

**INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – UFRJ

## **INFLUÊNCIA DO MODAFINIL E DO BROMAZEPAM NO P200**

JULIANA BITTENCOURT MARQUES

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários a obtenção do grau de doutor em saúde mental.

Orientador: Profa. Dra. Bruna Brandão Velasques

Rio de Janeiro

Junho/ 2016

**INSTITUTO DE PSIQUIATRIA - IPUB**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**INFLUÊNCIA DO MODAFINIL E DO BROMAZEPAM NO P200**

**Juliana Bittencourt Marques**

Tese 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 Doutor em Saúde Mental.

Aprovada por:

Prof. Bruna Brandão Velasques- Doutora em Saúde Mental

---

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

---

Prof. Maurício Cagy - Doutor em Engenharia Biomédica

---

Prof. Marcele Regine de Carvalho – Doutora em Saúde Mental

---

Prof. Silmar Silva Teixeira – Doutor em Saúde Mental

---

Rio de Janeiro

Junho/ 2016

MARQUES, JULIANA BITTENCOURT

Influência do modafinil e do bromazepam no P200.

Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Psiquiatria, 2016.

XIII, 55 p.

Bibliografia, p. 52-64

Orientador: Prof. Bruna Brandão Velasques

Tese de Doutorado

Universidade Federal do Rio de Janeiro, IPUB

1. Eletroencefalografia quantitativa
2. Neuromoduladores
3. Potencial relacionado ao evento

I. Influência do modafinil e bromazepam no P200

II. Tese de Doutorado

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a Deus, por me deixar prosseguir com saúde e me dar a oportunidade de concluir mais esse ciclo.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de maneira direta ou indireta me ajudaram nessa jornada.

A minha orientadora e amiga Bruna Velasques ao se esforçar de maneira laboriosa para que eu conhecesse as neurociências. Obrigada por todo apoio e por acreditar em mim mesmo quando nem eu mesma acreditei. Você é meu grande exemplo.

Ao professor Pedro Ribeiro, que sempre nos ensina que a resiliência também é uma forma de inteligência. Obrigada pelas oportunidades e pelas possibilidades de reflexão.

Ao professor Maurício Cagy por todos os ensinamentos, que vão do português a matemática. Você sempre é lembrado por mim como uma inspiração.

Ao meu marido, Felipe Ramos, pelo carinho, amor, cumplicidade e apoio incondicional de todas as horas. Obrigada por ser a minha maior torcida.

A minha família, por acreditarem que eu possa alçar voos. É por vocês que eu tento ser uma pessoa cada vez melhor. Desculpem a minha insistente distância, quase sempre.

Aos meus amigos, que tornaram a caminhada mais leve e cheia de alegria. Aqui deixo um agradecimento especial aos amigos Washington Adolfo e Olga Lima, que foram responsáveis por cuidarem inicialmente desse trabalho.

Aos mestres e alunos que passaram pela minha vida.

Obrigada a todas as pessoas que durante essa trajetória ativaram meus neurônios, facilitaram as minhas sinapses e favoreceram a neuroplasticidade. Agradeço também por reduzirem a atividade das minhas amígdalas e ativarem sempre o meu sistema mesolímbico.

## EPÍGRAFE

A teimosia me rendeu muito mais  
vitórias do que as minhas habilidades.

(Autor desconhecido)

## RESUMO

**Objetivo:** Investigar e comparar os efeitos neuromoduladores do bromazepam e modafinil a partir da utilização do potencial evocado visual. Especificamente, analisar a latência e a amplitude do P200 e o tempo de reação relacionados aos eventos mediante a utilização paradigma *oddball*. **Materiais e Métodos:** Os sujeitos foram expostos a três condições experimentais: placebo (amido), bromazepam (6 mg) e modafinil (200 mg). Com o intuito de analisar as alterações produzidas na atividade cortical, os dados eletroencefalográficos foram registrados antes, durante e após a execução da tarefa. Os potenciais relacionados a evento foram registrados pelos eletrodos F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz e P4. Para análise estatística empregou-se uma ANOVA de três fatores para comparar a latência e amplitude do P200 pelas variáveis Grupo (Placebo, Bromazepam e Modafinil), Condição (alvo e não-alvo) e Momento (pré e pós administração das cápsulas). Além disso, uma ANOVA de dois fatores foi utilizada para analisar o tempo de reação e o resultado do teste D2 de atenção concentrada, onde foram comparados os fatores Grupo e Momento. Uma ANOVA simples também foi realizada para indicar que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no momento pré. Um  $p \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** Uma interação foi observada entre os fatores grupo e condição para os eletrodos P3 e P4 quando analisada a latência. Também foi verificada uma interação entre os mesmos fatores para o eletrodo P4 quando analisada a amplitude. Em relação ao tempo de reação, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Não houve significância para análise do teste D2 de atenção concentrada. **Conclusão:** O modafinil (200 mg) e o Bromazepam (6 mg) parecem interferir no P200.

**Palavras-Chave:** Eletroencefalografia Quantitativa, Neuromoduladores, Potencial Relacionado ao Evento.



## ABSTRACT

**Objective:** Investigating and comparing the neuromodulatory effects of bromazepam and modafinil using the visual evoked potential. Specifically, the aim is to analyze the P200 latency and amplitude and the event-related reaction time through an oddball paradigm. **Materials and Methods:** The subjects were submitted to three experimental conditions: placebo (starch), bromazepam (6 mg) and modafinil (200 mg). In order to analyze the changes occurred in the cortical activity, electroencephalographic data were recorded before, during, and after the execution of the motor task. The event-related potentials were recorded for the F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz and P4 electrodes. A three-way ANOVA was used for statistical analysis, and a post-hoc Scheffé test was applied to compare the P200 latency and amplitude for the following variables: Group (Control, Bromazepam and Modafinil), Condition (target and non-target) and Moment (pre and post drug administration). In addition to this, a two-way ANOVA and a post-hoc Scheffé test were used to analyze reaction time, comparing the Group and Moment factors. A one-way ANOVA was also applied to show that no statistically significant difference was found among groups at the pre-moment;  $p \leq 0.05$  was considered as statistically significant. **Results:** Interaction between the group and condition factors was found for the P3 and P4 electrodes, when latency was analyzed. Interaction between the same factors was also observed for the P4 electrode, when amplitude was analyzed. As for the reaction time, a statistically significant difference was found among the groups. **Conclusion:** Modafinil (200 mg) and Bromazepam (6 mg) seem to have an influence on P200.

**Keywords:** Quantitative Electroencephalography, Neuromodulators and Event-Related Potential.

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO I – Inventário de Lateralidade de Edinburgh

ANEXO II - Questionário de identificação do sujeito

ANEXO III - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## LISTA DE SIGLAS

EEG - Eletroencefalograma

ME- Marcação de erros

O- Omissões

PRE – Potencial relacionado ao evento

RB – Resultado bruto

SNC – Sistema nervoso central

TE- Total de erros

## SUMÁRIO

## Capítulo I

1.1- Introdução.....	14
1.2- Justificativa.....	17
1.3- Objetivos.....	17
1.4- Hipótese.....	18
1.5- Definição de termos.....	18

## Capítulo II – Fundamentação Teórica

2.1- Drogas neuromoduladoras e modificações da atividade eletroencefalográfica quantitativa.....	20
2.2- Potencial relacionado ao evento.....	24
2.3- Paradigma <i>oddball</i> .....	28

## Capítulo III – Materiais e Métodos

3.1 – Amostra .....	31
3.2 – Procedimento experimental .....	32
3.3 – Aquisição de dados.....	33
3.4 – Análise e processamento de dados.....	35

3.5 – Análise estatística.....	35
--------------------------------	----

#### Capítulo IV – Resultados

4.1- Resultados eletrofisiológicos.....	37
---	----

4.2-Resultados comportamentais.....	41
-------------------------------------	----

#### Capítulo V – Discussão

5- Discussão.....	43
-------------------	----

#### Capítulo VI – Conclusão

6- Conclusão.....	50
-------------------	----

Referências bibliográficas .....	52
----------------------------------	----

## CAPÍTULO I

### 1.1- INTRODUÇÃO

Drogas neuromoduladoras vem sendo amplamente utilizadas nos dias atuais, com o objetivo de potencializar a cognição. Entretanto, seus reais efeitos ainda não são totalmente conhecidos. Dentre essas destaca-se o modafinil. Esse tem sido prescrito para promover a vigília, sendo indicado para o tratamento da narcolepsia e apneia obstrutiva do sono (Sheng *et al.*, 2013; Wisor, 2013). Alguns autores destacam que o mesmo é capaz de melhorar a memória verbal imediata, a capacidade de atenção sustentada, memória de trabalho, etc (Sofuoglu *et al.*, 2013; Brady *et al.*, 2011). Entretanto, isso não é consenso na literatura (Muller *et al.*, 2004; Turner *et al.*, 2003). Já o bromazepam é uma droga com propriedades ansiolíticas (Patat & Foulhoux, 1985) indicada para o alívio sintomático de tensão, ansiedade e agitação (Chowdhury *et al.*, 2012, Cunha *et al.*, 2009). Alguns estudos têm demonstrado que o mesmo desencadeia modificações em funções neuropsicológicas como a memória, atenção, atividade psicomotora, tempo de reação e vigília (Puga *et al.*, 2007). Apesar disso, suas vantagens ou prejuízos sobre os domínios cognitivos não são bem conhecidos.

Pesquisas verificam os efeitos de drogas neuromoduladoras utilizando medidas comportamentais (Mohamed & Lewis, 2014; Muller *et al.*, 2013). Em contrapartida, instrumentos que permitem investigar o processamento de informação, como o eletroencefalograma (EEG), são capazes de fornecer

conhecimentos adicionais sobre os efeitos dos neuromoduladores. O processamento de informação consiste na habilidade do sistema nervoso central (SNC) de receber um estímulo, processá-lo utilizando uma variedade de operações e, finalmente, produzir uma resposta (Schmidt *et al.*, 2010). O potencial relacionado ao evento (PRE) tem sido o método mais dinâmico e informativo utilizado para avaliar os estágios do processamento de informação através da aquisição de sinais elétricos (Duncan *et al.*, 2005; Montenegro *et al.*, 2005; Michalski, 1998; Polich & Kok, 1995). Trata-se de um método de análise não invasivo e direto que registra em tempo real os eventos neurais que acompanham o desempenho de uma tarefa. O PRE é sensível ao processamento de informação sensorial e a um grande número de variáveis perceptivas e cognitivas (Portella *et al.*, 2014; Osinsky *et al.*, 2012; Portella *et al.*, 2012; Korostenskaja *et al.*, 2008; Duncan *et al.*, 2005; Michalski, 1998; Polich & Kok, 1995).

Alguns potenciais podem ser utilizados na avaliação da integridade e funcionalidade do SNC, em especial, os de longa latência. Os potenciais de longa latência são observados 100 ms após a apresentação do estímulo e, segundo Duncan *et al.* (2005), se dividem em duas categorias: componentes exógenos ou sensoriais (i.e., N100 e P200), envolvidos com processos perceptivos que registram as características simples do estímulo; e endógenos ou cognitivos (i.e., N200 e P300), que sofrem influência da interação do indivíduo com o estímulo. Apesar da definição acima, Fiorio *et al.* (2012) considera o P200 um componente endógeno e relatam que o componente é mais dependente do estado mental do indivíduo e do engajamento cognitivo do que da intensidade do estímulo.

O P200 é identificado como um pico positivo que ocorre entre 150 e 290 ms após a apresentação do estímulo (Michalski, 1998). Ele é considerado um potencial relevante para o entendimento do processamento de diferentes estímulos sensoriais utilizados para auxiliar a realização de uma tarefa motora sob a influência de neuromoduladores. Considerando essas características, o P200 parece ser importante para investigar modificações corticais influenciadas pelo uso dessas drogas.

