

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB

MARIANA BRANCO GONGORA

**CORRELATOS ELETROFISIOLÓGICOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA
TRANSCRANIANA REPETITIVA DE BAIXA FREQUÊNCIA EM TAREFA
VISUOMOTORA**

RIO DE JANEIRO

2018

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

**CORRELATOS ELETROFISIOLÓGICOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA
TRANSCRANIANA REPETITIVA DE BAIXA FREQUÊNCIA EM TAREFA
VISUOMOTORA**

MARIANA BRANCO GONGORA

Tese de Doutorado 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.

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

Rio de Janeiro

Agosto/2018

CIP - Catalogação na Publicação

G636c Gongora, Mariana Branco
Correlatos Eletrofisiológicos da Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva de baixa frequência em tarefa visuomotora / Mariana Branco Gongora. -- Rio de Janeiro, 2018.
69 f.

Orientador: Alair Pedro Ribeiro de Souza e Silva.
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, 2018.

1. Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva. 2. Potencial Evento Relacionado. 3. Dessincronização/Sincronização. 4. Integração Sensorimotora. 5. Paradigma Go/No-Go. I. Souza e Silva, Alair Pedro Ribeiro de , orient. II. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

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

**CORRELATOS ELETROFISIOLÓGICOS DA ESTIMULAÇÃO
MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA DE BAIXA
FREQUÊNCIA EM TAREFA VISUOMOTORA**

Mariana Branco Gongora

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

Aprovada por:

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

Prof. Bruna Brandão Velasques- Doutora em Saúde Mental

Prof. Maurício Cagy - Doutor em Engenharia Biomédica

Prof. Flávio Roberto de Carvalho Santos - Doutor em Saúde da criança e adolescente

Prof. Juliana Bittencourt Marques – Doutora em Saúde Mental

Rio de Janeiro

Agosto/ 2018

Aos meus pais Ezequiel e Gisele, pelo esforço, dedicação e incentivo, em todos os momentos desta e de outras caminhadas.

AGRADECIMENTOS

Ao meu amigo e orientador, Pedro Ribeiro, pela confiança e por estar sempre disposto a me ajudar. Muito obrigada pelos ensinamentos, pela paciência, pelos “empurrões” e palavras de incentivo. Agradeço, principalmente, por ter me proporcionado experiências maravilhosas fora do país que enriqueceram ainda mais a minha trajetória acadêmica.

A minha família, pela compressão e ajuda durante toda a minha trajetória acadêmica. Por todo apoio e suporte e estarem presentes na minha vida mesmo quando estive fora. Obrigada por acreditarem em mim e por serem a minha maior torcida.

Ao Bruno, pelo apoio, cumplicidade e principalmente paciência em todos os momentos desta caminhada.

A professora Bruna Velasques que sempre esteve disponível a me ajudar e me dar suporte nas conversas com meu orientador.

Ao professor Mauricio Cagy pelos ensinamentos e paciência durante a todo esse processo.

As amigas Ju e Dani, por todas as conversas e incentivos durante todos esses anos.

A CAPES por ter me dado a oportunidade de ter 1 ano experiências maravilhosas fora do país.

As novas e queridas amigas americanas, Ann e Jaclyn, por me acolherem como mãe e irmã. Obrigada por toda a ajuda e por fazerem me sentir em casa fora de casa.

RESUMO

Objetivo: Examinar as alterações eletrocorticais produzidas pela Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) de baixa frequência nas regiões frontais e parietais durante a execução do paradigma Go/No-Go envolvendo a apreensão de um objeto em queda livre (bola). Em especial, buscou-se analisar através do domínio do tempo (Potencial Relacionado ao Evento - PRE) a variabilidade dos parâmetros amplitude e latência dos componentes N200 e P300, assim como identificar por meio do domínio do tempo-frequência os padrões de Dessincronização e Sincronização (DRE/SRE) antes e depois da aplicação da EMTr. **Materiais e Métodos:** A amostra foi composta por 12 sujeitos destros de ambos os gêneros (8 mulheres e 4 homens), com idade entre 20 a 30 anos ($\bar{X}=24,6$; DP = $\pm 2,3$). A execução da tarefa visuomotora foi realizada antes e depois da aplicação da EMTr. A EMTr foi administrada com 1Hz por 15 minutos na região parietal (900 pulsos) baseada em 80% do limiar motor de cada indivíduo. Os efeitos da EMTr foram analisados nas derivações frontais (F3, Fz e F4), centrais (C3, Cz e C4) e parietais (P3, Pz e P4) por meio do domínio do tempo e domínio do tempo-frequência. A análise estatística do domínio do tempo (PREs) comparou os parâmetros amplitude e latência dos componentes (N200 e P300) entre o antes e o depois da EMTr através do teste *t* pareado. O componente P300, relacionado ao ato motor, foi analisado para o estímulo Go, e o componente N200, associado ao controle inibitório do ato motor foi analisado para o estímulo No-Go. Para o domínio do tempo-frequência foi realizada uma análise qualitativa através da comparação dos padrões de DRE e SRE entre o antes e depois da EMTr nos estímulos Go e No-Go. **Resultados:** Para o estímulo Go, foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre o antes e o depois da EMTr para a latência do P300 nas derivações F3 e P4. A latência após a EMTr apresentou-se reduzida em F3 e aumentada em P4. Não foram evidenciadas diferenças significativas entre o pré-EMTr e pós-EMTr para a amplitude do componente P300 nas derivações analisadas. Para o estímulo No-Go, a latência do N200 apresentou-se estatisticamente diferenciada entre o antes e o depois das EMTr nas derivações F3 e Fz. Não foram evidenciados resultados significativos na amplitude desse componente para as derivações analisadas. Os resultados qualitativos do domínio do tempo-frequência demonstraram mudanças de energia entre a faixa de frequência (0.3 a 30 Hz) que ocorreram antes e depois da EMTr em relação aos estímulos Go e No-Go. Foi possível observar, qualitativamente, alterações nos parâmetros DRE e SRE após a aplicação da EMTr. **Conclusão:** A EMTr de baixa frequência foi capaz de modular os componentes P300 e N200, assim como, promover mudanças nos parâmetros DRE e SRE durante a realização de uma tarefa visuomotora.

Palavras-chave: Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva; Potencial Evento Relacionado; Dessincronização/Sincronização; Integração Sensorimotora; Paradigma Go/No-Go

ABSTRACT

Objective: To examine the electrocortical changes over frontal and parietal regions induced by low-frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) during the visuomotor task catching of an object in free fall linked with Go/No-Go paradigm. In particular, we sought to analyze through the time domain (Event-Related potential- ERP) the variability of amplitude and latency of N200 and P300 components, likewise, identify through the time-frequency domain the Event-Related Desynchronization and Synchronization (ERD/ERS) before and after rTMS application. **Materials and Methods:** the sample was composed by 12 healthy, right-handed volunteers of both sexes (4 males, 8 females; mean age $24,6 \pm 2,3$ years). The visuomotor task was performed before and after rTMS application which was applied to parietal cortex using 1Hz over 15 minutes (900 pulses) based on 80% of each subject's motor threshold. The effects of rTMS were investigated in the frontal (F3, Fz and F4), central (C3, Cz and C4) and parietal (P3, Pz and P4) electrodes through time and time-frequency domain. For the statistical analysis of the time domain (ERP), a paired t-test was used to compare the N200 and P300 amplitude and latency before and after rTMS. The P300 component was analyzed on Go stimulus and the N200 component was analyzed for No-Go stimulus. Moreover, the time-frequency domain was qualitative analyzed comparing ERD/ERS patterns before and after rTMS for each stimulus. **Results:** P300 latency for F3 and P4 electrodes was statistic different on Go stimulus, between before and after rTMS. After rTMS, P300-latency was observed reduced over F3 and increased over P4. N200 latency showed statistical differences between pre and post rTMS for F3 and Fz electrodes. P300 and N200 amplitude did not show differences before and after rTMS on any analyzed regions. The qualitative results of the time-frequency domain demonstrated power changes in a frequency range of 0.3- 30Hz after rTMS for both stimuli alternating. ERD and ERS patterns were changed by rTMS. **Conclusion:** Changes in the ERP components (P300 and N200), as well as, ERD/ERS pattern were induced by Low-frequency rTMS during visuomotor task execution

Keywords: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; Event-Related Potential; Event-related Desynchronization/Synchronization; Sensorimotor Integration; Go/No-Go paradigm

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. – Etapas do Procedimento Experimental	34
Figura 2. – Desenho Experimental do Estudo	35
Figura 3. - Representação do Potencial Relacionado ao Evento para os eletrodos da região frontal em relação ao estímulo GO	38
Figura 4. - Representação do Potencial Relacionado ao Evento para os eletrodos da região central em relação ao estímulo GO	39
Figura 5. - Representação do Potencial Relacionado ao Evento para os eletrodos da região parietal em relação ao estímulo GO	40
Figura 6. - Representação do Potencial Relacionado ao Evento para os eletrodos da região frontal em relação ao estímulo NO-GO	41
Figura 7. - Representação do Potencial Relacionado ao Evento para os eletrodos da região central em relação ao estímulo NOGO	42
Figura 8. - Representação do Potencial Relacionado ao Evento para os eletrodos da região parietal em relação ao estímulo NOGO	43
Figura 9. - Gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento para os eletrodos da região frontal em relação ao estímulo GO, antes e após a aplicação da EMTr-1Hz	44
Figura 10: Gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento para os eletrodos centrais em relação ao estímulo GO, antes e após a aplicação da EMTr-1Hz	46
Figura 11: Gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento para os eletrodos parietais em relação ao estímulo GO, antes e após a aplicação da EMTr-1Hz	47
Figura 12: Gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento para os eletrodos frontais em relação ao estímulo NOGO, antes e após a aplicação da EMTr-1Hz	48
Figura 13: Gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento para os eletrodos centrais em relação ao estímulo NOGO, antes e após a aplicação da EMTr-1Hz	49
Figura 14: Gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento para os eletrodos parietais em relação ao estímulo NOGO, antes e após a aplicação da EMTr-1Hz	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. - Valores de amplitude e latência do componente P300 do Teste t pareado para as derivações frontais para estímulo GO	38
Tabela 2. - Valores de amplitude e latência do componente P300 do Teste t pareado para as derivações centrais para estímulo GO	39
Tabela 3. – Valores de amplitude e latência do componente P300 do Teste t pareado para as derivações parietais para estímulo GO	40
Tabela 4. - Valores de amplitude e latência do componente N200 do Teste t pareado para as derivações frontais para estímulo NO-GO	41
Tabela 5. - Valores de amplitude e latência do componente N200 do Teste t pareado para as derivações centrais para estímulo NO-GO	42
Tabela 6. - Valores de amplitude e latência do componente N200 do Teste t pareado para as derivações parietais para estímulo NO-GO	43

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I – Inventário de Condições Médicas e Neuropsiquiátricas

ANEXO II – Inventário de Edinburgh (Inventário de Lateralidade)

ANEXO III – Screening para Estimulação Magnética Transcraniana

ANEXO IV - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

Capítulo I

1.1- Introdução.....	14
1.2- Justificativa.....	17
1.3- Objetivos.....	17
1.4- Hipótese.....	17

Capítulo II – Fundamentação Teórica

2.1- A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT): Histórico, Conceituação e Especificação da técnica.....	19
2.1.1- A Combinação das técnicas de Estimulação Magnética Transcraniana e a Eletroencefalografia quantitativa	22
2.2- Domínio do Tempo – Potencial Relacionado ao Evento (PRE).....	24
2.3-Componentes específicos do PRE ressaltados em paradigmas Go/No-Go.....	27
2.3.1- N200.....	27
2.3.2- P300.....	28
2.4- Domínio Tempo-Frequência –Dessincronização/Sincronizaçãorelacionada ao Evento (DRE/SRE)	30

Capítulo III – Materiais e Métodos

3.1 – Amostra	33
3.2 – Procedimento Experimental	33
3.3 – Tarefa Experimental.....	35

3.4 – Aquisição de Dados Eletroencefalográficos.....	36
3.5- Aplicação da Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr).....	37
3.6- Processamento de dados e análise.....	37
3.8 – Análise Estatística.....	37

Capítulo IV – Resultados

4.1- Resultados Domínio do Tempo.....	38
4.2- Resultados Domínio Tempo-Frequência.....	43

Capítulo V – Discussão

5. Discussão	51
--------------------	----

Capítulo VI – Conclusão

6. Conclusão	56
Referências	57

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

A capacidade do ser humano em interagir com as informações provenientes do ambiente, gerando, com isso, movimentos e ações harmônicas vem despertando, há décadas, o interesse de estudiosos do controle do movimento. Definida por muitos autores como integração sensório-motora, a combinação de fatores externos captados pelos sistemas visual, somatossensorial, vestibular e auditivo, juntamente com a representação interna do ambiente que o cerca, consiste na base para a comunicação com o sistema motor (COYNEL et al., 2010; SERRIEN; SPAPÉ, 2009). A integração sensório-motora é um processo multissensorial responsável por integrar e processar diversas informações extraídas do ambiente para planejar e controlar as ações motoras.

Na tentativa de compreender como ocorre o processo de integração sensório-motora, um dos principais estímulos utilizados em pesquisas experimentais é a informação visual (IBOS; FREEDMAN, 2014). Especificamente, o processamento da informação visual tem início na retina, sendo esta responsável por detectar e transformar padrões de luz em sinais neurais. Estes sinais são transmitidos a núcleos talâmicos que retransmitem a informação visual para o córtex visual primário (KANDEL; SCHWARTZ; JESSEL, 2013). O processamento cortical da informação visual estende-se das áreas occipitais com projeção para áreas temporais pela via ventral, envolvida no reconhecimento de objetos, e para áreas parietais pela via dorsal, responsável por guiar visualmente os movimentos (CULHAM; VALYEAR, 2006; SUGAWARA et al., 2013).

Deste modo, a informação visual destinada a orientar e planejar ações, transmitida por meio da via dorsal ao córtex parietal, continua a ser processada em áreas parietais específicas (IBOS; FREEDMAN, 2014). Através de conexões e circuitos neurais com regiões frontais, a integração da informação visual, já processada nas regiões parietais, com funções executivas e planos motores, criados em regiões particulares do lobo frontal, possibilita que o processo de integração visuomotora alcance o resultado desejado, ou seja, uma ação motora visualmente guiada (BRUNO; BATTAGLINI, 2008; CULHAM; VALYEAR, 2006; FRANZ; HESSE; KOLLATH, 2009). Dentre os movimentos guiados visualmente, a apreensão de um objeto em queda livre foi escolhida para investigar o processo de integração sensório-motora. Além disso, o

processo de tomada de decisão foi incorporado a essa ação visuomotora buscando compreender, além da resposta motora, o controle inibitório, isto é, a habilidade do indivíduo de processar a informação visual e tomar a decisão de não realizar o movimento planejado (ARON, 2007).

Para isso, a tarefa de apreensão de um objeto em queda livre foi utilizada acoplada ao paradigma “Go/No-Go”. Este paradigma tem por característica promover a ação motora através da discriminação do estímulo “Go” (ex.: acender de uma luz verde), ou requerer uma resposta inibitória a partir da percepção do estímulo “No-Go” (ex.: luz vermelha)(BO et al., 2009). Com isso, esse tipo de paradigma envolve múltiplos processos cognitivos, tais como percepção e discriminação de um estímulo, tomada de decisão, seleção de uma resposta, preparação motora e controle inibitório. Uma forma não invasiva e de alta resolução temporal para investigar a dinâmica das regiões corticais envolvidas nesses processos é a eletroencefalografia quantitativa (EEGq). Essa técnica permite mensurar a atividade elétrica cerebral por meio de diversas análises no domínio do tempo e da frequência (GRANDCHAMP; DELORME, 2011).

Dentre as referidas análises, o Potencial Relacionado ao Evento (PRE) tem sido amplamente empregado em pesquisas com a utilização do paradigma “Go/No-Go”. Esta combinação possibilita a visualização dos eventos neurais que ocorrem durante o desempenho da tarefa. Ou seja, essa interface fornece informações a respeito das respostas eletrofisiológicas dos circuitos neurais provocadas pelos estímulos sensoriais (BOKURA; YAMAGUCHI; KOBAYASHI, 2001). Assim, permite que o processamento da informação e as variáveis atuantes durante o processo de integração visuomotora sejam identificados(DUNCAN; KOSMIDIS; MIRSKY, 2005). Os PRE analisados sob a perspectiva desse paradigma revelam diferenças entre as ações aos estímulos “Go” e “No-Go”. Essas diferenças podem ser evidenciadas em componentes específicos do PRE (GAJEWSKI; FALKENSTEIN, 2013).

Um desses componentes, o N2 ou N200 (onda negativa com pico entre 200 a 300 milissegundos(ms) após a aparição do estímulo), vem sendo relacionado a um mecanismo de controle inibitório da resposta, quando evidenciado durante o estímulo “No-Go”. Ou seja, N2 refletiria um mecanismo de inibição “top-down” para suprimir a tendência de execução motora que costuma ocorrer anteriormente à ação (FALKENSTEIN; HOORMANN; HOHNSBEIN, 1999; NAKATA et al., 2004). Estudos mais recentes ressaltam a possibilidade de esse componente significar outros processos cognitivos dependendo da região em que é evidenciado,

assim como em relação ao estímulo observado (DONKERS; BOXTEL, 2004; FOLSTEIN; PETTEN, 2008).

Outro componente importante do PRE, evidenciado entre 300 a 500 ms após a visualização do estímulo, é a onda positiva P300 ou P3. Assim como N2, P3 também pode ser evocado em tarefas “Go/No-Go”, em ambos os estímulos (SALISBURY et al., 2004). Durante o processamento do estímulo “Go”, P3 é evidenciado mais robustamente em regiões parietais enquanto que, durante o “No-Go”, ocorre uma distribuição desse componente em regiões anteriores (BOKURA; YAMAGUCHI; KOBAYASHI, 2001). Essa distinção entre regiões e estímulos sugere que P3 represente distintos processos relacionados à alocação da atenção para lidar com o estímulo apresentado (POLICH, 2007). Além disso, subcomponentes ainda podem ser identificados nesta onda. O P3a e P3b foram categorizados buscando compreender detalhadamente o processo de tomada de decisão. Essas especificações, primeiramente, refletindo uma resposta de orientação inicial (P3a) e, logo em seguida, indicando um processo de categorização do estímulo (P3b), permitem uma representação mais completa do estágio final do processamento da informação.

Com o intuito de aprimorar as relações de causa e efeito das atividades corticais e funções cognitivas, associadas ao processo de integração sensório-motora, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) foi utilizada no presente estudo. Esta ferramenta de neuromodulação vem sendo amplamente utilizada em pesquisas experimentais e clínicas (CONFORTO et al., 2003; NAJIB et al., 2011; ROSSI et al., 2009). A EMT tem como base o princípio de indução de campos eletromagnéticos, permitindo, de forma não invasiva, a geração de corrente elétrica através do escalpo (JI et al., 1998). No método de estimulação repetitiva (EMTr), a indução de impulsos magnéticos intervalados é capaz de produzir modulações temporárias, proporcionando excitação ou inibição das regiões estimuladas e em demais áreas conectadas através dos circuitos neurais (HALLETT, 2007). Especificamente, a aplicação da EMTr em baixa frequência, estimulação com 1 Hz, pode causar diminuição da excitabilidade cortical na região alvo, assim como produzir alterações plásticas em outras regiões através da propagação dos pulsos por vias cortico-corticais (DUECKER; SACK, 2015).

