



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

JÉSSICA ALVES RIBEIRO

**A EMTr DE BAIXA FREQUÊNCIA (1HZ) SOBRE O CÓRTEX PARIETAL
SUPERIOR AFETA O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL EM
TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO ESPACIAL**

PARNAÍBA - PI
NOVEMBRO - 2016

JÉSSICA ALVES RIBEIRO

**A EMTr DE BAIXA FREQUÊNCIA (1HZ) SOBRE O CÓRTEX PARIETAL
SUPERIOR AFETA O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL EM
TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO ESPACIAL**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Piauí-UFPI, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, sob orientação do Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira

PARNAÍBA - PI
NOVEMBRO - 2016

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	9
2.1. Efeitos da atenção e memória de trabalho na percepção do tempo.....	9
2.2. Evidências do uso da estimulação magnética transcraniana na percepção do tempo e memória de trabalho.....	11
2.3. Associação da orientação temporal e orientação espacial na percepção temporal.....	13
2.4. Relação da banda teta do eletroencefalograma na atenção e memória de trabalho.....	16
3. OBJETIVOS.....	19
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
4.1. Amostra.....	20
4.2. Procedimento experimental.....	20
4.2.1. <i>Tarefa de Memória de Trabalho.....</i>	<i>22</i>
4.2.2. <i>Registro dos parâmetros da tarefa de Memória de Trabalho.....</i>	<i>23</i>
4.2.3. <i>Intervenção Experimental: aplicação da EMTr e aquisição do EEG.....</i>	<i>23</i>
4.3. Processamento de dados.....	25
4.4. Análise estatística.....	25
5. RESULTADOS.....	27
6. DISCUSSÃO.....	31
7. CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
APÊNDICE.....	46
ANEXO.....	47

RESUMO

A memória de trabalho espacial é um mecanismo cognitivo que envolve tanto a atenção quanto a interpretação do intervalo de tempo. A relação entre a memória de trabalho espacial, atenção e intervalo de tempo, tem sido amplamente investigada com diferentes tarefas, tratamentos e ferramentas de análise. Em especial, a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) de baixa frequência tem sido aplicada no córtex parietal posterior e indicado modificar a atividade cortical na área de aplicação e na memória de trabalho. No entanto, nenhum estudo analisou se a EMTr aplicada a 1Hz no córtex parietal superior produz modificações no córtex pré-frontal dorsolateral em tarefas de memória de trabalho espacial. O presente estudo analisou o desempenho dos participantes em uma tarefa de memória de trabalho com duas coordenadas espaciais X e Y, em quatro diferentes intervalos de tempo, antes e após a aplicação da EMTr, nas condições sham (controle) e 1Hz (experimental) no córtex parietal superior. O sinal eletrofisiológico foi captado durante a tarefa e a potência absoluta na banda teta foi posteriormente analisada. Os resultados demonstraram a aplicação da EMTr não influencia no erro da tarefa de memória de trabalho, mas o tempo do estímulo cognitivo influenciou no desempenho da tarefa. Neste caso, quanto menor o intervalo de tempo, maior era o erro apresentado pelo participante. Além disso, o córtex pré-frontal dorsolateral direito e esquerdo apresentaram modificações corticais referentes à memória de trabalho com maior atividade da potência absoluta da banda teta em todas as condições antes da tarefa. Assim, a aplicação da EMTr no córtex parietal superior altera a memória de trabalho por meio de inibição de circuitos neurais que associam-se principalmente ao domínio parieto-frontal direito no controle da percepção temporal e memória de trabalho.

Palavras-chave: Memória de trabalho, Eletroencefalografia, Estimulação Magnética Transcraniana, Potência absoluta, Banda teta.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Demonstração do posicionamento do participante durante a tarefa.

Figura 2 - Ilustração do procedimento experimental.

Figura 3 - Ilustração da aplicação da EMTr no Córtex Parietal Superior.

Figura 4 - Ilustração da tarefa de memória de trabalho.

Figura 5- Representação do modelo de regressão para o comportamento do erro dos participantes na tarefa de memória de trabalho espacial.

Figura 6- Comportamento da potência absoluta da banda teta no Córtex Pré-Frontal Dorsolateral.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACI - Análise de Componentes Independentes
ACP - Adutor Curto do Polegar
ANOVA - Análise de Variância
AP - Adaptação Prismática
CPF DL - Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
CPP - Córtex Parietal Posterior
CPS - Córtex Parietal Superior
DP - Desvio Padrão
DPE - Densidade de Potência Espectral
EA - Erro Absoluto
EEG - Eletroencefalografia ou Eletroencefalograma
EEGq - Eletroencefalografia quantitativa
EMT - Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr - Estimulação Magnética Transcraniana repetida
EOG - Eletrooculograma
IC - Intervalo de Confiança
LMr - Limiar Motor de Repouso
MT - Memória de Trabalho
 η^2p - *Eta* parcial ao quadrado
PE - Potência Absoluta do Hemisfério Esquerdo
PD - Potência Absoluta do Hemisfério Direito
PEM - Potenciais Evocados Motores
s - Segundos
SNC - Sistema Nervoso Central
TF - Transformada de Fourier

1. INTRODUÇÃO

O cérebro humano é expressivamente competente em administrar e adaptar-se a novas conjunturas. Com autonomia sobre o grau de complexidade de uma determinada tarefa, o cérebro é capaz de conservar volumes de informações importantes por um curto intervalo de tempo. Esta habilidade de retenção em curto prazo é usualmente mensurada como um processamento síncrono (memória de trabalho, MT) ou em separado (memória de curto prazo, MCP) (Vergauwe e Cowan, 2014). Tem sido sugerido, que áreas frontais esquerdas estão relacionadas com as representações verbais da MT (Koenigs et al., 2011), enquanto a direita, com as tarefas visuo-espaciais (Morgan et al., 2013). A MT no princípio da identidade do objeto foi detectada em áreas ventrais (Pennick e Kana, 2012). Por outro lado, a MT com base em estímulos visuo-espaciais foi localizada em áreas mais dorsais do cérebro, como os lobos frontal superior (Morgan et al., 2013) e parietal superior (Koenigs et al., 2009). A MT requer a atenção gerenciada de cima para baixo (controle cognitivo e direcionada a objetivos) e de baixo para cima (capturada por estímulos sensoriais externos) (Pinto et al., 2013). Em especial, a atenção de baixo para cima tem sido relacionada com o córtex frontal (Parks e Madden, 2013) e principalmente, com o córtex parietal superior e o precuneus (Luber et al., 2007).

Estudos com tarefas cognitivas também têm levado a uma abordagem direcionada na investigação da relação entre a MT com as áreas corticais amplamente envolvidas na interpretação do intervalo de tempo, dentre elas, o córtex frontal (Fautrelle et al., 2013; Brunoni e Vanderhasselt, 2014; Yue et al., 2015; Demeter et al., 2016) e o córtex parietal (Postle et al., 2006). Um estudo realizado por Coull et al. (2004), examinou o CPFDL com uma tarefa de percepção do tempo e sugeriu que o ajuste do “relógio interno” está diretamente relacionado com a MT. Por outro lado, Postle et al. (2006), ao aplicarem a Estimulação Magnética Transcraniana (EMTr) facilitatória no córtex parietal superior (CPS), observaram que os participantes pioraram o desempenho na tarefa de MT. Enquanto Riemer et al. (2016), associaram a inibição do CPP com a EMTr em uma tarefa de discriminação do tempo, ao aumento da integração multimodal dos estímulos temporais. Neste contexto, há um consenso do envolvimento do CPFDL e do CPS em tarefas de MT (Postle et al., 2006), inclusive, das redes fronto-parietais e parieto-frontais (Mottaggy et al., 2002; Salazar et al., 2012; Morgan et al., 2013; Parks e Madden, 2013), principalmente quando a tarefa demanda atenção espacial (Morgan et al., 2013).

Embora os estudos visem responder qual a participação das áreas corticais na MT, até o momento não é sabido se a aplicação inibitória da EMTr no CPS induz mudanças no CPFDL e na MT em diferentes intervalos de tempo. Desse modo, o presente estudo investigou, um novo paradigma experimental, as modificações no CPFDL e na MT em diferentes intervalos de tempo após a inibição do CPS com a EMTr. Para esta proposição, os participantes recebiam a localização visuo-espacial de uma mira, em forma de cruz (posições das coordenadas X e Y), em diferentes intervalos de tempo projetada em um monitor. Em seguida, a mira sumia e um alvo móvel percorria o monitor onde, o participante, deveria parar o centro do alvo na localização da mira que tinha sido apresentada anteriormente. A realização de tarefa de MT com duas coordenadas abre o caminho para responder se a EMTr inibitória aplicada no CPS influencia mudanças no CPFDL relacionas a MT e qual a previsão mais provável das coordenadas X e Y na MT.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Efeitos da atenção e memória de trabalho na percepção do tempo

A percepção da duração do intervalo de tempo para experiências atuais, do passado e futuro é produzida por mecanismos neurais relacionados com a atenção e MT (Marchetti, 2014). A atenção assegura a seleção de informações importantes; enquanto a MT garante que as informações selecionadas sejam mantidas ativas durante o processamento e disponíveis quando há necessidade de serem lembradas em um curto intervalo de tempo (Bor e Seth, 2012). Para maioria das experiências conscientes do cotidiano é essencial o funcionamento combinado da atenção e MT, diferentemente, condições propostas em laboratório, apresentam uma alta demanda de atenção para manter ativas as informações relevantes, independentemente da MT (Kane et al., 2006).

Estudos têm questionado como a atenção seleciona uma informação diante de tantas entradas sensoriais e fluxos de memória (Dresp-Langley e Durup, 2012; Bor e Seth, 2012). Ao determinar uma informação específica, a atenção reduz a entrada da quantidade de outra informação, retém e alonga a informação selecionada, a qual pode ser combinada com outras informações a fim de “construir” a percepção (Vanrullen et al., 2007). O estudo de Amagai et al. (1998), demonstrou como o meio ambiente é uma propriedade que estimula continuamente os sistemas sensoriais. Com peixes elétricos, verificou que pequenas células não sintonizadas promoviam durações de estímulos específicos, mas neurônios da hierarquia sensorial determinavam a duração do estímulo. Acredita-se que a atenção possa ter evoluído a partir desse processo contínuo de informações (p.ex.; o animal ao farejar o ambiente), tornando-se um meio mais econômico, que opera de forma periódica, como pulsos para representações endógenas (Vanrullen et al., 2007).

A MT mantém os elementos selecionados e isolados pela a atenção e geralmente é considerado um sistema que ajuda na manipulação simultânea de informações (i.e.; objetos, palavras ou eventos) durante um curto período e atualizá-los na memória a longo prazo (Oberauer, 2013). Especificamente, esse tipo de memória pode ser considerado um “*checklist*”, para distinguir corretamente entre informações relevantes e irrelevantes (Unsworth e Engle, 2007; Broadway e Engle, 2011). Dessa forma, Hill e Emery (2013), demonstraram que a MT desempenha um papel na construção de eventos possíveis a acontecer, diante da ligação de diferentes contextos e conteúdo. Além disso, a MT permite a organização coordenada do sistema espacial e temporal, das dimensões quantitativas, como inteligência, tamanho, brilho, dentre outros (Hill e Emery, 2013).

A percepção da duração do intervalo de tempo é construída com a análise de um evento ou objeto, de acordo com a dimensão da atenção dedicada para a experiência consciente de um determinado estímulo (Zakay e Block, 2004). Em especial, a duração de um determinado evento é determinada pela quantidade acumulada do trabalho realizado pela atenção (Marchetti, 2012). A atenção também pode construir um evento, com juízos de duração considerados equivalente às tarefas de atenção dividida em processamento de informação temporal e não-temporal (Zakay e Block, 2004).

O modelo de relógio interno propõe que a duração do intervalo de tempo é o exemplo de modelo do relógio interno por intermédio da “Teoria da Expectativa Escalar” (TEE) (Treisman, 1963; Phillips, 2012). O modelo TEE é composto de três partes: um marcapasso-acumulador, um sistema de memória, e um processo de comparação ou de decisão (Phillips, 2012; Wearden e Ferrara, 1993). Este tipo de relógio funciona de modo síncrono, considera a temporização da duração de um estímulo T_1 e compara este estímulo com a duração de um estímulo T_2 (i.e.; se os comprimentos são iguais ou diferentes). O início do estímulo T_1 faz com que os "pulsos" do relógio interno, fluam do marcapasso ao acumulador. O deslocamento do estímulo provoca a interrupção de outros impulsos, assim a acumulação de pulsos no acumulador é interrompida. O sistema de memória verifica se as representações de duração recebidas serão armazenadas na memória de longo prazo ou na memória de curto prazo. Com o sistema de memória, a duração do primeiro estímulo T_1 pode ser armazenada até apresentação do segundo estímulo T_2 , para que ocorra uma comparação entre os dois estímulos e uma resposta seja efetuada (Wearden e Ferrara, 1993).

Alguns experimentos confirmam o papel da atenção na percepção temporal e como as mudanças na variação de estímulos, estado emocional e estímulos interoceptivos interferem na percepção (Craig, 2009; Zakay e Block, 2004). O modelo de Craig (2009), propõe que o intervalo de tempo sofre uma dilatação subjetiva durante estados emocionais dotados de uma acumulação de pulsos importantes, sendo a ínsula anterior um centro integrador de estados físicos, cognitivos e motivacionais. A ocorrência de um evento inesperado (i.e.; durante um assalto, acidente de carro) promove um maior recrutamento da atenção com aumento da taxa de processamento de informação recebida sobre um estímulo, induzindo a superestimação da duração do estímulo, como se o tempo estivesse arrastando-se (Tse et al., 2004).