Neste sentido, verificou-se uma lacuna na literatura quando se pretende buscar informações referentes às modificações causadas na atividade cortical, em especial no P200, quando indivíduos realizam ingestão de drogas neuromoduladoras. Portanto, o presente estudo tem como objetivo investigar e comparar os efeitos neuromoduladores do bromazepam e modafinil a partir da utilização do potencial evocado visual. Especificamente, buscou-se analisar a latência e a amplitude do P200 e o tempo de reação relacionados aos eventos mediante a utilização paradigma *oddball*, tarefa visuomotora que exige tomada de decisão e inibição de estímulos irrelevantes. Deste modo, acredita-se que o potencial P200 apresentará diferentes modificações durante a execução de uma tarefa sensoriomotora após ingestão de modafinil e bromazepam, nas áreas representadas pelos eletrodos frontais, centrais e parietais. Em relação à medida eletrofisiológica, espera-se que, após a ingestão do modafinil, a latência se apresente reduzida e a amplitude aumentada, traduzindo um menor esforço cognitivo; um resultado oposto é esperado após o uso do bromazepam. Considerando o tempo de reação, espera-se uma resposta mais lenta quando os sujeitos estiverem sob efeito do bromazepam e uma resposta antagônica após a ingestão do modafinil.



## 1.2- JUSTIFICATIVA

Potencializar o cérebro é um desejo de muitos indivíduos e um tema amplamente discutido nos dias atuais. Com isso algumas drogas que parecem apresentar esses efeitos vêm se popularizando. Indivíduos saudáveis que não possuem indicação clínica para utilizar essas substâncias as ingerem com a intenção de melhorar sua performance no meio acadêmico ou no trabalho. Apesar disso, nem todos os estudos comprovam sua influência sobre os domínios cognitivos ou mesmo sobre a facilitação do processamento de informações.

Além disso, na literatura atual, observa-se uma escassez de estudos que analisam mudanças causadas na atividade eletrocortical, em especial no P200, principalmente quando indivíduos realizam ingestão de drogas neuromoduladoras. Portanto, o presente estudo justifica-se por preencher uma lacuna na produção de pesquisas que investigam as modificações da onda P200 durante uma tarefa sensoriomotora baseada no paradigma *oddball* após o uso do bromazepam e modafinil. Sendo assim, procura-se reproduzir uma tarefa que exija tomada de decisão e capacidade de inibição de estímulos irrelevantes em indivíduos sob influência de drogas que parecem ativar e deprimir o SNC.

## 1.2- OBJETIVOS

Investigar e comparar os efeitos neuromoduladores do bromazepam e modafinil a partir da utilização do potencial evocado visual. Especificamente,

buscou-se analisar a latência e amplitude do P200 e o tempo de reação relacionados aos eventos mediante a utilização paradigma *oddball*.

#### 1.4- HIPÓTESE

Há diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) no tempo de reação e na latência e amplitude do potencial P200 nas áreas representadas pelos eletrodos frontais, centrais e parietais, durante a execução do paradigma *oddball*, entre grupos de indivíduos que se encontram sob efeito do bromazepam, modafinil e placebo.

#### 1.5- DEFINIÇÃO DE TERMOS

**Potencial Relacionado a Evento (PRE):** É um método dinâmico e não invasivo que registra em tempo real os eventos neurais que acompanham o desempenho de uma tarefa que envolva a participação das áreas corticais associativas, sendo utilizado para avaliar os estágios do processamento de informação através da aquisição de sinais elétricos (Duncan *et al.*, 2005; Montenegro *et al.*, 2005; Michalski, 1998; Polich & Kok, 1995).

**Oddball:** É um paradigma, em que o sujeito é apresentado a um conjunto de estímulos que ocorrem com uma frequência “padrão”. Existe a associação de estímulos freqüentes (não alvos) e infreqüentes (alvos) que são aleatorizados. O sujeito exposto ao paradigma é solicitado a detectar o alvo utilizando a atividade mental ou pressionando um botão quando ocorre sua apresentação.

Se o estímulo raro é detectado, observa-se o aparecimento do PRE quando a atividade do córtex é analisada no domínio do tempo (Cote, 2002).

**P200:** É um potencial de longa latência identificado como um pico positivo que ocorre entre 150 e 290 ms após a apresentação do estímulo (Michalski, 1998). Segundo Duncan *et al.* (2005), o P200 está envolvido com processos perceptivos que registram as características simples do estímulo. Apesar de a definição acima ser muito utilizada, o estudo de Fiorio *et al.* (2012) considera o P200 um componente endógeno e relata que o componente é mais dependente do estado mental do indivíduo e do engajamento cognitivo do que da intensidade do estímulo.

**Latência:** É definida como o intervalo entre o início do estímulo até o ponto de amplitude máxima positiva dentro de uma janela de tempo (Polich, 2007).

**Amplitude:** É a magnitude da oscilação, refletindo a distância entre o ponto máximo positivo e negativo da fase de um ciclo oscilatório (Klimesch, 2012).

**Tempo de Reação:** É uma medida de performance que indica a velocidade e a eficácia da tomada de decisão. Trata-se do intervalo entre a apresentação do estímulo não-antecipado e o início da resposta (Schmidt *et al.*, 2010).

## CAPÍTULO II

### 2- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 2.1- Drogas Neuromoduladoras e Modificações da Atividade Eletroencefalográfica Quantitativa

A eletroencefalografia é um método não invasivo utilizado para o estudo da atividade elétrica cerebral (Lizio *et al.*, 2011). A análise do sinal eletroencefalográfico pode ser efetuada de distintas maneiras. Dentre elas, destacam-se as análises no domínio do tempo e da frequência (Anghinah, 2005). Esta técnica possui uma excelente resolução temporal, em torno de milésimos de segundos, permitindo a observação do processamento em tempo real. Por outro lado, sua resolução espacial é precária (Lizio *et al.*, 2011; Luft & Andrade, 2007; Niedermeyer & Silva, 2005). A capacidade de o EEG identificar modificações na atividade cortical causada por drogas neuromoduladoras é um tema amplamente discutido na área da neurociência (Fridman *et al.*, 2009; Sampaio *et al.*, 2008). Neste sentido, abordaremos, nessa pesquisa, como essas drogas podem influenciar a atividade eletrocortical, em especial no potencial P200 quando estudados através do emprego do paradigma *oddball*.

##### 2.1.1- Bromazepam

O bromazepam é um benzodiazepínico utilizado para o tratamento da insônia e ansiedade (Araújo *et al.*, 2011, Cunha *et al.*, 2009). Essa substância

parece ser capaz de influenciar a atividade psicomotora de um indivíduo e modificar os primeiros estágios do processamento de informação (Araújo *et al.*, 2011; Puga *et al.*, 2007; Cunha *et al.*, 2006). Apesar disso, distintos resultados vêm sendo observados em pesquisas que investigam a influência dos benzodiazepínicos na execução de tarefas cognitivo-motoras. Os achados parecem variar de acordo com a dose da medicação empregada, com o tipo de tarefa solicitada, com a medida e as áreas corticais escolhidas para análise (Cunha *et al.*, 2006).

Estudos que analisam a influência do uso de baixas doses de benzodiazepínicos em tarefas executadas num ambiente previsível, ou seja, que não demandam grande flexibilidade nas respostas, têm verificado melhores performances dos sujeitos que ingeriram a droga (Cunha *et al.*, 2008). Além disso, modificações eletrocorticais que favorecem a integração dos hemisférios também foram identificadas nessa situação (Cunha *et al.*, 2009). Portanto, acredita-se que, ao controlar a ansiedade, a droga favorece uma adequação da performance.

Neste sentido, Cunha *et al.* (2006) avaliaram a influência do bromazepam na aprendizagem motora. Os sujeitos foram expostos a 3 condições: Placebo, Bromazepam 3mg e Bromazepam 6mg; e após a ingestão das cápsulas realizaram uma tarefa de datilografia que exigia a memorização de sequências enquanto. Enquanto isso, a atividade elétrica do seu córtex era mapeada através de registros eletroencefalográficos. Os autores verificaram que a assimetria em teta sofreu interferência da droga nas áreas representadas pelos eletrodos centrais e parietais do córtex, e concluíram que o bromazepam aumenta a integração funcional entre os hemisférios cerebrais. Entretanto, um

estudo que verificou as modificações do bromazepam na coerência em gama durante a execução da mesma tarefa observou um resultado diferente. Minc *et al.* (2010) identificaram uma diminuição do acoplamento entre os eletrodos C4 e Cz quando os sujeitos foram expostos ao bromazepam de 6mg. Esse resultado foi verificado somente no hemisfério direito que usa a atenção e o *feedback* sensorial para criar referências espaciais (Minc *et al.*, 2010).

Fridman *et al.* (2009) investigaram o efeito modulador do bromazepam em uma tarefa imprevisível de tomada de decisão, que consistia em guiar um carro em uma pista virtual aleatória. Esse cenário requer manutenção ativa das informações relevantes da tarefa e flexibilidade nas ações. Um aumento da atividade em teta foi verificado no eletrodo F8 no grupo que ingeriu bromazepam 3 e 6 mg. Esse eletrodo representa a área cortical envolvida com as funções executivas. Esse aumento foi relacionado a uma maior demanda de atenção para decodificação da informação sensorial. Acredita-se que os sujeitos expostos ao bromazepam sofreram menos influência dos estímulos sensoriais que seriam utilizados para orientar a tarefa (Fridman *et al.*, 2009).

Alguns estudos buscam verificar a interferência do bromazepam nos PRE. A pesquisa de Puga *et al.* (2005) relata que o P300 e medidas comportamentais não sofreram influência da droga, e sugere que esse resultado esteja associado à dose de apenas 3mg, pois pesquisas que utilizaram doses de 6 e 12mg verificaram queda na performance da tarefa e um aumento da latência. Já na análise do P100, o bromazepam de 3mg aumentou a latência relacionada ao componente. Os autores sugeriram que a dose é capaz de influenciar a velocidade das fases precoces do processamento de informação (Puga *et al.*, 2007).

### 2.1.2- Modafinil

Inúmeros estudos verificaram modificações na atividade electrocortical produzidas pelo bromazepam (Gongora *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2011; Machado *et al.*, 2009), entretanto poucos estudos têm observado essa influência em indivíduos expostos ao modafinil durante a execução de uma tarefa. O modafinil é uma droga que promove a vigília, e é utilizada no tratamento de sonolência diurna excessiva (Chen *et al.*, 2013). Ele é capaz de atenuar características de sonolência determinadas pelo EEG (Bodenmann & Landolt, 2010). Em resposta ao seu uso, também tem sido observada melhora do desempenho cognitivo e facilitação do processo de aprendizagem (Chen *et al.*, 2013, Bodenmann & Landolt, 2010).

O maior número de estudos que utilizou o EEG com o objetivo de investigar os efeitos do modafinil foi realizado em indivíduos com narcolepsia. A pesquisa de Saletu *et al.* (2005) demonstrou diferenças na atividade cortical medida pelo EEG quantitativo de narcolépticos tratados e não tratados com modafinil. Como resultado, foi observado um aumento da potência absoluta e relativa em teta, além da diminuição da potência em alfa-2 e beta. O achado foi associado a melhora da vigilância em indivíduos que ingeriram a droga quando comparados ao placebo. Outro estudo investigou a influência do modafinil na cognição de pacientes com narcolepsia, através do potencial evocado auditivo. Foi verificado que, após 3 semanas de farmacoterapia, a latência do N200 e P300 foram “encurtadas”, ou seja, o modafinil melhorou a velocidade do processamento de informação desses pacientes (Saletu *et al.*, 2009).

