos (Yip, Mackay, Goodwin, 2014; Basar, 2013; Özerdem, 2012).

Segundo Mueller *et al* (2010), a fisiopatologia do transtorno bipolar é pouco compreendida, mas algumas pesquisas buscam elucidar os mecanismos envolvidos nessa desordem utilizando os movimentos oculares (Martin *et al.*, 2007; Thaker, 2008; Mueller *et al.*, 2010). A transferência de informação do estímulo visual

para o sistema de busca visual tem sido considerada um modelo valioso para estudar a utilização do processamento sensorial para o planejamento da ação dentro de um circuito neural (Lencer *et al.*, 2011). Estudos que utilizaram o movimento sacádico em pacientes bipolares mostraram resultados conflitantes (Thaker, 2008; Lencer *et al.*, 2011).

1.3- OBJETIVO

O presente estudo buscou investigar as alterações nos padrões de correlação inter-hemisférica (i.e. coerência) na banda de frequência beta em uma tarefa prossacádica envolvendo duas condições (i.e. fixa e aleatória) em pacientes nas três fases do Transtorno Bipolar (i.e, depressão, mania e eutimia). Além disto, analisar em uma tarefa de atenção sacádica, dois momentos: pré e pós.

Buscou-se, de forma mais específica, analisar a coerência em banda beta (EEGq), as interações neurofisiológicas dos movimentos sacádicos. Para uma melhor visualização dos resultados apresentaremos dois artigos, que foram divididos em suas análises através de pares de eletrodos pré-determinados, onde no primeiro serão analisados os pares de eletrodos F4/F8, F7/F3, F7/F8, F4/T4, F3/F4 e F3/T3. Já no segundo artigo serão analisados os pares de eletrodos P3/P4, P3/O1, PZ/OZ e O1/O2.

1.4- HIPÓTESE

Os valores de coerência na banda de frequência beta serão alterados pela tarefa de atenção sacádica, produzindo padrões diferentes de comunicação entre áreas corticais em cada subgrupo de pacientes com transtorno bipolar.

Têm-se como hipóteses principais: 1) encontrar um aumento da coerência em beta na tarefa aleatória quando comparada com a tarefa fixa, uma vez que beta é uma frequência associada com processos atentos e motores e pelo fato da tarefa aleatória ser imprevisível, ela demanda maior nível de atenção e uma busca visual diferenciada; 2) também espera-se encontrar uma maior coerência em beta no grupo eutímico quando comparado com os demais, pois durante a fase de depressão e mania verifica-se uma alteração da atenção.

No que se refere às questões éticas do estudo, o experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), parecer consubstanciado número 81 Liv2-09 e todo o trâmite seguido está detalhado no Capítulo III desta dissertação.

CAPÍTULO II - FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 -ELETROENCEFALOGRAFIA, COERÊNCIA E BANDAS DE FREQUÊNCIA CEREBRAIS.

Segundo Lizio *et al.*(2011), a eletroencefalografia é um método não invasivo utilizado para o estudo da atividade elétrica cerebral, por meio de eletrodos colocados em regiões específicas do escalpo. Esses eletrodos são capazes de captar a atividade electrocortical proveniente das variações dos potenciais dos neurônios piramidais do córtex cerebral. No ano de 1924, Hans Berger realizou o primeiro registro eletroencefalográfico em seres humanos, juntamente com a colaboração do físico G. Dietsch, pioneiro da eletroencefalografia humana. Baseando-se em cálculo manual a partir de seções de registros do EEG. Em um amplo espectro de aplicações clínicas, a eletroencefalografia (EEG) registra a atividade elétrica cerebral (Líizio *et al.*, 2011).

No que se refere à observação do processamento em tempo real, esta técnica possui uma excelente resolução temporal, em torno de milésimos de segundos. Porém, segundo alguns autores (Niedermeyer & Silva, 2005; Luft & Andrade, 2007; Líizio *et al.*, 2011), sua resolução espacial é precária. Os sinais elétricos registrados representam a projeção radial do campo elétrico resultante da combinação espaço-temporal dos potenciais de membrana pós-sinápticos inibitórios e excitatórios das células (Groves & Schlesinger, 1982).

A atividade elétrica cerebral abrange cinco faixas de frequência, a saber: delta (< 4 Hz), teta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 13 Hz), beta (13-30 Hz) e gama (>30 Hz) (Cantor, 1999; Montenegro *et al.*, 2001; Tallon-Baudry, 2009). Cada uma das bandas de frequência tem sido relacionada, ao longo dos anos, a informações fisiológicas específicas sobre o

estado funcional do cérebro durante os períodos de sono e vigília (Lizio *et al.*, 2011). A banda delta caracteriza-se por ondas lentas de grande amplitude, sendo comumente visualizada em algumas etapas do sono (Niedermeyer & Silva, 2005). A banda teta caracteriza-se por ondas lentas intermediárias que se relacionam às atividades motoras e cognitivas; de forma específica, ela apresenta relação com a prática de tarefas mentais que requerem atenção sustentada e que envolvem mecanismos visuo-espaciais (Smith, McEvoy & Gevins, 1999; Caplan *et al.*, 2003; Portella *et al.*, 2007). A banda alfa está associada a processos de atenção e relaxamento, e apresenta uma atividade inversamente proporcional à quantidade de neurônios recrutados em uma tarefa (Smith, McEvoy & Gevins, 1999; Pfurtscheller, 2001). A banda beta apresenta uma menor amplitude e relaciona-se a processos somestésicos, julgamentos, tomada de decisão e preparação motora (Pfurtscheller *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 2007). Por último, a banda gama parece estar relacionada à conectividade funcional de partes envolvidas com atenção, memória, planejamento motor e integração sensoriomotora (Jensen, Kaiser & Lachaux, 2007).

O sistema internacional 10-20 (Jasper, 1958) tem sido recomendado e empregado para a colocação de eletrodos no escalpo. Esse sistema é reconhecido internacionalmente e descreve a aplicação e localização dos eletrodos no escalpo. Ele foi desenvolvido para garantir um registro padronizado, permitindo que sujeitos pudessem ser comparados entre si e com eles mesmos com o passar do tempo. Segundo Niedermeyer & Silva (2005), o sistema internacional 10-20 utiliza eletrodos que cobrem as áreas frontais, centrais, temporais, parietais e occipitais, e ainda possui duas referências auriculares.

Quando se analisa o EEG temos uma perspectiva que nos permite observar processos neurofisiológicos relacionados com uma grande variedade de disfunções do

Sistema Nervoso Central. De acordo com Lizio *et al.*(2011), até os dias de hoje este é o método mais utilizado para monitorar clinicamente a função cerebral. O EEG é um dos poucos métodos a serem utilizados para investigar funções cerebrais de forma seqüencial, ajudando na verificação de funções cognitivas e motoras. Durante a execução de uma determinada tarefa, o mesmo permite a investigação de correlações temporais de longo alcance que são consideradas vantajosas por apresentar uma transferência confiável de informação de populações neurais (Beggs & Plenz, 2003). A interpretação do traçado do EEG é bastante subjetiva, sendo que a denominada Eletroencefalografia Quantitativa (EEGq) busca justamente incorporar técnicas de processamento de sinais visando tornar esse exame mais objetivo (Ferreira & Sá, 2005).

A Eletroencefalografia Quantitativa (EEGq) representa o processamento matemático do EEG digital, de forma a ressaltar determinados componentes específicos da onda, tais como: transformar o EEG em um formato ou em um domínio que permita esclarecer informações relevantes; associar resultados numéricos com os dados do EEG para subseqüente revisão ou comparação (Nuwer, 1997; Tudor, Tudor & Tudor, 2005). Este tipo de análise permite verificar e quantificar o sinal do EEG em várias medidas diferentes, entre elas: potência absoluta, potência relativa, coerência e assimetria. A potência absoluta é a energia presente em uma dada banda de freqüência (Cunha *et al.*, 2004). A potência relativa em uma determinada banda corresponde a um valor percentual referente à relação entre a potência absoluta nessa banda e a potência total do sinal (Cunha *et al.*, 2006). A coerência é uma medida no domínio da freqüência que reflete associação entre as atividades registradas em duas derivações distintas. Segundo Portella *et al.* (2007) ela seria capaz de medir a sincronização entre duas regiões corticais. Já a assimetria reflete uma distribuição não balanceada de energia entre pares de eletrodos homólogos e possibilita comparar áreas corticais (Ecard *et al.*, 2007).

Sendo assim, o EEGq é uma ferramenta que permite o estudo de variações temporais na atividade elétrica cerebral, no domínio do tempo e da frequência.

2.2 - TRANSTORNO BIPOLAR E BANDA DE FREQUÊNCIA BETA

O Transtorno Bipolar do Humor, ou transtorno bipolar (TB), é uma desordem psiquiátrica caracterizada por uma oscilação entre a fase maníaca ou hipomaníaca e a fase depressiva. Além disso, observa-se alteração nas funções cognitivas que as quais irão interferir na funcionalidade dos indivíduos e em seu convívio na sociedade. (Malhi *et al.*, 2008; Thaker, 2008; El-Hage & Surguladze, 2010; Kim *et al.*, 2011; Mueller *et al.*, 2010; Sokhadze *et al.*, 2011). Algumas características são marcantes na fase maníaca, segundo alguns autores (Swann *et al.*, 1999; Van der Werf *et al.*, 2009; Ozerdem *et al.*, 2011). Entre elas podemos citar: aumento da energia e atividade motora, diminuição da necessidade de sono, distração e comportamento compulsivo. Ainda segundo os mesmos autores, os maníacos apresentam sinais de disfunção da atenção, memória e emoção. As fases depressivas são caracterizadas por humor deprimido, perda ou diminuição do interesse, diminuição de energia, alentecimento psicomotor, distúrbios do apetite, diminuição da autoestima, pensamentos de culpa, pensamentos suicidas, déficit da atenção e memória. Além disso, de forma mais específica, ocorre o déficit da atenção sustentada (Swann *et al.*, 1999; Ozerdem *et al.*, 2011). Já no caso da eutimia, há um estado de equilíbrio do humor. É o ponto de estabilidade entre o humor deprimido e eufórico. Mesmo nesse estado os pacientes apresentam distraibilidade, comprometimento na memória verbal, visual, na atenção sustentada, seletiva e na velocidade do processamento de informação (Bora *et al.*, 2009; Ozerdem *et al.*, 2008; Ozerdem *et al.*, 2011; Sokhadze *et al.*, 2011). De uma forma geral, os bipolares

sintomáticos e assintomáticos apresentam uma inflexibilidade cognitiva, inabilidade de adaptação comportamental a mudanças do ambiente e incapacidade de superar interferências das informações sensoriais que competem entre si (atenção seletiva). Isso leva à dificuldade para tomar decisões em meio a respostas alternativas e resolver problemas (descontrole da função inibitória) (Kim *et al.*, 2012; Pompei *et al.*, 2011).

Dentre os paradigmas utilizados, a tarefa antissacádica tem-se demonstrado importante para avaliação dos pacientes devido à sua sensibilidade a alterações do controle cognitivo (Mueller *et al.*, 2010). Os estudos apontam para uma dificuldade na realização da tarefa pelos pacientes bipolares, que ocorre devido à disfunção na ativação do córtex pré-frontal, responsável pelo planejamento do movimento (Martin *et al.*, 2007). No que se refere exclusivamente à distraibilidade verificada em pacientes bipolares, os estudos de Venables (1992) indicam uma falha no processo inibitório. Um marcador biológico proposto como endofenótipo inibitório é a habilidade para impedir a ocorrência da geração da sacada reflexiva no paradigma antissacádico (Fukushima *et al.*, 1988). Além disso, também é verificada uma alteração da modulação colinérgica em pacientes bipolares (Martin *et al.*, 2007).

Alguns autores (Malhi *et al.*, 2008; Mueller *et al.*, 2010) apontam em suas pesquisas que pacientes com transtorno bipolar apresentam déficits na execução de inúmeras tarefas que demandam atenção e tomada de decisão. Estes pacientes apresentam um pobre engajamento das redes neurais envolvidas nessas atividades. Esses déficits são revelados através do aumento do número de erros, também verificados nos pacientes esquizofrênicos e depressivos (Gooding, Mohapatra & Shea, 2004). Além disso, os pacientes bipolares apresentam como característica um aumento no tempo de reação por uma resposta mais lenta ao estímulo (Landgraf *et al.*, 2008; Mueller *et al.*, 2010). Tendo em vista estas respostas, é possível que essas alterações

possam ajudar a estabelecer o diagnóstico diferencial desse transtorno (Landgraf *et al.*, 2008). Em outros estudos relativos ao tema verificou-se que em tarefas sacádicas simples, visualmente guiadas, os bipolares apresentaram tempo de reação e precisão normal (Sweeney *et al.*, 1998). Não houve prejuízo na precisão e na velocidade dos movimentos nas sacadas reflexivas, ao contrário do que ocorreu em outras tarefas (Sweeney *et al.*, 1998). Embora as bases neurais do transtorno bipolar ainda não sejam totalmente conhecidas, autores sugerem que a causa dos erros podem estar relacionadas à hipofunção da comunicação córtico-estriada (Mcdowell & Clementz, 1997). Essa alteração levaria a uma menor transferência de informação para o córtex parietal (Lencer *et al.*, 2011).

Outros estudos têm demonstrado que as respostas às tarefas são influenciadas pelo estado de humor desses pacientes bipolares (Gooding & Tallent, 2011). Em alguns casos, essas flutuações de humor podem ocorrer até dentro do mesmo dia, dificultando a análise dos resultados, que muitas vezes se mostram incoerentes. Essa oscilação influencia de forma distinta o cumprimento da tarefa gerando um maior ou menor número de erros e uma possível modificação no tempo de reação. Gooding e colaboradores (2004) analisaram a diferença do comportamento entre pacientes bipolares e esquizofrênicos em uma tarefa antissacádica. Foi verificado que os esquizofrênicos apresentaram o tempo de reação, os acertos e os erros nas tarefas de forma moderadamente estável ao longo do tempo. Em contraste, os bipolares não apresentaram estabilidade temporal e exatidão na tarefa ou no tempo de reação das respostas corretas ou incorretas.

Ainda sobre os estudos que investigam os pacientes bipolares, alguns autores avaliaram o desempenho destes em tarefas cognitivas (Phillips *et al.*, 2005; Cartier *et al.*, 2012), onde também foi encontrado prejuízo nos testes de atenção e de memória de

trabalho, além de apresentarem dificuldade para reconhecer expressões faciais indicativas de sentimentos como medo, tristeza e alegria e ainda tendência a perceber estímulos neutros, especificamente estímulos negativos. Também puderam verificar que estes pacientes apresentam déficits importantes na execução de tarefas variadas que exijam atenção, dificuldade para respostas alternativas e para resolução de problemas, ou seja, descontrole da função inibitória e tomada de decisão.

Estes indivíduos são desprovidos de circuitos neurais envolvidos especificamente para estas atividades (Malhi *et al.*, 2008; Mueller *et al.*, 2010). Nestes pacientes, verifica-se uma inadequada conexão entre áreas distintas do cérebro quando são sujeitos a um excesso de estímulos aonde exija esforço cognitivo, isto é, esse fato ocorre quando o paciente é exposto a tarefas que envolvam estímulos sensoriais que procurem mensurar a atenção (Özerdem *et al.*, 2011; Cartier *et al.*, 2012). Ou seja, podemos verificar que há uma necessidade de mais estudos relacionados a esta temática.

No que se refere especificamente à banda de frequência Beta, uma das variáveis observadas neste estudo, sua relação com a atividade pré-motora e motora junto com outras bandas de frequência faz-se importante como fator investigativo, pois além de ser um sinal rápido e de menor amplitude demonstra a ativação do córtex e indica atividade mental e de atenção (Manso, 2012; Uhlhaas *et al.*, 2008; Portella, 2006). Dentro desta perspectiva a coerência em beta tem sido vista como um componente de uma série de parâmetros oscilatórios que têm servido como um conjunto de biomarcadores para fins de diagnóstico e acompanhamento da resposta ao tratamento no transtorno bipolar, além de outras doenças que podem causar transtornos cognitivos (Yip, Mackay, Goodwin, 2014; Basar, 2013; Özerdem, 2012). Após a análise de alguns estudos disponíveis, pode-se observar que há uma enorme lacuna de pesquisa, com inúmeras questões ainda existentes sobre o comportamento de pacientes bipolares durante as tarefas que

envolvem movimentos de atenção e de olho. Os pacientes bipolares nos estudos apresentados ofereceram diferentes respostas em relação a modificações de movimentos sacádicos. Estas respostas parecem depender da fase da doença em que o paciente está (Yip, Mackay, Goodwin, 2014; Bittencourt et al., 2013). Nestes casos a banda de frequência Beta aparece como um biomarcador que tende a ser bastante útil nas investigações relacionadas ao transtorno bipolar e sua relação com a atenção.

2.3 – ATENÇÃO, BANDA DE FREQUÊNCIA BETA E INTEGRAÇÃO SENSÓRIO-MOTORA.

Alguns autores (Estévez-González, García-Sánchez & Junqué, 1997; Kandel, Schwartz & Jessel, 2000), atribuem à atenção a função de ser um processo cognitivo responsável pela seleção e focalização em determinados aspectos do ambiente enquanto os demais são ignorados, além de estabelecer relação entre esses diversos aspectos. Conhecida também por ser uma capacidade cognitiva multidimensional e possuir relação com os processos de memória e aprendizagem ela apresenta-se como um interessante objeto de pesquisa. Somando-se a todas essas características, os processos atencionais estão envolvidos nos diferentes estágios do processamento da informação (Gilbert & Sigman, 2007). Pesquisas realizadas nos últimos anos têm procurado aprofundar o conhecimento voltado para os diferentes processos seletivos, entre eles o de atenção dividida, seletiva, sustentada e alternada. A atenção dividida é definida como a capacidade de direcionar o foco para diferentes estímulos, ou seja, se refere à habilidade de responder simultaneamente às demandas de múltiplas tarefas (Allport, 1993, Velasques, 2009). Já a atenção seletiva tem sido definida como a capacidade de atender de forma eficiente à informação relevante enquanto se ignora estímulos

irrelevantes ou distratores (Estévez-González, García-Sánchez & Junqué, 1997; Velasques, 2009). A atenção sustentada diz respeito à habilidade de manter uma resposta comportamental consistente durante uma atividade contínua e repetitiva, sendo comumente referida como concentração (Kandel, Schwartz & Jessel, 2000). Já a atenção alternada é definida como a habilidade de ter flexibilidade mental que permite aos indivíduos mudar seu foco de atenção e mover-se entre tarefas que têm diferentes requisitos cognitivos (Kandel, Schwartz & Jessel, 2000).

A atenção e todo o seu processo envolvem mecanismos neurais que interagem entre si; dentro desta interação podemos destacar os mecanismos de atenção voluntária ou controle endógeno (“top down”) e de atenção reflexa ou exógena (“bottom up”). Segundo algumas pesquisas (Posner, 1980; Gilbert & Sigman, 2007; Esterman et al., 2008), o mecanismo voluntário está baseado na integração do conhecimento prévio, expectativas e metas individuais para a tomada de decisão associada ao deslocamento da atenção. Os dados resultantes destes estudos apontam que este mecanismo teria uma influência no direcionamento dos processos sensoriais, perceptivos e decisórios. Alguns autores (Shipp, 2004; Raz & Buhle, 2006) apontam que, neste caso específico, os córtices frontais e parietais posterior estão envolvidos no mecanismo voluntário. Em estudos envolvendo atenção voluntária, a informação é tipicamente apresentada em forma de um sinal (por exemplo, uma pista visual) que possibilita ao sujeito prever aspectos relevantes da cena envolvida (tais como localização ou direcionamento de um estímulo-alvo) (Corbetta & Shulman, 2002; Velasques, 2009). Por outro lado, a atenção reflexiva é desencadeada pelas características físicas do estímulo, isto é, a orientação da atenção não é controlada diretamente pelos sistemas voluntários (Corbetta & Shulman, 2002; Shipp, 2004; Velasques, 2009). Este efeito de interrupção e de direcionamento exógeno, baseado nas características do estímulo, é considerado parte integrante do

sistema de defesa (Sheliga, Riggio & Rizzolatti, 1994; Kowler et al., 1995; Shipp, 2004). Segundo Kandel, Schwartz & Jessel, (2000), os mecanismos de atenção voluntária e reflexa interagem, e algumas vezes competem para o controle do processamento neural e, conseqüentemente, para a realização do comportamento.

Esterman et al. (2008) apontam que alguns estudos encontraram evidências para uma sobreposição das regiões corticais envolvidas nos mecanismos de atenção voluntária e reflexa. A realização de tarefas envolvendo estes dois tipos de atenção demonstrou ativação no córtex parietal e em áreas pré-motoras. Entretanto, a condição de atenção voluntária também apresentou atividade no córtex pré-frontal direito. Essa área tem sido associada com a memória de trabalho, o que pode indicar que esta é engajada de forma voluntária. Além disso, a ativação da junção temporo-parietal foi ligeiramente diferente entre as duas condições, com a condição reflexa apresentando maior envolvimento das porções lateral, anterior e superior (McDowell et al., 2008). Apesar dessas pequenas diferenças nas áreas ativadas, em geral é verificada uma sobreposição entre as áreas que participam nos dois tipos de direcionamento da atenção, voluntária e reflexa. Especificamente, ambas apresentaram ativação na região pré-motora, na área frontal dos olhos (“Frontal Eye Field” – FEF), no córtex parietal superior, embora esta última região tenha exibido maior participação na condição reflexa (McDowell et al., 2008; Shipp, 2004; Velasques, 2009). Independente desses achados nota-se que, no geral, poucos estudos têm demonstrado como essas regiões interagem umas com as outras.

