

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB

Centro de Ciências da Saúde – CCS

Universidade Federal do Rio de Janeiro -UFRJ

**EFEITOS DO BROMAZEPAM E MODAFINIL NA ATIVIDADE
ELETROCORTICAL DURANTE O PARADIGMA VISUAL
*ODDBALL.***

ALINE LYRIO NOVAES

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 (a): Dra. Bruna Velasques

RIO DE JANEIRO

2016

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB

Centro de Ciências da Saúde – CCS

Universidade Federal do Rio de Janeiro -UFRJ

**EFEITOS DO BROMAZEPAM E MODAFINIL NA ATIVIDADE
ELETROCORTICAL DURANTE O PARADIGMA VISUAL
*ODDBALL.***

Aline Lyrio Novaes

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 Doutor em Saúde Mental.

Aprovada por:

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

Prof^a. Bruna Velasques - Doutora em Saúde Mental

Prof. Maurício Cagy - Doutor em Engenharia Biomédica

Prof^a. Marcele de Carvalho - Doutora em Saúde Mental

Rio de Janeiro

2016

NOVAES, ALINE LYRIO

Efeitos do bromazepam e modafinil na atividade eletrocortical durante o paradigma visual *oddball* / Aline Lyrio Novaes - Rio de Janeiro: UFRJ / IPUB, 2016.

XI, 109 p.

Bibliografia, p. 107-116

Orientador: Prof. Bruna Brandão Velasques

Dissertação de Mestrado

Universidade Federal do Rio de Janeiro, IPUB

1. Eletroencefalografia quantitativa
2. Neuromoduladores
3. Paradigma *oddball*

I. Efeitos do bromazepam e modafinil na atividade eletrocortical durante o paradigma visual *oddball*

II. Dissertação de Mestrado

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus que iluminou o meu caminho durante esta caminhada.

À minha família pelo apoio e amor durante os momentos difíceis.

Ao meu namorado por entender as ausências, oferecer apoio e ajuda durante essa longa jornada.

Aos meus queridos amigos que sempre me incentivaram e acreditaram no meu crescimento.

Aos meus afilhados que, de certa forma, acompanham e orgulham-se de minhas conquistas.

Aos amigos de trabalho que sempre me apoiaram e ofereceram auxílio quando eu mais precisei.

À minha orientadora, Bruna Velasques por todos os conselhos, dedicação e paciência.

À minha amiga, Juliana Bittencourt que esteve ao meu lado em todos os momentos e me mostrou o valor da vida.

Aos amigos do laboratório que, de alguma forma, participaram desta jornada: Pedro Ribeiro, Silmar Teixeira, Marcele Carvalho, Maurício Cagy, Olga, Daniele Aprígio, Mariana Gongora, Cláudia Diniz, Guaraci Ken Tanaka, Farmy Gonçalves, Washington Adolfo, Edson Colona.

EPÍGRAFE

“Sustenta essa carcaça! Um corpo que não vibra é um esqueleto que se arrasta” (Autor desconhecido)

RESUMO

OBJETIVO. Esta dissertação tem como objetivo apresentar três artigos que investigaram as alterações eletrocorticais sob influências das drogas bromazepam (6mg) e modafinil (200mg), durante a execução de uma tarefa sensoriomotora baseada no paradigma *oddball*.

Neste sentido, foram investigadas as diferenças no comportamento da onda P300 (C3, Cz, C4, Fz, F3, F4, P3, P4 e Pz), a coerência em gama (F7/F3, Fp1/F3, F3/Fz, F3/P3, F7/P3, P3/Pz, F4/F8, Fp2/F4, Fz/F4, F4/P4, F8/P4, Pz/P4, Fp1/Fp2) e a relação teta/beta (P3 e P4).

MÉTODO. O procedimento experimental foi executado em três visitas. Nessas os sujeitos deveriam ingerir drogas neuromoduladoras ou placebo. A eletroencefalografia quantitativa (EEGq) foi utilizada para registrar as modificações corticais determinadas pelas drogas, antes, durante e após a execução da tarefa que envolveu a detecção de estímulos alvo visuais.

RESULTADOS. Foi encontrado aumento significativo da latência e amplitude em P300 na condição alvo quando comparada a condição não alvo em C3, Cz, C4, Fz, F3, F4, P3, P4 e Pz. A análise comportamental evidenciou diferença estatisticamente significativa na variável grupo, onde o Modafinil demonstrou menor tempo de reação quando comparado aos grupos Controle e Bromazepam.

Para coerência em gama, o resultado demonstrou um efeito principal para Momento apenas em F3/Fz e, efeito principal para Grupo em Fp1/F3, F7/P3, F4/F8, F4/P4. Já para relação teta/beta, houve interação entre Grupo e Condição e, Condição e Tarefa em P3 e P4.

CONCLUSÃO. Após análise sugerimos que, em dose única, drogas depressoras do SNC nem sempre causam prejuízos a processos cognitivos como, atenção, tomada de decisão e memória de trabalho e drogas potencializadoras, não parecem não ser capaz de causar o efeito inverso. Entretanto, houve influência dos neuromoduladores na atividade eletrocortical nas áreas investigadas. Contudo, nossos resultados demonstraram que esses parecem ser capazes de causar efeitos distintos em sujeitos saudáveis.

Palavras-chave: Modafinil; Bromazepam; Paradigma *oddball*; EEGq; P300; Coerência em gama; relação teta/beta.

ABSTRACT

OBJECTIVE. This dissertation aims to present three articles that investigated the electrophysiological changes under the influence of drugs bromazepam (6mg) and modafinil (200 mg), during the execution of a sensorimotor task based on the oddball paradigm. In this sense, we investigated differences in the behavior of P300 wave (C3, Cz, C4, Fz, F3, F4, P3, P4 and Pz), gamma coherence (F7/F3, Fp1/F3, F3/Fz , F3/P3, F7/P3, P3/Pz, F4/F8, Fp2/F4, Fz/F4, F4/P4, F8/P4, Pz/P4, Fp1/Fp2) and theta/beta ratio (P3 and P4). **METHOD.** The experimental procedure was performed in three visits. The subjects should eat neuromodulatory drugs or placebo. The Quantitative Electroencephalography (qEEG) was used to record the cortical changes determined by the drugs before, during and after the execution of the task involving the detection of target visual stimuli. **RESULTS.** It was a marked increase in P300 latency and amplitude at the target condition when compared to non-target condition C3, Cz, C4, Fz, F3, F4, P3, P4 and Pz. Behavioral analysis showed statistically significant difference in the variable group, where modafinil showed less reaction time compared to the control and Bromazepam groups. For gamma coherence, the results showed a main effect for Moment only in F3/Fz and main effect for Group Fp1/F3, F7/P3, F4/F8, F4/P4. As for theta/beta ratio, there was interaction between Group and Condition and Condition and Task in P3 and P4. **CONCLUSION.** After analysis suggest that a single dose depressants CNS not always cause damage to cognitive processes such as, attention, decision-making and working memory and stimulatory drugs, seem to not be able to cause the reverse effect. However, there was influence of neuromodulators on EEG activity in the investigated areas. However, our results showed that these seem to be able to cause different effects in healthy subjects.

Keywords: Modafinil; Bromazepam; *Oddball* paradigm; qEEG; P300; Gamma Coherence; Theta/beta ratio.

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

SUMÁRIO

Capítulo I- Introdução

1. Introdução	11
----------------------------	-----------

Capítulo II – Fundamentação Teórica

2.1 EEG e drogas psicotrópicas.....	14
2.2 Paradigma <i>oddball</i>.....	18
2.3 Medidas do EEG e relações com atenção, tomada de decisão e memória de trabalho.....	19
2.3.1P300.....	20
2.3.2 Coerência em gama.....	21
2.3.3 Relação teta/beta.....	23

Capítulo III – Metodologia

3.1 Amostra.....	25
3.2 Procedimento Experimental.....	25
3.3 Aquisição de dados eletroencefalográficos.....	26

Capítulo IV – Estudos

4.1 Artigo I - Effects Of Modafinil And Bromazepam On Decision-Making: A P300 Analysis.....	31
4.2 Artigo II - Gamma band oscillations under influence of Modafinil and Bromazepam during visual <i>oddball</i> task: A qEEG coherence study.....	52
4.3 Artigo III - EEG theta/beta ratio in healthy subjects during visual <i>oddball</i> task: Effects of bromazepam and modafinil.....	82

Capítulo V – Conclusão

5. Conclusão.....	104
Referências bibliográficas.....	106

Capítulo I – Introdução

O uso de psicotrópicos tornou-se disseminado a partir de meados da década de 1950 (Goodman & Gilman, 2003). Evidências sugerem que o uso dessas drogas, na população em geral, tem aumentado consistentemente ao longo dos últimos anos (Stephenson, Karanges & McGregor, 2000; Ilyas & Moncrieff, 2012). Atualmente, as prescrições de psicotrópicos são destinadas a alterar processos mentais, sejam eles para sedar, estimular ou, de algum modo, mudar o humor, o raciocínio ou o comportamento (Ilyas & Moncrieff, 2012). Dentre eles, podemos destacar os ansiolíticos, particularmente os benzodiazepínicos, que são utilizados na farmacoterapia de distúrbios de ansiedade (Goodman & Gilman, 2003) e, os psicoestimulantes que atuam no tratamento de sonolência extrema, narcolepsia, apnéia obstrutiva do sono e em casos de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (Minzenberg & Carter, 2008; Hofmann, Mundy & Curtiss, 2015).

Entre os benzodeazepínicos, podemos citar o bromazepam que, especificamente, é utilizado de forma terapêutica a fim de produzir sedação, induzir o sono, diminuir a ansiedade, espasmos musculares e prevenir convulsões (Katzung, 1995; Puga *et al.*, 2005). A literatura aponta que sujeitos submetidos ao uso de bromazepam podem sofrer prejuízo na seleção de respostas perceptomotoras, já que essa droga atua de forma depressora no sistema nervoso central (SNC) (Cunha *et al.*, 2006; Salles *et al.*, 2006; Cunha *et al.*, 2009). Além disso, o bromazepam demonstra efeitos colaterais em tarefas que envolvam tomada de decisão (Rickels *et al.*, 1999; Kapczinski *et al.*, 2001; Bastos *et al.*, 2005). Já o modafinil é um psicoestimulante que atua de forma estimuladora no SNC, sendo capaz de modular o funcionamento e a comunicação cerebral, causando melhor desempenho das funções cognitivas (Lin, Hou & Jouvet, 1996; Scammell *et al.*, 2000; Schmaal *et al.*, 2013). Por esse motivo, alguns estudos consideram esse neuromodulador um ampliador cognitivo, capaz de produzir melhora da atenção, inclusive em indivíduos saudáveis (Minzenberg & Carter, 2008; Rasetti *et al.*, 2010; Hofmann, Mundy & Curtiss, 2015).

Mediante esses achados e o aumento abusivo do uso de psicotrópicos, se faz necessária a investigação de possíveis alterações eletrocorticais produzidas pelo uso de substâncias estimuladoras e depressoras do SNC (Minzenberg & Carter, 2008; Cunha, 2009; Rasetti *et al.*, 2010; Schmaal *et al.*, 2013; Gongora *et al.*, 2014, Aprígio *et al.*, 2015). Deste modo, é importante analisar as alterações corticais causadas por esses neuromoduladores, principalmente em processos que envolvam a atenção, tomada de decisão e memória de trabalho em indivíduos saudáveis. Esses processos são de extrema importância para as tarefas realizadas no nosso dia a dia, já que a todo o momento precisamos inibir estímulos irrelevantes e tomar decisões. Essas tarefas podem ser reproduzidas por paradigmas experimentais como o *oddball* e moduladas por drogas psicotrópicas, ocasionando alterações na atividade do córtex cerebral (Albert *et al.*, 2013; Wilson *et al.*, 2012; Saletu *et al.*, 2009).

Dentre os instrumentos a serem utilizados para o registro dessas modificações destaca-se a eletroencefalografia quantitativa (EEGq), que é uma ferramenta não invasiva que tem por objetivo estudar a atividade elétrica cerebral, por meio de eletrodos colocados em regiões específicas do escalpo (Sauseng & Klimesch, 2008). Esses eletrodos captam a atividade eletrocortical, em forma de medidas, oriunda das modificações dos potenciais dos neurônios piramidais do córtex cerebral (Lízio *et al.*, 2011). Dentre as medidas fornecidas pelo EEGq, podemos dividi-la em domínio do tempo e domínio da frequência. No domínio do tempo temos o Potencial Relacionado ao Evento (PRE), por exemplo. Já no domínio da frequência investigaremos a coerência em gama e a relação teta/beta. Todas essas três medidas são passíveis de fornecer informações sobre mudanças eletrofisiológicas entre as regiões cerebrais quando influenciadas por drogas neuromoduladoras.

Em especial, um PRE de extrema relevância para o entendimento dos processos cognitivos durante uma tarefa sensoriomotora é o P300 (Wilson, Harkrider & King, 2012). Esta onda é um grande pico positivo, ocorrendo aproximadamente de 300 a 800ms após o início do estímulo (Pontifex, Hillman & Polich, 2009). A resposta de P300 possui subcomponentes separáveis representados por P3a e P3b. A onda P3a origina-se de estímulos guiados por mecanismos de atenção frontal durante o processamento de tarefas, enquanto P3b origina-se da atividade das áreas centrais

e temporoparietais associada com atenção e, parece estar relacionado com o processamento da memória (Polich, 2007; Chennu *et al.*, 2013; Brydges *et al.*, 2014). Sendo assim, P3b representa a atenção endógena em tarefas que exijam manter o foco atentivo em alvos relevantes (Polich & Criado, 2006; Chennu *et al.*, 2013). Por outro lado, a coerência é uma medida no domínio da frequência que permite verificar a correlação de diferentes áreas corticais numa dada frequência, ou seja, o quanto essas áreas estão acopladas. É uma medida que varia de 0 a 1, quanto mais próximo de um, maior a conexão funcional entre as duas áreas corticais investigadas (Anghinah, 2005; Sauseng & Klimesch, 2008; Minc *et al.*, 2010). Associada a coerência, a banda gama (30 a 80 Hz) vem sendo apontada como uma frequência de ligação cortical que possui um forte correlato com processos cognitivos, atenção, memória, planejamento motor e integração da informação sensorial, (Ribary *et al.*, 1991; Karakas & Basar, 1998; Behrendt & Young, 2004; Herrmann, Fründ & Lenz, 2010). E por último, a medida de relação teta/beta, possivelmente, relaciona-se com o controle atentivo, funcionando como um biomarcador, porém seu verdadeiro significado funcional permanece desconhecido (Loo & Makeig, 2012; Putman *et al.*, 2014). Em um estado de repouso, a banda teta pode refletir sonolência ou “desaceleração cortical”. Já a banda beta, geralmente acompanha atividade mental e concentração (Loo & Makeig, 2012).

Neste contexto, o presente estudo justifica-se pela importância na investigação de medidas eletroencefalográficas associadas a possíveis alterações eletrocorticais, produzidas pelo uso de substâncias estimuladoras e depressoras do SNC e, escassez de estudos que compararam neuromoduladores. Sendo assim, o objetivo da dissertação é apresentar três artigos que investigaram as influências das drogas bromazepam (6mg) e modafinil (200mg) no comportamento das seguintes medidas, onda P300, coerência em gama e a relação teta/beta, durante a execução de uma tarefa sensoriomotora baseada no paradigma *oddball*.

Capítulo II – Fundamentação Teórica

2.1 EEG e drogas psicotrópicas

Os registros eletroencefalográficos são de grande importância para o conhecimento do Sistema Nervoso Central (SNC) (Maurer & Dierks, 1997). A eletroencefalografia (EEG) pode ser descrita como a captação da diferença de potencial elétrico entre dois eletrodos no tempo (Polich, 1999). O EEG capta sinais elétricos provenientes das variações dos potenciais neuronais piramidais do córtex cerebral, que são substancialmente providos por neurônios e glias (Lizio *et al.*, 2011). As células glias, têm como função primária isolar a bainha de mielina e nutrir os neurônios que por sua vez, funcionam como “maestros” das funções cognitivas e motoras (Kandel, 2009). Os sinais elétricos registrados correspondem à projeção radial do campo elétrico resultante da combinação espaço-temporal dos potenciais pós-sinápticos inibitórios e excitatórios das células (Lizio *et al.*, 2011). Esses sinais, após processamento matemático, resultam em valores que descrevem o contorno das ondas e proveem informação sobre a amplitude (potência) para cada frequência (espectro) (Elger *et al.*, 1981). A variação de amplitude e frequência em diferentes regiões cerebrais permite uma avaliação da atividade cortical, muitas vezes utilizada para identificar anormalidades da atividade como, aceleração ou lentificação de ritmos (Pivik *et al.*, 1993).

A atividade elétrica cerebral abrange cinco bandas de frequência, que por sua vez, estão relacionadas com informações fisiológicas específicas sobre o estado funcional do cérebro durante os períodos de sono e vigília (Montenegro *et al.*, 2001; Tallon-Baudry, 2009; Lizio *et al.*, 2011). Especificamente, a banda delta (< 4 Hz) caracteriza-se por ondas lentas de grande amplitude, sendo comumente visualizada em algumas etapas do sono (Niedermeyer & Silva, 2005). A banda teta (4 – 8 Hz) caracteriza-se por ondas lentas intermediárias que se relacionam às atividades motoras e cognitivas, tendo relação com tarefas que requerem atenção sustentada e mecanismos visuo-espaciais (Smith, McEvoy & Gevins, 1999; Caplan *et al.*, 2003; Portella *et al.*, 2007). A banda alfa (8 – 13 Hz) 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; Neuper & Pfurtscheller, 2001). A banda beta (13-30 Hz) apresenta uma menor

amplitude e relaciona-se a processos somestésicos, julgamentos, tomada de decisão e preparação motora (Pfurtscheller *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 2006). E por fim, a banda gama (>30 Hz) relaciona-se com a conectividade funcional envolvida com atenção, memória, planejamento motor e integração sensoriomotora (Jensen, Kaiser & Lachaux, 2007).

Sendo assim, a investigação da atividade cortical é essencial para compreender os mecanismos neurais associados a drogas psicotrópicas. Nesse contexto, a EEG é utilizada para investigar e/ou monitorar os efeitos de diversas drogas na dinâmica cerebral, desde que a atividade cortical seja sensível às características de substâncias psicoativas (Saletu *et al.*, 2002). Para identificar as alterações produzidas por uma droga específica, a sensibilidade pode ser melhorada por métodos de análise quantitativa (Anghinah *et al.*, 2000; Veiga *et al.*, 2003). A eletroencefalografia quantitativa (EEGq) busca incorporar técnicas de processamento de sinais que visam tornar o exame mais objetivo (Lizio *et al.*, 2011), sendo bastante utilizada na investigação do processamento da informação e integração sensoriomotora (Tudor, Tudor & Tudor, 2005, Zhao *et al.*, 2013, Kelly & Connell, 2014).

Particularmente, a EEGq representa o processamento matemático do EEG digital, de forma a ressaltar determinados componentes específicos da onda (Nuwer, 1997; Tudor, Tudor & Tudor, 2005). A análise do sinal eletroencefalográfico pode ser efetuada de distintas maneiras. Dentre elas, podemos dividi-la em domínio do tempo e domínio da frequência. (Anghinah, 2005). No domínio do tempo quando são provenientes de um estímulo externo, são capazes de evocar respostas cerebrais como o Potencial Relacionado ao Evento (PRE), por exemplo (Howells *et al.*, 2014). O PRE é um método de avaliação eletrofisiológica muito empregado na investigação de medidas comportamentais e processos cognitivos (Polich, Brock & Geisler, 1991). Este possui alta resolução temporal e, através do estudo de suas amplitudes e latências (Polich, Brock & Geisler, 1991; Oken, 1997), permite identificar os diferentes estágios de processamento da informação (estímulo-resposta) (Kelly & Connell, 2014, Zhao *et al.*, 2013).

Além disso, a análise quantitativa permite verificar e mensurar o sinal do EEG em várias medidas diferentes (Tudor, Tudor & Tudor, 2005), sendo 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). Já 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 frequência que reflete associação entre as atividades registradas entre duas regiões corticais diferentes (Portella *et al.*, 2007). E, por último, a assimetria reflete uma distribuição não balanceada de energia entre pares de eletrodos homólogos e possibilita comparar áreas corticais (Ecard *et al.*, 2007).

Entre outras coisas, estudos com EEG tem o objetivo de investigar as mudanças na atividade eletrocortical durante processos cognitivos e motores relacionados a prática de tarefas e avaliar mudanças eletrofisiológicas resultantes da administração de drogas neuromoduladoras (Machado *et al.*, 2009, Silva *et al.*, 2011). Comparado com outros fatores, os sinais de EEG tendem a apresentar confiabilidade em sua mostragem (McEvoy *et al.*, 2000). Apesar dessa estabilidade, em condições normais, o EEG pode ser muito sensível a variações no estado de alerta e/ou ao esforço atentivo exercido durante a execução de uma tarefa (Makeig & Jung, 1995; Gevins *et al.*, 1997). Devido essas características, as medidas do EEG tem sido bastante utilizadas para identificar possíveis efeitos de drogas neuromoduladoras (Saletu *et al.*, 1994; Semlitsch *et al.*, 1995; Schulz *et al.*, 1996, Aprígio *et al.*, 2015; Novaes *et al.*, 2015).

Muitos estudos foram realizados classificando os padrões de resposta do EEG a partir dos estados passivo (repouso) ou inconsciente (Gevins *et al.*, 2002). Em contrapartida, outras pesquisas demonstraram que resultados semelhantes podem ser obtidos com indivíduos que participamativamente durante a execução de tarefas cognitivas e motoras (Cunha *et al.*, 2009; Minc *et al.*, 2010; Gongora *et al.*, 2015; Aprígio *et al.*, 2015; Novaes *et al.*, 2015). Sendo assim, as variáveis do EEG relacionadas com a tarefa, podem ser usadas para detectar estados neurofuncionais associados com possíveis alterações cognitivas causadas por drogas neuromoduladoras. Uma vez que as drogas possuem efeitos específicos sobre a morfologia da onda, alterações nas variáveis de EEG podem ser utilizadas para investigar os mecanismos de ação dos fármacos, assim como monitorar e prever sua eficácia (Sampaio *et al.*, 2008). Isto inclui a discriminação dos efeitos de

diferentes classes de psicotrópicos (*i.e* estimulantes, antidepressivos, tranquilizantes e neurolépticos), a fim de avaliar a relação entre dosagem e resposta (Haring *et al.*, 1994).

Dentre os psicotrópicos, podemos destacar os ansiolíticos, particularmente os benzodiazepínicos e os psicoestimulantes. Entre os benzodeazepínicos, o bromazepam é o fármaco mais empregado, é utilizado no tratamento da ansiedade desde o início dos anos 60 (Puga *et al.*, 2005). Acredita-se que seu mecanismo de ação sobre o SNC pode ser relacionado com a capacidade de aumentar a atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório (Jedlicka, & Backus, 2006). Contudo, o bromazepam vem sendo investigado por provocar alterações nas funções neuropsicológicas como memória, atenção, atividade psicomotora, tempo de reação e tomada de decisão (Kapczinski *et al.*, 2001; Cunha *et al.*, 2009; Aprigio *et al.*, 2015; Novaes *et al.*, 2015).

Entre os psicoestimulantes, o modafinil é um inibidor do transportador de dopamina e, tem sido utilizado no tratamento a narcolepsia e outras desordens do sono (Minzenberg & Carter, 2008). Além disso, estudos recentes relatam sua eficácia na melhora cognitiva, contribuindo na performance em áreas como atenção e memória (Schmaal *et al.*, 2013; Hofmann, Mundy & Curtiss, 2015; Aprigio *et al.*, 2015). Estudos anteriores mostram que a administração do modafinil em sujeitos saudáveis que não foram privados de sono, pode melhorar significativamente o desempenho em testes de funções executivas, como memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e planejamento (Joo *et al.*, 2008; Minzenberg, Yoon & Carter, 2011).

Sendo assim, substâncias estimuladoras e depressoras do SNC possivelmente podem provocar alterações em processos que envolvam a atenção, memória de trabalho e tomada de decisão em indivíduos saudáveis. Por esse motivo, alguns paradigmas experimentais podem ser utilizados na investigação dessas mudanças eletrocorticais, dentre eles, o paradigma *oddball*.

2.2 Paradigma *oddball*

A detecção rápida das mudanças relevantes no ambiente e a execução de respostas comportamentais adequadas podem ser cruciais para a sobrevivência.

Por outro lado, a adaptação de estímulos frequentes e a previsão de eventos futuros são importantes vantagens econômicas. Mecanismos destinados para a detecção de conflitos envolvem uma troca entre economia da atenção e da eventual necessidade de respostas rápidas. Sendo assim, os correlatos neurais da detecção de informações relevantes subjetivas são comumente estudadas através do paradigma *oddball* (Linden *et al.*, 1999).