Uma pesquisa realizada em roedores também demonstrou o papel do modafinil como potencializador cognitivo (Chen *et al.*, 2013). Os autores

confirmaram o achado baseado em uma análise que verificava maior sincronização da atividade cortical em estados patológicos que levam ao comprometimento desse domínio (Manni & Terzaghi, 2005). Após o emprego modafinil em ratos, houve a indução de uma atividade cortical dessincronizada; além disso, após a ingestão da droga, os ratos apresentaram diminuição da intensidade de delta e aumento de teta (Chen *et al.*, 2013). O comprometimento cognitivo também tem sido verificado em humanos após 24 horas de privação do sono; em consequência, são identificados aumentos das latências de N100 e P300. Entretanto, a ingestão de modafinil após o período de privação reduziu o declínio cognitivo e produziu o encurtamento das latências dos potenciais supracitados (Ray *et al.*, 2012). O estudo de Ray *et al.* (2012) relata que não houve influência da droga nas latências do N200 e P200 e na amplitude de P200 e P300.

Em resumo, o EEG quantitativo é um instrumento sensível e capaz de identificar modificações da atividade cortical determinada pelo uso de neuromoduladores como o bromazepam e o modafinil.

## **2.2- Potencial Relacionado a Evento (PRE)**

O PRE é um método de avaliação eletrofisiológica que tem grande aplicação na clínica neurológica e psiquiátrica. Sendo assim, o mesmo é muito empregado na investigação de medidas comportamentais e processos cognitivos (Polich, 1991). Ele possui alta resolução temporal e, através do estudo quantitativo de suas amplitudes e latências (Chiappa, 1997; Polich, 1991), permite identificar os distintos estágios de processamento de informação



que ocorrem entre a apresentação de estímulos e a resposta (Kelly & Connell, 2015, Zhao *et al.*, 2013). Esses potenciais ocorrem mediante a apresentação de um evento sensorial, motor ou cognitivo. Contudo, os componentes identificados pelo método de avaliação podem ser classificados de distintas maneiras. Na presente revisão, vamos destacá-los como: exógenos (sensoriais) e endógenos (cognitivos) (Huang, *et al.* 2015).

O potencial evocado exógeno é provocado pela estimulação de receptores periféricos e, conseqüentemente, das vias aferentes. Sua morfologia depende da modalidade sensorial apresentada (visual, auditiva, somestésica), da intensidade da estimulação e das variáveis do sujeito (Lolas, 1979). Esses potenciais são considerados de curta latência e, comumente, ocorrem numa janela de até 100 ms após a apresentação de um estímulo (Huang *et al.*, 2015). Eles envolvem a participação de áreas mais primitivas do sistema nervoso, sendo que, para desencadeá-lo, é necessária a identificação da propriedade física do estímulo (Rapp *et al.*, 2015). As regiões do SNC possivelmente envolvidas com esse componente são chamadas de áreas de projeção (primárias), que estão relacionadas à sensação do estímulo recebido (Machado & Haertel, 2014).

Já os potenciais endógenos, que são alvo de interesse do presente estudo, também são conhecidos como de longa latência, e ocorrem em uma janela de tempo acima de 100 ms após a apresentação de um estímulo (Huang *et al.*, 2015). Esses parecem ser dependentes de regiões do córtex mais elaboradas, como as áreas de associação (secundárias), relacionadas à percepção de características específicas do estímulo e integração das funções (Machado & Haertel, 2014). Elas associam *inputs* sensoriais, respostas

motoras e a performance dos processos cognitivos que interligam esses dois processos. Só podem ser recrutados quando o sujeito está em estado de alerta (Chiappa, 1997). Portanto, esses potenciais podem ser alterados pela cognição, ou seja, eles dependem da interpretação que o indivíduo fornece ao estímulo (Rapp *et al.*, 2015). Além disso, também pode ser influenciado pela idade, medicamentos, performance comportamental entre outras variáveis, e não são afetados por mudanças nos parâmetros físicos do estímulo (Rapp *et al.*, 2015; Tosolaki *et al.*, 2015; Katada *et al.*, 2014; Pontifex *et al.*, 2009; Chiappa, 1997; Lolas, 1979).

Além da classificação supracitada, os componentes podem ser designados pela numeração das ondas determinadas pela latência e polaridade (Habibi *et al.*, 2014; Lolas, 1979), como, por exemplo, uma onda positiva que ocorre em 200ms após a apresentação de um estímulo é chamada de P200. Cada denominação relaciona-se a um estágio específico do processamento de informação. Dentre os potenciais de longa latência, destacam-se o P100, N100, P200, N200 e P300 entre outros (Portela *et al.*, 2012; Kumar *et al.*, 2010; Chiappa, 1997).

O P300 é o mais usado clinicamente e é visto quando o sujeito atende ao estímulo e discrimina as características do mesmo, ou seja, quando ele seleciona e dirige a atenção para esse (Polich, 2007). Tipicamente, esse potencial é evocado quando um estímulo infreqüente aparece entremeados aos freqüentes (Herrmann & Knight, 2001). Sua onda possui 2 componentes o P3a e o P3b. O P3a é produzido independente da tarefa, ocorrendo de forma precoce, e o P3b é desencadeado quando o indivíduo atende ao estímulo relevante à tarefa (Polich, 2007; Chiappa, 1997). A onda N200 também pode

conter mais de 1 componente. Ela é sensível à atenção e ao estímulo infrequente. Geralmente reflete a classificação ou categorização dos estímulos desviantes. Esse componente parece ser resultante de um desvio em relação à forma ou contexto de um estímulo dominante. N200 é, tipicamente, evocado antes da resposta motora, sugerindo sua ligação com os processos cognitivos de identificação do estímulo e da distinção (Kumar *et al.*, 2010). O N100 e o P100 podem ser observados em estágios precoces do processamento de informação e são modulados pelos atributos físicos do estímulo. Relacionam-se à facilitação precoce do processamento sensorial (Habibi *et al.*, 2014; Herrmann & Knight, 2001).

O P200 não representa a primeira descarga de informação sensorial para o córtex. Ele parece ser produzido por diferentes geradores cerebrais, alguns dos quais não são puramente sensoriais, pois são modulados também por operações mentais subjetivas. A atenção para o estímulo é capaz de aumentar a amplitude de P200. Portanto, o P200, provavelmente, é capaz de abranger tanto os potenciais endógenos quanto os exógenos (Kumar *et al.*, 2010). Alguns autores sugerem que esse potencial se relacione a alocação inicial de atenção e percepção consciente e, conseqüentemente, auxiliam na tomada de decisão (Lijffijt *et al.*, 2012, Osinsky, *et al.*, 2012). Acredita-se que o mesmo é passível de manipulação quando exposto a atenção seletiva ou a processos de codificação de estímulo. Além disso, sugere-se que o componente pode estar relacionado a um processo de comparação entre os estados previstos e os atualmente percebidos, refletindo um contraste (Ferreira-Santos *et al.*, 2012). O P200 também pode conter mais de 1 componente (Chiappa, 1997). O potencial pode ser subdividido em P150,

considerado exógeno, e P250, endógeno, sendo o último modulado pelas exigências de uma tarefa (Ferreira-Santos *et al.*, 2012).

Portanto, sugere-se que o PRE se trata de uma medida eficaz para avaliação do comportamento cortical nas distintas etapas do processamento de informação, incluindo seus aspectos externos (ambientais), internos (do indivíduo) e a interação entre esses.

### **2.3- Paradigma *Oddball***

As tarefas de busca são realizadas de forma repetitiva no nosso cotidiano. Habitualmente, nos deparamos com situações onde devemos encontrar algum objeto perdido no meio de outros, que possuem características diferentes. Entretanto, inúmeras vezes a situação torna-se um pouco mais difícil e temos que detectar diferentes elementos quando esses são extremamente parecidos. Nessa circunstância, precisamos identificar a diferença de cor, forma, textura tamanho, dentre outras características existente. Para isso, precisamos usar distintos mecanismos de atenção. Essa situação pode ser reproduzida de forma experimental por um paradigma denominado *oddball*. Ele é capaz de gerar PRE e, conseqüentemente, permite a avaliação das etapas do processamento de informação (Portella *et al.*, 2012). De forma específica, por meio da reprodução dessa tarefa, é possível realizar medidas eletrofisiológicas quantitativas da capacidade cognitiva de indivíduos, em especial, da atenção e tomada de decisão (Orinstein & Stevens, 2014; Korostenskaja *et al.*, 2008; Acosta & Nasman *et al.*, 1992).

O paradigma *oddball* consiste na apresentação de estímulos inesperados ou infreqüentes (alvo), aleatorizados com estímulos mais freqüentes (não-alvo). O estímulo alvo difere do mais comum em termos de freqüência ou intensidade. Para realizar a tarefa, o sujeito exposto a esse *set* precisa identificar o estímulo alvo e ignorar o não-alvo (Struber & Polich, 2002). Existem distintas maneiras de reproduzir o paradigma; dentre essas, as mais comumente observadas na literatura são a visual e auditiva (Başar-Eroglu *et al.*, 2001).

A versão auditiva da tarefa é a mais empregada. Nela, são reproduzidos sons, utilizados em dois tons diferentes com freqüências entre 1.000 a 2.000Hz, intensidade de 70dB e um intervalo inter-estímulo de 2-3 segundos. O estímulo alvo ocorre com menos freqüência que o não alvo (estímulo padrão). O sujeito é solicitado a distinguir entre os dois tons, e responder sempre que identificar o alvo, emitindo uma resposta motora como um simples movimento do dedo (polegar ou indicador) ou pressionando um botão de um *joystick*, por exemplo. Ele também tem a opção de emitir respostas contando os alvos em silêncio. Além disso, não deve responder ao estímulo padrão inibindo uma possível ação (Struber & Polich, 2002, Polich, 1991). Nas tarefas moduladas por estímulos visuais, podem ser utilizadas letras do alfabeto distintas, como “X”, “O” e “H” (Katayama & Polich, 1999, Polich, 1991) ou a apresentação de diferentes formas na tela de um computador (Sawaki & Katayama, 2007). Semelhante à tarefa auditiva, o sujeito precisa responder ao alvo e inibir a resposta quando for apresentado ao estímulo não-alvo (Struber & Polich, 2002, Polich, 1991).

Existem poucos artigos que relacionam a aplicação do paradigma *oddball* com a geração e influência no componente P200, em especial, quando busca-se estudar a interferência de drogas depressoras e estimuladoras sobre esse. Apesar disso, os estudos existentes demonstram que a reprodução dessa tarefa é capaz de modificar esse potencial sob algumas circunstâncias. Contudo, torna-se necessário compreender como esse componente é modificado diante dessa variável.