Neste sentido, a região alvo escolhida para aplicação de 1Hz-EMTr foi o Córtex Parietal Posterior. Esta região engloba áreas especialmente envolvidas na coordenação visuomotora, relacionada ao planejamento e escolha apropriada para ação (CULHAM; VALYEAR, 2006), as

quais estão diretamente conectadas com regiões frontais (SCHOTTEN et al., 2011). Portanto, procurou-se promover por meio da utilização da EMTr uma interferência em áreas primordiais para o processo de integração visuomotora. Essa suposta modulação cortical foi estudada através de parâmetros eletrofisiológicos, coletados durante a realização de um paradigma envolvendo a apreensão de um objeto.

2 JUSTIFICATIVA

Nesse contexto, o presente estudo é de fundamental importância, uma vez que pretende aprofundar o nível de sensibilidade das observações e investigações em relação ao processo de integração sensório-motora durante o movimento de apreensão. Desta forma, a atual investigação pretende integrar técnicas de neuroimagem (EEGq) e neuromodulação (EMT), com intuito de compreender mais detalhadamente a participação das regiões parietal e frontal em uma tarefa envolvendo a apreensão de um objeto. Assim, a relevância do trabalho evidencia-se ao preencher uma lacuna na produção de pesquisas que investigam as alterações dos padrões eletroencefalográficos durante uma tarefa de integração visuomotora, com a aplicação da Estimulação Magnética Transcraniana. Sendo assim, essa investigação teve como foco principal, identificar, por meio do método Potencial Relacionado ao Evento (PRE) e dos gráficos relacionados ao tempo-frequência, diferenças eletrofisiológicas durante as condições “Go e “No-Go” antes e após a aplicação da EMT nas regiões parietais e frontais.

3 OBJETIVOS

Examinar supostas alterações eletrocorticais produzidas pela EMTr nas regiões frontais e parietais durante a execução do paradigma Go/No-Go envolvendo a apreensão de um objeto em queda livre (bola). Buscou-se analisar, especificamente, a variabilidade dos parâmetros amplitude e latência dos componentes N200 e P300 do PRE, assim como identificar padrões de Dessincronização e Sincronização (DRE/SRE) nos gráficos tempo-frequência, antes e depois da aplicação da EMT para os estímulos Go e No-Go.

4 HIPÓTESE

A aplicação repetitiva de 1 Hz de EMT no córtex parietal altera a dinâmica das regiões frontais e parietais durante a realização da tarefa de integração visuomotora de apreensão de um

objeto em queda livre. Esta modulação será evidenciada durante a realização do ato de apreender o objeto, assim como no momento em que os indivíduos devem inibir a resposta motora.

CAPÍTULO II

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT): Histórico, Conceituação e Especificação da técnica

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma técnica não invasiva baseada no princípio de indução de campos eletromagnéticos (JI et al., 1998). A origem da EMT tem base nos estudos de estimulação craniana do final do século XIX, os quais empregavam métodos invasivos e dolorosos para investigar a arquitetura cerebral (GEDDES, 1991). Na intenção de criar um método capaz de estimular o cérebro de forma não invasiva e indolor, Anthony Barker desenvolveu, em 1985, o primeiro dispositivo de estimulação magnética transcraniana. Com base na Lei de indução de campos magnéticos de Michael Faraday (1831), o maquinário possibilitou que o córtex motor fosse estimulado por meio de uma bobina devido ao posicionamento da mesma em contato apenas com a superfície do escalpo (BARKER; JALINOUS; FREESTON, 1985). A dinâmica do dispositivo desenvolvido por Barker até hoje compõe os diversos modelos de EMT.

O aparelho de EMT consiste em uma unidade principal e uma bobina de estimulação. A unidade principal é composta pelos capacitores de armazenamento de energia e por um painel com funções para configuração da estimulação a ser aplicada pela bobina na superfície cortical (PASCUAL-LEONE; BARTRES-FAZ; KEENAN, 1999). Os diversos modelos de bobina são confeccionados com fios de cobre entrelaçados. Devido às suas propriedades, como baixa resistência elétrica, alta capacidade térmica e boa força de tensão, esse metal torna-se um excelente condutor (ROSSINI; ROSSI, 1998). A geometria, forma e orientação da bobina, restringe a condução do estímulo a pequenas áreas isoladas (VERHAGEN et al., 2013). As formas mais comumente utilizadas em pesquisas e em tratamentos são a circular e a em forma de oito. A primeira produz um campo magnético relativo com ação dispersiva e, por isso, passou a ser substituída pela bobina em forma de oito (BOHNING et al., 2000). Esta proporciona um campo focal devido à interseção dos espirais, permitindo, com isso, produzir uma corrente máxima nas estruturas neurais centralizadas na interseção de dois círculos (COHEN et al., 1990; HALLETT, 2007).

Na aplicação da estimulação, a unidade principal armazena energia em forma eletrostática e libera, por meio de um circuito de descarga, correntes de 1 – 2.5 Tesla (T) (ROSSI et al., 2009). Essas correntes são transportadas à bobina de estimulação a qual, devido à mudança constante na orientação do fluxo elétrico, gera um campo magnético capaz de atravessar materiais isolantes como a pele e os ossos (HALLETT, 2007). A baixa permeabilidade magnética desses tecidos (próxima do vácuo) permite a estimulação das regiões do córtex cerebral (PASCUAL-LEONE et al., 2005). Através da indução do campo elétrico, o fluxo de íons gerado altera o estoque das cargas elétricas de ambos os lados da membrana. Ou seja, a ação direta dessas correntes afeta os elementos neuronais (axônios, dendritos e corpos celulares), produzindo o efeito primário da estimulação (ROSA et al., 2004). Essa rápida mudança pode vir a provocar efeitos secundários que resultam na despolarização transsináptica dos neurônios piramidais localizados na camada cortical superficial (BONATO; MINIUSI; ROSSINI, 2006; MINIUSI; THUT, 2010). Apesar dessa despolarização e da geração dos potenciais de ação dos neurônios da área excitada, ressaltada nos estudos anteriores, muitos estudiosos destacam que os efeitos da EMT ainda são incertos e podem ser relacionados a uma interferência na atividade cerebral em vez de uma real estimulação dos neurônios (MARTINS, 2004). A incerteza em relação à extensão da estimulação nas células nervosas provém especialmente da dificuldade em distinguir com exatidão a distribuição espacial do campo elétrico induzido no córtex cerebral e do seu gradiente de concentração (PASHUT et al., 2011).

O emprego da EMT nos estudos e terapias pode ocorrer por meio de dois tipos de estimulação. A estimulação de pulso simples, primeiro método desenvolvido de EMT, consiste em produzir a cada aplicação um estímulo único na região abaixo da bobina (FUNKE; BENALI, 2010). Já a estimulação de pulsos repetitivos (EMTr), produz um período maior de estimulação e conservação da excitação cortical devido à repetição dos estímulos (HALLETT, 2007). Além disso, os efeitos na excitabilidade cortical por meio dos pulsos repetidos de EMT variam em relação à frequência da estimulação, intensidade e duração dos estímulos (BERARDELLI et al., 1998). A intensidade da EMTr pode ser classificada em dois grupos, estimulação de baixa e de alta frequência. As frequências iguais ou menores que 1Hz podem causar supressão da excitabilidade cortical, ou seja, inibição transitória da função da região (CHEN et al., 1997). Essa intervenção vem sendo denominada como “lesão virtual” já que, quando aplicada, pode apresentar interferência na função das áreas corticais (CASTIELLO, 2005; MINIUSI; THUT,

2010; WALSH; COWEY, 2000). Terao e Ugawa (2002) ressaltam que esse procedimento pode produzir um bloqueio temporário do processo de informação no foco da aplicação, permitindo que alterações comportamentais sejam observadas. Por outro lado, a EMTr com frequências acima de 5Hz, ditas excitatórias, pode promover um aumento da circulação sanguínea no local, facilitando a excitabilidade cortical (MAEDA et al., 2000). Porém, o maior problema encontrado na aplicação da EMTr de alta frequência é o risco de induzir convulsão (HALLETT, 2007; PASCUAL-LEONE et al., 1993).

Com intuito de estimar a intensidade a ser aplicada na área de interesse, a técnica de EMT com pulso único vem sendo designada como ferramenta de auxílio para a determinação dessa variável (ROSSI et al., 2009). A partir de pequenos deslocamentos da bobina percorrendo a região correspondente ao córtex motor primário, a EMT de pulso único é aplicada buscando obter uma resposta motora na extremidade contralateral à estimulação. Essa resposta reflete a excitabilidade córticoespinal, que pode ser definida como o limiar motor (LM) (NAJIB et al., 2011). Ou seja, o LM é uma medida de excitabilidade da membrana neural, a qual produz um potencial evocado motor de amplitude máxima (ZIEMANN; ROTHWELL; RIDDING, 1996). O procedimento para a definição do LM ocorre a partir da menor intensidade de estimulação capaz de induzir um potencial evocado motor com amplitude ≥ 50 mV no músculo alvo (ROSSINI; ROSSI, 1998). O abductor curto do polegar é o músculo mais utilizado nos estudos devido a sua fácil localização e por não necessitar de alta intensidade para ativação (CONFORTO et al., 2003). Para a confirmação do LM utiliza-se um referencial que vem sendo empregado na maioria dos estudos de EMT. Este consiste em realizar dez aplicações à área com pelo menos 50% de registro da produção de potenciais evocados no abductor curto do polegar. Após descoberto o LM de cada indivíduo, esse é utilizado como referencial para a intensidade da estimulação (ROSSI et al., 2009). Em geral, os estudos com o emprego da EMT utilizam intensidades de 80%, 100% ou 120% do limiar motor do indivíduo para aplicação da EMT em diversas regiões do córtex (TERAO, Y., UGAWA, 2002).

A EMT, inicialmente utilizada apenas em pesquisas psiquiátricas e neurológicas, com o intuito de investigar os distúrbios cerebrais, passou, nas últimas décadas, a ser abordada também em estudos relacionados aos domínios das funções cerebrais, tais como para a observação do comportamento das funções cognitivas, motoras e sensoriais (LOTZE et al., 2003).

2.1.1 A Combinação das técnicas de Estimulação magnética transcraniana e a Eletroencefalografia quantitativa

A combinação dos métodos de estimulação magnética transcraniana com a eletroencefalografia quantitativa (EEGq) permite uma investigação diferenciada dos processos oscilatórios no cérebro humano. Essa interação de técnicas proporciona subsídios para a compreensão dos mecanismos de reorganização e plasticidade neural durante as funções cognitivas e motoras (THUT et al., 2005). Além disso, permite estudar não só o papel causal em uma área específica do cérebro durante um comportamento, como também quando e como a atividade induzida nesta área pode vir a afetar a atividade em outras áreas (TAYLOR; WALSH; EIMER, 2008).

A utilização da EEG em conjunto com a EMT proporciona um modo de visualização do impacto dessa estimulação nos circuitos e circuitarias neurais, já que a eletroencefalografia possibilita a monitoração das regiões corticais por meio de uma excelente resolução temporal, em torno de milésimos de segundos. Esta junção de técnicas vem sendo mais utilizada em estudos clínicos, assim como em procedimentos terapêuticos com foco em doenças neuropsicológicas (SOKHADZE et al., 2010). A maior parte dos estudos com EEG-EMT tem por objetivo evidenciar como a região estimulada se comporta com a aplicação da EMT, na tentativa de compreender as consequências que uma inibição ou excitação provocaria, não só na própria região, como também nas regiões conectadas a ela (MAEDA et al., 2000; PASHUT et al., 2011; TAYLOR; WALSH; EIMER, 2008; ZIEMANN; ROTHWELL; RIDDING, 1996). Em um artigo de revisão sobre a combinação dessas técnicas, Komssi e Kähkönen (2006) ressaltam que esta interface fornece um meio interessante para o estudo detalhado da ativação das regiões corticais motoras, assim como das dinâmicas de áreas corticais não motoras relacionadas com as funções executivas.

Diversos estudos buscaram explorar os efeitos da EMT por meio dos mais variados protocolos na tentativa de investigar a conectividade entre áreas cerebrais. Iwahashi e colaboradores (2009) observaram essa dinâmica após a estimulação da área motora e do córtex parietal posterior e evidenciaram que a atividade evocada pela EMT se espalhava até o hemisfério contralateral apenas após estimulação da área motora. Esta era transmitida para a área contralateral quando o córtex motor esquerdo foi estimulado, porém essa propagação não

ocorreu da mesma forma no córtex parietal esquerdo. Após a utilização da EMT de pulso único na região motora, Pashut e colaboradores (2011) observaram a dinâmica temporal da resposta cortical alterada, demonstrando que a EMT, ao ser aplicada no córtex motor (M1), induz uma sincronização transitória dentro da faixa de frequência 15 a 30Hz, o que também foi ressaltando em regiões adjacentes.

Outra forma de evidenciar os efeitos da EMT nas regiões corticais vem sendo estudado através do método do potencial evocado pelo estímulo. Esse método permite observar os possíveis efeitos da estimulação no curso temporal do processamento das informações sensoriais. Ou seja, possibilita evidenciar as modulações transitórias na atividade elétrica em resposta a um dado estímulo ou evento (CASANOVA et al., 2012). Por exemplo, a latência do componente P300, relacionada à discriminação de alvo em um paradigma “oddball”, foi significativamente encurtada por EMTr de alta frequência (20 Hz) quando aplicada no córtex pré-frontal esquerdo (EVERS; BOCKERMANN; NYHUIS, 2001). Já Jing (2001b) evidenciou aumento da latência desse componente após aplicação de 10Hz no córtex frontal e diminuição da latência do componente P200. Por outro lado, a utilização da EMTr de baixa frequência (1Hz) induziu um significativo aumento na latência do componente P300. Torii (2012) também resalta essa dinâmica no P3 quando EMT foi aplicada na região parietal com utilização de 0,5Hz, porém, ao aplicar 1Hz, os autores evidenciaram uma dinâmica oposta. Outro interessante estudo utilizando EMT de baixa frequência (1Hz) demonstrou que a modulação da EMT pode ocorrer em estágios anteriores à apresentação do estímulo (ROSSI et al., 2000). Esses achados demonstram que a EMT com aplicação repetitiva é capaz de modificar a velocidade do processamento cognitivo para um determinado estímulo sensorial, e que seu efeito irá variar dependendo do tempo e da frequência estipulada para a estimulação.

Portanto, os estudos utilizando a combinação dessas duas técnicas apresentam uma literatura variada. A variedade dos protocolos, utilização de diferentes durações, intensidade e região a ser aplicada a EMT, e o interesse específico de cada pesquisador ou grupo de pesquisadores dificulta as comparações e a clara certeza do real efeito da EMT. Contudo, de uma forma geral, sabe-se que a técnica tem como base a lei de Faraday de indução eletromagnética, a qual resalta que um campo magnético variável induz fluxo de corrente elétrica em um condutor próximo. Nesse caso, esse campo magnético em altas frequências seria capaz de produzir excitabilidade cortical enquanto que em baixas frequências provocaria inibição na determinada

área estimulada (PASCUAL-LEONE et al., 1994). Em artigo publicado em 2000, Pascual-Leone e colaboradores ressaltam que o efeito da EMTr de baixa frequência ocorre por meio de aumentos na ativação de circuitos inibitórios. Além disso, Hoffman e Cavus (2002) em uma revisão baseada em estudos com EMTr de baixa frequência correlacionam os efeitos da EMT com depressão de longa duração (LTD) e despotencialização de longo prazo, e ressaltam que essa correlação pode ser um modelo para a compreensão do mecanismo da estimulação de inibição.

2.2 Domínio do Tempo – Potencial Relacionado ao Evento (PRE)

Os potenciais cerebrais relacionados a um determinado evento são considerados manifestações da atividade cerebral que ocorrem em preparação para, ou em resposta a discretos eventos internos ou externos ao sujeito. Desde a década de 30, estudos buscam compreender como o cérebro responde a estímulos de natureza sensorial, cognitiva e motora (ALBAJES-EIZAGIRRE et al., 2014; LUCK, 2014). Um dos primeiros estudos em humanos a abordar essa interface foi realizado pelos pesquisadores Pauline e Hallowell Davis (WOODMAN, 2010). Esse estudo e tantos outros da época procuraram caracterizar mudanças na atividade elétrica cortical durante o processamento sensorial e o desempenho de tarefas de detecção simples. Esse processo de detecção da resposta neural associada a um processo específico hoje é reconhecido como um dos métodos mais utilizados em pesquisas em neurociência (LUCK; GASPELIN N, 2017). Originalmente, esse processo foi denominado como Potencial evocado, já que potenciais elétricos eram evocados por estímulos. Contudo, em 1969, Herb Vaughan argumenta que o termo potencial evocado não era suficiente para explicar todos os processos e fenômenos que ocorrem em resposta aos estímulos sensoriais, assim, uma nova nomenclatura passa a ser utilizada, denominada de Potencial relacionado ao evento (PRE).

A partir da década de 60, pesquisadores demonstraram um detalhamento da técnica ao evidenciar componentes específicos. Em 1964, o potencial denominado Contingente de Variação Negativa (*Contingent Negative Variation - CNV*), foi introduzido por Grey Walter e colaboradores. Este componente foi observado em eletrodos frontais durante o período entre o estímulo de atenção e o estímulo alvo. Desta forma, o CNV parece refletir o engajamento do indivíduo para o alvo que está por vir (BRUNIA; VAN BOXTEL; BÖCKER, 2012). No ano seguinte, outro componente foi descoberto pelos pesquisadores Sutton, Braren, Zubin e John. O

P300 foi evidenciado em uma situação na qual os indivíduos não poderiam prever a modalidade do estímulo seguinte dentro de uma sequência de estímulos. Os pesquisadores observaram que esse estímulo provocou uma onda/pico positivo em torno de 300 ms após a apresentação do estímulo (SUTTON et al., 1965). Pesquisas atuais ressaltam que esse componente pode ser evidenciado entre 250 e 700ms, pois o P300 pode variar no tempo devido à complexidade da tarefa (HANSENNE et al., 2004).

O PRE é um dos métodos mais dinâmicos e informativos de monitoramento do fluxo de informação em função do tempo (COOPRE et al., 2008; DUNCAN et al., 2009). Apesar de outras técnicas de neuroimagem mais modernas permitirem uma observação mais detalhada das estruturas e regiões a serem analisadas, o PRE por meio da EEG, ainda apresenta diversas vantagens. A análise do PRE é um dos métodos mais utilizados para estudar os processos cognitivos que são encadeados por meio de um evento (WOODMAN, 2010). Essa análise possibilita observar uma série de operações e processos mentais que podem ocorrer antes, durante, e após a apresentação do estímulo sensorial. Classicamente, os componentes do PRE são divididos em três categorias principais: os componentes exógenos, os componentes endógenos e os componentes motores (LUCK, 2014). Esses componentes estão relacionados com os estágios do processamento de informação que são necessários para a interpretação e posteriormente resposta a um determinado evento/estímulo. Diversos pesquisadores ressaltam que, apesar dessa distinção, alguns potenciais podem apresentar ambas características sendo sensíveis tanto às propriedades físicas dos estímulos quanto à interação entre o indivíduo e o evento (FABIANI; GARTTON; COLES, 2000).