CAPÍTULO III - MATERIAIS E MÉTODOS

O procedimento e a tarefa experimental utilizados na presente Dissertação de Mestrado foram desenvolvidos no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora em 2009, tendo sido desenvolvidas quatro dissertações de mestrado (Velasques, 2009; Bittencourt, 2012; Cartier, 2014; Diniz, 2014) e uma tese de doutorado (Velasques, 2013) com esse procedimento / tarefa experimental, além de terem sido publicados artigos previamente com esse mesmo procedimento (Velasques *et al.*, 2011; Sanfim *et al.*, 2012; Cartier *et al.*, 2012; Bittencourt *et al.*, 2012; Diniz *et al.*, 2012; Velasques *et al.*, 2013; Bittencourt *et al.*, 2013; Velasques *et al.*, 2014, Carvalho *et al.*, 2015; Cartier *et al.*, 2015).

3.1- AMOSTRA

Participaram 22 pacientes bipolares destros com idade entre 25 e 40 anos (Média: 33,6; dp: $\pm 7,06$), sendo 07 pacientes em fase depressiva, 09 em fase de eutímia e 06 em fase de mania. Os pacientes foram diagnosticados de acordo com os critérios exigidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV). Todos os participantes incluídos nos grupos dos bipolares eram pacientes ambulatoriais do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ. Esses pacientes foram diagnosticados e vem sendo acompanhados e tratados por médicos psiquiatras desta instituição. Para a caracterização, inclusão e posterior divisão dos pacientes em subgrupos, foi administrada a Escala de Impressão Clínica Global - versão bipolar (CGI-BP) (Anexo I). Os subgrupos foram divididos de acordo com a pontuação do CGI-BP no dia da aplicação do experimento. Os mesmos foram denominados de grupo eutímico (GE), grupo maníaco (GM) e grupo depressivo (GD) (Tabela 1). Os casos mistos foram excluídos da amostra.

	Pacientes Bipolares		
	<i>Eutímicos</i> (n=09)	<i>Maníacos</i> (n=06)	<i>Depressivos</i> (n=07)
	<i>Média (DP)</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Média (DP)</i>
Idade	37,3 (\pm 2,53)	37,5 (\pm 7,23)	36,5 (\pm 5,55)
Feminino	80%	80%	60%
Masculino	20%	20%	40%
CGI-depressão	1	1	3,57 (\pm 0,53)
CGI-mania	1	3,33 (\pm 0,81)	1
CGI-global	1	3,33 (\pm 0,81)	3,57 (\pm 0,53)

Tabela 1 – Características clínicas e demográfica.

Os pacientes utilizavam medicamentos para o tratamento do quadro apresentado. Considerando as questões éticas, os mesmos não deixaram de usar as drogas para participarem do experimento (Tabela 2).

Grupo de Medicamentos	Grupo Depressão	Grupo Eutimia	Grupo Mania
Antidepressivo Tricíclico	10%	-	-
Benzodiazepínico	50%	88,8%	40%
Antipsicótico Típico	10%	33,3%	10%
Antipsicótico Atípico	10%	22,2%	30%
Antidepressivo ISRS	10%	-	10%
Anticonvulsivante e Estabilizador do Humor	40%	77,7%	40%
Estabilizador do Humor	80%	55,5%	40%
Hipnoindutor	10%	-	-

(Medicamentos e Classificação - Antidepressivo Tricíclico: Imipramina; Benzodiazepínico: Clonazepam, Diazepam, Clobazam, Lorazepam; Antipsicótico Típico (Fenotiazinas): Clorpromazina, Levomepromazina; Antipsicótico Atípico: Olanzapina, Risperidona; Antidepressivo ISRS: Fluoxetina; Anticonvulsivantes Estabilizadores do Humor:

Lamotrigina, Divalproato, Fenitoína, Carbamazepina e Ácido Valpróico; Estabilizador do Humor: Lítio; Hipnoindutor: Zolpidem).

Tabela 2 – Classe dos medicamentos utilizados pelos pacientes no momento do experimento.

Todos participantes responderam a uma avaliação, realizada através de anamnese e exame físico (Anexo II) e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido no qual foram descritos, em detalhes, os objetivos do experimento e a condição experimental (Anexo III). O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), parecer consubstanciado número 81 Liv2-09.

3.2 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

A tarefa envolveu o acompanhamento visual de estímulos apresentados em uma barra de LEDs (Diodos Emissores de Luz). Realizamos uma ANOVA *three-way* para comparar os fatores grupo (depressivos, eufímicos e maníacos) e momento (pré e pós tarefa) para cada par de eletrodo separadamente. Quando necessário, realizamos a análise *post-hoc Scheffe*.

Os indivíduos sentaram confortavelmente em uma cadeira com suporte para os braços, no intuito de minimizar artefatos musculares. A sala da captação do EEGq foi isolada acusticamente e, durante a aquisição dos dados, a luminosidade da sala foi atenuada. Uma barra composta por 30 diodos emissores de luz (LEDs) foi colocada e posicionada na altura dos olhos dos participantes. A barra era composta por 15 LEDs no

lado esquerdo e 15 no lado direito. Os participantes ficavam a uma distância de 100 cm da barra de LEDs (Figura 1).



Figura 1: Barra composta por 30 díodos emissores de luz (LEDS)

O software de computador controlou a barra de LED e determinou a apresentação do estímulo. Os participantes foram orientados a manter os seus olhos fixos no centro da barra, e deslocar os olhos quando percebessem o acendimento de um dos díodos de iluminação (LEDS), mantendo a cabeça imóvel.

3.3 - TAREFA EXPERIMENTAL

A tarefa consistiu na apresentação do estímulo-alvo, alternando entre os LEDs localizados nas extremidades da barra. Esta tarefa caracterizou-se pela previsão do aparecimento do estímulo no tempo e no espaço, assim direcionada pela memória. A probabilidade de acendimento do LED da extremidade esquerda ou direita era a mesma. Houve uma duração de 250 ms e o intervalo entre o acendimento dos LEDs era de 2s. Cada participante realizou 6 blocos (com estímulo) e dois repousos (sem estímulo), sendo o primeiro repouso antes do início da tarefa e outro após o término da mesma. A tarefa de atenção do movimento sacádico envolveu a condição fixa, onde o estímulo-alvo era sempre o 12º LED em cada lado da barra, apenas alternando o acendimento do

LED do lado esquerdo e direito. Desta forma, os participantes eram diretamente guiados pela memória.

3.4 - AQUISIÇÃO DE DADOS ELETROENCEFALOGRÁFICOS

O Sistema Internacional 10/20 de eletrodos EEG de 20 canais (Braintech-3000, EMSAMedical Instruments, Brasil), foi utilizado (Jasper 1958). Os 20 eletrodos foram dispostos em uma tampa de nylon (ElectroCap Inc., Fairfax, VA, EUA), rendendo derivações monopolares usando a referência nos lóbulos das orelhas. A Impedância de EEG e EOG eletrodos foi mantida entre 5-10 kW. Os dados registrados tinham uma amplitude total de menos do que 70 μ V. O sinal de EEG foi amplificado com um ganho de 22.000, analogicamente filtrados entre 0,01 Hz (passa-alta) e 80Hz (passa-baixa) e amostrados a 200 Hz. O software de aquisição de dados (Delphi 5.0) a partir do Mapeamento Cerebral e Integração Sensorial Motor Lab, foi empregado com o filtro digital: entalhe (60 Hz).

3.5 - AQUISIÇÃO DOS MOVIMENTOS SACÁDICOS

Para a aquisição dos movimentos sacádicos, foram utilizados 4 eletrodos adicionais de 9 mm de diâmetro, montados de uma forma bipolar foram usados para medir a eletrooculograma (EOG). Os eletrodos foram dispostos horizontalmente a partir do ângulo ocular externo de ambos os olhos para determinar o EOG horizontal (hEOG) e foram posicionados verticalmente por cima de ambos os olhos para determinar o EOG vertical (vEOG).

3.6 – PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE

Uma inspeção visual foi aplicada e a análise de componentes independentes (ICA) foi utilizada para remover possíveis fontes de artefatos produzidos pela tarefa (ou seja, piscar os olhos, contrações musculares e artefatos sacádicos). Os dados foram coletados utilizando a referência bi-auricular e foram transformados (re - referenciados), utilizando a referência média após realizamos a eliminação de piscar e artefato usando ICA . Um estimador clássico foi aplicado para a densidade espectral de potência (PSD) realizada pelo MATLAB 5.3 (Matworks , Inc.). Foram analisados 800 ($4s \times 200$ Hz) com amostras de janelas retangulares. Parâmetros de EEG quantitativo foram extraídos dentro de um prazo de 500 ms antes da apresentação do estímulo (momento 1) e 500 ms após o estímulo alvo (LEDs) (momento 2). Transformada de Fourier resolução foi $1/4$ s-0,25 Hz (FFT). Foram aplicados os "Run- teste" e "teste Reverse-arranjo" para examinar um processo estacionário, o que foi aceito para cada 1s (duração da época). Deste modo, baseada em períodos livres de artefatos de EEG, o limiar foi definido pela média mais três desvios-padrão. Períodos que mostraram uma potência total superior a este limiar não foram incluídos na análise .

3.7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

A coerência em beta (13-30 Hz) foi analisada em dois artigos que foram produzidos e serviram de base para esta dissertação. No primeiro artigo foram analisados os pares de eletrodos: F4/F8, F7/F3, F7/F8, F4/T4, F3/F4 e F3/T3. Já no segundo artigo foram analisados os pares de eletrodos: P3/P4, P3/O1, PZ/OZ e O1/O2. Para o procedimento de análise estatística, realizamos uma ANOVA *three-way* para comparar os fatores grupo (depressivos, eufímicos e maníacos) e momento (pré e pós tarefa) para cada par

de eletrodo separadamente; quando necessário foi realizada uma análise *post-hoc* Scheffe.

CAPÍTULO IV – ESTUDOS

Serão apresentados dois artigos que foram desenvolvidos durante o programa de mestrado e encontram-se em fase de submissão. O primeiro estudo, *Electrophysiological changes in bipolar patients during execution of a task saccadic (Part 1)* tem como objetivo principal verificar as alterações nos padrões de correlação inter-hemisférica (i.e. coerência) na banda de frequência beta em uma tarefa prossacádica envolvendo duas condições (i.e. fixa e aleatória). Buscou-se, de forma mais específica, analisar por meio da coerência em banda beta (EEGq), as interações neurofisiológicas dos movimentos sacádicos. As hipóteses principais lançadas neste estudo foram: 1) há um aumento da coerência em beta na tarefa aleatória quando comparada com a tarefa fixa, uma vez que beta é uma frequência associada com processos atentos e motores e pelo fato da tarefa aleatória ser imprevisível, ela demanda maior nível de atenção e uma busca visual diferenciada; 2) há também uma maior coerência em beta no grupo eutimia quando comparado com os demais, pois durante a fase de depressão e mania verifica-se uma alteração da atenção.

Participaram 22 pacientes bipolares destros com idade entre 25 e 40 anos (Média: 33,6; dp: $\pm 7,06$), sendo 07 pacientes em fase depressiva, 09 em fase de eutimia e 06 em fase de mania. Os pacientes foram diagnosticados de acordo com os critérios exigidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV). Todos os participantes incluídos nos grupos dos bipolares eram pacientes ambulatoriais do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ. Esses pacientes foram diagnosticados e vem sendo acompanhados e tratados por médicos psiquiatras desta instituição. Observamos uma diferença estatística entre os grupos para a tarefa fixa. Constatamos que para os pares de eletrodos F4/F8; F7/F8 e F4/T4 existe um aumento da coerência em beta para o grupo Depressão quando comparado aos grupos mania e eutimia, sendo verificado esse fato na tarefa fixa, ou seja, neste caso uma maior coerência de beta para a memory-driven condition ($P= 0,000$). Já no caso

dos pares de eletrodos F7/F3 observamos um efeito principal para grupo (i.e. depressão) e tarefa (i.e. fixo) ($P= 0,000$). Para o par de eletrodos F3/F4 observamos um efeito principal apenas para grupo (i.e. depressão). No caso do par de eletrodos F3/T3 observamos um efeito principal para grupo (i.e. eutímia) e tarefa (i.e. fixo) ($P= 0,000$). Apontamos como conclusão que os transtornos de integração sensório-motora e de rastreamento ocular parecem estar evidentes como uma das características fisiopatológicas nos pacientes bipolares. Observamos também que a coerência em beta poder ser considerada um marcador de transtorno bipolar, no que se refere aos níveis de atenção, mas não dos diferentes estados (ou seja, mania, depressão, eutímia) pois estes diferem de acordo com a fase que o paciente se encontra.

Já o segundo estudo, denominado *Electrophysiological changes in bipolar patients during execution of a task saccadic (Part 2)* também examinou as alterações nos padrões de correlação inter-hemisférica (i.e. coerência) na banda de frequência beta em uma tarefa prossacádica envolvendo duas condições (i.e. fixa e aleatória). Para uma melhor análise dos dados optamos por escrever este segundo artigo abordando outras áreas corticais. Neste caso as áreas corticais que foram eleitas para serem feitas as análises foram o córtex Parietal e Parieto-occipital. Busca-se, de forma mais específica, analisar pela coerência em banda beta (EEG β), as interações neurofisiológicas dos movimentos sacádicos. As hipóteses principais lançadas neste estudo foram: 1) há um aumento da coerência em beta na tarefa aleatória quando comparada com a tarefa fixa, uma vez que beta é uma frequência associada com processos atentos e motores e pelo fato da tarefa aleatória ser imprevisível, ela demanda maior nível de atenção e uma busca visual diferenciada; 2) também espera-se encontrar uma maior coerência em beta no grupo eutímia quando comparado com os demais, pois durante a fase de depressão e mania verifica-se uma alteração da atenção.

Participaram 22 pacientes bipolares destros com idade entre 25 e 40 anos (Média: 33,6; dp: $\pm 7,06$), sendo 07 pacientes em fase depressiva, 09 em fase de eutímia e 06 em fase de mania. Os pacientes foram diagnosticados de acordo com os critérios exigidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV). Todos os participantes incluídos nos grupos dos bipolares eram pacientes ambulatoriais do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ. Esses pacientes foram diagnosticados e vem sendo acompanhados e tratados por médicos psiquiatras desta instituição. Os resultados apresentados pela nossa pesquisa

sugerem um efeito principal para grupo (i. e. Eutimia) ($P= 0,000$) e um efeito principal para tarefa (i.e. fixo) ($P= 0,000$) no par de eletrodos P3/P4. Já no caso dos pares de eletrodos P3/O1 e PZ/OZ na análise realizada em nosso estudo, encontramos um efeito principal para grupo (i.e. Mania) ($P= 0,000$). A análise do par de eletrodos O1/O2, localizado sobre o córtex occipital, mostrou um efeito principal para grupo (i.e. depressão) ($P= 0,000$). Concluimos que existem alterações de atenção provocadas pelos transtornos psiquiátricos aqui abordados, verificando respostas lentas ao estímulo que apresentou mudanças de acordo com a fase na qual o paciente se encontrava, estando esse achado de acordo com o objetivo deste trabalho.

4.1 - ARTIGO I:

Electrophysiological changes in bipolar patients during execution of a task saccadic (Part 1)

Washington Adolfo Batista^{1,2}, Juliana Bittencourt^{1,2,3}, José Inácio Salles^{4,5}, Silmar Teixeira^{1,6}, Luis F. Basile^{7,8}, Antonio Egidio Nardi^{9,10}, Claudia Diniz^{1,2,3}, Luciana Angélica Silveira¹¹, Rafael de Assis da Silva¹¹, Elie Cheniaux^{11,12}, Flávio Kapczinski¹³, Mauricio Cagy¹⁴, Roberto Piedade¹, Bruna Velasques^{1,2,3,4*}, Pedro Ribeiro^{1,3,15}

¹Brain Mapping and Sensory Motor Integration, Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil; ²Neurophysiology and Neuropsychology of Attention, Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil; ³Institute of Applied Neuroscience (INA), Rio de Janeiro, Brazil; ⁴School of Physical Education, Bioscience Department (EEFD/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil; ⁵Federal Confederation of Volleyball, Rio de Janeiro, Brazil; ⁶Veiga de Almeida University, Rio de Janeiro, Brazil; ⁷Division of Neurosurgery, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; ⁸Laboratory of Psychophysiology, Department of Psychology and Phonoaudiology, UMESP, São Paulo, Brazil; ⁹Panic & Respiration Laboratory, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; ¹⁰National Institute of Translational Medicine (INCT-TM), Brazil; ¹¹Anxiety & Depression Laboratory, Institute of Psychiatry of Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil; ¹²Department of Medical Specialities, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil; ¹³Laboratory of Molecular Psychiatry, Bipolar Disorders Program and INCT Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ¹⁴Biomedical Engineering Program, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; ¹⁵Neuromuscular Research Laboratory, National Institute of Traumatology and Orthopedics (NITO), Rio de Janeiro, Brazil.

Email: *bruna_velasques@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo investigar as alterações eletrofisiológicas em pacientes bipolares durante a execução de uma tarefa sacádica. Tendo em vista a complexidade da análise optamos por dividi-la em dois artigos, sendo este o primeiro. **Materiais e Métodos:** Os sujeitos tiveram de responder a um estímulo visual fixo apresentado por uma barra de LEDs. Executamos uma ANOVA (three-way) e teste post hoc Scheffé para examinar a diferença de coerência em beta entre os três grupos: depressão, mania e eutímicos. Observamos as regiões frontal e fronto-temporal. O teste t pareado foi realizado em cada eletrodo e grupo para comparar o momento pré e pós na tarefa. **Resultados:** Observamos uma diferença estatística entre os grupos para a tarefa fixa. Constatamos que para os pares de eletrodos F4/F8; F7/F8 e F4/T4 existe um aumento da coerência em beta para o grupo Depressão quando comparado aos grupos mania e eutímia, sendo verificado esse fato na tarefa fixa, ou seja, neste caso uma maior coerência de beta para a memory-driven condition ($P= 0,000$). Já no caso dos pares de eletrodos F7/F3 observamos um efeito principal para grupo (i.e. depressão) e tarefa (i.e. fixo) ($P= 0,000$). Para o par de eletrodos F3/F4 observamos um efeito principal apenas para grupo (i.e. depressão). No caso do par de eletrodos F3/T3 observamos um efeito principal para grupo (i.e. eutímia) e tarefa (i.e. fixo) ($P= 0,000$). **Conclusão:** os transtornos de integração sensório-motora e de rastreamento ocular parecem estar evidentes como uma das características fisiopatológicas nos pacientes bipolares. Observamos também que a coerência em beta poder ser considerada um marcador de transtorno bipolar, no que se refere aos níveis de atenção, mas não dos diferentes estados (ou seja, mania, depressão, eutímia) pois estes diferem de acordo com a fase que o paciente se encontra.

Palavras-chave: Integração Sensóriomotora; Movimento Sacádico; Atenção; Transtorno Bipolar e Eletroencefalografia.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate electrophysiological changes in bipolar patients during the execution of a saccadic task. **Materials and Methods:** The subjects had to answer a fixed visual stimulus presented by a LED bar. We perform an ANOVA (three-way) and post hoc Scheffé to examine the beta consistency difference among the three groups: depression, manic and euthymic. We observe the frontal and fronto-temporal. The paired t test was performed on each electrode group and to compare the time before and after the task. **Results:** We observed a statistical difference between the groups for fixed task. We note that for pairs of F4 / F8 electrodes; F7 / F8 and F4 / T4 there is an increase in beta consistency for Depression group compared to mania and euthymia groups being verified this fact to the fixed task, ie, in this case a greater consistency to beta-driven condition memory ($P = 0.000$). In the case of pairs of F7 / F3 electrodes we observe a main effect for group (ie depression) and task (ie fixed) ($P = 0.000$). For the pair F3 / F4 electrodes observe a major effect only group (ie depression). In the case of pair F3 / T3 electrodes observe a main effect for group (ie euthymia) and task (ie fixed) ($P = 0.000$). **Conclusion:** the disorders of sensorimotor integration and eye tracking seem to be obvious as one of the pathophysiological features in bipolar patients. We also observed that consistency in beta can be considered a bipolar disorder marker in relation to levels of care, but the different states (ie, mania, depression, euthymia) as these differ according to the stage patient lies.