## CAPÍTULO III

### 3- MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1- Amostra

A amostra foi constituída de 15 sujeitos destros, de ambos os gêneros, sendo 11 mulheres e 4 homens, com média de idade de 29.78 DP:  $\pm 6,89$ . A lateralidade dos participantes da pesquisa foi verificada por meio da aplicação do inventário de Edinburgh (Anexo I). Além disso, o presente estudo foi desenvolvido com participantes sadios para homogeneizar a amostra e evitar possíveis vieses tais como alteração da dinâmica cortical e/ou eletroencefalográfica devido a patologias diversas ou uso contínuo de fármacos. Sendo assim, todos os sujeitos apresentavam-se sem comprometimento da saúde física e mental, inclusive qualquer tipo de déficit cognitivo, e não faziam uso de substâncias psicotrópicas ou psicoativas. Para alcançar este objetivo, foi realizada uma avaliação através de um questionário detalhado para identificar e excluir do experimento qualquer sujeito que possa contaminar futuros resultados. O questionário também teve como objetivo a identificação de possíveis determinantes biológicos do Potencial Relacionado a Evento, tais como: alimentação, horas de sono, prática de atividade física, pressão e frequência cardíaca (Anexo II). Os sujeitos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, onde as condições experimentais foram descritas com detalhes (Anexo III). Além disso, a pesquisa foi aprovada pelo

Comitê de Ética do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

### **3.2- Procedimento Experimental**

As coletas foram supervisionadas por um médico psiquiatra e realizadas em uma sala com isolamento acústico. Durante a tarefa, as luzes mantiveram-se apagadas para minimizar a interferência de outros estímulos visuais além do monitor de vídeo. O procedimento foi duplo-cego aleatorizado e realizado em três dias de teste: um com ingestão de placebo (amido), um de bromazepam (6 mg) e um de modafinil (200 mg). Cabe ressaltar que o próprio pesquisador arcou com o custeio da droga, que foi adquirida em farmácia especializada. O medicamento foi prescrito pelo médico psiquiatra responsável em nome do investigador. Além disso, as cápsulas não utilizadas no experimento foram incineradas. Inicialmente, foram aferidas a pressão arterial e a frequência cardíaca; depois, foi feita a captação eletroencefalográfica em repouso antes da execução dos blocos de tarefa no momento pré e pós droga, durante três minutos de olhos abertos. Em seguida, foi realizado o paradigma de potencial relacionado a evento (P200). Cada sujeito foi submetido a 10 estimulações do tipo alvo, ou seja, o quadrado foi apresentado 10 vezes em um único bloco. A tarefa foi composta por 5 blocos. Em cada bloco, houve 95% de probabilidade de 1 a 4 estímulos não alvo precederem um estímulo alvo e 5% de haver entre 5 e 7 não alvos antes de 1 alvo. Aproximadamente, espera-se que 2,375 estímulos não alvo precedam 1 alvo. Cada estímulo teve a duração de 2,5



segundos, sendo o mesmo tempo de intervalo com a tela apagada entre os estímulos.

O teste D2 de atenção concentrada também foi utilizado no experimento em dois momentos distintos, antes de iniciá-lo e após a ingestão da droga ou placebo. O mesmo foi aplicado por um psicólogo. Esse teste avalia vários aspectos da atenção seletiva e da concentração, além de medir a velocidade de processamento do sujeito. Ele ainda permite avaliar a qualidade e a relação entre a velocidade e a precisão do desempenho. A tarefa consiste em riscar todas as letras “d” acompanhadas de 2 traços, onde as mesmas estão inseridas no meio de distratores. Os sujeitos têm um limite de 20 segundos para assinalar cada linha do teste (Brickenkamp, 2004).

Na fase inicial, o teste foi aplicado e, finalizada esta etapa (baseline), os indivíduos receberam uma cápsula que poderia conter placebo (amido), bromazepam (6mg) ou modafinil (200 mg). Após 80 minutos da ingestão da cápsula, foi realizado um novo teste neuropsicológico (Teste D2 de atenção concentrada) e, depois, uma nova captação eletroencefalográfica por três minutos para configurar o repouso, prosseguindo com o paradigma *oddball*.

### **3.3- Aquisição de Dados**

A captação do sinal eletroencefalográfico foi feita através do aparelho *Braintech3000* (EMSA) de 20 canais EEG em conjunto com o programa de aquisição *ERP Acquisition* descrito na seção anterior. Sua configuração utiliza

filtragem digital *Notch* de 60 Hz e ainda filtros passa-altas em 0,3 Hz e passa-baixas em 25 Hz (*Butterworth* de ordem 2).

Foram montados, em uma touca de *lycra* (*EletroCap Inc., Fairfax, VA*), 21 eletrodos ao longo do escalpo pelas áreas frontal, temporal, parietal e occipital segundo o protocolo do sistema 10/20 (Jasper, 1958) e outros dois eletrodos posicionados nos lóbulos auriculares com a função de referência (bi-auricular) para uma montagem 20 derivações monopolares (sendo o eletrodo Fpz utilizado como terra). Há diversos tamanhos de touca, que foram colocadas e ajustadas individualmente em cada participante, obedecendo à circunferência e proporção da anatomia individual. O sinal referente a cada derivação EEG resulta da diferença de potencial elétrico entre cada eletrodo e a referência preestabelecida (orelhas). Os potenciais relacionados ao evento foram registrados estando os eletrodos colocados nas posições F3, Fz, F4, C3, Cz C4, P3, Pz e P4. O P200 foi identificado como um pico positivo de amplitude em uma janela de tempo entre 150-290ms, em relação à linha de base do pré-estímulo.

Primeiramente, foram verificados os níveis de impedância de cada eletrodo, que foram mantidos abaixo de 10 k $\Omega$ . A atividade elétrica ocular foi estimada com a colocação de dois eletrodos de 9 mm de diâmetro montados de forma bipolar. Os eletrodos foram posicionados acima e abaixo da órbita do olho direito para registrar movimentos oculares verticais e no canto externo dos olhos para registrar movimentos oculares horizontais. Artefatos visuais foram inspecionados e rejeitados *a priori* com um programa de visualização dos dados usando o *Matlab 5.3*<sup>®</sup> (*The Mathworks, Inc.*).

### 3.4- Análise e Processamento de Dados

Os sinais eletroencefalográficos coletados durante o experimento foram processados através de rotinas desenvolvidas no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensoriomotora no Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro em ambiente *Matlab 5.3*<sup>®</sup>.

### 3.5- Análise Estatística

Empregou-se uma ANOVA de três fatores (*three-way*) para analisar as variáveis independentes Grupo (Placebo, Bromazepam e Modafinil), Condição (Alvo x Não Alvo) e Momento (Pré e Pós administração das cápsulas); como variável dependente, investigamos a latência e a amplitude de P200. Além disso, uma ANOVA de dois fatores (*two-way*) para analisar as variáveis independentes Grupo e Momento e um *post hoc* Scheffé foram utilizados para a análise da variável dependente tempo de reação (dado comportamental). Uma ANOVA simples (*one-way*) também foi realizada para indicar que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no momento pré. Além disso, para análise estatística dos resultados observados no teste D2 de atenção concentrada, foi aplicada uma ANOVA de dois fatores (*two-way*) para analisar as variáveis independentes grupo e momento. As medidas analisadas foram o resultado bruto (RB) que demonstra o número total de sinais examinados, indicando a rapidez do desempenho no teste, as omissões (O), a marcação de erros (ME) e o total de erros (TE) que é a soma ME com as

O. Quando necessário um teste t pareado foi utilizado para investigar as interações observadas.

## CAPÍTULO IV

### 4- RESULTADOS

#### 4.1- Resultados Eletrofisiológicos

Ao investigar a latência de P200, verificamos uma interação entre grupo e momento para o eletrodo P3 ( $p = 0,036$ ;  $F = 3,380$ ) (Figura 1) e P4 ( $p = 0,41$ ;  $F = 3,243$ ) (Figura 2). Examinando a interação em P3, encontramos uma diferença entre os momentos para o grupo Bromazepam e Modafinil. Em especial, para o grupo Bromazepam, encontramos uma diminuição da latência do momento pós para o momento pré. Já no grupo modafinil, foi identificado um resultado oposto, ou seja, houve aumento da latência no momento pós. Não houve diferença estatisticamente significativa para o grupo placebo. Já no eletrodo P4, a investigação da interação apontou para uma diferença entre os momentos somente para o grupo Modafinil, onde foi encontrado um aumento da latência no momento pós. Os demais grupos não demonstraram significância estatística quando comparados os diferentes momentos.

No que diz respeito à amplitude, encontramos também uma interação entre grupo e momento no eletrodo P4 ( $p = 0,010$ ;  $F = 4,674$ ) (Figura 3). Ao investigar a interação, identificamos uma diferença estatisticamente significativa entre os momentos somente para o grupo Bromazepam, no qual ocorreu uma diminuição da amplitude de P200 no momento pós.

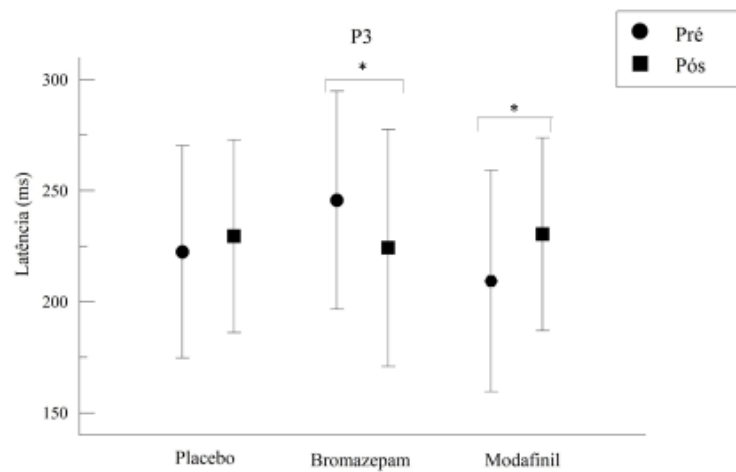


Figura 1: Média e Desvio Padrão da Latência em P200 no córtex parietal esquerdo (P3). Os resultados apontam para uma interação entre os fatores Grupo x Momento ( $p = 0,036$ ).

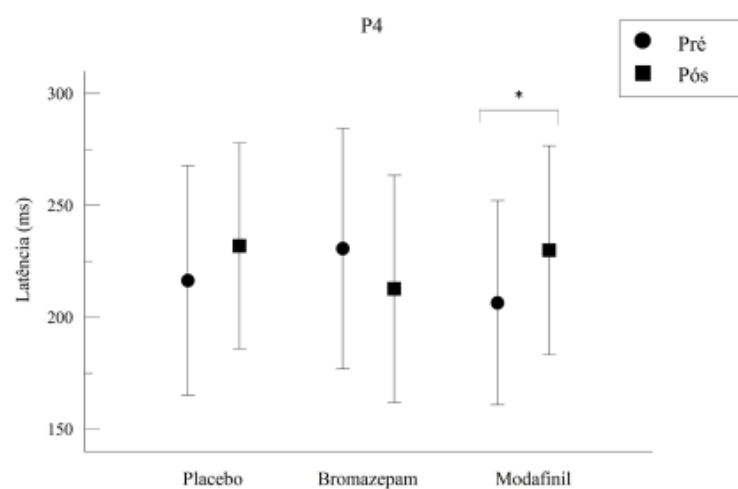


Figura 2: Média e Desvio Padrão da Latência em P200 no córtex parietal direito (P4). Os resultados apontam para uma interação entre os fatores Grupo x Momento ( $p = 0,041$ ).

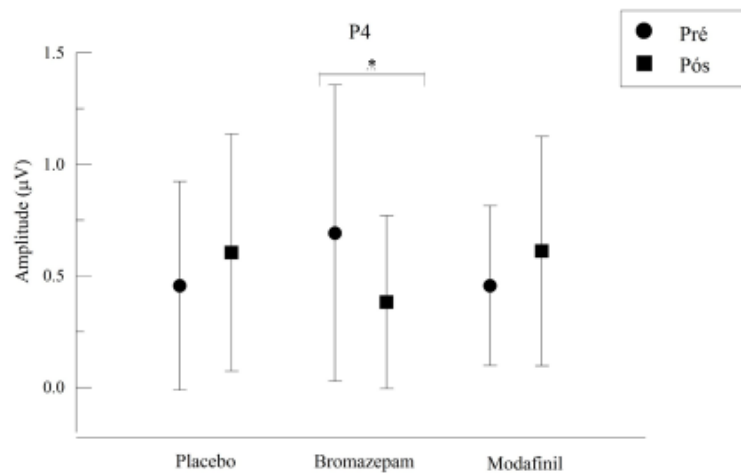


Figura 3: Média e Desvio Padrão da Amplitude em P200 no córtex parietal direito (P4). Os resultados apontam para uma interação entre os fatores Grupo x Momento ( $p = 0,010$ ).