Os componentes exógenos podem ser evidenciados nos primeiros 100 ms após a apresentação do estímulo (LUCK; KAPPENMAN, 2012). Estes são considerados potenciais de curta latência que são evocados pela estimulação dos receptores periféricos, e que são dependentes dos parâmetros físicos do estímulo (CHEN et al., 1997; SUR; SINHA, 2009). Os estudos do PRE com estímulos visuais ressaltam os componentes C1 e P1 como respostas sensoriais exógenas (LUCK; KAPPENMAN, 2012). C1 é evidenciado em eletrodos parietais-occipitais na linha média e reflete a ativação do córtex visual primário (V1) em relação ao estímulo visual. Sua polaridade varia em relação a projeção do estímulo no campo visual (SLOTNICK, 2018). Kropotov (2016) resalta que, apesar de C1 ser considerado o primeiro marcador do processamento visual, esse componente apresenta um pico reduzido quando o

estímulo visual é projetado no centro do campo visual do indivíduo, o que torna difícil sua detecção. Já o componente P1 vem sendo ressaltado nos estudos como um componente sensível às variações dos parâmetros do estímulo e que pode ser modulado por atenção seletiva e pelo estado de ativação do indivíduo. A aparição de P1 foi observada em eletrodos posicionados lateralmente no córtex occipital com latência entre 100 a 130ms, relacionado com a detecção do estímulo visual (BOKURA; YAMAGUCHI; KOBAYASHI, 2001; PICTON et al., 2000; VOGEL; LUCK, 2000).

Após a detecção do estímulo visual em regiões posteriores, novos potenciais podem ser observados na mesma região, assim como em regiões anteriores. Conforme os estudos, esses potenciais refletem processos neurais dependentes da tarefa ligados a percepção, discriminação e interpretação do estímulo visual (LUCK, 2014). Além disso, seus componentes são relacionados com funções cognitivas de alta ordem, tais como: atenção, memória, linguagem (MÜNTE et al., 2000; PATEL; AZZAM, 2005). Esses potenciais ocorrem em um período de tempo maior, sendo evidenciado em latências acima de 200 ms. Atualmente, diversos potenciais e componentes de longa latência são evidenciados nos mais variados tipos de tarefa. Dentre os potenciais de longa latência, N2 e P3 são ressaltados nos estudos envolvendo tarefas “Go/No-Go”. Smith (2008) resalta diversos estudos, os quais evidenciaram N2 seguido de P3 em regiões frontais durante a apresentação do estímulo não-alvo. Esses estudos correlacionaram essa dinâmica com controle inibitório, o qual é definido como a habilidade de suspender comportamentos e respostas motoras em relação a um determinado estímulo (ARON, 2007; BENIKOS; JOHNSTONE; ROODENRYS, 2013). Kropotov e colaboradores (2011) reforçam essa dinâmica ao testar o paradigma Go/Nogo convencional, composto de dois estímulos (luz verde e vermelha) aleatoriamente apresentados para serem interpretados como resposta/inibição motora, e evidenciam os componentes N2 e P3 em regiões semelhante aos estudos clássicos utilizando esse paradigma (BOKURA; YAMAGUCHI; KOBAYASHI, 2001; FALKENSTEIN; HOORMANN; HOHNSBEIN, 1999; KROPOTOV et al., 2011). O pesquisador e seus colaboradores ressaltam que este paradigma proporcionou características clássicas que já haviam sido encontradas em outros estudos, tais como: potenciais positivos tardios, P3, frontalmente distribuído em estímulos não-alvos (Nogo) em comparação com distribuição parietal em resposta aos estímulos-alvo (Go).

2.3 Componentes específicos do PRE ressaltados em paradigmas Go/No-Go.

A primeira forma de definir os componentes do PRE era baseada na polaridade, latência e distribuição geral no escalpo. Atualmente, essas três características são ditas como características superficiais e não demonstram a real essência dos componentes (LUCK, 2014; LUCK; GASPELIN N, 2017). Contudo, essas propriedades ainda são utilizadas para identificar os componentes do PRE, já que são extremamente úteis para observar as operações cognitivas relacionadas ao estímulo que será interpretado, assim como as respostas comportamentais que ocorrem em função da interpretação do mesmo (DUNCAN et al., 2009). Estudos ressaltam que ou aumento ou diminuição da amplitude de um determinado componente correlaciona-se à quantidade de energia deste em comparação com a linha de base. Já a latência é relacionada ao intervalo de tempo entre o início de um evento até o ponto de amplitude máxima de uma onda/componente (POLICH, 2007).

2.3.1 N200

Tipicamente, N2 é evocado entre 200 a 350ms após a apresentação de um estímulo visual e vem sendo interpretado por refletir uma resposta inibitória ou detecção de conflito quando analisado em condição não-alvo dentro do paradigma “Go/Nogo” (DONKERS; BOXTEL, 2004; NIEUWENHUIS; YEUNG; COHEN, 2004). Além disso, estudos apontam o Córtex Cingulado Anterior (CCA) como a fonte geradora desse potencial, já que CCA vem sendo ressaltado na literatura pelo seu envolvimento na detecção de conflitos de resposta e ajustes compensatórios entre respostas opostas (BEKKER; KENEMANS; VERBATEN, 2005; HUSTER et al., 2010). Contudo, em 2011, Kropotov et al enfatizaram que ainda não se tem um consenso a respeito da fonte de geração do N2, já que estudos demonstram ativação de regiões distintas, tais como regiões específicas do córtex pré-frontal, o próprio CCA e a junção temporal-parietal. Por outro lado, Bruin (2001) ressalta que N2 também pode ser evidenciado também na condição alvo, na qual os indivíduos respondem ao estímulo através de um movimento. Esse componente pode ser interpretado em termos de ativação cortical com origem em áreas motoras, tais como área motora suplementar.

Outro fator experimental em tarefas Go/Nogo que vem sendo ressaltado como influenciador do componente N2 é a probabilidade dos estímulos visuais. Folstein e Van Petten publicaram em 2008 um estudo de revisão detalhado sobre o componente N2 e sua dinâmica nos

mais variados paradigmas visuais. Os autores apresentam e descrevem diversas pesquisas que exploraram o N2 pela modalidade visual. Dentre os estudos apresentados, os pesquisadores ressaltam os achados de Pfeffrbaum e colaboradores em 1985. Este foi o primeiro estudo a evidenciar que o estímulo não-alvo evocaria N2 na derivação frontal na linha média seguido por P3 também na região quando estímulos alvo e não-alvo ocorreram na mesma probabilidade. Já em 2001, Bruin e Wijers evidenciaram o componente N2 em derivações da linha média (Fz, Cz, Pz e Oz) utilizando o paradigma “Go/No-Go” com probabilidade de apresentação dos estímulos “Nogo” distintas (25%, 50% e 75%). N2 foi observado em maior amplitude quando os estímulos “Go” foram apresentados em maior proporção que estímulos “Nogo”. Os pesquisadores concluem a revisão sobre esse componente do PRE ressaltando que N2 apresenta múltiplas correlações funcionais e que não deve ser interpretado isoladamente, mas argumentam que a modalidade visual permite distinguir com mais facilidade os componentes presentes em regiões frontocentral e posteriores.

2.3.2 P300

Por mais de cinco décadas, o P300 vem sendo intensivamente estudado devido à sua relevância em uma ampla gama de funções cognitivas e sua sensibilidade a numerosos distúrbios cerebrais (PATEL; AZZAM, 2005; TWOMEY et al., 2015; VERLEGER; JAŚKOWSKI; WASCHER, 2005). Inicialmente, o P300 foi correlacionado ao processo neural através do qual a informação sensorial é traduzida em ação adaptativa, isto é, tomada de decisão perceptual (LUCK, 2014; SMITH et al., 1970). Contudo, a partir do estudo dos pesquisadores Donchin e Coles, em 1988, o P300 passou a ser ressaltado como não tendo um papel direto na formação da decisão, mas, em vez disso, o P300 refletiria um processo que é desencadeado pelo resultado da tomada de decisão (DONCHIN; COLES, 1988; NIEUWENHUIS; YEUNG; COHEN, 2004). Com isso, nos últimos anos, diversos paradigmas vêm sendo utilizados buscando compreender os mecanismos neurais que norteiam esse processo e como esse componente se comporta em determinadas circunstâncias. Um dos paradigmas mundialmente utilizados é denominado pelo termo em inglês “oddball”, o qual representa a aparição de um estímulo estranho dentro de uma sequência de estímulos idênticos (POLICH, 2007). Estímulos de diversas categorias podem ser empregados nesse paradigma; dentre eles, os estímulos visual e auditivo produziram o maior

número de publicações até o momento (COOPRE et al., 2008; GAETA; FRIEDMAN; HUNT, 2003; HANSENNE et al., 2004).

O P300 é definido como um componente positivo de ampla amplitude do PRE sendo evidenciado com latência em torno de 300 a 600ms em regiões centro-parietais (LINDEN, 2005; POLICH, 2007; TWOMEY et al., 2015; VERLEGER, 1988). A literatura ressalta que a sua amplitude é sensível à probabilidade do estímulo e relevância deste dentro da tarefa, assim como à quantidade de recursos atentos engajados durante a realização de dupla tarefa, tais como tarefas visuomotora (POLICH, 2007). Já sua latência estaria correlacionada à percepção do estímulo e à resposta ao determinado evento (LUCK, 2014; SMITH; JOHNSTONE; BARRY, 2008). Ou seja, a latência do P300 vem sendo associada ao tempo de resposta do indivíduo ao estímulo percebido (VERLEGER; JAŚKOWSKI; WASCHER, 2005). Thomas (2009) ressalta que, a latência do P3 encontrada em estímulos alvo (“go”) é estreitamente relacionada a respostas motoras. Além das características gerais do P300, esse componente é comumente subdividido em subcomponentes que permitem explicar de forma mais detalhada o que ocorre nesse estágio do processamento das informações sensoriais.

O primeiro subcomponente, o P3a, é um subcomponente tipicamente encontrado com curta latência, frontalmente orientado, o qual vem sendo ressaltado relacionado à orientação da atenção para os eventos inesperados ou significativos oriundos do ambiente (SOLTANI; KNIGHT, 2000). Estudos ressaltam que o P3a e o P300 em estímulos “No-Go” foram encontrados com mesma representação no escalpo. Os achados demonstram que estes podem ser interpretados como variantes de um mesmo potencial (DONKERS; BOXTEL, 2004; GAETA; FRIEDMAN; HUNT, 2003). Já o P3b estaria envolvido com a manutenção do contexto e associado com a memória. Esse subcomponente vem sendo encontrado em regiões parietocentrals ligados a estímulos relevantes em tarefas “Go/No-Go” (THOMAS; GONSALVEZ; JOHNSTONE, 2009), assim como evidenciado com máxima amplitude em resposta ao estímulo raro em paradigma “oddball” (KOK, 2001). De um modo geral, os estudos ressaltam que esses dois subcomponentes do P300 podem ser evidenciados em um mesmo processamento de informação, sendo máxima amplitude e distinção do P3a encontrado em regiões frontais, e P3b, em regiões parietais (LINDEN, 2005; SOLTANI; KNIGHT, 2000).

Especificamente, em tarefas “Go/No-Go”, o P300 interage com o componente N2 para o controle da resposta motora a estímulos externos. P300, normalmente detectado na região

parietal em diversos paradigmas, apresenta uma certa diminuição e parece estar inibido em condição No-Go. Além disso, a latência do P3 apresentou-se maior em No-Go quando comparado com Go, o que foi interpretado pelos pesquisadores como um sinal de uma maior demanda neural para processar e lidar com essa condição (SALISBURY et al., 2004; THOMAS; GONSALVEZ; JOHNSTONE, 2009). Polich e Comerchero (2003) ressaltam que a repetição dos estímulos “No-Go” evocaram P3a frontal e ressaltam que esse componente apresentou maior amplitude quando o estímulo padrão era mais difícil de ser discriminado. Assim como o componente N2 relacionado ao controle inibitório, as propriedades do P300 podem ser afetadas pela natureza do estímulo. Tais condições como: repetição e familiarização dos estímulos, probabilidade de apresentação dos estímulos, sequência e qualidade dos estímulos, atenção, relevância da tarefa em relação ao estímulo, interferem diretamente na conformação desse componente, o que acaba produzindo alterações na latência e amplitude desse componente (PATEL; AZZAM, 2005). Croft e colaboradores (2003) argumentam que a amplitude do P300 é afetada pelo intervalo de tempo entre os estímulos que são apresentados ao indivíduo. Já Hoffman (1990) propôs que a latência do P300 varia em função dos fatores que regulam o tempo de avaliação do estímulo. Outro interessante fator de modulação do P300 está relacionado com a idade. Em diversas tarefas visuais, foi evidenciada latência aumentada devido à idade (LUCK, 2014). Além disso, Polich e Kok (1995) argumentam que a atividade do P300 também pode ser modulada por estados fisiológicos interno dos indivíduos, tais como circadianos e níveis de fadiga.

2.4 Domínio do Tempo-Frequência: Dessincronização/Sincronização relacionada ao Evento (DRE/SRE)

Outra forma de observar e analisar as variações na atividade cerebral em resposta a um comportamento motor ocorre em função do domínio tempo-frequência. Assim como no domínio do tempo, essa técnica também está relacionada aos eventos/estímulos que ocorrem durante a tarefa experimental, e que são incorporados ao sinal de EEG. Através desse domínio, pode-se avaliar perturbações na amplitude, fase e coerência espectral relacionada ao evento (DELORME; MAKEIG, 2004). Dentre essas medidas de decomposição tempo/frequência, a medida Perturbações Espectrais Relacionadas a Eventos (“Event-Related Spectral Perturbation” - ERSP) é utilizada para mensurar o potencial de energia das bandas do sinal do EEG durante os

períodos preparatório e de execução de uma tarefa experimental (NEUPRE; KLIMESCH, 2006). Ou seja, a ERSP permite avaliar as mudanças induzidas pelos eventos através da média das alterações que ocorrem na amplitude de uma banda de frequência do espectro ao longo do tempo.

Delorme e Makeig (2004) esclarecem que, para visualizar as mudanças de potência em toda a faixa de frequência, medida em decibéis (dB), os gráficos são normalizados pela linha de base, e que é necessário o cálculo do poder espectral em janelas de latência deslizantes e sua promediação ao longo das épocas. Esse tipo de representação permite a visualização dos parâmetros Dessincronização e Sincronização relacionada ao evento (DRE/SRE), e vem sendo amplamente utilizada, no intuito de visualizar as mudanças no espectro em decorrência de eventos experimentais, tais como os processos que ocorrem antes, durante e após uma tomada de decisão (NEUPRE; WO; PFURTSCHELLER, 2006; PFURTSCHELLER, 2001a).

A Dessincronização Relacionada ao Evento (DRE) representa uma diminuição localizada e de curta duração da amplitude da atividade rítmica em uma determinada banda de frequência. Por outro lado, a Sincronização Relacionada ao Evento (SRE) representa a atividade oposta, ou seja, um aumento localizado de curta duração da amplitude da atividade rítmica em uma determinada banda de frequência (NEUPRE; KLIMESCH, 2006). As bandas de frequência são oscilações que ocorrem em um período de tempo (oscilações por segundo) e que são associadas a estados fisiológicos. As bandas de frequência mais estudadas relacionadas aos parâmetros DRE/SRE são as bandas Teta (4-7Hz), Alfa (8-12Hz), Beta (13-30Hz) (NIEDERMEYER; LOPES DA SILVA, 1993). Em um estado de repouso, as bandas de frequências costumam apresentar mais energia e, durante uma atividade mental, diferentes redes neurais são recrutadas ocorrendo uma variação de sincronia (PFURTSCHELLER, 2001a). Esse comportamento também pode ser evidenciado durante a preparação motora, execução e imaginação de movimentos. Especificamente, uma DRE em banda alfa pode ser acompanhada por um SRE em áreas não engajadas na tarefa que estariam em repouso (PFURTSCHELLER; NEUPRE, 1992).

Em movimentos voluntários, frequências alfa-alta e beta apresentam DRE em regiões próximas à área sensoriomotora. Alegre(2002) ressalta que DRE em beta tem uma relação com a preparação do movimento e que SRE nessa faixa de frequência ocorreria em consequência a processos relacionados com o final do movimento. Já em alfa-baixa, a DRE vem sendo evidenciada com distribuição dispersa em resposta a praticamente todo tipo de tarefa (NEUPRE; WO; PFURTSCHELLER, 2006). Essas mudanças de energia também podem ser correlacionadas

a um estado de ativação de uma determinada população neural, o qual pode ser interpretado como ativação neural de uma determinada região, assim com uma atenuação/bloqueio de ritmo alfa em regiões occipitais após estimulação visual (LEMM; MÜLLER; CURIO, 2009; PFURTSCHHELLER, 2001a). Deste modo, os padrões de DRE e SRE vem sendo interpretados como variações nos parâmetros que controlam a atividade oscilatória das redes neurais, representando as modificações na atividade induzida por um estímulo que controlam os componentes espectrais do EEG (CAGY, 2008; PFURTSCHHELLER; LOPES, 1999).

CAPÍTULO III

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Amostra

A amostra foi composta por 12 sujeitos destros de ambos os gêneros (8 mulheres e 4 homens), com idade entre 20 a 30 anos ($\bar{X}=24,6$; DP = $\pm 2,3$). Os sujeitos não apresentavam qualquer tipo de comprometimento de saúde física e mental e não faziam uso de substâncias psicotrópicas ou psicoativas. Para verificação desses critérios os sujeitos foram avaliados por meio de um inventário de condições médicas e neuropsiquiátricas que atestou a condição de saúde dos sujeitos pesquisados (Anexo I). Além disso, para a verificação da predominância da mão direita, foi aplicado o Inventário de Lateralidade de Edinburgh (OLDFIELD, 1971) (Anexo II). E para averiguar se os sujeitos estavam liberados a receber EMT, foi aplicado o Screening de Estimulação Magnética Transcraniana. Os critérios de exclusão de sujeitos seriam respostas incompletas (em branco) e/ou positiva a alguma das questões do Screening (ROSSI et al., 2011). (Anexo III). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido no qual foram descritos, em detalhes, os objetivos do experimento e as condições experimentais as quais os sujeitos seriam expostos (Anexo IV).

O experimento foi desenvolvido no laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora em conformidade com a Declaração de Helsinki, sendo aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro IPUB/UFRJ (CAAE: 00578212.7.0000.5263).

3.2 Procedimento Experimental

O procedimento experimental foi realizado em um ambiente com luzes reduzidas e isolamento acústico visando minimizar as interferências sensoriais. Os indivíduos sentaram em uma cadeira confortável com o braço direito apoiado em um suporte, no intuito de minimizar artefatos musculares. Um sistema mecânico denominado Queda de Bolas foi posicionado na frente dos participantes a uma distância específica para cada um. Este sistema, composto por dois solenoides, disparou bolas de 8 cm de diâmetro, a cada 11 segundos a 40 cm acima do chão direto para a mão direita do sujeito. Além disso, foi acoplado ao sistema Queda de Bolas um

emissor de luz (LED) que emitia três estímulos visuais, (cores distintas) na altura dos olhos dos participantes; cada um desses estímulos representava um determinado comando para os participantes do estudo.