O paradigma *oddball* é uma das tarefas mais utilizadas para avaliar as capacidades de detecção de estímulos alvo em neurociência cognitiva (Warbrick, Reske & Shah, 2013). Esse paradigma tem suas origens na pesquisa de EEG, onde primeiramente foi desenvolvido para investigar o componente P300 do Potencial Relacionado a Evento (ERP) (Squires *et al.*, 1975). A detecção de um estímulo alvo infrequente evoca atividade neural generalizada que se reflete tanto em medidas eletrofisiológicas quanto hemodinâmicas (Huettel & McCarthy, 2004). No paradigma *oddball*, os indivíduos identificam estímulos alvos infrequentes dentro de uma série de estímulos “padrão” apresentados rapidamente. Por exemplo, em uma tarefa *oddball* visual, a possibilidade de um estímulo alvo ser apresentado é de 80%, enquanto a de um estímulo não-alvo é de 20%. Quando os alvos aparecem, o indivíduo deve gerar uma resposta, seja ela motora (apertar um botão) ou cognitiva (contar mentalmente). Assim, a resposta eletrofisiológica para o estímulo alvo é comparada com os estímulos não alvo e o seu resultado é entendido como uma medida de diferenças entre os processos cerebrais subjacentes (Huettel & McCarthy, 2004; Damborská *et al.*, 2012).

A tarefa *oddball* e suas variantes têm sido muito utilizadas em estudos eletrofisiológicos, principalmente para investigar os efeitos e o significado de novos estímulos no processamento da informação (Picton, 1992; Herrmann & Knight, 2001). Esta popularidade é resultado do sucesso na evocação de fortes e confiáveis fenômenos que são usados como marcadores da função cognitiva, ativando de forma transitória regiões pré-frontais (Polich, 1999). Estudos com EEG (Menon *et al.*, 1997) e ressonância magnética funcional (IRMf) (McCarthy *et al.*, 1997), confirmaram a contribuição das áreas temporoparietal e frontal em resposta a tarefa *oddball*. Já através da fMRI, foi possível constatar que a detecção do estímulo alvo provoca a ativação sistemática nos córtex pré-frontal e parietal (Linden *et al.*, 1999; Clark *et al.*, 2000; Stevens *et al.*, 2000; Strange *et al.*, 2000; Casey *et al.*, 2001; Clark *et al.*, 2001). Além disso, um estudo investigando sujeitos saudáveis utilizando EEG

e fMRI, constatou que houve um aumento significativo do nível dependente de oxigênio no sangue (BOLD) na fMRI observado no giro supramarginal, córtex frontal opercular e insular bilateralmente e, regiões parietal e frontal na condição alvo comparada a não-alvo (Linden *et al.*, 1999). Outro estudo, também com utilização da fMRI, revelou-se que o córtex pré-frontal dorsolateral está associado a alterações dinâmicas no mapeamento de estímulos e respostas, independente de qualquer mudança do comportamento (Huettel & McCarthy, 2004).

Sendo assim, o paradigma *oddball* clássico é muito útil para a neurociência fundamental e abordagens da medicina translacional, podendo ser modificado a fim de produzir diferentes respostas neurais, além de ser utilizado na investigação de disfunções no processamento sensorial e cognitivo (İşoğlu-Alkaç *et al.*, 2007; Warbrick, Reske & Shah, 2013).

2.3 Medidas do EEG e relações com atenção, tomada de decisão e memória de trabalho

O aumento abusivo do uso de psicotrópicos pode causar alterações cognitivas em indivíduos saudáveis (Fridman *et al.*, 2009; Minzenberg, Yoon & Carter, 2011). No estudo das neurociências, as modificações eletrocorticais causadas por essas drogas são bastante discutidas, principalmente por envolver processos cognitivos como: atenção, tomada de decisão e memória de trabalho (Gevins *et al.*, 2002; Sampaio *et al.*, 2008; Fridman *et al.*, 2009; Minzenberg, Yoon & Carter, 2011).

A atenção é uma função cognitiva que depende do estado de alerta e da capacidade de utilizar seus processos mentais e neurobiológicos, onde o indivíduo deve focar em uma tarefa principal, inibindo os demais estímulos (Kandel, Schwartz & Jessel, 2000; Bartgis *et al.*, 2008). A teoria do controle atentivo, descrita por Eysenck *et al.* (2007), refere ser um sistema composto por dois mecanismos, onde uma rede de atenção orientada por um estímulo (Bottom-up) é regulada por uma rede estratégica de atenção (Top-down). Sendo assim, um bom controle atentivo requer um equilíbrio entre esses sistemas, funcionando como a chave para as funções executivas (Shomstein, 2012; Putman *et al.*, 2014). Já a tomada de decisão é um processo que envolve primeiramente, o direcionamento da atenção para o estímulo relevante, para depois identificar, selecionar e programar uma resposta,

seja ela motora ou cognitiva (Shipp, 2004; Fan *et al.*, 2005; Lent, 2010; Watkins *et al.*, 2007; Cheyne, Ferrari & Cheyne, 2012). Junto a isso, a memória de trabalho funciona como um sistema cerebral capaz de armazenar e manipular as informações sensoriais recebidas, de forma dinâmica, por um curto período de tempo (Scocchia, Cicchini & Triesch, 2013).

Sendo assim, esses processos associados são funções cognitivas fundamentais para a maioria das atividades realizadas no dia a dia. Essas tarefas diárias podem ser reproduzidas por paradigmas experimentais como o *oddball*. Dentre as diferentes medidas eletrofisiológicas, as alterações no P300, coerência em gama e a relação teta/beta têm sido amplamente investigadas, a fim de compreender como drogas neuromoduladoras podem influenciar nos processos cognitivos supracitados. A seguir iremos apresentar cada uma dessas medidas com o objetivo de expor os principais resultados encontrados na literatura.

2.3.1 P300

Como já abordado anteriormente, o PRE tem sido muito utilizado para estudar as diferenças individuais na função cognitiva, onde P300 é de extrema relevância para o entendimento de processos como: atenção, tomada de decisão e memória de trabalho (Wilson, Harkrider & King, 2012; Yurgil & Golob, 2013). A atenção e a memória de curto prazo são altamente utilizadas no nosso dia a dia e, a interação desses dois processos cognitivos é chamada de "memória de trabalho" (Baddeley & Hitch, 1974; Cowan, 1999). A atenção seletiva controla como as informações são armazenadas e processadas na memória de trabalho. Enquanto, a informação na memória de trabalho pode orientar recursos de atenção para tomada de decisão (DeSimone, 1996; DeSimone & Duncan, 1995; Duncan, 1998). Com base nesse conhecimento prévio, podemos encontrar na literatura científica, estudos que abordam como a onda P300 está associada aos processos cognitivos durante tarefas sensoriomotoras.

O estudo de Yurgil & Golob (2013), investigou se as respostas corticais auditivas associadas a mecanismos de atenção variam de acordo com as diferenças individuais da capacidade de memória de trabalho (CMT) e carga perceptual. Para isso os sujeitos participantes do estudo foram submetidos a tarefas *oddball* auditivas

com baixa ou alta CMT, onde era necessário discriminar tons alvo / não alvo, durante o registro do EEG. Os resultados referentes ao P300 demonstraram que no grupo de alta CMT, o aumento da carga perceptual foi associada com a diminuição da amplitude P3a para distratores e ondas lentas negativas mais duradouras para não alvo. Esses achados mostram que o processamento cortical auditivo está associado com múltiplas possibilidades de atenção relacionadas com CMT e, possivelmente, a altos níveis cognitivos.

Em relação à tomada de decisão, um estudo com 12 participantes objetivou contrastar as características temporais neurais da fase inicial de tomada de decisão no contexto de risco e ambiguidade em apostas monetárias, juntamente com registro de potenciais relacionados a evento (PRE). Como resultado, os pesquisadores encontraram uma escolha significativamente menor para apostas na condição ambígua do que em condições de risco. A amplitude P300 em condição de risco foi significativamente maior do que na condição ambígua. Uma menor taxa de aposta e menor amplitude P300 na condição ambígua revelou que as pessoas mostraram mais aversão nesta condição do que na condição de risco. O estudo sugeriu que a tomada de decisão sob a ambiguidade ocupa maior memória de trabalho e relembra experiências passadas. Já a tomada de decisão sob risco, mobiliza principalmente recursos de atenção para analisar a informação atual (Wang *et al.*, 2015).

2.3.2 Coerência em gama

A coerência é uma das medidas específicas da EEGq que permite verificar o quanto diferentes áreas corticais podem funcionar acopladas (Serrien *et al.*, 2004; Szurhaj *et al.*, 2005), função essa essencial para o processo de integração sensoriomotora (Sauseng & Klimesch, 2008; Minc *et al.*, 2010). Assim, o aumento da coerência representa a ativação simultânea de duas áreas do cérebro para a execução de uma determinada tarefa (Silva *et al.*, 2006). Já a banda de frequência gama, que é considerada uma oscilação rápida com padrão que varia entre 30 a 100 Hz (Kaiser & Lutzenberger, 2003; Jokisch, 2007), foi uma das últimas frequências a serem identificadas no cérebro, tendo como um dos primeiros relatos no ano de 1964, a sua identificação no córtex visual de macacos acordados (Hughes, 1964).

Devido suas características, a banda gama vem sendo apontada como indicativo de acoplamento de fase e, por esse motivo, ela tem sido bastante explorada em modelos animais e humanos a fim de compreender melhor o seu papel (Kaiser & Lutzenberger, 2003; Herrmann, 2005; Supp *et al.*, 2007). Ela é considerada relevante para a plasticidade e comunicação neuronal e o seu estudo pode fornecer melhor compreensão dos processos internos de redes neurais envolvidas com as funções cognitivas complexas (Jensen, Kaiser & Lachaux, 2007). Segundo alguns autores, gama possui relação com a conectividade funcional envolvida também com aspectos relacionados a integração sensoriomotora, atenção, memória, planejamento motor e cognição (Kim & Kim, 2006; Jensen, Kaiser & Lachaux, 2007; Minc *et al.*, 2010). Ela é capaz de ligar áreas corticais responsáveis por uma determinada função e pode indicar acoplamento de áreas sensoriomotoras intra e até mesmo inter hemisféricas (Alegre, 2000). Sendo assim, a oscilação de gama usando a função coerência na EEGq, depende da resposta gerada e das regiões corticais envolvidas durante tarefas cognitivas e motoras (Kilner, 2005; Grossmann, 2008; Whitham, 2008). Nesse contexto, muitos experimentos mostram a associação da coerência em gama às funções cognitivas e sensoriomotoras.

Nos últimos anos, muita atenção tem sido dada para as oscilações e sincronia da banda gama devido uma variedade de funções na fisiologia e processamento da informação e cognição (Buzsáki & Schomburg, 2015). O estudo de Jensen, Kaiser & Lachaux (2007) mostra, a partir de dados de modelos animais e humanos, que a atividade da banda gama possui um papel importante na atenção, memória de trabalho e memória de longo prazo, tanto nas áreas sensoriais e não sensoriais.

Uma pesquisa de EEGq com 39 sujeitos saudáveis buscou investigar a coerência em gama durante uma tarefa de integração sensoriomotora (*typewriting task*) e a influência do neuromodulador bromazepam em seu comportamento. Foi utilizado um desenho duplo-cego randomizado, onde os indivíduos foram divididos em três grupos: placebo ($n = 13$), 3mg bromazepam ($n = 13$) e 6mg bromazepam ($n = 13$). Os resultados apontaram um efeito principal para condição (C4-CZ) e momento (C3-CZ, C3-C4 e C4-CZ). Esse achado demonstrou que a banda gama desempenha um papel importante na ligação de várias áreas cerebrais e elementos corticais funcionalmente relacionados, como atenção, memória, planejamento motor,

integração sensoriomotora e cognição em tarefas motoras complexas. Além disso, constatou-se que cada hemisfério foi influenciado de maneira diferente pelo neuromodulador (Minc *et al.*, 2010).

Outro estudo que objetivou investigar os mecanismos eletrofisiológicos e corticais envolvidos durante a execução do paradigma *balldrop*, contou com uma amostra de 23 indivíduos destros saudáveis que foram submetidos EEGq para analisar a coerência em gama nas áreas frontais e centrais. Os resultados apontaram para um aumento da coerência em gama no par de eletrodos F3/F4 no momento anterior da queda de bola, e no par de eletrodos C3/C4 no momento após a queda de bola. Esse resultado sugere que a atenção, planejamento, integração somatossensorial e informação visual (áreas frontais) são funções obrigatórias para a preparação motora, percepção e execução do movimento (áreas centrais) (Teixeira *et al.*, 2010).

2.3.3 Relação teta/beta

A medida de relação teta/beta vem sendo relacionada como um possível biomarcador no controle da atenção, porém seu verdadeiro significado funcional permanece desconhecido (Loo & Makeig, 2012; Putman *et al.*, 2014). Alguns estudos procuram investigar essa medida em tarefas quem envolvam atenção, principalmente em sujeitos com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).

Um estudo de EEGq investigou os efeitos de psicoestimulantes (Metilfenidato e Dexanfetamina) antes e após 6 meses de tratamento com as drogas, em crianças com TDAH. Uma das variáveis analisadas durante a coleta foi a relação teta/beta. O estudo constatou que o grupo TDAH sem medicação apresentou aumento significativo na razão teta/beta em relação ao grupo controle. Já no grupo TDAH com medicação, foi observado diminuição da razão teta/beta, principalmente na linha média frontal, em comparação com o grupo TDAH sem medicação. Porém, o grupo controle permaneceu com o melhor resultado (diminuição da razão teta/beta), mesmo quando comparado ao grupo TDAH com medicação. Sendo assim, os psicoestimulantes provocaram diminuição na razão

teta/beta em crianças com TDAH, o que indica melhora do controle atentivo nesse grupo (Clarke *et al.*, 2003).

Outro que utilizou o EEGq para avaliar 20 meninos com TDAH, investigou os efeitos do Metilfenidato durante o estado de repouso e o teste de desempenho contínuo (TDC). A razão teta/beta foi comparada antes e depois da administração da droga, tanto no estado de repouso quanto no TDC. Os resultados demonstraram que a razão teta/beta apresentou maior sensibilidade com a droga no estado TDC nas áreas frontais e parietooccipitais no hemisfério direito e área temporal do hemisfério esquerdo, em comparação com o estado de repouso. Sendo assim, os dados sugeriram que o Metilfenidato tem maior influência nas atividades eletrofisiológicas cerebrais durante tarefas atentivas, em comparação com o estado de repouso, em meninos com TDAH (Song *et al.*, 2005).

Recentemente, uma pesquisa com sujeitos saudáveis objetivou investigar se a razão teta/beta apresenta influência sob a performance cognitiva de ansiedade (CPA), como por exemplo, nos efeitos do estresse ansioso no estado de controle atentivo. Após a coleta de sinais com EEGq, 77 sujeitos foram submetidos a situação de estresse e situação controle. Características do controle atentivo foram avaliadas e as alterações induzidas pelo estresse foram mensuradas por um “auto questionário”. A hipótese de que a razão teta/beta possui influência moderadora sobre os efeitos do estresse no estado de atenção foi confirmada, já que ocorreu uma relação negativa entre essa medida e o controle da atenção. Sendo assim, a razão teta/beta parece ter refletido o controle atentivo, provavelmente, mediada pelo córtex pré-frontal nesse estudo. Além disso, parece ser útil como biomarcador para o estudo da CPA e outras interações entre ansiedade e cognição (Putman *et al.*, 2014).

Capítulo III – Metodologia

3.1- Amostra

A amostra dos estudos foi variável, constituída de 10 a 14 sujeitos destros de ambos os sexos, com idade variando entre 20 e 45 anos (mean= 29,78; SD= 6,89). Os participantes envolvidos no estudo eram sadios a fim de homogeneizar a amostra e evitar possíveis vieses como: alteração da dinâmica cortical e/ou eletroencefalográfica. Para alcançar esse objetivo, foi realizada uma avaliação através de um questionário detalhado para identificar e excluir do experimento qualquer sujeito que pudesse contaminar futuros resultados, já que não poderiam apresentar nenhum comprometimento físico e mental e, além disso, não fazer uso de qualquer substância psicotrópica ou psicoativa. Os sujeitos também assinaram uma declaração de consentimento livre e esclarecido, onde as condições experimentais foram descritas com detalhes. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

3.2- Procedimento Experimental

As coletas de dados foram supervisionadas por um médico psiquiatra e realizadas em uma sala com isolamento acústico, onde as luzes permaneceram 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 e intervalo mínimo de uma semana: 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 durante a execução do paradigma e em repouso antes da execução dos blocos de tarefa no momento pré e pós droga, durante três minutos de olhos abertos. Durante a execução da tarefa os sujeitos

deveriam apertar um botão do *joystick* quando identificasse o estímulo alvo. 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 iniciar o experimento e após a ingestão da droga ou placebo. Esse teste avalia vários aspectos da atenção seletiva e da concentração. O teste D2 de atenção concentrada, além de medir a velocidade de processamento do sujeito, permite ainda avaliar a qualidade e a relação entre a velocidade e a precisão do desempenho (Brickenkamp, 2004). Na fase inicial, o D2 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*. Apesar do Teste de Atenção Concentrada D2 fazer parte do procedimento experimental, ele não foi utilizado como dado comportamental para análise neste estudo.

3.3- Aquisição de dados eletroencefalográficos

A captação do sinal eletroencefalográfico foi feita através do aparelho *Braintech3000* (EMSA) de 20 canais EEG em conjunto com o programa de aquisição *ERP Aquisition* 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 pré estabelecida (orelhas).

Primeiramente, foram verificados os níveis de impedância de cada eletrodo, que foram mantidos abaixo de 10 kΩ. 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, respectivamente, acima e abaixo da órbita do olho direito para registrar movimentos oculares verticais e no canto externo do mesmo para registrar movimentos oculares horizontais. Artefatos visuais foram inspecionados *a priori* com um programa de visualização dos dados usando o *Matlab 5.3® (The Mathworks, Inc.)*.

Devido as diferentes variáveis empregadas nos estudos, o processamento dos dados e as análises estatísticas estão detalhadas nos artigos inseridos dentro do Capítulo IV.

Capítulo IV – Estudos

Serão apresentados três artigos; destes, um foi desenvolvido durante o estágio probatório e dois durante o programa de mestrado, no intuito de validar metodologicamente o paradigma *oddball* visual associado a drogas neuromoduladoras na investigação de aspectos comportamentais e eletrofisiológicos da atenção, tomada de decisão e memória de trabalho. O primeiro artigo já está publicado e envolve a análise do P300 na execução deste paradigma sob efeito do Modafinil e Bromazepam em sujeitos saudáveis. Já o segundo e terceiro artigos encontram-se em fase de submissão.

O primeiro estudo, ***Effects Of Modafinil And Bromazepam On Decision-Making: A P300 Analysis***, teve como objetivo avaliar as modificações eletrofisiológicas e comportamentais ocasionadas no P300 após a ingestão de modafinil (200mg), bromazepam (6mg) e placebo em sujeitos saudáveis expostos à tarefa sensoriomotora baseada no paradigma *oddball*. A amostra do estudo foi constituída de 10 sujeitos de ambos os sexos com idade entre 20 e 45 anos, submetidos a eletroencefalografia quantitativa (EEGq). O procedimento experimental foi executado em três visitas, antes e após a ingestão das drogas. O resultado demonstrou aumento significativo da latência e amplitude em P300 na condição alvo quando comparada a condição não alvo em todos os eletrodos analisados. Não houve diferença significativa entre os grupos e momento. Na análise comportamental houve diferença estatisticamente significativa na variável grupo. Estes resultados sugerem que o P300 não é uma medida sensível a ingestão das drogas. Por outro lado, a medida apresentou sensibilidade quando os sujeitos encontravam-se diante de duas condições diferenciadas para orientação do processo de tomada de decisão.

Já o segundo estudo, denominado ***Gamma band oscillations under influence of modafinil and bromazepam during visual oddball task: A qEEG coherence study***, analisou as modificações eletrofisiológicas da coerência em gama após a ingestão de modafinil e bromazepam em sujeitos saudáveis expostos a uma tarefa sensoriomotora. Os sujeitos foram submetidos a três condições experimentais: placebo (PL), modafinil (200mg) e bromazepam (6mg). Com o intuito de analisar as alterações produzidas na atividade cortical, os dados eletroencefalográficos foram registrados antes, durante e após a execução da tarefa. Na análise estatística

empregou-se um ANOVA *three-way* e um teste *post hoc Scheffé* para verificar modificações da coerência em gama durante a interação dos fatores Grupo (Controle, Bromazepam e Modafinil), Condição (Pré e Pós droga) e Momento (pré e pós estímulo) nos seguintes pares de eletrodos: F7/F3, Fp1/F3, F3/Fz, F3/P3, F7/P3, P3/Pz, F4/F8, Fp2/F4, Fz/F4, F4/P4, F8/P4, Pz/P4, Fp1/Fp2. O resultado demonstrou um efeito principal para Momento apenas em F3/Fz e, efeito principal para Grupo em Fp1/F3, F7/P3, F4/F8, F4/P4. Não houve diferença estatisticamente significativa para a variável Condição. Estes resultados sugerem que as drogas e a tarefa provocaram modificações da coerência em gama em áreas frontais e frontoparietais. Além disso, apenas a área representada pelo par F4/F8 foi capaz de diferenciar as drogas. Devido à escassez de dados e uma grande variabilidade nos resultados, são necessários mais estudos referentes ao tema.

E por fim, o terceiro estudo intitulado ***EEG theta/beta ratio in healthy subjects during visual oddball task: Effects of bromazepam and modafinil***, teve como objetivo analisar a relação teta/beta no córtex parietal de sujeitos saudáveis expostos a uma tarefa sensoriomotora baseada no paradigma *oddball*, sob influência de drogas neuromoduladoras. Os sujeitos foram submetidos a três condições experimentais: placebo (PL), bromazepam (6mg) e modafinil (200mg). A análise das alterações produzidas na atividade cortical foi realizada com dados eletroencefalográficos registrados antes, durante e após a execução da tarefa. Na análise estatística empregou-se um ANOVA *three-way* para identificar as modificações produzidas na relação teta/beta induzidas pelas variáveis Grupo (controle, modafinil e bromazepam), Condição (pré e pós administração da droga) e Tarefa (alvo e não alvo) nos eletrodos P3 e P4. O resultado demonstrou interações entre Grupo e Condição e, Condição e Tarefa em P3 e P4. Estes achados sugerem que houve influência dos neuromoduladores na atividade eletrocortical da área parietal. Contudo, nossos resultados demonstraram que as drogas, em dose única, parecem ser capazes de causar efeitos na relação teta/beta em sujeitos saudáveis.

4.1 - ARTIGO I: Effects Of Modafinil And Bromazepam On Decision-Making: A P300 Analysis, J Int Arch Med.8(51), 2015.

Effects Of Modafinil And Bromazepam On Decision-Making: A P300 Analysis

Aline L. Novaes¹, Juliana Bittencourt^{1,2,6}, Bruna Velasques^{1,2,5,6}, Maurício Cagy⁴, Pedro Ribeiro^{1,2,4}

¹Brain Mapping and Sensory Motor Integration, Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), ²Institute of Applied Neuroscience (IAN), ³Division of Epidemiology and Biostatistics, Institute of Health Community, Federal Fluminense University (UFF), ⁴School of Physical Education, Bioscience Department, Rio de Janeiro Federal University (UFRJ), ⁵Neuromuscular Research Laboratory, National Institute of Traumatology and Orthopaedics (NITO), ⁶Neurophysiology and Neuropsychology of Attention, Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ).

Abstract

Objective: Drug influence on the decision making process has been scarcely studied. Researchers believe that drugs might cause interference on cortical circuits. The aim of the present study is to evaluate the electrophysiological and behavioral changes occurring in the P300 after ingestion of modafinil (200mg), bromazepam (6mg) and placebo in healthy subjects exposed to a sensorimotor task based on the *oddball* paradigm.

Methods: The sample for this study consisted of 10 subjects of both sexes, with ages ranging between 20 and 45, who were submitted to a quantitative electroencephalography (EEGq). The experimental procedure was carried out in three visits, before and after drug ingestion.

Results: We found a significant increase in the P300 latency and amplitude for the target condition, when compared to the non-target condition, for all analyzed electrodes. No significant difference was found for group or moment. A statistically significant difference was found for the group variable in the behavioral analysis.

Conclusion: Such results suggest that the P300 is a measure, which is not sensitive to drug ingestion. On the other hand, the measure presented certain level of sensitivity when the subjects faced two different conditions in the decision making process orientation.

Keywords: Modafinil; Bromazepam; *oddball*; P300; EEGq; Reaction Time.