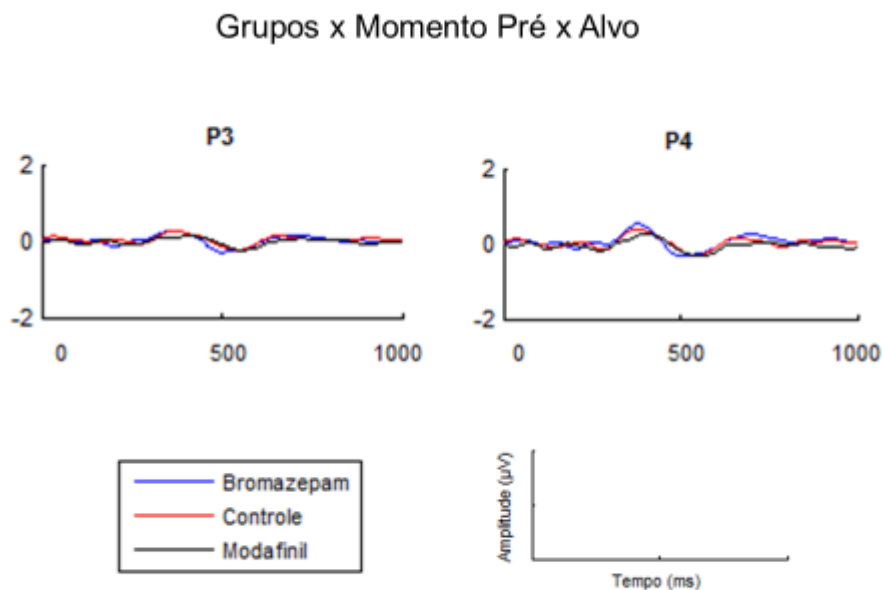


Figura 4: Representação dos Potenciais Relacionado ao Evento (PRE) identificados no córtex parietal esquerdo (P3) e direito (P4). Os gráficos demonstram os PRE identificados nos dois grupos experimentais e grupo controle no momento pré da condição alvo.

### Grupos x Momento Pós x Alvo

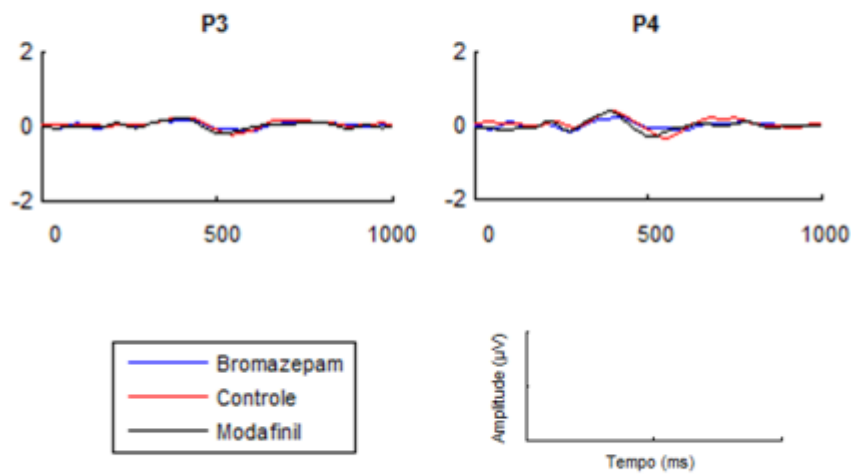


Figura 5: Representação dos Potenciais Relacionado ao Evento (PRE) identificados no córtex parietal esquerdo (P3) e direito (P4). Os gráficos demonstram os PRE identificados nos dois grupos experimentais e grupo controle no momento pós da condição alvo.

### Grupos x Momento Pré x Não Alvo

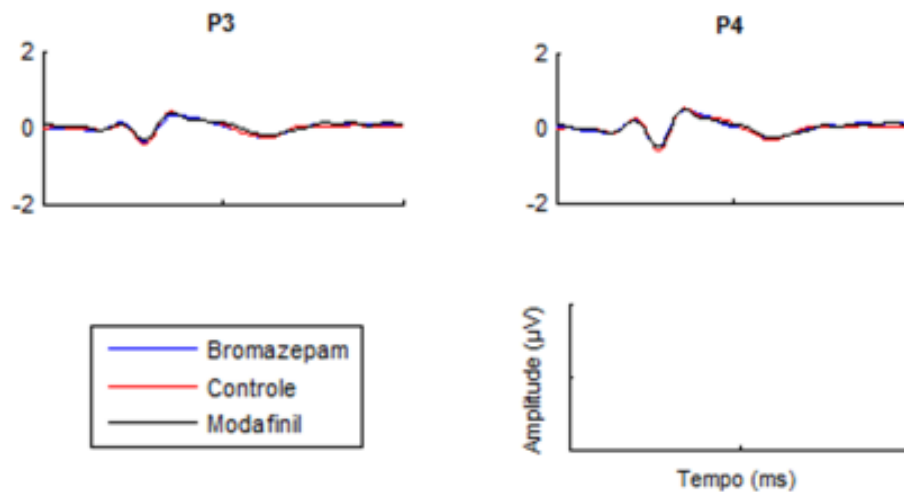


Figura 6: Representação dos Potenciais Relacionado ao Evento (PRE) identificados no córtex parietal esquerdo (P3) e direito (P4). Os gráficos demonstram os PRE identificados nos dois grupos experimentais e grupo controle no momento pré da condição não alvo.



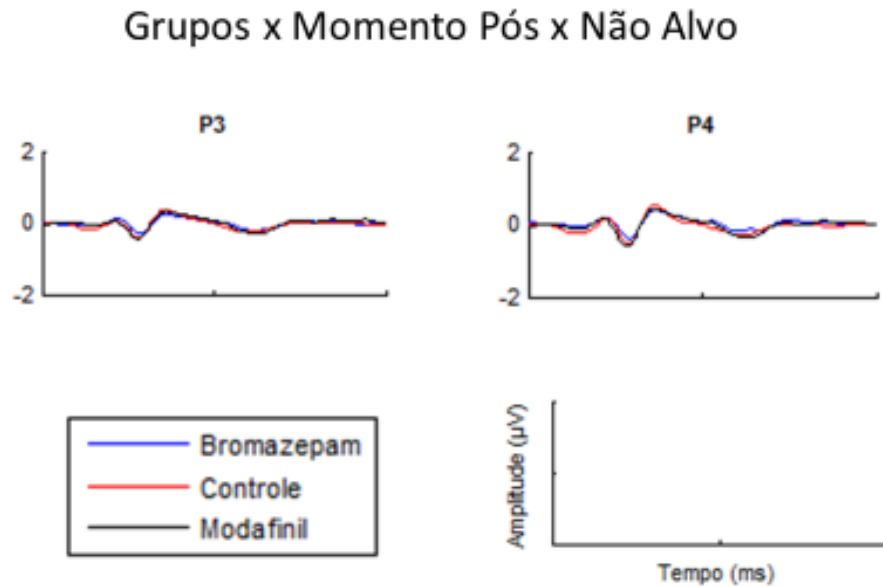


Figura 7: Representação dos Potenciais Relacionado ao Evento (PRE) identificados no córtex parietal esquerdo (P3) e direito (P4). Os gráficos demonstram os PRE identificados nos dois grupos experimentais e grupo controle no momento pós da condição não alvo.

#### 4.2-Resultados Comportamentais

Como variáveis comportamentais, foram considerados o tempo de reação e as medidas verificadas no teste D2 de atenção concentrada (RB, TE, O e ME). Para análise das mesmas, uma ANOVA *two-way* foi aplicada, onde as variáveis grupo e momento foram consideradas. Na investigação do tempo de reação, observou-se um efeito principal para variável grupo ( $p = 0,013$ ;  $F = 4,330$ ) (Figura 8). O *post hoc* Scheffé apontou uma diferença entre o grupo placebo e modafinil, onde foi observado um maior tempo de reação para o grupo placebo quando comparado com o modafinil. Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados os demais grupos. Na

análise do teste D2 de atenção concentrada, não foram observados resultados estatisticamente significativo para nenhuma das variáveis analisadas.

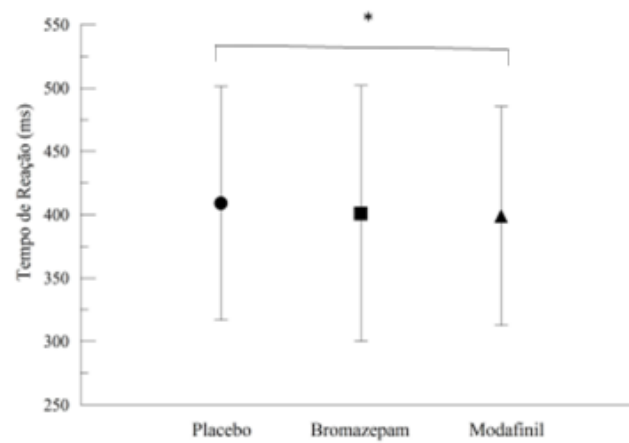


Figura 8: Média e Desvio Padrão do tempo de reação. Os resultados apontam para um efeito principal para o fator Grupo ( $p = 0,013$ ).

## CAPÍTULO V

### 5- DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo investigar e comparar os efeitos neuromoduladores do bromazepam (6mg) e modafinil (200mg) no potencial evocado visual. Especificamente, buscou-se analisar a latência e a amplitude do P200 (Huettel & McCarthy 2004). O P200 reflete a codificação e percepção de informações visuais (Yan *et al.*, 2012), e também tem sido descrito como um elo entre a identificação de um estímulo sensorial e a cognição, estando relacionado com a alocação da atenção, aprendizagem e o processamento da memória de trabalho (Lijffijt *et al.*, 2012; Zhao *et al.*, 2013). Devido a essa relação, é reconhecido que alterações cognitivas podem levar a modificações desse potencial (Lijffijt *et al.*, 2009).

Considerando esse contexto, acredita-se que drogas neuromoduladoras são capazes de interferir nesse marcador. Portanto, nossa hipótese foi que o P200 apresentará diferentes modificações durante a execução de uma tarefa sensoriomotora após ingestão de modafinil (200mg) e bromazepam (6mg), nas áreas representadas pelos eletrodos frontais, centrais e parietais. Em relação à medida eletrofisiológica, espera-se que, após a ingestão do modafinil (200mg), a latência se apresente reduzida e a amplitude, aumentada; um resultado divergente é esperado após o uso do bromazepam (6mg). Para o tempo de reação, esperamos uma resposta mais lenta quando os sujeitos estiverem sob

efeito do bromazepam (6mg) e um resultado antagônico após a ingestão do modafinil (200mg).

A análises das regiões frontal, central e parietal está relacionada com o fato de este componente estar distribuído nessas regiões do córtex (Evans & Federmeier, 2007; Freunberger *et al.*, 2007). Nossos resultados relativos ao P200 se limitaram à área parietal, onde foi encontrada uma interação entre grupo e momento. Em especial, encontramos uma interação entre grupo e momento para os eletrodos P3 e P4 na variável latência, e uma interação entre grupo e momento para o eletrodo P4 na variável dependente amplitude. Na análise do teste D2 de atenção concentrada, não encontramos diferença significativa. Portanto, o teste parece não ser sensível ao efeito das drogas. No que diz respeito ao tempo de reação, verificamos um efeito principal para grupo. Um menor tempo de reação foi observado para o grupo modafinil (200mg) quando comparado ao placebo.

