



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva inibitória no limiar auditivo

Íris Rocha e Oliveira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria da Assunção Vaz Patto  
Coorientador: Dr. Nuno Pinto  
Coorientador: Prof. Doutor Jorge Manuel Reis Gama

Covilhã, outubro de 2017



# Dedicatória

Por todos os sacrifícios e pelo amor incondicional, gostaria de dedicar esta Dissertação, símbolo de todo o meu percurso acadêmico, à minha querida mãe, a quem devo tudo o que sou.



# Agradecimentos

O meu primeiro e maior agradecimento é dirigido à Professora Doutora Maria da Assunção Vaz Patto, pela disponibilidade demonstrada ao longo da realização deste trabalho. O meu mais sincero obrigado pelo apoio crucial, pelos conselhos acertados e pela orientação exímia que foram fundamentais para que os objetivos inicialmente estipulados fossem cumpridos.

Igualmente fulcral para o desenvolvimento deste estudo foi o contributo do Dr. Nuno Pinto, a quem eu quero agradecer pelo tempo despendido, pela ajuda preciosa e pelos conhecimentos transmitidos.

Não posso deixar de agradecer a colaboração essencial do Professor Doutor Jorge Manuel Reis Gama, cujos esclarecimentos contribuíram para o rigor científico deste trabalho.

A realização deste estudo não seria possível sem os voluntários que dele fizeram parte. A todos, muito obrigada pela disponibilidade, pelo apoio e pelas palavras de boa sorte proferidas.

Um agradecimento especial à minha mãe Ana Maria, à minha avó Teresa, ao meu avô Isidro e ao meu pai Alcides, por me ensinarem o valor do esforço e do trabalho. Obrigada por me inculcarem valores que me acompanharão para sempre.

Ao meu namorado e melhor amigo, Ricardo, por acreditar sempre em mim, principalmente quando eu não fui capaz de o fazer.

A quem ajudou a que a Covilhã se tornasse a minha segunda casa: Adriana Madeira, Andreia Bandeira, Beatriz Mónico, Daniela Araújo, Joana Brandão, Mariana Quelhas, Silvia Gomes e Sofia Costa. Obrigada pela amizade e pelo carinho.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer ao Sr. Joaquim e ao Sr. Vítor, por se mostrarem sempre disponíveis para ajudar.

A todos, por terem contribuído para que este trabalho se tornasse realidade, o meu mais sincero obrigado.



## Resumo

A Estimulação Magnética Transcraniana é uma técnica de neuroestimulação capaz de modular a excitabilidade cortical. Devido à sua capacidade de modificar a atividade cortical para além do momento da estimulação, a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva é utilizada no tratamento de várias patologias do foro psiquiátrico e neurológico. Neste estudo, pretende-se avaliar de que forma a Estimulação Theta Burst contínua aplicada ao córtex temporal esquerdo pode afetar, em indivíduos saudáveis e com a audição preservada, o limiar mínimo de audição.

Cinquenta e seis indivíduos, contactados via e-mail, manifestaram interesse e disponibilidade em participar no estudo. Após preenchimento de um questionário que os avaliava de acordo com critérios de inclusão e exclusão, 9 foram excluídos. Devido a incompatibilidade de horários, dos 47 voluntários considerados aptos a participar, apenas 40 foram alvo de estudo. Estes foram distribuídos, de forma randomizada e duplamente cega, em dois grupos distintos: um submetido a Estimulação Theta Burst contínua e outro a estimulação Sham. Antes e após cada estimulação, foi realizada uma audiometria com o intuito de avaliar várias frequências: 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz e 8000Hz. Trata-se, portanto, de um ensaio prospetivo, controlado com placebo, de carácter quantitativo.

Quando comparado com o grupo Sham, não foram observadas, para nenhuma das frequências avaliadas, diferenças significativamente estatísticas no limiar mínimo de audição no grupo submetido a Estimulação Theta Burst contínua.

Assim, conclui-se que não existem alterações no limiar mínimo de audição entre os dois grupos considerados. Os resultados sugerem que uma sessão única do protocolo utilizado no presente estudo parece não ser capaz de modular a atividade neuronal/sináptica.

## Palavras-chave

Estimulação Magnética Transcraniana; Estimulação Theta Burst contínua; Estimulação Sham; Limiar mínimo de audição; Voluntários saudáveis.



# Abstract

Transcranial Magnetic Stimulation is a neurostimulation technique that can modulate cortical excitability. Due to its capacity to decrease or increase cortical excitability even beyond the duration of the train of stimulation, repetitive Transcranial Magnetic Stimulation has been used to treat a variety of neuropsychiatric conditions. In this study, continuous inhibitory Theta Burst stimulation to the left temporal lobe was used to determine if the minimum hearing threshold intensity can be modifiable.

Contacted by e-mail, 56 healthy subjects agreed to participate in this study. After filling a questionnaire that evaluated them according to the inclusion and exclusion criteria, 9 were excluded. Due to schedule incompatibility, only 40 were recruited. The individuals were randomly split in two different groups: one submitted to continuous Theta Burst stimulation and the other to Sham stimulation. Before and after stimulation, an audiometry was performed assessing 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz and 8000Hz frequencies. Thus, this is a prospective, placebo-controlled, quantitative study.

When compared to Sham group, none of the frequencies evaluated displayed changes in minimum hearing threshold intensity after continuous Theta Burst stimulation.

Therefore, there were no significant statistical differences in minimum hearing threshold intensity between the group submitted to continuous Theta Burst stimulation and the Sham group. The results suggest that a single session of this protocol doesn't seem to have the capacity to modulate neuronal/synaptic activity.

## Keywords

Transcranial Magnetic Stimulation; Continuous Theta Burst stimulation; Sham stimulation; Minimum hearing threshold intensity; Healthy volunteers.



# Índice

1 Introdução	1
2 Metodologia da Investigação	3
1.1 Tipo de estudo	3
1.2 Amostra e procedimentos	3
1.3 Instrumentos	5
1.4 Ética	5
1.5 Análise Estatística	6
3 Resultados	7
4 Discussão	13
5 Conclusão	17
6 Bibliografia	19
7 Anexos	23
7.1 Pedido de colaboração no estudo	25
7.2 Questionário	27
7.3 Consentimento Informado	35
7.4 Impresso para registo de audiometria	37
7.5 Protocolo para realização de audiometria	39
7.6 Parecer da Comissão de Ética relativamente ao projeto inicial	41



## Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Valores médios das intensidades (dB) pré e pós cTBS, para cada frequência analisada.