O procedimento consistiu em sete etapas. Na primeira etapa, foi realizada a coleta do eletroencefalograma (EEG) em repouso por três minutos. Os indivíduos deveriam permanecer com os olhos abertos durante a coleta. A segunda etapa consistiu na execução do paradigma “Go/No-Go” envolvendo a tarefa de apreensão de um objeto em queda livre com a coleta simultânea do EEG. Na terceira etapa do procedimento, um novo EEG em repouso foi coletado usando os mesmos parâmetros da primeira etapa. A quarta etapa consistiu na aplicação da estimulação magnética transcraniana com frequência inibitória de 1Hz durante 15 minutos. Após a aplicação da EMT, a quinta etapa foi realizada. Nesta etapa, os sujeitos novamente mantiveram-se em repouso para a coleta do EEG. Na sexta etapa, a execução do paradigma “Go/No-Go” por meio da visuomotora de apreensão de um objeto em queda livre foi novamente realizada. Por fim, na sétima etapa, um último EEG em repouso foi coletado.

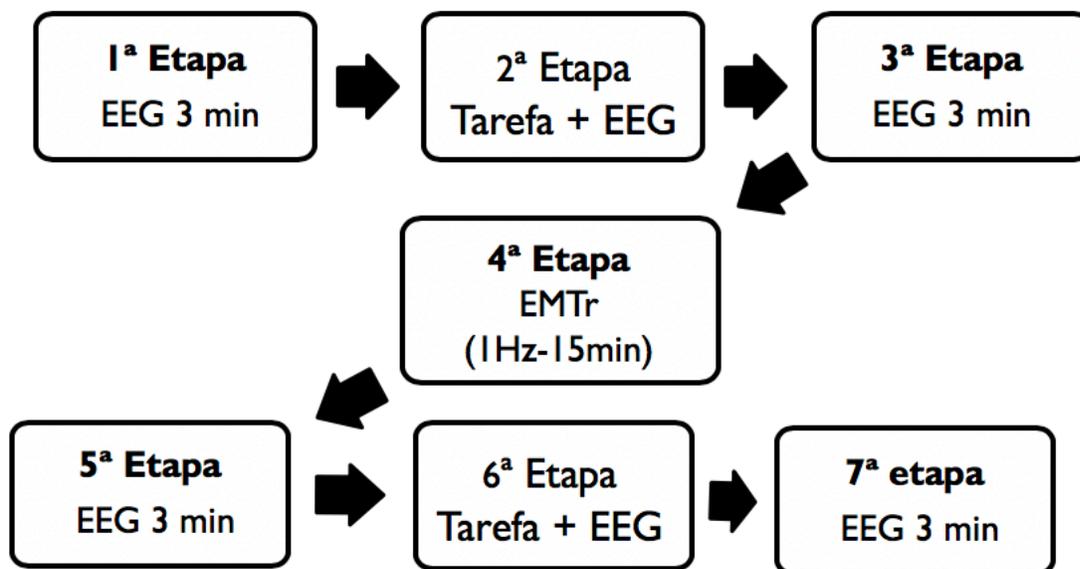


Figura 1. Etapas do Procedimento Experimental

3.3 Tarefa Experimental

A tarefa consistiu na tomada de decisão entre dois estímulos (*Go* – apreender a bola e *No-Go* – não realizar qualquer ação). Caracterizada como uma tarefa de integração visuomotora, após a visualização de um sinal de atenção (S1) por meio do estímulo visual azul (LED azul), o participante deveria tomar a decisão de realizar uma ação ou não (S2). Nesta fase, quando o estímulo (LED verde) aparecia imediatamente após o azul, a ação de abrir a mão para apreensão da bola deveria ser realizada; após a apreensão da bola, esta era imediatamente descartada. Por outro lado, quando o estímulo vermelho (LED vermelho) era evidenciado pelo participante, este deveria manter a mão fechada e aguardar a próxima sequência de aparição. Por meio de um programa computacional conectando o sistema Queda de Bolas a um computador, a aparição dos estímulos visuais indicando queda ou não queda de bola foi selecionada aleatoriamente. A tarefa experimental foi composta de 8 blocos (4 blocos antes da aplicação da EMT e 4 blocos após a aplicação), com 7 estímulos para a queda de bola e 7 estímulos não-queda; a duração aproximada para cada bloco foi de 4 minutos. Um período de ensaio de aproximadamente 1 bloco foi executado para a familiarização do indivíduo com o sistema Queda de Bolas.

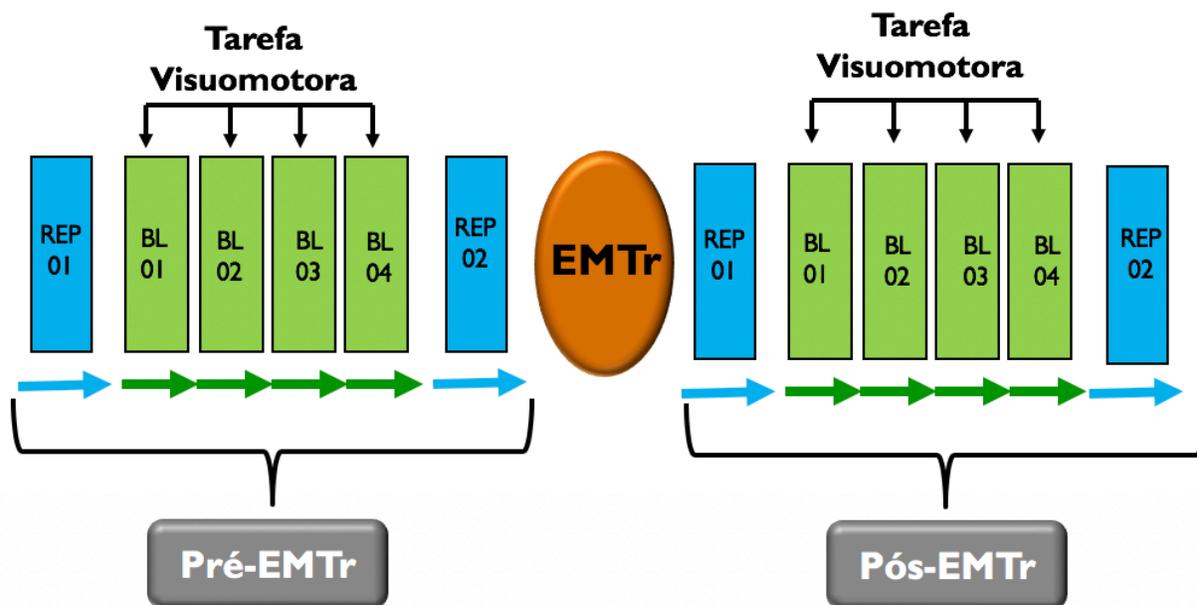


Figura 2. Desenho experimental do estudo.

3.4 Aquisição dos Dados Eletroencefalográficos

Para a captação do sinal eletroencefalográfico foi utilizado o aparelho *Braintech 3000* (EMSA – Equipamentos Médicos, Brasil), sistema que utiliza uma placa conversora analógico-digital (A/D) de 20 canais com resolução de 16 bits. Em conjunto com o software de aquisição *Ball Aquisition*. Sua configuração utiliza filtragem digital *Notch* de 60 Hz, filtros passa-altas: 0,3 Hz e passa-baixas: 25 Hz e taxa de amostragem de 200 Hz.

O sistema internacional 10-20 foi usado para a colocação de 20 eletrodos monopolares ao longo do escalpe e um eletrodo no lóbulo de cada orelha (eletrodos de referência) (KLEM et al., 1999). Estes eletrodos foram pré-fixados em uma touca de *nylon* (ElectroCap Inc., Fairfax, VA), utilizada de acordo com o perímetro craniano de cada sujeito. Os níveis de impedância de cada eletrodo foram mantidos abaixo de 5 k Ω . Adicionalmente, dois eletrodos de 9-mm de diâmetro foram dispostos acima e na extremidade externa do olho direito, em uma montagem de eletrodos bipolar, para monitorar artefatos decorrentes de movimentos oculares (EOG).

3.5 Aplicação da Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr)

Na aplicação da EMTr, foi utilizado um estimulador magnético de alta velocidade, o Neuro-MS (Neurosoft-Equipamentos Médicos, Brasil), com uma bobina em formato de 8 angulada e refrigerada (70 mm). Para a aplicação da técnica, os sujeitos permaneceram sentados na cadeira, na qual realizaram a tarefa experimental. Durante o procedimento, os participantes foram instruídos a utilizar protetores auriculares. Primeiramente, foi verificado o limiar motor de cada indivíduo através do método proposto de Rossini e Rossi (ROSSINI; ROSSI, 2007). Para verificação da intensidade da estimulação, estímulos simples (pulsos únicos) foram aplicados sobre o córtex motor primário com intuito de determinar a área de estimulação do músculo abductor curto do polegar, região na qual a resposta de potencial motor evocado é mais intensa ao estímulo (NAJIB et al., 2011). Em referência ao sistema internacional de 10-20 de EEG, a estimulação foi realizada nas proximidades do ponto de colocação do eletrodo C3. A potência inicial da máquina utilizada foi de 50% e aumentada em 2% até que a resposta se mantivesse por 5 tentativas consecutivas com a mesma intensidade. Quando a resposta mais amena se manteve visível, a intensidade da máquina foi considerada como o limiar motor do indivíduo.

Após descoberto o LM de cada indivíduo, esse foi utilizado como referencial para aplicação de 80% de intensidade da estimulação. Esse percentual foi escolhido devido a diversos

estudos, os quais empregaram essa intensidade, demonstrarem eficiência da técnica e evitarem possíveis disparos de focos de epilepsia (ROSSI et al., 2009).

As aplicações foram realizadas sobre o córtex parietal, correspondente à área do eletrodo PZ do sistema internacional 10-20 de EEG (KLEM et al., 1999). A bobina foi colocada sobre a superfície do escalpo através de um braço mecânico (Neurosoft-Equipamentos Médicos, Brasil) em uma angulação de 45 graus da linha média e apontada para a região anterior do crânio.

3.6 Processamento de Dados e Análise

A extração do método PRE e os gráficos do tempo-frequência foram realizadas a partir dos dados eletroencefalográficos coletados durante o experimento e processados em ambiente Matlab por meio de rotinas desenvolvidas no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensoriomotora utilizando a ferramenta EEGlab. Cada época utilizada para ambas as análises consistia em trechos de EEG iniciado 1000ms antes do início da aparição do estímulo visual e finalizado 1000ms após o início do estímulo. As épocas contaminadas por artefatos musculares e movimentos oculares grosseiros foram visualmente excluídas da análise. Os PREs e os ERSP foram segregados conforme os tipos de estímulos (“Go” e “No-Go”) em relação a aplicação da EMT (Pré-EMTr e Pós-EMTr).

3.7 Análise Estatística

A análise estatística do domínio do tempo (PREs) comparou os parâmetros amplitude e latência dos componentes (N200 e P300) entre o antes e o depois da EMTr para cada categoria de estímulo (Go e No-Go) através do *teste t* pareado. O componente P300 foi analisado para o estímulo Go devido a relação com o ato motor e o componente N200 foi analisado para o estímulo No-Go devido sua relação com o controle inibitório do ato motor. Para o domínio do tempo-frequência foi realizada uma análise qualitativa através da comparação dos padrões de SRE e DRE para os estímulos Go e No-Go entre o antes e depois da EMTr. Ou seja, as alterações na potência (em dB) em função da frequência ao longo do tempo selecionado foram descritas visualmente.

CAPÍTULO IV

4 RESULTADOS

4.1 Resultados do Domínio do Tempo

A latência e a amplitude dos componentes P300 e N200 foram analisadas e comparadas por meio de um teste t pareado entre o antes e o depois da EMTr nas derivações frontais (F3, Fz e F4), centrais (C3, Cz e C4) e parietais (P3, Pz e P4). Especificamente, o componente P300 foi analisado para o estímulo Go e o N200 para o estímulo No-Go. Em ambas as análises, o traçado preto refere-se ao PREs antes da EMTr e o traçado azul refere-se depois da EMTr.

Na figura 3, são apresentados os gráficos do PREs para F3 (3.a), Fz (3.b) e F4 (3.c) para o estímulo GO. A análise estatística não apresentou diferenças significativas na amplitude do P300 para as derivações frontais. Em relação à latência do P300, apenas F3 apresentou diferença significativa entre o pré-EMTr e pós-EMTr (tabela 1). Esse resultado sugere que a EMTr foi capaz de modular a latência desse componente, observando uma diminuição, o seja uma redução em relação ao tempo desse componente após a EMTr.

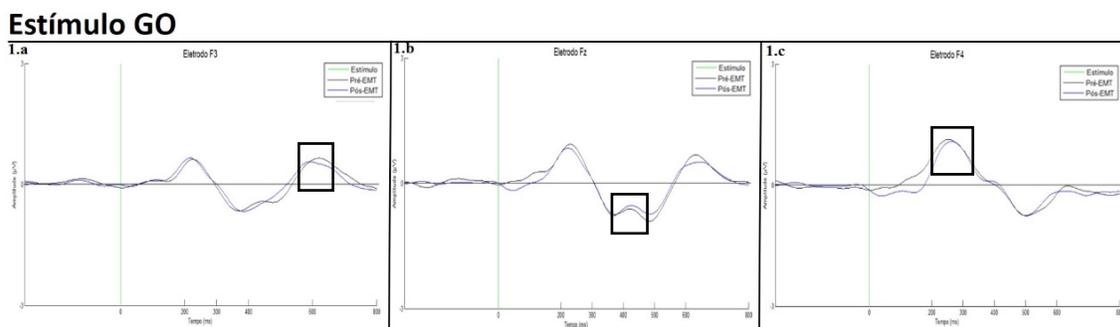


Figura 3: Representação do Potencial Relacionado ao Evento para os eletrodos da região frontal em relação ao estímulo GO. O traçado preto é relativo aos PREs antes da EMTr e o traçado azul refere-se aos PREs após a EMTr. Os retângulos pretos representam a localização, em relação a janela de tempo, que foi utilizada para o cálculo da latência e amplitude do P300.

Tabela 1 – Valores de amplitude e latência do componente P300 do Teste t pareado para as derivações frontais para estímulo GO

Eletrodo	Amplitude(µV)		t	df	p
	Pré-EMTr M(DP)	Pós-EMTr M(DP)			
F3	1.091(0.54)	1.155(0.53)	-0.262	11	0.798
Fz	0.723(0.72)	0.726(0.62)	-0.024	11	0.981

F4	1.520(0.92)	1.378(1.20)	0.995	11	0.360
Latência(ms)					
	Pré-EMTr M(DP)	Pós-EMTr M(DP)			
F3	627.5(16.3)	605.8(22.2)	4.111	11	0.002
Fz	424.5(18.8)	428.3(24.0)	-0.466	11	0.650
F4	247.9(18.3)	262.0(22.9)	-2.130	11	0.057

Na figura 4, são apresentados os gráficos do PREs para C3 (4.a), Cz (4.b) e C4 (4.c) para o estímulo GO. Não foram encontradas diferenças significativas na amplitude e na latência do P300 entre o pré-EMTr e pós-EMTr em qualquer das derivações centrais (tabela 2).

Estímulo GO

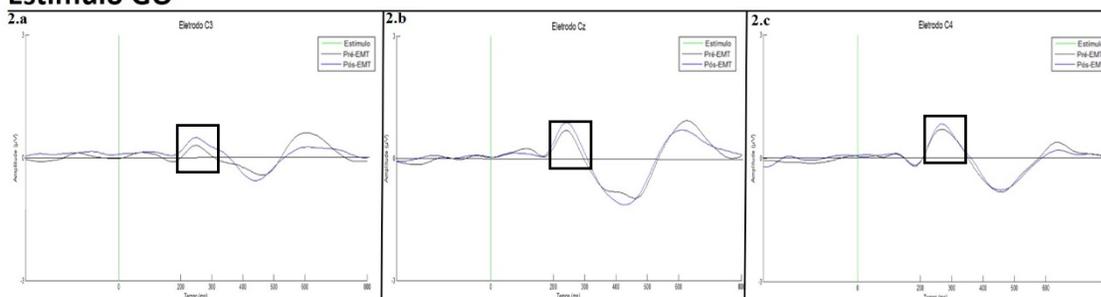


Figura 4: Representação do Potencial Relacionado ao Evento para os eletrodos centrais em relação ao estímulo GO. O traçado preto é relativo aos PREs antes da EMTr e o traçado azul refere-se aos PREs após a EMTr. Os retângulos pretos representam a localização, em relação a janela de tempo, que foi utilizada para o cálculo da latência e amplitude do P300.

Tabela 2 – Valores de amplitude e latência do componente P300 do Teste t pareado para as derivações centrais para estímulo GO

Eletrodo	Amplitude(μ V)		t	df	p
	Pré-EMTr M(DP)	Pós-EMTr M(DP)			
C3	0.846(0.63)	0.825(0.28)	0.113	11	0.912
Cz	1.443(0.94)	1.692(0.62)	-1.025	11	0.327
C4	0.877(0.61)	1.204(0.52)	-1.931	11	0.080
Latência(ms)					
	Pré-EMTr M(DP)	Pós-EMTr M(DP)			
C3	247.9(19.3)	245.8(14.7)	0.425	11	0.679
Cz	235.0(18.5)	242.9(20.5)	-1.122	11	0.286
C4	263.7(13.8)	265.0(16.2)	-0.189	11	0.853

Na figura 5, são apresentados os gráficos do PREs para P3 (5.a), Pz (5.b) e P4 (5.c) para o estímulo GO. A análise estatística não apresentou diferenças significativas na amplitude do P300 para as derivações frontais. Em relação à latência do P300, apenas P4 apresentou diferença significativa entre o pré-EMTr e pós-EMTr (tabela 3). A latência após a EMTr apresentou-se aumentada, sugerindo que a EMTr produziu alterações na dinâmica dessa região em relação ao tempo do processamento de informação do estímulo visual e a resposta motora.

Estímulo GO

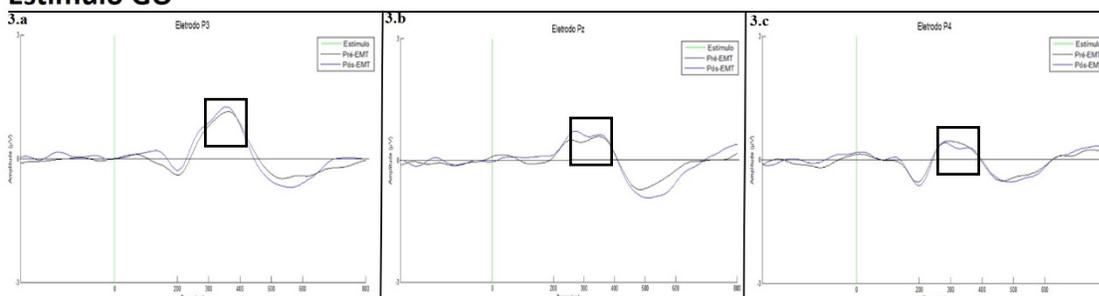


Figura 5: Gráficos Potencial Relacionado ao Evento para os eletrodos parietais em relação ao estímulo GO. O traçado preto é relativo aos PREs antes da EMTr e o traçado azul refere-se aos PREs após a EMTr. Os retângulos pretos representam a localização, em relação a janela de tempo, que foi utilizada para o cálculo da latência e amplitude do P300.