O córtex parietal é uma área associativa fundamental para realização de tarefas que envolvem a integração de estímulos (Sereno & Huang *et al.*, 2014). Ele é essencial para determinar o senso espacial e guiar ações, sendo capaz de mapear objetos visualmente perceptíveis e coordená-los com a posição do corpo (Teixeira *et al.*, 2014); e ainda envolve diferentes funções como: processamento sensorial, memória, atenção e movimento antecipado. Estudos estabelecem relações entre essa área do SNC, a cognição e o controle motor (Teixeira *et al.*, 2014; Szczepanski *et al.*, 2010; Rawley & Constantinidis, 2009).

Nesse contexto, ao analisarmos a latência houve uma interação entre grupo e momento nos eletrodos P3 e P4, encontramos resultados divergentes

do esperado. Uma latência de P200 mais prolongada foi observada quando os sujeitos ingeriram o modafinil (200mg), o oposto foi observado após o uso do bromazepam (6mg) no córtex parietal esquerdo. Já o córtex direito sofreu influência apenas do modafinil (200mg), que também foi capaz de aumentar a latência.

Uma pesquisa que corrobora com o achado do presente estudo sugere que a melhora do desempenho em algumas tarefas de tomada de decisão determinadas pelo modafinil são compensadas pelo retardo da latência. Essa compensação pode ser traduzida por uma redução de erros na execução de uma tarefa (Randall *et al.*, 2005; Turner *et al.*, 2003). Acreditamos que verificaríamos um resultado semelhante; entretanto, a medida não foi investigada nessa pesquisa. É sabido que o modafinil pode atuar como um estimulador cognitivo, reduzindo a impulsividade e agindo dessa forma em tarefas que exigem preparação e respostas cognitivamente controladas (Mohamed & Lewis, 2014).

O estudo de Mohamed & Lewis (2014) também demonstrou resultado semelhante ao encontrado. Os autores investigaram 64 indivíduos saudáveis sob o efeito de uma dose única de modafinil (200mg) ou placebo. Após a ingestão de modafinil, um aumento significativo da latência para o *Hayling Sentence Completion Test* foi identificado quando comparado ao placebo. Entretanto, os autores não verificaram efeitos compensatórios, pois não observaram modificações na acurácia. Portanto, estudos que utilizam dose única da droga e avaliam seu efeito agudo parecem determinar o resultado descrito. Entretanto, se faz válido analisar, em futuras pesquisas, se respostas ocasionadas pelo uso contínuo do modafinil seriam semelhantes às

observadas, e se outros potenciais localizados adiante ao P200 apresentariam respostas compensatórias.

Apesar de as evidências terem sido identificadas na medida eletrofisiológica (cognitiva), um resultado divergente foi verificado para a medida comportamental “tempo de reação” quando se observou um efeito principal para grupo identificando um tempo reduzido para execução da tarefa quando indivíduos estavam sob efeito do modafinil (200mg). Portanto, acredita-se que o modafinil parece ser capaz de exercer efeitos distintos em domínios específicos, como na velocidade da resposta motora. Esse resultado está de acordo com o estudo de Randall *et al.* (2005), em que se constatou que o modafinil foi capaz de reduzir a velocidade de resposta para execução dos testes *colour naming of dots* e o teste do relógio. Os autores destacam e sugerem que a droga é capaz de garantir benefícios cognitivos em testes de vigilância e velocidade, em que a sonolência seria um fator importante. Por outro lado, uma dose baixa e única de Bromazepam (6mg) parece não ter sido suficiente para influenciar o tempo de reação, essa condição parece se assemelhar ao placebo. A droga parece não afetar o desempenho de indivíduos que se encontram em uma situação de atenção e aprendizagem de uma tarefa sensoriomotora (Novaes *et al.*, 2015; Fridman *et al.*, 2006; Puga *et al.*, 2005).

O modafinil é considerado um potencializador cognitivo (Caviola & Faber, 2015; Bagot & Kammerer, 2014; Shuman *et al.*, 2009), porém estudos experimentais duplo cego e controlados não conseguiram evidenciar reforço cognitivo do mesmo em várias tarefas neuropsicológicas que envolvem a memória, orientação espacial e atenção em indivíduos saudáveis (Mohamed &

Lewis, 2014; Winder-Rhodes *et al.*, 2010; Muller *et al.*, 2004). Em contrapartida, resultados benéficos são observados em outras pesquisas, especialmente quando a droga é utilizada por pacientes com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e indivíduos com privação de sono (Yaman *et al.*, 2015; Rugino, 2007). Esse resultado pode ser evidenciado na pesquisa de Muller *et al.* (2013) que objetivou investigar os efeitos do modafinil em funções cognitivas não verbais em voluntários saudáveis. Após a ingestão da droga, uma melhora na memória de trabalho espacial, no planejamento e tomada de decisão foram identificadas.

Uma modificação também foi observada quando os indivíduos ingeriram bromazepam (6mg). Nesse caso, foi verificada uma diminuição da latência quando analisado o eletrodo P3. Estudos que analisaram a influência dessa droga na atividade eletrocortical parecem não chegar a um consenso ao considerar seu efeito, que se apresenta distinto de acordo com a tarefa a ser realizada e a área cortical a ser analisada (Fortunato *et al.*, 2015; Gongora *et al.*, 2015; Araújo *et al.*, 2011; Fridman *et al.*, 2009; Cunha *et al.*, 2008; Cunha *et al.*, 2006; Bastos *et al.*, 2005; Kapczinski *et al.*, 2001). Apesar disso, um número significativo de pesquisas demonstra que o mesmo pode auxiliar no desempenho cognitivo e motor quando ingerido em baixas doses (Cunha *et al.*, 2008; Kapczinski *et al.*, 2001; Cunha *et al.*, 2006). Sugere-se que o efeito positivo determinado pelo bromazepam pode estar relacionado ao controle da ansiedade (Cunha *et al.*, 2008). Acredita-se que a droga promove uma melhora da atenção concentrada e direciona a atividade do córtex aos aspectos relevantes a tarefa (Cunha *et al.*, 2006). A partir das evidências, acredita-se que esses aspectos podem interferir na redução da latência em regiões

corticais responsáveis pela integração sensoriomotora, ou seja, a ingestão de bromazepam parece ter facilitado o processamento de informações tornando a ativação cortical em respostas a tarefa mais rápida.

Essa característica do ansiolítico também é capaz de explicar o resultado observado na análise da amplitude onde também foi verificada uma interação entre grupo e momento. Em relação a essa medida, pesquisas que investigam potenciais relacionados a eventos têm demonstrado uma diminuição da amplitude, o que parece traduzir menor esforço cognitivo e, conseqüentemente, maior eficiência neural (Ludyga *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2015; Kumar *et al.*, 2012). Um resultado estatisticamente significativo foi observado para o córtex parietal direito (P4) onde, após a ingestão do bromazepam (6mg), houve uma diminuição da amplitude de P200, sugerindo que a droga pode ter facilitado o processamento de informação e otimizado o funcionamento cortical tornando-o mais “econômico”. O modafinil (200mg) não foi capaz de influenciar a amplitude.

Não houve resultado significativo para amplitude quando analisado o córtex parietal esquerdo. O achado sugere influência da especialização hemisférica, onde a literatura destaca diferenças funcionais para os hemisférios cerebrais. O lado esquerdo seria responsável pelo recebimento de informações analíticas em modo sequencial, controle motor e linguagem (Serrien & Spapé, 2013; Serrien & Spapé, 2009; Grabowska *et al.*, 1992), enquanto o direito possui relação com o controle atencional amplo, sendo responsável pela identificação de estímulos em tarefas pouco ou não automatizadas (Szczepanski & Kastner, 2013), semelhante à utilizada nessa pesquisa. Ele também está envolvido com o gerenciamento de funções espaciais, sendo



responsável por direcionar a atenção para ambos hemisférios visuais (Serrien & Spapé, 2013; Szczepanski & Kastner, 2013; Serrien & Spapé, 2009). Ao relacionar as funções hemisféricas com o resultado encontrado, é possível observar que a maior ativação do hemisfério direito pode estar interligada à tarefa exigida para execução do experimento, já que a mesma é uma tarefa motora simples, porém requer uma alta demanda atencional, atividade relacionada ao hemisfério direito.

Nessa investigação, não foi possível observar modificações eletrocorticais induzidas pelas condições alvo e não alvo. Propõe-se que esse achado seja fundamentado pelo resultado encontrado limitar-se ao córtex parietal, que representa a área dorsal da visão, responsável por identificar a localização e a movimentação de um estímulo no ambiente (Ibos & Freedman, 2014), características que não foram exigidas na execução da tarefa experimental utilizada. A condição alvo em nosso estudo foi representada por um quadrado amarelo, enquanto a condição não alvo foi representada por uma bola da mesma cor. Levando em consideração esses aspectos, é válido destacar que, funcionalmente, a região do SNC responsável por processar informações relacionadas a cor e forma dos estímulos estariam interligadas a área ventral da visão, representada pelo córtex temporal (Ibos & Freedman, 2014), não analisada nessa pesquisa.

## CAPÍTULO VI

### 6-CONCLUSÃO

Foi possível identificar que os neuromoduladores parecem interferir no P200, ou seja, as drogas foram capazes de ocasionar modificações na atividade eletrocortical das áreas parietais. As demais áreas não apresentaram quaisquer alterações. O bromazepam (6mg) influenciou as duas medidas eletrofisiológicas, dando ênfase a participação do córtex parietal direito para amplitude. O modafinil (200mg) só foi capaz de interferir na latência. Na análise da variável comportamental tempo de reação, somente o modafinil exerceu efeitos sob a medida e o teste D2 de atenção concentrada não foi influenciado pelas drogas.

Portanto, a hipótese do estudo foi parcialmente confirmada. Foi possível identificar modificações induzidas pelas drogas. Entretanto, refutamos partes da mesma, onde esperávamos modificações do potencial P200 nas áreas representadas pelos eletrodos frontais e centrais e quando identificamos maior amplitude e menor latência induzida pelo modafinil e maior latência determinada pelo bromazepam.

Apesar de nossos resultados apresentarem interesse para o conhecimento do funcionamento das drogas neuromoduladoras, fazemos ressalvas quanto às limitações apresentadas pelo estudo, como, por exemplo, a falta da medida comportamental, número de erros, bem como a escolha de

um único potencial para a análise dos dados. Diante do exposto, não é possível afirmar que o uso das drogas neuromoduladoras no dia a dia podem facilitar a execução de tarefas que exigem grande participação do intelecto de indivíduos saudáveis.

Pouco se sabe sobre modificações eletrocorticais induzidas por neuromoduladores em indivíduos saudáveis, em especial quando leva-se em consideração o modafinil. Os escassos estudos existentes apontam para resultados conflitantes que, necessariamente, deverão ser investigados em pesquisas futuras utilizando novas medidas, variáveis e amostras.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

ACOSTA, V.W., NASMAN, V.T. Effect of task decision on P300 (1992). *Int J Psychophysiol.* 13: 37-44.

ANGHINAH, R. Análise da coerência do espectro do eletrencefalograma (2005). *Revista Neurociência.* 13: 50-53.

ARAÚJO, F., MACHADO, S., PAES, F., CUNHA, M., BUDDE, H., CAGY, M. *et al.* The effects of bromazepam over the temporo-parietal areas during the performance of a visuomotor task: a qEEG study (2011). *Neurosci Lett.* 496: 116-20.

BAGOT, K. S., KAMINER, Y. Efficacy of stimulants for cognitive enhancement in non-attention deficit hyperactivity disorder youth: a systematic review (2014). *Addiction.* 109:547-57.

BAŞAR-EROGLU, C., DEMIRALP, T., SCHÜRMAN, M., BAŞAR, E. Topological distribution of oddball 'P300' responses (2001). *Int J Psychophysiol.* 39:213-20.