Em experimentos onde os participantes são convidados a prospectivamente prever a duração do intervalo de tempo, o tempo julgado diminui linearmente com o aumento do

processamento da informação não-temporal e da duração do intervalo depende dos recursos de atenção desprendido (Brown, 1985; Coull et al., 2004). Em outros experimentos com Ressonância Magnética Funcional, os participantes realizam tarefa de reprodução do tempo com estímulos auditivos, durante a fase de codificação do estímulo (com pico no final do intervalo) houve ativação na ínsula dorsal posterior esquerda e direita além do córtex temporal superior. Na fase de reprodução do estímulo (com pico um pouco antes de apertar a tecla que indica o final do estímulo reproduzido) houve ativação na insula anterior, córtex frontal medial e frontal inferior (Wittmann et al., 2011; 2013).

2.2 Evidências do uso da estimulação magnética transcraniana na percepção do tempo e memória de trabalho

A EMT é uma técnica terapêutica onde um campo magnético variável estimula o córtex cerebral de forma não-invasiva, segura e praticamente indolor (Pascual-Leone e Tormos-Muñoz, 2008). A EMT é investigada em pesquisa clínica desde 1985 pelos os autores Baker et al., os quais observaram que os seus efeitos podem transitoriamente interromper ou facilitar a rede neuronal, pois ao colocarem a bobina sobre o escalpo, na representação do córtex motor, produziu uma resposta muscular no membro contralateral (Baker et al., 1985). Os diferentes efeitos promovidos pela EMT dependem de conexões neuronais entre as diversas áreas encefálicas, os tipos de estimulação e os parâmetros utilizados na estimulação, tais como intensidade, frequência e local de estimulação (Teodore et al., 2003; Pascual-Leone et al., 1998).

Atualmente essa técnica é aplicada vastamente em condutas terapêuticas de distúrbios neurológicos e psiquiátricos (i.e., depressão, esquizofrenia, doença de Parkinson), pois promove mudanças devido ao aumento do fluxo sanguíneo e metabolismo de glicose das regiões estimuladas (Fox et al., 1997). O crescente interesse em mecanismos cerebrais da percepção do tempo e memória de trabalho começam a convergir para a EMTr, afim de analisar se a estimulação ou interrupção temporária da atividade cortical e subcortical no indivíduo podem interferir no controle neural de intervalos de tempo (Oliveri et al., 2007). A aplicação de EMTr no córtex pré-frontal interferiu com a reprodução de intervalos mais longos, enquanto no cerebelo interrompeu o desempenho para intervalos de tempo na faixa dos milissegundos, somente quando os pulsos magnéticos foram aplicados durante a fase de reprodução, mas não durante a fase de codificação (Koch et al., 2007).

Os mecanismos fundamentais da EMTr ainda não estão totalmente elucidados, mas o campo magnético gerado pode ter uma magnitude suficiente para despolarizar a densidade neuronal induzindo mudanças nos neurotransmissores, como: dopamina, serotonina, taurina, serina e aspartato, assim como regular a expressão de alguns genes importantes para a plasticidade neural. Esses neurotransmissores podem influenciar no modelo marcapasso-acumulador do intervalo de tempo, o qual é composto por um relógio interno que compreende as fases de memória e decisão (Meck, 2005). Dentre vários neurotransmissores o mais associado com a percepção do tempo é a dopamina, pois o relógio interno parece depender do nível de atividade dopaminérgica, a qual a diminuição dessa atividade está relacionada a uma desaceleração da velocidade do relógio e a aceleração desse relógio é causada pelo aumento dos níveis dopaminérgicos (Jones e Jahanshahi, 2011). Um estudo realizado por Strafella et al., (2001), em indivíduos saudáveis, com a aplicação de 10 Hz EMTr sobre o CPFDL observou que essa técnica pode promover a liberação de dopamina endógena no núcleo caudado ipsilateral (Strafella et al., 2001).

A degeneração dos neurônios dopaminérgicos altera a percepção do tempo na doença de Parkinson (DP), a qual se caracteriza por distúrbios no seu movimento, principalmente na marcha e ritmicidade dos membros (Allman e Meck, 2012; Fontes et al., 2016). A DP altera a percepção do tempo na faixa de segundo e milissegundos (Teixeira et al. 2014), dessa forma Koch et al., (2003), mostraram uma subestimação da percepção do tempo após aplicação de pulsos de 600 a 1 Hz em 90% de todo o CPFDL. Sabendo que a DP se caracteriza pelo déficit de dopamina nas vias nigroestriatais, pode-se inferir que essa terapêutica pode ajudar no tratamento desses pacientes, o que foi elucidado por Pascual-Leone et al., (1994), proporcionando um melhor desempenho motor com aplicação de 5 Hz da EMT no córtex motor dos pacientes com DP. Além disso, estudos que utilizaram a aplicação da EMTr sobre o CPFDL observaram que a aplicação melhora a depressão em pacientes com DP (Boggio et al., 2008; Fregni et al., 2006).

A percepção do tempo também tem modificações em pacientes com esquizofrenia. Esta afirmativa foi associada com múltiplas anormalidades cognitivas de atenção, memória e função executiva. A base neural da PT entre pacientes com esquizofrenia (Lee et al., 2009) e estudantes universitários com traços de personalidade esquizotípicos (Lee et al., 2006) mostraram déficits. Por isso, é possível que a PT desordenada seja uma perturbação cognitiva nesta desordem. Nesses pacientes, encontra-se anormalmente aumentada o volume de substância branca no vermis cerebelar (a estrutura da linha média do cerebelo),

que foi associada com disfunção executiva verbal (Lee et al., 2007). Isto sugere que o cerebelo pode modular a maior parte da função cognitiva em pacientes com esquizofrenia. Além disso, Li et al., (2013), observaram por imagens de ressonância magnética que, ao utilizar EMT 1 Hz sobre o CPFDL, há aumento imediato no fluxo sanguíneo local no CPFDL, córtex pré-frontal medial bilateral, córtex orbital, hipocampo esquerdo, tálamo, putâmen, ínsula e giro temporal bilateral, ou seja a EMT produz alterações em regiões corticais e subcorticais através de vários circuitos e conexões cerebrais.

O efeito da EMTr inibitória numa amostra de voluntários saudáveis demonstrou que os participantes subestimaram períodos de tempo em uma tarefa de reprodução com intervalos na faixa de segundos após a aplicação da EMTr a 1 Hz sobre o CPFDL direito (Koch et al., 2003). A subestimação do tempo induzida por EMTr poderia depender tanto da taxa de codificação diminuída para o armazenamento de memória ou de uma possível deterioração na fase de decisão quando o tempo atual teve que ser comparado com o tempo de referência. Isto confirma o raciocínio de que o CPFDL direito pode ser crítico em perceber e manter o fluxo do tempo na memória, contribuindo para a formação de uma representação consciente do tempo subjetivo para intervalos curtos e longos (Koch et al., 2005). Koch et al., (2003), analisaram a influência do CPFDL em tarefas que demandam leitura em voz alta de uma série de números que variam em ordem e apresentação. Os resultados implicam no aumento da carga de atenção, e na ativação de áreas corticais envolvidas na atenção e MT. A este respeito, a EMT aplicada no CPFDL é conhecida por modular a atenção (Oliveri et al., 2000) e a MT (Oliveri et al., 2001).

2.3 Associação da orientação temporal e orientação espacial na percepção temporal

A orientação temporal e a orientação espacial são essenciais para a realização de uma ação motora (Cicchini e Morrone, 2009). A orientação de espaço e tempo pode ser facilmente separada em experimentos de laboratório, nos quais intervalos temporais podem ser julgados diminuídos (subestimados) durante ações voluntárias, movimentos oculares, e mudanças rápidas no foco de atenção (Morrone et al., 2005; Cicchini e Morrone, 2009). Por outro lado, a duração do intervalo de tempo julgada como aumentada em tarefas de fixação do olhar para um intervalo (Tse et al., 2004). No dia-a-dia do ser humano o meio ambiente pode ter uma forte susceptibilidade de interferências na percepção do tempo, e nesse contexto, espaço e tempo são dificilmente separados (Cicchini e Morrone, 2009). Essa relação de espaço e tempo pode ser demonstrada pela alta precisão da percepção de

eventos temporais pelo sistema visual humano e animal, por exemplo, em atividades desportivas quando um goleiro defende uma bola, no contexto de sobrevivência quando a mãe do filhote precisa defender seu filho da chegada de um predador, cada intervalo de tempo é decisivo nessas ações (Gupta, 2014).

Desse modo, pode-se inferir que diferentes bases neurais estão envolvidas em estratégias para orientar atenção no tempo e espaço, pois há diferentes mecanismos envolvidos em ações voluntárias e automáticas (Coull e Nobre, 1998). O espaço e o tempo apresentam uma estreita proximidade no SNC em áreas necessárias para a realização de transformações sensório-motoras, principalmente o córtex parietal (Mauk e Buonomano, 2004). Alguns estudos de imagem cerebral demonstraram que o córtex parietal é importante na percepção do tempo (Rao et al., 2001; Leon e Shadlen, 2003). O processamento entre tempo e espaço, precisa da orientação de outras magnitudes como números, tamanho e velocidade, os quais tem participação do córtex parietal através das interações sensoriais e motoras com meio ambiente (Walsh et al., 2003). De acordo com os princípios dos acumuladores (teoria do relógio interno, Meck, 2005) o córtex parietal inferior pode promover a orientação espacial a partir da calibração de estímulos sensório-motor, enquanto, o córtex pré-frontal direito participa da orientação temporal para determinar a ação motora (Gupta, 2014). Outra abordagem é que a orientação temporal no córtex parietal é um processo mais automático que exige estruturas evoluídas filogeneticamente e ontogeneticamente e o córtex pré-frontal dorsolateral está envolvido na regulação voluntária do comportamento no tempo cognitivo e memória de trabalho (Lewis e Miall, 2006; Konishi et al., 2002).

Neste contexto, a orientação temporal deve-se a ativação do córtex parietal, o qual tem o papel de estimar durações e verificar se há um padrão de pulsos armazenados daquele estímulo (MT). A informação temporal parece ser codificada por neurônios com propriedades múltiplas e/ou por um circuito de células na mesma região (Walsh, 2003). Foi observado em macacos que a ativação temporal no córtex parietal posterior apresenta neurônios temporais putativos e os mesmos, são neurônios espaciais predefinidos pelo campo de resposta espacial (Leon e Shadlen, 2003). Pariyadath e Eagleman (2007) ressaltam que a plasticidade temporal acontece de acordo com a previsibilidade do estímulo, o qual é responsável pela sua duração aparente. Assim, a previsibilidade de quando um evento irá ocorrer é registrada no córtex intraparietal lateral, a partir de neurônios espaço-temporais que sobrepõem (Janssen e Shadlen, 2005). Além disso,

neurônios encontrados no sulco intraparietal lateral e ventral são propensos a ter respostas dependentes de orientação espacial (Sawamura et al., 2006).

A negligência espacial é a incapacidade de comunicar, responder ou orientar a estímulos novos ou significativos apresentados no espaço contralesional a uma lesão cerebral (i.e.; comum após acidente vascular encefálico) e também por alteração no sistema sensorial ou motor (Heilman e Valenstein, 1979; Riestra e Barrett, 2013). Alguns trabalhos de neuropsicologia investigam como atua a orientação espacial e temporal em pessoas com negligência espacial (Walsh, 2003). Foi verificado em um indivíduo com negligência espacial esquerda, a partir da apresentação de tarefas de estimativa de tempo, com estímulos de curta duração (300 vs. 700 ms), que a resposta do indivíduo aos estímulos apresentados do lado negligenciado ocorria uma superestimação do tempo. Entretanto quando o estímulo era apresentado do lado funcional ocorria subestimação do tempo. Low et al., (2016), relataram indícios de subestimação do tempo de percepção em pacientes após acidente vascular encefálico com e sem negligência, além de pacientes com ataque isquêmico transitório.

Diante desse contexto, verifica-se que a PT e espaço no SNC são fatores que se interligam e são dependentes (Basso et al., 1996). A análise do tempo pode depender da posição espacial, por exemplo, os efeitos dos movimentos sacádicos sobre julgamentos temporais pode mudar rapidamente campos receptivos, que também causa compressão espacial (Gibbon et al., 1984; Rao et al., 2001). Neste caso, percebe-se que há diferentes relógios para diferentes comprimentos de intervalo de tempo, pois a discriminação do intervalo pode depender da experiência somatossensorial e não somente de um relógio centralizado. Johnston et al., (2006), argumentam que a duração é regida por um sinal de frequência temporal, espacialmente localizada e está sujeita a adaptação. Assim, o efeito da adaptação pode ser de calibração diante de espaço e tempo, como: cenas rotineiras tendem a ser espacialmente invariante, a adaptação local proporciona uma estratégia de calibração (Kanai et al., 2006). Desse modo, o controle do tempo é descentralizado, e a relação tempo-espaço é fundamental para adaptação do relógio interno, pois desempenha um papel funcional útil em 'calibrar' o tempo através do espaço (Johnston et al., 2006).

Outra evidência é a previsão temporal na retina muda constantemente, durante a experiência de explorar um determinado ambiente promovendo um padrão óptico de fluxo complexo, diferente de quando tem uma posição essencialmente estática, o que leva a adaptação (Gibbon et al., 1984). Um possível mecanismo para essa adaptação, é que vários sistemas estão envolvidos com a temporização de eventos, tais como os sistemas

parvocelulares e magnocelulares que podem transportar diferentes tipos de informação visual e que a adaptação de um destes, perturba o equilíbrio entre eles (Burr et al., 2007). A especificidade espacial ocorre com as mudanças do olhar do observador diante da adaptação e prova de estímulos do ambiente, pode ser retinotópica ou espaçotópica: isto é, se houve redução na duração específica aparente para parte da retina que foi adaptada ou uma acomodação na região de espaço externo (Cicchini et al., 2013). A especificidade retinotópica aponta uma fase bastante precoce de processamento visual onde campos receptivos estão bloqueados para a retina, como o sistema magnocelular do tálamo e os seus alvos em V1 e V2 (Burr et al., 2007). Por outro lado, se a adaptação é espaçotópica fixada em coordenadas externas pode implicar em níveis mais elevados de processamento, como o lábio na zona visual onde campos receptivos de células se movem com cada movimento do olhar (Rao et al., 2001).