Keywords: Sensorimotor Integration; Saccadic Movement; Attention; Bipolar Disease and Electroencephalography.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) caracteriza-se por oscilações de humor, com a ocorrência de pelo menos um episódio maníaco (Belmaker and Bersudsky, 2004; Rosa et al, 2010, Velasques et al, 2012). Além disso, disfunções cognitivas têm sido associadas com os diferentes estados em transtorno bipolar (ou seja, deprimido, maníaco e eutímico). Estas alterações cognitivas são em grande parte relacionadas com alterações no processamento da informação (Bauer et al, 2014). Alguns autores (Anderson et al., 2008, Diniz C et al, 2012, Velasques et al, 2012) observaram que pacientes bipolares têm uma deficiência na atenção, na memória de trabalho, na função executiva, apresentando uma disfunção principalmente nos estágios iniciais do processamento da informação.

No que se refere às questões relativas a parâmetros comportamentais e processamento da informação, Kandell, Schwartz & Jessel (2000) e Squire (2008) afirmam que o movimento sacádico dos olhos é uma ferramenta usada para investigar os processos de integração sensorio-motora e o processamento de informação em diversas áreas corticais. A ocorrência do movimento sacádico corresponde aos primeiros estágios do processamento da informação, ou seja, a identificação do estímulo. Neste sentido, tem sido demonstrada uma forte correlação na ativação de áreas corticais envolvidas na programação do movimento sacádico e na regulação da atenção. (Shipp, 2004; Trommershauser, Glincher & Gegenfurtner, 2009; Bittencourt, 2012).

Algumas pesquisas recentes apontam que pacientes com transtorno bipolar apresentam déficits na execução de várias tarefas que precisam de atenção e tomada de decisão para serem realizadas, tendo em vista que não há uma boa relação entre as redes neurais envolvidas nestas duas funções (Simon, 2011; Mueller, 2010; Malhi, 2008). A mensuração desta relação entre as redes neurais é realizada pela observação da resultante de algumas medidas, dentre as quais podemos citar a medida de coerência.

Neste sentido, a coerência é uma medida de covariância do espectro de dois sinais do EEG, ou seja, uma alta coerência está relacionada com a existência de uma maior conexão funcional entre duas áreas corticais (Anghinah, 2005). Esta medida tem demonstrado o funcionamento e a interrelação entre as regiões cerebrais quando estão sob algum tipo de estímulo ou em meio a um comportamento. Em especial, a coerência em beta tem sido vista como um componente de uma série de parâmetros oscilatórios que têm servido como um conjunto de biomarcadores para fins de diagnóstico e acompanhamento da resposta ao tratamento no transtorno bipolar, além de outras

doenças que podem causar transtornos cognitivos (Yip, Mackay, Goodwin, 2014; Basar, 2013; Özerdem, 2012).

No caso específico deste trabalho, escolheu-se a banda de frequência beta (que tem sinais cujas intensidades estão na faixa de 10 a 50 uV e as frequências entre 13 e 30 Hz), tendo em vista a sua relação com a atividade pré-motora e motora junto com outras bandas de frequência, que além de ser um sinal rápido e de menor amplitude demonstra a ativação do córtex e indica atividade mental e de atenção (Manso, 2012; Uhlhaas et al, 2008; Portella, 2006). As áreas corticais que foram eleitas para serem feitas as análises foram o córtex frontal e fronto-temporal. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo principal verificar as alterações nos padrões de correlação inter-hemisférica (i.e. coerência) na banda de frequência beta em uma tarefa prossacádica envolvendo duas condições (i.e. fixa e aleatória). Busca-se, de forma mais específica, analisar através da coerência em banda beta (EEGq), as interações neurofisiológicas dos movimentos sacádicos. Tem-se como hipóteses principais: 1) encontrar um aumento da coerência em beta na tarefa aleatória quando comparada com a tarefa fixa, uma vez que beta é uma frequência associada com processos atentos e motores e pelo fato da tarefa aleatória ser imprevisível, ela demanda maior nível de atenção e uma busca visual diferenciada; 2) também espera-se encontrar uma maior coerência em beta no grupo eutímia quando comparado com os demais, pois durante a fase de depressão e mania verifica-se uma alteração da atenção.

MÉTODOS

Participaram 22 pacientes bipolares destros com idade entre 25 e 40 anos (Média: 33,6; dp: $\pm 7,06$), sendo 07 pacientes em fase depressiva, 09 em fase de eutímia e 06 em fase de mania. Os pacientes foram diagnosticados de acordo com os critérios exigidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV). Todos os participantes incluídos nos grupos dos bipolares eram pacientes ambulatoriais do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ. Esses pacientes foram diagnosticados e vem sendo acompanhados e tratados por

médicos psiquiatras desta instituição. Para a caracterização, inclusão e posterior divisão dos pacientes em subgrupos, foi administrada a Escala de Impressão Clínica Global - versão bipolar (CGI-BP) (Anexo I). Os subgrupos foram divididos de acordo com a pontuação do CGI-BP no dia da aplicação do experimento. Os mesmos foram denominados de grupo eutímico (GE), grupo maníaco (GM) e grupo depressivo (GD) (Tabela 1). Os casos mistos foram excluídos da amostra.

	Pacientes Bipolares		
	<i>Eutímicos</i> (n=09)	<i>Maníacos</i> (n=06)	<i>Depressivos</i> (n=07)
	<i>Média (DP)</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Média (DP)</i>
Idade	37,3 (±2,53)	37,5 (±7,23)	36,5 (±5,55)
Feminino	80%	80%	60%
Masculino	20%	20%	40%
CGI-depressão	1	1	3,57 (±0,53)
CGI-mania	1	3,33 (±0,81)	1
CGI-global	1	3,33 (±0,81)	3,57 (±0,53)

Tabela 1 – Características clínicas e demográfica.

Os pacientes utilizavam medicamentos para o tratamento do quadro apresentado. Considerando as questões éticas, os mesmos não deixaram de usar as drogas para participarem do experimento (Tabela 2).

Grupo de Medicamentos	Grupo Depressão	Grupo Eutímia	Grupo Mania
Antidepressivo Tricíclico	10%	-	-
Benzodiazepínico	50%	88,8%	40%
Antipsicótico Típico	10%	33,3%	10%

Antipsicótico Atípico	10%	22,2%	30%
Antidepressivo ISRS	10%	-	10%
Anticonvulsivante e Estabilizador do Humor	40%	77,7%	40%
Estabilizador do Humor	80%	55,5%	40%
Hipnoindutor	10%	-	-

(Medicamentos e Classificação - Antidepressivo Tricíclico: Imipramina; Benzodiazepínico: Clonazepam, Diazepam, Clobazam, Lorazepam; Antipsicótico Típico (Fenotiazinas): Clorpromazina, Levomepromazina; Antipsicótico Atípico: Olanzapina, Risperidona; Antidepressivo ISRS: Fluoxetina; Anticonvulsivantes Estabilizadores do Humor: Lamotrigina, Divalproato, Fenitoína, Carbamazepina e Ácido Valpróico; Estabilizador do Humor: Lítio; Hipnoindutor: Zolpidem).

Tabela 2 – Classe dos medicamentos utilizados pelos pacientes no momento do experimento.

Todos participantes responderam a uma avaliação, realizada através de anamnese e exame físico (Anexo II) e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido no qual foram descritos, em detalhes, os objetivos do experimento e a condição experimental (Anexo III). O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), parecer consubstanciado número 81 Liv2-09.

Tarefas e procedimentos

Os indivíduos foram posicionados em uma cadeira confortável, em uma sala escura e protegida de sons, a fim de minimizar a interferência sensorial. Ao nível dos olhos dos participantes, uma barra composta por 30 díodos emissores de luz (LEDs) foram posicionados, com 15 desses LEDs localizados no lado de fixação esquerdo, e 15 no lado direito. A barra tinha um comprimento de 120 cm. A distância entre os olhos dos participantes e a barra de LED foi padronizada para 100 cm. Um software de computador (Delphi 5.0) foi usado para controlar a barra de LED e determinar a apresentação do estímulo. Os participantes foram convidados a manter os seus olhos fixos no centro da barra, e mudar os olhos quando perceberam um dos díodos de iluminação para cima. Os participantes foram instruídos a seguir os LEDs com os olhos de tal forma que suas cabeças permanecessem estáticas.

O paradigma SEM consistiu em duas condições diferentes: um padrão fixo e um padrão aleatório. No padrão fixo, o estímulo alvo (target LED) sempre se encontrava em uma posição pré- definida, ou seja, LED 12, quer do lado esquerdo ou direito (alternando entre esquerda e direita). Esta condição é caracterizada por a previsibilidade da aparência do estímulo a uma localização espacial pré - definido na periferia do campo de visão, e foi, portanto, considerada como sendo orientada para a memória. Em contraste, o padrão aleatório apresentou uma série totalmente aleatória de LEDs alvo em posições espaciais completamente imprevisíveis em todo o centro e ambos os campos visuais periféricos (a luz pode aparecer em qualquer um dos 30 LEDs). Esta condição experimental foi considerada puramente orientada por estímulo. Em ambas as condições, cada um dos LEDs permanecem acesos por 250 ms, com um tempo de inter-LED de 2 segundos. Cada participante foi submetido a 12 blocos consecutivos, 6 blocos fixo SEM e seis blocos ao acaso SEM, com 20 ensaios por bloco. A probabilidade de uma luz para cada aparecer no lado esquerdo ou direito foi contrabalançada dentro e entre os blocos, de modo que ambas as condições foram SEM.

Aquisição de Dados de EEG

O sistema de eletrodos 10/20 EEG Internacional (Jasper, 1958) foi utilizado com um sistema de EEG de 20 canais (Braintech -3000, EMSA Medical Instruments, Brasil). Os 20 eletrodos foram dispostos em um boné de nylon (ElectroCap Inc., Fairfax , VA , EUA), produzindo derivações monopolares usando como referência os lóbulos das orelhas . A Impedância de EEG e EOG dos eletrodos foi mantida entre 5-10 kW . Os dados registrados tinham uma amplitude total de menos do que 70 μ V. O sinal de EEG foi amplificado com um ganho de 22.000, analogicamente filtrados entre 0,01 Hz (passa-alta) e 80Hz (passa-baixa) e amostrados a 200 Hz . O software de aquisição de dados (Delphi 5.0) do Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio Motor, foi empregado com o seguinte filtro digital: entalhe (60 Hz).

Aquisição dos Movimentos Sacádicos dos Olhos

Quatro eletrodos adicionais de 9 mm de diâmetro, montados de uma forma bipolar foram usadas para medir a eletrooculograma (EOG). Os eletrodos foram dispostos horizontalmente a partir do ângulo ocular externo de ambos os olhos para

determinar o EOG horizontal (hEOG) e verticalmente por cima de ambos os olhos para determinar o EOG vertical (vEOG) .

Processamento e análise dos dados

Aplicamos uma inspeção visual e análise de componentes independentes (ICA) para remover possíveis fontes de artefatos produzidos pela tarefa (ou seja, piscar, músculos e artefatos sacádicos - relacionado). Os dados foram coletados utilizando a referência bi-auricular e eles foram transformados (re-referenciados), utilizando a referência média após realizamos a eliminação artefato usando ICA. Nós removemos esses ensaios que mostraram claramente um piscar de olhos e artefatos sacádicos relacionadas com "influência" por inspeção visual e removemos os componentes que apresentaram piscar e artefatos sacádicos tidos como "contaminação" relacionados com o uso do Independent Component Analysis (ICA). Um estimador clássico foi aplicado para a densidade espectral de potência (PSD), ou diretamente a partir do módulo quadrado da FT (Transformada de Fourier), que foi realizada por MATLAB 5.3 (Matworks, Inc.). O número de amostras foi de 800 ($4s \times 200 \text{ Hz}$) com janelas retangulares. Extraímos parâmetros EEG quantitativo dentro de uma janela de tempo entre 500 ms antes da apresentação do estímulo e 500 ms após o estímulo alvo (LEDs) (a época selecionados começando a 500 ms antes e terminando 500 ms após o disparo , isto é, momento 1 e momento 2 , respectivamente). A partir daí, todos os ensaios de EEG foram visualmente controlados e ensaios contaminados com artefatos oculares ou artefatos musculares foram descartados. A resolução usada na Transformada de Fourier foi $1/4 \text{ s} = 0.25\text{Hz}$ (FFT). Para examinar um processo estacionário, o "Run- teste" e "teste Reverse-Arrangement" foram aplicados. Especialmente o processo estacionário foi aceito para cada 4 s (duração do período na época deste experimento). Deste modo, baseada em épocas de EEG livre de artefatos, o limiar foi definido pela média mais três desvios padrão com épocas que mostram uma potência total superior a este limiar não serem incluídas na análise.

Análise estatística

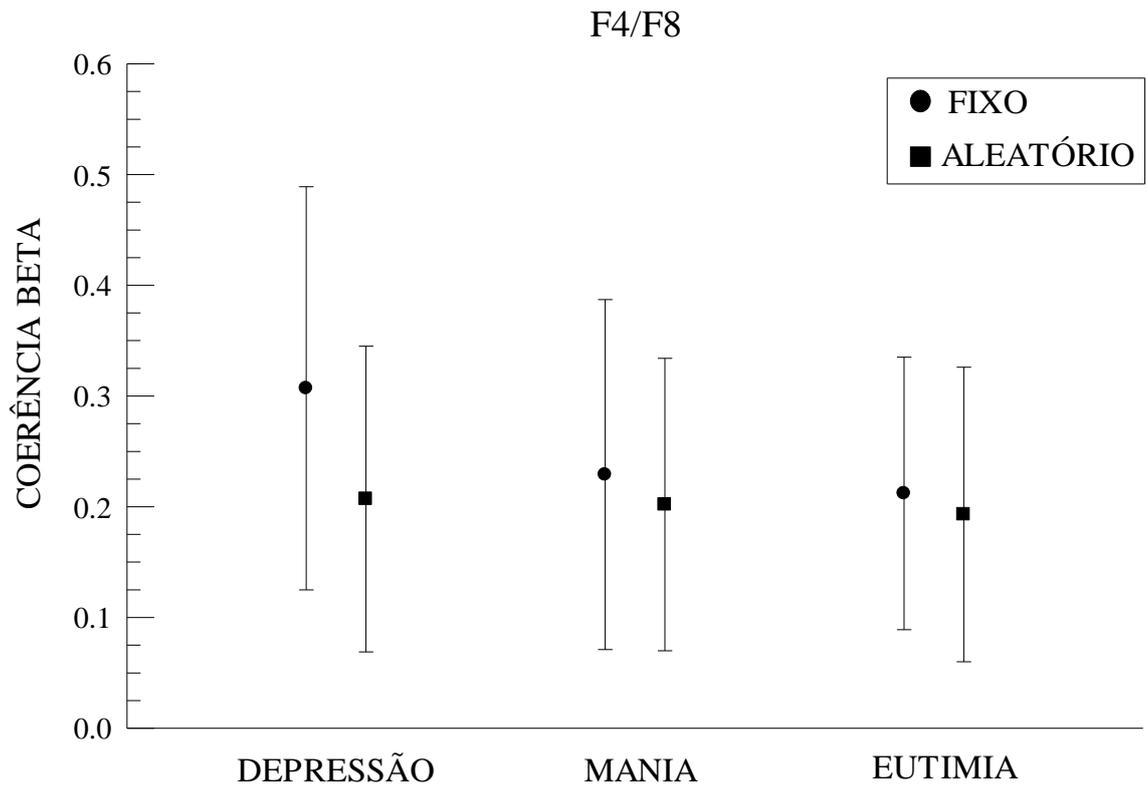
A coerência em beta (12/30 Hz) foi à variável dependente de interesse. As análises estatísticas da coerência em beta foi realizada por meio de uma ANOVA three-way com os fatores condição (2 níveis: SEMs fixo versus aleatório) e momento (2 níveis: pré e pós estímulo). Todas as análises foram realizadas nos seguintes pares de eletrodos: F4/F8, F7/F3, F7/F8, F4/T4, F3/F4 e F3/T3.

RESULTADOS

O presente estudo analisou a coerência na banda beta nas condições experimentais fixa e aleatória no córtex frontal (F4/F8, F7/F3, F3/F4, F7/F8) e fronto-temporal (F4/T4, F3/T3). Foi realizada uma ANOVA two-way para investigar cada par de eletrodos separadamente. Nos pares de eletrodos que apresentaram como resultado Efeito principal, foi realizado adicionalmente uma análise post hoc Sheffé. Já no caso dos pares de eletrodos que apresentaram interação, foi realizado o teste T-Student independente, para que fosse verificada a diferença entre os grupos. Diante disso foram achados os seguintes resultados:

Córtex Frontal Direito

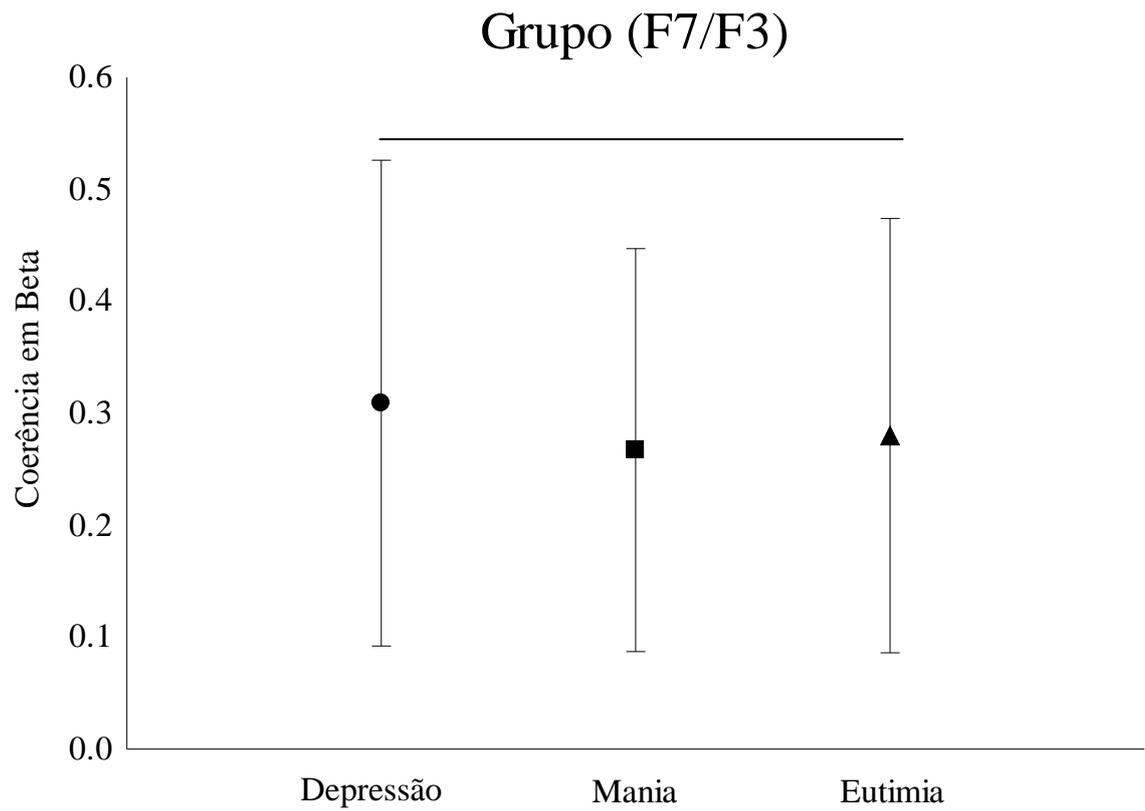
A análise de F4/F8 apontou para uma interação entre os fatores grupo (i.e, Eutimia, Depressão e Mania) e tarefa (fixo e aleatório) ($p \leq 0,001$; $F = 10,724$).



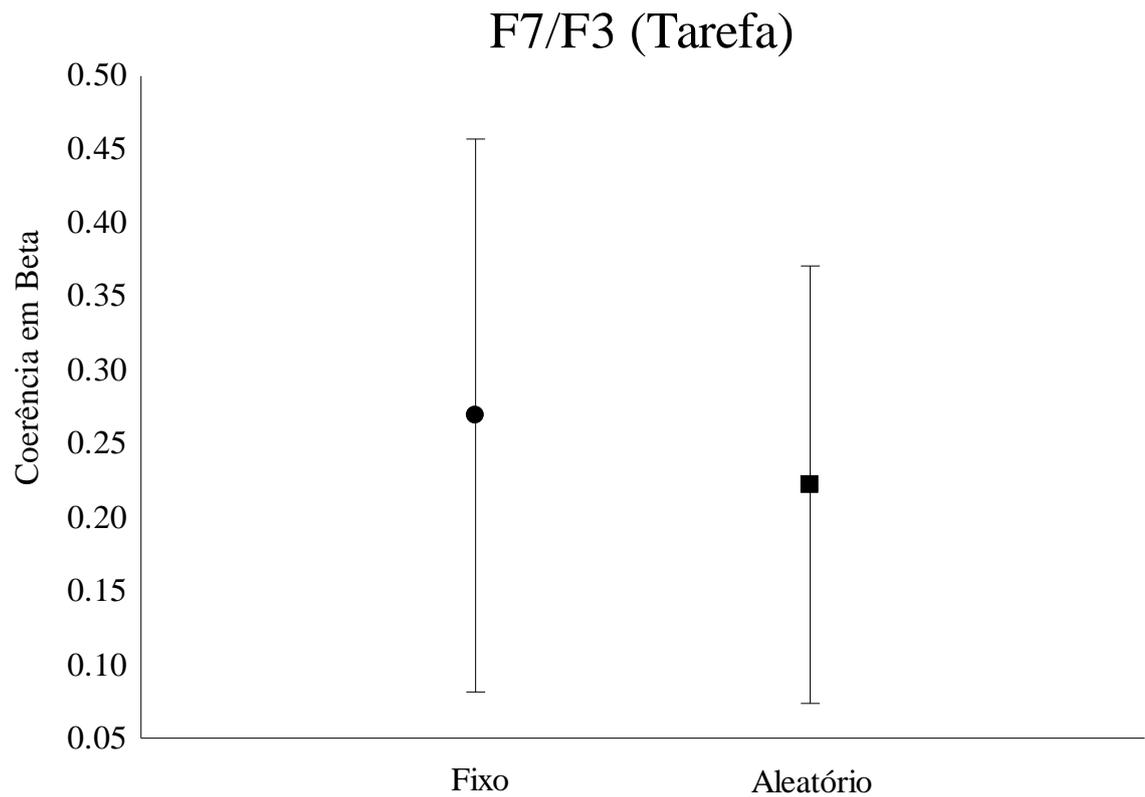
Ao analisarmos o grupo depressão, verificamos que houve um aumento da coerência em beta na tarefa fixa, quando comparados aos grupos mania e eutímia.