Gráfico 2 - Valores médios das intensidades (dB) pré e pós Sham, para cada frequência analisada.



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Análise descritiva e inferencial dos valores obtidos através de audiometria (dB), tendo em conta a frequência estudada (Hz), o tipo de estimulação e o tempo (i - pré-estimulação; f - pós-estimulação).

Tabela 2 - Análise inferencial obtida através da ANOVA de medidas repetidas mista.

Tabela 3 - Diferença entre os valores médios das intensidades obtidas através de audiometria, pré e pós cTBS/Sham (i - pré-estimulação; f - pós-estimulação).



# Lista de Acrónimos

APBd	Músculo Abductor Curto do Polegar direito
CAP	Córtex Auditivo Primário
cTBS	Estimulação Theta Burst contínua
dB	Decibéis
DP	Desvio padrão
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
Hz	Hertz
iTBS	Estimulação Theta Burst intermitente
LMA	Limiar Motor Ativo
LTD	Long Term Depression
LTP	Long Term Potentiation
NMDA	N-metil D-Aspartato
Sham	Estimulação Placebo
TBS	Estimulação Theta Burst
valor-p	Valor de prova



# Introdução

A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) é uma técnica de neuroestimulação não invasiva, capaz de modular a excitabilidade cortical; esta característica permite a sua utilização em inúmeras áreas médicas, nomeadamente no tratamento de patologias do foro psiquiátrico e neurológico.<sup>1</sup> Os seus efeitos estão intimamente relacionados com a lei da indução eletromagnética, que afirma ser possível a criação de um campo elétrico a partir da variação de um campo magnético. Assim, o campo magnético variável gerado a partir da bobina do estimulador magnético, ao penetrar o couro cabeludo e o crânio, induz um campo elétrico que modifica o fluxo iónico neuronal subjacente.<sup>2</sup> Consequentemente, as cargas elétricas das membranas celulares alteram-se, culminando na despolarização ou hiperpolarização neuronal no local da estimulação.<sup>1</sup>

São vários os protocolos disponíveis no que se refere à aplicação de EMT para fins terapêuticos ou de investigação; no entanto, quando esta é aplicada de forma repetitiva (EMTr), verificam-se alterações na atividade cortical que se mantêm para além do momento da estimulação.<sup>3</sup> Nesta vertente, um dos protocolos mais utilizados é o padrão Theta Burst (TBS), por permitir efeitos mais duradouros para um período de estimulação inferior.<sup>4</sup> A EMTr com TBS pode ser administrada de forma intermitente (iTBS) ou contínua (cTBS), sendo responsável por um aumento ou uma diminuição da excitabilidade cortical, respetivamente.<sup>1-3</sup> Apesar de ainda não estarem esclarecidas as razões que provocam uma manutenção do efeito da EMTr no momento pós-estimulação, admite-se que possam ser semelhantes à potenciação/depressão a longo prazo [Long Term Potentiation (LTP)/Long Term Depression (LTD)] já descritas em animais, cuja ativação de recetores N-metil D-Aspartato (NMDA) é notória.<sup>3</sup>

Considerando as características da técnica anteriormente descrita e a capacidade de adaptação a circunstâncias ambientais moduladoras que o cérebro humano apresenta,<sup>5</sup> a aplicação da EMTr em contexto de investigação torna-se inevitável. No caso concreto do presente estudo, tirou-se partido da plasticidade já conhecida do córtex auditivo<sup>6</sup> com o intuito de avaliar o efeito que a EMTr com cTBS possui na audição de indivíduos saudáveis. O contexto em que esta investigação surge reflete a escassez de conhecimento científico sobre o efeito desta técnica em indivíduos saudáveis.

O sistema auditivo, responsável por detetar, transmitir e processar a informação sonora, representa um conjunto múltiplo de vias que, apesar de possuírem funções distintas, encontram-se, muitas vezes, interligadas.<sup>6</sup> Estas são responsáveis por analisar, entre outros aspetos, as aferências auditivas percebidas de acordo com a sua intensidade, frequência e localização temporo-espacial.<sup>7</sup> Relativamente à primeira, considera-se saudável o indivíduo

que seja capaz de ouvir, para frequências entre 250 Hertz (Hz) e 8000Hz, intensidades inferiores a 20 decibéis (dB).<sup>8</sup> No que toca à frequência, o espectro que o ouvido humano é capaz de discernir situa-se entre os 20Hz e os 20000Hz.<sup>9</sup> Verifica-se, a nível coclear, que as frequências se encontram distribuídas segundo um mapa topográfico, já que são ativadas zonas distintas da membrana basilar consoante a frequência do som percecionado: a base da membrana vibra em resposta a frequências altas, enquanto que o seu ápice vibra em resposta a frequências baixas.<sup>7,10</sup> A distribuição tonotópica acima descrita é mantida ao longo de todo o sistema auditivo, verificando-se uma seletividade neuronal para frequências sonoras específicas.<sup>7,10</sup> No córtex auditivo primário (CAP), a tonotopia manifesta-se de forma equivalente em ambos os hemisférios, sob a forma de dois gradientes na zona do giro de Heschl, que compõem um padrão de frequências altas, baixas e altas novamente.<sup>11</sup> O mesmo não se verifica no córtex auditivo secundário, o que reflete o desempenho de funções distintas das do CAP.<sup>10</sup>

No que toca ao processamento da informação auditiva, é igualmente importante referir a existência de uma dominância do córtex auditivo esquerdo relativamente ao direito, quer em repouso,<sup>12</sup> quer após estimulação auditiva de apenas um<sup>13</sup> ou de ambos os ouvidos.<sup>14</sup>

A partir dos pressupostos acima explicitados, a presente investigação propõe-se a avaliar de que forma a EMTr inibitória aplicada ao córtex temporal esquerdo pode afetar, em indivíduos saudáveis e com a audição preservada, o limiar mínimo de audição.

# Metodologia da Investigação

## Tipo de estudo

O presente trabalho de investigação corresponde a um ensaio randomizado prospetivo, duplamente cego, controlado com placebo, de carácter quantitativo.

## Amostra e Procedimentos

O projeto inicial do qual esta investigação faz parte remonta a julho de 2011, tendo sido o ponto de partida para o desenvolvimento de novos trabalhos, bem como para o envolvimento de novos investigadores/colaboradores.