2.4 Relação da banda teta do eletroencefalograma na atenção e memória de trabalho.

A MT consulta “provas” sensoriais importantes para realização de uma ação no SNC, ou verifica a memória armazenada a longo prazo para ter uma resposta comportamental eficaz, e não agir involuntariamente semelhante a estímulos sensoriais (Asaad et al., 2000). A MT requer ativação e coordenação da atividade neural entre as áreas de associação corticais e pré-frontais fundamentais em processos sensoriais e no sistema de atenção (Wang et al., 2011). A distribuição da atividade neuronal cortical, durante o desempenho da MT tem sido estudada extensivamente usando eletroencefalografia (EEG) (Boonstra et al., 2013). Estas análises têm demonstrado que o desempenho comportamental ideal pode ser previsto com base na dinâmica neural (Klimesch, 1999). Neste caso, o SNC pode exibir oscilações de potenciais que refletem a atividade rítmica sincronizada de grandes grupos de neurônios com diferentes formas de interação, das diferenças individuais e da carga de memória recrutada (Roux e Uhlhaas, 2014).

A atividade da banda teta (4-7 Hz) está associada com a comunicação córtico-hipocampal durante o processo de codificação da informação e sua atividade aumenta de acordo com a carga de memória (Boonstra et al., 2013). O primeiro estudo a relacionar a banda teta e a eletroencefalografia (EEG) cortical com aprendizagem condicionante foi descrito por Morrel (1961). Logo, Elazar e Adey (1967) demonstraram que atividade teta está envolvida no processo de aprendizagem e memória, pois durante o treinamento cognitivo de uma tarefa de memória espacial, foi observado alterações na faixa de

frequência teta na região do hipocampo. A atividade do ritmo teta promove a interpretação de integração de mecanismos neurais durante o processamento de informação, com vias que conectam o neocórtex e hipocampo durante o processo de consolidação da memória (Vertes et al., 2004; Buzsaki e Draguhn, 2004). Além disso, um grande número de regiões pode contribuir para a formação do ritmo teta, desde circuito de Papez, regiões corticais e subcorticais, tais como área septal medial (Kelly e Williams, 2009), núcleo supramamilar (Kocsis e Kaminski, 2006) e córtex entorrinal (Hasselmo e Stern, 2014).

O papel do hipocampo na percepção do tempo e MT foi visto por Meck et al., (2013), os quais promoveram uma lesão na fímbria-fórnix e observaram alteração no tempo de retenção da informação temporal na memória de trabalho e distorção no conteúdo da memória de referência. Além disso, alguns estudos sugeriram que a oscilação do ritmo teta no hipocampo pode participar na percepção do intervalo de tempo (Onoda et al., 2003; Hattori e Sakata, 2014). Pois o desempenho em um intervalo de discriminação do tempo na escala dos segundos foi facilitado pela inativação do hipocampo, infere-se que o hipocampo pode interagir de forma competitiva com outro sistema de cronometragem durante a percepção de prazos curtos (Jacobs et al., 2013). Acredita-se assim que potenciais locais de campo, particularmente a oscilação teta, são fortes candidatas para esses mecanismos de PT (Terada et al., 2013).

A codificação de informações relativa ao tempo pode explicar a progressão do ritmo teta observada no hipocampo (Mehta et al., 2002). As oscilações na faixa teta (frequência de 4-7 Hz) muito estudadas no hipocampo de ratos (Buzsaki e Draguhn, 2004), desempenham um papel na codificação dependente na consolidação da informação (Lisman e Jensen, 2013) e principalmente na MT (Zakrzewska e Brzezicka, 2014). Alguns procedimentos que interferem no ritmo teta na região do hipocampo e regiões sensoriais do córtex de ratos produzem fortes déficits de memória (Kahana et al., 2001; Sederberg et al., 2003). Nas regiões corticais, as oscilações dessa banda aumentam quando a MT é recrutada e sustentada durante toda a tarefa de memória, e diminui quando a MT não é mais necessária (Sederberg et al., 2003). Um estudo observou o córtex visual extra-estriado de macacos quando realizavam uma tarefa de MT, e verificou um efeito sistemático sobre a atividade neuronal com oscilações da banda teta. Além disso, o mesmo estudo sugere que o córtex visual extra-estriado está envolvido na manutenção da informação de curto prazo e que as oscilações da banda teta fornecem um mecanismo de interação em diferentes regiões corticais recrutadas para memória de trabalho (Lee et al., 2005). Além disso, as oscilações da banda teta nos córtex visual e auditivo primário podem

ser usadas como referência para trens de pico primários promovendo oscilações lentas para atenderem as demandas de troca de informação de estruturas corticais e subcorticais (Masquelier et al., 2009).

Um modelo unificado que usa a transmissão de informações entre os sistemas límbico-tálamo-cortical de codificação destaca que as frequências semelhantes são usadas como “relógios internos” entre essas estruturas, a fim de manter um padrão de codificação eficiente no SNC (Nadasdy, 2010). Os neurônios do hipocampo e córtex entorrinal bloqueiam principalmente o ritmo teta, os estudos clássicos sobre córtex sensorial, na sua maioria, enfatizam o bloqueio dos neurônios sensoriais para oscilações da banda teta (Fries, 2009; Nadasdy, 2010). Essas oscilações de baixa frequência que servem como referência temporal podem também formar um componente crucial para a plasticidade nas sinapses, pois a incorporação de padrões de disparo dentro de um ciclo oscilatório facilita a aprendizagem (Masquelier et al., 2009).

Estudos com ratos que realizaram tarefas para cheirar e descobrir ambientes observaram o envolvimento do ritmo teta no processamento sensorial, com oscilações nos córtex somatossensorial e olfativos (Ahrens e Kleinfeld, 2004; Kleinfeld et al., 2002). As oscilações da banda teta no córtex occipital ocorreram de acordo com a tarefa evocada, não dependendo apenas do processamento sensorial precoce (i.e.; exclusivamente pela entrada visual) mas também, das exigências de tarefas pré-estabelecidas, principalmente do nível de atenção ou da MT (Fries et al., 2001). As oscilações na banda teta podem tornar possível a codificação de várias oscilações na memória de curto prazo em um esquema de codificação de informação, com EEG no córtex parietal têm sido mostrados que as oscilações variam de acordo com a carga de memória (Vogel e Machizawa, 2004). Acredita-se que o córtex parietal faz parte de uma rede posterior, a qual tem um sistema organizado da atividade teta para manter as informações sobre curtos prazos, enquanto o córtex pré-frontal não haveria atividade de teta relacionada com a memória, pois essa região seria a responsável por promover o controle executivo da tarefa (Miller e Cohen, 2001; Rizzuto et al., 2003).

3. OBJETIVOS

Objetivo geral

-Analisar as modificações na potência absoluta da banda teta no CPFDL, além da influência na MT após aplicação da EMTr a 1Hz no CPS.

Objetivos específicos

- Analisar as modificações da potência absoluta da banda teta no CPFDL entre os momentos antes e após a EMTr a 1Hz no CPS.
- Analisar a MT espacial em diferentes intervalos de tempo.
- Examinar se a aplicação da EMTr interferiu no erro espacial das coordenadas X e Y na tarefa de MT.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostra

O estudo foi composto com uma amostra de 20 participantes saudáveis (idade média \pm desvio-padrão [DP] = $24 \pm 1,2$ anos, faixa etária = 20-30 anos) (Vicário et al. 2013; Kehrer et al., 2014); a condição controle (sham) foi formada por 10 participantes saudáveis (idade média de $23 \pm 1,4$ anos; faixa etária = 20-30 anos) e a condição experimental (1Hz) por 10 participantes (média de idade de $23 \pm 1,4$ anos; faixa etária = 20-30 anos). Foram selecionados indivíduos destros, sem doença mental ou física e que não utilizassem qualquer substância psicoativa ou psicotrópica durante o período do estudo. Foi aplicado um questionário detalhado, a fim de excluir aqueles indivíduos que poderiam contaminar os resultados do EEG. Algumas instruções foram repassadas aos voluntários: não utilizar tabaco, café ou bebidas alcoólicas 10 horas antes do experimento. O Inventário de Edimburgo (Oldfield, 1971) foi aplicado para identificar a predominância da mão dominante dos participantes. Conseqüentemente, os indivíduos canhotos foram excluídos do experimento. Os participantes completaram o questionário de triagem da EMT, a fim de identificar condições que poderiam representar algum fator de risco a efeitos adversos (Rossi et al. 2011). Os participantes com resposta positiva na triagem foram excluídos. Em seguida, os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio de Janeiro com o número 520.189, de acordo com os padrões éticos estabelecidos na Declaração de Helsinki, 1964.

4.2 Procedimento Experimental

Os participantes ficaram em uma sala com isolamento acústico e elétrico. Durante a aquisição do sinal do EEG, as luzes estavam apagadas. Os participantes sentaram em uma cadeira com apoio de braço, a fim de minimizar artefato muscular durante a aquisição do sinal EEG. Um monitor de 21 polegadas foi colocado sobre uma mesa em frente ao participante e foi ligado somente no momento de execução da tarefa que denominamos de memória de trabalho. Os participantes executaram a tarefa com 2 blocos de 4 trilhas por bloco e com intervalo de 3 minutos entre os blocos (Figura 01).



Figura 01: Demonstração da posição do participante durante a tarefa de memória de trabalho.

Após a gravação do EEG no momento da tarefa de MT, foi aplicada a EMTr por 15 minutos na condição sham (bobina que não emite estimulação) e na condição 1Hz (bobina que emite estimulação inibitória) na derivação do eletrodo Pz (sistema 10 x 20 do EEG) (Herwig et al., 2003), a qual refere-se ao eletrodo localizado na linha sagital do córtex parietal (Figura 04). Após a aplicação da EMTr, os participantes realizaram novamente a tarefa junto a captação do EEG (Figura 02).

PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

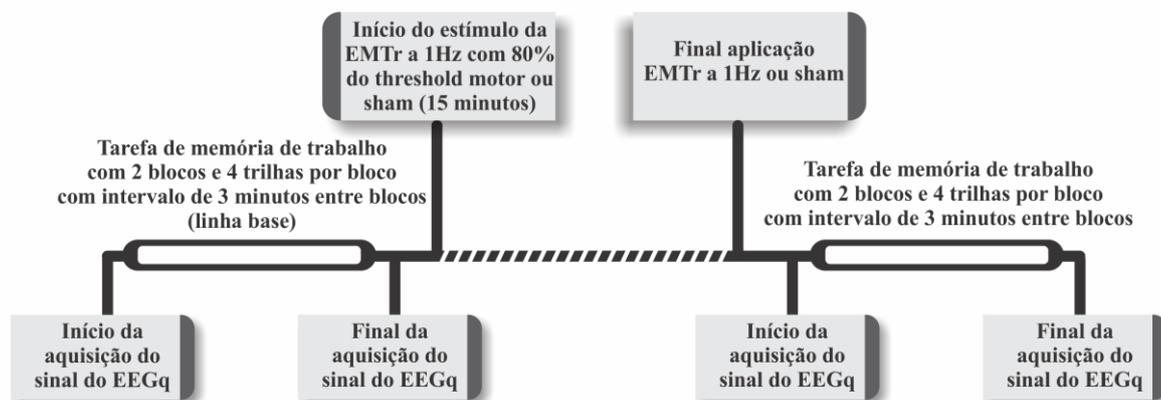


Figura 02: Ilustração do procedimento realizado no estudo.

4.2.1 Tarefa de memória de trabalho

O *software* desenvolvido para a tarefa (memória de trabalho) possui duas fases (Figura 02). Na primeira, aparece no monitor à indicação da mira aleatoriamente nos diferentes quadrantes do monitor (formato de cruz, +), a mira fornece a localização espacial em duas coordenadas X e Y que permanece em tempos randomizados (1,775s, 1,850s, 1,925s e 1,975s). Na segunda fase, o participante necessita recrutar a informação guardada na fase anterior, para acertar o centro de um alvo na indicação da mira. Neste caso, o *software* produziu o alvo (círculo vermelho e branco) que surge aleatoriamente do lado esquerdo do monitor (superior, médio e inferior). Então, foi necessário que o participante memorizasse a localização da mira (+) para acertar o alvo ao apertar a tecla “*enter*” do teclado (Figura 03).