Tabela 3 – Valores de amplitude e latência componente P300 do Teste t pareado para as derivações parietais para estímulo GO

Eletrodo	Amplitude(μ V)		t	df	p
	Pré-EMTr M(DP)	Pós-EMTr M(DP)			
P3	1.399(0.89)	1.207(0.77)	0.825	11	0.427
Pz	1.278(0.64)	1.113(0.74)	0.766	11	0.460
P4	1.145(0.72)	0.980(0.60)	1.462	11	0.172

Eletrodo	Latência(ms)		t	df	p
	Pré-EMTr M(DP)	Pós-EMTr M(DP)			
P3	367.0(26.8)	354.1(17.2)	1.318	11	0.214
Pz	357.9(32.1)	347.0(19.1)	0.866	11	0.405
P4	313.7(31.2)	357.0(31.2)	-3.422	11	0.006

Os resultados a seguir são referentes ao estímulo No-Go. Os valores de amplitude e latência do N200 foram comparados por meio do Teste t pareado entre pré-EMTr e pós-EMTr para as derivações Frontais (figura 6), Centrais (figura 7) e Parietais (figura 8).

A figura 6 representa os PREs para a região frontal. Especificamente, F3 (fig.6.a), Fz (fig.6.b) e F4 (fig.6.c). A amplitude do N200 não apresentou diferenciação entre o pré-EMTr e o pós-EMTr em qualquer das derivações da região (Tabela 4). Já a latência apresentou-se estatisticamente diferenciada em F3 e Fz (Tabela 4). A latência do N200 na derivação F3 apresentou-se menor no pós-EMTr. Em contrapartida, Fz demonstrou latência aumentada após a EMTr.

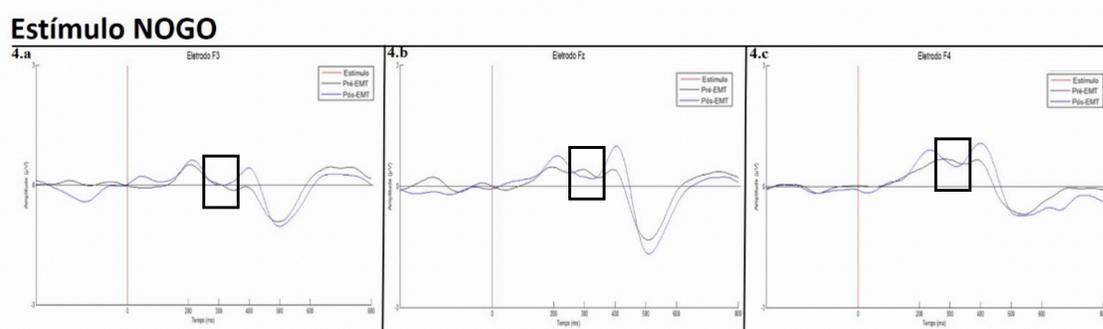


Figura 6: Gráficos Potencial Relacionado ao Evento para os eletrodos parietais em relação ao estímulo NO-GO. O traçado preto é relativo aos PREs antes da EMTr e o traçado azul refere-se aos PREs após a EMTr. Os retângulos pretos representam a localização, em relação a janela de tempo, que foi utilizada para o cálculo da latência e amplitude do N200.

Tabela 4 – Valores de amplitude e latência do componente N200 do Teste t pareado para as derivações frontais para estímulo NO-GO

Eletrodo	Amplitude(μ V)		t	df	p
	Pré-EMTr M(DP)	Pós-EMTr M(DP)			
F3	0.565(0.49)	0.991(0.74)	-1.640	11	0.129
Fz	0.766(0.52)	0.996(0.94)	-0.793	11	0.445
F4	0.799(1.32)	0.732(1.06)	0.208	11	0.839

Eletrodo	Latência(ms)		t	df	p
	Pré-EMTr M(DP)	Pós-EMTr M(DP)			
F3	341.2(29.5)	297.08(40.2)	3.445	11	0.005
Fz	251.6(30.9)	303.3(25.8)	-5.404	11	0.000
F4	340.0(23.7)	319.0(24.6)	1.899	11	0.087

A figura 7 representa os PREs para as derivações C3 (fig.7.a), Cz (fig.7.b) e C4 (fig.7.c). Os resultados da amplitude e latência do N200 encontrados nos PREs das derivações centrais não apresentaram diferenças significativas entre o pré-EMTr e pós-EMTr (Tabela 5).

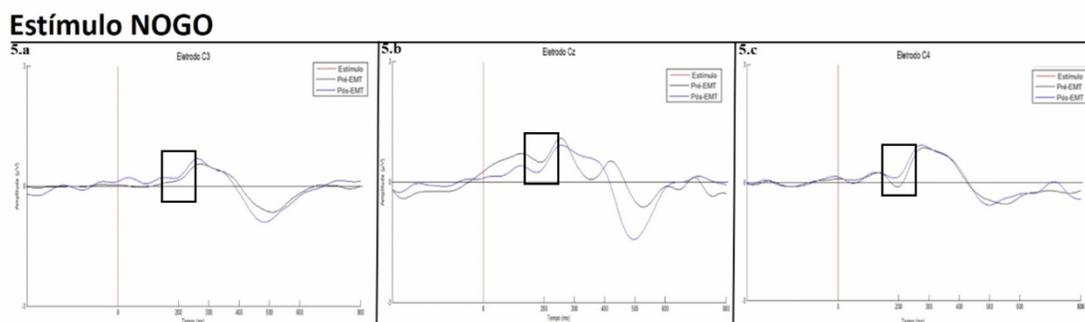


Figura 7: Gráficos Potencial Relacionado ao Evento para os eletrodos parietais em relação ao estímulo NO-GO. O traçado preto é relativo aos PREs antes da EMTr e o traçado azul refere-se aos PREs após a EMTr. Os retângulos pretos representam a localização, em relação a janela de tempo, que foi utilizada para o cálculo da latência e amplitude do N200.

Tabela 5 – Valores de amplitude e latência do componente N200 do Teste t pareado para as derivações centrais para estímulo NO-GO

Eletrodo	Amplitude(μ V)		t	df	p
	Pré-EMTr M(DP)	Pós-EMTr M(DP)			
C3	0.679(0.64)	0.608(0.41)	0.368	11	0.720
Cz	1.269(1.30)	1.359(0.69)	-0.212	11	0.836
C4	0.201(0.60)	0.369(0.67)	-0.960	11	0.358

Eletrodo	Latência (ms)		t	df	p
	Pré-EMTr M(DP)	Pós-EMTr M(DP)			
C3	196.2(24.9)	190.0(27.9)	0.718	11	0.488
Cz	176.6(32.1)	173.7(35.6)	0.211	11	0.836
C4	190.4(32.2)	177.9(24.5)	1.424	11	0.182

Na figura 8, são apresentados os PREs da região parietal nas derivações P3 (fig.8.a), Pz (fig.8.b), P4 (fig.8.c). Os resultados do teste t pareado para a latência e amplitude do componente N200 não demonstrou diferenças significativas entre o Pré-EMTr e Pós-EMTr (valores descritos na tabela 6).

Estímulo NOGO

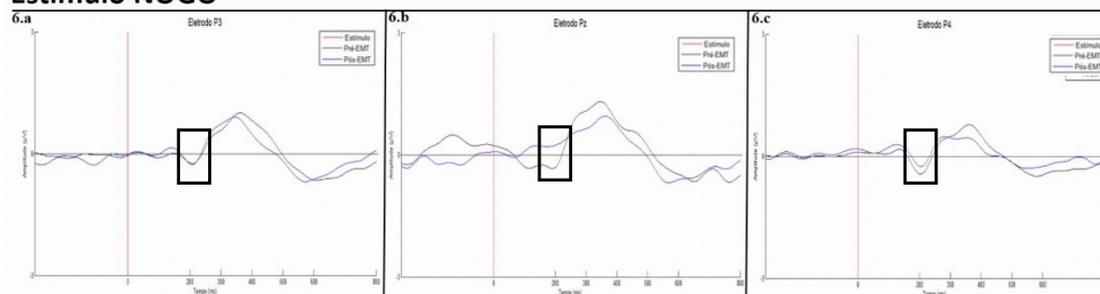


Figura 8: Gráficos Potencial Relacionado ao Evento para os eletrodos parietais em relação ao estímulo NO-GO. O traçado preto é relativo aos PREs antes da EMTr e o traçado azul refere-se aos PREs após a EMTr. Os retângulos pretos representam a localização, em relação a janela de tempo, que foi utilizada para o cálculo da latência e amplitude do N200.

Tabela 6– Valores de amplitude e latência do componente N200 do Teste t pareado para as derivações parietais para estímulo NO-GO

Eletrodo	Amplitude(μ V)		t	df	p
	Pré-EMTr M(DP)	Pós-EMTr M(DP)			
P3	0.084(0.48)	0.193(0.92)	-0.356	11	0.729
Pz	0.510(1.34)	0.930(0.75)	-0.997	11	0.340
P4	0.840(0.64)	0.874(0.59)	-0.919	11	0.378

Eletrodo	Latência (ms)		t	df	p
	Pré-EMTr M(DP)	Pós-EMTr M(DP)			
P3	198.3(29.4)	185.0(23.6)	1.238	11	0.242
Pz	188.7(31.7)	203.7(31.2)	-2.154	11	0.054
P4	183.3(40.5)	199.5(45.6)	-0.162	11	0.874

4.2 Resultados do Domínio Tempo-Frequência

Os achados encontrados nos gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento serão descritos de forma qualitativa com base nos parâmetros de Dessincronização e Sincronização relacionado ao evento (DRE/SRE) evidenciados nos eletrodos da região frontal (F3, Fz e F4), eletrodos centrais (C3, Cz e C4) e eletrodos da região parietal (P3, Pz e P4). Os resultados demonstram mudanças de energia entre a faixa de frequência (0,3 a 30 Hz) que ocorreram antes e depois da EMTr em relação aos estímulos Go e No-Go do paradigma queda de bolas utilizado em nosso experimento. Especificamente, os gráficos representam a dinâmica

DRE/SRE no espectro evidenciada desde 200ms antes da apresentação do estímulo até 800ms após a apresentação do estímulo.

A figura 9 mostra os gráficos tempo-frequência para os eletrodos da região frontal antes da aplicação da EMTr (gráficos 1.a, 1.b, 1.c) e após a aplicação da EMTr (gráficos 1.d, 1.e, 1.f). No eletrodo F3 (gráfico 1.a), observou-se um padrão de SRE com início em torno de 200ms, em faixas de frequência abaixo de 10Hz (alfa-baixa e teta). Após a aplicação da EMTr (gráfico 1.d), observa-se uma diminuição de SRE e discreta manifestação de DRE em faixa de frequência entre 10 a 20Hz (teta-alta e beta) com início em torno de 450ms. No eletrodo Fz (gráfico 1.b), SRE foi evidenciada entre 200 a 600ms na faixa de frequência abaixo de 10 Hz e DRE aparece em torno de 400ms entre 10 a 20 Hz. Já no gráfico 1.e, referente ao mesmo eletrodo após a aplicação da EMTr, observa-se uma atenuação de SRE e DRE; em contrapartida, apresenta um padrão espaçado, sendo evidenciado com início em torno de 250ms com prolongação até 600ms. Os gráficos (1.c e 1.f) representam o eletrodo F4 antes e após a EMTr respectivamente, evidencia-se SRE entre 200 a 600ms após o estímulo em alfa-baixo e teta e DRE foi observado em curta casa de tempo (550 a 600ms) antes da aplicação da EMTr (gráfico 1.c). Após a EMTr observa-se atenuação da dinâmica da SRE nessa região, já DRE passa a ser evidenciada em torno de 250ms com prolongamento até 600ms.

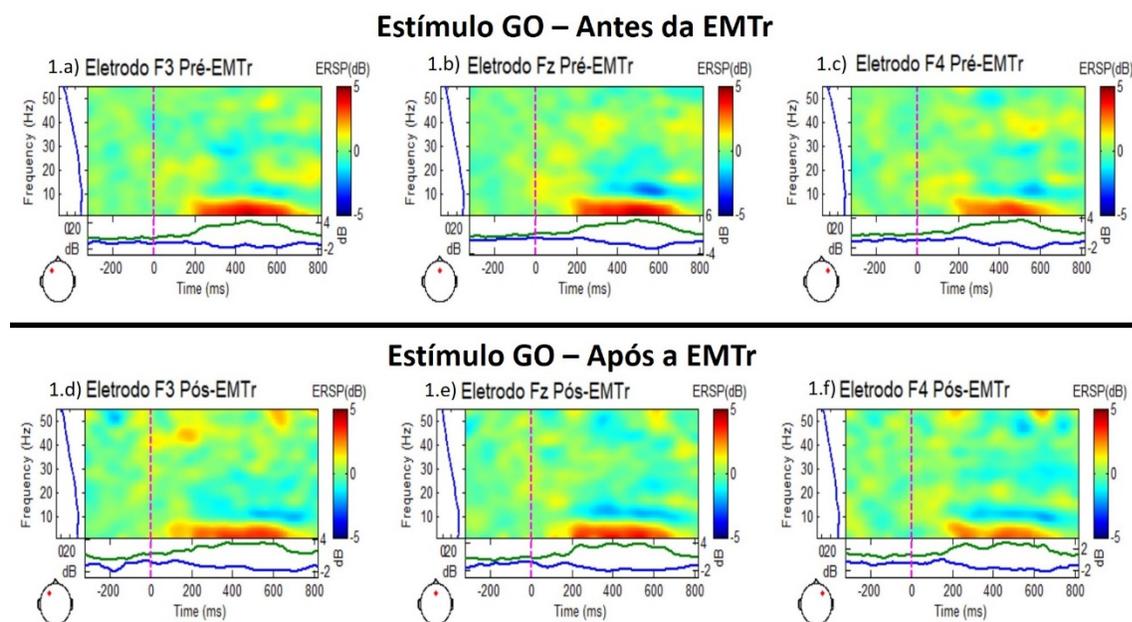
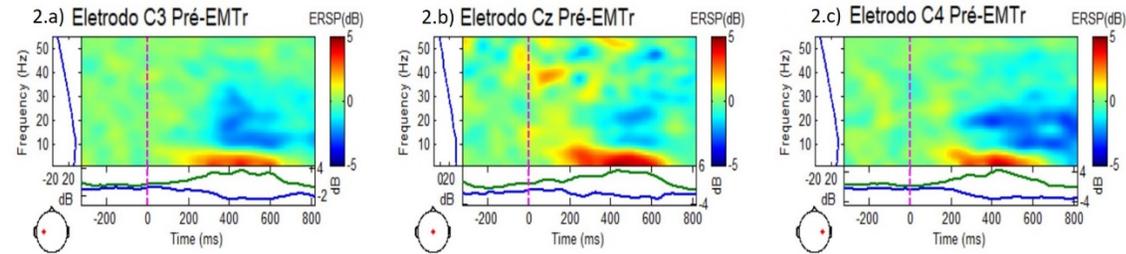


Figura 9: Gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento para os eletrodos da região frontal (F3, Fz e F4) em relação ao estímulo GO, antes (gráficos 1.a, 1.b, 1.c) e após (gráficos 1.d, 1.e, 1.f) a aplicação da EMTr-1Hz. Representação dos parâmetros de DRE e SRE em faixas de frequência entre 4 a 50 Hz.

As perturbações espectrais relacionadas ao estímulo Go antes e após a aplicação da EMTr encontradas nas derivações centrais (C3, Cz e C4) podem ser observadas na figura 10. Os gráficos (2.a, 2.b, 2.c) apresentam as dinâmicas das regiões em reposta ao estímulo Go antes da EMTr. Já os gráficos (2.d, 2.e, 2.f) apresentam as dinâmicas das regiões centrais em reposta ao estímulo Go após a aplicação da EMTr. Na derivação C3, antes da EMTr (gráfico 2.a) observa-se padrão de SRE entre as faixas de frequência alfa e teta com início em 200ms e duração até 600ms. Já DRE foi evidenciada a partir de 300ms de forma espaçada em frequências acima de 13Hz com duração em torno de 600ms. Após a EMTr (gráfico 2.b) observa-se diminuição de SRE no mesmo intervalo de tempo. Já a dinâmica da DRE apresentou maior intensidade e prolongação na faixa de frequência beta. Na derivação Cz, observa-se SRE no intervalo de 200 a 600ms em frequências alfa e teta e DRE discreta e dispersa em faixas de frequência altas (beta e gama) em um curto intervalo (400 a 600ms) antes da aplicação da EMTr (gráfico 2.b). Após a EMTr (gráfico 2.e), observa-se uma intensificação de SRE para o mesmo intervalo de tempo e um prolongamento de DRE (300 a 800ms) nas mesmas faixas de frequências quando o antes e o depois da EMTr são comparados. Para derivação C4, observa-se SRE no intervalo de 200 a 600ms em faixa de frequências teta e alfa e DRE após 200ms até 800ms em frequências altas antes da EMTr (gráfico 2.c). Entretanto, SRE após a EMTr apresenta-se com magnitude reduzida na mesma faixa de frequência e intervalo de tempo; por outro lado, DRE demonstra-se intensificada e prolongada na faixa de frequência beta (gráfico 2.f).

Estímulo GO – Antes da EMTr



Estímulo GO – Após a EMTr

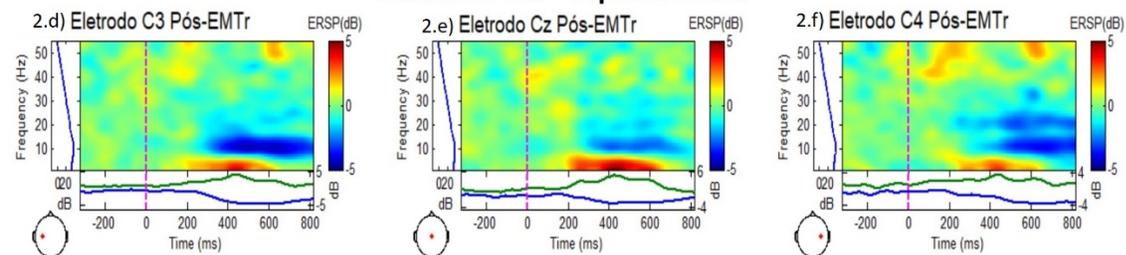


Figura 10: Gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento para os eletrodos centrais (C3, Cz e C4) em relação ao estímulo GO, antes (gráficos 2.a, 2.b, 2.c) e após (gráficos 2.d, 2.e, 2.f) a aplicação da EMTr-1Hz. Representação dos parâmetros de DRE e SRE em faixas de frequência entre 4 a 50 Hz.

A figura 11 apresenta os resultados das perturbações espectrais relacionadas ao estímulo GO antes (gráficos 3.a, 3.b, 3.c) e depois (gráficos 3.d, 3.e, 3.f) da aplicação da EMTr. Observa-se, na derivação P3, SRE no intervalo de 200 a 600ms em faixas de frequências baixas e DRE com início em torno de 300ms em altas frequências, e que, ao longo do tempo, passa a ser mais focal entre 10 a 20Hz (beta) até o final da janela estimada (gráfico 3.a). Após a EMTr, observa-se alteração dessa dinâmica, SRE mantém-se até após 600ms e DRE é evidenciada de forma amena em faixas mais altas. Contudo, observa-se intensificação desse parâmetro na faixa de frequência beta e que se mantém até 800ms (gráfico 3.d). Na derivação Pz, SRE é evidenciada com maior intensidade entre 400 a 600ms em alfa e teta. Nessa mesma casa de tempo, DRE é evidenciada dispersa em frequências altas, porém, após 600ms, esse padrão se intensifica entre 10 e 20Hz (gráfico 3.b). Após a EMTr, observa-se diminuição de energia em SRE e um aumento de magnitude de DRE; ambos eventos ocorrem na mesma casa de tempo antes da EMTr (gráfico 3.e). Na derivação P4, antes da EMTr, a atividade SRE apresenta-se dispersa entre 200 a 600ms em frequências baixas e DRE é evidenciada em torno de 350ms amplificada em frequências altas, e que, com o decorrer do tempo, se intensifica especialmente na faixa de frequência beta (gráfico 3.f). Após a EMTr, observa-se SRE na mesma casa de tempo que antes da EMTr, porem

com magnitude elevada entre 400 e 600ms; já DRE apresenta-se com menor dispersão e menor duração (gráfico 3.f).