Córtex Frontal Esquerdo

A análise de F7/F3 apontou um efeito principal para grupo ($p \leq 0,001$; $F = 31,006$) e tarefa ($p \leq 0,001$; $F = 26,971$).



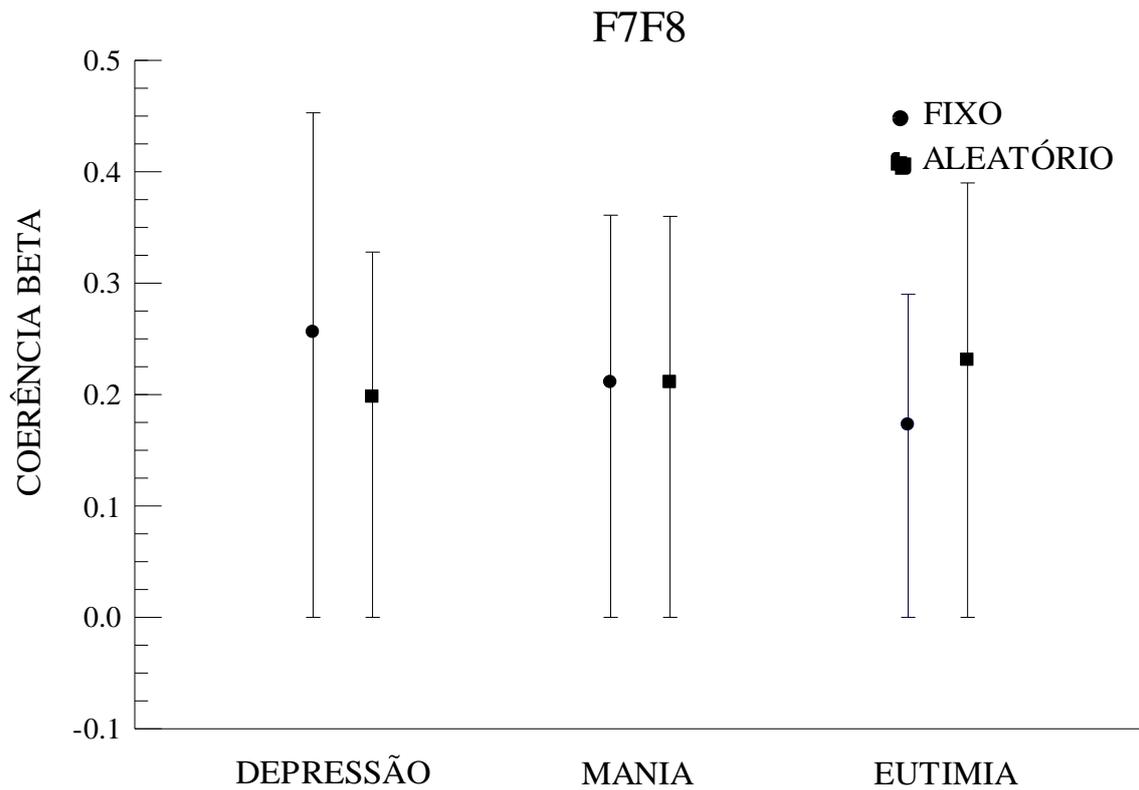
No caso específico do fator grupo (i. e. Depressão, Mania e Eutímia), houve um aumento da coerência em beta para depressão, quando comparado à mania e eutímia. Esse achado se deu na condição fixo. Para a análise deste dado foi realizado um post hoc Scheffe.



Já no que se refere à condição (i. e. fixo e aleatório) a tarefa fixo apresentou um aumento da coerência em beta, quando comparada à tarefa aleatória, fato esse também demonstrado através da análise do post hoc Scheffe.

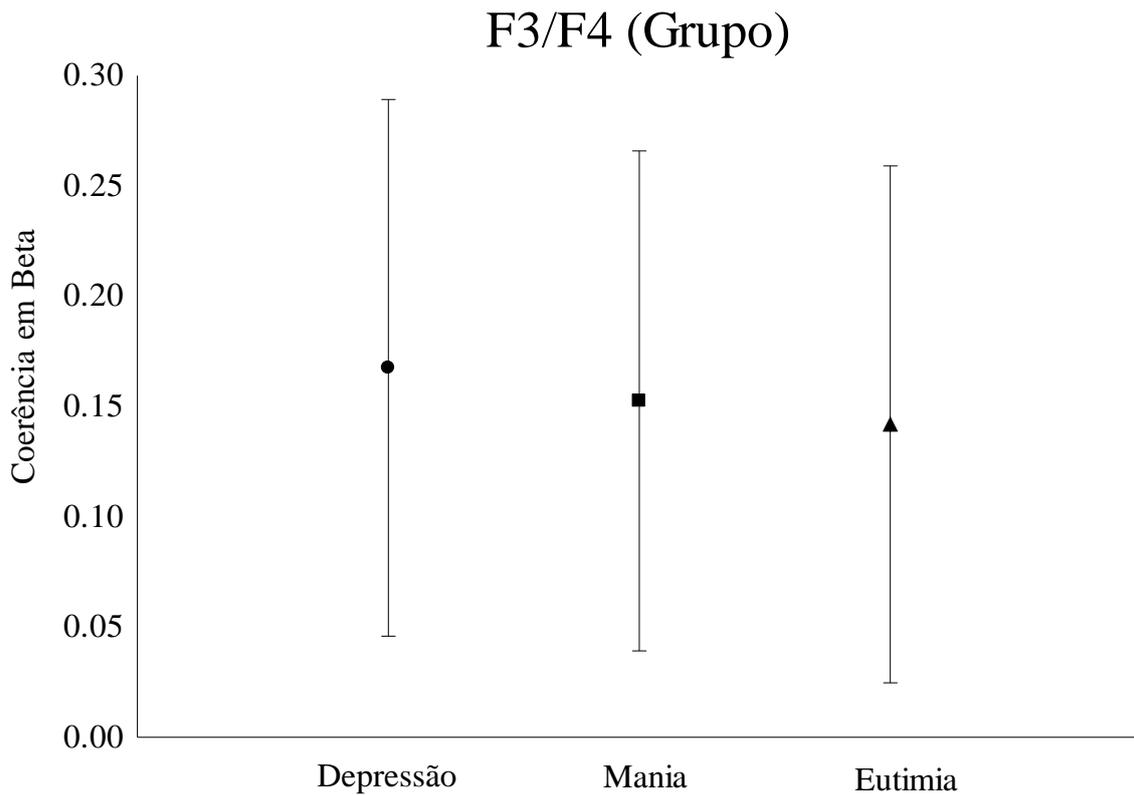
Córtex Frontal – Inter hemisférico

A análise de F7/F8 apontou para uma interação entre os fatores grupo (i.e, Eutimia, Depressão e Mania) e tarefa (fixo e aleatório) ($P \leq 0,001$ / $F= 16,527$).



Verificamos que houve um aumento da coerência em beta, na tarefa fixa, para o grupo depressão, quando comparado aos grupos mania e eutimia.

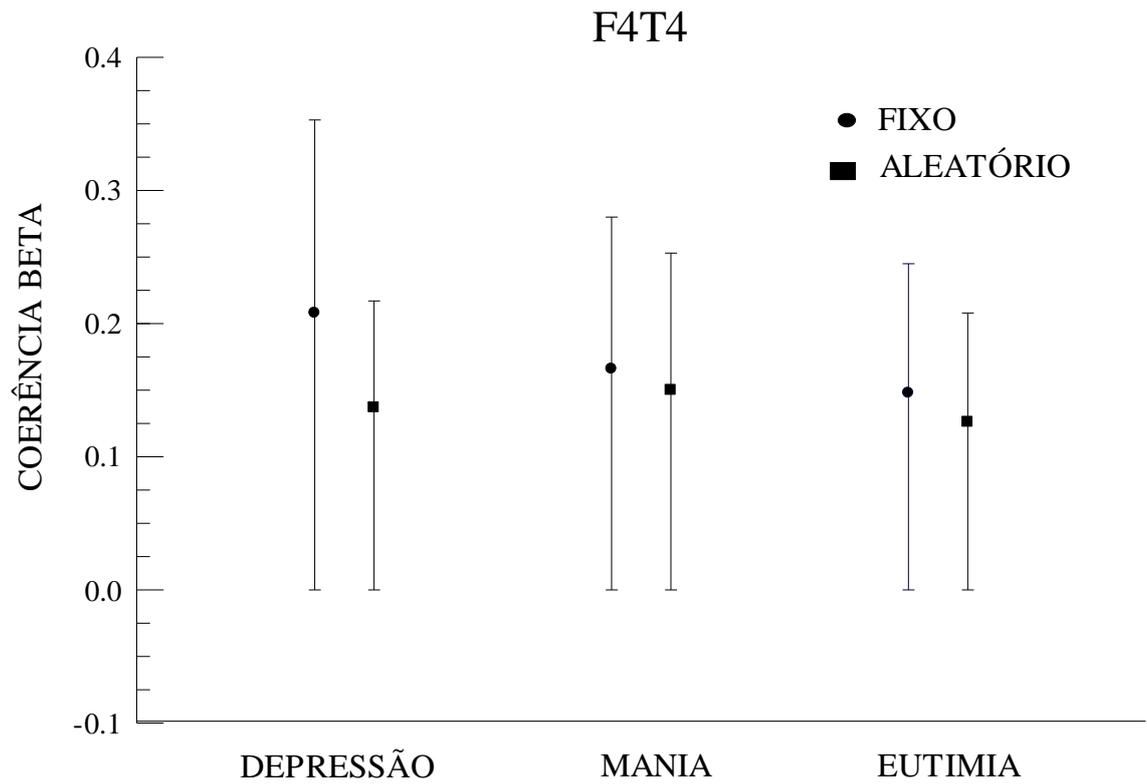
Já no caso dos pares de eletrodos F3/F4 a análise apontou para um efeito principal no fator grupo (i.e, Eutimia, Depressão e Mania) ($P \leq 0,001$ / $F= 6,634$).



Neste caso do fator grupo (i. e. Depressão, Mania e Eutímia), houve um aumento da coerência em beta para depressão, quando comparado à mania e eutímia. Para a análise deste dado foi realizado um post hoc Scheffe.

Região fronto-temporal direito

A análise de F4/T4 apontou para uma interação entre os fatores grupo (i.e, Eutímia, Depressão e Mania) e tarefa (fixo e aleatório) ($p \leq 0,001$; $F = 9,791$).

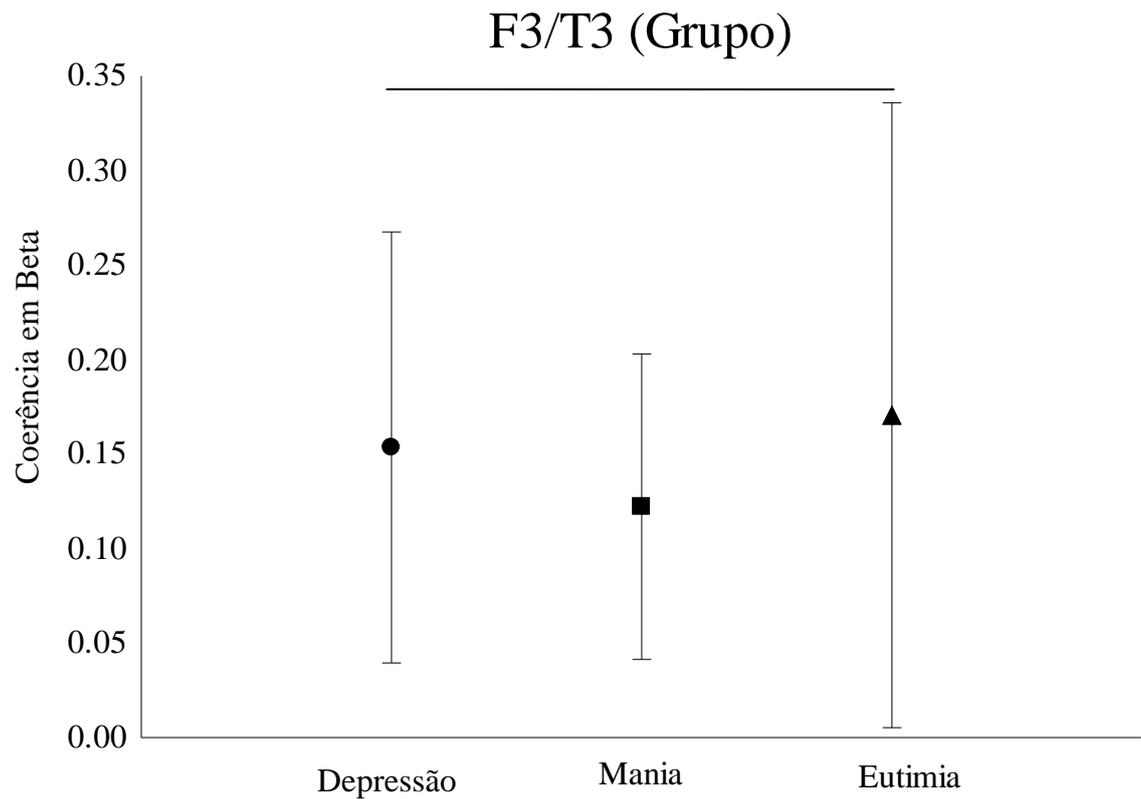


Ao analisarmos o grupo depressão, verificamos que houve um aumento da coerência em beta na tarefa fixa, quando comparados aos grupos mania e eutimia.

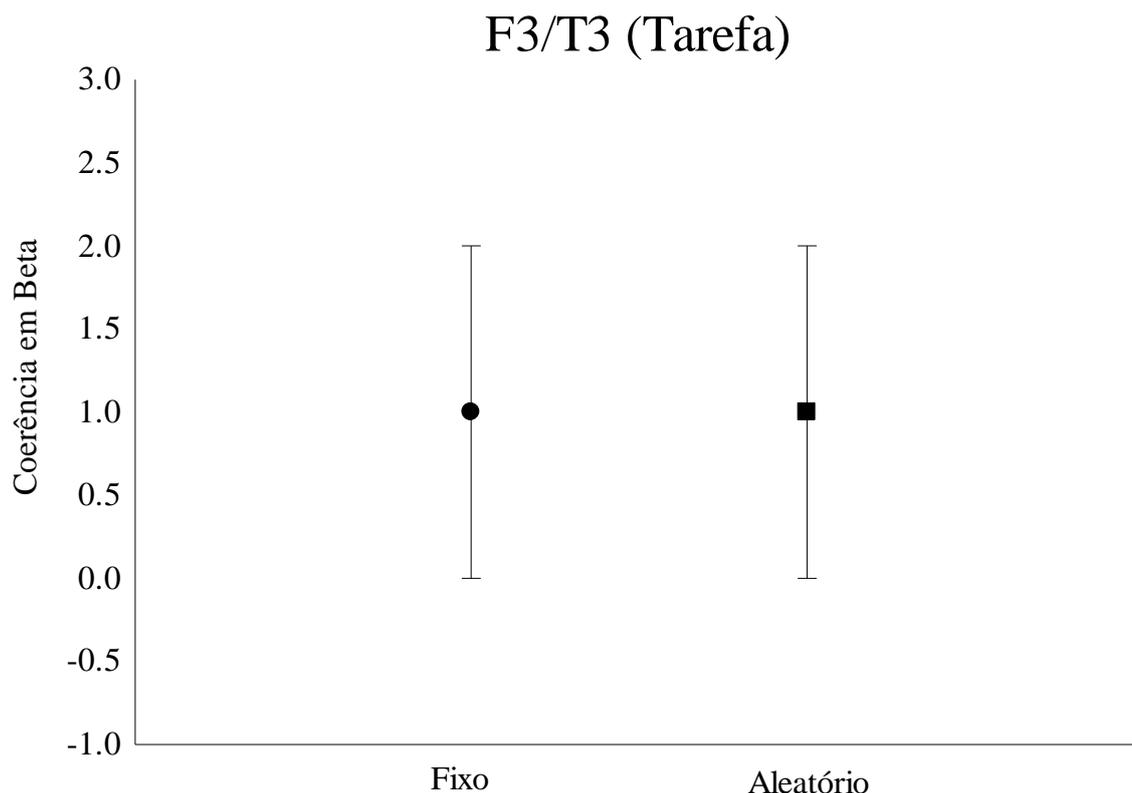
Região fronto-temporal esquerda –

F3/T3 – efeito principal para grupo e tarefa

A análise apontou um efeito principal para grupo ($p \leq 0,001$; $F = 18,611$) e tarefa ($p \leq 0,001$; $F = 15,207$).



No caso específico do fator grupo (i. e. Depressão, Mania e Eutímia), houve um aumento da coerência em beta para eutímia, quando comparado à mania e a depressão. Para a análise deste dado foi realizado um post hoc Scheffe.



Já no que se refere à condição (i. e. fixo e aleatório) a tarefa fixo apresentou um pequeno aumento da coerência em beta, quando comparada à tarefa aleatória, fato esse também demonstrado através da análise do post hoc Scheffe.

DISCUSSÃO

O presente experimento investigou as alterações da coerência em beta nos pares de eletrodos F4/F8, F7/F3, F7/F8, F4/T4, F3/T3, P3/P4, P3/O1, Pz/Oz, O1/O2, C3/C4, T3/T4, T4/T6 e T3/T5 em pacientes bipolares durante a realização de uma tarefa prossacádica. O grupo de pacientes foi dividido em três grupos diferentes de acordo com a fase que se encontravam no dia do experimento, desta forma, os grupos foram: depressão, mania e eutímia. Os participantes realizaram duas condições da tarefa, sendo elas a condição memory-driven and stimulus-driven. Na primeira condição, guiada pela memória, o estímulo-alvo (i.e, 12° LED 12) era previsível, alternando somente o lado da

barra, esquerdo ou direito, sendo os sujeitos diretamente guiados pela memória. Já na condição guiada pelo estímulo, o estímulo-alvo podia ser qualquer um dos 30 LEDs da barra. Sendo assim, sua principal característica foi a imprevisibilidade do estímulo-alvo, ou seja, o participante não tinha como prever qual dos LEDs iria acender, sendo guiado diretamente pelo estímulo. Desta forma, com base em nossa tarefa e na população investigada, nossas hipóteses de estudo foram: 1) a maior dificuldade da stimulus-drive condition demandará maiores níveis de atenção e uma busca visual diferenciada, neste sentido, esperamos encontrar uma maior coerência em beta para esta condição, uma vez que beta é uma frequência associada com processos atentos e motores; 2) também espera-se encontrar uma maior coerência em beta no grupo eutímia quando comparado com os demais, pois durante a fase de depressão e mania verifica-se uma alteração da atenção. Tendo em vista que os achados deste experimento, dividimos a sua análise em dois artigos. Neste primeiro artigo foram relacionados aos pares de eletrodos F3/F4, F4/F8, F7/F3, F7/F8 (córtex frontal) e F4/T4, F3/T3 (córtex fronto-temporal). Para melhor visualização dos resultados, optamos por dividir esta discussão de acordo com cada área cortical citada.

Área Frontal (Córtex frontal)

Os eletrodos posicionados sobre o córtex frontal (F3/F4; F4/F8; F7/F3; F7/F8) representam as áreas de Broadman 8, 45 e 47, e eles estão diretamente relacionados a processos de memória, particularmente na memória de trabalho. No córtex frontal verificamos em nosso estudo uma interação para grupo e tarefa nos pares de eletrodos F4/F8 e F7/F8 ($P= 0,000$). Ao examinar esses resultados, constatamos que em ambos os pares de eletrodos (F4/F8 e F7/F8) existe um aumento da coerência em beta para o grupo Depressão quando comparado aos grupos mania e eutímia, sendo verificado esse fato na tarefa fixa, ou seja, neste caso uma maior coerência de beta para a memory-driven condition ($P= 0,000$). Nossos dados confirmam os resultados de alguns estudos (Gevins & Smith, 2000; Serrien & Brown, 2002; Serrien *et al.*, 2006; Van der Lubbe *et al.* 2006) onde são apontados que encontrar uma maior coerência em beta no grupo

depressão é o que se espera quando comparado com os demais grupos, pois durante essa fase verifica-se uma alteração da atenção no paciente.