No caso concreto do presente estudo, o contacto e posterior seleção dos voluntários foram realizados entre abril e maio de 2016. O recrutamento dos participantes foi efetuado via e-mail (Anexo I), tendo sido este enviado a todos os alunos do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Os 56 alunos que manifestaram interesse e disponibilidade em participar no estudo foram convidados a preencher um questionário (Anexo II) que os avaliava de acordo com critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão:

- Idade compreendida entre os 18 e os 35 anos;
- Audição preservada.

Critérios de exclusão:

- Patologia auditiva prévia;
- História de convulsões ou outras crises epilépticas (mesmo que episódio único), acufenos, zumbidos ou problemas auditivos inespecíficos;
- Patologia cardíaca, respiratória, neurológica ou psiquiátrica previamente diagnosticada;
- História progressiva de traumatismo cranioencefálico;
- Cirurgia neurológica prévia;
- Terapêutica habitual com antidepressivos, neurolépticos ou outros fármacos que diminuam o limiar de excitabilidade celular;
- Alcoolismo ou consumo de drogas ilícitas;
- Presença de próteses ou implantes metálicos, excluindo a região oral;
- Confirmação ou suspeita de gravidez.

Cada voluntário foi, para propósito deste estudo, identificado pelo seu nome completo e por um código numérico atribuído de forma aleatória. Esta dupla identificação teve o intuito de

assegurar o anonimato das informações contidas em cada questionário. A responsável por avaliar se cada voluntário possuía ou não critérios de exclusão, orientadora desta tese de mestrado, teve apenas acesso ao código e nunca ao nome do participante, tornando-se assim impossível associar as informações contidas em cada questionário à pessoa que as forneceu.

A partir das informações recolhidas, 9 voluntários foram excluídos do estudo por possuírem algum dos critérios de exclusão mencionados anteriormente. Entre janeiro e março de 2017, devido a desistências e incompatibilidade de horários, dos 47 voluntários considerados aptos a participar, apenas 40 foram alvo de estudo.

As *guidelines* referentes ao uso de EMT no âmbito de investigação foram respeitadas, tendo sido, por conseguinte, assegurada a segurança dos voluntários, bem como o cumprimento de todos os pressupostos éticos inerentes a este projeto.<sup>1</sup>

O agendamento da data/hora do procedimento foi feito por via telefónica ou e-mail. Dois dias antes da data acordada, foi enviado um e-mail com o consentimento informado (Anexo III), para que este pudesse ser lido previamente a fim de averiguar a existência de dúvidas sobre o procedimento. Foram também referidas, no mesmo e-mail, informações importantes, tais como: dormir pelo menos 7 horas na noite anterior ao estudo e, nas 24 horas anteriores ao mesmo, não ingerir bebidas estimulantes nem estar sujeito a estimulação auditiva intensa.

No dia do estudo, foi feita uma pequena apresentação oral individualizada a enunciar os efeitos secundários possíveis da estimulação, entre eles: desconforto local e/ou cefaleia transitórios (mais frequente); crise convulsiva (raro) e síncope (como epifenómeno). Foram também respondidas quaisquer questões/dúvidas que assolassem os voluntários. Este momento precedeu a assinatura do consentimento informado, tendo sido posteriormente solicitado que retirassem qualquer material metálico acessório.

No que toca ao procedimento em si, é possível dividi-lo em 3 momentos:

1. Audiometria do ouvido esquerdo, cujo registo dos resultados foi efetuado em impresso próprio (Anexo IV);
2. EMTr com TBS;
3. Nova audiometria do mesmo ouvido e registo dos respetivos resultados.

Em ambas as audiometrias foi solicitado aos participantes que permanecessem sentados de costas para o audiómetro e que erguessem a mão de cada vez que ouvissem o som/estímulo. O protocolo para a realização das mesmas (Anexo V) foi elaborado a partir das *guidelines* da American Speech-Language-Hearing Association.<sup>15</sup>

Os voluntários submetidos a esta investigação foram alocados, de forma randomizada e duplamente cega, em dois grupos que refletem formas distintas de EMTr:

- Grupo A - 20 participantes submetidos a cTBS do córtex temporal esquerdo;

- Grupo B - 20 participantes submetidos a estimulação placebo (Sham) do córtex temporal esquerdo.

## **Instrumentos**

De forma a avaliar o limiar mínimo de audição de cada voluntário, foi utilizado um Audiómetro MAICO Audiometer GmbH®, modelo ST 20 Klasse 4 gemäß, calibrado da seguinte forma:

- De 10 em 10 decibéis de intensidade, desde -10dBs até 100dBs;
- Com a possibilidade de avaliar as seguintes frequências: 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz e 8000Hz.

Para evitar qualquer tipo de interferências, a audiometria foi realizada numa sala isolada e sem ruído, para a qual cada voluntário foi encaminhado. As frequências acima mencionadas foram todas avaliadas.

Um estimulador magnético MagVenture MagPro® G3 X100 5.0.1., com uma bobina em forma de oito e indução de corrente posterior/anterior foi utilizado para a EMTr. Inicialmente, com o intuito de identificar a região que induzia uma resposta motora mais acentuada no músculo abductor curto do polegar direito (APBd), a área motora primária esquerda foi estimulada com intensidade supra limiar. A avaliação desta resposta foi feita através de confirmação visual.

Posteriormente, colocou-se a bobina sobre o córtex auditivo esquerdo e procedeu-se à sua estimulação. A intensidade utilizada durante a estimulação foi definida a 80% do limiar motor ativo (LMA) - intensidade mínima que provoca uma resposta motora visível em pelo menos 5 de 10 estímulos, enquanto o indivíduo mantém uma contração mínima do APBd.<sup>16</sup> A TBS utilizada neste protocolo consistiu em séries agrupadas de 3 pulsos a 50Hz, que são aplicados de forma repetitiva a 5Hz (com intervalos entre séries de 200ms). Por se tratar de uma estimulação inibitória, esta foi aplicada de forma contínua e durante 40 segundos, perfazendo assim um total de 600 pulsos.<sup>1</sup>

A estimulação Sham foi conseguida através da colocação da bobina perpendicularmente ao couro cabeludo.<sup>4</sup>

## **Ética**

Todas as questões éticas intrínsecas a um projeto de investigação como este foram respeitadas. Para que a decisão de participar no estudo fosse a mais informada e livre possível, os voluntários tiveram conhecimento do procedimento completo, dos critérios de exclusão e dos possíveis efeitos secundários 2 dias antes. Foi também realizada uma pequena exposição oral que precedeu a assinatura do consentimento informado, de forma a relembrar estes mesmos aspetos. Foi assegurado total anonimato na recolha e tratamento dos dados obtidos.