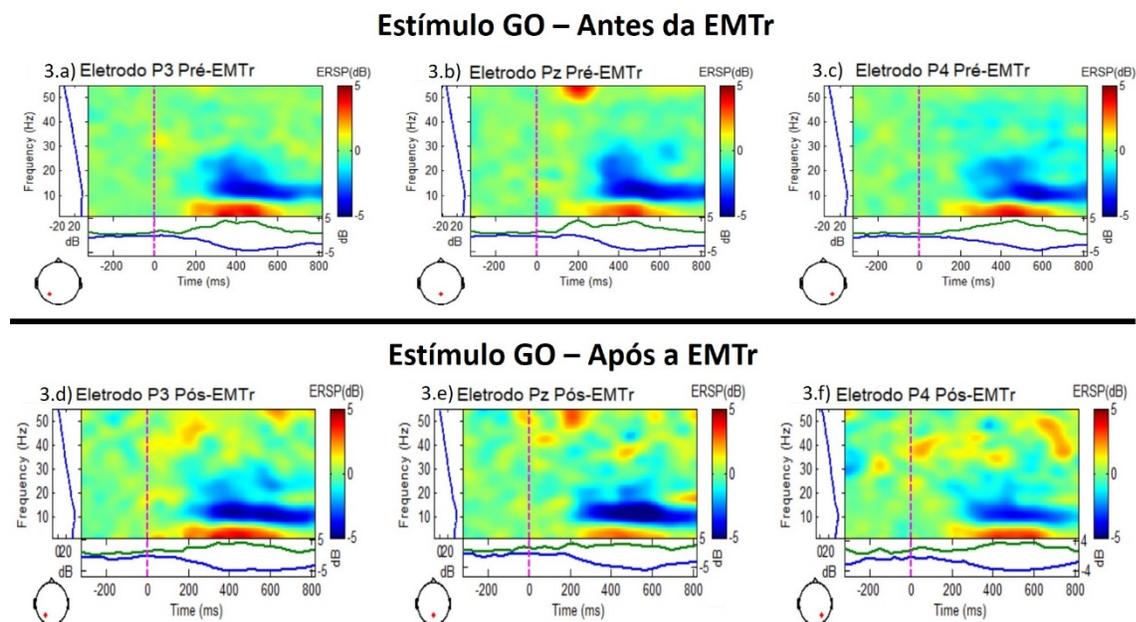


Figura 11: Gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento para os eletrodos parietais (P3, Pz e P4) em relação ao estímulo GO, antes (gráficos 3.a, 3.b, 3.c) e após (gráficos 3.d, 3.e, 3.f) a aplicação da EMTr-1Hz. Representação dos parâmetros de DRE e SRE em faixas de frequência entre 4 a 50 Hz.

Na figura 12, são apresentados os gráficos no domínio tempo-frequência para o estímulo No-Go nas derivações F3, Fz e F4 antes e depois da EMTr. O gráfico 4.a apresenta uma SRE em frequências baixas entre 200ms e 800ms antes da EMTr na derivação F3. Observa-se intensificação desse parâmetro em torno de 450ms. Após a EMTr (gráfico 4.d), evidencia-se SRE com maior atividade na mesma faixa de frequência e tempo quando comparado ao antes da EMTr. Na derivação Fz, antes da EMTr, SRE é evidenciado com maior atividade entre 400 a 600ms (gráfico 4.b). Essa atividade passa a ser evidenciada com maior dispersão após a EMTr, sendo observada também entre 20 e 10Hz após 600ms (gráfico 4.e). Na derivação F4, SRE é observada entre 200 a 800ms com maior atividade entre 400 a 600ms (gráficos 4.c) abaixo de 10Hz. Essa atividade também é evidenciada após a EMTr em mesma frequência e duração. Além disso, entre 600 a 800ms SRE é observada entre 20Hz a 10Hz (gráfico 4.f).

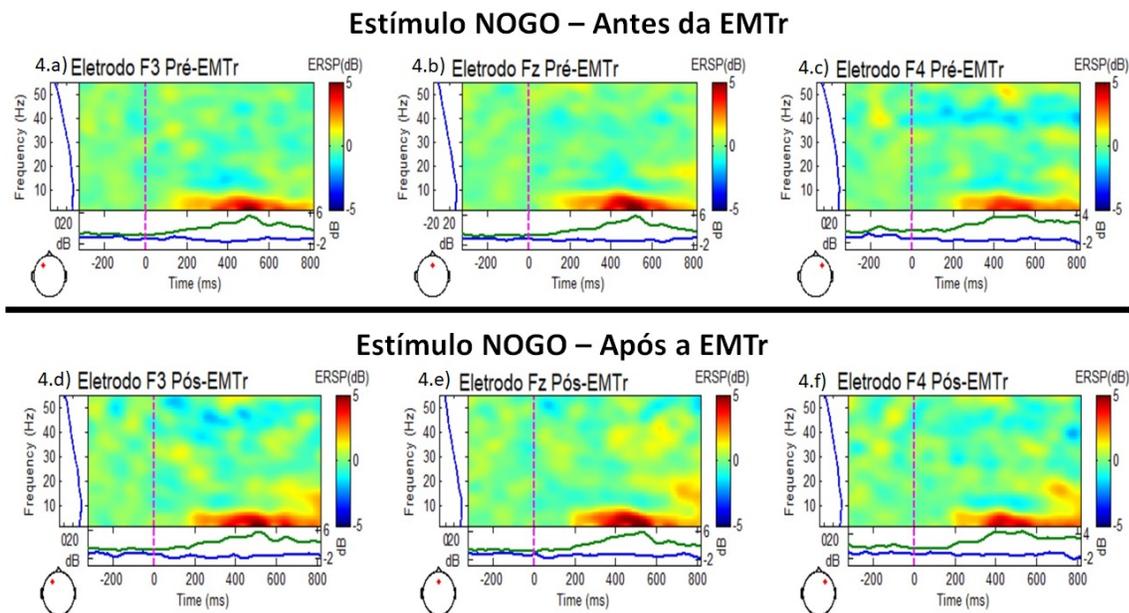


Figura 12: Gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento para os eletrodos frontais (F3, Fz e F4) em relação ao estímulo NOGO, antes (gráficos 4.a, 4.b, 4.c) e após (gráficos 4.d, 4.e, 4.f) a aplicação da EMTr-1Hz. Representação dos parâmetros de DRE e SRE em faixas de frequência entre 4 a 50 Hz.

A figura 13 mostra os eventos SRE e DRE nas derivações centrais (C3, Cz e C4) antes e após a EMTr. No gráfico 5.a, observa-se, antes da EMTr, SRE em frequências baixas com início em 200ms que se mantém na mesma faixa de frequência até o final da janela de tempo selecionada. Além disso, DRE focal é evidenciada entre 200 a 400ms em frequências alfa e beta. Observa-se DRE também em frequências mais altas, entre 40 e 50Hz, em dois momentos do tempo, 200 a 400ms e entre 600 a 800ms. Após a EMTr (gráfico 5.d), SRE apresenta-se de forma intensificada para a mesma faixa de frequência. E evidencia-se dispersão de DRE no tempo em alfa e beta, ou seja, DRE após a EMTr passa a ter uma duração maior. E DRE visto anteriormente em altas frequências passa a não ser evidenciado após a EMTr. Os gráficos 5.b e 5.e apresentam os acontecimentos para a derivação Cz antes e depois da EMTr, respectivamente. Observa-se SRE abaixo de 10Hz, na casa de tempo entre 200 a 600ms e com intensificação entre 400 a 600ms. SRE também é evidenciado em frequências mais altas (entre 40 e 50Hz) logo após a apresentação do estímulo cessando após 200ms. Após a EMTr, observa-se uma diminuição da SRE em frequências baixas, e SRE vista anteriormente nas frequências altas passa a ser discreta e pontual, observada apenas entre 0 a 200ms. Os dois últimos gráficos da figura 13 são relacionados aos eventos mensurados na derivação C4. No gráfico 5.c, observa-se SRE em

frequências baixas entre 200 a 800ms. Após a EMTr, gráfico 5.f, esse padrão apresenta-se na mesma faixa de frequência e tempo, já DRE passa a ser levemente evidenciada entre 200 a 600ms em frequências alfa-alta e beta.

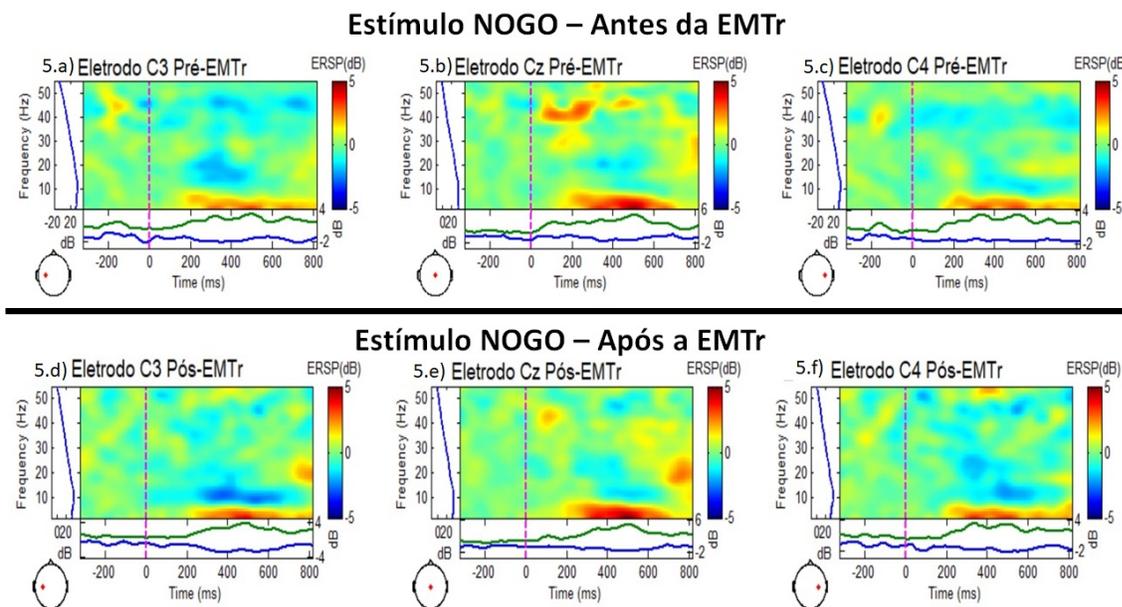
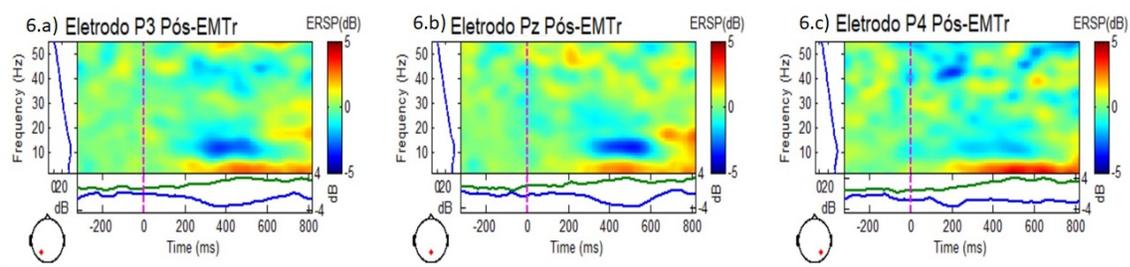


Figura 13: Gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento para os eletrodos centrais (C3, Cz e C4) em relação ao estímulo NOGO, antes (gráficos 5.a, 5.b, 5.c) e após (gráficos 5.d, 5.e, 5.f) a aplicação da EMTr-1Hz. Representação dos parâmetros de DRE e SRE em faixas de frequência entre 4 a 50 Hz.

A figura 14 apresenta as perturbações espectrais relacionadas ao estímulo No-Go ocorridas na região parietal antes e depois da EMTr. No gráfico 6.a, observa-se SRE em frequências baixas entre 200 a 800ms e DRE em frequências altas entre 200 a 600ms na derivação P3. Após a EMTr, gráfico 6.d, esses padrões apresentam-se com dinâmicas diferenciadas, SRE passa a ser evidenciada após 200ms e com baixa intensidade, e DRE apresenta-se reduzida em frequências altas. Os resultados na derivação Pz demonstram SRE com início após 200ms e com atividade dispersa ao final da janela de tempo. Já DRE apresenta-se de forma focal em 300 a 600ms entre 10 e 20Hz antes da EMTr (gráfico 6.b). Após a EMTr, SRE apresenta-se reduzida e apenas abaixo de 10Hz. DRE é evidenciada com maior atividade e com início em 200ms (gráfico 6.e). Para a derivação P4, SRE destaca-se entre 200 a 800ms abaixo de 10Hz e DRE é evidenciada de forma dispersa em altas frequências antes da EMTr (gráfico 6.c). Após a EMTr, observa-se uma diminuição de SRE, e DRE aparece de forma focal em 200 a 600ms entre 10 a 20Hz (gráfico 6.f).

Estímulo NOGO – Antes da EMTr



Estímulo NOGO – Após a EMTr

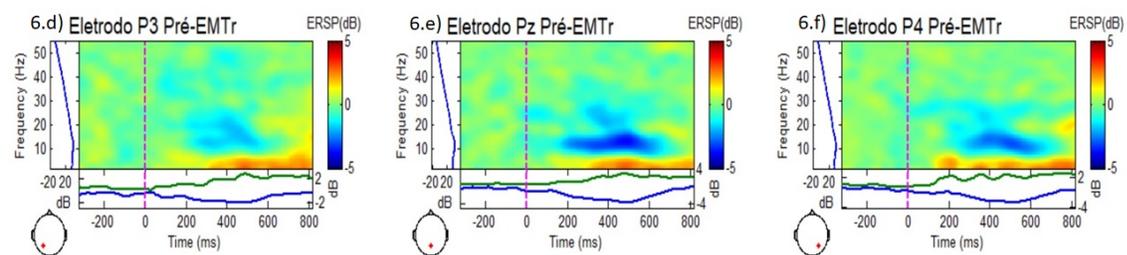


Figura 14: Gráficos das Perturbações Espectrais relacionada a Evento para os eletrodos parietais (P3, Pz e P4) em relação ao estímulo NOGO, antes (gráficos 6.a, 6.b, 6.c) e após (gráficos 6.d, 6.e, 6.f) a aplicação da EMTr-1Hz. Representação dos parâmetros de DRE e SRE em faixas de frequência entre 4 a 50 Hz.

CAPITULO V

5. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo identificar as alterações eletrocorticais induzidas pela EMTr durante a execução do paradigma Go/No-Go. A utilização da Estimulação Magnética Transcraniana em estudos não clínicos vem sendo utilizada como ferramenta investigativa para determinar as contribuições de específicas regiões corticais mediante a diversos comportamentos (LALOYAUX et al., 2006; UPTON et al., 2010). Em especial, buscou-se evidenciar o impacto da EMT nos processos cognitivos relacionados ao processamento de informação voltado para a distinção entre dois estímulos visuais. Em relação ao estímulo GO, o objetivo principal foi identificar se essa intervenção produziria efeitos negativos no PRE, tais como aumento da latência e amplitude do componente P300. Além disso, os PREs foram investigados no estímulo No-Go. Devido à importância de se estudar o controle inibitório, ou seja, investigar dinâmica das regiões durante o processo inibir uma resposta motora, o componente N200 foi investigado para esse estímulo.

Considerando esse contexto, as análises realizadas nesse estudo examinaram o impacto da inibição do córtex parietal na dinâmica dos processos cognitivos relacionados à tarefa experimental do presente estudo. O córtex parietal é considerado uma área de integração sensoriomotora, particularmente envolvida com a informação visual para guiar movimentos (CULHAM; ONTARIO, 2015). Estudos aplicando a EMT na região parietal evidenciaram interferências na realização de tarefas visuomotoras e ajustes compensatórios em regiões adjacentes devido à inibição da região parietal (CULHAM; VALYEAR, 2006). Com base nesses estudos, a EMTr foi utilizada com intuito de observar a repercussão da inibição dessa região de integração na dinâmica da tarefa e em regiões interligadas a região parietal. Apesar de diversos estudos não terem relatado modificações nas funções cognitivas ou motoras após a aplicação de EMTr com 1Hz, Hansenne (2004) argumenta que essa falta de achados tem relação com diversos fatores; dentre eles, o mais relevante seria a duração da estimulação. Segundo o autor, a EMT irá produzir efeito inibitório verdadeiro do Sistema Nervoso apenas quando sua duração for de, no mínimo, 15 minutos. Contudo, em seu estudo, foram encontrados efeitos da EMT em somente uma das características do P300. Apenas na latência desse componente que foram evidenciadas

diferenças após a aplicação da EMTr. Para sustentar seus argumentos, o autor destaca que os achados de Jing et al. (2001) e Evers e Bockermann (2001) também não foram capazes de encontrar modificações significativas na amplitude do P300. Com isso, enfatiza que a EMTr afeta a velocidade do processo cognitivo em vez do aspecto energético do processamento da informação.

Nossos resultados em relação ao componente P300 corroboram os trabalhos citados anteriormente. Apenas a latência do P300 em regiões frontais e parietais apresentou distinção entre o antes e o depois da EMTr. Um fato interessante de ressaltar é que essa diferença ocorreu de forma distinta nas regiões corticais. Enquanto, na região frontal, observou-se diminuição da latência no hemisfério esquerdo (correspondendo ao eletrodo F3), na região parietal, observou-se aumento da latência do P300 no hemisfério direito (eletrodo P4). A literatura destaca que o córtex parietal posterior (CPP), especialmente o CPP direito vem sendo identificado como o componente primário, com papel primordial na busca visual, da rede frontoparietal em relação à atenção espacial (YAN et al., 2016). De um modo geral, o hemisfério direito vem sendo relacionado com o controle atento amplo (SZCZEPANSKI; KONEN; KASTNER, 2010). Com base nessas evidências, o aumento da latência do P300 na derivação P4 sugere que o efeito inibitório da EMTr alterou a dinâmica dessa região produzindo uma lentidão no processamento. Essa alteração pode ser correlacionada, de certa forma, com a alocação da atenção necessária para lidar com a tarefa. Apesar de estatisticamente não significativa, a amplitude diminuída desse componente após a estimulação complementa essa correlação de inibição dessa região pela EMTr.