Tarefa de Memória de Trabalho

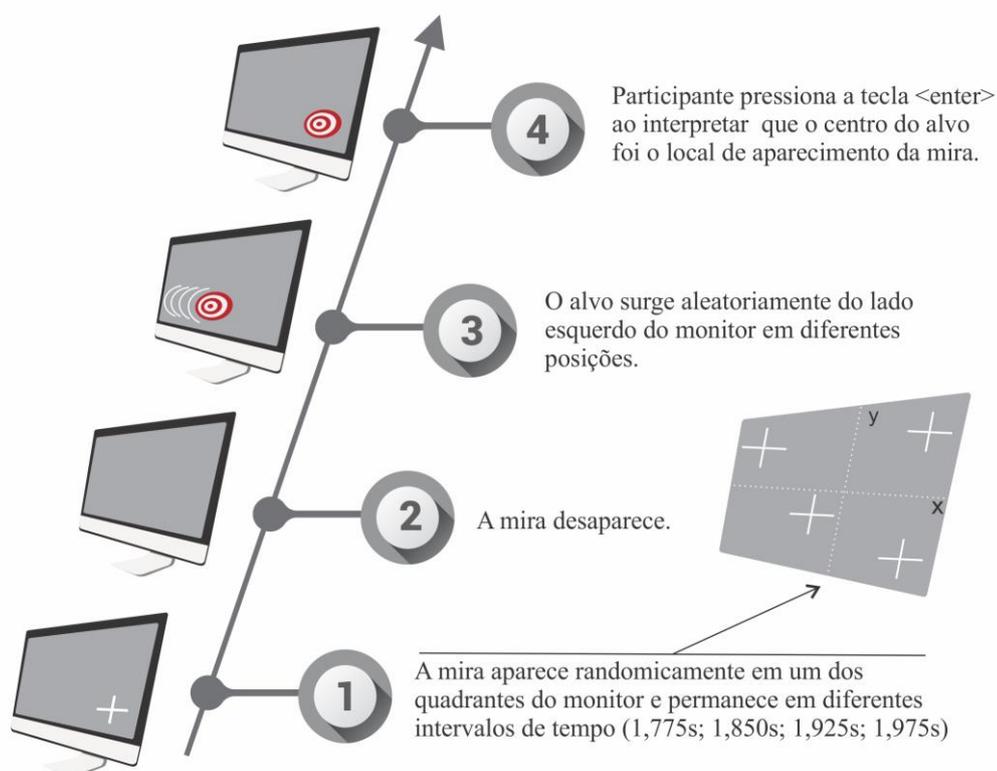


Figura03: Tarefa de Memória de Trabalho. Ilustração da tarefa com sequência do número 1 ao 4 que representa o início e o final da tarefa, respectivamente.

4.2.2 Registro dos parâmetros da tarefa de Memória de Trabalho

Os parâmetros da tarefa de MT foram analisados antes e após a aplicação da EMTr para as condições sham e 1Hz. Para isto, foi criado um programa que registra em formato *.txt* o intervalo do estímulo, a posição da mira e o erro em coordenadas X e Y. O programa possui um canal adicional ligado ao EEGq para “marcar” o momento que o participante produz o acerto no alvo. Assim, quando o participante realizava a tarefa (isto é, tocar a tecla “enter” do teclado), o *software* registrava o momento de resposta da tarefa e a diferença entre o centro do alvo e a posição da mira.

4.2.3 Intervenção Experimental: aplicação da EMTr e aquisição do EEG.

Os pulsos da EMTr foram emitidos por meio de uma bobina em forma de oito com um diâmetro de 70 mm conectada ao um Estimulador *Neuro-MS* (Equipamento médico fabricado pelo *Neurosoft*, Brasil). Primeiramente, antes da sessão da EMTr, o Limiar Motor de Repouso (LMr) foi definido para cada indivíduo como a menor intensidade de

estímulo que promoveu Potenciais Evocados Motores (PEM) com uma amplitude de pico-a-pico de pelo menos $50\mu\text{V}$ (Bonato et al. 2006). Especificamente, a fim de determinar a EMTr, a EMT com pulsos simples com 40% da intensidade do estimulador foram aplicados sobre o córtex motor (Najib et al. 2011). Foi realizada a transferência da bobina em torno de um ponto de referência, correspondente a cerca de 5 centímetros abaixo do vértice (ou seja, eletrodo C3 do sistema de 10-20 do EEG), a fim de localizar o que iria provocar estimulação do PEM no músculo adutor curto do polegar (ACP) direito. A intensidade do estimulador foi gradualmente aumentada em 5% até produzir uma resposta visível no ACP em pelo menos 5 de 10 ensaios consecutivos (Rossi et al. 2009). Após encontrar o LMr para cada sujeito, esta medida foi utilizada como referencial para calcular a intensidade da estimulação. Foi aplicado 80% do LMr de cada um dos sujeitos ($X = 46,2$; $DP = 9,12$), uma vez que esta intensidade tem sido utilizada em vários estudos como uma medida de segurança para evitar convulsões (Rossi et al. 2009).

O córtex parietal superior (CPS), foi a área selecionada para a aplicação da EMTr. A aplicação da EMTr no CPS foi localizada utilizando a correspondência do eletrodo Pz (sistema 10-20 do EEG) (Herwig et al., 2003). A bobina foi estabilizada e imobilizada por um suporte mecânico, um braço 3D articulado. A orientação da bobina foi ao longo do eixo rostrocaudal, com uma angulação de 45° graus caudalmente (Oliveira et al. 2010). Todos os indivíduos usaram protetores auriculares devido ao desconforto auditivo.

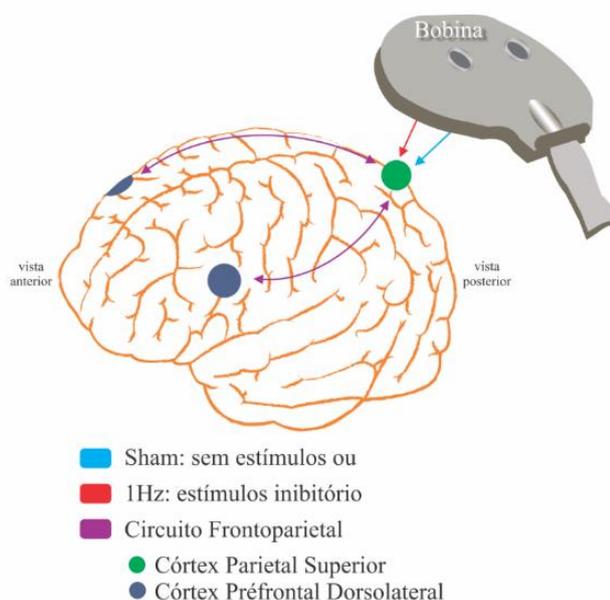


Figura 04: Demonstração do local de aplicação da bobina da EMTr inibitória sobre o CPS.

O sistema internacional 10-20 para eletrodos foi usado com 20 canais no Sistema EEG *Braintech-3000* (EMSA- Instrumentos Médicos, Brasil). Os eletrodos foram dispostos em uma touca de *nylon* (ElectroCap Inc., Fairfax VA, EUA), originando derivações monopolares 26 com os lóbulos da orelha interligados, usados como pontos de referência. Além disso, dois eletrodos de 9 mm de diâmetro foram fixados acima e no canto externo dos olhos, em uma montagem de eletrodo bipolar, para monitorar artefatos de movimentos oculares (EOG). A impedância dos eletrodos do EEG e EOG foi mantida sob 5-10 K Ω . Os dados adquiridos tinham amplitude total de menos do que 100 μ V. O sinal do EEG foi amplificado com um ganho de 22.000 Hz, analogicamente filtrados entre 0,01 Hz (passa-alta) e 60 Hz (passa-baixa), com 240 Hz. O *software Data Acquisition* (Delphi 5.0), desenvolvido no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensoriomotora.

4.3 Processamento de dados

Uma inspeção visual e análise de componentes independentes (ACI) foram aplicadas para identificar e remover todos os artefatos remanescentes produzidos pela tarefa (Jung et al. 2000). Os dados de eletrodos individuais que exibiram perda de contato com o escalpo ou alta impedância (>10K Ω) não foram considerados. Um estimador clássico foi aplicado para a densidade de potência espectral (DPE), estimada a partir da TF (Transformada de Fourier), que foi realizada pelo MATLAB (Matwords, Inc.). Parâmetros do EEGq foram reduzidos a diferentes períodos, de acordo com o intervalo de tempo. As análises das modificações corticais foram realizadas para os tempos de 1,775, 1,850, 1,925 e 1,975 segundos. Para cada tempo foi extraída a época da EEGq de 2 segundos antes até a resposta do estímulo alvo. Estes procedimentos foram realizados nas derivações dos eletrodos F3 e F4, devido à relação com o CPFDL (Siebner et al., 2001; Hamidi et al. 2008).

4.4 Análise estatística

O delineamento estatístico permitiu a análise da MT espacial por intermédio de uma regressão logística binominal a fim de determinar a influência das coordenadas X e Y na probabilidade de relação do erro na tarefa nos intervalos de tempo de aparição da mira (1,775s; 1,850s; 1,925s e 1,975s) nos momentos antes e depois a aplicação da EMTr para as condições sham e 1Hz. Os dados eletrofisiológicos foram analisados com um mixed-design *three-way* ANOVA com fatores entre sujeito, condição (sham vs. 1Hz) e intrasujeitos, CPFDL (esquerdo vs. direito) e tempo (antes e após a aplicação da EMTr). O

teste de Mauchly's avaliou a hipótese de esfericidade, e o procedimento de Greenhouse-Geisser (G-G ϵ) corrigiu os graus de liberdade. A normalidade e homocedasticidade dos dados foram previamente verificadas pelos testes Shapiro-Wilk e de Levene ($p > 0,05$). As interações entre três fatores foram investigadas utilizando uma *two-way* ANOVA para medidas repetidas e uma *one-way* ANOVA de medidas repetidas seguido do teste de *post hoc* realizado com correções de Bonferroni. O tamanho do efeito também foi estimado como *Eta* parcial ao quadrado (η^2_p). A potência estatística e o intervalo de confiança de 95% foram calculados para as variáveis dependentes. A magnitude do efeito foi interpretada utilizando as recomendações sugeridas por Hopkins et al. (2009): 0,0 = trivial; 0,2 = pequeno; 0,6 = moderado; 1,2 = grande; 2,0 = muito grande; 4,0 = quase perfeita. O poder estatístico foi interpretado como: 0,1 a 0,3 = baixa potência; 0,8-0,9 = alta potência. A probabilidade de 5% para o erro do tipo I foi adotada em todas as análises ($p \leq 0,05$). As análises foram conduzidas utilizando o *software* SPSS para *Windows* versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

5. RESULTADOS

5.1 Variável Comportamental

Uma regressão logística foi realizada para determinar o comportamento da memória de trabalho espacial nas posições horizontal e vertical (eixos X e Y) em função dos momentos antes e após a aplicação da rTMS nas condições sham e 1Hz. O modelo de regressão logística foi estatisticamente significativo, $\chi^2(8)=50,38$, $p<0,005$. O modelo explicou 59% (Nagelkerke R²) da variação quanto ao comportamento da memória de trabalho espacial e classificou corretamente a disposição do erro absoluto na posição horizontal em relação a vertical em 66,3% dos casos. Os resultados das variáveis preditoras: momentos antes e após a aplicação da EMTr nas condições sham e 1Hz foram apresentadas na Tabela 01. A sensibilidade do teste foi de 73,3%, com especificidade de 59,3%, valor preditivo positivo de 86,05% e valor preditivo negativo de 65,56% para o comportamento da memória de trabalho espacial da posição horizontal em relação posição vertical. O teste ANOVA não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os momentos antes e após a aplicação da EMTr nas condições sham e 1Hz para o erro na memória de trabalho espacial.

Condição	B	SE	Wald	df	p	Odds Ratio	95%CI for OddsRatio	
							Lower	Upper
ShamAt	-2,152	1,050	4,198	1	0,04	0,116	0,015	0,911
ShamDp	-1,157	0,868	1,775	1	0,183	0,315	0,057	1,725
1HzAt	-4,146	1,108	13,995	1	0,001	0,016	0,002	0,139
1HzDp	-1,158	1,204	1,723	1	0,189	0,206	0,019	2,179
Constant	0,097	0,087	1,249	1	0,264	1,112		

Tabela 01: Modelo de regressão para o erro do participante na tarefa de memória de trabalho espacial nas coordenadas horizontal e vertical (eixo X e Y). Na coluna da Condição, os momentos são representados pelas siglas At: antes e Dp: depois.

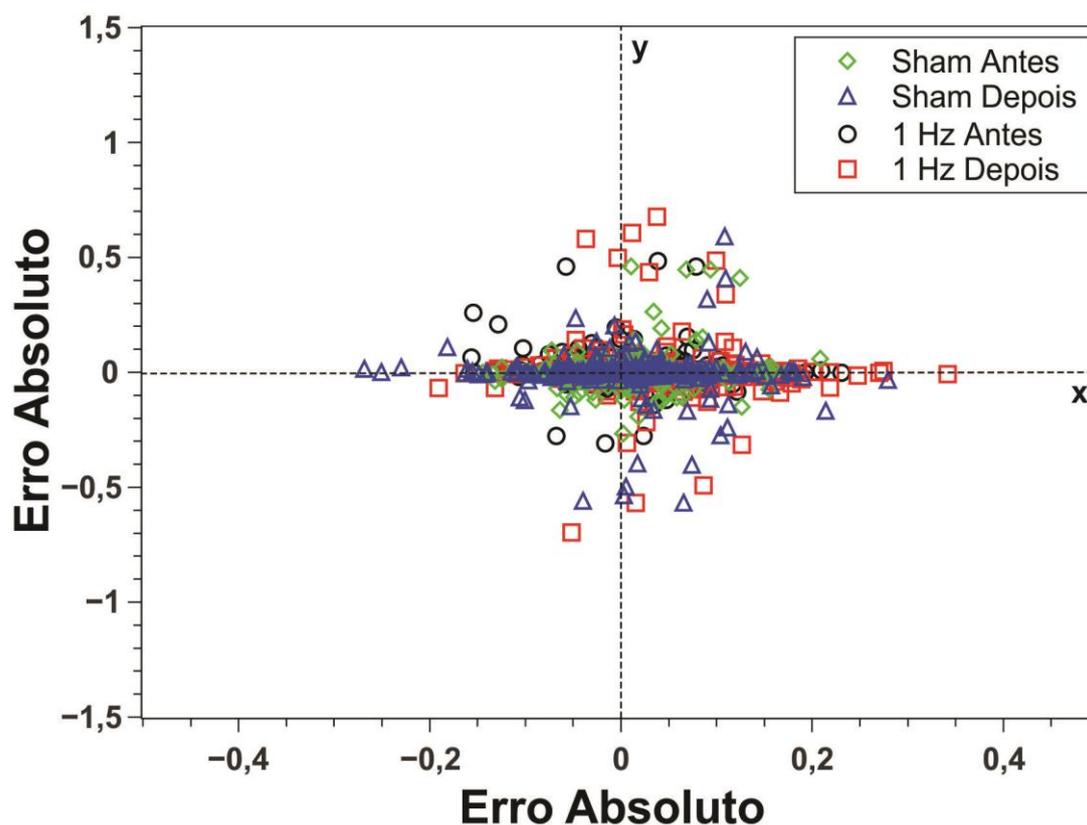


Figura 05: Representação do modelo de regressão para o comportamento do erro dos participantes na tarefa de memória de trabalho espacial nas coordenadas horizontal e vertical (eixo X e Y).