A Comissão de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde aprovou, em 2011, o projeto inicial no qual este estudo se encontra inserido: “Estudo das respostas neuropsicológicas e neurofisiológicas cerebrais, em sujeitos normais, associadas à aplicação de campos magnéticos cerebrais” (Anexo VI). Em 2015, foi feita uma adenda para que a autora desta tese pudesse integrar o estudo.

## **Análise Estatística**

A análise dos dados obtidos foi feita através do programa IBM® SPSS Statistics® 24.0, utilizando uma ANOVA de medidas repetidas mista. Este teste permite a comparação entre os valores obtidos na Audiometria antes e depois da EMTr, tendo em conta os dois grupos definidos (Grupo A e B) e as várias frequências avaliadas. Devido à necessidade de averiguar os pressupostos inerentes à ANOVA de medidas repetidas mista, foram aplicados o teste de normalidade de Shapiro-Wilk e o teste de Levene, permitindo, este último, avaliar a homogeneidade das variâncias. Devido à dimensão da amostra e ao facto de nem todos os pressupostos da ANOVA de medidas repetidas mista estarem assegurados, a análise foi também efetuada através de uma versão não paramétrica da ANOVA de medidas repetidas mista (Nonparametric Longitudinal Data in Factorial Experiments,<sup>17</sup> através do package “nparLD”,<sup>18</sup> versão 2.1, para o programa estatístico R). Contudo, como os resultados obtidos através das duas análises são compatíveis, optou-se por apresentar apenas os resultados obtidos na versão paramétrica.

Como forma de comparar a diferença existente entre as médias das intensidades dos grupos cTBS e Sham, pré e pós EMTr, para todas as frequências avaliadas, recorreu-se ao teste de Bonferroni.

Foram considerados significativos os testes de hipóteses cujo valor de prova (valor-p, p) não excedeu o nível de significância de 5%.

# Resultados

Em relação à caracterização da amostra, os 40 voluntários que concordaram em participar neste estudo possuíam idades compreendidas entre os 19 e os 32 anos; 30 pertencem ao sexo feminino (75%), à faixa etária dos 19 aos 28 anos, e 10 pertencem ao sexo masculino (25%), com idades compreendidas entre os 22 e os 32 anos. Ambos os grupos em estudo - A (cTBS) e B (Sham) - foram constituídos por 20 voluntários: 5 pertencentes ao sexo masculino (25%) e 15 ao sexo feminino (75%). Devido à disparidade existente entre a proporção de indivíduos do sexo masculino e feminino, optou-se por não avaliar a interferência do género nas respostas ao teste.

É de destacar, no grupo submetido a cTBS, que apenas dois voluntários referiram efeitos secundários, nomeadamente: dor no local da estimulação que agravava com abertura da boca e que desapareceu ao fim de algumas horas, sem recurso a analgesia; queixas inespecíficas de curta duração, ao realizar movimentos com a cabeça que, segundo a voluntária, se assemelhavam às sentidas durante um período de hipotensão arterial. Mais nenhum participante referiu quaisquer alterações atribuíveis ao estudo.

São apresentadas, na Tabela 1, as médias e os desvios padrão (DP) das intensidades obtidas através de audiometria, antes e após cada estimulação, para todas as frequências estudadas. Após a aplicação do teste de Shapiro-Wilk, foi possível concluir que não há nenhum caso em que o pressuposto da normalidade da ANOVA de medidas repetidas mista se encontre assegurado ( $p < 0,05$ ). Através do Teste de Levene inferiu-se que o pressuposto da homogeneidade das variâncias está, na sua grande maioria, assegurado ( $p > 0,05$ ).

Tabela 1 - Análise descritiva e inferencial dos valores obtidos através de audiometria (dB), tendo em conta a frequência estudada (Hz), o tipo de estimulação e o tempo (<sup>i</sup> - pré-estimulação; <sup>f</sup> - pós-estimulação).

Frequência (Hz)	Grupo	Média ± DP	Shapiro-Wilk Valor-p	Teste de Levene Valor-p	
250	cTBS	17,5 ± 6,4 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>	1,000 <sup>i</sup>	0,877 <sup>f</sup>
		15,0 ± 6,9 <sup>f</sup>	0,003 <sup>f</sup>		
	Sham	18,5 ± 7,5 <sup>i</sup>	0,002 <sup>i</sup>		
		18,0 ± 7,7 <sup>f</sup>	0,005 <sup>f</sup>		
500	cTBS	13,5 ± 5,9 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>	0,958 <sup>i</sup>	0,822 <sup>f</sup>
		11,5 ± 5,9 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
	Sham	12,5 ± 6,4 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>		
		12,5 ± 5,5 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		

1000	cTBS	13,0 ± 5,7 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>	0,473 <sup>i</sup>	0,466 <sup>f</sup>
		12,5 ± 6,4 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
	Sham	12,0 ± 7,7 <sup>i</sup>	0,005 <sup>i</sup>		
		12,5 ± 5,5 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
2000	cTBS	10,5 ± 11,0 <sup>i</sup>	0,002 <sup>i</sup>	0,107 <sup>i</sup>	0,051 <sup>f</sup>
		11,0 ± 11,7 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
	Sham	9,0 ± 6,4 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>		
		8,5 ± 4,9 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
3000	cTBS	7,0 ± 9,8 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>	0,041 <sup>i</sup>	0,275 <sup>f</sup>
		6,5 ± 8,1 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
	Sham	5,5 ± 5,1 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>		
		6,5 ± 5,9 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
4000	cTBS	8,5 ± 7,5 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>	0,916 <sup>i</sup>	0,104 <sup>f</sup>
		8,5 ± 8,8 <sup>f</sup>	0,002 <sup>f</sup>		
	Sham	7,5 ± 6,4 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>		
		6,0 ± 5,0 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
6000	cTBS	3,0 ± 6,6 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>	0,471 <sup>i</sup>	0,895 <sup>f</sup>
		3,0 ± 7,3 <sup>f</sup>	0,004 <sup>f</sup>		
	Sham	5,0 ± 6,9 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>		
		5,5 ± 6,9 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
8000	cTBS	9,5 ± 7,6 <sup>i</sup>	0,002 <sup>i</sup>	0,252 <sup>i</sup>	0,466 <sup>f</sup>
		11,5 ± 6,7 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
	Sham	12,0 ± 11,1 <sup>i</sup>	0,002 <sup>i</sup>		
		7,5 ± 8,5 <sup>f</sup>	0,004 <sup>f</sup>		

Os Gráficos 1 e 2 pretendem ilustrar a diferença existente entre os valores médios das intensidades obtidas através das audiometrias realizadas, antes e após estimulação cTBS e estimulação Sham, respetivamente.