Introduction

Decision making involves the entire process starting from the capacity of directing attention to a stimulus, going through its identification, all the way to the selection and planning of a motor response.¹⁻⁵⁾ In particular, the event related

potential (ERP) or evoked potential allows for a detailed organization of all the stages of information processing.⁶⁾ An extremely important potential for understanding cognitive processes during a motor task is the P300 which contains two distinguishable subcomponents represented by P3a and P3b.⁷⁾ The P3b wave peak is widely present in the central and parietal areas of the cortex, occurring approximately 300-500ms after the start of the stimulus.^{8, 9)} Specifically, such wave represents the endogenous attention in tasks which demand keeping the attentive focus on relevant targets, therefore allowing the working memory consolidation, and later making available a conscious access to information.^{7, 10)}

For this reason, the P300 is of great importance in investigating the possible electro cortical changes caused by the ingestion of substances, which have a stimulating or depressive effect on the central nervous system (CNS), among which are, respectively, modafinil and bromazepam. Modafinil is considered to be a cognitive amplifier, capable of modulating functional organization and brain communication, therefore resulting in the improvement of cognitive performance.¹¹⁻¹⁴⁾ Some studies report cases of healthy subjects using this drug, with the main objective of producing cognitive improvement, especially with regards to memory and attention.¹⁵⁾ On the other hand, bromazepam, an anxiolytic drug with a depressive effect on the CNS, is therapeutically utilized to produce sedation, induce sleep, relieve anxiety and muscle spasms, in addition to preventing convulsions.^{16, 17)} Studies prove its efficacy in treating anxiety disorder, although they highlight the drug side effects in tasks involving sensorimotor integration.^{18- 23)}

The present study is therefore relevant, considering the need of recognizing the electrophysiological changes caused by the modafinil and bromazepam effect during decision making. The database search showed that very few studies have

investigated the influence of such drugs on the P300 wave through the visual evoked potential using the *oddball* paradigm. Considering this, our hypothesis is that modafinil and bromazepam ingestion can alter the P300 latency and amplitude, as well as produce changes in the reaction time for task execution. Therefore, our objective was to analyze the changes in P300 and reaction time of the components related to the events caused by the use of modafinil (200mg) and bromazepam (6mg) during decision making, through a sensorimotor task based on the *oddball* paradigm, in order to verify the changes caused by the different conditions imposed on the subjects.

Materials and Methods

Subjects

The sample for this study consisted of 10 subjects of both sexes, 7 women and 3 men, whose ages ranged between 20 and 45. The present study was conducted with healthy subjects, in order to homogenize the sample and avoid possible alterations, such as cortical and/or dynamics changes, due to various pathologies or to the constant use of medications. Therefore, the subjects had no physical or mental disease, including any type of cognitive deficit, and they were neither psychotropic nor psychoactive substance users. A previous evaluation was conducted through a detailed questionnaire, in order to guarantee such result and identify or exclude any subject, who could possibly contaminate future results. The objective of the questionnaire was also to identify possible Event Related Potential biological determinants, such as: diet, hours of sleep, physical activity, blood pressure and heart rate. The subjects signed a free and clear consent form describing in detail all experimental procedures. In addition to this, the research was

approved by the Ethics Committee of the Psychiatry Institute of the Federal University of Rio de Janeiro.

Tasks and Procedures

The data collection was supervised by a psychiatrist and it was conducted in a soundproof room. During the task, the lights were turned off, in order to minimize any possible visual interference, apart from the video monitor. The experiment followed a randomized, double-blind design on three different days: one day having ingested placebo (starch), one having ingested bromazepam (6 mg) and one with modafinil (200 mg). It is important to clarify that the researcher acquired and paid for the drug in a specialized drugstore. The medication was prescribed by the psychiatrist, who was responsible for the researcher. Furthermore, the capsules which were not used in the experiment were incinerated. Initially, blood pressure and heart rate were measured; then, an electroencephalography acquisition was recorded at rest, during six minutes divided as follows: three minutes with the eyes closed and three more minutes with the eyes open. After this, the Evoked Potential (P300) was executed. Each subject was submitted to 10 target stimulations, that is, a square was showed 10 times in one block. For each block, there was 95% probability of 1 in 4 non-target stimuli preceding a target stimulus. Each stimulus lasted 2.5 seconds, being this the same interval time between stimuli, with the screen turned off.

After applying the Evoked Potential, a D2 Test of Attention was also applied. This test evaluates various aspects of selective attention and concentration. Apart from measuring the subject's processing speed, the D2 Test also allows to evaluate the quality and relation between speed and performance precision.²⁴⁾ Once this stage (baseline) was over, the individuals received a capsule, containing placebo (starch), bromazepam (6mg) or modafinil (200 mg). Eighty minutes after the capsule

ingestion, the same neuropsychological test was applied; then, one more electroencephalography acquisition was recorded for three minutes, to configure rest, proceeding then onto the use of the P300.

EEG data acquisition

The electroencephalography signal acquisition was recorded using the 20-channel *Braintech3000* (EMSA) EEG system, together with the *ERP Aquisition* program already described. This program was employed to filter the data: *Notch* (60 Hz), high-pass of 0.3 Hz and low-pass of 25 Hz (order 2 *Butterworth*).

Twenty-one electrodes were arranged on a *lycra* cap (*EletroCap Inc., Fairfax, VA*) along the scalp on the frontal, temporal, parietal and occipital areas, according to the 10/20 system protocol,²⁵⁾ and two more electrodes were positioned on the earlobes, set as a reference point, yielding 20 mono-pole derivations to them (using Fpz as ground electrode). The caps were individually adjusted and put on each subject, according to each individual's circumference and anatomy proportions. The signal correspondent to each EEG derivation resulted from the electric potential difference between each electrode and the pre-established reference (earlobes).

First, the impedance levels of each electrode were calculated, and they were kept below 10 kΩ. The ocular electric activity was estimated by attaching two 9-mm-diameter electrodes in a bipolar montage. The electrodes were positioned, respectively, above and below the right eye orbit, in order to register vertical ocular movements, and on the external corner of the same eye, in order to register horizontal ocular movements. Visual artifacts were *a priori* inspected through a data visualization program using the *Matlab 5.3[®] (The Mathworks, Inc.)*.

Data processing and analysis

The electroencephalographic signals collected during the experiment were processed using methods developed by the Brain Mapping and Sensorimotor Integration Laboratory of the Psychiatry Institute of the Federal University of Rio de Janeiro in a *Matlab 5.3[®]* environment.

Statistical Analysis

A *three-way* ANOVA and a *post hoc Scheffé* test were applied to compare the P300 latency and amplitude for the factors group (control, bromazepam and modafinil), Condition (target and non-target stimulus) and Moment (pre and post capsule administration). In addition to this, a *two-way* ANOVA and a *post hoc Scheffé* test were also applied to analyze the behavioral data represented by the reaction time, comparing the group and moment factors. Furthermore, a *one-way* ANOVA was applied to prove that no statistically significant difference was found among the groups for the pre-moment.

Results

In order to verify possible electrophysiological changes in the cortex, caused by the use of bromazepam and modafinil during an *oddball* paradigm, three measures were analyzed: latency, amplitude and reaction time. A *Three-way* ANOVA test was applied to conduct a statistical analysis of latency and amplitude, considering the following independent variables: group (bromazepam X control X modafinil), moment (pre-task X post-task) and condition (target X non-target). A statistically significant difference was found in the amplitude for the condition variable (target X non-target) for the variations: C3 ($p < 0,000$; $F = 13,088$), Cz ($p < 0,000$; $F =$

20,855), C4 ($p < 0,000$; $F = 22,125$), Fz ($p = 0,001$; $F = 10,562$), F3 ($p = 0,002$; $F = 9,305$), F4 ($p < 0,001$; $F = 26,761$), P3 ($p < 0,001$; $F = 25,029$), P4 ($p < 0,001$; $F = 24,030$) e Pz ($p < 0,001$; $F = 68,575$). With regards to the latency results, statistically significant differences were found also for the condition variable for the variations: C3 ($p = 0,001$; $F = 11,272$), C4 ($p < 0,001$; $F = 89,605$), Cz ($p = 0,001$; $F = 10,242$), F4 ($p < 0,001$; $F = 14,962$), Fz ($p = 0,049$; $F = 3,916$), Pz ($p < 0,001$; $F = 68,575$), P3 ($p < 0,001$; $F = 42,718$), P4 ($p < 0,001$; $F = 49,998$).

When analyzing the Cz, C3, C4, Fz, F3, F4, Pz, P3 and P4 derivations, a main effect for condition was found. The results pointed out greater latency for the target condition when compared to the non-target one. A main effect for condition was also found for the Cz, C3, C4, Fz, F3, F4, Pz, P3 and P4 electrodes, when amplitude was observed. The results also suggest greater amplitude for the target condition when compared to the non-target one (Fig. 1, 2 and 3).

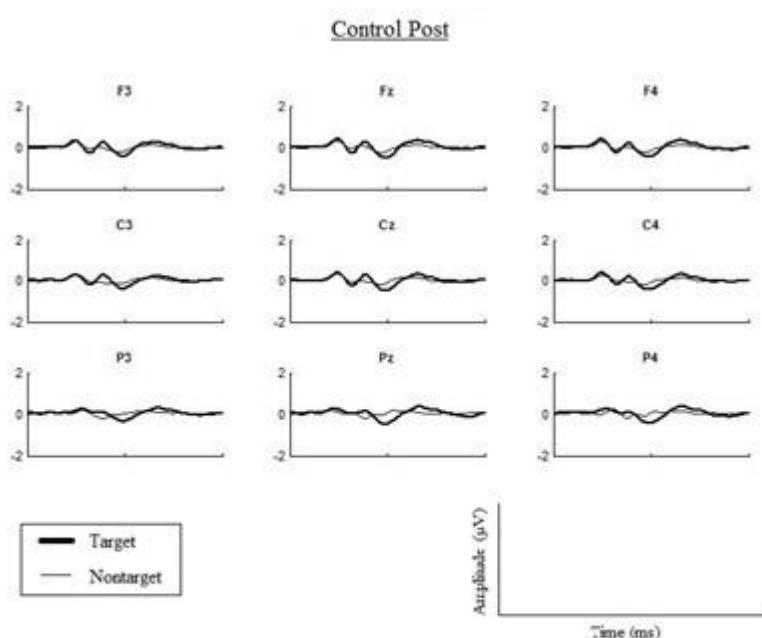


Figure 1: Illustration of the control group, indicating greater P300 latency and amplitude for the target condition when compared to the non-target condition.

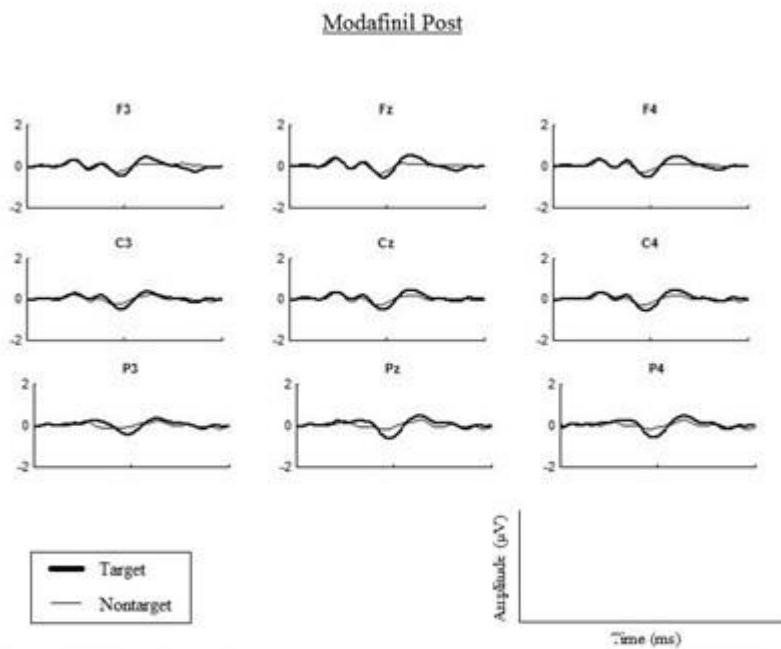


Figure 3: Illustration of the modafinil group, indicating greater P300 latency and amplitude for the target condition when compared to the non-target condition.

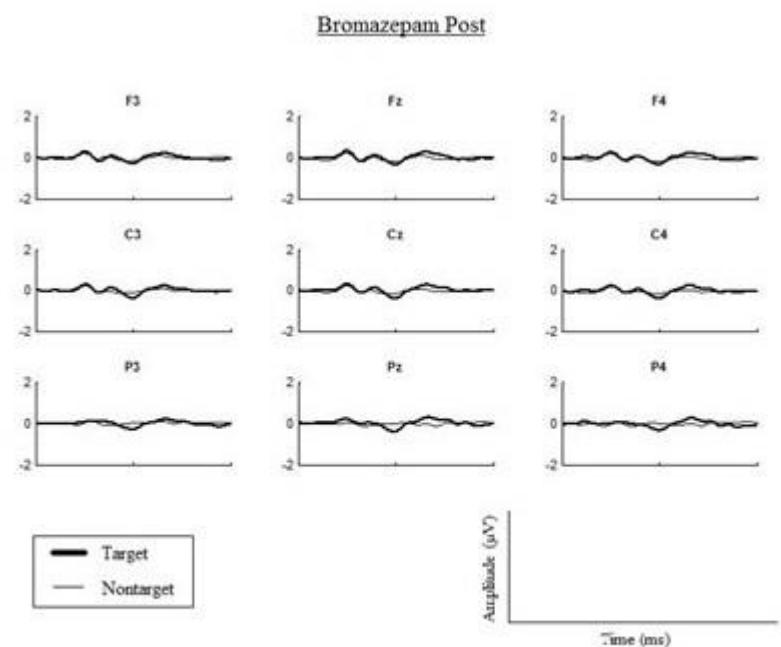


Figure 2: Illustration of the bromazepam group, indicating greater P300 latency and amplitude for the target condition when compared to the non-target condition.

On the other hand, a One-way ANOVA test was applied for the statistical analysis of the reaction time behavioral variable, considering the group and moment variables. A statistically significant difference was found for the group variable ($p = 0,005$; $F = 5,309$). The results highlighted greater reaction time for the control group when compared to the modafinil group, and for the bromazepam group when compared to the modafinil one, with no difference found between the control and bromazepam groups (Fig. 4).

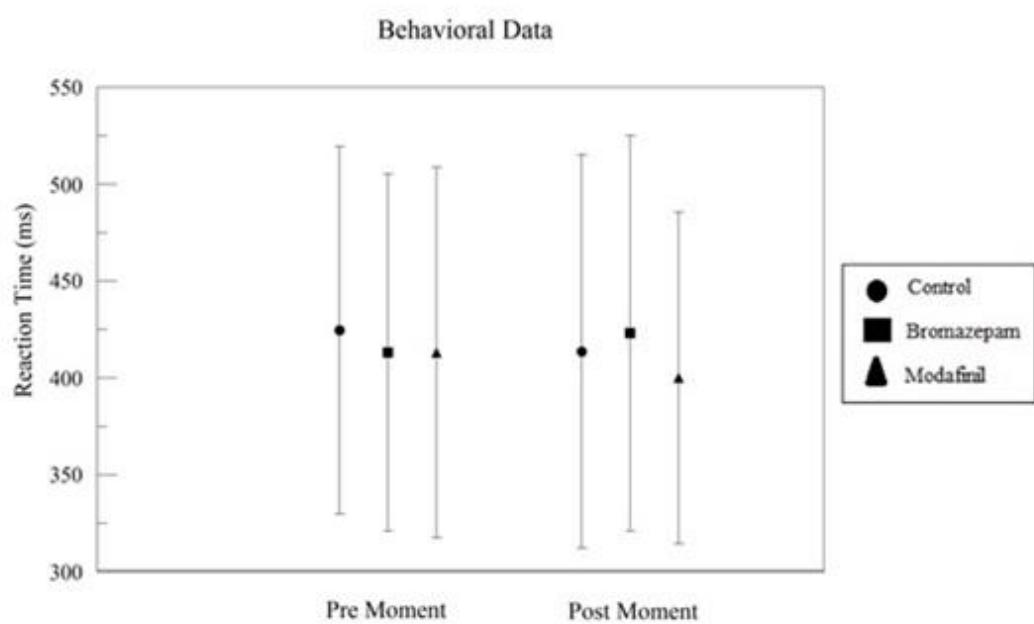


Figure 4: Significant difference for the modafinil group for the post-task moment, with lower reaction time when compared to the control and bromazepam groups.

Discussion

The aim of the present study was to investigate the changes occurring in the ERP, analyzing the P300 changes and reaction time starting from two experimental conditions (*i.e.*, modafinil and bromazepam ingestion) and a control condition (*i.e.*, placebo) during an *oddball* paradigm.^{26,27} Therefore, our hypothesis was that modafinil and bromazepam ingestion could alter the P300 latency and amplitude, and produce changes in the reaction time for task execution. We expected to find greater amplitude and lower latency and reaction time in the patients under the effect of modafinil, when compared to the control group. The opposite was expected for the individuals under the effect of bromazepam. Therefore, in order to better analyze the results, our discussion will be separated into topics. First, we will discuss the results related to reaction time, and after the results of each P300 measure.

Reaction Time

Our results demonstrated a main effect for group and interaction between group and moment; specifically, a difference was found between the control and modafinil groups and between bromazepam and modafinil, with no difference found between the control and bromazepam groups. It was possible to verify that the use of modafinil lowered the reaction time in the solicited task, when compared to the control and bromazepam groups. The result found is in agreement with the literature,¹³⁾ since modafinil was able to improve the response performance to the stimulus, making the individuals faster; this is probably due to the capacity of this drug to improve cognitive performance, therefore facilitating activities related to working and

episodic memory, attention, and processes which demand cognitive control, when compared to the control and bromazepam groups.^{11,14,15,28)}

When comparing the bromazepam group with the control group, no differences were found in the task performance. Then, when administered in relatively low doses, bromazepam seems to not cause any damage to the performance of individuals who are experiencing an attention and learning situation during a motor task. Such findings can be associated to the effect of the medication, which facilitated the activation and improvement of the motor control mechanisms, by "reducing" the anxiety levels occasioned by the task situation.¹⁹⁾ Further justifying the result of our study, another researchs did not find any significant difference in the reaction time between the bromazepam and control groups, through a visual discrimination task, also using the *oddball* paradigm and visuomotor task.^{17,29)}

Latency

The electrophysiological variables were observed through the analysis of the F3, F4, FZ, C3, C4, CZ, P3, P4, PZ electrodes. The results will be discussed dividing the analysis into anterior (frontal and central) and posterior (parietal) areas. The results obtained showed a main effect for condition (*i.e.*, target x non-target) when P300 latency was analyzed in both areas. In particular, greater latency was found for the target condition, when compared to the non-target one. No main effect for group was found (*i.e.*, control x bromazepam x modafinil), demonstrating that the P300 latency does not identify the utilized drugs. Greater latency for the target condition was observed in this study. Such finding seems to be related to the fact of this stimulus appearing less frequently than the non-target stimulus, therefore causing a delay in the sensorimotor integration process, which is common in the presence of a

rare stimulus.^{30,31)} In addition to this, the lower P300 latency for the non-target condition may be associated to the fact of the subjects having to inhibit their motor response (*i.e.*, press the joystick). Such finding may be associated to the other processing stages. That is, during the stimulus-identification stage, an inhibition occurs when identifying the stimulus as a non-target one, consequently provoking a postponing or finalization of the other stages. This process would use a lower P300 latency for the non-target condition.

Considering this, the non-target condition seems to be similar to a distracting stimulus needing to be inhibited. The distracting stimulus inhibition is recognized by the decision making process, with no need for a motor response. A study described that the P300 frontocentral component plays a critical role in the response inhibition of the non-target stimulus during a Go/NoGo visual task. Therefore, the pre-motor area (involved in the response inhibition), sends projections to two sub-cortical regions, which are acting in behavior inhibitory control.³²⁾ Some researches affirm that this is a fundamental process for adaptation and self-organization.³³⁾ Despite the fact of the author highlighting the role of the anterior component in the inhibition, therefore agreeing with the present study, it is also important to point out that we observed a similar result in the posterior regions.

A previous study showed an increase in the P300 latency in anterior and posterior regions in younger individuals, when compared to older ones; furthermore, greater latency was found in posterior areas, when compared to anterior cortex areas. The P300 latency increase is considered to be a delay in the information processing, translating the neuron transmission speed and the memory reload and alertness in the subjects.³⁴⁾ Results from another research are also in agreement with the findings showed in the present study. Such research analyzed the

contribution of anterior cortical areas during a decision making task, similar to the one used in our experiment. The results demonstrate a P300 latency increase in the frontal area when detecting the target stimulus, as compared to the inhibition of distracting stimuli. The authors suggest that the frontal areas are directly involved in the target detection.³⁵⁾ Other researchers report a P300 latency increase when the target stimulus is presented to the cortex anterior region, which is associated with the learning process.^{36,37)}

Amplitude

The P300 amplitude analysis identified a main effect for condition both in the anterior (frontal and central) and posterior (parietal) areas. Greater amplitude was found for the target condition when compared to the non-target one. During task execution, the subjects were instructed to present a motor response only when the target stimulus appeared on the computer screen. Such process required decision making.^{31,38,39)} Studies show that this finding is commonly observed during an active stimulus, since the processing of a passive and more frequent stimulus produces lower P300 amplitude, due to the fact of the task involving simplified attention strategies for amplitude reduction.⁸⁾

Our research has not found a main effect for group and moment. Therefore, the amplitude seems to not be affected by the drugs. Such finding is in agreement with the result from another study, which analyzed electrophysiological and behavioral measures under the influence of bromazepam, during a visual discrimination task, using the *oddball* paradigm. The results did not show any interaction among the group (placebo 1, placebo 2 and bromazepam), moment (pre and post drug ingestion) and electrode (Fz, Cz, Pz and Oz) factors. Such results suggest that the utilized dose (3mg) of bromazepam did not have any effect on the

cognitive processes evaluated by the event related potential measures.¹⁷⁾ In our study, the subject ingested 6 mg of bromazepam. Therefore, we can observe that the absence of P300 changes is independent from the administered dose.

One more study utilized the same paradigm, however with the intention to compare the neuro-modulating effects of caffeine and bromazepam, starting from a normative database of the visual evoked potential (P300). With regards to the amplitude values, the results did not show any interaction between condition (caffeine, bromazepam and normative database) and electrode location (Fz, Cz and Pz). However, lower amplitude was observed for the caffeine condition, when compared to the normative database and bromazepam. Therefore, the authors stated that caffeine seemed to increase the P300 only when the individuals were tired.⁴⁰⁾ Such results suggest that both the caffeine and the modafinil effects, with the utilized dose (200mg), do not improve the cognitive processes, evaluated by the P300 measures. Therefore, it is possible to observe that a single dose of modafinil would not be enough to cause changes in the P300 measures.

Despite some of the results in the literature being similar to the ones found in our research, it is important to highlight that there is great result variability in the P300 investigation. Such modifications occur, due to the fact of this wave being easily influenced by specific parameters such as task, paradigm and stimulus.³⁴⁾

Conclusion

The present study has indicated that the bromazepam and modafinil ingestion did not cause any changes in the P300 during an *oddball* paradigm. Therefore, this does not seem to be a sensitive measure to investigate the drug influence on the

CNS during the decision making process. On the other hand, such measure showed to be sensitive when the subjects were facing two different types of information: the target stimulus and the non-target stimulus. Furthermore, the results showed that the reaction time was significantly influenced by modafinil to improve the subjects' performance.

It is important to highlight that few studies have been conducted about this topic, and that so far conflicting results were found. We suggest that other potentials involved in the decision making process, as well as the P100, should be investigated under drug influence, since the first phases of information processing are probably more sensitive to pharmacological effects.⁴¹⁻⁴³⁾

References

1. Shipp S. *The brain circuitry of attention*. *Trends in Cognitive Sciences*. 2004; 8:5.
2. Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. *The activation of attentional networks*. *NeuroImage*. 2005; 26(2):471–9.
3. Lent, R. *Cem Bilhões de Neurônios?: Conceitos Fundamentais de Neurociências*. São Paulo, Atheneu, 2 ed, 2010.
4. Watkins S, Dalton P, Lavie N, Rees G. *Brain Mechanisms Mediating Auditory Attentional Capture in Humans*. *Cerebral Cortex*. 2007; 17:1694-1700.
5. Cheyne DO, Ferrari P, Cheyne JA. *Intended actions and unexpected outcomes: automatic and controlled processing in a rapid motor task*. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2012; 6:237.

6. Wilson MJ, Harkrider AW, King KA. *Effects of Complexity of Visual Distracters on Attention and Information Processing Speed Reflected in Auditory P300*. *Ear & Hearing*. 2012; 33:480–488.
7. Chennu S, et al. *Dissociable endogenous and exogenous attention in disorders of consciousness*. *NeuroImage: Clinical*. 2013; 3:450–461.
8. Polich J. *Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b*. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2128–2148.
9. Brydges CR, Fox AM, Reid CL, Anderson M. *Predictive validity of the N2 and P3 ERP components to executive functioning in children: a latent-variable analysis*. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8:80.
10. Polich J, Criado JR. *Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b*. *Int. J. Psychophysiol*. 2006; 60(2):172–185.
11. Schmaal L, et al. *Modafinil Modulates Resting-State Functional Network Connectivity and Cognitive Control in Alcohol-Dependent Patients*. *Biol Psychiatry*. 2013; 73:789–795.
12. Lin JS, Hou Y, Jouvet, M. *Potential brain neuronal targets for amphetamine, methylphenidate and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunochemistry in the cat*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93:14128–33.
13. Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, Saper CB. *The Journal of Neuroscience*. 2000; 20(22):8620–8628.
14. Minzenberg MJ, Carter CS. *Modafinil: A Review of Neurochemical Actions and Effects on Cognition*. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(7):1477–502.
15. Rasetti R, et al. *Modulatory effects of modafinil on neural circuits regulating emotion and cognition*. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(10):2101-9.