Já no caso do par de eletrodos F7/F3 observamos um efeito principal para grupo (i.e. depressão) e tarefa (i.e. fixo) ($P= 0,000$). Partindo-se do princípio que beta está diretamente associada a processos de integração sensorio-motora e a medida de coerência representa o grau de associação funcional entre eletrodos distintos, ou seja, é uma medida de correlação entre duas regiões corticais (Anghinah, 2005; Portella, 2006; Uhlhaas et al, 2008; Manso, 2012), podemos dizer que a tarefa empregada neste experimento obteve como resposta uma ativação cerebral mais funcional para a mensuração em questão. Essa resposta se deve ao fato do importante papel do córtex frontal e córtex motor na programação dos movimentos oculares sacádicos e atenção visual, confirmada através da literatura (McDowell et al, 2008; Berman et al, 2009). Para o par de eletrodos F3/F4 observamos um efeito principal apenas para grupo ($P= 0,001$).

Dias *et al.* (2013) examinaram o movimento sacádico e toda a sua dinâmica neurofisiológica em relação a ativação de áreas cerebrais associadas à orientação da atenção através do EEG. Eles identificaram que o desempenho de detecção durante a visão livre pode ser modulado pela atividade em áreas pré-motoras (incluindo frontal ou campos suplementares do olho). Tendo em vista a tarefa empregada, essa condição exige maior nível de atenção, já que existe um engajamento maior no processo de busca visual (Baddeley *et al*, 2000; Helene & Xavier, 2010). Nossos resultados indicaram um aumento da coerência em beta na condição guiada pela memória, demonstrando uma maior inter-comunicação hemisférica do córtex motor no momento pré. Com base nesses achados, há um indicativo que aponta a condição guiada pela memória como sendo mais exigente na participação maior dos hemisférios na busca visual (i.e, orientação para atenção) e preparação do movimento, pois partindo-se do princípio que há uma imprevisibilidade em qual LED que irá acender, promove-se uma maior ativação inter-hemisférica. Sendo assim, nossos achados encontram-se de acordo com o que foi visto em Dias *et al.* (2013).

Área Fronto-temporal (Córtex Fronto-temporal)

Os eletrodos posicionados sobre o córtex fronto-temporal (F4/T4; F3/T3) representam as áreas de Broadman 8, 21 e 42, que estão relacionados também a processos de memória, funções motoras e processamento de sons. No córtex fronto-temporal verificamos uma interação para o par de eletrodos F4/T4 ($P= 0,000$). Esse resultado nos indicou um aumento da coerência em beta para o grupo Depressão quando comparado aos grupos mania e eutimia, sendo verificado esse fato na tarefa fixa, assim como nos resultados relatados para os pares de eletrodos F4/F8 e F7/F8. Já no caso do par de eletrodos F3/T3 observamos um efeito principal para grupo (i.e. eutimia) e tarefa (i.e. fixo) ($P= 0,000$). Observou-se, de acordo com os resultados obtidos, que o grupo eutimia apresentou uma maior coerência em beta, fato que já era esperado pois durante a fase de depressão e mania verifica-se uma alteração da atenção. A área fronto-temporal, sendo fundamentalmente uma área de associação, está relacionada tradicionalmente à linguagem, expressão e compreensão. No entanto, estudos funcionais relatam a participação desta área em uma grande diversidade de funções, incluindo funções motoras, de memória e atenção (Kertesz et al, 2005; Weder et al, 2007; Knibb et al, 2006). Estes resultados demonstram que o acoplamento inter-hemisférico em áreas frontais e fronto-temporais diferenciam as duas condições experimentais.

Os movimentos oculares sacádicos (SEM) são um instrumento sensível para análise de algumas psicopatologias. Alguns indivíduos com transtornos mentais mostram irregularidades no processo de integração sensorio-motor e padrões SEM. Este instrumento é considerado um parâmetro para avaliar a atenção cognitiva. Estudos têm demonstrado que o déficit de atenção é uma característica de algumas desordens e que os movimentos sacádicos têm diferenças entre pessoas que são portadores de alguma desordem mental e pessoas saudáveis (Hoffman & Subramaniam, 1995; Gould et al, 2001; Luna et al, 2008). Mais precisamente os pacientes bipolares apresentaram respostas diferentes em relação às modificações de movimentos sacádicos. Estas respostas parecem depender da fase da doença que o paciente se encontra. Tendo isso em vista, existe uma necessidade de novas pesquisas experimentais que visem focar os pacientes em diversas fases de mudança de humor para realmente identificar estas incertezas, proporcionando assim uma maior compreensão das fases da doença que vai permitir o desenvolvimento de novas abordagens de tratamento para esta parcela da população (Luna et al, 2008; Bittencourt et al, 2013).

CONCLUSÃO

Sendo assim, podemos concluir que os transtornos de integração sensório-motora e de rastreamento ocular parecem estar evidentes como uma das características fisiopatológicas nos pacientes bipolares. No que diz respeito especificamente aos pacientes depressivos, eles apresentaram respostas lentas ao estímulo e variaram na sua resposta de acordo com o tipo de depressão, estando esse achado de acordo com o objetivo deste trabalho. Os estudos com pacientes depressivos relacionados com SEM demonstraram vários resultados, entretanto, poucos estudos abordam a questão da consideração de outros parâmetros de medidas, diferentes dos usuais, como por exemplo, ensaios eletrofisiológicos. Apesar de terem sido observadas essas mudanças, mais uma vez cabe ressaltar aqui que os dados ainda são contraditórios, portanto, não se pode definir com exatidão que existem alterações específicas para cada transtorno. Pesquisas futuras são necessárias para tentar estabelecer um padrão, tendo como parâmetro a fase da doença em que o paciente se encontra. Os poucos estudos existentes sobre padrão comportamental e eletrofisiológico em transtornos psiquiátricos, durante a execução dos movimentos sacádicos, demonstraram a necessidade de melhorar o paradigma experimental, bem como os métodos de análise utilizados, uma vez que os resultados parecem ser inconclusivos devido à variabilidade metodológica. Além disso, esses poucos estudos indicam resultados conflitantes, que precisam ser investigados em pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, S.; BARDER, H.E.; HELLVIN, T., et al. **Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder.** *Bipolar Disorder* 10, 888–899, 2008.

ANGHINAH, R. **Análise da coerência do espectro do eletrencefalograma.** *Revista Neurociências* v13, n1 – jan/Marc, 2005.

BADDELEY, A.D. et al. **The episodic buffer: a new component of working memory?** *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 417-423, 2000.

BAUER, I.E.; et al. **Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder.** *Journal of Psychiatric Research* xxx, 1e10, 2014.

BASAR, E. **Brain oscillations in neuropsychiatric disease.** *Dialogues Clin Neurosci.*; 15 (3): 291-300, Sep. 2013.

BELMAKER, R.H.; BERSUDSKY, Y. **Bipolar disorder: mania and depression.** *Discovery Medicine* 4 (23), 239–245, 2004.

BERMAN, R.A., JOINER, W.M., CAVANAUGH, J., WURTZ, R.H. **Modulation of presaccadic activity in the frontal eye field by the superior colliculus.** *Journal of Neurophysiology* 101 (6), 2934–2942, 2009.

BITTENCOURT, J.; et al. **Alpha-band power in the left frontal cortex discriminates the execution of fixed stimulus during saccadic eye movement.** *Neuroscience Letters*, 523, 148–153, 2012.

BITTENCOURT, J.; et al. **Saccadic eye movement applications for psychiatric disorders.** *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013:9.

BLADER, JC; CARLSON, GA. **Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent, and adult inpatients, 1996–2004.** *Biol Psychiatry* 62:107–114, 2007.

CHANG, K; ADLEMAN, NE; DIENES, K; SIMEONOVA, DI; MENON, V; REISS, A. **Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging investigation.** *Arch Gen Psychiatry* 61:781–792, 2004.

DIAS, JC; SAJDA, P; DMOCHOWSKI, JP; PARRA, LC. **EEG precursors of detected and missed targets during free-viewing search.** *J Vis.* Nov 12;13(13):13. 2013 (doi: 10.1167/13.13.13)

DINIZ, C. et al. **Cognitive mechanisms and motor control during a saccadic eye movement task: evidence from quantitative electroencephalography.** *Arq Neuropsiquiatr*;70(7):506-513, 2012.

GOMES, M.M; INFANTOSI, A.F.C.; CAGY, M. **Processamento do sinal de EEG: fundamentos do sinal e função de fase.** *Revista Brasileira de Neurologia*, volume 43, n°2, abr-mai-jun, 2007.

GOULD, TD; BASTAIN, TM; ISRAEL, ME; HOMMER, DW; CASTELLANOS, FX. **Altered performance on an ocular fixation task in attention-deficit/hyperactivity disorder.** *Biol Psychiatry.* 50(8):633–635, 2001.

HELENE, A. F.; XAVIER, G. F. **Building Attention from Memory.** Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo, 2010.

HOFFMAN, JE; SUBRAMANIAM, B. **The role of visual attention in saccadic eye movements.** *Percept Psychophys.*;57(6):787–795, 1995.

JASPER, H. **The ten-twenty electrode system of the international federation.** EEG Clin Neurophysiol; 10:371-375, 1958.

LUNA, B; VELANOVA, K; GEEIER, CF. **Development of eye-movement control.** *Brain Cogn.*;68(3):293–308, 2008.

KALMAR, JH; WANG, F; CHEPENIK, LG; WOMER, FY; JONES, MM; PITTMAN, B; *et al.* **Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:636– 642, 2009.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Principles of Neural Science.** 4th ed. McGraw-Hill, New York, 2000.

KERTESZ, A.; MCMONAGLE, P.; BLAIR, M.; DAVIDSON, W.; MUNOZ, DG. **The evolution and pathology of frontotemporal dementia.** *Brain.*;128(128), 1996-2005.

KNIBB, JÁ.; KIPPS, CM.; HODGES, JR. **Frontotemporal dementia Review**. *Curr Opin Neurol*. 19(6):565-71, 2006.

MALHI, G. S., LAGOPOULOS, J., DAS, P., MOSS, K., BERK, M., COULSTON, C. M. **A functional MRI study of Theory of mind in euthymic bipolar disorder patients**. 10: 943-56, 2008.

MANSO, L.M.C. **O eletroencefalograma na patologia de hiperatividade/déficit de atenção**. Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biomédicas. Universidade da Beira Interior, Faculdade de Ciências da Saúde, Covilhã, out. de 2012.

MORENO, C; LAJE, G; BLANCO, C; JIANG, H; SCHMIDT, AB; OLFSON, M. **National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth**. *Arch Gen Psychiatry* 64:1032–1039, 2007.

MCDOWELL, J.E., DYCKMAN, K.A., AUSTIN, B.P., CLEMENTZ, B.A. **Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans**. *Brain Cognition* 68 (3), 255–270, 2008.

MUELLER, S. C., NG, P., TEMPLE, V., HARDIN, M. G., PINE, D.S, LEIBENLUFT, E. *et al.* **Perturbed reward processing in pediatric bipolar disorder: an antisaccade study**. *J Psychopharmacology* 24: 1779-84, 2010.

ÖZERDEM, A.; GÜNTEKIN, B.; ATAGÜN, Mi; BASAR, E. **Brain oscillations in bipolar disorder in search of new biomarkers**. *Clin Neurophysiol.*; 62: 207-221, 2012.

PORTELLA, C.E.; SILVA, J.G.; BASTOS, V.H.; et al. **APRENDIZAGEM DE PROCEDIMENTOS E EFEITOS ANSIOLÍTICOS - Medidas eletroencefalográficas, motora e atencional.** *Arquivos de Neuropsiquiatria*;64(2-B):478-484, 2006.

RICH, BA; VINTON, DT; ROBERSON-NAY, R; HOMMER, RE; BERGHORST, LH; MCCLURE, EB; *et al.* **Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:8900–8905, 2006.

ROSA, A.R.; REINARES, M.; MICHALAK, E.E.; et al. **Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder.** *Value Health* 13 (8), 984–988, 2010.

SIMON, M. et al. **Theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar I disorder.** Theoretical background and guidelines for neuroimaging research. [Psychiatr Hung.](#) ;26(3):178-87, 2011.

SQUIRE, L.R, BERG, D., BLOOM, F.E, et al. **Fundamental neuroscience (third edition).** San Diego: Academic Press; 2008.

SHIPP, S. **The brain circuitry off attention.** *Trends Cogn Sci.*;5:223-230, 2004.

TROMMERSHAUSER, J.; GLINCHER, P.W.; GEGENFURTNER, K. R. **Visual processing, learning and feedback in the primate eye movement system.** *Trends in Neurosciences*, 32, 583-590, 2009.

UHLHAAS, P.J. et al. **The Role of Oscillations and Synchrony in Cortical Networks and Their Putative Relevance for the Pathophysiology of Schizophrenia.** Schizophrenia Bulletin Advance Access published June 17, 2008

VAN DER LUBBE., RH; NEGGERS, SF; VERLEGER, R; KENEMANS, JL. **Spatiotemporal overlap between brain activation related to saccade preparation and attentional orienting.** Brain Res;1072:133-152, 2006.

VELASQUES, B., et al., **Changes in saccadic eye movement (SEM) and quantitative EEG parameter in bipolar patients.** Journal of Affective Disorders, 2012 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.049>).

WEDER, ND.; AZIZ, R.; WILKINS, K.; TAMPI, RR. **Frontotemporal dementias: a review.** Ann Gen Psychiatry. 6:15, 2007.

YIP, SW; MACKAY, CE; GOODWIN, G.M. **Increased temporo-insular engagement in unmedicated bipolar II disorder: an exploratory resting state study using independent component analysis.** Bipolar Disord. 2014 Apr 12. doi: 10.1111/bdi.12206.

4.2 - ARTIGO II:

Electrophysiological changes in bipolar patients during execution of a task saccadic (Part 2)

Washington Adolfo Batista^{1,2}, Juliana Bittencourt^{1,2,3}, José Inácio Salles^{4,5}, Silmar Teixeira^{1,6}, Luis F. Basile^{7,8}, Antonio Egidio Nardi^{9,10}, Claudia Diniz^{1,2,3}, Luciana Angélica Silveira¹¹, Rafael de Assis da Silva¹¹, Elie Cheniaux^{11,12}, Flávio Kapczinski¹³, Mauricio Cagy¹⁴, Roberto Piedade¹, Bruna Velasques^{1,2,3,4*}, Pedro Ribeiro^{1,3,15}

1Brain Mapping and Sensory Motor Integration, Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil; 2Neurophysiology and Neuropsychology of Attention, Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil; 3Institute of Applied Neuroscience (INA), Rio de Janeiro, Brazil; 4School of Physical Education, Bioscience Department (EEFD/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil; 5Federal Confederation of Volleyball, Rio de Janeiro, Brazil; 6Veiga de Almeida University, Rio de Janeiro, Brazil; 7Division of Neurosurgery, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; 8Laboratory of Psychophysiology, Department of Psychology and Phonoaudiology, UMESP, São Paulo, Brazil; 9Panic & Respiration Laboratory, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; 10National Institute of Translational Medicine (INCT-TM), Brazil; 11Anxiety & Depression Laboratory, Institute of Psychiatry of Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil; 12Department of Medical Specialities, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil; 13Laboratory of Molecular Psychiatry, Bipolar Disorders Program and INCT Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; 14Biomedical Engineering Program, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; 15Neuromuscular Research Laboratory, National Institute of Traumatology and Orthopedics (NITO), Rio de Janeiro, Brazil.

Email: *bruna_velasques@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo investigar as alterações eletrofisiológicas em pacientes bipolares durante a execução de uma tarefa sacádica. Tendo em vista a complexidade da análise optamos por dividi-la em dois artigos, sendo este artigo o segundo. **Materiais e Métodos:** Os sujeitos tiveram de responder a um estímulo visual fixo apresentado por uma barra de LEDs. Executamos uma ANOVA (three-way) e teste post hoc Scheffé para examinar a diferença de coerência em beta entre os três grupos: depressão, mania e eutímicos. Observamos as regiões frontal e fronto-temporal. O teste t pareado foi realizado em cada eletrodo e grupo para comparar o momento pré e pós na tarefa. **Resultados:** Os resultados apresentados pela nossa pesquisa sugerem um efeito principal para grupo (i. e. Eutimia) ($P= 0,000$) e um efeito

principal para tarefa (i.e. fixo) ($P= 0,000$) no par de eletrodos P3/P4. Já no caso dos pares de eletrodos P3/O1 e PZ/OZ na análise realizada em nosso estudo, encontramos um efeito principal para grupo (i.e. Mania) ($P= 0,000$). A análise do par de eletrodos O1/O2, localizado sobre o córtex occipital, mostrou um efeito principal para grupo (i.e. depressão) ($P= 0,000$). **Conclusão:** Como existem alterações de atenção provocadas pelos transtornos psiquiátricos aqui abordados, verificamos respostas lentas ao estímulo que apresentou mudanças de acordo com a fase na qual o paciente se encontrava, estando esse achado de acordo com o objetivo deste trabalho. Assim como abordado no artigo anterior, apesar de terem sido observadas essas mudanças, cabe ressaltar aqui que os dados ainda são contraditórios, portanto, não se pode definir com exatidão que existem alterações específicas para cada transtorno.

Palavras-chave: Integração Sensóriotomora; Movimento Sacádico; Atenção; Transtorno Bipolar e Eletroencefalografia.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate electrophysiological changes in bipolar patients during the execution of a saccadic task. Given the complexity of the analysis we chose to split it into two articles, and this is second article. **Materials and Methods:** The subjects had to answer a fixed visual stimulus presented by a LED bar. We perform an ANOVA (three-way) and post hoc Scheffé to examine the beta consistent difference among the three groups: depression, manic and euthymic. We observe the frontal and fronto-temporal. The paired t test was performed on each electrode group and to compare the time before and after the task. **Results:** The results presented by our research suggests a main effect for group (ie Eutimia) ($P = 0.000$) and a main effect for task (ie fixed) ($P = 0.000$) in the pair of P3 / P4 electrodes. In the case of pairs of electrodes P3 / O1 and PZ / OZ in the analysis performed in our study, we found a main effect for group (ie Mania) ($P = 0.000$). Alongside the analysis electrodes O1 / O2, located on the occipital cortex, showed a main effect for group (ie depression) ($P = 0.000$). **Conclusion:** As there attention to changes caused by psychiatric disorders

addressed here, we see slow responses to stimuli that showed changes according to the phase in which the patient was, with this finding according to the objective of this work. As discussed in the previous article, although these changes have been observed, it is worth noting here that the data are still contradictory, so you can not define exactly where specific changes for each disorder.

Keywords: Sensorimotor Integration; Saccadic Movement; Attention; Bipolar Disease and Electroencephalography.

INTRODUÇÃO

Podemos apontar que atualmente um dos transtornos mentais que causam maior impacto no ambiente familiar, segundo Souza & Souza (2011), é o Transtorno Bipolar (TB). Este transtorno caracteriza-se por oscilações de humor, com a ocorrência de pelo menos um episódio maníaco (Belmaker and Bersudsky, 2004; Rosa et al, 2010, Velasques et al, 2012). Dentro de um contexto social que sofreu transformações (mais precisamente nos séculos XVII e XVIII), elegendo o indivíduo como o centro da sociedade, os portadores deste transtorno assim como de outro transtorno qualquer, sofrem com o isolamento e a exclusão, pois apresentam dificuldades inerentes de seu estado mental (Souza & Souza, 2011). Uma das grandes dificuldades apresentadas por essa parcela da população está relacionada às disfunções cognitivas que têm sido associadas com os diferentes estados em transtorno bipolar (ou seja, deprimido, maníaco e eufímico). Neste caso em específico essas alterações cognitivas acontecem no processamento da informação onde são relacionadas em grande parte com as disfunções que este local apresenta (Bauer et al, 2014).

Alguns estudos (Anderson et al., 2008, Diniz C et al, 2012, Velasques et al, 2012) relataram que pacientes bipolares têm uma deficiência na atenção, na memória de trabalho, na função executiva, apresentando uma disfunção principalmente nos estágios iniciais do processamento da informação. Kandell, Schwartz & Jessel (2000) e Squire (2008), quando apontam as questões relativas a parâmetros comportamentais e processamento da informação, afirmam que o movimento sacádico dos olhos é uma ferramenta usada para investigar os processos de integração sensório-motora e o

processamento de informação em diversas áreas corticais. Quando o movimento sacádico acontece associamos esse fato aos primeiros estágios do processamento da informação, ou seja, a identificação do estímulo, e essa ligação tem demonstrado uma forte correlação na ativação de áreas corticais envolvidas na programação do movimento sacádico e na regulação da atenção. (Shipp, 2004; Trommershauser, Glincher & Gegenfurtner, 2009; Bittencourt, 2012).