A partir da observação do Gráfico 1, é possível verificar que, após cTBS, para as frequências mais baixas (250Hz, 500Hz e 1000Hz), ocorreu uma diminuição dos valores médios de intensidade. À medida que são analisadas frequências cada vez maiores, esta diferença torna-se menos expressiva, sendo nula para as frequências 4000Hz e 6000Hz. Aos 8000Hz, verifica-se uma inversão desta tendência, já que os valores médios de intensidade são superiores após cTBS.

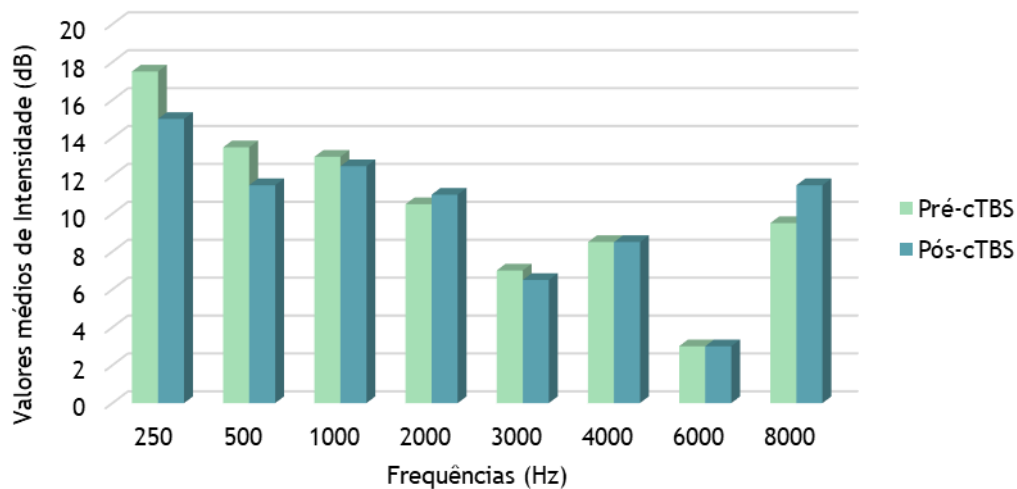


Gráfico 1 - Valores médios das intensidades (dB) pré e pós cTBS, para cada frequência analisada.

Relativamente ao Gráfico 2, é possível observar que, para a maioria das frequências avaliadas, a diferença dos valores médios de intensidade, pré e pós-Sham, é quase nula. Esta torna-se mais evidente para frequências mais elevadas (8000Hz), visto que os valores médios de intensidade são inferiores após estimulação Sham.

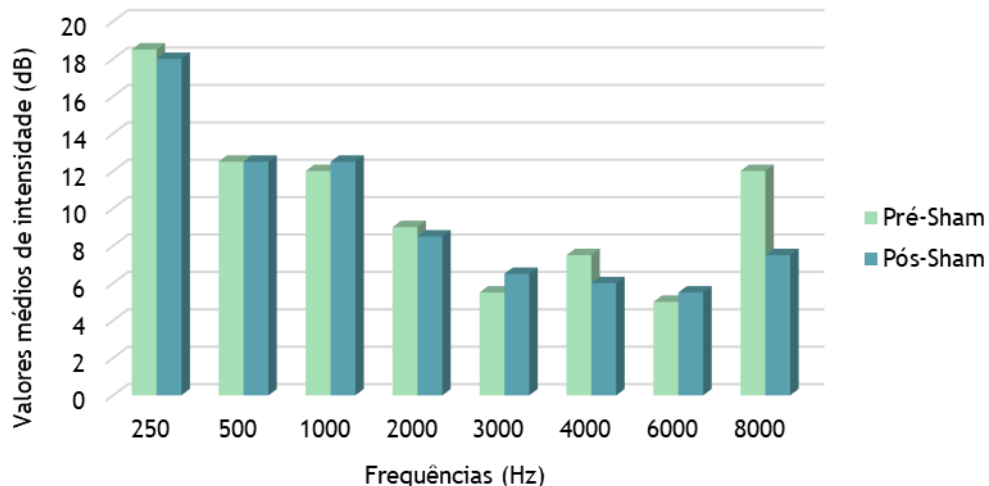


Gráfico 2 - Valores médios das intensidades (dB) pré e pós Sham, para cada frequência analisada.

Os resultados obtidos através da aplicação da ANOVA de medidas repetidas mista encontram-se descritos na Tabela 2. Estes evidenciam um efeito significativo da estimulação na média das intensidades para a frequência 250Hz, ou seja, após estimulação, ocorreu uma

diminuição do limiar mínimo de audição dos voluntários para a frequência 250Hz. No que toca à análise da interação entre as duas variáveis em estudo - tempo (pré e pós estimulação) e grupo (A e B) -, a ANOVA admite a existência de interação significativa apenas para a frequência 8000Hz. Este resultado é maioritariamente explicado devido à diferença encontrada entre os valores médios de intensidade no grupo submetido a estimulação Sham, já que, para os 8000Hz, verifica-se uma diminuição dos mesmos.

Tabela 2 - Análise inferencial obtida através da ANOVA de medidas repetidas mista.

Frequência (Hz)	ANOVA de medidas repetidas mista	
	Efeito Tempo (pré e pós estimulação) Valor-p	Interação Tempo-Grupo Valor-p
250	0,030	0,140
500	0,154	0,154
1000	1,000	0,539
2000	1,000	0,427
3000	0,744	0,329
4000	0,324	0,324
6000	0,770	0,770
8000	0,328	0,014

Na Tabela 3 é possível observar os resultados do Teste de Bonferroni relativamente à diferença existente entre as médias das intensidades dos grupos cTBS e Sham, pré e pós EMTr, para todas as frequências avaliadas. Após a aplicação do Teste de Bonferroni, verifica-se que não existe qualquer diferença estatisticamente significativa entre os valores médios das intensidades do grupo submetido a estimulação cTBS, quando comparados com os análogos do grupo submetido a estimulação Sham ( $p > 0,05$ ).