16. Katzung BG. *Basic clinical pharmacology*. 6. Ed. London: Prentice-Hall International, 1995.
17. 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)*. Arq Neuropsiquiatr. 2005; 63(2-A):228-234.
18. Cunha M, et al. *Neuromodulatory effect of bromazepam on motor learning: an electroencephalographic approach*. Neurosci Lett. 2006; 407:166-170.
19. Salles JI, Bastos VH, Cunha M, Machado D, Cagy M, Furtado V, Basile LF, Piedade R, Ribeiro P. *Efeitos neuromoduladores do Bromazepam quando indivíduos são expostos a uma tarefa de aprendizagem motora*. Arq Neuropsiquiatr. 2006; 64(1):112-117.
20. Cunha M, et al. *Effects of a cognitive modulator in the theta and alpha asymmetry during a typewriting task*. Arq Neuropsiquiatr 2009; 67(2-A):214-218.
21. Rickels K, Lucki I, Schweizer E, Garcia-Espana F, Case WG. *Psychomotor performance of long-term benzodiazepine users before, during, and after benzodiazepine discontinuation*. J Clin Psychopharmacol. 1999; 19(2):107–113.
22. Kapczinski F, Amaral OB, Madruga M, Quevedo J, Busnello JV, de Lima MS. *Use and misuse of benzodiazepines in Brazil: a review*. Subst Use Misuse. 2001; 36(8):1053-1069.
23. Bastos VH, et al. *Medidas eletrencefalográficas durante a aprendizagem de tarefa motora sob efeito do bromazepam*. Arq. Neuro Psiquiatr. 2005; 63(2-B):443-451.
24. Brickenkamp R. *d2: Test de atención – Manual (adapt. Nicolás Seisdedos Cubero; 2^a ed., Revisada y Ampliada)*. Madrid: TEA Ediciones, 2004.

25. Jasper H. *The ten-twenty electrode system of the international federation. EEG and Clinical Neurophysiology*. 1958; 10:371-375.
26. Vandoolaeghe E, van Hunsel F, Nuyten D, Maes M. *Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude*. *J Affect Disord*. 1998; 48:105-13.
27. Martin FH & Garfield J. *Combined effects of alcohol and caffeine on the late components of the event-related potential and on reaction time*. *Biol Psychol*. 2006; 71:63-73.
28. Repantis D, et al. *Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review*. *Pharmacological Research*. 2010; 62(3):187-206.
29. Fridman S, Bezerra R, Cagy M, Basile L, Piedade RA, Ribeiro P. *The effects of bromazepam on contingent negative variation and reaction time in a visuomotor task*. *Rev Neurol*. 2006; 43(7):398-402.
30. Polich J. *P300 in clinical applications*. In: *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, edited by E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva. Baltimore: Urban and Schwarzenberg. 1999; 1073–1091.
31. Clark VP, Fannon S Lai S, Benson R, Bauer L. *Responses to Rare Visual Target and Distractor Stimuli Using Event-Related fMRI*. *J Neurophysiol*. 2000; 83:3133-3139.
32. Albert J, López-Martín S, Hinojosa JA, Carretié L. *Spatiotemporal characterization of response inhibition*. *NeuroImage*. 2013; 76:272–281.
33. Müller V & Anokhin AP. *Neural synchrony during response production and inhibition*. *PLoS One*. 2012; 7(6): e38931.

34. Veiga H et al. *Visual event-related potential (P300): a normative study*. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2004; 62(3): 575-581.
35. Li L, Gratton C, Yao D, Knight RT. *Role of frontal and parietal cortices in the control of bottom-up and top-down attention in humans*. Brain Research. 2010; 1344:173–184.
36. Bland BH & Oddie SD. *Theta band oscillation and synchrony in the hippocampal formation and associated structures: the case for its role in sensorimotor integration*, Behav. Brain Res. 2001; 127:119–136.
37. Sessle BJ, Yao D, Nishiura H, Yoshino K, Lee JC, Martin RE, Murray GM. *Properties and plasticity of the primate somatosensory and motor cortex related to orofacial sensorimotor function*, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2005; 32:109–114.
38. O'ken BS. *Endogenous Event-Related Potentials*. Edit by, Chiappa KH. Evoked Potentials in Clinical Medicine New York: Raven Press. 1990; 563-584.
39. Ravden D & Polich J. *Habituation of P300 from visual stimuli*. Int. J. Psychophysiol. 1998; 30:359–365.
40. Montenegro M et al. *Neuromodulatory effects of caffeine and bromazepam on visual event-related potential (P300): a comparative study*. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2005; 63(2):410-415.
41. Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W, Altenmüller. *Effects of the anticonvulsivant benzodiazepine clonazepam on event-related brain potentials in humans*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1999; 78:142-149.
42. Pompéia S, Manzano GM, Galduróz JCF, Tufik S, Bueno OFA. *Lorazepam induces an atypical dissociation of visual and auditory event-related potentials*. J Psychopharmacol 2003; 17:31-40.

43. Puga F et al. *The effects of bromazepam on the early stage of visual information processing (P100)*. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2007; 65(4):955-959.

4.2 - ARTIGO II: Gamma band oscillations under influence of modafinil and bromazepam during visual oddball task: A qEEG coherence study.

Eur Neuropsychopharmacol. 2016 May 23. [Epub ahead of print]

Gamma band oscillations under influence of Modafinil and Bromazepam during visual *oddball* task: A qEEG coherence study.

Novaes AL^{a,f}, Adolfo WB^{a,f}, Bittencourt J^{a,b,f,i}, Gongora M^c, Basile LF^{g,h}, Budde H^j, Teixeira S^e, Cagy M^d, Ribeiro P^{a,b,c}, Velasques B^{a,b,c,f}.

^aBrain Mapping and Sensory Motor Integration, Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro RJ, Brazil.

^bInstitute of Applied Neuroscience (IAN), Rio de Janeiro RJ, Brazil.

^cSchool of Physical Education of the Federal University of Rio de Janeiro (EEFD/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil.

^dBiomedical Engineering Program, COPPE, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

^eBrain Mapping and Functionality Laboratory, Federal University of Piauí, Piauí, Brazil.

^fNeurophysiology and Neuropsychology of Attention, Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro RJ, Brazil.

^gLaboratory of Psychophysiology, Faculdade da Saúde, UMEESP, São Paulo, Brazil.

^hDivision of Neurosurgery, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

ⁱVeiga de Almeida University, Rio de Janeiro, Brazil.

^jMedical School Hamburg, Faculty of Human Sciences, Hamburg, Germany.

ABSTRACT

The execution of the *oddball* paradigm, associated to psycho tropics, can change the electro cortical activity. The aim of this is study is to analyze the electrophysiological changes of the gamma coherence, after the ingestion of Modafinil and Bromazepam, in healthy subjects exposed to a sensory motor task. The subjects where submitted to three experimental conditions: placebo (PL), Modafinil (200mg) and Bromazepam (6mg). In order to analyze the changes produced in the cortical area, the electroencephalographic data were recorded before, during and after the execution of the task. In the statistical analysis it was used a *three-way* ANOVA and a *post hoc* Scheffé test to verify changes in the gamma coherence during the interaction of the factors Group (Control, Bromazepam and Modafinil), Condition (Pre and Post drug) and Moment (Pre and Post stimulus) in the following pairs of electrodes: F7/F3, Fp1/F3, F3/Fz, F3/P3, F7/P3, P3/Pz, F4/F8, Fp2/F4, Fz/F4, F4/P4, F8/P4, Pz/P4, Fp1/Fp2. The result showed a main effect for Moment only in F3/Fz and, main effect for Group in Fp1/F3, F7/P3, F4/F8, F4/P4. There was not statistically significant difference for Condition. These results suggest that the drugs and the task caused changes of the gamma coherence in frontal and frontoparietal areas. Besides that, only the area represented by the F4/F8 pair was capable of differentiating the drugs. Due to a lack of data and a great variability in the results, more studies referent to this topic are needed.

Keywords: Modafinil; Bromazepam; *Oddball* Paradigm; Gamma Coherence; qEEG.

INTRODUCTION

Psychotropic drugs, as Bromazepam or Modafinil, change the electro cortical activity (Bastos *et al.*, 2005; Puga *et al.*, 2005; Rasetti *et al.*, 2010; Schmaal *et al.*, 2013). The Modafinil is a stimulator drug capable of modulating the cerebral operation and communication, causing a better performance of cognitive functions, including healthy subjects (Schmaal *et al.*, 2013; Lin, Hou & Jouvet, 1996; Scammell, Estabrooke & McCarthy, 2000; Minzenberg & Carter, 2008; Rasetti *et al.*, 2010). On the other hand, the Bromazepam is therapeutically used to produce sedation, to induce sleep, to decrease the anxiety and muscular spasms and prevent convulsions (Katzung, 1995; Puga *et al.*, 2005). The subjects submitted to the use of Bromazepam may suffer a prejudice in the selection of perceptual motor responses (Cunha *et al.*, 2006; Salles *et al.*, 2006; Cunha *et al.*, 2009). Moreover, the drug demonstrates side effects in tasks involving decision-making (Rickels *et al.*, 1999; Kapczinski *et al.*, 2001; Bastos *et al.*, 2005).

The inhibition of irrelevant stimulus and the decision-making are tasks realized frequently in our day to day. These tasks can be reproduced by experimental paradigms as *oddball* and modulated by drugs that act on the central nervous system, beside that, these associated processes are capable of initiating changes in cortex cerebral activity (Albert *et al.*, 2013; Wilson *et al.*, 2012; Saletu *et al.*, 2009). Among the instruments used to register these modifications, the quantitative electroencephalography (qEEG) stands out. One of the specific measures of qEEG is the coherence (Szurhaj *et al.*, 2005) that permits to verify how many different cortical areas can operate coupled, what is an essential function for the processing of sensory motor integration (Sauseng&Klimesch, 2008; Minc *et al.*, 2010). The gamma frequency band (30 –100Hz) is also involved with aspects related to this process

(Kim & Kim, 2006; Jensen, Kaiser & Lachaux, 2007; Minc *et al.*, 2010). For this reason it has been widely explored in animal and human models in order to understand its role (Kaiser & Lutzenberger, 2003; Supp *et al.*, 2007).

In current literature, it is observed a lack of studies analyzing changes caused on electro cortical activity, in special in gamma coherence, when the subjects realize ingestion of neuromodulator drugs. Therefore, this study aims to observe the influences of Bromazepam (6mg) and Modafinil (200mg) on the gamma coherence behavior during the execution of a task based on the *oddball* paradigm. Our hypothesis is that changes in gamma coherence will happen, during the execution of the task, when the subjects are under the effect of neuromodulators. We believe that the Modafinil's ingestion will improve the execution of the task and, consequently, a greater coupling between cortical areas will be observed, the opposite is expected after the Bromazepam's ingestion.

MATERIALS AND METHODS

Sample

The sample was composed of 14 healthy individuals, been ten women and four men, with a mean age of 29.78 SD: $\pm 6,89$. All the individuals were right-handed, in agreement with the Edinburgh inventory and with higher education (Oldfield, 1971). This study was conducted with healthy participants in order to homogenize the sample and avoid possible biases such as changes in the cortical dynamics, due to various diseases or continued use of drugs. Thus, all the subjects showed no physical or mental health impairment, including any kind of cognitive impairment, and did not use any psychotropic or psychoactive substance. In order to accomplish this,

an assessment was carried out through a detailed questionnaire to identify and exclude from the experiment any subject that could contaminate future results. The questionnaire also aimed to identify possible biological determinants that could influence EEG activity, such as: food, sleep, physical activity, blood pressure and heart rate. Therefore, all the subjects signed a free and informed consent form, where the experimental conditions were described in detail. In addition, the study was approved by the Ethics Committee of the Institute of Psychiatry at Federal University of Rio de Janeiro.

Experimental Procedure

The subjects performed the task in a sound and light attenuated room, to minimize sensory interference. The experimental was randomized and double-blind designed on three different days with an interval of at least one week, in each day the subject ingested one substance: i.e., 1 gelatin capsule with 500 mg of starch (placebo), 1 gelatin capsule with 6 mg of Bromazepam, and 1 gelatin capsule with 200 mg Modafinil. It is important to clarify that the researcher acquired and paid for the drug in a specialized drugstore and the capsules which were not used in the experiment were incinerated. Thus, in each experimental day, participants were submitted to an electroencephalography acquisition at rest, executed the Oddball Paradigm task and after that, another EEG at rest was recorded. Then, the participants ingested a capsule of placebo, 6 mg Bromazepam or 200 mg Modafinil and, two hours later from ingestion, the same previous steps were repeated.

The *oddball* paradigm consists of two stimuli presented randomly, with one occurring relatively infrequently. The subjects were asked to discriminate target

(infrequent) from non-target or standard stimuli (frequent). In the present experiment, target stimuli were represented by a square and non-target stimuli by a circle. The subjects were instructed to respond as quickly as possible to the target stimulus by pressing a button in a joystick (Model Quick Shot- Crystal CS4281). Each stimulus lasted 2.5 seconds, being this the same interval time between stimuli, with the turned off screen. The visual stimulus was presented on the monitor by the event-related potential (ERP) acquisition software, developed in Delphi 5.0 (Inprise Co.). Each subject was submitted to 10 target stimuli. The square was presented 10 times in a single block. The task was composed by five blocks. In each block there were 95% of probability of 1 to 4 non-target stimuli preceding a target stimulus and 5% having between 5 and 7 non-target before 1 target. Approximately 2,375 non-target stimuli were expected before 1 target. The duration of each stimulus was 2.5 seconds, the same time interval with the turned off screen between the stimuli.

Data acquisition

The capture of the EEG signal was performed using the 20-channel Braintech-3000 EEG system (EMSA-Medical Instruments, Brazil) in conjunction with the ERP Acquisition program, described on the previous section. Its configuration uses 60 Hz Notch digital filtering between 0.3 Hz (high-pass) and 25 Hz (low-pass) (order Butterworth 2).

Twenty-one electrodes were mounted on a Lycra cap (EletroCap Inc., Fairfax, VA) over the frontal, temporal, parietal and occipital areas of the scalp, according to the 10/20 system protocol¹⁴ and two electrodes were positioned on earlobes with the reference function (bi-auricular) for a 20 monopolar derivation assembly (Fpz

electrode used as ground). Several cap sizes were placed and adjusted individually for each participant, following the circumference and proportion of individual anatomy. The signal for each EEG derivation results from the electric potential difference between each electrode and the preset reference (earlobes). First, the impedance levels of each electrode were observed, and were maintained below 10 kΩ. The ocular electric activity was estimated by placing two 9 mm-diameter electrodes mounted in bipolar form. The electrodes were placed respectively above and below the right eye socket to record vertical eye movements and on the external corner to register the same horizontal eye movements. Visual artifacts were inspected and rejected with data visualization program using Matlab 5.3® (The Mathworks, Inc.).

Data Analysis and Processing

The EEG signals collected during the experiment were processed through routines developed by the Brain Mapping Laboratory of Sensory-Motor Integration at the Psychiatric Institute of the Federal University of Rio de Janeiro in a Matlab 5.3® environment. The power in gamma band was estimated using trapezoidal integration of the Power Spectral Density (PSD) between 30 and 100Hz. The PSD estimation was achieved using the Bartlett Periodogram applied throughout 50 epochs per subject synchronized by the target stimuli with 1-s length each one. The EEG was digitalized at 200 samples per second. 5 x 10 epochs per subject. Each epoch has 1 second of duration and is synchronized with the onset of the stimulus.

Statistical Analysis

To check possible electrophysiological changes in cortex, resulting of the use of the drugs Bromazepam and Modafinil, during the *oddball* paradigm execution, the gamma coherence was analyzed in the following pairs of electrodes: F7/F3, Fp1/F3, F3/Fz, F3/P3, F7/P3, P3/Pz, F4/F8, Fp2/F4, Fz/F4, F4/P4, F8/P4, Pz/P4, Fp1/Fp2.

To this end, we realized a *three-way* ANOVA to investigate the gamma coherence between the factors: Group (Control, Modafinil and Bromazepam), Condition (pre and post drug) and Moment (pre and post stimulus). The *post hoc Scheffé* was used to analyze the difference between the different groups. In addition, a simple ANOVA (*one-way*) was realized to attest that there was no statistically significant difference between the groups in the condition of pre administration of the drug.

RESULTS

A three-way ANOVA verified a main effect for group when analyzed the following pairs of electrodes: Fp1/F3 ($p < 0,002$; $F = 6,607$) (Fig. 1); F7/P3 ($p < 0,007$; $F = 5,124$) (Fig. 2); F4/F8 ($p < 0,002$; $F = 6,419$) (Fig. 3); F4/P4 ($p < 0,006$; $F = 5,270$) (Fig. 4). In *post hoc Scheffé* test, it was verified a significant difference in the pair of electrodes Fp1/P3 between the Control and Bromazepam groups; F7/P3 between the Control and Modafinil groups; F4/F8 between Control and Bromazepam groups and Bromazepam and Modafinil; F4/P4 between Control and Bromazepam groups and Control and Modafinil groups. There was no statistically significant difference between the groups in the condition of pre administration of the drug. A statistically

significant difference was also observed for moment when analyzed the pair of electrodes F3/Fz ($p < 0,048$; $F = 3,954$) (Fig. 5).

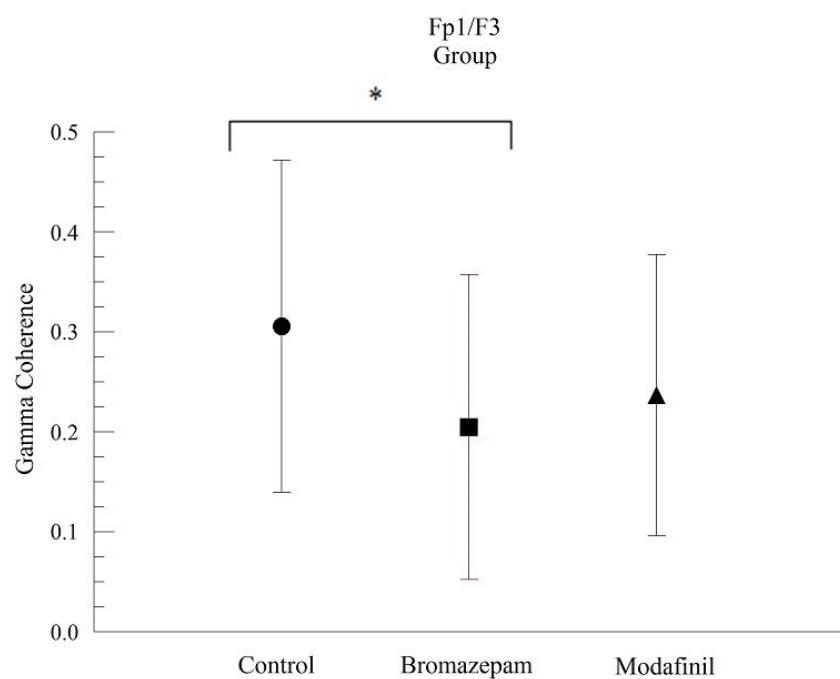


Fig 1. Mean and standard deviation of gamma coherence and left anterior frontal cortex (Fp1/F3) between control, bromazepam and modafinil groups. The statistical analysis revealed a main effect for group ($p=0.002$).

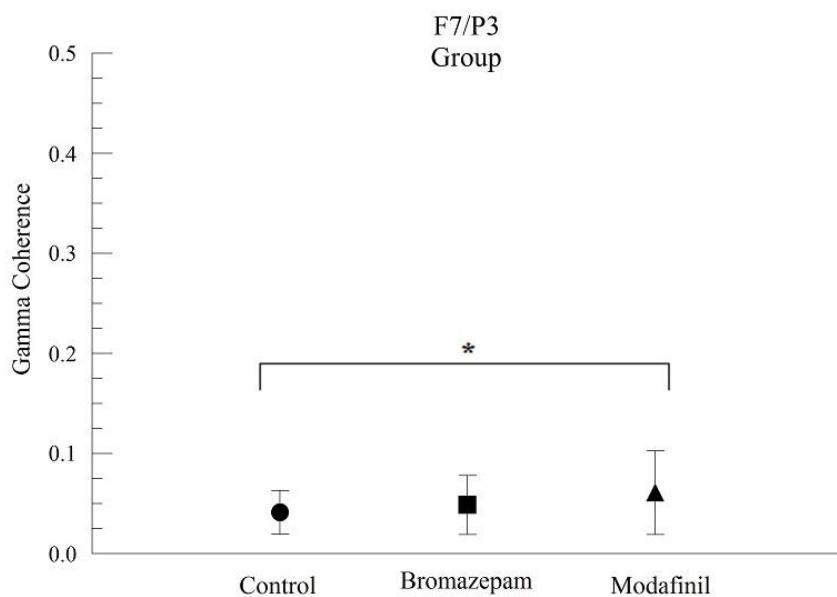


Fig 2. Mean and standard deviation of gamma coherence and left frontoparietal cortex (F7/P3) between control, bromazepam and modafinil groups. The statistical analysis revealed a main effect for group ($p=0.007$).

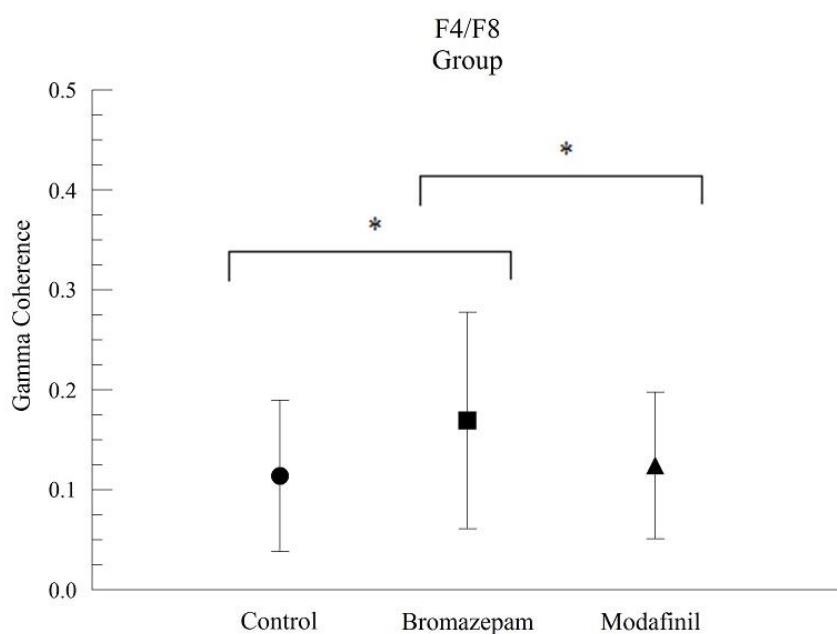


Fig 3. Mean and standard deviation of gamma coherence and right frontal cortex (F4/F8) between control, bromazepam and modafinil groups. The statistical analysis revealed a main effect for group ($p=0.002$).

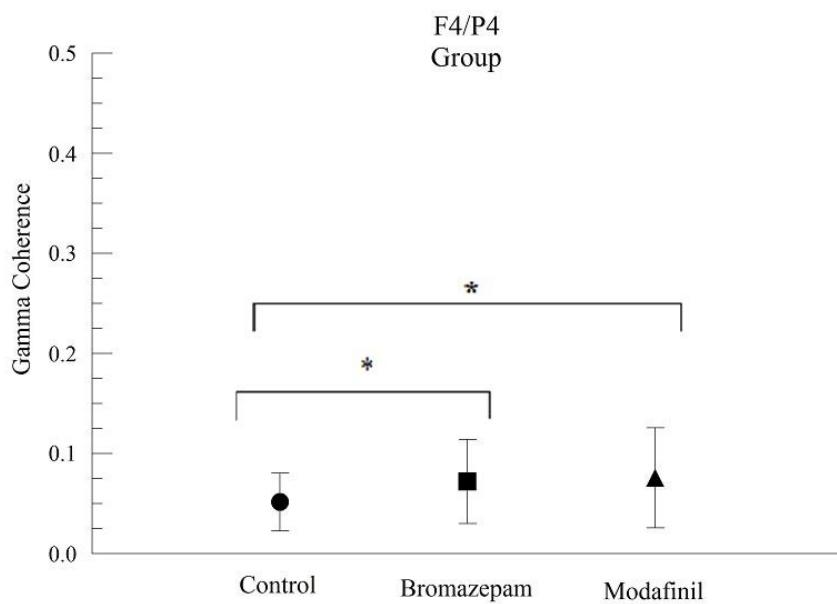


Fig 4. Mean and standard deviation of gamma coherence and right frontoparietal cortex (F4/P4) between control, bromazepam and modafinil groups. The statistical analysis revealed a main effect for group ($p=0.006$).