Por outro lado, essa inibição induziu uma diminuição em relação ao tempo em que o P300 foi elucidado na região frontal esquerda. Esse achado sugere um envolvimento diferenciado dessa região diante do processamento do estímulo para realização de uma resposta motora. Torii e colaboradores (2012) também encontraram diminuição da latência de P300 após aplicação de 1Hz de EMTr. Os pesquisadores correlacionaram esse achado à possibilidade de a inibição de uma região ter produzido excitabilidade em uma região interligada a esta. Logo, o engajamento da região frontal esquerda no estágio final do processamento de informação pode ser relacionado à peculiaridade dessa região, tal como o seu envolvimento na preparação de ações (BEAM et al., 2009; POCHON et al., 2001). Ainda que a estimulação não tenha sido

aplicada na região frontal, os resultados encontrados corroboram outras investigações, as quais apontam que os efeitos da EMT podem ser visualizados além do sítio de aplicação, em áreas anatomicamente ligadas à região alvo. Sendo assim, estes sugerem que a atividade neuronal induzida pela EMT pode expandir-se para além da área diretamente estimulada devido aos circuitos neurais e conexões cortico-corticais (BONATO; MINIUSSI; ROSSINI, 2006; THUT et al., 2005).

Em relação ao componente N200, estudos utilizando o paradigma Go/No-Go comprovaram que a deflação negativa em torno de 200 a 350ms tem correlação direta com o estímulo No-Go. Ao comparar em dinâmicas corticais durante as condições Go e No-Go, os estudos relatam uma onda negativa intensificada entre 200 a 350ms em No-Go, o que vem sendo referido aos processos relacionados à inibição da resposta motora quando essa não deve ocorrer. Com base na comparação entre os estímulos, os estudos ainda ressaltam a região frontal como fonte geradora desse componente. Em especial, sugerem que o córtex cingulado anterior seria a fonte geradora, já que esta região está envolvida na detecção de conflitos de respostas e que seria, portanto, a responsável por desencadear ajustes compensatórios para o controle inibitório. Esse processo, por sua vez, seria mediado por outras áreas do córtex pré-frontal (BEKKER; KENEMANS; VERBATEN, 2005; CASANOVA et al., 2012). Nossos resultados para o componente N200 apenas apresentaram diferenças significativas entre o pré-EMTr e pós-EMTr em eletrodos posicionados na região frontal. Especificamente, a latência do N200 apresentou-se distinta para as derivações frontal esquerda (F3) e da linha média (Fz). A latência aumentada na região esquerda e a diminuição na linha média podem ser correlacionadas a uma alternância de atividade na região frontal para lidar com a especificidade do estímulo.

Até o presente momento, não foram encontrados estudos utilizando a EMTr na investigação do componente N200 em tarefas visuais Go/No-Go. Contudo, o estudo de Jing (2001a) comparou a amplitude e latência desse componente, assim como de outros componentes do PRE, tais como N100, P200 e P300 antes e depois da EMTr-1Hz em um paradigma auditivo. Apesar de não ter apresentado diferença significativa, a latência do N200 teve uma tendência de alternância entre as regiões corticais. Regiões occipitais e parietais apresentaram latência aumentada; por outro lado, regiões temporal e frontal demonstraram diminuição. O autor destaca a capacidade de propagação dos efeitos da EMT entre diversas regiões e argumenta que este

efeito altera o fluxo da informação entre as regiões. Além disso, ressalta que a inibição cortical pela EMT provoca alterações em diversos aspectos cognitivos envolvidos no processamento da informação.

Além de analisar os efeitos da EMTr pelo domínio do tempo, as alterações dinâmicas na amplitude do espectro de frequências do EEG em função do tempo também foram investigadas. Os gráficos no domínio do tempo-frequência, que apresentam as Perturbações Espectrais Relacionadas ao Evento, foram qualitativamente inspecionados em relação aos estímulos Go e No-Go, nas regiões frontais centrais e parietais. Em especial, as dinâmicas SER/DRE foram comparadas visualmente entre o antes e o depois da EMTr. Por meio dessas observações, foi possível caracterizar a dinâmica cortical nas específicas regiões envolvidas com o processo de identificação de um estímulo, tomada de decisão para a execução ou inibição de uma resposta motora.

Os gráficos apresentados proporcionaram uma visão abrangente da atividade cortical durante todo o ciclo de processamento, antes e depois da aplicação de EMTr. Graitmann e Pfurtscheller (2006) ressaltam que, para análise de dados de EEG, a faixa de frequência entre 7-40Hz é suficiente para evidenciar os processos neurais decorrentes a um evento específico. Os acontecimentos observados após o estímulo e que refletiram em DRE ou SRE foram calculados em relação à linha de base. Segundo Lemm (2009), com a linha de base, é possível relatar as alterações induzidas nas oscilações para diversas manipulações fisiológicas e processamento de informações sensoriais. O autor cita como exemplo o movimento voluntário, e ressalta que este resulta em uma dessincronização limitada as bandas alfa-alta e beta-baixa, localizada perto de áreas sensório-motoras. Outros estudos demonstram DRE em beta registrado a partir dos córtices sensório-motores associado ao movimento, assim como na visualização motora (FECCHIO et al., 2017; PFURTSCHELLER et al., 1999; PFURTSCHELLER, 2001b). Em nosso estudo, DRE também foi evidenciada em regiões sensoriomotoras em beta quando a resposta motora era solicitada (estímulo Go). E essa dinâmica foi intensificada após a EMTr com relação a sua duração e magnitude. Observou-se um incremento contínuo na dinâmica temporal e atividade em beta nas regiões corticais envolvidas com a função motora. Para complementar essa relação, nas dinâmicas das mesmas regiões (eletrodos centrais) para o estímulo no-go, ou seja, quando a resposta motora foi inibida, evidenciou-se discreta DRE.

As investigações através dos parâmetros DRE/SRE em estudos com utilização da aplicação repetitiva de baixa frequência da EMT se detêm, predominantemente, a áreas corticais motoras. Brignani e coautores (2008) abordaram as medidas DRE/SRE para determinar os padrões da atividade oscilatória das regiões frontal, central e parietal, antes e depois da aplicação de 1Hz-EMTr no córtex motor primário esquerdo. Os resultados desse estudo apontaram modulações induzidas pela EMTr, destacando um aumento generalizado de SRE em alfa. Em especial, os autores ressaltam que as modulações da EMTr de baixa frequência podem ser compreendidas como uma diminuição da excitabilidade cortical ou como um aumento de inibição que se expressa em um aumento da sincronização cerebral. A magnitude de DRE em alfa e beta também vem sendo correlacionada com o nível de excitabilidade cortical (JOCHUMSEN et al., 2017). Diminuições da magnitude de DRE são associadas a diminuições de atividade da determinada região (COOPRE et al., 2008; MATSUMOTO et al., 2010). Essas afirmações corroboram os achados evidenciados no estímulo Go para a região em que a EMTr foi aplicada. Ou seja, reduções na magnitude e focalização de DRE foram evidenciadas na região parietal durante a realização de um movimento voluntário.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSÃO

As análises do Potencial Relacionado ao Evento e das Perturbações Espectrais Relacionadas ao Evento possibilitaram visualizar os efeitos da EMT repetitiva de baixa frequência em regiões corticais envolvidas no processamento da informação sensorial e resposta motora mediante a realização da tarefa de integração visuomotora. Apesar dos poucos resultados estatisticamente significativos nos componentes do PRE, as modulações da EMTr produziram efeito na dinâmica temporal em regiões associadas diretamente com a integração sensoriomotora. A literatura sugere algumas limitações que podem ter influenciado a escassez de resultados significativos na amplitude dos componentes P300 e N200, tais como tipo de tarefa, probabilidade e quantidade dos estímulos utilizados. Esses dois últimos fatores podem não ter sido administrados da maneira mais correta, não permitindo que nosso protocolo fosse sensível para elucidar alterações na magnitude dos componentes do PER. Como isso, concluiu-se que a análise utilizada no estudo pode não ter sido a mais correta para evidenciar a repercussão que EMTr inibitória ocasionou nas dinâmicas corticais. Essa afirmativa tem fundamento a partir de achados evidenciados no domínio do tempo-frequência. Os parâmetros de Dessincronização e Sincronização relacionados tanto ao estímulo Go quanto ao estímulo No-Go mostraram-se alterados após a aplicação da EMTr. Portanto, a hipótese do estudo foi parcialmente confirmada, já que foram evidenciadas modulações por meio da EMTr durante a realização do ato de apreender o objeto, assim como no momento em que os indivíduos inibiam a resposta motora. Outro fator que poderia ter colaborado para a consolidação dos efeitos da EMT inibitória e que pode ter contribuído como limitador do estudo foi a não utilização da estimulação placebo. O emprego dessa condição possibilitaria observar, de forma mais acentuada, os efeitos inibitórios da aplicação de baixa frequência. Deste modo, sugere-se a continuidade desse estudo utilizando novas análises e controle da EMT inibitória para que resultados mais robustos sejam alcançados.

REFERENCIAS

- ALBAJES-EIZAGIRRE, A. et al. EEG / ERP Analysis : Methods and Applications. **Corporation, Neuroelectrics**, n. December, 2014.
- ALEGRE, M. et al. Beta electroencephalograph changes during passive movements: sensory afferences contribute to beta event-related desynchronization in humans. **Neuroscience letters**, v. 331, n. 1, p. 29–32, out. 2002.
- ARON, A. R. The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. **Neuroscientist**, v. 13, p. 214–228, 2007.
- BARKER, A. T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. **Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet (London, England)**England, maio 1985.
- BEAM, W. et al. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. **Brain Stimulation**, v. 2, n. 1, p. 50–54, 2009.
- BEKKER, E. M.; KENEMANS, J. L.; VERBATEN, M. N. Source analysis of the N2 in a cued Go / NoGo task. **Cognitive Brain Research**, v. 22, p. 221–231, 2005.
- BENIKOS, N.; JOHNSTONE, S. J.; ROODENRYS, S. J. Varying task difficulty in the Go / Nogo task : The effects of inhibitory control , arousal , and perceived effort on ERP components. **International Journal of Psychophysiology**, v. 87, n. 3, p. 262–272, 2013.
- BERARDELLI, A. et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. **Experimental brain research**, v. 122, n. 1, p. 79–84, set. 1998.
- BO, Y. et al. Event-related potentials in a Go / Nogo task of abnormal response inhibition in heroin addicts. **science in china Series C: Life Sciences**, v. 52, p. 780–788, 2009.
- BOHNING, D. E. et al. Bold-fMRI response to single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 11, n. 6, p. 569–574, 2000.
- BOKURA, H.; YAMAGUCHI, S.; KOBAYASHI, S. Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go / NoGo task. **Clin Neurophysiol.**, v. 112, p. 2224–2232, 2001.
- BONATO, C.; MINIUSI, C.; ROSSINI, P. M. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: A TMS/EEG co-registration study. **Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 8, p. 1699–1707, 2006.
- BRIGNANI, D. et al. Modulation of cortical oscillatory activity during transcranial magnetic stimulation. **Human Brain Mapping**, v. 29, n. 5, p. 603–612, 2008.
- BRUIN, K. J.; WIJERS, A. A.; STAVEREN, A. S. J. VAN. Response priming in a go / nogo task : do we have to explain the go / nogo N2 effect in terms of response activation instead of inhibition ? **Clinical Neurophysiology**, v. 112, p. 1660–1671, 2001.
- BRUNIA, C.; VAN BOXTEL, G.; BÖCKER, K. Negative Slow Waves as Indices of Anticipation: The Bereitschaftspotential, the Contingent Negative Variation, and the Stimulus-preceding Negativity. In: **The Oxford Handbook of Event-related Potential Components**.

New York, New York: [s.n.]. p. 189–207.

BRUNO, N.; BATTAGLINI, P. P. Integrating PREception and action through cognitive neuropsychology (broadly conceived). **Cognitive Neuropsychology**, v. 25, n. 7–8, p. 879–890, 2008.

CAGY, M. **Análise da Atividade Elétrica Cortical em Resposta ao Teste Cognitivo Envolvendo Interferência Nome-Matriz de Cor**. [s.l.] Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, 2008.

CASANOVA, M. F. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates event-related potential (ERP) indices of attention in autism. **Translational Neuroscience**, v. 3, n. 2, p. 170–180, 2012.

CASTIELLO, U. The neuroscience of grasping. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 9, p. 726–736, 2005.

CHEN, R. et al. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. **Neurology**, v. 49, n. 4, p. 1054–1059, out. 1997.

COHEN, L. G. et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 75, n. 4, p. 350–357, 1990.

CONFORTO, A. B. et al. Estimulação magnética transcraniana. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 1, p. 146–152, 2003.

COOPRE, N. R. et al. Effects of rTMS on an auditory oddball task: a pilot study of cortical plasticity and the EEG. **Clinical EEG and neuroscience**, v. 39, n. 3, p. 139–143, jul. 2008.

COYNEL, D. et al. Dynamics of motor-related functional integration during motor sequence learning. **NeuroImage**, v. 49, n. 1, p. 759–766, 2010.

CROFT, R. J. et al. Target-to-target interval versus probability effects on P300 in one- and two-tone tasks. **Psychophysiology**, v. 40, n. 3, p. 322–328, 2003.

CULHAM, J. C.; ONTARIO, W. Visuomotor Integration. In: **BRAIN MAPPING: AN ENCYCLOPEDIA REFERENCE** (Ed.). **Introduction to Systems**. [s.l.] Elsevier Inc., 2015. p. 469–473.

CULHAM, J. C.; VALYEAR, K. F. Human parietal cortex in action. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 16, n. 2, p. 205–212, 2006.

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

DONCHIN, E.; COLES, M. G. . Is the P300 component a manifestation of context updating? **Neural Netw**, v. 24, p. 568–574, 1988.

DONKERS, F. C. L.; BOXTEL, G. J. M. VAN. The N2 in go / no-go tasks reflects conflict

monitoring not response inhibition q. **Brain and Cognition**, v. 56, p. 165–176, 2004.

DUECKER, F.; SACK, A. T. The hybrid model of attentional control: New insights into hemispheric asymmetries inferred from TMS research. **Neuropsychologia**, v. 74, p. 21–29, 2015.

DUNCAN, C. C. et al. Clinical Neurophysiology Event-related potentials in clinical research : Guidelines for eliciting , recording , and quantifying mismatch negativity , P300 , and N400 q. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 11, p. 1883–1908, 2009.

DUNCAN, C. C.; KOSMIDIS, M. H.; MIRSKY, A. F. Closed head injury-related information processing deficits: An event-related potential analysis. **International Journal of Psychophysiology**, v. 58, n. 2–3 SPEC. ISS., p. 133–157, 2005.

EVERS, S.; BOCKERMANN, I.; NYHUIS, P. W. The impact of transcranial magnetic stimulation on cognitive processing: an event-related potential study. **Neuroreport**, v. 12, n. 13, p. 2915–2918, set. 2001.

FABIANI, M.; GARTTON, G.; COLES, M. Event-Related Brain Potential. Methods, Theory, and Applications. In: CACIOPPO, J. T.; TASSINARY, L. G.; BERNTSON, G. G. (Eds.). . **Handbook of Psychophysiology**. 2. ed. [s.l.] Cambridge University Press, 2000. p. 33.

FALKENSTEIN, M.; HOORMANN, J.; HOHNSBEIN, J. ERP components in Go / Nogo tasks and their relation to inhibition. **Acta Psychol (Amst)**, v. 101, p. 267–291, 1999.

FECCHIO, M. et al. The spectral features of EEG responses to transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex depend on the amplitude of the motor evoked potentials. **PloS one**, v. 12, n. 9, p. e0184910, 2017.

FOLSTEIN, J. R.; PETTEN, C. V. A. N. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP : A review. **Psychophysiology**, v. 45, p. 152–170, 2008.

FRANZ, V. H.; HESSE, C.; KOLLATH, S. Visual illusions, delayed grasping, and memory: No shift from dorsal to ventral control. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 6, p. 1518–1531, 2009.

FUNKE, K.; BENALI, A. Cortical cellular actions of transcranial magnetic stimulation. **Restorative neurology and neuroscience**, v. 28, n. 4, p. 399–417, 2010.

GAETA, H.; FRIEDMAN, D.; HUNT, G. Stimulus characteristics and task category dissociate the anterior and posterior aspects of the novelty P3. **Psychophysiology**, v. 40, n. 2, p. 198–208, 2003.

GAJEWSKI, P. D.; FALKENSTEIN, M. Effects of task complexity on ERP components in Go / Nogo tasks. **International Journal of Psychophysiology**, v. 87, n. 3, p. 273–278, 2013.

GEDDES, L. A. History of magnetic stimulation of the nervous system. **Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society**, v. 8, n. 1, p. 3–9, jan. 1991.

GRAIMANN, B.; PFURTSCHELLER, G. Quantification and visualization of event-related

changes in oscillatory brain activity in the time – frequency domain. In: NEUPRE; KLIMESCH (Eds.). . **Progress in Brain Research**. [s.l: s.n.]. v. 159p. 79–97.

GRANDCHAMP, R.; DELORME, A. Single-trial normalization for event-related spectral decomposition reduces sensitivity to noisy trials. **Frontiers in psychology**, v. 2, p. 236, 2011.

HALLETT, M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. **Neuron**, v. 55, n. 2, p. 187–199, 2007.

HANSENNE, M. et al. Impact of low frequency transcranial magnetic stimulation on event-related brain potentials. **Biol Psychol**, v. 67, p. 331–41, 2004.

HOFFMAN JE. Event-related potentials and automatic and controlled processes. In: ROHRBAUGH, J.; PARASURAMAN, R.; JOHNSON, R. J. (Eds.). . **Event-related brain potentials**. New York: Oxford University Press, 1990. p. 145–157.

HOFFMAN, R. E.; CAVUS, I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hypREexcitability disorders. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 7, p. 1093–1102, 2002.

HUSTER, R. J. et al. The role of the cingulate cortex as neural generator of the N200 and P300 in a tactile response inhibition task. **Human Brain Mapping**, v. 31, n. 8, p. 1260–1271, 2010.

IBOS, G.; FREEDMAN, D. J. Dynamic Integration of Task-Relevant Visual Features in Posterior Parietal Cortex. **Neuron**, v. 83, n. 6, p. 1468–1480, 2014.

IWAHASHI, M. et al. Measurements of evoked electroencephalograph by transcranial magnetic stimulation applied to motor cortex and posterior parietal cortex. **Journal of Applied Physics**, v. 105, n. 7, 2009.

JI, R.-R. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 26, p. 15635–15640, 1998.

JING, H. et al. Comparisons of event-related potentials after repetitive transcranial magnetic stimulation. **Journal of neurology**, v. 248, n. 3, p. 184–92, 2001a.

JING, H. et al. Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on P(300) event-related potentials. **Clinical neurophysiology**, v. 112, n. 2, p. 304–313, fev. 2001b.

JOCHUMSEN, M. et al. Quantification of Movement-Related EEG Correlates Associated with Motor Training: A Study on Movement-Related Cortical Potentials and Sensorimotor Rhythms. **Frontiers in human neuroscience**, v. 11, p. 604, 2017.

KANDEL, E.; SCHWARTZ, S.; JESSEL, T. **Principles of Neuroscience**. 5th Editio ed. New York, New York: McGraw-Hill, 2013.

KLEM, G. H. et al. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement**, v. 52, p. 3–6, 1999.

KOK, A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. **Psychophysiology**,

v. 38, n. 3, p. 557–577, maio 2001.