Tabela 3 - Diferença entre os valores médios das intensidades obtidas através de audiometria, pré e pós cTBS/Sham (i - pré-estimulação; f - pós-estimulação).

Frequência (Hz)	Diferença entre valores médios de intensidades (cTBS-Sham)	Teste de Bonferroni Valor-p
250i	-1,000	0,651
250f	-3,000	0,201
500i	1,000	0,609
500f	-1,000	0,582
1000i	1,000	0,643
1000f	0	1

2000i	1,500	0,601
2000f	2,500	0,382
3000i	1,500	0,547
3000f	0	1
4000i	1,000	0,651
4000f	2,500	0,275
6000i	-2,000	0,353
6000f	-2,500	0,272
8000i	-2,500	0,410
8000f	4,000	0,107



# Discussão

Os resultados mostram que, após estimulação, ocorreu uma diminuição do limiar mínimo de audição dos voluntários para a frequência 250Hz. Porém, quando efetuada a comparação entre os dados obtidos dos indivíduos submetidos a cTBS e a estimulação Sham, pré e pós-estimulação, a diminuição do limiar anteriormente observada para a frequência 250Hz não apresenta significância estatística. Para as restantes frequências avaliadas, não se constatou qualquer alteração estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) no limiar mínimo de audição. Conclui-se, então, que neste grupo de voluntários normais não existe diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre os valores médios das intensidades pós-estimulação cTBS, quando comparados com os análogos do grupo submetido a estimulação Sham. Assim, os resultados sugerem que uma sessão única do protocolo de EMTr utilizado nesta investigação não tem capacidade suficiente para modular de forma significativa a atividade neuronal/cortical.

Relativamente à interação encontrada entre as variáveis tempo (pré e pós estimulação) e grupo (A e B), admite-se a existência de interação significativa para a frequência 8000Hz; porém, esta interação deve-se aos resultados obtidos do grupo submetido a estimulação Sham, cuja diferença dos valores médios das intensidades pré e pós estimulação foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). As razões que levaram à diminuição do limiar mínimo de audição para a frequência 8000Hz no grupo Sham podem apenas ser especuladas, mas admite-se como possibilidade a existência de efeito placebo, principalmente porque se trata de uma frequência muito elevada no espectro auditivo. São vários os estudos<sup>19-21</sup> que sustentam a natureza multifatorial inerente aos mecanismos subjacentes ao efeito placebo; contudo, neste caso em concreto, é possível que o mecanismo principal esteja relacionado com as expectativas prévias que os voluntários possuíam relativamente a este estudo.

Anatomicamente, a informação percebida por cada ouvido é transmitida, através de projeções ipsi e contralaterais, a ambos os córtices auditivos. A decisão de estimular o córtex auditivo esquerdo relaciona-se com o facto de existir uma aparente dominância em relação ao direito, quer em repouso,<sup>12</sup> quer após estimulação auditiva de apenas um<sup>13</sup> ou de ambos os ouvidos.<sup>14</sup> No entanto, em estudos com ressonância magnética funcional, quando da estimulação auditiva de apenas um ouvido, é aparente uma dominância cortical contralateral à do ouvido estimulado.<sup>22</sup> Devido a estas informações contraditórias, e atendendo aos resultados supracitados, a avaliação do efeito da EMTr com cTBS no limiar mínimo de audição do ouvido contralateral ao córtex auditivo estimulado poderá ser o ponto de partida para novas investigações. No caso específico do presente estudo, seria interessante avaliar se os resultados obtidos para o limiar mínimo de audição do ouvido esquerdo seriam idênticos aos do ouvido direito.

Investigações que traduzam o efeito da EMTr inibitória em indivíduos saudáveis são escassas, principalmente se a estimulação inibitória considerada for a utilizada neste estudo (cTBS). Sabe-se, no entanto, que a EMTr *standard* de baixa frequência (<1Hz) provoca uma diminuição ipsilateral e um aumento contralateral da atividade auditiva cortical.<sup>23,24</sup> É de ressaltar que o efeito inibitório deste tipo de estimulação, quando aplicada no córtex auditivo, é estado-dependente, ou seja, depende do contexto de estimulação prévia.<sup>24</sup> Aspectos específicos do processamento auditivo foram alvo de estudo por parte de Ferreira et al,<sup>25</sup> cujo trabalho pioneiro mostrou que, em indivíduos saudáveis, a EMTr excitatória com iTBS sobre o córtex auditivo esquerdo diminuiu significativamente o limiar mínimo auditivo do ouvido esquerdo para as frequências 500Hz, 3000Hz e 6000Hz.

Ao longo dos últimos anos surgiram inúmeros estudos relacionados com o uso de EMTr com cTBS no tratamento de diversas patologias, como por exemplo, acúfenos<sup>26</sup> ou alucinações auditivas em pacientes com esquizofrenia.<sup>27</sup> Os protocolos que estiveram na base dos estudos acima mencionados foram aplicados, respetivamente, durante 5 e 10 dias; isto evidencia os potenciais efeitos auditivos da EMTr com cTBS a longo prazo. Portanto, podem-se inferir resultados similares caso a sessão única do protocolo utilizado na presente investigação fosse repetida várias vezes, durante vários dias.

O objetivo primordial deste estudo consistiu em avaliar de que forma a EMTr inibitória pode afetar, em indivíduos saudáveis e com a audição preservada, o limiar mínimo de audição. Com o intuito de o alcançar, as condições inerentes às etapas que constituem este estudo foram idênticas para os 40 voluntários que nele participaram: locais onde foram realizadas a audiometria e a EMTr, audiómetro, estimulador magnético e investigadores que efetuaram a audiometria e a EMTr. Reveste-se de igual importância para a credibilidade das conclusões obtidas a partir deste estudo o facto de ser randomizado e duplamente cego, já que apenas o investigador responsável pela aplicação da EMTr tinha conhecimento quais os voluntários submetidos a estimulação inibitória e quais os voluntários controlo. Outro aspeto igualmente importante é a distribuição equitativa dos voluntários pelos dois grupos considerados, existindo um igual número de voluntários submetidos a cTBS e a estimulação Sham.