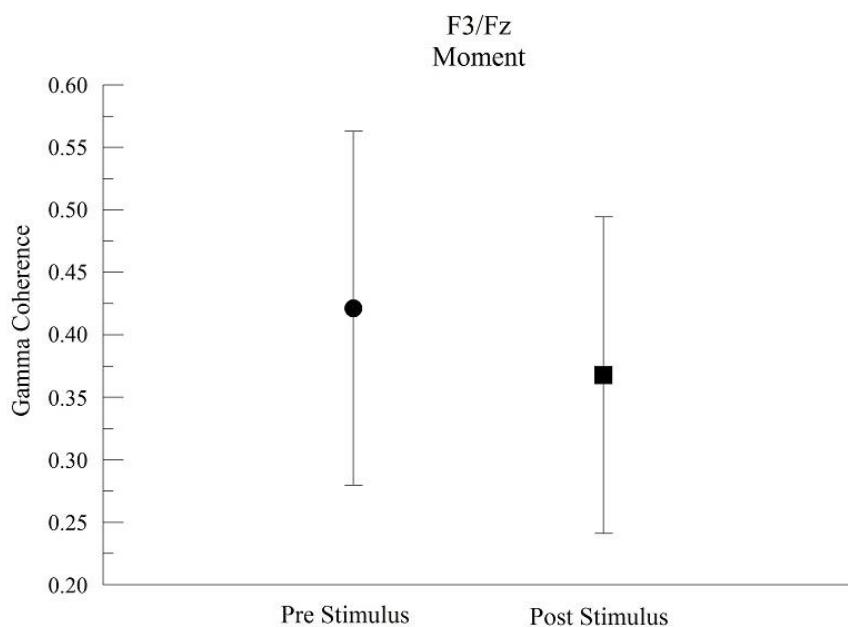


Fig 5. Mean and standard deviation of gamma coherence and left frontal cortex (F3/Fz) at pre and post-moments. The statistical analysis revealed a main effect for moment ($p= 0.048$).

DISCUSSION

This study investigated changes in gamma coherence caused by the ingestion of the drugs Modafinil and Bromazepam, during the execution of the *oddball* paradigm. Our study has as hypothesis that the execution of this paradigm with the ingestion of neuromodulator drugs is capable of modifying the coupling and the communication in gamma between the frontal areas (F3/Fz, Fp1/F3 e F4/F8) and frontoparietal areas (F7/P3 e F4/P4). Our results showed a main effect for moment in the pair of electrodes F3/Fz, been observed a decrease of the gamma coherence after the stimulus presentation. The main effect to this combination suggests that only this area of left frontal cortex suffered influence of the task.

This result referent to the left frontal area is associated with the process of spatial-temporal integration, which exist a relation between the complexity of the task, the sensorial motor conflict and the performance (Serrien & Spapé, 2009). Therefore, the pre execution moment of the task looks more complex and requires a greater motor cognitive activity when compared to the post. Thus, as discussed in the study of Bittencourt *et al.* (2012), a task composed of a random and unexpected presentation of stimuli, requires a greater coupling at the pre task moment, in order to keep the high level of alert and, consequently, decreasing the coupling at the post task moment.

In this way, the tasks' characteristics require a greater communication between the left frontal area and the medial frontal area during the action, as the same are related to processes of planning and selection of motor response in subject's preparation to identify the unexpected stimulus (Velasques *et al.*, 2007; Teixeira *et al.*, 2010).

A similar behavior to the verified in this research was observed in a recent study based on the *typewriting task paradigm*. The authors observed a similar result after that the subjects ingested a dose of Bromazepam (6mg) and executed a sensorial motor task. In this research, the pairs of electrodes C3/Cz, C3/C4 and C4/Cz were analyzed and it was observed an increase of the gamma coherence in the moment of the achievement of the task, when compared with the post execution moment (Minc *et al.*, 2010). In the study of Teixeira *et al.* (2010), we can evidence differences in frontal and central areas' behavior during the execution of the *ball drop* paradigm. There was an increase of the gamma coherence in the pair of electrodes F3/F4 in the moment before the ball drop, and in the pair of electrodes C3/C4, in the moment after the ball drop. This result suggests that the attention, the planning, the somatosensory integration and the visual information contribute to the motor preparation, the perception and the execution of the movement.

A main effect for group was observed in the combinations (Fp1/F3 and F4/F8, F7/P3 and F4/P4), demonstrating that the gamma coherence in these areas suffers influence of the neuromodulators. The Modafinil influenced the gamma coherence in the frontoparietal areas (F4/P4 and F7/P3), been verified a decrease of the coherence on the right hemisphere e an increase of the coherence on the left hemisphere. In the analysis of the right frontal cortex (*i.e.*, pair of electrodes F4/F8) we observed a decrease of the coherence produced by the Modafinil. The Bromazepam increased the coupling of the different areas that represented the right hemisphere (F4/P4 and F4/F8) and decreased the coherence in the areas that represented the left hemisphere (Fp1/F3). Besides that, the cortical area represented by the electrodes F4/F8 was the only one capable of differentiating the drugs (*i.e.*, Modafinil x Bromazepam). The other areas were just capable of differentiating the

drugs of the control group (*i.e.*, Bromazepam X Control; Modafinil X Control). The results corroborate partially the hypothesis, the drugs changed the coupling between the cortical areas, but, we didn't find an increase of the gamma coherence after the ingestion of the Modafinil or a decrease of the coherence after the use of the Bromazepam for all of the pairs of electrodes investigated.

The behavioral analysis (*i.e.*, time of reaction) of the data was published in a previous study (Novaes *et al.*, 2015). In these data it was observed a statistically significant difference between the groups, demonstrating a greater time of reaction for the Control group when compared to the Modafinil group, and a greater time of reaction for the Bromazepam group when compared to the Modafinil group. It was not verified significant difference between the groups Control and Bromazepam.

The coherence was the present study's measure of choice because it represents the connection between different areas of the cortex (Serrien *et al.*, 2004). Thus, its increase represents the simultaneous activation of two areas of the brain for the execution of a particular combined task or not, by the use of neuromodulator drugs (Silva *et al.*, 2006). However, when observing the actual literature, it is possible to identify different results in many studies that investigate the Bromazepam's influence on cortical activities of subjects submitted to sensory motor tasks (Fridman *et al.*, 2009; Araújo *et al.*, 2011; Gongora *et al.*, 2015; Fortunato *et al.*, 2015). Researches show that Bromazepam could help the cognitive and motor performance (Kapczinski *et al.*, 2001; Cunha *et al.*, 2006). However, other studies claim that this drug can prejudice the physical motor capacity, mainly in tasks involving decision making (Bastos *et al.*, 2005; Cunha *et al.*, 2008). In contrast, a lack of research is identified when it seeks to analyze the effects of Modafinil in these circumstances. Nevertheless, few studies that investigate the influence of this neuromodulator refer

better psychomotor performance after the ingestion of a single dose of the same (Scammell *et al.*, 2000; Novaes *et al.*, 2015).

In the analysis of the pairs of electrodes F7/P3 and F4/P4 a statistically significant difference between the control and Modafinil groups was observed. The Modafinil is considered a cognitive facilitator, capable of modulating the cerebral operation and communication, mainly in high frequencies, as in the gamma band (Minzenberg & Carter, 2008; Garcia-Rill *et al.*, 2013; Schmaal *et al.*, 2013). In our study, the Modafinil showed that it was capable of optimizing the activity of the left hemisphere (F7/P3), it is believed that this process has relation with the function of this area, since it can be considered responsible for processing detailed information (Serrien, Ivry, Swinnen, 2006; Serrien & Spapé, 2009; Aprigio *et al.*, 2015).

The frontoparietal area to the left, represented by the pair of electrodes F7/P3, has a greater participation in the process of sensory motor integration, directly influencing the decision making (Coull *et al.* 1996). The decision making involves the whole process that occurs from the capacity to direct the attention to a stimulus, through the identification, to the selection and programming of a motor response (Shipp, 2004; Fan *et al.*, 2005; Watkins *et al.*, 2007; Cheyne *et al.*, 2012). Corroborating with our result, the study of Schmaal *et al.* (2014) demonstrate that the Modafinil can improve the impulsive decision making in patients with Alcohol Dependence (AD), this finding was associated to an increased recruitment of frontoparietal areas and reduction of the activation of the ventromedial prefrontal cortex. The research was realized through functional magnetic resonance and aimed to investigate the Modafinil's effect in neural substrates of the impulsive decision making in patients with AD and healthy subjects. From this finding it is suggested that the Modafinil was capable of increase the coupling of this cortical area.

In contrast, the right hemisphere (F4/P4) showed a decrease of the gamma coherence with the use of Modafinil when compared to the use of placebo, that is, we identified a minor coupling in gamma between the frontal and frontoparietal areas in right hemisphere when healthy individuals were under effect of Modafinil. Although we expect an increase of the gamma coherence, this result let us propose that the decrease of the communication of this cortical area can be associated to the specificity of the task. In particular, the gamma band has been associated with the conscience of the attention's perception and is essential in information processing (Engel *et al.*, 1992; Singer, 1993). Therefore, the decrease of the gamma coherence in F4/P4 suggests a regulation of the inhibitory mechanism, decreasing the interference in the information processing and causing a cognitive improvement (Velasques *et al.*, 2013). Then, this result can translate the occurrence of a mechanism of neural efficiency influenced by the psychostimulant, which is considered a cognitive facilitator (Coull *et al.*, 1996; Babiloni *et al.*, 2010; Linszen *et al.*, 2014). This mechanism would cause a decrease of the cortical activity that translates a reduced cognitive effort. The cortex becomes selective, recruiting only necessary areas to the task execution, adopting economics strategies. Some searches indicate that, the higher the spatial ability, better working memory and higher IQ, the lower the frontopareital activation (Haier & Siegel Jr, 1992; Rypma, Berger & D'Esposito, 2002; Ruff *et al.*, 2003; Haier *et al.*, 2004; Rypma *et al.*, 2005).

A statistically significant difference was also observed when compared the control group with the Bromazepam group in the pairs of electrodes F4/F8, F4/P4 and Fp1/F3. As we have seen previously, there is not a consensus about the effect of Bromazepam, some authors affirm that subjects submitted to the use of Bromazepam can suffer prejudice in the process of sensory motor integration and

making decision (Bastos *et al.*, 2005; Cunha *et al.*, 2009) and others, verify these processes been facilitated (Kapczinski *et al.*, 2001; Cunha *et al.*, 2006). Besides that, our study demonstrated an opposite result to the identified after the ingestion of Modafinil. The Bromazepam was capable of increase the gamma coherence in the right hemisphere (F4/F8 and F4/P4) and decrease the cortical coupling in the left hemisphere (Fp1/F3).

To comprehend the effects of Bromazepam and correlate with the results, it is important to elucidate the characteristics effects of gamma band under influence of benzodiazepines. The GABAergic origin of gamma band coupled to the sensory motor processing and conscious perception, are relevant for the knowledge of the ability of this kind of drugs to generate sensorial, motor and cognitive effects (Bartos *et al.*, 2007; Mandema *et al.*, 1992; Muthukumaraswamy *et al.*, 2009, Engel & Singer, 2001; Fell & Axmacher, 2011; Paik and Glaser, 2010; Ribary, 2005; Sauve, 1999). The gamma band can be relevant for the modulation of the cerebral connectivity by a GABA drug, as Bromazepam (Muthukumaraswamy *et al.*, 2009; Minc *et al.*, 2010). The GABAergic neurons tend to synchronize the gamma band between large populations of neurons all over the brain (Faulkner *et al.*, 1998, Fingelkarts *et al.*, 2004). Besides that, the synchrony can be understood as an efficient and accurate way to control the information processing, through the strengthening of the dynamic and local communication inside the networks, serving as a facilitator (Fries, 2005).

The literature points out that the right cerebral hemisphere, represented in our analysis by the pairs F4/F8 and F4/P4, uses the attention and the sensorial feedback to create spatial references (Serrien & Spapé, 2009), strategies also needed for the task resolution presented by the *oddball* paradigm. Besides that, it is seen that the Bromazepam is able to assist in sensory needs, contributing and facilitating the

greater coupling of this region in controlling anxiety of the subjects (Coull *et al.*, 1996; Spreng & Schacter, 2011; Niendam *et al.*, 2012; Spreng *et al.*, 2013). In particular, the study of Licata *et al.* (2013) corroborates the results found in the analysis of the electrodes pairs. In this study, the authors verified cortical changes, through the functional magnetic resonance, caused by the use of the anxiolytic zolpidem, a similar drug to Bromazepam. As a result, an increase of connectivity only in the frontoparietal network to the right, demonstrating that the drug showed different effects between the left and right frontoparietal networks causing an increased connectivity only in the right hemisphere.

But, the result in Fp1/F3 was divergent in relation to Bromazepam, producing a decrease of the gamma coherence in the premotor cortex region to the left. Despite the strong relation between a GABAergic drug (i.e., Bromazepam) and increased cerebral connectivity, our result for the left hemisphere corroborated the studies reporting prejudice in psychomotor capacity (Cunha *et al.*, 2006; Salles *et al.*, 2006; Cunha *et al.*, 2009). The region discussed at the time, represented by the Fp1/F3 electrodes, is related with the 10 and 8 Brodmann areas, respectively (Trans Cranial Technologies, 2012). Therefore, it is suggested that the decrease of the gamma coherence in left premotor cortex is related to a deficiency in initial stages of sensory motor integration process, compromising the planning and motor control, and working memory, visuospatial and visuomotor attention (Debaere *et al.*, 2004; Portella *et al.*, 2006; Machado *et al.*, 2008).

Our results showed that the pair of electrodes F4/F8 is a sensible area to distinguish the action of neuromodulator drugs, as Bromazepam and Modafinil. There was a significant increase of the gamma coherence in the Bromazepam group when compared to the Control and Modafinil groups. This region (F4/F8) is related with the

8 and 45 Brodmann areas, respectively, that directly related with eye movement control, working memory and specific functions of language (Trans Cranial Technologies, 2012). Therefore, the GABAergic neurons, induced by Bromazepam, appear to be synchronized the gamma band in this neuron populations (Faulkner et al., 1998, Fingelkurts et al., 2004), generating more coupling in this region that would not be so recruited for the task execution, when compared to the other groups. The Modafinil Group did not change significantly the cerebral activity in comparison with the Control Group. However, there were not found researches comparing electrophysiological measures, as the gamma band, between the drugs or even a relation with some specific aspect of this region of the cortex justifying the differential found.

CONCLUSION

The study showed that the gamma band plays an important role in the coupling of cerebral areas, during the sensory motor tasks execution, and that cerebral regions and hemispheres were influenced in a different way by the neuromodulators. Moreover, the results partially corroborate the hypothesis, since the drugs changed the coupling between the cortical areas. However, we did not find an increase of the gamma coherence after the ingestion of Modafinil (200mg) or a decrease of the coherence after the use of Bromazepam (6mg) for all the pairs of electrodes investigated. Therefore, it is believed that the interaction between the hemisphere and the drug may have differentiated the results. One of the relevant finds of the research was the fact that the frontal area to the right (F4/F8) was the only responsible region for identifying significant difference between the drugs. In this

area, the results showed that the depressor drug of CNS was capable to synchronize the gamma band in this population of neurons, increasing the coupling of a region that would not be so recruited for the task execution.

By the lack of data and the variations of results referents to the theme, it is suggested new researches aiming to increase the knowledge about the gamma band behavior under the effect of neuromodulator drugs in the electric cortical activity in healthy subjects. It is needed to carry out studies using the same measure, but analyzing different cortical areas under the influence of different tasks. Besides that, it is important to check if the chronic use or change in drug dosage cause significant change in the results.

REFERENCES

1. Albert J, López-Martín S, Hinojosa JA, Carretié L. Spatiotemporal characterization of response inhibition. *NeuroImage*. 2013;76:272–281.
2. Aprigio D, Adolfo W, Bittencourt J, Gongora M, Teixeira S, Basile LF, Budde H, Cagy M, Ribeiro P, Velasques B. Alpha power oscillation in the frontal cortex under Bromazepam and Modafinil effects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(11): 918-23.
3. Araújo F, Machado S, Paes F, Cunha M, Budde H, Cagy M, Basile LF, Arias-Carrión O, Velasques B, Piedade R, Ribeiro P. The effects of bromazepam over the temporo-parietal areas during the performance of a visuomotor task: a qEEG study. *Neurosci Lett*. 2011;496(2):116-20.
4. Babiloni C, Marzano N, Infarinato F, Iacoboni M, Rizza G, Aschieri P, Cibelli G, Soricelli A, Eusebi F, Del Percio C. "Neural efficiency" of experts' brain

- during judgment of actions: a high-resolution EEG study in elite and amateur karate athletes. *Behav Brain Res.* 2010 Mar 5;207(2):466-75.
5. Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007;8:45–56.
 6. Bastos VH, Machado D, Cunha M, Portella CE, Cagy M, Furtado V, Piedade R, Ribeiro P. Electroencephalography measures in motor skill learning and effects of bromazepam, *Arq. Neuropsiquiatr.* 2005;63:443–451.
 7. Bittencourt J, Machado S, Teixeira S, Schlee G, Salles JI, Budde H, Basile LF, Nardi AE, Cagy M, Piedade R, Sack AT, Velasques B, Ribeiro P. Alpha-band power in the left frontal cortex discriminates the execution of fixed stimulus during saccadic eye movement. *Neurosci Lett.* 2012;523(2):148-53.
 8. Cheyne DO, Ferrari P, Cheyne JA. Intended actions and unexpected outcomes: automatic and controlled processing in a rapid motor task. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2012;6:237.
 9. Coull JT, Frith CD, Frackowiak RS, Grasby PM. A fronto-parietal network for rapid visual informationprocessing: a PET study of sustained attention and workingmemory. *Neuropsychologia.* 1996;34:1085–1095.
 10. Cunha M, Machado D, Bastos VH, Ferreira C, Cagy M, Basile L, Piedade R, Ribeiro P. Neuromodulatory effect of bromazepam on motor learning: an electroencephalographicapproach, *Neurosci. Lett.* 2006;407:166–170.
 11. Cunha M, Portela C, Bastos VH, Machado D, Machado S, Velasques B, Budde H, Cagy M, Basile L, Piedade R, Ribeiro P. Responsiveness of sensorimotor córtex during pharmacological intervention with bromazepam, *Neurosci. Lett.* 2008;448:33–36.

12. Cunha M, Machado S, Miana LC, Machado D, Bastos VH, Velasques B, Cagy M, Basile LF, Piedade R, Ribeiro P. Effects of a cognitive modulator in the theta and alpha asymmetry during a typewriting task. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(2-A):214-218.
13. Debaere F, Wenderoth N, Sunaert S, Van Hecke P, Swinnen SP. Changes in brain activation during the acquisition of a new bimanual coordination task. *Neuropsychologia.* 2004;42:855–867.
14. Engel AK, Konig P, Kreiter AK, Schillen TB, Singer W. Temporal coding in the visual cortex: new vistas on integration in the nervous system. *Trends Neuroscience.* 1992;15:218–226.
15. Engel AK, Singer W. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci.* 2001;1;5(1):16-25.
16. Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional networks. *NeuroImage.* 2005;26(2):471–9.
17. Faulkner HJ, Traub RD, Whittington MA. Disruption of synchronous gamma oscillations in the rat hippocampal slice: a common mechanism of anaesthetic drug action. *Br. J. Pharmacol.* 1998;125:483–492.
18. Fell J, Axmacher N. The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(2):105-18.
19. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Kivisaari R, Pekkonen E, Ilmoniemi RJ, Kähkönen S. Enhancement of GABA-related signaling is associated with increase of functional connectivity in human cortex. *Hum. Brain Mapp.* 2004;22:27–39.
20. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn. Sci.* 2005;9:474–480.

21. Fortunato S, Tanaka GK, Araújo F, Bittencourt J, Aprigio D, Gongora M, Teixeira S, Pompeu FA, Cagy M, Basile LF, Ribeiro P, Velasques B. The effects of bromazepam over the central and frontal areas during a motor task: an EEG study. *Arq Neuropsiquiatr.* 20015;73(4):321-9.
22. Fridman S, Machado S, Cunha M, Velasques B, Pompeu F, Budde H, Cagy M, Basile LF, Piedade R, Ribeiro P. Effects of bromazepam in frontal theta activity on the performance of a sensorimotor integration task: a quantitative electroencephalography study. *Neurosci Lett.* 2009;27;451(3):181-4.
23. Garcia-Rill E, Kezunovic N, Hyde J, Simon C, Beck P, Urbano FJ. Coherence and frequency in the reticular activating system (RAS). *Sleep Med Rev.* 1023;17(3):227-38.
24. Gongora M, Peressuti 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. *Clin EEG Neurosci.* 2015;46(4):292-8.
25. Haier RJ, Siegel Jr BV, MacLachlan A, Soderling E, Lottenberg S, Buchsbaum MS. Regional glucose metabolic changes after learning a complex visuospatial/motor task: a positron emission tomographic study. *Brain Res.* 1992;570:134–43.
26. Haier RJ, Jung RE, Yeo RA, Head K, Alkire MT. Structural brain variation and general intelligence. *Neuroimage.* 2004;23:425–33.
27. Jasper H. The ten-twenty electrode system of international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958;10:371-375.
28. Jensen O, Kaiser J, Lachaux JP. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci.* 2007;30(7):317–324.

29. Kaiser J, Lutzenberger W. Induced gamma-band activity and human brain function. *Neuroscientist*. 2003;9(6):475–484.
30. Kapczinski F, Amaral OB, Madruga M, Quevedo J, Busnello JV, de Lima MS. Use and misuse of benzodiazepines in Brazil: a review. *Subst Use Misuse*. 2001;36(8):1053-1069.
31. Katzung BG. Basic clinical pharmacology. 6.Ed. London: Prentice-Hall International; 1995.
32. Kim KH, Kim JH. Analysis of induced gamma-band activity in EEG during visual perception of Korean, English, Chinese words. *Neurosci. Lett.* 2006;403(3):216–221.
33. Licata SC, Nickerson LD, Lowen SB, Trksak GH, MacLean RR, Lukas SE. The hypnotic zolpidem increases the synchrony of BOLD signal fluctuations in widespread brain networks during a resting paradigm. *Neuroimage*. 2013;70:211–222.
34. Lin JS, Hou Y, Jouvet M. Potential brain neuronal targets for amphetamine, methylphenidate and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunochemistry in the cat. *Proc Natl Acad Sci*. 1996;93:14128.
35. Linssen AM, Sambeth A, Vuurman EF, Riedel WJ. Cognitive effects of methylphenidate in healthy volunteers: a review of single dose studies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(6):961-77.
36. Machado
37. S, Cunha M, Portella CE, Silva JG, Velasques B, Bastos VH, Budde H, Pompeu F, Basile L, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P. Integration of cortical areas during performance of a catching ball task. *NeurosciLett*. 2008;446:7–10.

38. Mandema JW, Kuck MT, Danhof M. Differences in intrinsic efficacy of benzodiazepines are reflected in their concentration-EEG effect relationship. *Br. J. Pharmacol.* 1992;105:164–170.
39. Minc D, Machado S, Bastos VH, Machado D, Cunha M, Cagy M, Budde H, Basile L, Piedade R, Ribeiro P. Gamma band oscillations under influence of bromazepam during a sensorimotor integration task: an EEG coherence study. *Neurosci Lett.* 2010;469(1):145-9.
40. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: A Review of Neurochemical Actions and Effects on Cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(7):1477–502.
41. Muthukumaraswamy SD, Edden RA, Jones DK, Swettenham JB, Singh KD. Resting GABA concentration predicts peak gamma frequency and fMRI amplitude in response to visual stimulation in humans. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(20):8356-61.
42. Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive Affective Behavioral Neuroscience.* 2012;12(2):241–268.
43. Novaes A, Bittencourt J, Adolfo WB, Gongora M, Teixeira S, Pompeu FAMS, Sandoval-Carrillo A, Pacheco JS, Basile L, Cagy M, Ribeiro P, Veslasques B, Arias-Carrion O. Effects of modafinil and bromazepam on decision-making: a P300 analysis. *J Int Arch Med.* 2015;8(51).
44. Oldfield R. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9:97-113.

45. Paik SB, Glaser DA. Synaptic plasticity controls sensory responses through frequency-dependent gamma oscillation resonance. *PLoS Comput Biol.* 2010;9(6):9.
46. Portella CE, Silva JG, BastosVH, Machado D, Cunha M, Cagy M, Basile L, Piedade R, Ribeiro P. Aprendizagem de procedimentos e efeitos ansiolíticos - Medidas eletrencefalográficas, motora e atencional. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2006;64:478-484.
47. 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). *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63(2-A):228-234.
48. Rasetti R, Mattay VS, Stankevich B, Skjei K, Blasi G, Sambataro F, Arrillaga-Romany IC, Goldberg TE, Callicott JH, Apud JA, Weinberger DR. Modulatory effects of modafinil on neural circuits regulating emotion and cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(10):2101-9.
49. Ribary U. Dynamics of thalamo-cortical network oscillations and human perception. *Prog Brain Res.* 2005;150:127-42.
50. Rickels K, Lucki I, Schweizer E, Garcia-Espana F, Case WG. Psychomotor performance of long-term benzodiazepine users before, during, and after benzodiazepine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(2):107-113.
51. Rypma B, Berger JS, D'Esposito M. The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci.* 2002;14(5):721-31.