Segundo Simon (2011), Mueller (2010) e Malhi (2008) pacientes com transtorno bipolar apresentam déficits na execução de várias tarefas que precisam de atenção e tomada de decisão para serem realizadas, tendo em vista que não há uma boa relação entre as redes neurais envolvidas nestas duas funções. A mensuração desta relação entre as redes neurais é realizada por meio da observação da resultante de algumas medidas, dentre as quais podemos citar a medida de coerência. Anghinah (2005) relata que a coerência é uma medida de covariância do espectro de dois sinais do EEG, ou seja, uma alta coerência está relacionada com a existência de uma maior conexão funcional entre duas áreas corticais. A interrelação e o funcionamento entre as regiões cerebrais quando estão sob algum tipo de estímulo ou em meio a um comportamento são demonstradas por esta medida. No caso mais específico da coerência em beta, esta tem sido vista como um componente de uma série de parâmetros oscilatórios que têm servido como um conjunto de biomarcadores para fins de diagnóstico e acompanhamento da resposta ao tratamento no transtorno bipolar, além de outras doenças que podem causar transtornos cognitivos (Yip, Mackay, Goodwin, 2014; Basar, 2013; Özerdem, 2012).

No que se refere a este trabalho, escolheu-se a banda de frequência beta (que tem sinais cujas intensidades estão na faixa de 10 a 50 μ V e as frequências entre 13 e 30 Hz), tendo em vista a sua relação com a atividade pré-motora e motora junto com outras bandas de frequência, que além de ser um sinal rápido e de menor amplitude demonstra a ativação do córtex e indica atividade mental e de atenção (Manso, 2012; Uhlhaas et al, 2008; Portella, 2006). As áreas corticais que foram eleitas para serem feitas as análises foram o córtex Parietal e Parieto-occipital. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo principal verificar as alterações nos padrões de correlação inter-hemisférica (i.e. coerência) na banda de frequência beta em uma tarefa prossacádica envolvendo duas condições (i.e. fixa e aleatória). Busca-se, de forma mais específica, analisar através da coerência em banda beta (EEGq), as interações neurofisiológicas dos movimentos sacádicos. Tem-se como hipóteses principais: 1) encontrar um aumento da

coerência em beta na tarefa aleatória quando comparada com a tarefa fixa, uma vez que beta é uma frequência associada com processos atentos e motores e pelo fato da tarefa aleatória ser imprevisível, ela demanda maior nível de atenção e uma busca visual diferenciada; 2) também espera-se encontrar uma maior coerência em beta no grupo eutímico quando comparado com os demais, pois durante a fase de depressão e mania verifica-se uma alteração da atenção.

MÉTODOS

Amostra

Participaram 22 pacientes bipolares destros com idade entre 25 e 40 anos (Média: 33,6; dp: $\pm 7,06$), sendo 07 pacientes em fase depressiva, 09 em fase de eutímia e 06 em fase de mania. Os pacientes foram diagnosticados de acordo com os critérios exigidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV). Todos os participantes incluídos nos grupos dos bipolares eram pacientes ambulatoriais do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ. Esses pacientes foram diagnosticados e vem sendo acompanhados e tratados por médicos psiquiatras desta instituição. Para a caracterização, inclusão e posterior divisão dos pacientes em subgrupos, foi administrada a Escala de Impressão Clínica Global - versão bipolar (CGI-BP) (Anexo I). Os subgrupos foram divididos de acordo com a pontuação do CGI-BP no dia da aplicação do experimento. Os mesmos foram denominados de grupo eutímico (GE), grupo maníaco (GM) e grupo depressivo (GD) (Tabela 1). Os casos mistos foram excluídos da amostra.

	Pacientes Bipolares		
	<i>Eutímicos</i> (n=09)	<i>Maníacos</i> (n=06)	<i>Depressivos</i> (n=07)
	<i>Média (DP)</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Média (DP)</i>
Idade	37,3 ($\pm 2,53$)	37,5 ($\pm 7,23$)	36,5 ($\pm 5,55$)

Feminino	80%	80%	60%
Masculino	20%	20%	40%
CGI-depressão	1	1	3,57 ($\pm 0,53$)
CGI-mania	1	3,33 ($\pm 0,81$)	1
CGI-global	1	3,33 ($\pm 0,81$)	3,57 ($\pm 0,53$)

Tabela 1 – Características clínicas e demográfica.

Os pacientes utilizavam medicamentos para o tratamento do quadro apresentado. Considerando as questões éticas, os mesmos não deixaram de usar as drogas para participarem do experimento (Tabela 2).

Grupo de Medicamentos	Grupo Depressão	Grupo Eutímia	Grupo Mania
Antidepressivo Tricíclico	10%	-	-
Benzodiazepínico	50%	88,8%	40%
Antipsicótico Típico	10%	33,3%	10%
Antipsicótico Atípico	10%	22,2%	30%
Antidepressivo ISRS	10%	-	10%
Anticonvulsivante e Estabilizador do Humor	40%	77,7%	40%
Estabilizador do Humor	80%	55,5%	40%
Hipnoindutor	10%	-	-

(Medicamentos e Classificação - Antidepressivo Tricíclico: Imipramina; Benzodiazepínico: Clonazepam, Diazepam, Clobazam, Lorazepam; Antipsicótico Típico (Fenotiazinas): Clorpromazina, Levomepromazina; Antipsicótico Atípico: Olanzapina, Risperidona; Antidepressivo ISRS: Fluoxetina; Anticonvulsivantes Estabilizadores do Humor: Lamotrigina, Divalproato, Fenitoína, Carbamazepina e Ácido Valpróico; Estabilizador do Humor: Lítio; Hipnoindutor: Zolpidem).

Tabela 2 – Classe dos medicamentos utilizados pelos pacientes no momento do experimento.

Todos participantes responderam a uma avaliação, realizada através de anamnese e exame físico (Anexo II) e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido no qual foram descritos, em detalhes, os objetivos do experimento e a condição experimental (Anexo III). O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), parecer consubstanciado número 81 Liv2-09.

Tarefas e procedimentos

Os indivíduos foram posicionados em uma cadeira confortável, em uma sala escura e protegida de sons, a fim de minimizar a interferência sensorial. Ao nível dos olhos dos participantes, uma barra composta por 30 díodos emissores de luz (LEDs) foram posicionados, com 15 desses LEDs localizados no lado de fixação esquerdo, e 15 no lado direito. A barra tinha um comprimento de 120 cm. A distância entre os olhos dos participantes e a barra de LED foi padronizada para 100 cm. Um software de computador (Delphi 5.0) foi usado para controlar a barra de LED e determinar a apresentação do estímulo. Os participantes foram convidados a manter os seus olhos fixos no centro da barra, e mudar os olhos quando perceberam um dos díodos de iluminação para cima. Os participantes foram instruídos a seguir os LEDs com os olhos de tal forma que suas cabeças permanecessem estáticas.

O paradigma SEM consistiu em duas condições diferentes: um padrão fixo e um padrão aleatório. No padrão fixo, o estímulo alvo (target LED) sempre se encontrava em uma posição pré- definida, ou seja, LED 12, quer do lado esquerdo ou direito (alternando entre esquerda e direita). Esta condição é caracterizada por a previsibilidade da aparência do estímulo a uma localização espacial pré - definido na periferia do campo de visão, e foi, portanto, considerada como sendo orientada para a memória. Em contraste, o padrão aleatório apresentou uma série totalmente aleatória de LEDs alvo em posições espaciais completamente imprevisíveis em todo o centro e ambos os campos visuais periféricos (a luz pode aparecer em qualquer um dos 30 LEDs). Esta condição experimental foi considerada puramente orientada por estímulo. Em ambas as condições, cada um dos LEDs permanecem acesos por 250 ms, com um tempo de inter-LED de 2 segundos. Cada participante foi submetido a 12 blocos consecutivos, 6 blocos fixo SEM e seis blocos ao acaso SEM, com 20 ensaios por bloco. A probabilidade de

uma luz para cada aparecer no lado esquerdo ou direito foi contrabalançada dentro e entre os blocos, de modo que ambas as condições foram SEM.

Aquisição de Dados de EEG

O sistema de eletrodos 10/20 EEG Internacional (Jasper, 1958) foi utilizado com um sistema de EEG de 20 canais (Braintech -3000, EMSA Medical Instruments, Brasil). Os 20 eletrodos foram dispostos em um boné de nylon (ElectroCap Inc., Fairfax , VA , EUA), produzindo derivações monopolares usando como referência os lóbulos das orelhas . A Impedância de EEG e EOG dos eletrodos foi mantida entre 5-10 kW . Os dados registrados tinham uma amplitude total de menos do que 70 μ V. O sinal de EEG foi amplificado com um ganho de 22.000, analogicamente filtrados entre 0,01 Hz (passa-alta) e 80Hz (passa-baixa) e amostrados a 200 Hz . O software de aquisição de dados (Delphi 5.0) do Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio Motor, foi empregado com o seguinte filtro digital: entalhe (60 Hz).

Aquisição dos Movimentos Sacádicos dos Olhos

Quatro eletrodos adicionais de 9 mm de diâmetro, montados de forma bipolar foram usadas para medir a eletrooculograma (EOG). Os eletrodos foram dispostos horizontalmente a partir do ângulo ocular externo de ambos os olhos para determinar o EOG horizontal (hEOG) e verticalmente por cima de ambos os olhos para determinar o EOG vertical (vEOG) .

Processamento e análise dos dados

Aplicamos uma inspeção visual e análise de componentes independentes (ICA) para remover possíveis fontes de artefatos produzidos pela tarefa (ou seja, piscar, músculos e artefatos sacádicos - relacionado). Os dados foram coletados utilizando a referência bi-auricular e eles foram transformados (re-referenciados), utilizando a referência média após realizamos a eliminação artefato usando ICA. Nós removemos esses ensaios que mostraram claramente um piscar de olhos e artefatos sacádicos relacionadas com "influência" por inspeção visual e removemos os componentes que apresentaram piscar e artefatos sacádicos tidos como "contaminação" relacionados com o uso do Independent Component Analyzsis (ICA). Um estimador clássico foi aplicado

para a densidade espectral de potência (PSD), ou diretamente a partir do módulo quadrado da FT (Transformada de Fourier), que foi realizada por MATLAB 5.3 (Matworks, Inc.). O número de amostras foi de 800 ($4s \times 200 \text{ Hz}$) com janelas retangulares. Extraímos parâmetros EEG quantitativo dentro de uma janela de tempo entre 500 ms antes da apresentação do estímulo e 500 ms após o estímulo alvo (LEDs) (a época selecionados começando a 500 ms antes e terminando 500 ms após o disparo, isto é, momento 1 e momento 2, respectivamente). A partir daí, todos os ensaios de EEG foram visualmente controlados e ensaios contaminados com artefatos oculares ou artefatos musculares foram descartados. A resolução usada na Transformada de Fourier foi $1/4 \text{ s} - 0.25\text{Hz}$ (FFT). Para examinar um processo estacionário, o "Run- teste" e "teste Reverse-Arrangement" foram aplicados. Especialmente o processo estacionário foi aceito para cada 4 s (duração do período na época deste experimento). Deste modo, baseada em épocas de EEG livre de artefatos, o limiar foi definido pela média mais três desvios padrão com épocas que mostram uma potência total superior a este limiar não serem incluídas na análise.

Análise estatística

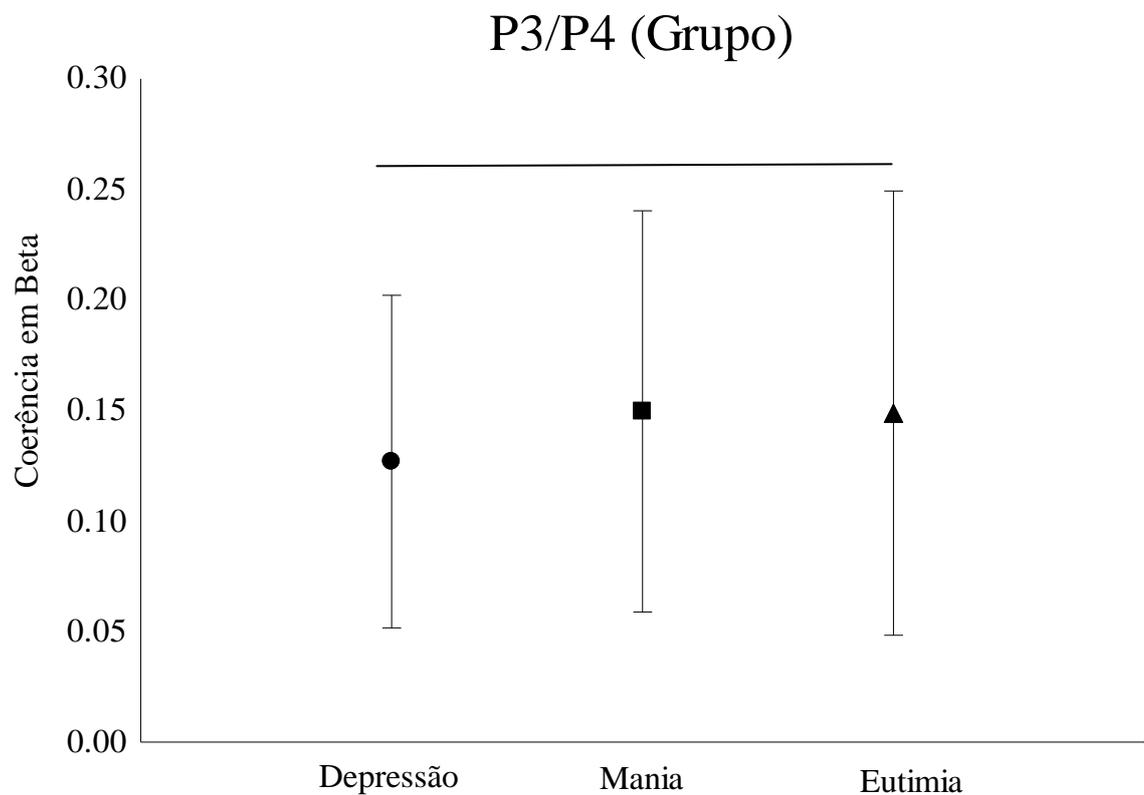
A coerência em beta (12/30 Hz) foi à variável dependente de interesse. As análises estatísticas da coerência em beta foi realizada através de uma ANOVA three-way com os fatores condição (2 níveis: SEMs fixo versus aleatório) e momento (2 níveis: pré e pós estímulo). Todas as análises foram realizadas nos pares de eletrodos P3/P4, P3/O1, PZ/OZ e O1/O2.

RESULTADOS

O presente estudo analisou a coerência na banda beta nas condições experimentais fixa e aleatória no córtex Parietal (P3/P4), Occipital (O1/O2) e Parieto-occipital (P3/O1, PZ/OZ). Foi realizada uma ANOVA two-way para investigar cada par de eletrodos separadamente. Os pares de eletrodos que apresentaram como resultado Efeito principal, foram posteriormente analisados pelo post hoc Sheffe. Diante disso foram achados os seguintes resultados:

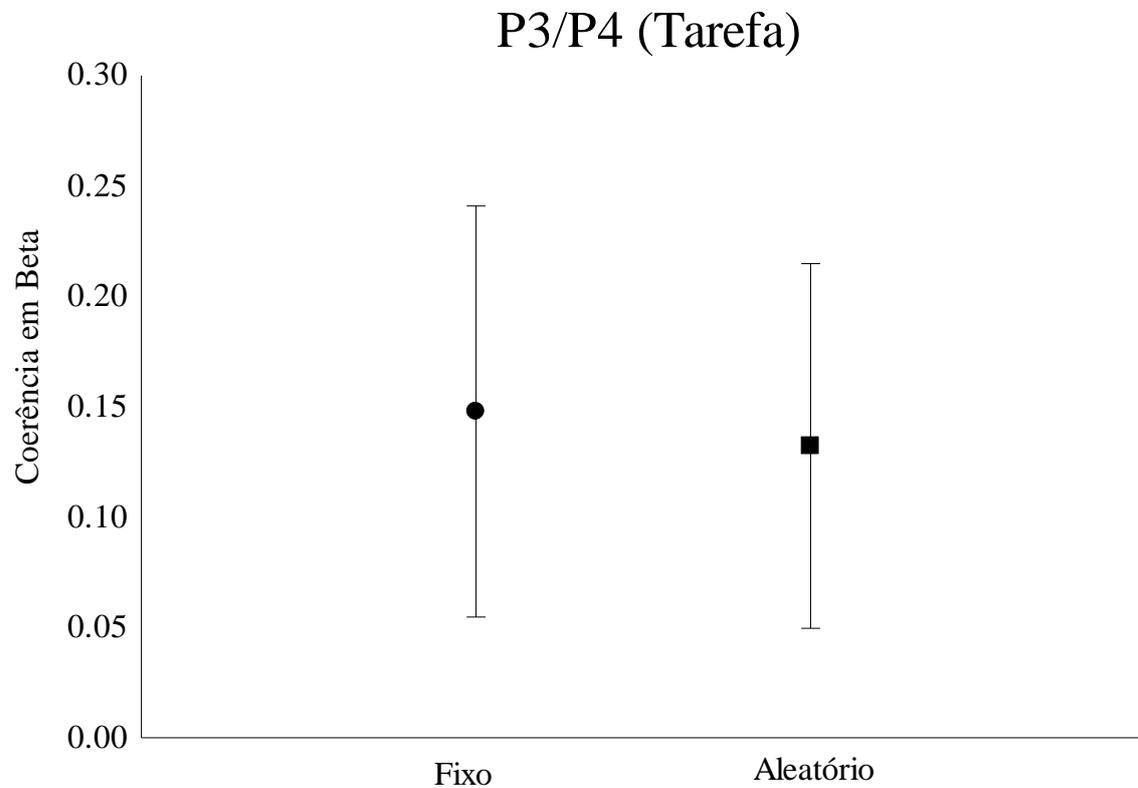
Córtex Parietal – Inter hemisférico

P3/P4 – Efeito Principal grupo e tarefa



A análise apontou um efeito principal para grupo (i.e, Eutímia, Depressão e Mania) ($P \leq 0,001$ / $F= 12,174$) e tarefa (fixo e aleatório) ($P \leq 0,001$ / $F= 14,081$). No caso específico do fator grupo (i. e. Depressão, Mania e Eutímia), houve um aumento da coerência em beta para eutímia, quando comparado à mania e depressão. Para a análise deste dado foi realizado um post hoc Scheffe.

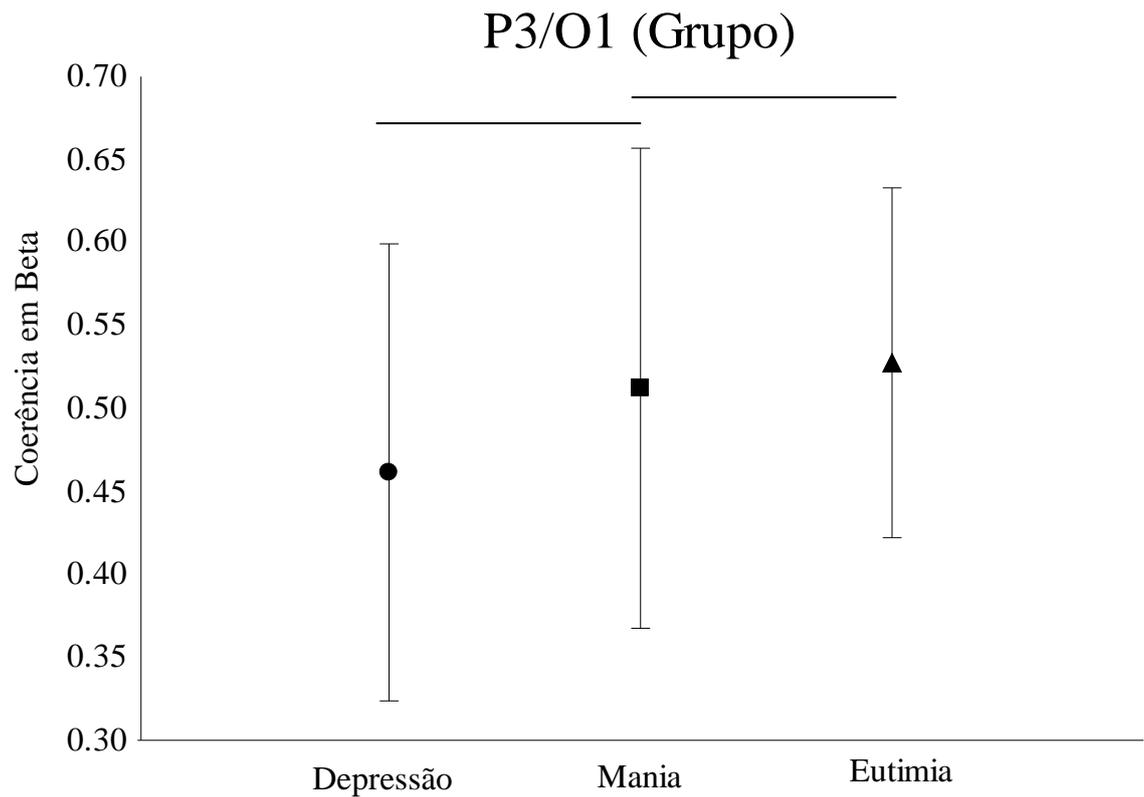
P3/P4 – Efeito Principal Tarefa



Já no que se refere à condição (i. e. fixo e aleatório) a tarefa fixo apresentou um aumento da coerência em beta, quando comparada à tarefa aleatória, fato esse também demonstrado através da análise do post hoc Scheffe.