4.2 Variável Eletrofisiológica

A média das condições sham e 1Hz relacionadas com o pico da amplitude da potência absoluta da banda teta para o CPFDL direito e esquerdo são representadas no gráfico da figura 04. Foram testadas para significância estatística em uma ANOVA de modelo misto os fatores entre sujeito, condição (sham vs. 1Hz) e intrasujeitos, CPFDL (esquerdo vs. direito) e tempo (antes e após a aplicação da EMTr).

Foi observado interação entre condição e tempo [$F(1,50) = 7,142$; $p = 0,010$; $\eta^2 p = 0,13$; Poder = 75%] e entre o CPFDL e tempo [$F(1,50) = 17,005$; $p < 0,001$; $\eta^2 p = 0,25$; Poder = 98%]. Na análise da interação entre condição e tempo não observamos diferença entre as condições no CPFDL esquerdo e direito para após a aplicação da EMTr. Significativa diferença estatística foi indicada entre as condições sham e 1Hz somente para antes da aplicação da EMTr, tanto para o CPFDL esquerdo [$F(1,89) = 50,598$, $p < 0,001$, $\eta^2 p = 0,37$, Poder = 100%] quanto para o CPFDL direito [$F(1,125) = 61,303$, $p < 0,001$; $\eta^2 p = 0,33$; Poder = 100%]. Neste caso, a potência absoluta da banda teta diminuiu na condição

1Hz em relação a condição sham no CPFDL esquerdo em 0,053 μV e no CPFDL direito em 1,456 μV .

Uma *one-way* ANOVA de medidas repetidas foi realizada para analisar a interação entre CPFDL (esquerdo vs. direito) e tempo (antes vs. depois da EMTr). Neste caso, realizamos a correção de Bonferroni como valor de significância estatística ajustado para $p < 0,025$. Os resultados para o fator CPFDL não indicou diferença estatisticamente significativa entre o CPFDL direito e esquerdo antes da aplicação da EMTr. Por outro lado, após a aplicação da EMTr, a atividade da potência absoluta da banda teta apresentou diferença entre o CPFDL direito e esquerdo na condição sham [$F(1,55) = 9,358$; $p = 0,003$; $\eta^2p = 0,15$; Poder = 85%] e na condição 1Hz [$F(1,59) = 28,157$; $p < 0,001$; $\eta^2p = 0,32$; Poder = 100%]. A atividade do ritmo teta foi menor no CPFDL direito em relação do CPFDL esquerdo em ambas as condições, com a potência menor em 1,072 μV na condição sham e 2,236 μV na condição 1Hz. A análise do fator tempo indicou diferença estatisticamente significativa entre antes e após a aplicação da EMTr para o CPFDL esquerdo para as condições sham [$F(1,40) = 30,848$; $p < 0,001$; $\eta^2p = 0,44$; Poder = 100%] e 1Hz [$F(1,47) = 41,856$; $p < 0,001$; $\eta^2p = 0,47$; Poder = 100%]. O ritmo da banda teta aumentou após a aplicação da EMTr em 2,085 μV na condição sham e 2,810 μV na condição 1Hz. Para o CPFDL direito não foi observado diferença entre antes e após a aplicação da EMTr para a condição sham. Por outro lado, na condição 1Hz uma diferença estatística significativa [$F(1,47) = 14,451$; $p < 0,001$; $\eta^2p = 0,24$; Poder = 96,1%] mostrou que a potência aumentou 0,873 μV após a aplicação da EMTr.

Córtex Pré-Frontal Dorsolateral

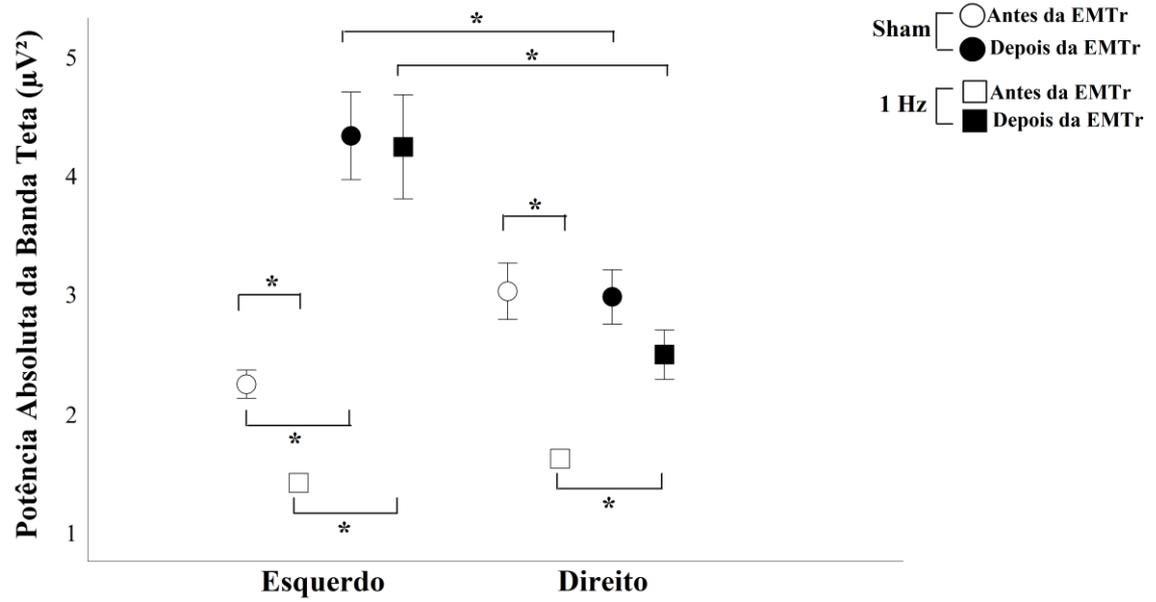


Figura 06: A figura apresenta as diferenças entre os grupos e o momento de captação do sinal do eletroencefalograma antes e após a aplicação da EMTr para o grupo sham e 1Hz na área cortical CPFDL esquerdo e direito. Os resultados são representados com a média \pm erro padrão. A estatística revelou que houve diferença entre condição e tempo antes da EMTr e entre CPFDL e tempo com aumento da potência absoluta da banda teta ($p < 0,05$).

6. DISCUSSÃO

O estudo teve como objetivo analisar se EMTr inibitória aplicada no CPS promove uma distorção na memória de trabalho espacial. Dessa forma, o estudo tem como hipótese que a tarefa de MT espacial promove oscilações da potência absoluta de teta, e a aplicação da EMTr inibitória no córtex parietal superior aumentam o erro espacial das coordenadas X e Y na tarefa de MT espacial. Nós apresentamos a discussão em dois tópicos referentes aos achados comportamentais e eletrofisiológicos respectivamente.

Influência das coordenadas, intervalo de tempo e inibição do córtex parietal superior na memória de trabalho

Na análise da MT espacial foi possível observar os efeitos das coordenadas X e Y diante da aplicação da EMTr nas condições sham e 1HZ em função da sincronização nos intervalos de tempo de 1,775s, 1,850s, 1,925s e 1,975s. Neste contexto, a coordenada X foi a localização da mira no eixo horizontal, enquanto a coordenada Y representa a localização da mira no eixo vertical. A análise da regressão logística binominal possibilitou observar que as variáveis X e Y apresentaram uma boa sensibilidade, mas o valor da especificidade foi melhor para o eixo vertical. Esses resultados indicam que o eixo vertical foi o de maior facilidade para memorização da localização da mira, e conseqüentemente, melhor acerto na tarefa. Consistente com os nossos resultados, um estudo investigou como o julgamento em linhas de bissecção vertical/horizontal interage com os mecanismos neurais. Foi observado que as linhas verticais (relativas a linhas horizontais) aumentam a atividade neural em áreas de processamento visual, ativa o córtex parieto-occipital direito, CPS e posterior bilateralmente (Fink et al., 2001). Além disso, assim como em nossos achados, outro estudo observou que a dimensão espacial vertical é mais proeminente e as localizações espaciais são discriminadas mais facilmente (Franklin e Tversky, 1990). Outro estudo demonstra a relação de estados afetivos no processamento espacial vertical (a partir da metáfora 'cima = bom' / 'baixo = ruim'), estímulos positivos e negativos influenciam a resposta dos participantes, por exemplo, eles são mais rápidos quando uma palavra positiva como 'doces' aparece na posição superior da tela do computador, enquanto as palavras negativas como "câncer" são categorizadas mais rapidamente quando aparecem na parte inferior (Meier e Robinson, 2004). Este fato direciona para o entendimento de que na tarefa de MT no nosso estudo, os participantes entenderam a tarefa como um jogo, um processo

lúdico que gera um sentimento de prazer e isso pode levar a uma maior preferência pelo eixo da posição superior. Além disso, o nosso procedimento apresentou um estímulo simples, a associação de duas retas e estudos de imagem demonstram que estímulos simples e repetidos como setas são mais relevantes para acessar a memória (Murray et al., 2011) e o melhor desempenho da MT relaciona-se com propriedades intrínsecas do objeto (Fine e Minnery, 2009).

A mira é um único julgamento entre dois objetos, ou seja, é uma bissecção de duas linhas retas no caso os objetos são as coordenadas X e Y que se associam formando a sua localização. Inicialmente, pensamos serem ambas as coordenadas selecionadas simultaneamente para acertar o alvo, mas vimos que durante a tarefa de MT, o eixo Y foi mais selecionado que o eixo X. Este nosso achado foi diferente do estudo de Proctor e Cho, (2006), quando eles analisaram estímulos e respostas codificados ao longo das dimensões horizontais e verticais, observaram vantagem para o mapeamento maior na dimensão horizontal do que na dimensão vertical, mas ressaltam que isso é determinado pela estrutura da tarefa, e não a uma maior facilidade de assistir à dimensão horizontal (Proctor e Cho, 2006). Por isso, inferimos que a capacidade de êxito na tarefa de MT não deve ser relacionada somente com a identificação das coordenadas na tela do monitor pelo sistema visual, mas também no processamento espacial para recrutar os dois diferentes eixos e fazer a associação dentro de um único objeto (mira) no curto intervalo de tempo.

Os nossos resultados demonstram que após uma “lesão” com a EMTr inibitória no CPS não há comprometimento no desempenho de MT. A principal função da MT é a manutenção ativa de informação relevante para a tarefa em um estado de fácil acesso, uma função que se pensa ser efetuada mediante um intervalo de suprasegundos. De acordo com nossos resultados não há déficit de manutenção ativa pela EMTr, pois não foi visto disparidade de desempenho entre os indivíduos na condição 1Hz e sham as quais, acreditamos que aumentaria principalmente no maior intervalo de tempo. Além disso, o desempenho dos participantes pode não ter sido afetado pela EMTr devido a intensidade da estimulação não ter sido suficientemente adequada. De fato, um estudo anterior utilizou intensidade de estimulação de 90% de limiar motor e demonstrou que a EMTr prejudicou o desempenho numa tarefa espacial (Mottaghy et al., 2002), enquanto que o presente estudo utilizou uma intensidade de estimulação mais baixa (80% do limiar motor ativo) a fim de manter dentro das recomendações de segurança (Rossi et al., 2009). A intensidade quando aplicada em regiões corticais não-motoras é um problema, pois a citoarquitetura do SNC e a anatomia do crânio são diferentes do córtex motor. A explicação mais plausível é que

90% do limiar motor ativo possivelmente produz efeitos mais fortes e duradouros (Kaminski et al., 2011).

Entendemos que os diferentes intervalos de tempo influenciaram na execução da tarefa de MT. Conforme nossos resultados, quanto menor o tempo de apresentação do estímulo (mira) no monitor, maior foi o erro da tarefa. Dessa forma, nossos achados possibilita inferir que a diminuição do tempo na apresentação do estímulo visual pode alterar a velocidade do relógio interno com redução dos recursos atencionais na passagem de tempo, que ocasiona um aumento do erro na tarefa de MT (Coull, Cheng e Meck, 2011; Buhusi e Meck, 2009). De acordo com Ivry e Spencer (2004), o intervalo de tempo até um segundo é considerado automático. Nos nossos resultados sugerem que apenas os menores intervalos de tempo apresentaram diferença para o erro na execução da tarefa. O maior tempo (1,975s) não apresentou resultado significativo para o erro, isso pode ser positivamente correlacionado, pois neste intervalo há um aumento dos recursos cognitivos e exerce uma aceleração compensatória com um maior acúmulo de pulsos, e o relógio deixa de ter uma resposta automática como acontece em intervalos de tempo menores (Buhusi e Meck, 2009).

A potência absoluta da banda teta no CPFDL

As diferenças individuais na MT são apresentadas pelos distintos resultados entre as condições sham e 1 Hz somente antes da aplicação da EMTr no CPFDL esquerdo e direito. Isso representa os diferentes desempenhos e comportamentos na MT dos participantes deste estudo. Em particular, as diferenças de conectividade do SNC, principalmente nas regiões de associação de ordem superior, como o CPFDL (Wang e Liu, 2014).