52. Rypma B, Berger JS, Genova HM, Rebbechi D, D'Esposito M. Dissociating agerelated changes in cognitive strategy and neural efficiency using event-related fMRI. *Cortex*. 2005;41(4):582–94.
53. Ruff CC, Knauff M, Fangmeier T, Spreer J. Reasoning and working memory: common and distinct neuronal processes. *Neuropsychologia*. 2003;41(9):1241-53.
54. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Mandl M, Saletu B, Zeithofer 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). *Sleep Med*. 2009;10(8):850-8.
55. Salles JI, Bastos VH, Cunha M, Machado D, Cagy M, Furtado V, Basile LF, Piedade R, Ribeiro P. Efeitos neuromoduladores do Bromazepam quando indivíduos são expostos a uma tarefa de aprendizagem motora. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(1):112-117.
56. Sauseng P, Klimesch W. What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(5):1001-13.
57. Sauvé K. Gamma-band synchronous oscillations: recent evidence regarding their functional significance. *Conscious Cogn*. 1999;8(2):213-24. Review.
58. Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, Saper CB. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *The Journal of Neuroscience*. 2000;20(22):8620–8628.

59. Schmaal L, Goudriaan AE, Joos L, Krüse AM, Dom G, van den Brink W, Veltman DJ. Modafinil Modulates Resting-State Functional Network Connectivity and Cognitive Control in Alcohol-Dependent Patients. *Biol Psychiatry*. 2013;73(8), 789-95.
60. Schmaal L, Goudriaan AE, Joos L, Dom G, Pattij T, van den Brink W, Veltman DJ. Neural substrates of impulsive decision making modulated by modafinil in alcohol-dependent patients. *Psychol Med*. 2014;44(13):2787-98.
61. Serrien DJ, Strens LH, Cassidy MJ, Thompson AJ, Brown P. Functional significance of the ipsilateral hemisphere during movement of the affected hand after stroke. *Exp Neurol*. 2004;190:425-432.
62. Serrien DJ, Ivry RB, Swinnen SP. Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:160–166.
63. Serrien DJ, Spapé MM. Effects of task complexity and sensory conflict on goaldirected movement. *Neurosci Lett*. 2009;464:10–13.
64. Shipp S. The brain circuitry of attention. *Trends in Cognitive Sciences*. 2004;8:5.
65. Silva JG, Knackfuss IG, Portella CE, Bastos VH, Machado D, Basile L, Piedade R, Ribeiro P. Coerência espectral do eletroencefalograma em pacientes submetidos à transposição tendinosa – Estudo pré e pós-operatório. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64:473-477.
66. Singer W. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annual Review of Physiology*. 1993;55:349–374.

67. Spreng RN, Schacter DL. Default network modulation and large-scale network interactivity in healthy young and old adults. *Cereb Cortex*. 2011;22(11):2610-21.
68. Spreng RN, Sepulcre J, Turner GR, Stevens WD, Schacter DL. Intrinsic architecture underlying the relations among the default, dorsal attention, and frontoparietal control networks of the human brain. *J Cogn Neurosci*. 2013;25(1):74-86.
69. Supp GG, Schlögl A, Trujillo-Barreto N, Müller MM, Gruber T. Directed cortical information flow during human object recognition: analyzing induced EEG gamma band responses in brain's source space. *PLoS One*. 2007;2(8):e684.
70. Szurhaj W, Bourriez JL, Kahane P, Chauvel P, Mauguière F, Derambure P. Intracerebral study of gamma rhythm reactivity in the sensorimotor cortex. *Eur J Neurosci*. 2005;21(5):1223-35.
71. Teixeira S, Velasques B, Machado S, Cunha M, Domingues CA, Budde H, Anghinah R, Basile LF, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P. Gamma-band oscillations in fronto-central areas during performance of a sensorimotor integration task: a qEEG coherence study. *Neurosci Lett*. 2010;483(2):114-117.
72. Trans Cranial Technologies. Cortical Functions Reference. Wanchai, Hong Kong: Trans cranial technologies ltd. 2012.
73. Velasques B, Machado S, Portella CE, Silva JG, Basile L, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P. Electrophysiological analysis of a sensorimotor integration task. *Neurosci Lett*. 2007; 426(3):155–159.
74. Velasques B, Bittencourt J, Diniz C, Teixeira S, Basile LF, Inácio Salles J, Novis F, Angélica Silveira L, de Assis da Silva R, de Lima Teixeira A, Nardi

- AE, Akiskal HS, Cagy M, Piedade R, Cheniaux E, Kapczinski F, Ribeiro P. Changes in saccadic eye movement (SEM) and quantitative EEG parameter in bipolar patients. *J Affect Disord.* 2013;145(3):378-85.
75. Watkins S, Dalton P, Lavie N, Rees G. Brain Mechanisms Mediating Auditory Attentional Capture in Humans. *Cerebral Cortex.* 2007;17:1694-1700.
76. Wilson MJ, Harkrider AW, King KA. Effects of Complexity of Visual Distracters on Attention and Information Processing Speed Reflected in Auditory P300. *Ear & Hearing.* 2012;33:480–488.

4.3 - ARTIGO III: EEG theta/beta ratio in healthy subjects during visual oddball

task: Effects of bromazepam and modafinil.

Eur Neuropsychopharmacol. 2016. [Epub ahead of print]

EEG theta/beta ratio in healthy subjects during visual *oddball* task: Effects of bromazepam and modafinil.

Novaes AL^{a,f}, Adolfo WB^{a,f}, Bittencourt J^{a,b,f,i}, Gongora M^c, Basile LF^{g,h}, Budde H^j, Teixeira S^e, Cagy M^d, Ribeiro P^{a,b,c}, Velasques B^{a,b,c,f}.

^aBrain Mapping and Sensory Motor Integration, Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro RJ, Brazil.

^bInstitute of Applied Neuroscience (IAN), Rio de Janeiro RJ, Brazil.

^cSchool of Physical Education of the Federal University of Rio de Janeiro (EEFD/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil.

^dBiomedical Engineering Program, COPPE, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

^eBrain Mapping and Functionality Laboratory, Federal University of Piauí, Piauí, Brazil.

^fNeurophysiology and Neuropsychology of Attention, Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro RJ, Brazil.

^gLaboratory of Psychophysiology, Faculdade da Saúde, UMEESP, São Paulo, Brazil.

^hDivision of Neurosurgery, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

ⁱVeiga de Almeida University, Rio de Janeiro, Brazil.

^jMedical School Hamburg, Faculty of Human Sciences, Hamburg, Germany.

RESUMO

Substâncias depressoras e estimuladoras do sistema nervoso central (SNC) podem alterar o controle da atenção. O objetivo do estudo é analisar a relação teta/beta no córtex parietal de sujeitos saudáveis expostos a uma tarefa sensoriomotora baseada no paradigma *oddball*, sob influência de drogas neuromoduladoras. Os sujeitos foram submetidos a três condições experimentais: placebo (PL), bromazepam (6mg) e modafinil (200mg). A análise das alterações produzidas na atividade cortical foi realizada com dados eletroencefalográficos registrados antes, durante e após a execução da tarefa. Na análise estatística empregou-se um ANOVA *three-way* para identificar as modificações produzidas na relação teta/beta induzidas pelas variáveis Grupo (controle, modafinil e bromazepam), Condição (pré e pós administração da droga) e Tarefa (alvo e não alvo) nos eletrodos P3 e P4. O resultado demonstrou interações entre Grupo e Condição e, Condição e Tarefa em P3 e P4. Estes achados sugerem que houve influência dos neuromoduladores na atividade eletrocortical da área parietal. Contudo, nossos resultados demonstraram que as drogas, em dose única, parecem ser capazes de causar efeitos na relação teta/beta em sujeitos saudáveis.

Keywords: Bromazepam; Modafinil; Paradigma *Oddball*; relação teta/beta; EEGq.

INTRODUÇÃO

Substâncias depressoras e estimuladoras do sistema nervoso central (SNC) são capazes de alterar a atividade eletrocortical (Minzenberg e Carter, 2008; Cunha, 2009; Rasetti *et al.*, 2010; Gongora *et al.*, 2015). Como exemplo, podemos citar as drogas bromazepam e modafinil. O bromazepam é considerado um ansiolítico, utilizado de forma terapêutica a fim de produzir sedação (Katzung, 1995; Puga *et al.*, 2005). Alguns estudos comprovam sua eficácia no tratamento do transtorno de ansiedade, porém demonstram efeitos colaterais em tarefas que envolvam o processo de integração sensoriomotora (Rickels *et al.*, 1999; Kapczinski *et al.*, 2001; Bastos *et al.*, 2005; Cunha *et al.*, 2006; Salles *et al.*, 2006; Cunha, 2009). Já o modafinil é um psicoestimulante utilizado no tratamento de sonolência extrema, narcolepsia e apnéia obstrutiva do sono (Minzenberg & Carter, 2008; Hofmann, Mundy & Curtiss, 2015). Essa droga é capaz de modular o funcionamento e a comunicação cerebral, causando melhor desempenho das funções cognitivas (Lin, Hou, Jouvet, 1996; Scammell, Estabrooke, McCarthy *et al.*, 2000; Schmaal *et al.*, 2013). Dentre elas destaca-se a melhora da atenção (Minzenberg e Carter, 2008; Rasetti *et al.*, 2010; Hofmann, Mundy & Curtiss, 2015).

A atenção envolve a habilidade de um sujeito focar em uma tarefa principal, inibindo os demais estímulos (Estévez-González, García-Sánchez & Junqué, 1997; Kandel, Schwartz & Jessel, 2000). Ela depende do estado de alerta do indivíduo e da capacidade de utilizar seus processos mentais e neurobiológicos (Bartgis J, Thomas DG, Lefler EK, Hartung CM, 2008; Lent, 2010). Segundo Eysenck *et al.* (2007), a teoria do controle atentivo, a chave da função executiva, é determinada por um sistema composto por dois mecanismos, onde uma rede de atenção orientada

por um estímulo (Bottom-up) é regulada por uma rede estratégica de atenção (Top-down). Sendo assim, um funcionamento adequado requer um equilíbrio entre esses sistemas (Shomstein, 2012; Putman *et al.*, 2014). Algumas pesquisas fornecem fortes evidências que o córtex parietal está envolvido com esses mecanismos (Corbetta & Shulman, 2002, 2011; Behrmann *et al.*, 2004; Shomstein, 2012). Mediante essas descobertas e a escassez de pesquisas relacionadas ao tema, é importante aprofundar os estudos referentes as modificações eletrocorticais, induzidas por neuromoduladores em tarefas que envolvam o controle atentivo. Sendo assim, a eletroencefalografia quantitativa (EEGq), é um dos instrumentos utilizados para o registro dessas modificações e análise de medidas que possam auxiliar nessa investigação (Lízio *et al.*, 2011).

Muitas pesquisas identificam a relação teta/beta como um possível biomarcador no controle da atenção, porém seu verdadeiro significado funcional permanece desconhecido (Loo & Makeig, 2012; Putman *et al.*, 2014). A maioria dos estudos analisam essa relação em indivíduos com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (Monastero *et al.*, 1999; Arns, Conners & Kraemer, 2011; Ogrim, Kropotov & Hestad, 2012; Saad *et al.*, 2015), porém existe uma lacuna científica quando busca-se investigar o efeito de neuromoduladores no processo atentivo de sujeitos saudáveis. Desse modo, nosso estudo tem como objetivo analisar a relação teta/beta no córtex parietal esquerdo e direito (P3 e P4) de sujeitos saudáveis, sob influência do bromazepam (6mg) e modafinil (200mg), durante a execução de uma tarefa sensoriomotora baseada no paradigma *oddball*. Nossa hipótese é que o modafinil irá diminuir a relação teta/beta no córtex parietal, melhorando o controle da atenção e que o bromazepam causará um efeito inverso.

MATERIAIS E MÉTODOS

AMOSTRA

A amostra do estudo foi constituída de 14 sujeitos destros de ambos os sexos, sendo 10 mulheres e 4 homens, com idade variando entre 20 e 45 anos (mean= 29,78; SD= 6,89). Os participantes envolvidos no estudo eram sadios a fim de homogeneizar a amostra e evitar possíveis vieses como: alteração da dinâmica cortical e/ou eletroencefalográfica. Para alcançar esse objetivo, foi realizada uma avaliação através de um questionário detalhado para identificar e excluir do experimento qualquer sujeito que pudesse contaminar futuros resultados, já que não poderiam apresentar nenhum comprometimento físico e mental e, além disso, não fazer uso de qualquer substância psicotrópica ou psicoativa. Os sujeitos também assinaram uma declaração de consentimento livre e esclarecido, onde as condições experimentais foram descritas com detalhes. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

As coletas de dados foram supervisionadas por um médico psiquiatra e realizadas em uma sala com isolamento acústico, onde as luzes permaneceram 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 e intervalo mínimo de uma semana: 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 durante a execução do paradigma e em repouso antes da execução dos blocos de tarefa no momento pré e pós droga, durante três minutos de olhos abertos. Durante a execução da tarefa os sujeitos deveriam apertar um botão do *joystick* quando identificasse o estímulo alvo. 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 iniciar o experimento e após a ingestão da droga ou placebo. Esse teste avalia vários aspectos da atenção seletiva e da concentração. O D2, além de medir a velocidade de processamento do sujeito, permite ainda avaliar a qualidade e a relação entre a velocidade e a precisão do desempenho (Brickenkamp, 2004). Na fase inicial, o D2 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*.

AQUISIÇÃO DE DADOS ELETROENCEFALOGRÁFICOS

A captação do sinal eletroencefalográfico foi feita através do aparelho *Braintech3000* (EMSA) de 20 canais EEG em conjunto com o programa de aquisição *ERP Aquisition* 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 escâlpo 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). O sinal referente a cada derivação EEG resulta da diferença de potencial elétrico entre cada eletrodo e a referência preestabelecida (orelhas).

Primeiramente, foram verificados os níveis de impedância de cada eletrodo, que foram mantidos abaixo de 10 kΩ. 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, respectivamente, acima e abaixo da órbita do olho direito para registrar movimentos oculares verticais e no canto externo do mesmo para registrar movimentos oculares horizontais. Artefatos visuais foram inspecionados *a priori* com um programa de visualização dos dados usando o *Matlab 5.3®* (*The Mathworks, Inc.*).

ANÁLISE E PROCESSAMENTO DE DADOS

The EEG signals collected during the experiment were processed through routines developed by the Brain Mapping Laboratory of Sensory-Motor Integration at the Psychiatric Institute of the Federal University of Rio de Janeiro in a *Matlab 5.3®*

environment. Power in the bands theta and beta were estimated using trapezoidal integration of the Power Spectral Density (PSD), within the ranges 4-8 Hz and 12-32 Hz respectively. Theta/Beta Ratio resulted from the quotient between both PSD estimates. PSD estimation was achieved using the Bartlett Periodogram applied throughout 50 epochs per subject synchronized by the target stimuli with 1-s length each one. The EEG was digitalized at 200 samples per second.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Empregou-se uma ANOVA *three-way* para identificar as modificações produzidas na relação teta/beta induzidas pelas variáveis Grupo (controle, modafinil e bromazepam), Condição (pré e pós administração da droga) e Tarefa (alvo e não alvo). Para investigar as interações encontradas foram utilizados testes T. Além disso, uma ANOVA *one-way* foi realizada para atestar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na condição pré administração da droga.

RESULTADOS

Nossos resultados demonstraram interações entre Grupo X Condição ($p = 0,000$; $F = 39,641$) (Fig. 1) e Condição X Tarefa ($p < 0,016$; $F = 5,842$) (Fig. 2) no eletrodo P3 e, Grupo X Condição ($p = 0,000$; $F = 26,048$) (Fig. 3) e Condição X Tarefa ($p < 0,004$; $F = 8,140$) (Fig. 4) no eletrodo P4.

Além disso, foi realizado um *t-test pareado* para examinar as interações entre Grupo e Condição (P3 e P4) e, um *t-test independente* para analisar as interações

entre Condição e Tarefa (P3 e P4). Através da análise com *t-test pareado*, foi detectado diferença significativa no eletrodo P3 apenas no Grupo Bromazepam ($p = 0,000$) e no eletrodo P4 também apenas para o Grupo Bromazepam ($p = 0,000$). Já na análise com *t-test independente*, foi detectado diferença significativa entre as tarefas alvo e não alvo, no eletrodo P3 nas Condições Pré droga ($p = 0,000$) e Pós droga ($p = 0,000$) e, no eletrodo P4 apenas na Condição Pré Drogas ($p = 0,000$). Para finalizar, a fim de constatar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na Condição pré administração da droga, foi realizada uma ANOVA one-way nos eletrodos P3 ($p = 0,434$; $F = 0,843$) e P4 ($p = 0,722$; $F = 0,326$).

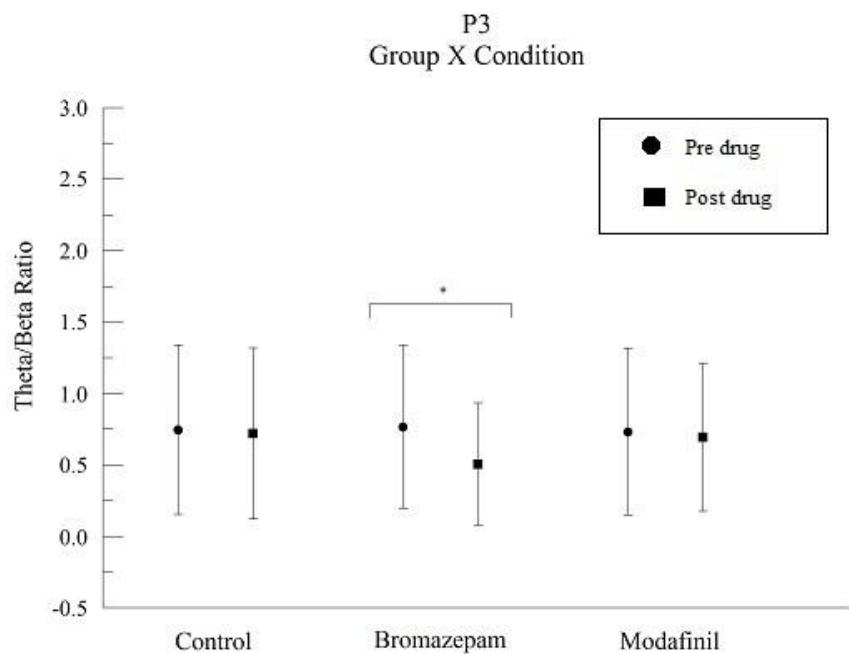


Fig. 1 Mean and standard deviation of theta/beta ratio in the left parietal cortex (P3). Interaction between Group (Control, Bromazepam and Modafinil) and Condition (Pre and Post drug) ($p = 0,000$).

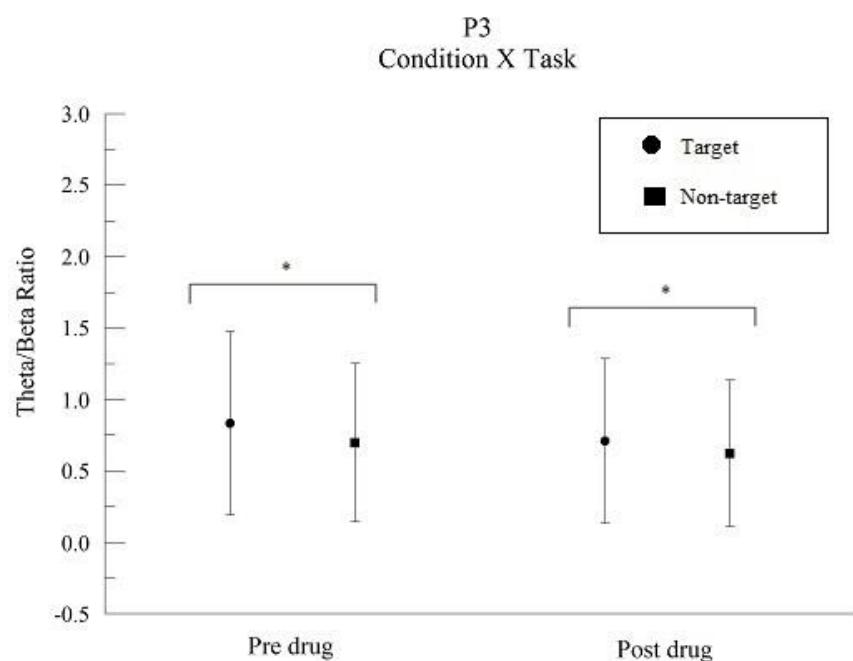


Fig. 2 Mean and standard deviation of theta/beta ratio in the left parietal cortex (P3). Interaction between Condition (Pre and Post drug) and Task (Target and Non-target) ($p < 0,016$).

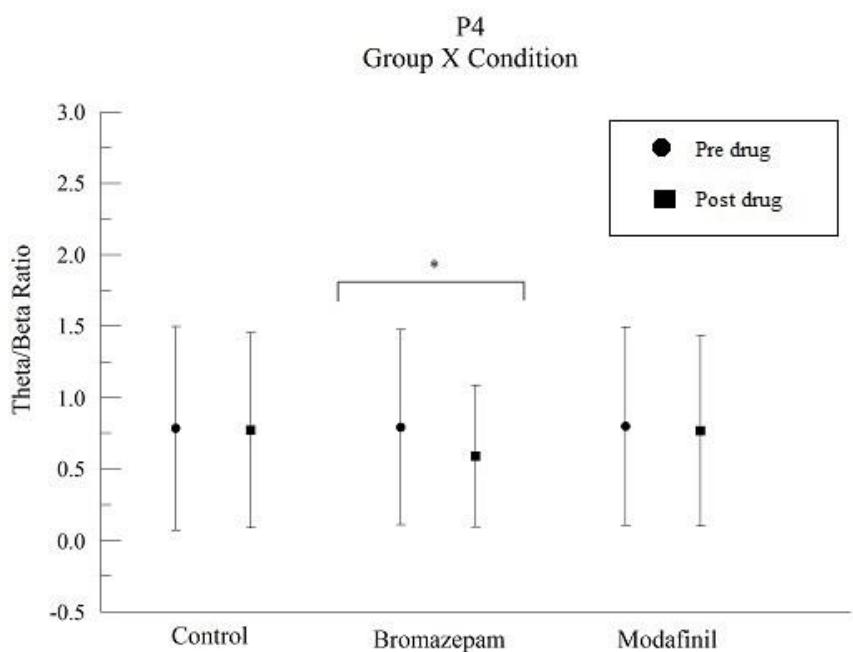


Fig. 3 Mean and standard deviation of theta/beta ratio in the right parietal cortex (P4). Interaction between Group (Control, Bromazepam and Modafinil) and Condition (Pre and Post drug) ($p = 0,000$).

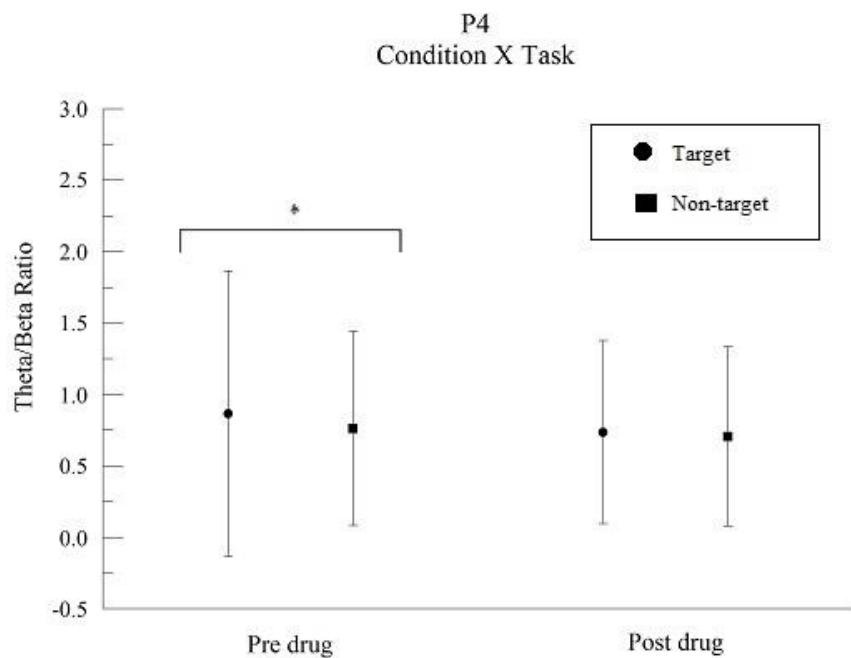


Fig. 4 Mean and standard deviation of theta/beta ratio in the right parietal cortex (P4). Interaction between Condition (Pre and Post drug) and Task (Target and Non-target) ($p < 0,004$).