Córtex Parieto-occipital – Esquerdo.

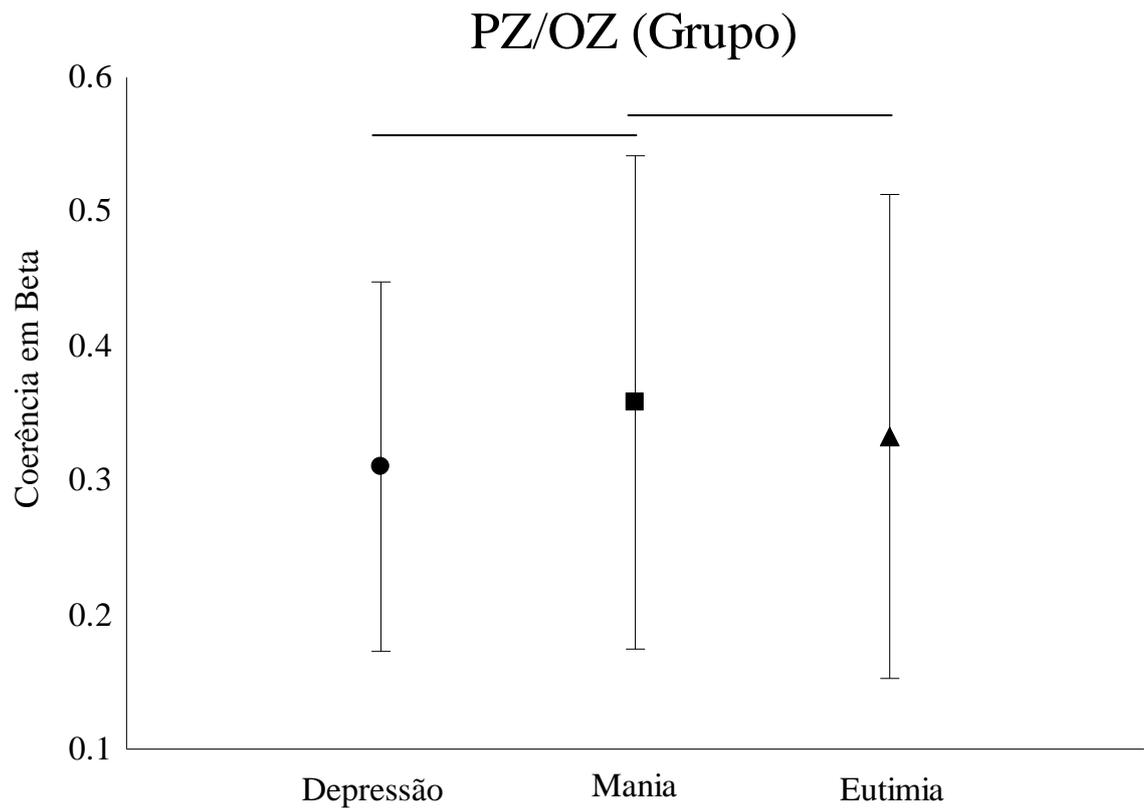
P3/O1 – Efeito principal grupo



A análise apontou um efeito principal para grupo (i.e, Eutimia, Depressão e Mania) ($P \leq 0,001$ / $F= 30,045$). Neste caso específico do fator grupo (i. e. Depressão, Mania e Eutimia), houve um aumento da coerência em beta para mania, quando comparado à eutimia e depressão. Para a análise deste dado foi realizado um post hoc Scheffe.

Córtex Parieto-occipital –

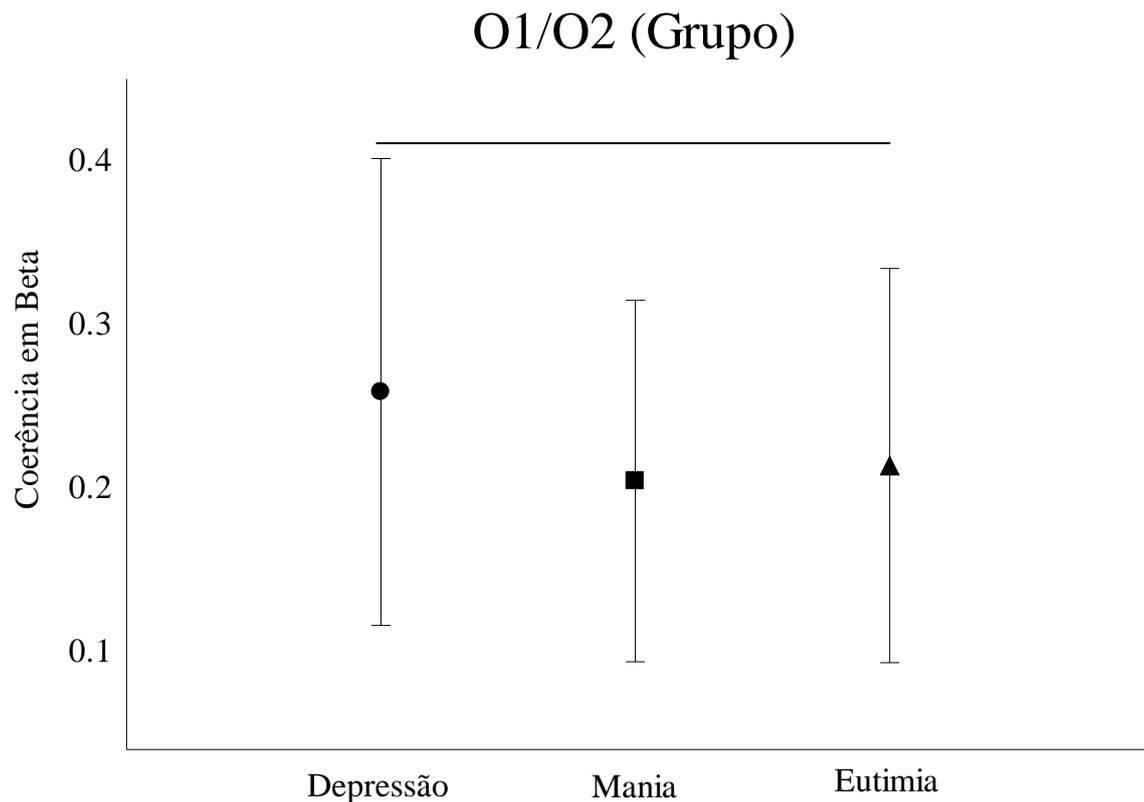
PZ/OZ – Efeito principal grupo



A análise apontou um efeito principal para grupo (i.e, Eutímia, Depressão e Mania) ($P \leq 0,001$ / $F= 11,523$). Neste caso específico do fator grupo (i. e. Depressão, Mania e Eutímia), houve um aumento da coerência em beta para mania, quando comparado à eutímia e depressão. Para a análise deste dado foi realizado um post hoc Scheffe.

Córtex Occipital – Inter hemisférico

O1/O2 – Efeito principal grupo



A análise apontou um efeito principal para grupo (i.e, Eutímia, Depressão e Mania) ($P \leq 0,001 / F= 30,045$). No caso específico do fator grupo (i. e. Depressão, Mania e Eutímia), houve um aumento da coerência em beta para depressão, quando comparado à mania e eutímia. Esse achado se deu na condição fixo. Para a análise deste dado foi realizado um post hoc Scheffé.

DISCUSSÃO

O presente experimento investigou as alterações da coerência em beta nos pares de eletrodos F4/F8, F7/F3, F7/F8, F4/T4, F3/T3, P3/P4, P3/O1, Pz/Oz, O1/O2, C3/C4, T3/T4, T4/T6 e T3/T5 em pacientes bipolares durante a realização de uma tarefa prossacádica. O grupo de pacientes foi dividido em três grupos diferentes de acordo com a fase que se encontravam no dia do experimento, desta forma, os grupos foram: depressão, mania e eutímia. Os participantes realizaram duas condições da tarefa, sendo elas a condição memory-driven and stimulus-driven. Na primeira condição, guiada pela

memória, o estímulo-alvo (i.e, 12° LED 12) era previsível, alternando somente o lado da barra, esquerdo ou direito, sendo os sujeitos diretamente guiados pela memória. Já na condição guiada pelo estímulo, o estímulo-alvo podia ser qualquer um dos 30 LEDs da barra. Sendo assim, sua principal característica foi a imprevisibilidade do estímulo-alvo, ou seja, o participante não tinha como prever qual dos LEDs iria acender, sendo guiado diretamente pelo estímulo. Desta forma, com base em nossa tarefa e na população investigada, nossas hipóteses de estudo foram: 1) a maior dificuldade da stimulus-drive condition demandará maiores níveis de atenção e uma busca visual diferenciada, neste sentido, esperamos encontrar uma maior coerência em beta para esta condição, uma vez que beta é uma frequência associada com processos atentos e motores; 2) também espera-se encontrar uma maior coerência em beta no grupo eutímia quando comparado com os demais, pois durante a fase de depressão e mania verifica-se uma alteração da atenção. Tendo em vista os achados deste experimento, dividimos a sua análise em dois artigos.

Neste segundo artigo foi investigada a coerência em Beta a partir dos eletrodos posicionados nos lobos parietal (P3/P4), parietooccipital (P3/O1; PZ/OZ) e occipital (O1/O2). Os eletrodos posicionados sobre o córtex parietal representam as áreas de Broadman 7, 39 e 40, e eles estão diretamente relacionados à integração sensório-motora e a orientação espacial (Belebaum; Hoffmann; Daum, 2005). Os eletrodos O1, O2 e OZ representam áreas de Broadman 17 e 18. Os resultados apresentados pela nossa pesquisa sugerem um efeito principal para grupo (i. e. Eutímia) ($P= 0,000$) e um efeito principal para tarefa (i.e. fixo) ($P= 0,000$) no par de eletrodos P3/P4. Estes resultados demonstram que o acoplamento inter-hemisférico em áreas parietais diferencia as duas condições experimentais. Especificamente, verificou-se uma maior coerência na banda beta para a condição fixo, quando comparado com a condição driven estímulo. Tendo em vista o que já havia sido abordado antes, onde o lobo parietal participa da integração das informações visuo-espacial, sendo responsável para integrar a percepção espacial e função motora, observamos que ele organiza planejamento motor e orientação espacial (Belebaum; Hoffmann; Daum, 2005). Já a tarefa fixa envolve a mesma sequência, ou seja, a direção e localização do alvo (i.e díodo emissor de luz) permanecem fixos. Portanto, nossos resultados mostram que esta forma de seqüenciamento exige um maior acoplamento na banda beta entre córtex parietal esquerdo e direito para a condição fixa ($P= 0,000$).

O par de eletrodos P3/O1 representam as áreas de Broadman 18 e 39 que além de oferecerem informações visuais e auditivas; habilidades de cálculo, leitura, escrita e nomeação; estão relacionados ao conhecimento do corpo. Em sua análise realizada em nosso estudo, encontramos um efeito principal para grupo (i.e. Mania) ($P= 0,000$). Os eletrodos PZ/OZ representam áreas de Broadman 7 e 17 e acredita-se que desempenham um papel na coordenação visuo-motora. O resultado da sua análise encontrou um efeito principal para grupo (i.e. Mania) ($P= 0,000$). Já os eletrodos O1/O2 representam as áreas de Broadman 17 e 18 e estão relacionados ao processamento visual da informação. Alguns autores (Van Der Lubbe; Neggers; Verleger; Kenemans, 2006) apontam que o lobo occipital é subdividido em córtex visual primário, responsável pela detecção de estímulos visuais, e córtex visual associativo, que está intimamente envolvido no processamento e compreensão da informação visual. A análise do par de eletrodos O1/O2, localizado sobre o córtex occipital, mostrou um efeito principal para grupo (i.e. depressão) ($P= 0,000$).

CONCLUSÃO

Tendo em vista tudo que foi apresentado, podemos concluir que os transtornos de integração sensório-motora e de rastreamento ocular parecem estar evidentes como uma das características fisiopatológicas nos pacientes bipolares, assim como havíamos relatado no primeiro artigo proveniente desta análise de dados. Como existem alterações de atenção provocadas pelos transtornos psiquiátricos aqui abordados, verificamos respostas lentas ao estímulo que apresentou mudanças de acordo com a fase no qual o paciente se encontrava, estando esse achado de acordo com o objetivo deste trabalho. Assim como abordado no artigo anterior, apesar de terem sido observadas essas mudanças, cabe ressaltar aqui que os dados ainda são contraditórios, portanto, não se pode definir com exatidão que existem alterações específicas para cada transtorno. Pesquisas futuras são necessárias para tentar estabelecer um padrão, tendo como parâmetro a fase da doença em que o paciente se encontra. Os poucos estudos existentes sobre padrão comportamental e eletrofisiológico em transtornos psiquiátricos, durante a execução dos movimentos sacádicos, demonstraram a necessidade de melhorar o paradigma experimental, bem como os métodos de análise utilizados, uma vez que os

resultados parecem ser inconclusivos devido à variabilidade metodológica, o que pode ter gerado resultados conflitantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, S.; BARDER, H.E.; HELLVIN, T., et al. **Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder.** *Bipolar Disorder* 10, 888–899, 2008.

ANGHINAH, R. **Análise da coerência do espectro do eletrencefalograma.** *Revista Neurociências* v13, n1 – jan/Marc, 2005.

BASAR, E. **Brain oscillations in neuropsychiatric disease.** *Dialogues Clin Neurosci.*; 15 (3): 291-300, Sep. 2013.

BAUER, I.E.; et al. **Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder.** *Journal of Psychiatric Research* xxx, 1e10, 2014.

BELEBAUM, C; HOFFMANN, KP; DAUM, I. **Post-saccadic updating of visual space in the posterior parietal cortex in humans.** *Behav Brain Res*;163:194-203, 2005.

BELMAKER, R.H.; BERSUDSKY, Y. **Bipolar disorder: mania and depression.** *Discovery Medicine* 4 (23), 239–245, 2004.

BITTENCOURT, J.; et al. **Alpha-band power in the left frontal cortex discriminates the execution of fixed stimulus during saccadic eye movement.** *Neuroscience Letters*, 523, 148–153, 2012.

DINIZ, C. et al. **Cognitive mechanisms and motor control during a saccadic eye movement task: evidence from quantitative electroencephalography.** *Arq Neuropsiquiatr*;70(7):506-513, 2012.

JASPER, H. **The ten-twenty electrode system of the international federation.** *EEG Clin Neurophysiol*; 10:371-375, 1958.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Principles of Neural Science.** 4th ed. McGraw-Hill, New York, 2000.

MALHI, G. S., LAGOPOULOS, J., DAS, P., MOSS, K., BERK, M., COULSTON, C. M. **A functional MRI study of Theory of mind in euthymic bipolar disorder patients.** 10: 943-56, 2008.

MANSO, L.M.C. **O eletroencefalograma na patologia de hiperatividade/déficit de atenção.** Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biomédicas. Universidade da Beira Interior, Faculdade de Ciências da Saúde, Covilhã, out. de 2012.

MUELLER, S. C., NG, P., TEMPLE, V., HARDIN, M. G., PINE, D.S, LEIBENLUFT, E. *et al.* **Perturbed reward processing in pediatric bipolar disorder: an antisaccade study.** *J Psychopharmacology* 24: 1779-84, 2010.

ÖZERDEM, A.; GÜNTEKIN, B.; ATAGÜN, M.; BASAR, E. **Brain oscillations in bipolar disorder in search of new biomarkers.** Clin Neurophysiol; 62: 207-221, 2012.

PORTELLA, C.E.; SILVA, J.G.; BASTOS, V.H.; et al. **APRENDIZAGEM DE PROCEDIMENTOS E EFEITOS ANSIOLÍTICOS - Medidas eletroencefalográficas, motora e atencional.** Arquivos de Neuropsiquiatria;64(2-B):478-484, 2006.

ROSA, A.R.; REINARES, M.; MICHALAK, E.E.; et al. **Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder.** Value Health 13 (8), 984–988, 2010.

SOUZA, M. S.; SOUZA, L.D.M. **Psicoeducação em familiares de pacientes diagnosticados com transtorno bipolar.** In: WWW.psicologia.pt , 2012. (acesso em 15/05/2015).

SIMON, M. et al. **Theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar I disorder.** Theoretical background and guidelines for neuroimaging research. [Psychiatr Hung.](#) ;26(3):178-87, 2011.

SHIPP, S. **The brain circuitry of attention.** Trends Cogn Sci.;5:223-230, 2004.

SQUIRE, L.R, BERG, D., BLOOM, F.E, et al. **Fundamental neuroscience (third edition).** San Diego: Academic Press; 2008.

TROMMERSHAUSER, J.; GLINCHER, P.W.; GEGENFURTNER, K. R. **Visual processing, learning and feedback in the primate eye movement system.** Trends in Neurosciences, 32, 583-590, 2009.

UHLHAAS, P.J. et al. **The Role of Oscillations and Synchrony in Cortical Networks and Their Putative Relevance for the Pathophysiology of Schizophrenia.** Schizophrenia Bulletin Advance Access published June 17, 2008.

VAN DER LUBBE, RH; NEGGERS, SF; VERLEGER, R; KENEMANS, JL. **Spatiotemporal overlap between brain activation related to saccade preparation and attentional orienting.** Brain Res;1072:133-152, 2006.

VELASQUES, B., et al., **Changes in saccadic eye movement (SEM) and quantitative EEG parameter in bipolar patients.** Journal of Affective Disorders, 2012 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.049>).

YIP, SW; MACKAY, CE; GOODWIN, G.M. **Increased temporo-insular engagement in unmedicated bipolar II disorder: an exploratory resting state study using independent component analysis.** Bipolar Disord. 2014 Apr 12. doi: 10.1111/bdi.12206.

CAPÍTULO V – CONCLUSÃO

Nosso estudo teve como objetivo analisar as alterações eletrocorticais da medida de coerência em beta durante uma tarefa envolvendo a execução do movimento sacádico dos olhos. A aplicação desta tarefa envolveu diferentes aspectos do processo de atenção, tal como busca visual periférica e central. Tendo em vista os dados gerados por este experimento, optamos por dividir a sua análise em dois artigos. Com base nos resultados e nas discussões dos artigos concluiu-se que as regiões pesquisadas (frontal, fronto-parietal, Parietal e parieto-occipital) participaram de forma direta na execução e controle do movimento sacádico, assim como nos processos de atenção. No caso específico da atenção, como existem alterações provocadas pelos transtornos psiquiátricos aqui abordados, verificamos respostas lentas ao estímulo que apresentaram mudanças de acordo com a fase no qual o paciente se encontrava, estando esse achado de acordo com o objetivo deste trabalho.

Como abordado em nossos artigos, podemos apontar que atualmente um dos transtornos mentais que causam maior impacto no ambiente familiar é o Transtorno Bipolar (TB) e as disfunções cognitivas que têm sido relacionadas com os diferentes estados deste transtorno (ou seja, deprimido, maníaco e eutímico). Por isso faz-se necessário o aprofundamento em pesquisas para tentar estabelecer um padrão no tratamento, tendo como parâmetro a fase da doença em que o paciente se encontra, visando diminuir o sofrimento que estes pacientes sofrem, pois convivem com o isolamento e a exclusão, fruto das dificuldades inerentes de seu estado mental. Verificamos também que os resultados conflitantes apresentados nos estudos existentes sobre padrão comportamental e eletrofisiológico em transtornos psiquiátricos, durante a execução dos movimentos sacádicos, demonstraram a necessidade de melhorar o paradigma experimental, bem como os métodos de análise utilizados, uma vez que os mesmos parecem ser inconclusivos devido à variabilidade metodológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALLPORT, A. **Attention and control: have we been asking the wrong questions? A critical review of twenty-five years.** In: Meyer, D. E. & Kornblum, S. (eds.) *Attention and performance*. New Jersey: Erlbaum, 1993.

ANDERSON, S.; BARDER, H.E.; HELLVIN, T., et al. **Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder.** *Bipolar Disorder* 10, 888–899, 2008.

ANGHINAH, R. **Análise da coerência do espectro do eletrencefalograma.** *Revista Neurociências* v13, n1 – jan/Marc, 2005.

BADDELEY, A.D. et al. **The episodic buffer: a new component of working memory?** *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 417-423, 2000.

BAUER, I.E.; et al. **Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder.** *Journal of Psychiatric Research* xxx, 1e10, 2014.

BASAR, E. **Brain oscillations in neuropsychiatric disease.** *Dialogues Clin Neurosci.* Sep.; 15 (3): 291-300, 2013.