Admite-se que o estudo beneficiaria caso o audiómetro utilizado fosse dotado da capacidade de avaliar intensidades com um intervalo inferior, permitindo assim uma determinação mais exata do limiar mínimo de audição. Por já existirem precedentes,<sup>28,29</sup> sugere-se uma calibração de 5 em 5dB, em vez de 10 em 10dB, como a presente no audiómetro utilizado neste estudo. Apesar da sala utilizada para a realização das audiometrias ser isolada e de não existirem ruídos externos durante a realização das mesmas, considera-se que, idealmente, estas seriam efetuadas com recurso a uma cabine com isolamento acústico. Adicionalmente, seria desejável uma amostra de maiores dimensões, de preferência com mais de 50 voluntários, de forma a confirmar os resultados obtidos neste estudo. Seria igualmente interessante uma distribuição equitativa e representativa de participantes do sexo masculino

e do sexo feminino, de forma a avaliar se este é um fator influenciador. Esta proposta tem por base a premissa de que a percepção auditiva entre homens e mulheres não é equiparável,<sup>30</sup> pois indivíduos do sexo masculino apresentam, por norma, um limiar mínimo de audição superior ao dos do sexo feminino.<sup>31</sup>

É notória a escassez de conhecimento científico sobre o efeito da EMTr inibitória/excitatória em indivíduos sadios, sobretudo em aspetos específicos do funcionamento humano. Provavelmente, se este aspeto fosse aprimorado, o leque de aplicações possíveis da EMTr em contexto de patologia poderia ser alargado, com uma taxa de sucesso superior à atual.



# Conclusão

Este estudo propôs-se a avaliar de que forma a EMTr inibitória pode afetar, em indivíduos saudáveis e com a audição preservada, o limiar mínimo de audição. Com a sua conclusão, é possível afirmar que, neste grupo de voluntários sadios, a inibição do córtex auditivo esquerdo não produz, em princípio, qualquer alteração no limiar mínimo de audição do ouvido esquerdo. Parece, assim, que uma única sessão do protocolo de EMTr utilizado nesta investigação não será capaz de modular significativamente a atividade neuronal da área cortical estimulada.

Investigações futuras poderão ser realizadas nesta área, nomeadamente na avaliação do limiar mínimo de audição do ouvido contralateral ao córtex auditivo estimulado com cTBS. Considera-se igualmente importante a utilização de uma amostra de maiores dimensões, de forma a corroborar os dados obtidos através deste estudo.

A avaliação do efeito da EMTr excitatória/inibitória em indivíduos saudáveis, sobretudo em aspetos específicos do funcionamento humano, torna-se particularmente premente devido à lacuna existente a este nível na literatura científica.



# Bibliografia

1. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Avanzini G, Bestmann S, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-39. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016
2. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014;125(11):2150-206. doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021
3. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med.* 2015;58(4):208-13. doi:10.1016/j.rehab.2015.05.005
4. Sandrini M, Umiltà C, Rusconi E. The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: A new synthesis of methodological issues. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):516-36. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.06.005
5. Guerra-Carrillo B, Mackey AP, Bunge SA. Resting-State fMRI: A Window into Human Brain Plasticity. *Neuroscientist.* 2014;20(5):522-33. doi:10.1177/1073858414524442
6. Schreiner CE, Polley DB. Auditory map plasticity: Diversity in causes and consequences. *Curr Opin Neurobiol.* 2014;24:143-56. doi:10.1016/j.conb.2013.11.009
7. Simon É, Perrot X, Mertens P. Anatomie fonctionnelle du nerf cochléaire et du système auditif central. *Neurochirurgie.* 2009;55(2):120-6. doi:10.1016/j.neuchi.2009.01.017
8. Stamper GC, Johnson TA. Auditory function in normal-hearing, noise-exposed human ears. *Ear Hear.* 2015;36(2):172-84. doi:10.1097/AUD.000000000000107
9. Pérez-González D, Malmierca MS. Adaptation in the auditory system: an overview. *Front Integr Neurosci.* 2014;8:19. doi:10.3389/fnint.2014.00019
10. Pickles JO. Auditory pathways: anatomy and physiology. In: Celesia G, Hickok G, editors. *The Human Auditory System: Fundamental Organization and Clinical Disorders.* Elsevier;2015. p. 3-25. (Handbook of Clinical Neurology; vol 129)
11. Gardumi A, Dimo I, Havlicek M, Formisano E, Uludag K. Tonotopic maps in human auditory cortex using arterial spin labeling. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(3):1140-54.

doi:10.1002/hbm.23444

12. Geven LI, De Kleine E, Willemsen ATM, Dijk PV. Asymmetry in primary auditory cortex activity in tinnitus patients and controls. *Neuroscience*. 2014;256:117-25. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.10.015
13. Millen SJ, Haughton VM, Yetkin Z. Functional Magnetic Resonance Imaging of the Central Auditory Pathway Following Speech and Pure-Tone Stimuli. *Laryngoscope*. 1995;105(12):1305-10. doi:10.1288/00005537-199512000-00008
14. Bernal B, Altman NR, Medina LS. Dissecting nonverbal auditory cortex asymmetry: an fMRI study. *Int J Neurosci*. 2004;114(5):661-80. doi:10.1080/00207450490430525
15. Campbell J, Graley J, Meinke D, Vaughan L, Aungst R, Madison T. Guidelines for Manual Pure-Tone Threshold Audiometry [Internet]. American Speech-Language-Hearing Association; 2005 [citado em 2017 Ago 2]. Disponível em: <http://www.asha.org/policy/GL2005-00014/>
16. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*. 2008;586(16):3871-9. doi:10.1113/jphysiol.2008.152736
17. Edgar B, Sebastian D, Langer F. Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. New York: J. Wiley; 2002
18. Noguchi K, Gel YR, Brunner E, Konietzschke F. nparLD: An R software package for the nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. *J Stat Softw*. 2012;50(12):1-23. doi:10.18637/jss.v050.i12
19. Chan TE. Regulating the placebo effect in clinical practice. *Med Law Rev*. 2014;23(1):1-26. doi:10.1093/medlaw/fwu026
20. Požgain I, Požgain Z, Degmečić D. Placebo and nocebo effect: A mini-review. *Psychiatr Danub* [Internet]. 2014 [citado 2017 Ago 17];26(2):100-7. Disponível em: [http://www.hdbp.org/psychiatria\\_danubina/pdf/dnb\\_vol26\\_no2/dnb\\_vol26\\_no2\\_100.pdf](http://www.hdbp.org/psychiatria_danubina/pdf/dnb_vol26_no2/dnb_vol26_no2_100.pdf)
21. Enck P, Klosterhalfen S. Placeboresponse und Placeboeffekt: Mechanismen, Mediatoren, Moderatoren. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2012;62(6):229-41. doi:10.1055/s-0031-1298964
22. Reznik D, Henkin Y, Schadel N, Mukamel R. Lateralized enhancement of auditory cortex activity and increased sensitivity to self-generated sounds. *Nat Commun*.