DISCUSSÃO

O objetivo da pesquisa foi analisar a relação teta/beta no córtex parietal, sobre influência do bromazepam e modafinil, durante a execução de uma tarefa sensoriomotora baseada no paradigma visual *oddball*. Como hipótese do nosso estudo, acreditávamos que o modafinil iria diminuir a relação teta/beta, melhorando o controle da atenção e que o bromazepam causaria o efeito inverso durante a tarefa. Como visto anteriormente, a relação teta/beta vem sendo relacionada como um possível biomarcador no controle da atenção (Loo & Makeig, 2012). Assim, um aumento da atividade de ondas lentas, banda teta (4 - 7,5Hz) e diminuição da atividade de ondas rápidas, banda beta (≥ 14 Hz), ocasiona um aumento da proporção teta/beta levando a uma possível dificuldade no controle atentivo (Barry et al., 2003; Lansbergen et al., 2011). Nossa análise evidenciou modificações dessa

medida quando analisados os eletrodos P3 e P4. Em especial, foi observada interação entre Grupo X Condição e Condição X Tarefa nos dois eletrodos (P3 e P4). Contudo houve influência dos neuromoduladores na atividade eletrocortical. Porém, nossos resultados demonstraram que as drogas parecem ser capazes de causar efeitos distintos aos observados em indivíduos com TDAH em sujeitos saudáveis.

Grupo X Condição

Analizando os resultados dos eletrodos P3 e P4, foi verificado interação entre Grupo X Condição, onde houve diminuição da relação teta/beta no grupo Bromazepam na condição pós droga comparada com a condição pré droga. Sendo assim, o nosso resultado não sustentou a hipótese, já que uma única dose de Bromazepam (6mg) parece ter auxiliado o controle da atenção em sujeitos saudáveis, tendo em vista que uma única dose de Modafinil (200mg) não alterou a relação teta/beta quando comparado com o grupo Controle.

Corroborando com esta pesquisa, estudos anteriores também demonstraram que o efeito sedativo e ansiolítico do Bromazepam, em uma única dosagem, é capaz de melhorar as respostas comportamentais e eletroencefalográficas (Kapczinski *et al.*, 2001; Puga *et al.*, 2005). Acredita-se que a droga promove uma melhora da atenção concentrada e direciona a atividade do córtex para aspectos relevantes (Cunha *et al.*, 2006). Sendo assim, parece que o Bromazepam influenciou positivamente a relação teta/beta nas áreas parietais (P3 e P4). Por esse motivo, acredita-se que houve uma diminuição da excitação cortical, exigindo um aumento no esforço mental e consequentemente, ocasionando melhor controle da atenção, como verificado também no estudo de Howells, Stein & Russell

(2010). Esse mesmo estudo com uma amostra 46 sujeitos saudáveis, objetivou investigar a excitação cortical, através do EEGq, incluindo a razão teta/beta nas áreas frontais e parietais durante 3 tarefas que envolveram as redes anteriores a posteriores de atenção (tarefa contínua de desempenho, go/no-go e tarefa de detecção de estímulo alvo). Os resultados demonstraram que o aumento do esforço mental durante as tarefas go/no-go e de detecção de estímulo alvo foi inversamente relacionada com a razão teta/beta. Ou seja, a diminuição da excitação cortical aumentou o esforço mental do indivíduo, ocasionando diminuição da razão teta/beta na região parietal, rede responsável pelo controle da atenção sensorial orientada.

Já um estudo anterior, envolvendo indivíduos com TDAH que não estavam sob efeito de drogas, demonstrou resultado oposto, sugerindo que esses sujeitos são incapazes de aumentar os seus níveis de excitação cortical, refletindo em um aumento da razão teta/beta (Mann *et al.*, 1992). Ainda nesse contexto, alguns estudos mais recentes que analisaram indivíduos com TDAH, relataram que a relação teta/beta não é uma boa medida para investigar excitação cortical (Barry *et al.*, 2004; Barry *et al.*, 2009). Não existem estudos que abordam esses sujeitos sob efeito do Bromazepam. Porém, tratando-se de indivíduos saudáveis acredita-se que o Bromazepam interferiu na excitação cortical promovendo modificações na relação teta/beta.

Correlacionando o resultado com as áreas parietais pesquisadas no nosso estudo, é válido ressaltar que essas regiões corticais possuem relação com a integração das informações sensoriais de diferentes modalidades (manipulação de objetos, atenção e processamento visuoespacial) (Medendorp *et al.*, 2003). Em especial, o córtex parietal direito parece ter maior envolvimento com a detecção de informação sensorial e atenção espacial, enquanto o córtex parietal esquerdo é

guiado por representações internas (Serrien, Ivry, & Swinnen, 2006). Portanto, além de participarem do controle da atenção suas outras funções são dependentes da mesma. A atenção necessária para o sucesso na realização de uma tarefa requer um nível equilibrado de excitação, além da ativação dessas redes (Howells, Stein & Russell, 2010).

A excitação do SNC pode ser definida como uma alteração na capacidade de resposta fisiológica e/ou psicológica mediante estímulos internos ou externos e é influenciada pelos núcleos do sistema reticulado do tronco cerebral (Moruzzi & Magoun, 1949; Berlyne *et al.*, 1965; Pribram & McGuinness, 1977). Posner & Petersen (1990) descrevem duas redes de atenção que dependem de interações com sistemas de excitação. (1) A rede de atenção anterior que detecta alvos sensoriais e é fortemente dependente do córtex cingulado anterior; (2) A rede de atenção posterior que envolve a atenção sensorial orientanda e é dependente do funcionamento do córtex parietal posterior, colículos superiores e núcleos talâmicos pulvinar.

Em suma, podemos concluir que o córtex parietal integra informações sensoriais e possui relação com os mecanismos envolvidos no controle da atenção e que uma dose única de Bromazepam foi capaz de diminuir a relação teta/beta na região parietal, o que caracteriza uma melhora desse processo. Apesar de encontrarmos esse resultado faz-se importante lembrar que existe uma diversidade de dados na literatura que analisam a relação teta/beta. Entretanto, cabe ressaltar que não foram encontrados estudos que analisam a influência de drogas depressoras e estimuladoras do SNC nessa variável em sujeitos saudáveis.

Condição X Tarefa

Ao investigar a interação entre Condição X Tarefa em P3 e P4, observamos uma diminuição da relação teta/beta na tarefa não alvo comparada a tarefa alvo tanto na condição pré quanto na condição pós droga em P3 e, apenas na condição pré droga em P4. O paradigma *oddball*, como qualquer outra tarefa complexa, evoca as regiões cerebrais envolvidas com componentes cognitivos (Huettel, & McCarthy, 2004). De acordo com alguns autores, a detecção de um estímulos alvo (infrequente) se relaciona a ativação das regiões pré-frontal e parietal, tanto nas respostas eletrofisiológicas quanto na ressonância magnética funcional (fMRI) (Picton, 1992; Sutton et al., 1965; Casey et al., 2001; Clark, Fannon, Lai, & Benson, 2001; Clark, Fannon, Lai, Benson, & Bauer, 2000; Kirino, Belger, Goldman-Rakic, & McCarthy, 2000; Linden et al., 1999; Strange, Henson, Friston, & Dolan, 2000) e parece priorizar a tomada decisão (Mullette-Gillman, Detwiler, Winecoff, Dobbins, Huettel, 2011). Porém, no presente estudo, observamos uma resposta distinta quando analisada a relação teta/beta, pois as modificações determinadas no córtex parietal foram identificadas durante a apresentação do estímulo não alvo.

A tomada de decisão tem sido descrita como uma competição entre dois sistemas antagônicos, onde os processos executivos devem inibir informações para realizar escolhas adaptativas (Lowenstein, 1996; Mayberg, 1997; Kahneman and Frederick, 2002; Bernheim and Rangel, 2004; Mullette-Gillman, Detwiler, Winecoff, Dobbins Huettel, 2011). Pensando nesse processo, os estímulos gerados na tarefa *oddball* provocam mudanças neurais, onde a detecção depende desse processo gerando maior ativação eletrofisiológica das regiões envolvidas (Huettel, & McCarthy, 2004; Mullette-Gillman, Detwiler, Winecoff, Dobbins Huettel, 2011). Um dessas regiões é o córtex parietal que em nosso estudo demonstrou maior envolvimento com o controle da atenção devido a diminuição na relação teta/beta.

Áreas parietais possuem envolvimento com a cognição, integração e processamento visuoespacial (áreas 7 e 39 de Brodmann) (Martin, 1998; Medendorp *et al.*, 2003; Trans Cranial Technologies, 2012), além de ser essencial para guiar ações, sendo capaz de mapear objetos visualmente perceptíveis e coordená-los com a posição do corpo (Teixeira *et al.*, 2014). Sendo assim, podemos sugerir que uma área de associação para realização de tarefas que envolvem a integração de estímulos (Sereno & Huang *et al.*, 2014), demonstrou maior necessidade do controle atentivo na tarefa não-alvo. Enquanto a detecção do estímulo alvo exigia maior integridade no processo de tomada de decisão.

É importante destacar que a influência do estímulo não alvo foi identificado no momento pré e pós droga na área parietal esquerda (P3) enquanto na área parietal direita (P4), essa mesma tarefa só influenciou a condição pré droga. Além disso, não houve distinção entre os grupos para a melhora do controle atentivo na condição pós droga em P3, ou seja, podemos concluir que essa região sofreu influência da tarefa e não das drogas. Por esse motivo, acredita-se que a melhora na relação teta/beta na condição pós droga em P3 ocorreu devido a prática contínua da tarefa que foi capaz de melhorar o desempenho em uma região guiada por representações internas (organização e seleção do movimento, imagem motora e aprendizagem), ao contrário da área parietal à direita que possui maior envolvimento com as representações externas (detecção de informações sensoriais) (Grafton, Hazeltine, & Ivry, 2002; Kuhtz-Buschbeck, *et al.*, 2003; Serrien, Ivry, & Swinnen, 2006). Sendo assim, nosso achado corrobora com o estudo de Turner *et al.* (2003), que sugere que em tarefas que envolvam tomada de decisão, uma melhora no desempenho ocorre e pode ser notada pela diminuição do número de erros (maior controle atentivo) durante execução da tarefa, independente da influência de drogas.

Mediante nossos achados, vale ressaltar que não foram encontrados estudos que analisam, especificamente, o maior envolvimento do controle atentivo quando analisada a relação teta/beta durante a tarefa não-alvo.

CONCLUSÃO

Em nosso estudo, podemos concluir que a medida de relação teta/beta apresentou forte relação com o controle da atenção na área parietal (P3 e P4) durante a execução de uma tarefa sensoriomotora baseada no paradigma *oddball*. Inicialmente, a hipótese do nosso estudo era que o modafinil (200 mg) iria diminuir a relação teta/beta, melhorando o controle da atenção e que o bromazepam (6 mg) causaria o efeito inverso durante a tarefa. Porém, evidenciamos que as drogas foram capazes de causar efeitos distintos em sujeitos saudáveis. Observamos que o Bromazepam, em dose única, foi capaz de diminuir a relação teta/beta na região parietal, o que caracteriza uma melhora do controle atentivo. Além disso, a tarefa não alvo demonstrou maior necessidade do controle atentivo na condição pré e pós droga em P3 e apenas na condição pré droga em P4. Por suas especificidades, somente a área parietal à esquerda (P3), apresentou melhora na relação teta/beta na condição pós droga, possivelmente determinada pela melhora do desempenho na tarefa.

Apesar de encontrarmos esses resultados, a relação teta/beta ainda é um tema que apresenta grande contradição na literatura, além disso, existe uma escassez de dados com sujeitos saudáveis. Vale ressaltar que não foram encontrados estudos que analisam a influência de drogas depressoras e estimuladoras do SNC nessa variável em sujeitos saudáveis. Sendo assim, sugerimos a realização de novas pesquisas que tenham como objetivo ampliar o

conhecimento acerca da medida de relação teta/beta sob efeito de drogas neuromoduladoras em sujeitos saudáveis. Sendo assim, é importante verificar se o uso crônico ou a mudança na dosagem das drogas provocaria mudanças eletrocorticais alterando significativamente os resultados.

REFERÊNCIAS

- 1- Arns, M., Conners, C. K., & Kraemer, H. C. (2013). A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD A meta-analysis. *Journal of Attention Disorders*, 17, 374-383.
- 2- Bastos, V.H., Machado, D., Cunha, M., Portella, C.E., Cagy, M., Furtado, V., Piedade, R., Ribeiro, P., 2005. Electroencephalography measures in motor skill learning and effects of bromazepam, Arq. Neuropsiquiatr. 63, 443–451.
- 3- Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin.Neurophysiol* 2003;114:171–83.
- 4- Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ, McCarthy R, Selikowitz M. Electroencephalogram theta/beta ratio and arousal in attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence of independent processes. *Biol Psychiatry*. 2009 Aug 15;66(4):398-401.
- 5- Bartgis, J., Thomas, D. G., Lefler, E. K., & Hartung, C. M. (2008). The development of attention and response inhibition in early childhood. *Infant and Child Development*, 17,491-502.
- 6- Bernheim D, Rangel A. Addiction and Cue-Triggered Decision Processes. *The American Economic Review*. 2004; 94:1558–1590.
- 7- Behrmann,M.,Geng,J.J.,and Shomstein,S.(2004).Parietal cortexandattention. *Curr.Opin. Neurobiol.* 14, 212–217.
- 8- Berlyne DE, Borsa DM, Craw MA, Gelman RS, Mandell EE. Effects of stimulus complexity and induced arousal on paired-associate learning. *J Verb Learn Verb Be.* 1965;4:291–299.
- 9- Brickenkamp, R. (2004). *d2: Test de atención – Manual* (adapt. Nicolás Seisdedos Cubero; 2^a ed., Revisada y Ampliada). Madrid: TEA Ediciones.
- 10- Casey, B. J., Forman, S. D., Franzen, P., Berkowitz, A., Braver, T. S., & Nystrom, L. E. et al., (2001). Sensitivity of prefrontal cortex to changes in target probability: a functional MRI study. *Human Brain Mapping*, 13(1), 26–33.

- 11- Clark, V. P., Fannon, S., Lai, S., & Benson, R. (2001). Paradigm-dependent modulation of event-related fMRI activity evoked by the oddball task. *Human Brain Mapping*, 14(2), 116–127.
- 12- Clark, V. P., Fannon, S., Lai, S., Benson, R., & Bauer, L. (2000). Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI. *Journal of Neurophysiology*, 83(5), 3133–3139.
- 13- Corbetta,M. and Shulman,G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat.Rev.Neurosci.* 3, 201–215.
- 14- Corbetta,M. and Shulman,G.L. (2011). Spatial neglect and attention networks. *Annu.Rev.Neurosci.* 34, 569–599.
- 15- Cunha, M., Machado, S., Miana, L.C., Machado, D., Bastos, V.H., Velasques, B., Cagy, M., Basile, L.F., Piedade, R., Ribeiro, P., 2009. Effects of a cognitive modulator in the theta and alpha asymmetry during a typewriting task. *Arq Neuropsiquiatr.* 67(2-A), 214-218.
- 16- Cunha, M., Machado, D., Bastos, V.H., Ferreira, C., Cagy, M., Basile, L., Piedade, R., Ribeiro, P., 2006. Neuromodulatory effect of bromazepam on motor learning: an electroencephalographic approach, *Neurosci. Lett.* 407, 166–170.
- 17- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion*, 7, 336–353.
- 18- Estévez-González A, García-Sánchez C, Junqué C. [Attention: a complex cerebral function]. *Rev Neurol.* 1997 Dec;25(148):1989-97.
- 19- Gongora M, Peressuti 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. *Clin EEG Neurosci.* 2015 Oct;46(4):292-8.
- 20- Grafton, S. T., Hazeltine, E. & Ivry, R. B. Motor sequence learning with the nondominant left hand. A PET functional imaging study. *Exp. Brain Res.* 146, 369–378 (2002).
- 21- Herrmann, C. S., & Knight, R. T. (2001). Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25(6), 465–476.
- 22- Hofmann SG; Mundy EA and Curtiss J. Neuroenhancement of Exposure Therapy in Anxiety Disorders. *AIMS Neurosci.* 2015; 2(3): 123–138.
- 23- Howells FM, Stein DJ, Russell VA. Perceived mental effort correlates with changes in tonic arousal during attentional tasks. *Behav Brain Funct.* 2010 Jul 8;6:39.
- 24- Huettel AS & McCarthy G. What is odd in the oddball task? Prefrontal cortex is activated by dynamic changes in response strategy. *Neuropsychologia* 42 (2004) 379–386.

- 25- Jasper H. The ten-twenty electrode system of international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958;10:371-375.
- 26- Kahneman, D.; Frederick, S. Representativeness revisited: Attribute substitution in intuitive judgment. In: Gilovich, DGDKT., editor. *Heuristics and Biases*. Vol. New York: Cambridge University Press; 2002. p. 49-81.
- 27- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM 2000. *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, New York.
- 28- Kapczinski, F., Amaral, O.B., Madruga, M., Quevedo, J., Busnello, J.V., de Lima, M.S., 2001. Use and misuse of benzodiazepines in Brazil: a review. *Subst Use Misuse* 36(8), 1053-1069.
- 29- Katzung, B.G., 1995. Basic clinical pharmacology. 6.Ed. London: Prentice-Hall International.
- 30- Kuhtz-Buschbeck, J. P. et al. Effector-independent representations of simple and complex imagined finger movements: a combined fMRI and TMS study. *Eur. J. Neurosci.* **18**, 3375–3387 (2003).
- 31- Lansbergen MM, Arns M, van Dongen-Boomsma M, Spronk D, Buitelaar JK. The increase in theta/beta ratio on resting-state EEG in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder is mediated by slow alpha peak frequency. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jan 15;35(1):47-52.
- 32- Lent, R. Cem Bilhões de Neurônios?: Conceitos Fundamentais de Neurociências. São Paulo, Atheneu, 2 ed, 2010.
- 33- Lin, J.S., Hou, Y., Jouvet, M., 1996. Potential brain neuronal targets for amphetamine, methylphenidate and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunochemistry in the cat. *Proc Natl Acad Sci.* 93, 14128.
- 34- Linden, D. E., Prvulovic, D., Formisano, E., Vollinger, M., Zanella, F. E., & Goebel, R. et al., (1999). The functional neuroanatomy of target detection: An fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cerebral Cortex*, 9(8), 815–823.
- 35- Lizio R, Vecchio F, Frisoni GB, Ferri R, Rodriguez G, Babiloni C. Electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis.* 2011; 2011:927573.
- 36- Loo, S.K., Makeig, S. "Clinical utility of EEG in Attention--Deficit/Hyperactivity Disorder: A research update" *Neurotherapeutics* 9,3:569-587.
- 37- Lowenstein G. Out of Control: Visceral Influences on Behavior. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*. 1996; 65:272–292.
- 38- Mann CA, Lubar JF, Zimmerman AW, Miller CA, Muenchen RA. Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: Controlled study with clinical implications. *Pediatr Neurol.* 1992;8(1):30–36.
- 39- Martin, J.H. 1998. *Neuroanatomy: Text and Atlas* . 2^a ed. Editora Appleton&Lange . New York. 574p.

- 40- Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 1997; 9:471–481.
- 41- Medendorp WP, Goltz HC, Vilis T, Crawford JD. Gaze-centered updating of visual space in human parietal cortex. *J Neurosci*. 2003 Jul 16;23(15):6209-14.
- 42- Minzenberg, M.J., Carter, C.S., 2008. Modafinil: A Review of Neurochemical Actions and Effects on Cognition. *Neuropsychopharmacology* 33(7), 1477–502. Modulatory effects of modafinil on neural circuits regulating emotion and cognition. *Neuropsychopharmacology* 35(10), 2101-9.
- 43- Monastra, V.J., Lubar, J.F., Linden, M., VanDeusen, P., Green, G., Wing, W., Phillips, A., Fenger, T.N., 1999. Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study. *Neuropsychology* 13, 424–433.
- 44- Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949;1(4):455–473.
- 45- Mullette-Gillman OA¹, Detwiler JM, Winecoff A, Dobbins I, Huettel. Infrequent, task-irrelevant monetary gains and losses engage dorsolateral and ventrolateral prefrontal cortex. *Brain Res*. 2011 Jun 13;1395:53-61.
- 46- Ogrim G., Kropotov J., Hestad K. The quantitative EEG theta/beta ratio in attention deficit/hyperactivity disorder and normal controls: Sensitivity, specificity, and behavioral correlates. *Psychiatry Research* 198 (2012) 482–488.
- 47- Puga, F., Veiga, H., Cagy, M., McDowell, K., Piedade, R., Ribeiro, P., 2005. Analysis of the influence of Bromazepam on cognitive performance through the visual evoked potential (P300). *Arq Neuropsiquiatr*. 63(2-A), 228-234.
- 48- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(4), 456–479.
- 49- Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 1990;13:25–42.
- 50- Pribram KH, McGuinness D. Effort and control of attention. *J Learn Disabil*. 1977;10(10):632–634.
- 51- Putman P, Verkuil B, Arias-Garcia E, Pantazi I, van Schie C. EEG theta/beta ratio as a potential biomarker for attentional control and resilience against deleterious effects of stress on attention. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2014;14(2):782-91.
- 52- Rasetti, R., Mattay, V.S., Stankevich, B., Skjei, K., Blasi, G., Sambataro, F., Arrillaga-Romany, I.C., Goldberg, T.E., Callicott, J.H., Apud, J.A., Weinberger, D.R., 2010.
- 53- Rickels, K., Lucki, I., Schweizer, E., Garcia-Espana, F., Case, W.G., 1999. Psychomotor performance of long-term benzodiazepine users before, during, and after benzodiazepine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*. 19(2), 107–113.

- 54- Saad JF, Kohn MR, Clarke S, Lagopoulos J and Hermens DF. Is the Theta/Beta EEG Marker for ADHD Inherently Flawed? *J Atten Disord.* 2015 Mar 30. pii: 1087054715578270. [Epub ahead of print].
- 55- Salles, J.I., Bastos, V.H., Cunha, M., Machado, D., Cagy, M., Furtado, V., Basile, L.F., Piedade, R., Ribeiro, P., 2006. Efeitos neuromoduladores do Bromazepam quando indivíduos são expostos a uma tarefa de aprendizagem motora. *Arq Neuropsiquiatr.* 64(1), 112-117.
- 56- Scammell, T.E., Estabrooke, I.V., McCarthy, M.T., Chemelli, R.M., Yanagisawa, M., Miller, M.S., Saper, C.B., 2000. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness *The Journal of Neuroscience* 20(22), 8620–8628.
- 57- Schmaal, L., Goudriaan, A.E., Joos, L., Krüse, A.M., Dom, G., van den Brink, W., Veltman, D.J., 2013. Modafinil Modulates Resting-State Functional Network Connectivity and Cognitive Control in Alcohol-Dependent Patients. *Biol Psychiatry.* 73(8), 789-95.
- 58- Sereno MI, Huang RS. Multisensory maps in parietal cortex. *Curr Opin Neurobiol.* 2014 Feb;24(1):39-46.
- 59- Serrien DJ, Ivry RB, Swinnen SP. Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Feb;7(2):160-6.
- 60- Shomstein S. Cognitive functions of the posterior parietal cortex: top-down and bottom-up attentional control. *Front Integr Neurosci.* 2012 Jul 4;6:38.
- 61- Strange, B. A., Henson, R. N., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2000). Brain mechanisms for detecting perceptual, semantic, and emotional deviance. *Neuroimage*, 12(4), 425–433.
- 62- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evokedpotential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150(700), 1187– 1188.
- 63- Teixeira S, Machado S, Velasques B, Sanfim A, Minc D, Peressutti C, Bittencourt J, Budde H, Cagy M, Anghinah R, Basile LF, Piedade R, Ribeiro P, Diniz C, Cartier C, Gongora M, Silva F, Manaia F, Silva JG. Integrative parietal cortex processes: neurological and psychiatric aspects. *J Neurol Sci.* 2014 Mar 15;338(1-2):12-22.
- 64- Trans Cranial Technologies, 2012
- 65- Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ. Relative lack of cognitive effects of methylphenidate in elderly male volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2003 Aug;168(4):455-64.

Capítulo V – Conclusão

Os dados e os artigos apresentados nesta dissertação tiveram o objetivo principal de investigar a influência das drogas neuromoduladoras e do paradigma *oddball* visual nos aspectos comportamentais e eletrofisiológicos relacionados a atenção, tomada de decisão e memória de trabalho. Modificações produzidas pelo Bromazepam e Modafinil foram observadas nas medidas P300, coerência em gama e relação teta/beta.

O primeiro estudo constatou aumento significativo da latência e amplitude em P300 na condição alvo quando comparada a condição não alvo nas áreas centrais, frontais e parietais analisadas (C3, Cz, C4, Fz, F3, F4, P3, P4 e Pz). Na análise comportamental, o grupo Modafinil demonstrou menor tempo de reação quando comparado aos grupos Controle e Bromazepam. Estes resultados sugerem que a medida P300 apresentou sensibilidade quando os sujeitos se encontravam diante de duas condições diferenciadas para tomada de decisão. Em contrapartida, essa medida parece não ter sido influenciada pela ingestão das drogas em sujeitos saudáveis.