BEGGS J. M., PLENZ D. J. **Neuronal avalanches in neocortical circuits.** *Neurosci.* 23:11167-77, 2003.

BELMAKER, R.H.; BERSUDSKY, Y. **Bipolar disorder: mania and depression.** *Discovery Medicine* 4 (23), 239–245, 2004.

BERMAN, R.A., JOINER, W.M., CAVANAUGH, J., WURTZ, R.H. **Modulation of presaccadic activity in the frontal eye field by the superior colliculus.** *Journal of Neurophysiology* 101 (6), 2934–2942, 2009.

BITTENCOURT, J.; et al. **Alpha-band power in the left frontal cortex discriminates the execution of fixed stimulus during saccadic eye movement.** *Neuroscience Letters*, 523, 148–153, 2012.

BITTENCOURT, J.; et al. **Saccadic eye movement applications for psychiatric disorders.** *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, . 2013.

BORA, E., YUCEL, M., PANTELIS, C. **Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives.** *J. Affect. Disord.* 113: 1–20, 2009.

BLADER, JC; CARLSON, GA. **Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent, and adult inpatients, 1996–2004.** *Biol Psychiatry* 62:107–114, 2007.

CAPLAN, J. B., MADSEN, J. R., SCHULZE-BONHAGE, A., ASCHENBRENNER-SCHEIBE, R., NEWMAN, E. L., KAHANA, M.J. **Human theta oscillations related to sensorimotor integration and spatial learning.** *Journal of Neuroscience.* 23: 4726 - 4736, 2003.

CANTOR, D. S. **An overview of quantitative EEG and its applications to neurofeedback.** In **Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback.** J. R. Evans and A. Abarbanel, Eds. Academic Press, ch. 1, pp. 3-27, 1999.

CARTIER, C., BITTENCOURT, J., PERESSUTTI, C., MACHADO, S., PAES, F., SACK, A. T. *et al.* **Premotor and occipital theta asymmetries as discriminators of memory- and stimulus-guided tasks.** *Brain Res Bull.* 87: 103-8, 2012.

CORBETTA, M. & SHULMAN, G.L.. **Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain.** *Nature Review Neuroscience*, 3:201–215, 2002.

CUNHA, M., BASTOS, V. H., VEIGA, H., CAGY, M., McDOWELL, K., FURTADO, V. *et al.* **Alterações na distribuição de potência cortical em função da consolidação da memória no aprendizado de datilografia.** *Arquivos de Neuropsiquiatria* 62: 662-668, 2004.

CUNHA, M., MACHADO, D., BASTOS, V. H., FERREIRA, C., CAGY, M., BASILE, L. *et al.* **Neuromodulatory effect of bromazepam on motor learning: an electroencephalographic approach.** *Neuroscience Letter.* 407: 166-70, 2006.

CHANG, K; ADLEMAN, NE; DIENES, K; SIMEONOVA, DI; MENON, V; REISS, A. **Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging investigation.** *Arch Gen Psychiatry* 61:781–792, 2004.

DIAS, JC; SAJDA, P; DMOCHOWSKI, JP; PARRA, LC. **EEG precursors of detected and missed targets during free-viewing search.** *J Vis.* Nov 12;13(13):13. 2013 (doi: 10.1167/13.13.13)

DINIZ, C. et al. **Cognitive mechanisms and motor control during a saccadic eye movement task: evidence from quantitative electroencephalography.** *Arq Neuropsiquiatr*;70(7):506-513, 2012.

ECARD, L., SILVA, A. P., PEÇANHA NETO, M., VEIGA, H., CAGY, M. PIEDADE, R. *et al.* **The effects of functional electrical stimulation on cortical interhemispheric asymmetry.** *Arq Neuropsiquiatr* 65: 642-6, 2007.

EL-HAGE, W., SURGULADZE, S. A. **Emerging treatments in the management of bipolar disorder – focus on risperidone long acting injection.** *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 6:455–464, 2010.

ESTÉVEZ-GONZÁLEZ, A., GARCÍA-SÁNCHEZ, C. & JUNQUÉ, C. **La atención: una compleja función cerebral.** *Revista de Neurología.* 25(148):1989-1997, 1997.

ESTERMAN, M., PRINZMETAL, W., DeGUTIS, J., LANDAU A., HAZELTINA, E., VERSTYNEN, T. & ROBERTSON, L. **Voluntary and involuntary attention affect face discrimination differently.** *Neuropsychologia.* 46(4):1032-1040, 2008.

FERREIRA, D. D., SÁ, A. M. F. L. M. **Análise do EEG durante estimulação sensorial baseada nas funções de coerência simples, múltipla e parcial.** *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica* 21: 5-14, 2005.

FUKUSHIMA, J., FUKUSHIMA, K., CHIBA, T., TANAKA, S., YAMASHITA, I., KATO, M. **Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients.** *Biol Psychiatry* 23: 670–677, 1988.

GILBERT, C.D. & SIGMAN, M. **Brain states: top-down influences in sensory processing.** *Neuron*. 54(5):677-696, 2007.

GOMES, M.M; INFANTOSI, A.F.C.; CAGY, M. **Processamento do sinal de EEG: fundamentos do sinal e função de fase.** Revista Brasileira de Neurologia, volume 43, n°2, abr-mai-jun, 2007.

GOULD, TD; BASTAIN, TM; ISRAEL, ME; HOMMER, DW; CASTELLANOS, FX. **Altered performance on an ocular fixation task in attention-deficit/hyperactivity disorder.** *Biol Psychiatry*. 50(8):633–635, 2001.

GOODING, D. C., TALLENT, K. A. **The association between antisaccade task and working memory task performance in schizophrenia and bipolar disorder.** *Journal of Nervous and Mental Disease* 189: 8–16, 2011.

GOODING DC, MOHAPATRA L, SHEA HB. **Temporal stability of saccadic task performance in schizophrenia and bipolar patients.** *Psychological Medicine* 34: 921–932, 2004.

GROVES, P., SCHLESINGER, K. **Introduction to Biological Psychology.** Iowa: Wm. C. Brown Company Publishers, 1982.

HELENE, A. F.; XAVIER, G. F. **Building Attention from Memory.** Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo, 2010.

HOFFMAN, JE; SUBRAMANIAM, B. **The role of visual attention in saccadic eye movements.** *Percept Psychophys.*;57(6):787–795, 1995.

JASPER, H. **The ten-twenty electrode system of the international federation.** *EEG Clin Neurophysiol*; 10:371-375, 1958.

JENSEN, O., KAISER, J., LACHAUX, J. P. **Human-gamma frequency oscillations associated with attention and memory.** *Trends Neurosci.* 30: 317-24, 2007.

LANDGRAF, S., AMADO, I., BOURDEL, M. C., LEONARDI, S., KREBS, O. M. **Memory-guided saccade abnormalities in schizophrenic patients and their healthy, full biological siblings.** *Psychological Medicine* 38: 861–870, 2008.

LENCER, R., KEEDY, S., REILLY, J., MCDONOUGH, B. E., HARRIS, M. S., SPRENGER, A., et al. **Altered transfer of visual motion information to parietal association cortex in untreated first-episode psychosis: implications for pursuit eye tracking.** *Psychiatry Res.* 194: 30-8, 2011.

LIZIO, R., VECCHIO, F., FRISONI, G. B., FERRI, R., RODRIGUEZ, G., BABILONI, C. **Electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease.** *Int J Alzheimers Dis.* 2011.

LUFT, C. E., ANDRADE, A. A. **Pesquisa com EEG aplicada á área de aprendizagem Motora.** *Rev. Port. Ciências Desp* 6: 106-115, 2007.

LUNA, B; VELANOVA, K; GEEIER, CF. **Development of eye-movement control.** *Brain Cogn.*;68(3):293–308, 2008.

KALMAR, JH; WANG, F; CHEPENIK, LG; WOMER, FY; JONES, MM; PITTMAN, B; *et al.* **Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:636– 642, 2009.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Principles of Neural Science.** 4th ed. McGraw-Hill, New York, 2000.

KERTESZ, A.; MCMONAGLE, P.; BLAIR, M.; DAVIDSON, W.; MUNOZ, DG. **The evolution and pathology of frontotemporal dementia.** *Brain.*;128(128), 1996-2005.

KIM, P., JENKINS, S., CONNOLLY, M. E., DEVENEY, C. M., FROMM, S. J., BROTMAN, M. A. *et al.* **Neural correlates of cognitive flexibility in children at risk for bipolar disorder.** *J Psychiatr Res* 46: 22-30, 2012.

KOWLER, E., ANDERSON, E., DOSHER, B. & BLASER, E. **The role of attention in the programming of saccades.** *Vision Research.* 35(13):1897-916, 1995.

KNIBB, JÁ.; KIPPS, CM.; HODGES, JR. **Frontotemporal dementia Review.** *Curr Opin Neurol.* 19(6):565-71, 2006.

MALHI, G. S., LAGOPOULOS, J., DAS, P., MOSS, K., BERK, M., COULSTON, C. M. **A functional MRI study of Theory of mind in euthymic bipolar disorder patients.** *Bipolar Disord.* 10: 943-56, 2008.

MANSO, L.M.C. **O eletroencefalograma na patologia de hiperatividade/déficit de atenção.** Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biomédicas. Universidade da Beira Interior, Faculdade de Ciências da Saúde, Covilhã, out. de 2012.

MARTIN, L. F., HALL, M., ROSS, R. G., ZERBE, G., FREEDMAN, R., OLINCY, A. **Physiology of Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Schizoaffective Disorder.** *Am J Psychiatry* 164: 1900–1906, 2007.

MONTENEGRO, M. A., CENDES, F., GUERREIRO, M. M., GUERREIRO, C. A. M. **EEG: na prática clínica.** 1ª ed. Editora Lemos: 2001.

MORENO, C; LAJE, G; BLANCO, C; JIANG, H; SCHMIDT, AB; OLFSON, M. **National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth.** *Arch Gen Psychiatry* 64:1032–1039, 2007.

MUELLER, S. C., NG, P., TEMPLE, V., HARDIN, M. G., PINE, D.S, LEIBENLUFT, E. *et al.* **Perturbed reward processing in pediatric bipolar disorder: an antisaccade study.** *J Psychopharmacol* 24: 1779-84, 2010.

MCDOWELL, J.E., DYCKMAN, K.A., AUSTIN, B.P., CLEMENTZ, B.A. **Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans.** *Brain Cognition* 68 (3), 255–270, 2008.

MUELLER, S. C., NG, P., TEMPLE, V., HARDIN, M. G., PINE, D.S, LEIBENLUFT, E. *et al.* **Perturbed reward processing in pediatric bipolar disorder: an antisaccade study.** *J Psychopharmacology* 24: 1779-84, 2010.

NIEDERMEYER, E., SILVA, F. **Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields.** 5^a ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 2005.

NUWER, M. **Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of neurology and the American clinical neurophysiology society.** *Neurology* 49: 277-92, 1997.

ÖZERDEM, A.; GÜNTEKIN, B.; ATAGÜN, Mi; BASAR, E. **Brain oscillations in bipolar disorder in search of new biomarkers.** *Clin Neurophysiol.*; 62: 207-221, 2012.

ÖZERDEM, A., GÜNTEKIN, B., ATAGÜN, I., TURP, B., BAŞAR, E. **Reduced long distance gamma (28/48 Hz) coherence in euthymic patients with bipolar disorder.** *J Affect Disord.* 132: 325-32, 2011.

OZERDEM, A., GÜNTEKIN, B., TUNCA, Z., BAŞAR, E. **Brain oscillatory responses in patients with bipolar disorder manic episode before and after valproate treatment.** *Brain Res.* 1235: 98-108, 2008.

POMPEI, F., JOGIA, J., TARTARELLI, R., GIRARDI, P., RUBIA, K., KUMARI, V. *et al.* **Familial and disease specific abnormalities in the neural correlates of the Stroop Task in Bipolar Disorder.** *Neuroimage.* 56: 1677-84, 2011.

PORTELLA, C.E.; SILVA, J.G.; BASTOS, V.H.; et al. **APRENDIZAGEM DE PROCEDIMENTOS E EFEITOS ANSIOLÍTICOS - Medidas eletroencefalográficas, motora e atencional.** *Arquivos de Neuropsiquiatria*;64(2-B):478-484, 2006.

PORTELLA, C. E., SILVA, J. G., MACHADO, S., VELASQUES, B., BASTOS, V. H., FERREIRA-VORKAPIC, C. *et al.* **EEG spectral coherence inter- and intrahemispheric during catching object fall task.** *Arq Neuropsiquiatr* 65: 63-7, 2007.

POSNER, M.I. **Orienting of attention.** *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 1:3-25, 1980.

PFURTSCHELLER, G. **Functional brain imaging based on ERD/ERS.** *Vision Res* 41:1257-60, 2001.

PFURTSCHELLER, G., WOERTZ, M., SUPP, G. & LOPES DA SILVA, F.H. **Early onset of post-movement beta electroencephalogram synchronization in the supplementary motor area during self-paced finger movement in man.** *Neuroscience Letter*. 339:111–114, 2003.

RAZ, A. & BUHLE, J. **Typologies of Attentional Networks.** *Nature Reviews Neuroscience*. 7:367-379, 2006.

RICH, BA; VINTON, DT; ROBERSON-NAY, R; HOMMER, RE; BERGHORST, LH; MCCLURE, EB; *et al.* **Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:8900–8905, 2006.

ROSA, A.R.; REINARES, M.; MICHALAK, E.E.; et al. **Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder.** *Value Health* 13 (8), 984–988, 2010.

SILVA, J. G., KNACKFUSS, I. G., PORTELLA C. E., MACHADO, S., VELASQUES, B., BASTOS, V. H., *et al.* **Changes in cortical relative power in patients submitted to a tendon transfer: a pre and post surgery study.** *Arq Neuropsiquiatr* 65: 628-32, 2007.

SIMON, M. et al. **Theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar I disorder. Theoretical background and guidelines for neuroimaging research.** *Psychiatr Hung.* ;26(3):178-87, 2011.

SOKHADZE, E. M., TASMAN, A., TAMAS, R., EL-MALLAKH, R. S. **Event-related potential study of the effects of emotional facial expressions on task performance in euthymic bipolar patients.** *Appl Psychophysiol Biofeedback* 36: 1-13, 2011.

SMITH, M., McEVOY, L., GEVINS, A. **Neurophysiological indices of strategy development and skill acquisition.** *Cognitive Brain Research.* 7:389-404, 1999.

SQUIRE, L.R, BERG, D., BLOOM, F.E, et al. **Fundamental neuroscience (third edition).** San Diego: Academic Press; 2008.

SHELIGA, B.M., RIGGIO, L. & RIZZOLATTI, G. **Orienting of attention and eye movements.** *Experimental Brain Research.* 98(3):507–522, 1994.

SHIPP, S. **The brain circuitry off attention.** *Trends Cogn Sci.*;5:223-230, 2004.

SWANN, A. C., KATZ, M. M., BOWDEN, C. L., BERMAN, N. G., STOKES, P. E. **Psychomotor performance and monoamine function in bipolar and unipolar affective disorders.** *Biol Psychiatry* 45: 979-88, 1999.

SWEENEY, J. A., TAKARAE, Y., MACMILLAN, C., LUNA, B., & MINSHEW, N. J.. **Eye movements in neurodevelopmental disorders.** *Current Opinion in Neurology* 17:37-4, 2004.

TALLON-BAUDRY, C. **The roles of gamma-band oscillatory synchrony in human visual cognition.** *Front. Biosci.* 14: 321-32, 2009.

TUDOR, M., TUDOR, L., TUDOR, K. I. **Hans Berger (1873-1941) – the history of electroencephalography.** *Acta Med Croatica* 59: 307-13, 2005.

THAKER, G. K. **Neurophysiological Endophenotypes Across Bipolar and Schizophrenia Psychosis.** *Schizophrenia Bulletin* 34: 760-773, 2008.

TROMMERSHAUSER, J.; GLINCHER, P.W.; GEGENFURTNER, K. R. **Visual processing, learning and feedback in the primate eye movement system.** *Trends in Neurosciences*, 32, 583-590, 2009.

UHLHAAS, P.J. et al. **The Role of Oscillations and Synchrony in Cortical Networks and Their Putative Relevance for the Pathophysiology of Schizophrenia.** *Schizophrenia Bulletin* Advance Access published June 17, 2008.

VELASQUES, B. B.. **Correlatos Eletrofisiológicos e Comportamentais de Processos Atencionais.** Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Saúde Mental.

Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Instituto de Psiquiatria, IPUB, Rio de Janeiro, jun. de 2009.

VELASQUES, B., et al., **Changes in saccadic eye movement (SEM) and quantitative EEG parameter in bipolar patients.** *Journal of Affective Disorders*, 2012 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.049>).

VENABLES, P. H. **Hippocampal function and schizophrenia: experimental psychological evidence.** *Ann N Y Acad Sci* 658:111–127, 1992.

VAN DER WERF, J., BUCHHOLZ, V. N., JENSEN, O., MEDENDORP, W. P. **Neuronal synchronization in human parietal cortex during saccades planning.** *Behav Brain Res.* 28: 329-35, 2009.

WEDER, ND.; AZIZ, R.; WILKINS, K.; TAMPI, RR. **Frontotemporal dementias: a review.** *Ann Gen Psychiatry.* 6:15, 2007.

YIP, SW; MACKAY, CE; GOODWIN, G.M. **Increased temporo-insular engagement in unmedicated bipolar II disorder: an exploratory resting state study using independent component analysis.** *Bipolar Disord.* 2014 Apr 12. doi: 10.1111/bdi.12206.

ANEXO I - Escala de impressão clínica global – Versão bipolar (CGI-BP)

Item I – Gravidade da doença

Considerando sua experiência clínica total com pacientes bipolares, quão gravemente doente tem estado o paciente durante a última semana?

MANIA: _____

DEPRESSÃO: _____

TR. BIPOLAR GLOBAL: _____

Escores:

1 – Normal, não doente (sem sintomas)

2 – Minimamente doente (sintomas mínimos, manteve funcionamento eficiente)

3 – Levemente doente (baixo nível de sintomas, sofrimento subjetivo, pouco ou nenhum prejuízo funcional)

4 – Moderadamente doente (alguns sintomas proeminentes, prejuízo funcional moderado)

5 – Acentuadamente doente (sintomas significativos, prejuízo funcional muito substancial)

6 – Gravemente doente (sintomas muito evidentes, incapaz de funcionar na maioria das áreas)

7 – Muito gravemente doente (sintomas extremos, completamente incapacitado, requerendo cuidados extra)

ANEXO II - Questionário de identificação do sujeito

Informações Pessoais		
Identificação:		
Nome:		
Idade:	Sexo:	
Endereço:		
Bairro:	Cep:	
Contato:		
Nível de Escolaridade:		
Informações Clínicas		
Uso de Medicamento:		
Patologias Pgressas:		
Patologias Atuais:		
Peso Corporal:	Altura:	
Pressão Arterial	PAS:	PAD:
Frequência Cardíaca:		
Temperatura Corporal:		
Informações Biológicas		
Horas de Sono em Geral:	Noite Anterior:	
Fadiga	Em Geral:	No Dia:
Cafeína	Em Geral:	No Dia:

ANEXO III – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Análise das variações eletrofisiológicas associadas a processos atentos modulados pelo movimento sacádico: um estudo em pacientes bipolares

Declaração de Idade: Eu declaro que tenho mais que 18 anos e que participarei do projeto de pesquisa conduzido por Washington Adolfo Batista, sob a orientação da Prof^a Dr^a Bruna Brandão Velasques, no setor de Mapeamento Cerebral e Integração Sensoriomotora – IPUB/UFRJ.

Objetivo: Eu entendo que o objetivo deste projeto é observar possíveis alterações corticais desencadeadas pelo processo de atenção.

Procedimentos: Os procedimentos deste projeto requerem uma visita ao setor de Mapeamento Cerebral e Integração Sensoriomotora (IPUB/UFRJ), onde serei submetido à apresentação de estímulos visuais e à captação simultânea do sinal eletroencefalográfico (EEG). O experimento terá duração estimada de 1 hora e 30 minutos.

Riscos: Eu entendo que não corro risco algum decorrente da participação neste projeto.

Confidencialidade: Eu entendo que todas as informações coletadas no estudo são confidenciais e que meu nome não será divulgado em momento algum. Entendo ainda que toda e qualquer informação será utilizada somente para fins acadêmicos.

Benefícios: Eu entendo que o desenvolvimento deste projeto e minha participação não me trarão qualquer benefício pessoal.

Liberdade para interromper a participação: Eu entendo que a qualquer momento posso pedir para interromper minha participação na realização do presente estudo e que, se assim eu desejar, a responsável pelo estudo irá fornecer os resultados da minha participação em uma oportunidade futura.

Identificação da responsável pelo estudo:

Profª Drª Bruna Brandão Velasques: Orientadora

Setor de Mapeamento Cerebral e Integração Sensoriomotora

Instituto de Psiquiatria - Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ)

Av. Venceslau Brás, 71 – Fundos – Botafogo

Rio de Janeiro – RJ, 22.780-160

Fone: (21) 2295-3449

Nome do Participante

Data de Nascimento

Assinatura do Participante

Data