Não houve diferença da potência absoluta do ritmo teta entre o CPFDL direito e esquerdo antes da EMTr, estes resultados são altamente consistentes com estudos anteriores que relataram que as regiões frontais são coativadas durante as tarefas de MT (D'Esposito et al., 2000; Kondo et al., 2004). De fato, o comportamento da potência absoluta da banda teta sugere que nossos achados para o CPFDL aumentou a “carga” da MT quando os participantes realizavam a tarefa, mas depois da inibição no CPS há uma diminuição do ritmo teta somente no CPFDL direito. Isto indica que a EMTr influenciou na codificação da informação espacial da MT no CPFDL direito, fato consistente com vários estudos que indicam que o hemisfério direito participa de forma mais eficaz em informações visuo-espacial relacionado à percepção e padrões espaciais (Gongora et al.,

2015; Veslaques et al., 2011; Hamidi et al., 2008). Portanto, o presente estudo indica que aplicação da EMTr no CPS influencia significativamente na região do CPFDL direito com diminuição da potência absoluta do ritmo teta comparado ao CPFDL esquerdo. Estes resultados refletem a dominância exercida pela rede cortical frontoparietal direita na memória de trabalho (Shallice et al., 2008), além do controle e monitoramento da percepção de intervalos temporais (Oliveri et al., 2009; Lewis e Miall, 2006).

A diferença entre antes e após a aplicação da EMTr no CPFDL esquerdo nas duas condições indicou o aumento do ritmo teta após a EMTr. Este achado está em conformidade com o papel do CPFDL esquerdo em identificar estímulos comportamentais mais relevantes e desempenhar uma importante função no controle cognitivo (Menon e Uddin, 2010). No CPFDL direito não teve diferença entre antes e depois da EMTr na condição sham, mas teve no grupo 1Hz com o aumento da potência do ritmo teta após a EMTr. Este achado sugere que o ritmo teta é reforçado nos períodos de codificação dos estímulos relevantes para a tarefa (período de atraso) (Wang et al., 2015). Então, após a inibição do CPS, o CPFDL direito manteve-se atento para manutenção das informações da MT (Curtis et al., 2004) devido ao período de atraso aumentar a taxa de erros na tarefa (Wegener et al., 2008) e isso, foi observado em nossos resultados comportamentais com menor índice de erro no maior tempo e em maior índice de erro no menor tempo.

Com esses resultados evidenciamos nossa hipótese de que a aplicação da EMTr no CPS afeta secundariamente outras áreas corticais (Bonato, Miniussi e Rossini, 2006; Bancroft, 2014). A estimulação direta das áreas corticais frontais por EMTr desencadeia vários efeitos comportamentais relacionados às funções executivas, o que não pode ser interpretado exclusivamente como uma manifestação de uma "lesão" virtual (Miniussi et al., 2008). Devemos considerar que a EMTr promove efeitos que podem atingir locais além do seu ponto de aplicação, como a aplicação no CPS influenciar no comportamento do CPFDL. Sabe-se que a EMTr aplicada na região frontal é capaz de ter influência outras regiões do SNC (Rutiku et al., 2016). Desse modo, nossos resultados sugerem que os efeitos da aplicação inibitória da EMTr no CPS não estão limitados à áreas imediatamente sob a bobina, mas pode interferir na atividade do CPFDL. Esta explicação é particularmente plausível, pois o córtex parietal recebe fascículos longitudinais superiores originados no CPFDL (Rutiku et al., 2016).

7. CONCLUSÃO

A aplicação da EMTr do CPS pode desencadear efeitos na MT e no CPFDL esquerdo e direito. O presente estudo se torna relevante ao apresentar os efeitos da EMTr em regiões frontais que implicam em uma demanda compartilhada de recursos entre o CPS e o CPFDL. Além disso, as variáveis comportamentais como o desempenho da MT espacial e a percepção do intervalo de tempo sugerem estar associadas, mas ainda é necessário compreender como os diferentes intervalos de milissegundos interferem no processamento da MT espacial.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHRENS, K.F.; KLEINFELD, D. Current flow in vibrissa motor cortex can phase-lock with exploratory rhythmic whisking in rat. **J. Neurophysiol.** v. 92, pag. 1700-1707, 2004.
- ALLMAN, M.J.; MECK, W.H. Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. **Rev Brain.** v. 135, pag. 656–677, 2012.
- AMAGAI, S. Time coding in the midbrain of mormyrid electric fish. II. Stimulus selectivity in the nucleus extero-lateralis pars posterior. **J. Comp. Physiol.** v. 182, pag.131-143, 1998.
- ASAAD, W.F.; RAINER, G.; MILLER, E.K. Task-specific neural activity in the primate prefrontal cortex. **J. Neurophysiol.** v. 84, pag. 451–459, 2000.
- BAKER, A.T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I.L. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. **The Lancet**, v.325, n.8437, pag. 1106-1107, 1985.
- BANCROFT, T.D.; HOGEVEEN, J.; HOCKLEY, W.E.; SERVOS, P. TMS-induced neural noise in sensory cortex interferes with short-term memory storage in prefrontal cortex. **Frontiers in computational neuroscience**, vol.8, n.23, 2014.
- BASSO, G.; NICHELLI, P.; FRASSINETTI, F.; DI PELLEGRINO, G. Time perception in a neglected space. **Neuroreport.** v.7, pag.2111-2114, 1996.
- BOGGIO, P.S.; SULTANI, N.; FECTEAU, S.; MERABET, L., MECCA, T.;PASCUAL-LEONE, A.; FREGNI, F. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: A double-blind, sham-controlled study. **Drug Alcohol Dependence.** v. 92, n. 3, pag. 55-60, 2008.
- BONATO, C.; MINIUSSI, C.; ROSSINI, P.M. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: A TMS/EEG co-registration study. **Clinical Neurophysiology.** v.117. pag.1699–1707, 2006.
- BOONSTRA, T.W.; POWELL, T.Y.; MEHRKANOON, S.; BREAKSPEAR, M. Effects of mnemonic load on cortical activity during visual working memory: Linking ongoing brain activity with evoked responses. **International Journal of Psychophysiology.** v. 89, n. 3, pag. 409-418, 2013.
- BOR, D.; SETH, A.K. Consciousness and the Prefrontal Parietal Network: Insights from Attention, Working Memory, and Chunking. **Frontiers in Psychology.** v. 3, pag. 63, 2012.
- BROADWAY, J.M.; ENGLE, R.W. Lapsed attention to elapsed time? Individual differences in working memory capacity and temporal reproduction. **Acta Psychologica.** v. 137, n. 1, pag. 115-126, 2011.
- BROWN, S.W. Time perception and attention: The effects of prospective versus retrospective paradigms and task demands on perceived duration. **Journal Attention, Perception, & Psychophysics.** v. 38, n. 2, pag. 115-124, 1985.
- BRUNONI, A.R.; VANDERHASSELT, M.A. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. **Brain and cognition**, v. 86, p. 1-9, 2014.
- BUHUSI, C.V.; MECK, W.H. Relativity theory and time perception: single or multiple clocks?. **PloS one**, vol. 4, n.7, pag. e6268, 2009.
- BURR, D.; TOZZI, A.; MORRONE, M.C. Neural mechanisms for timing visual events are spatially selective in real-world coordinates. **Nature neuroscience.** v. 10, n. 4, 2007.

- BUZSAKI, G.; DRAGUHN, A. Neuronal oscillations in cortical networks. **Science**. v. 304, pag. 1926–1929, 2004.
- CICCHINI, G.M.; BINDA, P.; BURR, D.C.; MORRONE, M.C. Transient spatiotopic integration across saccadic eye movements mediates visual stability. **Journal of neurophysiology**. v. 109, n. 4, pag. 1117-1125, 2013.
- CICCHINI, G.M.; MORRONE, M.C. Shifts in spatial attention affect the perceived duration of events. **J. Vis.** v. 9, pag.1–1310, 2009.
- COULL, J. T.; CHENG, R.K.; MECK, W.H. Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. **Neuropsychopharmacology**, vol. 36, n.1, pag. 3-25, 2011.
- COULL, J.T. VIDAL, F.; NAZARIAN, B.; MACAR, F. Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. **Science**. v. 303, n.10, pag.1506–1508, 2004.
- COULL, J.T. VIDAL, F.; NAZARIAN, B.; MACAR, F. Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. **Science**. v. 303, n.10, pag.1506–1508, 2004.
- COULL, J.T.; NOBRE, A.C. Where and when to pay attention: the neural systems for directing attention to spatial locations and to time intervals as revealed by both PET and fMRI. **J Neurosci**. v. 18, n. 18, pag. 7426-35, 1998.
- CRAIG, A.D. How do you feel - now? The anterior insula and human awareness. **Nat. Rev. Neurosci**. v.10, n.1, pag.59–70, 2009.
- CURTIS, C.E.; D’ESPOSITO, M. The effects of prefrontal lesions on working memory performance and theory. **Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience**, vol. 4, n.4, pag. 528-539, 2004.
- D’ESPOSITO, M.; POSTLE, B.R.; RYPMA, B. Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. **Exp. Brain Res**, vol. 133, pag. 3-11, 2000.
- DEMETER, E., MIRDAMADI, J.L.; MEEHAN, S.K.; TAYLOR, S.F. Short theta burst stimulation to left frontal cortex prior to encoding enhances subsequent recognition memory. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**. p. 1-12, 2016.
- DRESP-LANGLEY, B.; DURUP, J. Does Consciousness Exist Independently of Present Time and Present Time Independently of Consciousness?. **Open Journal of Philosophy**. v. 2, n. 1, pag. 45-49, 2012.
- ELAZAR, Z.; ADEY, W.R. Electroencephalographic correlates of learning in subcortical and cortical structures. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**. v.23, n.4, pag. 306-319, 1967.
- FAUTRELLE, L.; GUEUGNON, M.; BARBIERI, G.; BONNETBLANC, F. Inter-hemispheric remapping between arm proprioception and vision of the hand is disrupted by single pulse TMS on the left parietal cortex. **Brain and Cognition**. v. 82, pag.146–151, 2013.
- FINK, G.R.; MARSHALL, J.C.; WEISS, P.H.; ZILLES, K. The neural basis of vertical and horizontal line bisection judgments: an fMRI study of normal volunteers. **Neuroimage**, vol. 14, n.1, pag. S59-S67, 2001.
- FONTES, R.; RIBEIRO, J.; GUPTA, D. S.; MACHADO, D.; LOPES-JÚNIOR, F.; MAGALHÃES, F.; BASTOS, V.H.; ROCHA, K.; MARINHO, V.; LIMA, G.; VELASQUES, B.; RIBEIRO, P.; ORSINI, M.; PESSOA, B.; LEITE, M.A.A.; TEIXEIRA, S. Time Perception Mechanisms at Central Nervous System. **Neurology International**. v. 8, n.1, pag.5939, 2016.

- FOX, P.; INGHAM, R.; GEORGE, M.S.; MAYBERG, H.; INGHAM, J.; ROBY, J.; JERABEK, P. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. **Neuroreport**. V.8, pag.2787–2791, 1997.
- FRANKLIN, N.; TVERSKY, B. Searching imagined environments. **Journal of Experimental Psychology: General**, vol. 119, pag. 63–76, 1990.
- FREGNI, F.; BOGGIO, P. S.; NITSCHKE, M.A.; MARCOLIN, M.A.; RIGONATTI, S. P.; PASCUAL-LEONE, A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. **Bipolar Disorder**. V. 8, n. 2, pag. 203–204, 2006.
- FRIES, P. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. **Annual review of neuroscience**. v. 32, p. 209-224, 2009.
- FRIES, P.; REYNOLDS, J.H.; RORIE, A.E.; DESIMONE, R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. **Science**. v. 291, n. 5508, pag. 1560-1563, 2001.
- GIBBON, J.; CHURCH. R.M.; MECK, W.H. Scalar timing in memory. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 423. pag. 52-77, 1984.
- GONGORA, M.; BITTENCOURT, J.; TEIXEIRA, S.; BASILE, L.F.; POMPEU, F.; et al. Low-frequency rTMS over the Parieto–frontal network during a sensorimotor task: The role of absolute beta power in the sensorimotor integration. **Neuroscience letters**, vol. 611, pag. 1-5, 2016.
- GUPTA, D.S. Processing of sub- and supra-second intervals in the primate brain results from the calibration of neuronal oscillators via sensory, motor, and feedback processes. **Frontiers in Psychology**. v. 5, n. 816, pag. 94-109, 2014.
- HAMIDI, M.; TONONI, G.; POSTLE, B.R. Evaluating frontal and parietal contributions to spatial working memory with repetitive transcranial magnetic stimulation. **Brain Research**. v. 1230, pag. 202-210, 2008.
- HAMIDI, M.; TONONI, G.; POSTLE B.R. Evaluating frontal and parietal contributions to spatial working memory with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Res.*16;1230:202-10, 2008.
- HASSELMO, M.E.; STERN, C.E. Theta rhythm and the encoding and retrieval of space and time. **Neuroimage**. v. 85, pag. 656-666, 2014.
- HATTORI, M.; SAKATA, S. Brain electrophysiological activity correlates with temporal processing in rats. **Behav. Process**. v. 101, pag. 97-102, 2014.
- HEILMAN, K.M.; VALENSTEIN, E. Mechanisms underlying hemispatial neglect. **Ann Neurol**. v. 5, n. 2, pag. 166-170, 1979.
- HERWIG, U.; SATRAPI, P.; SCHÖNFELDT-LECUONA, C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. **Brain topography**, v. 16, n. 2, p. 95-99, 2003.
- HILL, P.F.; EMERY, L.J. Episodic future thought: contributions from working memory. **Conscious Cogn**. v. 22, n. 3, pag. 677-683, 2013.
- HOPKINS, W.; MARSHALL, S.; BATTERHAM, A.; HANIN, J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. **Medicine+ Science in Sports+ Exercise**, v. 41, n. 1, pag. 3, 2009.
- IVRY, R.B.; SPENCER, R.M. The neural representation of time. **Current opinion in neurobiology**, vol. 14, n.2, pag. 225-232, 2004.