BASTOS, V. H., MACHADO, D., CUNHA, M., PORTELLA, C.E., CAGY, M., FURTADO, V., *et al.* Medidas eletroencefalográficas durante a aprendizagem de tarefa motora sob efeito do bbBromazepam (2005). *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 63: 443-451.

BODENMANN, S., LANDOLT, H. Effects of Modafinil on the Sleep EEG Depend on Val158Met Genotype of COMT (2010). *Sleep.* 33: 1027-1035.

BRADY, K. T., JOHNSON, R. H., GRAY, K. M., TOLLIVER, B. K. Cognitive Enhancers in the Treatment of Substance Use Disorders: Clinical Evidence (2011). *Pharmacol Biochem Behav.* 99: 285-294.

BRICKENKAMP, R. Teste D2 Atenção Concentrada. 1. Ed. Centro Editor de Testes e Pesquisas em Psicologia: São Paulo, 1992.

CAVIOLA, L., FABER, N.S. Pills or Push-Ups? Effectiveness and Public Perception of Pharmacological and Non-Pharmacological Cognitive Enhancement (2015). *Front Psychol.* 6:1852.

CHEN, C., YANG, S., LIU, Y., QU, W., URADE, Y., HUANG, Z. Roles of Adrenergic  $\alpha_1$  and Dopamine D1 and D2 Receptors in the Mediation of the Desynchronization Effects of Modafinil in a Mouse EEG Synchronization Model (2013). *Plos One.* 8:e76102.

CHIAPPA, K.H. Evoked Potentials in Clinical Medicine. 3<sup>a</sup> Ed. Lippincot-Raven Publishers: Philadelphia, 1997.

CHOWDHURY, N., HAQUE, A., AYSHA, F. Investigation into self-medication of drugs for primary and adjunct therapy in psychiatric disease among students in chittangong city PF Bangladesh: a comparison between medical and nonmedical students (2012). *Indian J Psychol Med.* 34:313-7.

COTE, A. K. Probing awareness during sleep with the auditory odd-ball paradigm (2002). *International Journal of Psychophysiology.* 46: 227-241.

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 (2006). *Neurosci Lett.* 407:166-70.

CUNHA, M., MACHADO, S., MIANA, L. C., MACHADO, D., BASTOS, V. H., VELASQUES, B. *et al.* Effects of a cognitive modulator in the theta and alpha asymmetry during a typewriting task: a sensorimotor integration perspective (2009). *Arq Neuropsiquiatr.* 67: 214-8.

CUNHA, M., PORTELA, C., BASTOS, V.H., MACHADO, D., MACHADO, S., VELASQUES, B., *et al.* Responsiveness of sensorimotor cortex during pharmacological intervention with Bromazepam (2008). *Neurosci Lett.* 448:33-6.

DUNCAN, C. C., KOSMIDIS, M. H., MIRSKY, A. F. Closed head injury-related information processing deficits: An event-related potential analysis (2005). *International Journal of Psychophysiology* 58: 133-157.

EVANS, K. M., FEDERMEIER, K.D. The memory that's right and the memory that's left: event-related potentials reveal hemispheric asymmetries in the encoding and retention of verbal information (2007). *Neuropsychologia.* 45:1777-90.

FERREIRA-SANTOS, F., SILVEIRA, C., ALMEIDA, P.R., PALHA, A., BARBOSA, F., MARQUES-TEIXEIRA, J. The auditory P200 is both increased and reduced in schizophrenia? A meta-analytic dissociation of the effect for standard and target stimuli in the oddball task (2012). *Clin Neurophysiol.* 123:1300-8.

FIORIO, M., RECCHIA, S., CORRÀ, F., SIMONETTO, S., GARCIA-LARREA, L., TINAZZI, M. Enhancing non-noxious perception: behavioural and neurophysiological correlates of a placebo-like manipulation (2012). *Neuroscience.* 217: 96-104.

FORTUNATO, S., TANAKA, G.K., ARAÚJO, F., BITTENCOURT, J., APRIGIO, D., GONGORA, M., *et al.* The effects of bromazepam over the central and frontal areas during a motor task: an EEG study (2015). *Arq Neuropsiquiatr.* 73:321-9.

FREUNBERGER, R., KLIMESCH, W., DOPPELMAYR, M., HÖLLER, Y. Visual P2 component is related to theta phase-locking (2007). *Neurosci Lett.* 426: 181-6.

FRIDMAN, S., BEZERRA, R., CAGY, M., BASILE, L., PIEDADE, R.A., RIBEIRO, P. The effects of bromazepam on contingent negative variation and reaction time in a visuomotor task (2006). *Rev Neurol.* 43: 398-402.

FRIDMAN, S., MACHADO, S., CUNHA, M., VELASQUES, B., POMPEU, F., BUDDE, H. *et al.* Effects of bromazepam in frontal theta activity on the performance of a sensorimotor integration task: a quantitative electroencephalography study (2009). *Neurosci Lett.* 451:181-4.

GONGORA, M., PERESSUTTI, C., VELASQUES, B., BITTENCOURT, J., TEIXEIRA, S., ARIAS-CARRIÓN, O., CAGY, M., RIBEIRO, P. Absolute Theta Power in the Frontal Cortex During a Visuomotor Task: The Effect of Bromazepam on Attention (2015). *Clin EEG Neurosci.* 46: 292-8.

GRABOWSKA, A., NOWICKA, A., SZATKOWSKA, I. Asymmetry in visual evoked potentials to gratings registered in the two hemispheres of the human brain (1992). *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 52: 239-49.

HABIBI, A., WIRANTANA, V., STARR, A. Cortical Activity during Perception of Musical Rhythm; Comparing Musicians and Non-musicians (2014). *Psychomusicology.* 24:125-135.

HERRMANN, C.S., KNIGHT, R.T. Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations (2011). *Neurosci Biobehav Rev.*25: 465-76.

HUANG, W. J., CHEN, W.W., ZHANG, X. The neurophysiology of P 300--an integrated review (2015). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*19: 1480-8.

HUETTEL, S.A., MCCARTHY, G. What is odd in the oddball task? Prefrontal cortex is activated by dynamic changes in response strategy (2004). *Neuropsychologia.* 42: 379-86.

IBOS, G., FREEDMAN, D.J. Dynamic integration of task-relevant visual features in posterior parietal cortex (2014). *Neuron.* 83: 1468-80.

JASPER, H. The ten-twenty electrode system of the international federation (1958). *EEG and Clinical Neurophysiology.* 10:371-375.

KAPCZINSKI, F., AMARAL, O.B., MADRUGA, M., QUEVEDO, J., BUSNELLO, J.V., DE LIMA, M.S. Use and misuse of benzodiazepines in Brazil: a review (2001). *Substance use & misuse.* 36: 1053-1069.

KATADA, E., UEMATSU, N., TAKUMA, Y., MATSUKAWA, N. Comparison of effects of valsartan and amlodipine on cognitive functions and auditory p300 event-related potentials in elderly hypertensive patients (2014). *Clin Neuropharmacol.* 37: 129-32.

KATAYAMA, J., POLICH, J. Auditory and visual P300 topography from a 3 stimulus paradigm (1999). *Clin Neurophysiol.* 110: 463-8.



KELLY, S.P., O'CONNELL, R.G. The neural processes underlying perceptual decision making in humans: recent progress and future directions (2015). *J Physiol Paris*. 109: 27-37.

KLIMESCH, W. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information (2012). *Trends in Cognitive Sciences*.16: 606-617.

KOROSTENSKAJA, M., KIÈVÉ, D., KAHKONEN, S. The effect of methylphenidate on auditory information processing in healthy volunteers: a combined EEG/MEG study (2008). *Psychopharmacology*. 197: 475-486.

KUMAR, N., SINGH, M., SOOD, S., BEENA, SAKSHI, ROY, P.S., *et al.* Effect of acute moderate exercise on cognitive P300 in persons having sedentary lifestyles (2012). *Int J Appl Basic Med Res*. 2:67-9.

KUMAR, N., SOOD, S., SINGH, M., BEENA, SAKSHI. Effect of acute moderate exercise on cognitive event-related potentials n100, p200, n200, and interpeak latencies (2010). *Indian J Psychol Med*. 32:131-5.

LI, W., GUO, Z., JONES, J.A., HUANG, X., CHEN, X., LIU, P., *et al.* Training of Working Memory Impacts Neural Processing of Vocal Pitch Regulation (2015). *Sci Rep*. 5:16562.

LIJFFIJT, M., COX, B., ACAS, M.D., LANE, S.D., MOELLER, F.G., SWANN, A.C. Differential relationships of impulsivity or antisocial symptoms on P50, N100, or P200 auditory sensory gating in controls and antisocial personality disorder (2012). *J Psychiatr Res*.46:743-50.

LIJFFIJT, M., MOELLER, F.G., BOUTROS, N.N., STEINBERG, J.L., MEIER, S.L., LANE, S.D. *et al.* Diminished P50, N100 and P200 auditory sensory gating in bipolar I disorder (2009). *Psychiatry Res*. 167:191-201.

LIZIO, R., VECCHIO, F., FRISONI, G.B., FERRI, R., RODRIGUEZ, G., BABILONI, C. Electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease (2011). *Int J Alzheimers Dis.* 2011:927573.

LOLAS, F. Event-related cerebral potentials. Classification and clinical use (1979). *Arq Neuropsiquiatr.* 37:274-83.

LUDYGA, S., GRONWALD, T., HOTTENROTT, K. The Athlete's Brain: Cross-Sectional Evidence for Neural Efficiency during Cycling Exercise (2016). *Neural Plast.* 2016:4583674.

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

MACHADO, A., HAERTHEL, L.M. Neuroanatomia Funcional. 3ª Ed. Editora Atheneu: São Paulo, 2014.

MACHADO, D., BASTOS, V.H., CUNHA, M., VELASQUES, B., MACHADO, S., BASILE, L. *et al.* The effects of bromazepam on the performance of a sensory-motor activity: an electroencephalographic study (2009). *Rev Neurol.* 49: 295-9.

MANNI, R., TERZAGHI, M. Rhythmic movements during sleep: a physiological and pathological profile (2005). *Neurol Sci.* 3:s181-5.

MICHALSKI, A. The effect of tonic pain on processing the non-painful stimuli indexed by late components of event-related potentials (1998). *Acta Neurobiol. Exp.* 58: 55-64.

MINC, D., MACHADO, S., BASTOS, V.H., MACHADO, D., CUNHA, M., CAGY, M. *et al.* Gamma band oscillations under influence of bromazepam during a sensorimotor integration task: an EEG coherence study (2010). *Neurosci Lett.* 469:145-9.

MOHAMED, A.D., LEWIS, C.R. Modafinil increases the latency of response in the Hayling Sentence Completion Test in healthy volunteers: a randomised controlled trial (2014). *PLoS One*. 9:e110639.

MONTENEGRO, M., VEIGA, H., DESLANDES, A., CAGY, M., McDOWELL, K., POMPEU, P. *et al.* Neuromodulatory Effects of Caffeine and Bromazepam on visual event-related potential (P300) (2005). *Arq Neuropsiquiatr*. 63: 410-415.

MÜLLER, U., ROWE, J.B., RITTMAN, T., LEWIS, C., ROBBINS, T.W., SAHAKIAN, B.J. Effects of modafinil on non-verbal cognition, task enjoyment and creative thinking in healthy volunteers (2013). *Neuropharmacology*. 64:490-5.

MÜLLER, U., STEFFENHAGEN, N., REGENTHAL, R., BUBLAK, P. Effects of modafinil on working memory processes in humans (2004). *Psychopharmacology (berl)*. 177: 161-9.