O segundo estudo revelou que apenas a área frontal à esquerda (F3/Fz) sofreu influência da tarefa, onde foi possível observar diminuição da coerência em gama após apresentação do estímulo. Em relação ao grupo, as áreas frontais e frontoparietais (Fp1/F3, F7/P3, F4/F8, F4/P4) apresentaram modificações da coerência em gama, porém observamos que cada hemisfério se comportou de maneira diferente sob efeito das drogas. Além disso, apenas a área frontal à direita (F4/F8) foi capaz de diferenciar as drogas, o que nos faz concluir que o

Bromazepam sincronizou a banda gama nesta população de neurônios, recrutando uma região que não seria tão requisitada para a execução da tarefa.

Já o terceiro estudo demonstrou que a medida de relação teta/beta apresentou forte relação com o controle da atenção na área parietal durante a execução do paradigma *oddball* visual. Os resultados demonstraram interações entre Grupo e Condição e, Condição e Tarefa em P3 e P4. Observamos que o Bromazepam, em dose única, foi capaz de diminuir a relação teta/beta na região parietal, o que caracteriza uma melhora do controle atentivo. Além disso, a tarefa não alvo demonstrou maior necessidade do controle atentivo na condição pré e pós droga em P3 e apenas na condição pré droga em P4. Sendo assim, a área parietal à esquerda (P3) determinou uma melhora do desempenho na tarefa, já que somente essa região apresentou diminuição na relação teta/beta na condição pós droga.

Apesar de encontrarmos esses resultados, podemos identificar algumas limitações apresentadas pelos estudos, dentre elas, é possível destacar a participação apenas de sujeitos saudáveis, sem a presença de um grupo com algum tipo de patologia. Além disso, outras medidas e áreas corticais também poderiam ser utilizadas para analisar os efeitos das drogas em processos cognitivos. Do mesmo modo, acredita-se que seja válido verificar se o uso crônico ou a mudança na dosagem das drogas provocaria alterações eletrocorticais influenciando significativamente os resultados, já que, em nossos achados, as drogas em dose única, foram capazes de atuar de maneira diferente em sujeitos saudáveis. Sendo assim, futuros estudos poderão ampliar o conhecimento acerca das alterações eletrocorticais ocasionadas por drogas neuromoduladoras em sujeitos saudáveis.

Referências

- ALBERT, J., et al. Spatiotemporal characterization of response inhibition. **NeuroImage**, v. 76, p. 272–281, 2013.
- ALEGRE, M.; ARTIEDA, J. Papel de la actividad oscilatoria cortical en el procesamiento cerebral de la información. **Rev Neurol**, v. 30, n. 10, p. 953-958, 2000.
- ANGHINAH R, et al. Estudo da Coerência do eletroencefalograma para a banda de frequência alfa em indivíduos adultos normais e com provável demência do tipo Alzheimer. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 58(2A), p. 272-275, 2000.
- ANGHINAH, R., et al. Estudo da coerência do eletroencefalograma na banda de frequência alfa em indivíduos adultos normais. Resultados preliminares em 10 casos. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, p. 83-86, 2005.
- APRIGIO, D., et al. Alpha power oscillation in the frontal cortex under Bromazepam and Modafinil effects. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 73, n. 11, p. 918-23, 2015.
- BADDELEY, A.; HITCH, G. Working memory. In: Bower, GH., editor. The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory. New York, NY: **Academic Press**, v. 8, p. 47-87, 1974.
- BARTGIS, J., et al. The development of attention and response inhibition in early childhood. **Infant and Child Development**, v. 17, p. 491-502, 2008.
- BARTOS, M., VIDA, I., JONAS, P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. **Nat. Rev. Neurosci**, v. 8, p. 45–56, 2007.
- BASTOS, V.H., et al. Medidas eletrencefalográficas durante a aprendizagem de tarefa motora sob efeito do bromazepam. **Arq. Neuro Psiquiatr**, v. 63(2-B), p. 443-451, 2005.
- BEHRENDT, R.P.; YOUNG, C. Hallucinations in schizophrenia, sensory impairment, and brain disease: a unifying model. **Behav Brain Sci**, v. 27, p. 771–787, 2004.
- BRICKENKAMP R. d2: Test de atención – Manual (adapt. Nicolás Seisdedos Cubero; 2^a ed., Revisada y Ampliada). Madrid: TEA Ediciones, 2004.
- BRYDGES, C.R., et al. Predictive validity of the N2 and P3 ERP components to executive functioning in children: a latent-variable analysis. **Front Hum Neurosci**, v. 8, p. 80, 2014.
- BUZSÁKI, G.; SCHOMBURG, E.W. What does gamma coherence tell us about inter-regional neural communication? **Nat Neurosci**, v. 18, n. 4, p. 484-9, 2015.

CAPLAN, J.B., et al. Human theta oscillations related to sensorimotor integration and spatial learning. **J Neurosci**, v. 23, n. 11, p. 4726-4736, 2003.

CASEY, B.J., et al. Sensitivity of prefrontal cortex to changes in target probability: a functional MRI study. **Human Brain Mapping**, v. 13, n. 1, p. 26–33, 2001.

CHENNU, S., et al. Dissociable endogenous and exogenous attention in disorders of consciousness. **NeuroImage: Clinical**, v. 3, p. 450–461, 2013.

CHEYNE, D.O.; FERRARI, P.; CHEYNE, J.A. Intended actions and unexpected outcomes: automatic and controlled processing in a rapid motor task. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 6, p. 237, 2012.

CLARK, V.P. et al. Paradigm-dependent modulation of event-related fMRI activity evoked by the oddball task. **Human Brain Mapping**, v. 14, n. 2, p. 116–127, 2001.

CLARK, V.P., et al. Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI. **Journal of Neurophysiology**, v. 83, n. 5, p. 3133–3139, 2001.

CLARKE, A.R., et al. Effects of stimulant medications on the EEG of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Predominantly Inattentive type. Effects of stimulant medications on the EEG of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Predominantly Inattentive type. **Int J Psychophysiol**, v. 47, n. 2, p. 129-37, 2003.

COWAN, N. An embedded-processes model of working memory. In: Miyake, A.; Shah, P., editors. Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control. New York, NY: **Cambridge University Press**, p. 62-101, 1999.

CUNHA, M., et al. Alterações na distribuição de potência cortical em função da consolidação da memória no aprendizado de datilografia. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 62(3-A), p. 662-668, 2004.

CUNHA, M., et al. Neuromodulatory effect of bromazepam on motor learning: an electroencephalographic approach. **Neurosci Lett**. 2006; 407:166-170.

CUNHA, M., et al. Effects of a cognitive modulator in the theta and alpha asymmetry during a typewriting task. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 67(2-A), p. 214-218, 2009.

DAMBORSKÁ, A., et al. Late divergence of target and nontarget ERPs in a visual oddball task. **Physiol Res**, v. 61, n. 3, p. 307-18, 2012.

DESIMONE, R. Neural mechanisms for visual memory and their role in attention. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 93, n. 24, p. 13494–1349, 1996.

DESIMONE, R., DUNCAN, J. Neural mechanisms of selective visual attention. **Annual Review of Neuroscience**, v. 18, p. 193–222, 1995.

DUNCAN, J. Converging levels of analysis in the cognitive neuroscience of visual attention. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B. Biological Sciences*, v. 353, p. 1307–1317, 1998.

ECARD, L., et al. Changes in cortical interhemispheric coherence produced by functional electrical stimulation (FES). *Arquivos de NeuroPsiquiatria*, v. 65(2A), 2007.

ELGER, C., et al. Pattern of intracortical potential distribution during focal interictal epileptiform discharges (FIED) and its relation to spinal field potentials in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 51, p. 393-402, 1981.

EYSENCK, M. W., et al. Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion*, v. 7, p. 336–353, 2007.

FAN, J., et al. The activation of attentional networks. *NeuroImage*, v. 26, n. 2, p. 471–9, 2005.

FRIDMAN, S., et al. Effects of bromazepam in frontal theta activity on the performance of a sensorimotor integration task: a quantitative electroencephalography study. *Neurosci Lett*, v. 451, n.3, p. 181-4, 2009.

GEVINS, A.; SMITH, M.E.; MCEVOY, L.K. Tracking the cognitive pharmacodynamics of psychoactive substances with combinations of behavioral and neurophysiological measures. *Neuropsychopharmacology*, v. 26, n. 1, p. 27-39, 2002.

GONGORA, M., et al. Absolute Theta Power in the Frontal Cortex During a Visuomotor Task: The Effect of Bromazepam on Attention. *Clin EEG Neurosci*, v. 46, n. 4, p. 292-298, 2015.

GOODMAN & GILMAN - As Bases Farmacológicas da Terapêutica - tradução da 10a Ed. Original - Rio de Janeiro; **McGraw-Hill**, 2003.

GROSSMANN, T., et al. Early cortical specialization for face-to-face communication in human infants. *Proc Biol Sci*, v. 275, n. 1653, p. 2803-2811, 2008.

HARING, C., et al. EEG alterations in patients treated with clozapine in relation to plasma levels. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 114, p. 97–110, 1994.

HERRMANN, C.S.; DEMIRALP, T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology*, v. 116, p. 2719-2733, 2005.

HERRMANN, C.S.; FRÜND, I.; LENZ, D. Human gamma-band activity: A review on cognitive and behavioral correlates and network models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 34, n. 7, p. 981-92, 2010.

HERRMANN, C.S.; KNIGHT, R.T. Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 25, n. 6, p. 465–476, 2001.

HOFMANN, S.G.; MUNDY, E.A.; CURTISS, J. Neuroenhancement of Exposure Therapy in Anxiety Disorders. **AIMS Neurosci**, v. 2, n. 3, p. 123–138, 2015.

HOWELLS, F.M., et al. Mindfulness based cognitive therapy may improve emotional processing in bipolar disorder: pilot ERP and HRV study. **Metab Brain Dis**, v. 29, n. 2, p. 367-75, 2014

HUETTEL, A.S. & MCCARTHY, G. What is odd in the oddball task? Prefrontal cortex is activated by dynamic changes in response strategy. **Neuropsychologia** 42 (2004) 379–386.

HUGHES, J.R. Responses from the visual cortex of unanesthetized monkeys. **Int Rev Neurobiol**, v. 6, p. 99-152, 1964.

ILYAS, S., et al. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. **Br J Psychiatry**, v. 200, n. 5, p. 393-8, 2012.

ISOĞLU-ALKAC, U. et al. Event-related potentials to visual, auditory, and bimodal (combined auditory-visual) stimuli. **Int J Neurosci**, v. 117, n. 2, p. 259-73, 2007.

JASPER, H. The ten-twenty electrodes system of the international federation. **EEG and Clinical Neurophysiology**, v. 10, p. 371-375, 1958.

JEDLICKA, P.; BACKUS, K.H. Inhibitory transmission, activity-dependent ionic changes and neuronal network oscillations, **Physiol. Res**, v. 55, p. 139–149, 2006.

JENSEN, O.; KAISER, J.; LACHAUX, J.P. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. **Trends Neurosci**, v. 30, n. 7, p. 317–324, 2007.

JOKISCH, D.; JENSEN, O. Modulation of gamma and alpha activity during a working memory task engaging the dorsal or ventral stream. **J Neurosci**, v. 27, n. 12, p. 3244-3251, 2007.

JOO, E.Y., et al. Cerebral blood flow changes in man by wake-promoting drug, modafinil: a randomized double blind study. **J Sleep Res**, v. 17, n. 1, p. 82-8, 2008.

KAISER, J.; LUTZENBERGER, W. Induced Gamma-band activity and human brain function. **Neuroscientist**, v. 9, n. 6, p. 475-484, 2003.

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

KANDEL, E.R. Em Busca Da Memória: O Nascimento De Uma Nova Ciência Da Mente. São Paulo: **Companhia das Letras**, 2009.

KAPCZINSKI, F., et al. Use and misuse of benzodiazepines in Brazil: a review. **Subst Use Misuse**, v. 36, n. 8, p. 1053-1069, 2001.

KARAKAS, S.; BASAR, E. Early gamma response is sensory in origin: a conclusion based on cross-comparison of results from multiple experimental paradigms. **Int J Psychophysiol**, v. 31, p. 13–31, 1998.

KATZUNG, B.G. Basic clinical pharmacology. 6. Ed. London: Pretence-Hall International, 1995.

KELLY, S.P.; O'CONNELL, R.G. Internal and external influences on the rate of sensory evidence accumulation in the human brain . **J Neurosci**, v. 33, n. 50, p. 19434-41, 2013.

KILNER, J.M., et al. Hemodynamic correlates of EEG: a heuristic. **Neuroimage**, v. 28, n. 1, p. 280-286, 2005.

KIM, K.H.; KIM, J.H. Analysis of induced gamma-band activity in EEG during visual perception of Korean, English, Chinese words. **Neurosci Lett**, v. 403, n. 3, p. 216-21, 2006.

LENT, R. Cem Bilhões de Neurônios?: Conceitos Fundamentais de Neurociências. São Paulo, Atheneu, 2 ed, 2010.

LIN, J.S.; HOU, Y.; JOUVET, M. Potential brain neuronal targets for amphetamine, methylphenidate and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunochemistry in the cat. **Proc Natl Acad Sci**, v. 93, p. 14128, 1996.

LINDEN, D. E., Prvulovic, D., Formisano, E., Vollinger, M., Zanella, F. E., & Goebel, R. et al., (1999). The functional neuroanatomy of target detection: An fMRI study of visual and auditory oddball tasks. **Cerebral Cortex**, 9(8), 815–823.

LIZIO, R., et al. Electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease. **Int J Alzheimers Dis**, v. 2011, p. 927573, 2011.

LOO, S.K.; MAKEIG, S. Clinical utility of EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder: a research update. **Neurotherapeutics**, v. 9, n. 3, p. 569-87, 2012.

MACHADO, D., et al. Efectos del bromacepam en el desarrollo de una actividad sensoriomotora: un estudio electroencefalográfico. **Revista de Neurología**, v. 49, n 6, p. 295-299, 2009.

MAKEIG, S.; JUNG, T.P. Changes in alertness are a principal component of variance in the EEG spectrum. **Neuroreport**, v. 7, p. 213–216, 1995.

MAURER, K.; DIERKS, T. Atlas de Mapeamento Cerebral: Mapeamento Topográfico do EEG e Potencial Evocado. Rio de Janeiro: Revinter; 1997.

MCCARTHY, G., et al. Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. **J Neurophysiol**, v. 77, n. 3, p. 1630-4, 1997.

MENON, V., et al. Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. **Neuroreport**, v. 8, n. 14, p. 3029-37, 1997.

MINC, D., et al. Gamma band oscillations under influence of bromazepam during a sensorimotor integration task: an EEG coherence study. **Neurosci Lett**, v. 469, n. 1, p. 145-9, 2010.

MINZENBERG, M.J.; CARTER, C.S. Modafinil: A Review of Neurochemical Actions and Effects on Cognition. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 7, p. 1477–502, 2008.

MINZENBERG, M.J.; YOON, J.H; CARTER, C.S. Modafinil modulation of the default mode network. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 215, n. 1, p. 23-31, 2011.

MONTENEGRO, M., et al. Neuromodulatory Effects of Caffeine and Bromazepam on visual event-related potential (P300). **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, p. 410-415, 2005.

NEUPER, C.; PFURTSCHELLER, G. Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. **International Journal of Psychophysiology**, v. 43, p. 41-58, 2001.

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

NOVAES, A., et al. Effects os modafinil and bromazepam on decision-marking:a P300 analysis. **J Int Arch Med**, v. 8, n. 51, 2015.

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**, v. 49, n. 1, p. 277-92, 1997.

OKEN, B. Endogenous event-related potentials. In: Chiappa, K., editor. Evoked potentials in clinical medicine. New York: **Lippincott-Raven Publishers**, p. 529-563, 1997.

PFURTSCHELLER, G., et al. Early onset of post-movement beta electroencephalogram synchronization in the supplementary motor area during self-paced finger movement in man. **Neurosci Lett**, v. 339, p. 111–114, 2003.

PICTON, T.W. The P300 wave of the human event-related potential. **J Clin Neurophysiol**, v. 9, n. 4, p. 456-79, 1992.

PIVIK, R.T., et al. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. **Psychophysiology**, v. 30, p. 547-558, 1993.

POLICH J. P300 in clinical applications. In: *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, edited by E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva. **Baltimore: Urban and Schwarzenberg**, p. 1073–1091, 1999.

POLICH J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. **Clin Neurophysiol**, v. 118, p. 2128–2148, 2007.

POLICH, J.; BROCH, T.; GEISLER, M.W. P300 from auditory and somatosensory stimuli: probability and inter-stimulus interval. **Int J Psychophysiol**, v. 11, p. 219-223, 1991.

POLICH, J.; CRIADO, J.R. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. **Int. J. Psychophysiol**, v. 60, n. 2, p. 172–185, 2006.

PONTIFEX, M.B.; HILLMAN, C.H.; POLICH, J. Age, physical fitness, and attention: P3a and P3b. **Psychophysiology**, v. 46, n. 2, p. 379-87, 2009.

PORTELLA, C.E., et al. EEG spectral coherence inter and intrahemispheric during catching object fall task. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 65, n. 1, p. 63-67, 2007.

PUGA, F., et al. Analysis of the influence of Bromazepam on cognitive performance through the visual evoked potential (P300). **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63(2-A), p. 228-234, 2005.

PUTMAN, P., et al. EEG theta/beta ratio as a potential biomarker for attentional control and resilience against deleterious effects of stress on attention. **Cogn Affect Behav Neurosci**, v. 14, n. 2, p. 782-91, 2014.

RASETTI, R., et al. Modulatory effects of modafinil on neural circuits regulating emotion and cognition. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 10, p. 2101-9, 2010.

RIBARY, U., et al. Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 88, p. 11037–11041, 1991.

RICKELS, K., et al. Psychomotor performance of long-term benzodiazepine users before, during, and after benzodiazepine discontinuation. **J Clin Psychopharmacol**, v. 19, n. 2, p. 107–113, 1999.

SALLES, J.I., et al. Efeitos neuromoduladores do Bromazepam quando indivíduos são expostos a uma tarefa de aprendizagem motora. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 64, n. 1, p. 112-117, 2006.

SALETU, B., et al. Pharmacokinetic and dynamic studies with a new anxiolytic, suriclon, utilizing EEG mapping and psychometry. **Br J Clin Pharmacol**, v. 37, p. 145–156, 1994.

SALETU, B., et al. Classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs by single-lead pharmaco-EEG, EEG mapping and tomography (LORETA). **Methods Find Exp Clin Pharmacol**, v. 24(Suppl. C), p.97–120, 2002.

SAMPAIO I., Puga F., Veiga H., Cagy M., Piedade R., Ribeiro P. The influence of bromazepam on cortical power distribution. Anais da Academia Brasileira de Ciências (2008) 80(2): 335-340.

SAUSENG, P.; KLIMESCH, W. What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? **Neurosci Biobehav Rev**, v. 32, n. 5, p. 1001-13, 2008.

SCAMMELL, T.E., et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. **The Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 22, p. 8620–8628, 2000.

SCHMAAL, L., et al. Modafinil Modulates Resting-State Functional Network Connectivity and Cognitive Control in Alcohol-Dependent Patients. **Biol Psychiatry**, v. 73, n. 8, p. 789-95, 2013.

SCHULZ, H., et al. The use of diurnal vigilance changes in the EEG to verify vigilance-enhancing effects of memantine in a clinical pharmacological study. **Neuropsychobiol**, v. 33, p. 32–40, 1996.

SCOCCHIA, L.; CICCHINI, G.M.; TRIESCH, J. What's "up"? Working memory contents can bias orientation processing. **Vision Res**, v. 78, p. 46-55, 2013.

SERRIEN, D.J., et al. Functional significance of the ipsilateral hemisphere during movement of the affected hand after stroke. **Exp Neurol**, v. 190, p. 425-432, 2004.

SEMLITSCH, H.V., et al. Cognitive psychophysiology in nootropic drug research: effects of Ginkgo biloba on event-related potentials (P300) in age-associated memory impairment. **Pharmacopsychiatry**, v. 28, p. 134–142, 1995.

SILVA, J.G., et al. Coerência espectral do eletroencefalograma em pacientes submetidos à transposição tendinosa – Estudo pré e pós-operatório. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 64, p. 473-477, 2006.

SILVA, J.G., et al. Bromazepam Impairs Motor Response: An ERSP Study. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, v. 10, n. 8, p. 945-50, 2011.

SHIPP, S. The brain circuitry of attention. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 8, n. 5, p. 223-30, 2004.

SHOMSTEIN S. Cognitive functions of the posterior parietal cortex: top-down and bottom-up attentional control. **Front Integr Neurosci**, v. 6, p. 38, 2012.

SMITH, M.E.; MCEVOY, L.K.; GEVINS, A. Neurophysiological indices of strategy development and skill acquisition. **Brain Res Cogn Brain Res**, v. 7, n. 3, p. 389-404, 1999.

SONG, D.H., et al. Effects of methylphenidate on quantitative EEG of boys with attention-deficit hyperactivity disorder in continuous performance test. **Yonsei Med J**, v. 46, n. 1, p. 34-41, 2005.

STEPHENSON, C.P.; KARANGES, E.; MCGREGOR, I.S. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 47, n. 1, p. 74-87, 2013.

SQUIRES, N.K.; SQUIRES, K.C.; HILLYARD, S.A: Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 38, p. 387-401, 1975.

STEVENS, A.A., et al. Event-related fMRI of auditory and visual oddball tasks. **Magnetic Resonance Imaging**, v. 18, n. 5, p. 495–502, 2000.

STRANGE, B. A., et al. Brain mechanisms for detecting perceptual, semantic, and emotional deviance. **Neuroimage**, v. 12, n. 4, p. 425–433, 2000.

SUPP, G.G., et al. Directed cortical information flow during human object recognition: analyzing induced EEG Gamma-band responses in brain's source space. **Plosone**, v. 8, p. 1-11, 2007.

SZURHAJ, W., et al. Intracerebral study of gamma rhythm reactivity in the sensorimotor cortex. **Eur J Neurosci**, v. 21, n. 5, p. 1223-35, 2005.

TALLON-BAUDRY, C. The roles of gamma-band oscillatory synchrony in human visual cognition. **Front Biosci (Landmark Ed)**, v. 14, p. 321-32, 2009.

TEIXEIRA, S., et al. Gamma-band oscillations in fronto-central areas during performance of a sensorimotor integration task: a qEEG coherence study. **Neurosci Lett**, v. 483, n. 2, p. 114-117, 2010.

TUDOR, M., TUDOR, L., TUDOR, K.I. [Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography]. **Acta Med Croatica**, v. 59, n. 4, p. 307-13, 2005.

VEIGA, H., et al. Neurocortical electrical activity tomography in chronic schizophrenics. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 61(3-B), p. 712-717, 2003.

WANG, L., et al. P300 and Decision Making under Risk and Ambiguity. **Comput Intell Neurosci**, v. 2015, p. 108417, 2015.

WARBRICK, T.; RESKE, M.; SHAH, N.J. Do EEG paradigms work in fMRI? Varying task demands in the visual oddball paradigm: Implications for task design and results interpretation. **Neuroimage**, v. 77, p. 177-85, 2013.

WATKINS, S., et al. Brain Mechanisms Mediating Auditory Attentional Capture in Humans. **Cerebral Cortex**, v. 17, p. 1694-1700, 2007.

WILSON, M.J.; HARKRIDER, A.W.; KING, K.A. Effects of Complexity of Visual Distractors on Attention and Information Processing Speed Reflected in Auditory P300. **Ear & Hearing**, v. 33, p. 480–488, 2012.

WHITHAM, E.M., et al. Thinking activates EMG in scalp electrical recordings. **Clinical Neurophysiology**, v. 119, p. 1166-1175, 2008.

YURGIL, K.A.; GOLOB, E.J. Cortical potentials in an auditory oddball task reflect individual differences in working memory capacity. Cortical potentials in an auditory oddball task reflect individual differences in working memory capacity. **Psychophysiology**, v. 50, n. 12, p. 1263-74, 2013.

ZHAO, X.; ZHOU, R.; FU, L. Working memory updating function training influenced brain activity. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. e71063, 2013.

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, ao mesmo tempo que o garfo?		
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

Informações Pessoais		
Identificação:		
Nome:		
Idade:	Sexo:	
Endereço:		
Bairro:	Cep:	
Contato:		
Nível de Escolaridade:		
Informações Clínicas		
Uso de Medicamento:		
Patologias Pregressas:		
Patologias Atuais:		
Peso Corporal:	Altura:	
Pressão Arterial	PAS:	PAD:
Frequência Cardiáca:		
Temperatura Corporal:		
Informações Biológicas		
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: Efeitos do bromazepam e modafinil na atividade eletrocortical durante o paradigma visual *oddball*.

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 freqüência. Foram relatados como efeitos 68 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:

Aline Lyrio Novaes: Mestranda 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