- JACOBS, N.S.; ALLEN, T.A.; NGUYEN, N.; FORTIN, N.J. Critical role of the hippocampus in memory for elapsed time. **The Journal of Neuroscience**. v. 33, pag. 13888-13893, 2013.
- JANSSEN, P.; SHADLEN, M.N. "A representation of the hazard rate of elapsed time in macaque area LIP". **Nature neuroscience**. v. 8, n. 2, pag. 234-241, 2005.
- JOHNSON, A.; ARNOLD D.H.; NISHIDA S. "Spatially localized distortions of event time". **Current Biology**. v. 16, n. 5, pag. 472-479, 2006.
- JONES, C.R.G.; JAHANSHAH, M. Dopamine modulates striato-frontal functioning during temporal processing. **Rev Frontiers in Integrative Neuroscience**. v. 5, pag. 70, 2011.
- JUNG, T. P.; MAKEIG, S.; HUMPHRIES, C.; LEE, T. W.; MCKEOWN, M. J.; IRAGUI, V.; SEJNOWSKI, T.J. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. **Psychophysiology**, v.37, n.02, pag. 163-178, 2000.
- KAHANA, M.J.; SEELIG, D.; MADSEN J.R. Theta returns. **Curr Opin Neurobiol**. v. 11, pag. 739-744, 2001.
- KAMINSKI, J.A.; KORB, F.M.; VILLRINGER, A.; OTT, D.V.M. Transcranial magnetic stimulation intensities in cognitive paradigms. **PLoS One**, vol.6, pag. e24836, 2011.
- KANAI, R.; WATANABE, M. Visual onset expands subjective time. **Perception & psychophysics**. v. 68, n.7, pag. 1113-1123, 2006.
- KANE, M.J.; POOLE, B.J.; TUHOLSKI, S.W.; ENGLE, R.W. Working memory capacity and the top-down control of visual search: Exploring the boundaries of "executive attention". **J Exp Psychol Learn Mem Cogn**. v. 32, n. 4, pag. 749-77, 2006.
- KEHRER, S. et al. Timing of spatial priming within the fronto-parietal attention network: a TMS study. **Neuropsychologia**, v. 74, p. 30-36, 2015.
- KELLY, L.; WILLIAMS, J. "Role of the Medial Septal Area in Regulating Prefrontal Theta Rhythm in Rats". **John Wesley Powell Student Research Conference**. pag. 35, 2009.
- KLEINFELD, D.; SACHDEV, R.N.; MERCHANT, L.M.; JARVIS, M.R.; EBNER, F. F. Adaptive filtering of vibrissa input in motor cortex of rat. **Neuron**. v. 34, pag.1021-1034, 2002.
- KLIMESCH, W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. **Brain research reviews**. v. 29, n. 2, pag. 169-195, 1999.
- KOCH, G.; OLIVERI, M.; TORRIERO, S.; CALTAGIRONE, C. Underestimation of time perception after repetitive transcranial magnetic stimulation. **Neurology**. v. 60, pag.1844-1846, 2003.
- KOCH, G.; OLIVERI, M.; TORRIERO, S.; SALERNO, S.; GERFO, E.L.; CALTAGIRONE, C. Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. **Experimental Brain Research**. v. 179, pag. 291-299, 2007.
- KOCSIS, B.; KAMINSKI, M. Dynamic changes in the direction of the theta rhythmic drive between supramammillary nucleus and the septohippocampal system. **Hippocampus**. v. 16, pag. 531-540, 2006.
- KOENIGS, M., ACHESON, D., BARBEY, A., SOLOMON, J., POSTLE, B. R., & GRAFMAN, J. Areas of left perisylvian cortex mediate auditory-verbal short-term memory. **Neuropsychologia**, vol. 49, n. 13, pag. 3612-3619, 2011.

- KOENIGS, M.; BARBEY, A. K.; POSTLE, B. R.; GRAFMAN, J. Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory. **The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience**, vol. 29, n. 47, pag. 14980–14986, 2009.
- KONDO, H.; MORISHITA, M.; OSAKA, N.; OSAKA, M.; FUKUYAMA, H.; SHIBASAKI, H. Functional roles of the cingulo-frontal network in performance on working memory. **Neuroimage**, vol. 21, pag. 2-14, 2004.
- KONISHI, S.; HAYASHI, T.; UCHIDA, I.; KIKYO, H.; TAKAHASHI, E.; MIYASHITA, Y. Hemispheric asymmetry in human lateral prefrontal cortex during cognitive set shifting. **Proc Natl Acad Sci**. v. 99, pag. 7803–7808, 2002.
- LEE, H.; SIMPSON, G. V.; LOGOTHETIS, N. K.; RAINER, G. Phase locking of single neuron activity to theta oscillations during working memory in monkey extrastriate visual cortex. **Neuron**. v. 45, n. 1, pag. 147-156, 2005.
- LEE, K.H.; BHAKER, R.S.; MYSORE, A.; PARKS, R.W.; BIRKETT, P.B.; WOODRUFF, P. W Time perception and its neuropsychological correlates in patients with schizophrenia and in healthy volunteers. **Psychiatry Res**. v. 166, pag. 174–83, 2009.
- LEE, K.H.; BROWN, W.H.; EGLESTON, P.N.; GREEN, R.D.; FARROW, T.F.; HUNTER, M.D.; WOODRUFF, P.W. A functional magnetic resonance imaging study of social cognition in schizophrenia during an acute episode and after recovery. **Am J Psychiatry**. v. 163, n. 11, pag. 1926-33, 2006.
- LEE, J.; KWON, J. S., SHIN, Y. W., LEE, K. J., & PARK, S Visual self-recognition in patients with schizophrenia. **Schizophr Res**. v. 1, n. 3, pag. 215-20, 2007.
- LEON, M.I.; SHADLEN, M.N. Representation of time by neurons in the posterior parietal cortex of the macaque. **Neuron**. v. 38, n. 2, pag. 317-27, 2003.
- LEWIS PA, MIALL RC. A right hemispheric prefrontal system for cognitive time measurement. **Behav Processes**, v. 71, pag. 2–3, 2006.
- LEWIS, P.A.; MIALL, R.C. A right hemispheric prefrontal system for cognitive time measurement. **Behavioural Processes Journal Elsevier**. v. 71, pag. 226-234, 2006.
- LI, X.; HARTWELL, K.J.; OWENS, M.; LEMATTY, T.; BORCKARDT, J.J.; HANLON, C. A.; GEORGE, M.S. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. **Biol Psychiatry**. v. 73, pag. 714-720, 2013.
- LISMAN, J.E.; JENSEN, O. The theta-gamma neural code. **Neuron**. v. 77, n. 6, pag. 1002-1016, 2013.
- LOW, E.; HARTWELL, K.J.; OWENS, M.; LEMATTY, T.; BORCKARDT, J.J.; HANLON, C.A.; GEORGE, M.S. Beyond Neglect: Preliminary Evidence of Retrospective Time Estimation Abnormalities in Non-Neglect Stroke and Transient Ischemic Attack Patients. **Scientific reports**. v. 6, 2016.
- LUBER, B.; KINNUNEN, L.H.; RAKITIN, B.C.; ELLSASSER, R.; STERN, Y.; LISANBY, S.H. Facilitation of performance in a working memory task with rTMS stimulation of the precuneus: frequency- and time-dependent effects. **Brain Res**. vol. 1128, pag.120–129, 2007.
- MARCHETTI G. Against the View that Consciousness and Attention are Fully Dissociable. **Frontiers in Psychology**. v. 3, pag. 36, 2012.
- MARCHETTI G. Attention and working memory: two basic mechanisms for constructing temporal experiences. **Frontiers in Psychology**. v. 5, pag. 880, 2014.

- MASQUELIER, T.; HUGUES, E.; DECO, G.; THORPE, S.J. OSCILLATIONS, phase-of-firing coding and spike timing-dependent plasticity: an efficient learning scheme. **J. Neurosci.** v. 29, pag. 13484–13493, 2009.
- MAUK, M.D.; BUONOMANO, D.V. The neural basis of temporal processing. **Annu Rev Neurosci.** v. 27, pag. 307-40, 2004.
- MECK, W.H. Neuropsychology of timing and time perception. **Brain Cogn.** v. 58, n. 1, pag.1-8, 2005.
- MECK, W.H.; CHURCH, R.M.; MATELL, M.S. Hippocampus, time, and memory-A retrospective analysis. **Behavioral neuroscience.** v. 127, n. 5, pag. 642, 2013.
- MEHTA, M.R.; LEE, A.K.; WILSON, M.A. Role of experience and oscillations in transforming a rate code into a temporal code. **Nature.** v. 417, pag. 741-746, 2002.
- MEIER, B.P.; ROBINSON, M. D. Why the sunny side is up: Associations between affect and vertical position. **Psychological Science**, vol. 15, pag. 243–247, 2004.
- MENON, V.; UDDIN, L.Q. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. **Brain Struct. Funct.** Vol. 214, pag. 655–667, 2010.
- MILLER, E.K.; COHEN, J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function. **Annual review of neuroscience.** v. 24, n. 1, p.167-202, 2001.
- MINIUSSI, C., CAPPA, S. F., COHEN, L. G., FLOEL, A., et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. **Brain Stimulation**, vol. 1, n. 4, pag. 326-336, 2008.
- MORELL, F. Electrophysiological contributions to the neural basis of learning. **Physiological Reviews.** v. 41, pag. 443–494, 1961.
- MORGAN, H.M.; JACKSON, M.C.; VAN KONINGSBRUGGEN, M.G.; SHAPIRO, K.L.; LINDEN, D. E. J. Frontal and parietal theta burst TMS impairs working memory for visual-spatial conjunctions. **Brain Stimulation**, vol. 6, n. 2, pag.122-129, 2013.
- MORRONE, M.C.; ROSS, J.; BURR, D. Saccadic eye movements cause compression of time as well as space. **Nat. Neurosci.** v. 8, pag. 950–954, 2005.
- MOTTAGHY, F.M.; GANGITANO, M.; SPARING, R.; KRAUSE, B.J.; PASCUAL-LEONE, A. Segregation of areas related to visual working memory in the prefrontal cortex revealed by rTMS. **Cerebral Cortex**, vol. 12, n. 4, pag. 369-375, 2002.
- MURRAY, A.M.; NOBRE, A.C.; STOKES, M.G. Markers of preparatory attention predict visual short-term memory performance. **Neuropsychologia**, 2011;vol. 49, pag. 1458–1465, 2011.
- NADASDY, Z. Binding by asynchrony: the neuronal phase code. **Frontiers in neuroscience.** v. 4, p. 51, 2010.
- NAJIB, U.; BASHIR, S.; EDWARDS, D.; ROTENBERG, A.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial Brain Stimulation: Clinical Applications and Future Directions. **Neurosurgery Clinics of North America.** v. 22, pag. 233, 2011.
- OBERAUER, K. The focus of attention in working memory - from metaphors to mechanisms. **Frontiers in Human Neuroscience.** v. 7, pag. 673, 2013.
- OLDFIELD, R.C. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, vol. 9, pag. 97-113, 1971.
- OLIVEIRA, F.T.; DIEDRICHSEN, J.; VERSTYNNEN, T.; DUQUE, J.; IVRY, R. B. Transcranial magnetic stimulation of posterior parietal cortex affects decisions of hand choice. **Proceedings of the National Academy of Sciences.** v. 107, pag. 17751-17756, 2010.

- OLIVERI, M.; ROSSINI, P.M.; FILIPPI, M.M.; TRAVERSA, R.; CICINELLI, P.; PALMIERI, M.G.; CALTAGIRONE, C. Time-dependent activation of parieto-frontal networks for directing attention to tactile space. A study with paired transcranial magnetic stimulation pulses in right-brain-damaged patients with extinction. **Brain**. v. 123, pag. 1939-1947, 2000.
- OLIVERI, M.; TORRIERO, S.; KOCH, G.; SALERNO, S.; PETROSINI, L.; CALTAGIRONE, C. The role of transcranial magnetic stimulation in the study of cerebellar cognitive function. **Cerebellum**. v. 6, pag. 95-101, 2007.
- OLIVERI, M.; TURRIZIANI, P.; CARLESIMO, G.A.; KOCH, G.; TOMAIUOLO, F.; PANELLA, M.; CALTAGIRONE, C. Parieto-frontal interactions in visual-object and visual-spatial working memory: evidence from transcranial magnetic stimulation. **Cereb. Cortex**. v. 11, pag. 606-618, 2001.
- OLIVERI, M.; TURRIZIANI, P.; CARLESIMO, G.A.; KOCH, G.; TOMAIUOLO, F.; PANELLA, M.; CALTAGIRONE, C. Parieto-frontal interactions in visual-object and visual-spatial working memory: evidence from transcranial magnetic stimulation. **Cereb. Cortex**. v. 11, pag. 606-618, 2001.
- ONODA, K.; TAKAHASHI, E.; SAKATA, S. Event-related potentials in the frontal cortex, hippocampus, and cerebellum during a temporal discrimination task in rats. **Cogn. Brain Res.** v. 17, pag. 380-387, 2003.
- PARIYADATH, V.; EAGLEMAN, D. The Effect of Predictability on Subjective Duration. **PLoS ONE**. v. 2, n. 11, pag. e1264, 2007.
- PARKS, E.L.; MADDEN, D.J. Brain Connectivity and Visual Attention. **Brain Connectivity**, vol. 3, n.4, pag. 317-338, 2013
- PASCUAL-LEONE, A.; TORMOS, J.M.; KEENAN, J.; TARAZONA, F.; CAÑETE, C.; CATALÁ, M.D. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. **J. Clin. Neuropsychologia**. v. 37, pag. 333-343, 1998.
- PASCUAL-LEONE, A.; TORMOS-MUNOZ, J.M. Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks. **Revista Neurology**. v. 46, n. 1, pag. 3-10, 2008.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLÉ, J.; WASSERMANN, E.M.; HALLETT, M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. **Brain**. v. 117, n. 4, pag. 847-858, 1994.
- PENNICK, M. R.; KANA, R.K. Specialization and integration of brain responses to object recognition and location detection. **Brain and Behavior**, vol. 2, n.1, pag. 6-14.
- PHILLIPS, I. ATTENTION TO THE PASSAGE OF TIME. **Philosophical Perspectives**. v. 26, pag. 279-289, 2012.
- PINTO, Y., VAN DER LEIJ, A. R., SLIGTE, I. G., LAMME, V. A., & SCHOLTE, H. S. Bottom-up and top-down attention are independent. **Journal of Vision**, vol.13, n. 3, pag. 16-16, 2013.
- POSTLE, B.R.; FERRARELLI, F.; HAMIDI, M.; FEREDONES, E.; MASSIMINI, M.; PETERSON, M.; TONONI, G. Repetitive transcranial magnetic stimulation dissociates working memory manipulation from retention functions in the prefrontal, but not posterior parietal cortex. **J Cogn Neurosci**. v. 18, n.10, pag. 1712-22, 2006.