NIEDERMEYER, E., SILVA, F. Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields. 5<sup>a</sup> ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 2005.

NOVAES, A.L., BITTENCOURT, J., ADOLFO, W. B., GONGORA, M., TEIXEIRA, S., POMPEU, F.A.M.S. Effects of modafinil and bromazepam on decision-making: a P300 analysis (2015). *International Archives of Medicine*. 8.

ORINSTEIN, A.J., STEVENS, M.C.. Brain activity in predominantly-inattentive subtype attention-deficit/hyperactivity disorder during an auditory oddball attention task (2014). *Psychiatry Res*. 223: 121-8.

OSINSKY, R., MUSSEL, P., HEWIG, J. Feedback-related potentials are sensitive to sequential order of decision outcomes in a gambling task (2012).

*Psychophysiology*. 49: 1579-1589.

PATAT, A., FOULHOUX, P. Effect on postural sway of various benzodiazepine tranquilizers (1985). *Br J Clin Pharmacol*. 20: 9-16.

POLICH, J. P300 in clinical applications (1991). *American Journal of EEG Technology*. 31:201-231.

POLICH, J. Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b (2007). *Clin Neurophysiol*. 118: 2.128-2.148.

POLICH, J., KOK, A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review (1995). *Biological Psychology* 41: 103-146.

PONTIFEX, M.B., HILLMAN, C.H., POLICH, J. Age, physical fitness, and attention: P3a and P3b (2009). *Psychophysiology*. 46:379-87.

PORTELLA, C., MACHADO, S., ARIAS-CARRIÓN, O., SACK, A., T., SILVA, A. C., NARDI, A. E. *et al*. Relationship between early and late stages of information processing: an event-related potential study (2012). *Neurology International*. 4:e16.

PORTELLA, C., MACHADO, S., PAES, F., CAGY, M., SACK, A.T., SANDOVAL-CARRILLO, A. *et al*. Differences in early and late stages of information processing between slow versus fast participants (2014). *Int Arch Med*. 24;7:49

PUGA, F., SAMPAIO, I., VEIGA, H., FERREIRA, C., CAGY, M., PIEDADE R. *et al*. The effects of bromazepam on the early stage of visual information processing (P100) (2007). *Arq Neuropsiquiatr*. 65: 955-9.

PUGA, F., VEIGA, H., CAGY, M., MCDOWELL, K., PIEDADE, R., RIBEIRO, P. Analysis of the influence of bromazepam on cognitive performance through the visual evoked potential (P300) (2005). *Arq Neuropsiquiatr.* 63: 228-34.

RANDALL, D.C., SHNEERSON, J.M., FILE, S.E. Cognitive effects of modafinil in student volunteers may depend on IQ (2005). *Pharmacol Biochem Behav.* 82: 133-9.

RAPP, P. E., KEYSER, D.O., ALBANO, A., HERNANDEZ, R., GIBSON, D. B., ZAMBON, R. A, *et al.* Traumatic brain injury detection using electrophysiological methods (2015). *Front Hum Neurosci.* 9:11.

RAWLEY, J.B., CONSTANTINIDIS, C. Neural correlates of learning and working memory in the primate posterior parietal cortex (2009). *Neurobiol Learn Mem.* 9:129-38.

RAY, K., CHATTERJEE, A., PANJWANI, U., KUMAR, S., SAHU, S., GHOSH, S. *et al.* Modafinil improves event related potentials P300 and contingent negative variation after 24 h sleep deprivation (2012). *Life Sci.* 91: 94-9.

RUGINO, T. A review of modafinil film-coated tablets for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents (2007). *Neuropsychiatr Dis Treat.* 3: 293-301.

SALETU, M., ANDERER, P., SALETU-ZYHLARZ, G.M., MANDL, M., SALETU, B., ZEITLHOFER, J. Modafinil improves information processing speed and increases energetic resources for orientation of attention in narcoleptics: double-blind, placebo-controlled ERP studies with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) (2009). *Sleep Med.* 10:850-8.

SALETU, M.T., ANDERER, P., SALETU-ZYHLARZ, G.M., MANDL, M., ARNOLD, O., NOSISKA, D. *et al.* EEG-mapping differences between narcolepsy patients and controls and subsequent double-blind, placebo-controlled studies with modafinil (2005). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 255: 20-32.

SAMPAIO, I., PUGA, F., VEIGA, H., CAGY, M., PIEDADE, R., RIBEIRO, P. The influence of bromazepam on cortical Power distribution (2008). *An Acad Bras Cienc.* 80: 335-40.

SAWAKI, R., KATAYAMA, J. Difficulty of discrimination modulates attentional capture for deviant information (2007). *Psychophysiology.* 44: 374-82.

SCHMIDT, R. A., WRISBERG, G. A. *Aprendizagem e Performance Motora. Uma Aprendizagem Baseada na Situação.* 4. ed. Artmed: Porto Alegre, 2010.

SERENO, M.I., HUANG, R.S. Multisensory maps in parietal cortex (2014). *Curr Opin Neurobiol.* 24: 39-46.

SERRIEN, D.J., SOVIJÄRVI-SPAPÉ, M.M. Cognitive control of response inhibition and switching: hemispheric lateralization and hand preference (2013). *Brain Cogn.* 82: 283-90.

SERRIEN, D.J., SPAPÉ, M.M. Effects of task complexity and sensory conflict on goal-directed movement (2009). *Neurosci Lett.* 464:10-3.

SHENG, P., HOU, L., WANG, X., WANG, X., HUANG, C., YU, M. *et al.* Efficacy of Modafinil on Fatigue and Excessive Daytime Sleepiness Associated with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis (2013). *PlosOne.* 8:e81802.

SHUMAN, T., WOOD, S.C., ANAGNOSTARAS, S.G. Modafinil and memory: effects of modafinil on Morris water maze learning and Pavlovian fear conditioning (2009). *Behav Neurosci.* 123: 257-66.

SILVA, J. G., ARIAS-CARRION, O., PAES, F., VELASQUES, B., TEIXEIRA, S., BASILE, L.F. *et al.* Bromazepam impairs motor response: an ERSP study (2011). *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 10:945-50.

SOFUOGLU, M., DEVITO, E. E., WATERS, A. J., CARROLL, K. M. Cognitive Enhancement as a Treatment for Drug Addictions (2013). *Neuropharmacology.* 64: 452-463.

STRÜBER, D., POLICH, J. P300 and slow wave from oddball and single-stimulus visual tasks: inter-stimulus interval effects (2002). *Int J Psychophysiol.* 45:187-96.

SZCZEPANSKI, S. M., KONEN, C. S., KASTNER, S. Mechanisms of spatial attention control in frontal and parietal cortex (2010). *J Neurosci.* 30: 148-60.

SZCZEPANSKI, S.M., KASTNER, S. Shifting attentional priorities: control of spatial attention through hemispheric competition (2013). *J Neurosci.* 33: 5411-21.

TEIXEIRA, S., MACHADO, S., VELASQUES, B., SANFIM, A., MINC, D., PERESSUTTI, C. *et al.* Integrative parietal cortex processes: neurological and psychiatric aspects (2014). *J Neurol Sci.* 338: 12-22.

TSOLAKI, A., KOSMIDOU, V., HADJILEONTIADIS, L., KOMPATSIARIS, I.Y., TSOLAKI, M. Brain source localization of MMN, P300 and N400: aging and gender differences (2015). *Brain Res.* 1603:32-49.

TURNER, C., BELYAVIN, A.J., NICHOLSON, A.N. Duration of activity and mode of action of modafinil: Studies on sleep and wakefulness in humans (2014). *Journal of Psychopharmacology*. 28: 643 –654.

TURNER, D., ROBBINS, T., CLARK, L., ARON, A., DOWSON, J., SAHAKIAN B.J. Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers (2003). *Psychopharmacology*. 165: 260–269.

WINDER-RHODES, S.E., CHAMBERLAIN, S.R., IDRIS, M.I., ROBBIN, T.W., SAHAKIAN, B.J., MÜLLER, U. Effects of modafinil and prazosin on cognitive and physiological functions in healthy volunteers (2010). *J Psychopharmacol*. 24:1649-57.

WISOR, J. Modafinil as a catecholaminergic agent: empirical evidence and unanswered questions (2013). *Frontiers in Neurology*.4: 139.

YAMAN, M, KARAKAYA, F, AYDIN, T, MAYDA, H, GÜZEL, H.İ., KAYAALP, D. Evaluation of the Effect of Modafinil on Cognitive Functions in Patients with Idiopathic Hypersomnia with P300 (2015). *Med Sci Monit*. 21:1850-5.

YAN, J., GUO, X., JIN, Z., SUN, J., SHEN, L., TONG, S. Cognitive alterations in motor imagery process after left hemispheric ischemic stroke (2012). *PLoS One*. 7:e42922.

ZHAO, X; ZHOU, R., FU, L. Working memory updating function training influenced brain activity (2013). *PLoS One*. 8:e71063.



## ANEXO I – Inventário de Lateralidade de Edinburgh

Nome: \_\_\_\_\_

Data da testagem: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Que mão você usa?		E	D
1	Para lançar		
2	Para escrever		
3	Para desenhar		
4	Para jogar tênis, pingue-pongue		
5	Para usar a tesoura		
6	Para usar o barbeador ou passar batom		
7	Para se pentear		
8	Para escovar os dentes		
9	Para usar uma faca sem ser para comer (por exemplo, para cortar um barbante)		
10	Para comer com uma colher		
11	Para martelar		
12	Para usar a chave de fenda		
13	Com que mão você segura a faca para comer, <u>ao mesmo tempo que o garfo?</u>		
14	Se você tiver duas malas, com que mão segura a mais pesada?		
15	Que mão você usa para desenroscar a tampa de um frasco?		
16	Com que mão você segura o fósforo para acendê-lo?		
17	Com que mão você distribui as cartas do baralho?		
18	Com que mão você segura a linha para enfiar no buraco da agulha?		

## ANEXO II - Questionário de identificação do sujeito

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

## **ANEXO III – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Projeto:** Influência do Modafinil e Bromazepam no P200.

**Declaração de Idade:** Eu declaro que tenho mais que 18 anos e que participarei do projeto de pesquisa conduzido por Juliana Bittencourt Marques, sob orientação do Profa. Dra. Bruna Brandão Velasques, no setor de Mapeamento Cerebral e Integração Sensoriomotora – IPUB/UFRJ.

**Objetivo:** Eu entendo que o objetivo deste projeto é investigar e comparar os efeitos neuromoduladores do bromazepam e modafinil a partir da utilização do potencial evocado visual e do teste de atenção D2.

**Procedimentos:** Os procedimentos deste projeto requerem uma visita ao setor de Mapeamento Cerebral e Integração Sensório-Motora (IPUB/UFRJ), onde serei submetido à apresentação de estímulos visuais e à captação simultânea do sinal eletroencefalográfico, além de um teste de níveis de ansiedade e atenção. O experimento terá duração estimada de 2 horas e 30 minutos.

**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:** O desenvolvimento deste projeto e minha participação não me trarão qualquer risco e/ou benefício (físico ou financeiro). Não existem efeitos colaterais tardios ou danos relacionados ao uso dessa técnica e da medicação, visto que esta não será utilizada com frequência. Foram relatados como efeitos

mais freqüentes após o uso do Modafinil: cefaléia (dores de cabeça) - 34%, insônia, ansiedade e palpitações (cada um ocorrendo em cerca de 21% dos pacientes). A maioria dos efeitos adversos foi considerada de intensidade leve a moderada para o uso contínuo da medicação, o que não se aplica a este estudo.

**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:**

Juliana Bittencourt Marques: Doutoranda IPUB/UFRJ

Profa. Dra. Bruna Brandão Velasques: Orientador

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