KOMSSI, S.; KÄHKÖNEN, S. The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research. **Brain Research Reviews**, v. 52, n. 1, p. 183–192, 2006.

KROPOTOV, J. D. et al. NeuroImage Dissociating action inhibition, conflict monitoring and sensory mismatch into independent components of event related potentials in GO / NOGO task. **NeuroImage**, v. 57, n. 2, p. 565–575, 2011.

KROPOTOV, J. D. Event-Related Potentials. In: INC., E. (Ed.). **Functional Neuromarkers for Psychiatry: Applications for Diagnosis and Treatment**. 1. ed. [s.l.] Nikki Levy, 2016. p. 447.

LALOYAUX, O. et al. Impact of low-frequency transcranial magnetic stimulation on brain automatic information processing: A mismatch negativity study. **Journal of Psychophysiology**, v. 20, n. 4, p. 267–275, 2006.

LEMM, S.; MÜLLER, K.-R.; CURIO, G. A Generalized Framework for Quantifying the Dynamics of EEG Event-Related Desynchronization. **PLoS Computational Biology**, v. 5, n. 8, 2009.

LINDEN, D. E. J. The P300 : Where in the Brain Is It Produced and What Does It Tell Us ? **Neuroscientist**, v. 11, n. 6, p. 563–76, 2005.

LOTZE, M. et al. Comparison of representational maps using functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 114, n. 2, p. 306–312, fev. 2003.

LUCK, S. J. **An Introduction to the Event-Related Potential Technique**. second ed. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, 2014.

LUCK, S. J.; GASPELIN N. How to get statistically significant effects in any ERP experiment (and why you shouldn't). **Psychophysiology**, v. 54, n. 2017, p. 146–157, 2017.

LUCK, S. J.; KAPPENMAN, E. S. **The Oxford handbook of event-related potential components**. New York, New York: Oxford University Press, 2012.

MAEDA, F. et al. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. **Experimental Brain Research**, v. 133, n. 4, p. 425–430, 2000.

MARTINS, M. N. Princípios físicos da estimulação magnética transcraniana. **Rev. Psiq. Clín.**, v. 31, n. 5, p. 213–215, 2004.

MATSUMOTO, J. et al. Modulation of mu rhythm desynchronization during motor imagery by transcranial direct current stimulation. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 7, p. 27, jun. 2010.

MINIUSSI, C.; THUT, G. Combining TMS and EEG offers new prospects in cognitive

neuroscience. **Brain Topography**, v. 22, n. 4, p. 249–256, 2010.

MÜNTE, T. F. et al. Event-related brain potentials in the study of human cognition and neuropsychology. In: BOLLER, F.; GRAFMAN, J.; RIZZOLATTI, G. (Eds.). . **Handbook of Neuropsychology**. 2nd. ed. [s.l.] Elsevier Science B. V, 2000. v. 1p. 1–97.

NAJIB, U. et al. Transcranial brain stimulation: Clinical applications and future directions. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 22, n. 2, p. 233–251, 2011.

NAKATA, H. et al. Effects of a go / nogo task on event-related potentials following somatosensory stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 115, p. 361–368, 2004.

NEUPRE, C.; KLIMESCH, W. Introduction. 30 years of ERD/ERS research. **Progress in Brain Research**, v. 159, 2006.

NEUPRE, C.; WO, M.; PFURTSCHELLER, G. ERD / ERS patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. In: NEUPRE; KLIMESCH, W. (Eds.). . **Progress in Brain Research**. [s.l.] Elsevier B.V., 2006. v. 159p. 211–222.

NIEDERMEYER, E.; LOPES DA SILVA, F. **Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields**. 3rd. ed. Baltimore, MD: [s.n.].

NIEUWENHUIS, S.; YEUNG, N.; COHEN, J. D. Stimulus modality , PREceptual overlap , and the go / no-go N2. **Psychophysiology**, v. 41, p. 157–160, 2004.

OLDFIELD, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, v. 9, n. 1, p. 97–113, mar. 1971.

PASCUAL-LEONE, A. et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 89, n. 2, p. 120–130, abr. 1993.

PASCUAL-LEONE, A. et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. **Brain : a journal of neurology**, v. 117 (Pt 4), p. 847–858, ago. 1994.

PASCUAL-LEONE, A. et al. the Plastic Human Brain Cortex. **Annual Review of Neuroscience**, v. 28, n. 1, p. 377–401, 2005.

PASCUAL-LEONE, A.; BARTRES-FAZ, D.; KEENAN, J. P. Transcranial magnetic stimulation : studying the brain behaviour relationship by ` virtual lesions ´. **The Royal Society**, v. 354, p. 1229–1238, 1999.

PASCUAL-LEONE, A.; WALSH, V.; ROTHWELL, J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience - Virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 10, n. 2, p. 232–237, 2000.

PASHUT, T. et al. Mechanisms of magnetic stimulation of central nervous system neurons. **PLoS Computational Biology**, v. 7, n. 3, 2011.

PATEL, S. H.; AZZAM, P. N. Characterization of N200 and P300 : Selected Studies of the Event-Related Potential. **International Journal of Medical Sciences**, v. 2, n. 4, p. 147–154,

2005.

PFURTSCHHELLER, G. et al. Visually guided motor imagery activates sensorimotor areas in humans. **Neuroscience letters**, v. 269, n. 3, p. 153–156, jul. 1999.

PFURTSCHHELLER, G. Functional brain imaging based on ERD / ERS. **Vision Research**, v. 41, p. 1257–1260, 2001a.

PFURTSCHHELLER, G. Functional brain imaging based on ERD/ERS. **Vision Research**, v. 41, p. 1257–1260, 2001b.

PFURTSCHHELLER, G.; LOPES, F. H. Event-related EEG / MEG synchronization and desynchronization : basic principles. **Clinical Neurophysiology**, v. 110, p. 1842–1857, 1999.

PFURTSCHHELLER, G.; NEUPRE, C. Simultaneous EEG 10 Hz desynchronization and 40 Hz synchronization during finger movements. **Neuroreport**, v. 3, n. 12, p. 1057–1060, dez. 1992.

PICTON, T. W. et al. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. **Psychophysiology**, v. 37, n. 2, p. 127–152, mar. 2000.

POCHON, J.-B. B. et al. The Role of Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Preparation of Forthcoming Actions: an fMRI Study. **Cerebral Cortex**, v. 11, n. 3, p. 260–266, 2001.

POLICH, J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 10, p. 2128–2148, out. 2007.

POLICH, J.; COMERCHERO, M. D. P3a from visual stimuli: typicality, task, and topography. **Brain topography**, v. 15, n. 3, p. 141–152, 2003.

POLICH, J.; KOK, A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. **Biological psychology**, v. 41, n. 2, p. 103–146, out. 1995.

ROSA, M. A. et al. Estimulação magnética transcraniana: Revisão dos casos de convulsões acidentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 2, p. 131–134, 2004.

ROSSI, S. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on movement-related cortical activity in humans. **Cerebral Cortex**, v. 10, n. 8, p. 802–8, 2000.

ROSSI, S. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 12, p. 2008–2039, 2009.

ROSSI, S. et al. **Screening questionnaire before TMS: an update. Clinical neurophysiology** Netherlands, ago. 2011.

ROSSINI, P. M.; ROSSI, S. **Clinical applications of motor evoked potentials. Electroencephalography and clinical neurophysiology** Ireland, mar. 1998.

ROSSINI, P. M.; ROSSI, S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and

research potential. **Neurology**, v. 68, n. 7, p. 484–488, fev. 2007.

SALISBURY, D. F. et al. The NoGo P300 ‘ anteriorization ’ effect and response inhibition. **Clin Neurophysiol.**, v. 115, p. 1550–1558, 2004.

SCHOTTEN, M. T. DE et al. A lateralized brain network for visuospatial attention. **Nature Neuroscience**, v. 14, n. 10, p. 1245–1247, 2011.

SERRIEN, D. J.; SPAPÉ, M. M. Effects of task complexity and sensory conflict on goal-directed movement. **Neuroscience Letters**, v. 464, n. 1, p. 10–13, 2009.

SLOTNICK, S. D. The exPREimental parameters that affect attentional modulation of the ERP C1 component. **Cognitive neuroscience**, v. 9, n. 1–2, p. 53–62, jan. 2018.

SMITH, D. B. D. et al. Auditory averaged evoked potentials in man during selective binaural listening. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 28, n. 2, p. 146–152, 1970.

SMITH, J. L.; JOHNSTONE, S. J.; BARRY, R. J. Movement-related potentials in the Go/NoGo task: the P3 reflects both cognitive and motor inhibition. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 119, n. 3, p. 704–714, mar. 2008.

SOKHADZE, E. et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) affects event-related potential measures of novelty processing in autism. **Applied psychophysiology and biofeedback**, v. 35, n. 2, p. 147–161, jun. 2010.

SOLTANI, M.; KNIGHT, R. T. Neural origins of the P300. **Critical reviews in neurobiology**, v. 14, n. 3–4, p. 199–224, 2000.

SUGAWARA, K. et al. Repeated practice of a Go/NoGo visuomotor task induces neuroplastic change in the human posterior parietal cortex: An MEG study. **ExPREimental Brain Research**, v. 226, n. 4, p. 495–502, 2013.

SUR, S.; SINHA, V. Event-related potential: An overview. **Industrial Psychiatry Journal**, v. 18, n. 1, p. 70–73, 1 jan. 2009.

SUTTON, S. et al. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. **Science (New York, N.Y.)**, v. 150, n. 3700, p. 1187–1188, nov. 1965.

SZCZEPANSKI, S. M.; KONEN, C. S.; KASTNER, S. Mechanisms of spatial attention control in frontal and parietal cortex. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 30, n. 1, p. 148–160, jan. 2010.

TAYLOR, P. C. J.; WALSH, V.; EIMER, M. Combining TMS and EEG to study cognitive function and cortico-cortico interactions. **Behavioural Brain Research**, v. 191, n. 2, p. 141–147, 2008.

TERAO, Y., UGAWA, Y. Basic mechanisms of TMS. **Journal of clinical neurophysiology**, v. 19, n. 4, p. 322–343, 2002.

- THOMAS, S. J.; GONSALVEZ, C. J.; JOHNSTONE, S. J. Sequence effects in the Go/NoGo task: inhibition and facilitation. **International journal of psychophysiology**, v. 74, n. 3, p. 209–219, dez. 2009.
- THUT, G. et al. A new device and protocol for combining TMS and online recordings of EEG and evoked potentials. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 141, n. 2, p. 207–217, 2005.
- TORII, T. et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on event-related potential P300. **Journal of Applied Physics**, v. 111, n. 7, p. 2012–2015, 2012.
- TWOMEY, D. M. et al. The classic P300 encodes a build-to-threshold decision variable. **European Journal of Neuroscience**, v. 42, n. 1, p. 1636–1643, 2015.
- UPTON, D. J. et al. A Combined rTMS and ERP Investigation of Dorsolateral Prefrontal Cortex Involvement in Response Inhibition. **Clinical EEG and Neuroscience**, v. 41, n. 3, p. 127–131, 2010.
- VERHAGEN, L. et al. Hierarchical Organization of Parietofrontal Circuits during Goal-Directed Action. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 15, p. 6492–6503, 2013.
- VERLEGER, R. Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. **Behavioral and Brain Sciences**, v. 11, n. 3, p. 343–356, 1988.
- VERLEGER, R.; JAŚKOWSKI, P.; WASCHER, E. Evidence for an integrative role of P3b in linking reaction to PREception. **Journal of Psychophysiology**, v. 19, n. 3, p. 165–181, 2005.
- VOGEL, E. K.; LUCK, S. J. The visual N1 component as an index of a discrimination process. **Psychophysiology**, v. 37, n. 2, p. 190–203, mar. 2000.
- WALSH, V.; COWEY, A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 1, n. 1, p. 73–80, 2000.
- WOODMAN, G. F. A brief introduction to the use of event-related potentials in studies of PREception and attention. **Attention, PREception & psychophysics**, v. 72, n. 8, p. 2031–2046, nov. 2010.
- YAN, Y. et al. Differential roles of the dorsal prefrontal and posterior parietal cortices in visual search: A TMS study. **Scientific Reports**, v. 6, n. July, p. 1–9, 2016.
- ZIEMANN, U.; ROTHWELL, J. C.; RIDDING, M. C. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. **Journal of Physiology**, v. 496, n. 3, p. 873–881, 1996.

ANEXOS

ANEXO I – INVENTÁRIO DE CONDIÇÕES MÉDICAS E NEUROPSIQUIÁTRICAS

Nome: _____

Data de Nasc: _____

Você faz uso de alguma medicação? () Não () Sim Qual? _____

Você já recebeu diagnóstico médico de alguma das seguintes doenças ou problemas?

A) Doenças neurológicas (lesão cerebral, epilepsia) ----- () Não () Sim

B) Doenças psiquiátricas ----- () Não () Sim

D) Doenças cardíacas ----- () Não () Sim

Você já realizou alguma cirurgia? ----- () Não () Sim

Chave de Resposta para *: 0= Nada 1= No passado 2= Atual, mas não atrapalha 3= Atual, compensado 4= Atual, atrapalha.

Dificuldades visuais: __*

1.1 Problemas crônicos: () 1. Miopia, () 2. Hipermetropia, () 3. Presbiopia, () 4. Estrabismo, () 5. Outro. Explicar: _____ () 6. Nenhum.

1.2 Problemas agudos: () 1. Conjuntivite, () 2. Outro, explicar: _____ () Nenhum.

1.3 Os problemas crônicos acima estão compensados? () 1. Sim () 2. Não Como? _____ () 3. Não se aplica.

2. Problemas Neurológicos: __*

2.1 Já tive alguma vez: () 1. Desmaios, () 2. Traumatismos cranianos, () 3. Epilepsia, () 4. Ataques, () 5. Encefalite, () 6. Meningite, () 7. Aneurisma, () 8. Dor de cabeça () 9. Enxaqueca () 10. Diabetes () 11. Derrame (AVC), () 12. Paralisia, perda de força, () 13. Insensibilidade/formigamento – explicar no verso:

2.1.1 na infância: _____

2.1.2 na adolescência: _____

2.1.3 na fase adulta: _____

3. Problemas motores: ___*

Marcar e explicar, quando solicitado:

()1.Consigo movimentar bem meu braço e minha mão preferenciais;()2.Sofro habitualmente com tremores no meu braço, punho ou dedos na minha mão preferenciais (explicar:_____);

()3.Sou propenso(a) a derrubar ou quebrar coisas e me considero ou me consideram um pouco desajeitado/a.

4. Problemas psiquiátricos: ___*

Já apresentei alguma vez (marcar, explicar): ()1.Depressão, ()2.ansiedade

()3.comportamentos compulsivos (quais?_____),

()4. Impulsividade e explosividade, ()5.Crises de estranheza intensa consigo mesmo, com as pessoas ou com o ambiente (não se reconhece claramente, ou às pessoas, ou ao local onde está: explique, por favor:_____),

()6. Ouvir vozes que ninguém mais pode ouvir, ()7.Ver coisas que ninguém mais pode ver,

()8.sou habitualmente muito ansioso/a e/ou tenso/a _____

5. Já fiz alguma vez exames neurológicos que apontaram algum problema: ()1. Eletroencefalografia, ()2.Tomografia cerebral, ()3.Ressonância Magnética. Explique, por favor:_____ ()4. Nunca.

6. Já consultei alguma vez um(a) ()1.Neurologista, ()2.Psiquiatra ou ()3.Psicólogo. Qual era o tipo de problema? _____ ()4. Nunca consultei.

ANEXO II – INVENTÁRIO DE EDINBURGH (Inventário de Lateralidade)

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 III – SCREENING PARA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA
TRANSCRANIANA**

Nome: _____ Data de Nasc: ___ \ ___ \ ___

Telefone: _____ Celular: _____ E-mail: _____

- (1) Você tem epilepsia ou já teve uma convulsão ou crise? R: _____
- (2) Você já teve um desmaio ou síncope? Se sim, descreva em que ocasião (ões)? R: ___
- (3) Você já sofreu um trauma na cabeça que foi diagnosticado como uma concussão ou que tenha sido associado com a perda de consciência? R: _____
- (4) Você tem algum problema de audição ou zumbido nos ouvidos? R: _____
- (5) Você tem implante coclear? R: _____
- (6) Você está grávida ou há alguma chance de que você pode estar? R: _____
- (7) Você tem metal no cérebro, crânio ou em outras partes do seu corpo (por exemplo, lascas, fragmentos, etc.)? Em caso afirmativo, especificar o tipo de metal. R: _____
- (8) Você tem um estimulador implantado (por exemplo, estimulação cerebral profunda, estimulação nervosa vagal peridural/subdural)? R: _____
- (9) Você tem marca-passo cardíaco? R: _____
- (10) Você tem um dispositivo de infusão de medicamento? R: _____
- (11) Você está tomando algum medicamento? (Listar)
R: _____
- (12) Alguma vez você recebeu aplicação de EMT? Em caso afirmativo, houve algum problema?
R: _____
- (13) Você já foi submetido a um exame de ressonância magnética antes? Em caso afirmativo, houve algum problema. R: _____

ANEXO IV - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva aplicada no córtex parietal posterior mediante tarefa visuomotora.

Declaração de Idade: Eu declaro que tenho mais que 18 anos e que participarei por livre vontade do projeto de pesquisa Efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva aplicada no córtex parietal posterior mediante tarefa de Integração Sensorio-Motora.

Objetivo: Eu entendo que o objetivo deste projeto é realizar a tarefa visuo-motora “quedas de bolas” com a utilização do exame de eletroencefalografia (EEG) e a aplicação da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) no córtex parietal posterior.

Detalhamento da técnica: A EEG é um exame seguro, indolor e não invasivo, onde eletrodos são devidamente colocados sobre a superfície da cabeça com o intuito de registrar a atividade elétrica cerebral. Já a EMT é um método seguro, indolor e não-invasivo de estimulação ou inibição de áreas do cérebro. Na pesquisa será aplicada a estimulação de forma repetitiva, tornando-se possível verificar os efeitos destas em diferentes áreas do cérebro.

Procedimentos: Os procedimentos deste projeto serão realizados em sete etapas; na primeira etapa será realizado um EEG em repouso de 3 minutos. Na segunda etapa realizarei 4 blocos da tarefa “queda de bolas” com EEG simultaneamente. Cada bloco terá uma duração de 4 minutos e consistirá de 7 bolas que deverei apreender a partir de um estímulo visual. Na terceira etapa novamente realizarei o EEG em repouso. Na quarta etapa serei submetido à EMTr em uma das três condições (baixa frequência, alta frequência ou placebo) com duração de 15 minutos. A quinta etapa requer que eu realize novamente o EEG em repouso. Na sexta etapa realizarei novamente 4 blocos da tarefa “quedas de bolas” e na sétima etapa realizei o EEG em repouso.

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.

Riscos e benefícios: O desenvolvimento deste projeto e minha participação não me trarão qualquer risco e/ou benefício (físico ou financeiro). A estimulação magnética transcraniana repetitiva pode apresentar como efeitos colaterais imediatos: dor de cabeça leve, que passa com a ingestão de um analgésico e tontura. Não existem efeitos colaterais tardios ou danos relacionados ao uso dessa técnica.

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

Identificação dos responsáveis pelo estudo:

Mariana Branco Gongora

e-mail: marianagongora@gmail.com

Assinatura do participante

Rio de Janeiro, _____ de _____, 2014.