- PROCTOR, R.W.; CHO, Y.S. Polarity correspondence: A general principle for performance of speeded binary classification tasks. **Psychological bulletin**, vol. 132, n.3, pag. 416, 2006.
- RAO, S.M.; MAYER, A.R.; HARRINGTON, D.L. The evolution of brain activation during temporal processing. **Nat Neurosci**. v. 4, pag. 317–323, 2001.
- RIEMER, M.; RHODES, D.; WOLBERS, T. Systematic Underreproduction of Time Is Independent of Judgment Certainty. **Neural Plasticity**. pag. 6890674, 2016.
- RIESTRA, A.R.; BARRETT, A.M. Rehabilitation of spatial neglect. **Handbook of clinical neurology**. v. 110, pag. 347-355, 2013.
- RIZZUTO, D.S.; MADSEN, J.R.; BROMFIELD, E.B.; SCHULZE-BONHAGE, A.; SEELIG, D.; ASCHENBRENNER-SCHEIBE, R.; KAHANA, M.J. Reset of human neocortical oscillations during a working memory task. **Proc Natl Acad Sci**. v. 100, pag. 7931–7936, 2003.
- ROSSI, S.; HALLETT, M.; ROSSINI, P. M.; PASCUAL-LEONE, A. SAFETY, ETHICAL CONSIDERATIONS, AND APPLICATION guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clinical Neurophysiology - Journal – Elsevier**. v.120, pag.2008-2039, 2009.
- ROSSI, S.; HALLETT, M.; ROSSINI, P. M.; PASCUAL-LEONE, A. Screening questionnaire before TMS: An update. **Clinical Neurophysiology-Journal-Elsevier**. v. 22, n. 8, pag. 1686, 2011.
- ROUX, F.; UHLHAAS, P.J. Working memory and neural oscillations: alpha–gamma versus theta–gamma codes for distinct WM information?. **Trends in cognitive sciences**. v. 18, n. 1, pag.16-25, 2014.
- RUTIKU, R.; TULVER, K.; ARU, J.; BACHMANN, T. Visual masking with frontally applied pre-stimulus TMS and its subject-specific neural correlates. **Brain Res**, vol.1642, pag.136-145, 2016.
- SALAZAR, R.F.; DOTSON, N.M.; BRESSLER, S.L.; GRAY, C.M. Content specific fronto-parietal synchronization during visual working memory. **Science**, vol. 338, n. 6110, pag. 1097-1100, 2012.
- SAWAMURA, H.; ORBAN, G.A.; VOGELS, R. Selectivity of neuronal adaptation does not match response selectivity: a single-cell study of the fMRI adaptation paradigm. **Neuron**. v. 49, pag. 307-318, 2006.
- SEDERBERG, P.B.; KAHANA, M.J.; HOWARD, M.W.; DONNER, E.J.; MADSEN, J. R. Theta and gamma oscillations during encoding predict subsequent recall. **J Neurosci**. v. 23, pag. 10809-10814, 2003.
- SHALLICE, T.; STUSS, D.T.; PICTON, T.W.; ALEXANDER, M.P.; GILLINGHAM, S. Mapping task switching in frontal cortex through neuropsychological group studies. **Frontiers in Neuroscience**, vol. 2, pag. 13, 2008.
- SIEBNER, R.; TAKANO, B.; PEINEMANN, A.; SCHWAIGER, M.; CONRAD, B.; DRZEZGA, A. Continuous Transcranial Magnetic Stimulation during Positron Emission Tomography: A Suitable Tool for Imaging Regional Excitability of the Human Cortex. **NeuroImage**. v. 14, pag. 883-890, 2001.
- STRAFELLA, A.P.; PAUS, T.; BARRETT, J.; DAGHER, A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. **J Neurosci**. v.1, n. 15, pag. 21, 2001.
- TEIXEIRA, S.; MACHADO, S.; VELASQUES, B.; SANFIM, A.; MINC, D.; PERESSUTTI, C.; BASILE, L.F. Integrative parietal cortex processes: Neurological and psychiatric aspects. **Journal of the neurological sciences**. v. 338, pag. 12-22, 2014.
- TERADA, S.; TAKAHASHI, S.; SAKURAI, Y. Oscillatory interaction between amygdala and hippocampus coordinates behavioral modulation based on reward expectation. **Front. Behav. Neurosci**. v. 7, pag. 177, 2013.

- THEODORE, W.H. Transcranial Magnetic Stimulation in Epilepsy. **Epilepsy Currents**. v. 3, n. 6, pag. 191-197, 2003.
- TREISMAN, M. Temporal discrimination and the indifference interval. Implications for a model of the "internal clock". **Psychol Monogr**. v. 77, n.13, pag. 1-31, 1963.
- TSE, P.U.; INTRILIGATOR, J.; RIVEST, J.; CAVANAGH, P. Attention and the subjective expansion of time. **Percept. Psychophys**. v. 66, n. 7, pag. 1171–1189, 2004.
- UNSWORTH, N.; ENGLE, R.W. The nature of individual differences in working memory capacity: active maintenance in primary memory and controlled search from secondary memory. **Psychol Rev**. v. 114, n. 1, pag. 104-32, 2007.
- VANRULLEN, R.; CARLSON, T.; CAVANAGH P. The blinking spotlight of attention. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 104, n. 49, pag. 19204-19209, 2007.
- VELASQUES, B.; MACHADO, S.; PAES, F.; BITTENCOURT, J.; DOMINGUES, C.A.; et al.. Hemispheric differences over frontal theta-band power discriminate between stimulus-versus memory-driven saccadic eye movement. **Neuroscience letters**, vol. 504, n. 3, pag. 204-208, 2011.
- VERGAUWE, E.; COWAN, N. A common short-term memory retrieval rate may describe many cognitive procedures. **Frontiers in Human Neuroscience**, vol. 8, pag.126, 2014.
- VERTES, R.P.; HOOVER, W.B.; DI PRISCO, G.V. Theta rhythm of the hippocampus: subcortical control and functional significance. **Behavioral and cognitive neuroscience reviews**. v. 3, n. 3, pag. 173-200, 2004.
- VICÁRIO, C.M.; MARTINO, D.; KOCH, G. Temporal Accuracy And Variability In The Left And Right Posterior Parietal Cortex. **Neuroscience - Journal - Elsevier**. v. 245, pag. 121–128, 2013.
- VOGEL, E.K.; MACHIZAWA, M.G. Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. **Nature**. v. 428, pag. 748– 751, 2004.
- WALSH, V. A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity. **Trends in cognitive sciences**, v. 7, n. 11, p. 483-488, 2003.
- WALSH, V.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial Magnetic Stimulation: A Neurochronometrics of Mind. **Massachusetts Institute of Technology**. pag. 322, 2003.
- WANG, D.; LIU, H. Functional connectivity architecture of the human brain: not all the same. **Neuroscientist**, vol. 20, pag. 432–438, 2014.
- WANG, L.; LI, X.; HSIAO, S.S.; LENZ, F.A.; BODNER, M.; ZHOU, Y.D.; FUSTER, J.M. Differential roles of delay-period neural activity in the monkey dorsolateral prefrontal cortex in visual–haptic crossmodal working memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, vol. 112, n. 2, pag. E214-E219, 2015.
- WANG, M.; GAMO, N.J.; YANG, Y.; JIN, L.E.; WANG, X.J.; LAUBACH, M.; ARNSTEN, A.F. Neuronal basis of age-related working memory decline. **Nature**. v. 476, pag. 210–213, 2011.
- WEARDEN, J.H.; FERRARA, A. Subjective shortening in humans' memory for stimulus duration. **Q J Exp Psychol B**. v. 46, n. 2, pag. 163-186, 1993.
- WEGENER, S.P.; JOHNSTON, K.; EVERLING, S. Microstimulation of monkey dorsolateral prefrontal cortex impairs antisaccade performance. **Experimental brain research**, vol. 190, n. 4, pag. 463-473, 2008.
- WITTMANN, M. The inner sense of time: how the brain creates a representation of duration. **Nat. Rev. Neurosci**. v. 14, n. 3, pag. 217-223, 2013.
- WITTMANN, M.; SIMMONS, A.N.; FLAGAN, T.; LANE, S.D.; WACKERMANN, J.; PAULUS, M.P. Neural substrates of time perception and impulsivity. **Brain Research**. v. 1406, pag. 43-58, 2011.

YUE, W.U.; WENWEI, X.U.; XIAOWEI, L.I.U.; QING, X.U.; LI, T.A.N.G.; SHUYAN, W.U. Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled study. **Shanghai archives of psychiatry**. v. 27, n. 5, p. 280, 2015.

ZAKAY, D.; BLOCK, R.A. Prospective and retrospective duration judgments: an executive-control perspective. **Acta Neurobiol.** v. 64, pag. 319-328, 2004.

ZAKRZEWSKA, M.Z.; BRZEZICKA, A. Working memory capacity as a moderator of load-related frontal midline theta variability in Sternberg task. **Frontiers in human neuroscience**. v. 8, pag. 399, 2014.

APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Jéssica Alves Ribeiro, responsável pela pesquisa intitulada: APLICAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA INIBITÓRIA MELHORA A MEMÓRIA DE TRABALHO: ANÁLISE POR INTERMÉDIO DA ELETROENCEFALOGRAFIA, convido você para participar como voluntário (a) do estudo cujo objetivo é investigar os circuitos cerebrais envolvidos na tarefa de mira ao alvo através de eletroencefalograma (EEG), antes e após a aplicação da EMT. **Detalhamento da técnica:** O EEG é um exame seguro, indolor e não invasivo, no qual eletrodos são devidamente colocados sobre a superfície da cabeça para registrar a atividade cerebral. Já a EMT é um método seguro, indolor e não-invasivo de estimulação ou inibição de áreas do cérebro. Nesta pesquisa será aplicada a estimulação de forma repetitiva, tornando-se possível verificar seus efeitos sobre uma determinada área do cérebro. **Procedimentos:** Os

procedimentos deste projeto serão realizados em etapas. A primeira consiste na realização de EEG em repouso por 3 minutos. A segunda consiste na execução de 4 tarefas de percepção do tempo com EEG sendo registrado simultaneamente. Cada tarefa possui 2 blocos de 15 estímulos visuais que devem ser respondidos segundo instruções prévias. A duração média de cada bloco da tarefa é de, aproximadamente, 3 minutos. Na terceira etapa há novamente o EEG em repouso. Na quarta etapa o voluntário é submetido à EMT pelo período de 15 minutos. Após a EMT, as três primeiras etapas são novamente realizadas. A última etapa consiste na submissão a mais um repouso de 3 minutos com olhos abertos. **Riscos e benefícios:** A sua participação no projeto não trará benefício físico ou financeiro direto. Entretanto, proporciona o benefício indireto de contribuir para avanços científicos e acadêmicos. De modo geral, a EMT é um procedimento seguro e mínimos riscos são oferecidos. Em algumas circunstâncias, pode causar dor de cabeça ou desconforto que costumam aliviar com massagem local ou com um analgésico suave. Pode haver desconforto pelo ruído da EMT e para isto, serão oferecidos protetores auriculares. Tais condições raramente persistem por algum tempo além do período da coleta de dados e podem ser evitados nas situações perguntadas no questionário de segurança. Não existem efeitos colaterais tardios ou danos permanentes relacionados ao uso dessa técnica nos parâmetros e condições do presente estudo. **Liberdade para interromper a participação:** Todas as informações coletadas nesse estudo são confidenciais e seu nome não será divulgado em momento algum. Toda e qualquer informação será utilizada somente para fins acadêmicos/científicos. A qualquer momento você poderá interromper sua participação no estudo, sem penalização alguma. Se assim desejar, a responsável pelo estudo irá fornecer os resultados da sua participação em uma oportunidade futura. **Declaração de Consentimento:** Declaro ser maior de 18 anos e estar ciente das condições e objetivos do estudo. Desejo participar do estudo por livre vontade.

Participante:

Contato:

Responsável pelo estudo: Jéssica Ribeiro / Silmar Teixeira

Assinatura do participante

Assinatura do médico responsável pelo estudo

ANEXO I - SCREENING PARA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

Nome: _____ Data de Nasc: ____________

Endereço: _____

Telefone: _____ Celular: _____ E-mail: _____

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

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

R: _____

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

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

(5) Você tem implante coclear? R: _____

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

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

R: _____

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

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

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

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

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

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

Assinatura do participante

Assinatura do médico