2014;5(Mai):1-11. doi:10.1038/ncomms5059

23. Tracy DK, Abreu MS, Nalesnik N, Mao L, Lage C, Shergill SS. Neuroimaging Effects of 1 Hz Right Temporoparietal rTMS on Normal Auditory Processing: Implications for Clinical Hallucination Treatment Paradigms. *J Clin Neurophysiol*. 2014;31(6):541-6. doi:10.1097/WNP.000000000000098
24. Weisz N, Steidle L, Lorenz I. Formerly known as inhibitory: effects of 1-Hz rTMS on auditory cortex are state-dependent. *Eur J Neurosci*. 2012;36(1):2077-87. doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08097.x
25. Ferreira J, Patto M, Gama J. Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva e a detecção do Som: efeitos na amplitude e frequência detectadas [Tese de Mestrado]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2014. [citado 2017 Jul 25]. Disponível em: Faculdade de Ciências da Saúde Thesis
26. Schecklmann M, Giani A, Tupak S, Langguth B, Raab V, Polak T, et al. Neuronavigated left temporal continuous theta burst stimulation in chronic tinnitus. *Restor Neurol Neurosci*. 2016;34(2):165-75. doi:10.3233/RNN-150518
27. Kindler J, Homan P, Flury R, Strik W, Dierks T, Hubl D. Theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations: Results of a randomized controlled study. *Psychiatry Res*. 2013;209(1):114-7. doi:10.1016/j.psychres.2013.03.029
28. Beahan N, Kei J, Driscoll C, Charles B, Khan A. High-Frequency Pure-Tone Audiometry in Children: A Test-Retest Reliability Study Relative to Ototoxic Criteria. *Ear Hear*. 2012;33(1):104-11. doi:10.1097/AUD.0b013e318228a77d
29. Le Prell CG, Dell S, Hensley B, Hall III JW, Campbell KCM, Antonelli PJ, et al. Digital music exposure reliably induces temporary threshold shift (TTS) in normal hearing human subjects. *Ear Hear*. 2012;33(6):44-58. doi:10.1097/AUD.0b013e31825f9d89
30. Huyck JJ, Wright BA. Transient sex differences during adolescence on auditory perceptual tasks. *Dev Sci*. 2017;(March):1-8. doi:10.1111/desc.12574
31. Flamme GA, Deiters K, Needham T. Distributions of pure-tone hearing threshold levels among adolescents and adults in the United States by gender, ethnicity, and age: Results from the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Audiol*. 2011;50(Suppl 1):S11-20. doi:10.3109/14992027.2010.540582



# Anexos



## **Anexo I - Pedido de colaboração no estudo**

Boa Tarde,

O meu nome é Íris Oliveira, sou aluna do 4º ano de Medicina e estou a realizar a minha tese de mestrado no âmbito de um estudo destinado a avaliar a resposta ao Som após Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva no Lobo Temporal.

**Venho assim por este meio pedir-vos colaboração como voluntários neste mesmo estudo,** que consistirá nos seguintes passos:

Cada voluntário será avaliado previamente por Audiometria e sujeito a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (com efeitos secundários considerados desprezáveis) durante cerca de 3 minutos; posteriormente será reavaliado por audiometria. No total o processo dura cerca de 20 minutos. Este procedimento será efetuado nas instalações da Faculdade de Ciências da Saúde, sob supervisão da Professora Doutora Maria da Assunção Vaz Patto, em data a combinar.

Peço a todos os que estiverem interessados em participar que me contactem através do meu e-mail: [a30345@fcsaude.ubi.pt](mailto:a30345@fcsaude.ubi.pt)

Agradeço desde já toda a atenção dispensada.

Com os melhores cumprimentos,

Íris Rocha e Oliveira.



## Anexo II - Questionário

NOME: \_\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

NATALIDADE: \_\_\_\_\_

BI / CARTÃO DE CIDADÃO: \_\_\_\_\_

CÓDIGO: \_\_\_\_\_

*Informação disponível apenas para os responsáveis do inquérito*

## Inquérito aos Voluntários

*A informação cedida neste documento é para uso exclusivo do projeto e todas as respostas dadas serão mantidas em extrema confidencialidade e só serão ligadas ao nome da pessoa em casos de dúvida ou esclarecimento de alguns parâmetros.*

**CÓDIGO** \_\_\_\_\_

**Data de nascimento** \_\_\_\_\_

**Sexo:** Feminino  Masculino

**Profissão** \_\_\_\_\_

**Escolaridade** \_\_\_\_\_

### **1. Já lhe foi diagnosticada algum tipo de doença?**

Sim  Não

Em caso de resposta afirmativa indique qual(ais): \_\_\_\_\_

### **2. Alguma vez sofreu de algum destes sintomas (preencha em caso afirmativo)?**

Síncope

Palpitações

Tonturas

Alterações da fala

Convulsões ou outras crises epilépticas

Acufenos/zumbidos/problemas auditivos

Outro(s)  \_\_\_\_\_

Disestesias

Parestesias

Alterações da visão

Cefaleias

Alt. da força

*Se preencheu algum parâmetro nos pontos 1 e 2, por favor responda às seguintes questões, especificando qual dos sintomas a que se refere:*

**Em que circunstâncias ocorreu o episódio?** \_\_\_\_\_

**Quanto tempo decorreu desde a última sintomatologia?** \_\_\_\_\_

**Com que frequência (diário/semanal/mensal/ anual)?** \_\_\_\_\_

**Quanto tempo costumam durar os episódios?** \_\_\_\_\_

**Já consultou um médico, pelas condições acima referidas?**

Sim  Não

*Em caso de resposta afirmativa:*

**Qual o diagnóstico final?** \_\_\_\_\_

**3. Sofre de alguma patologia cardíaca?**

Sim  Não

*Em caso de resposta afirmativa:*

Qual? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**4. Sofre de alguma patologia respiratória?**

Sim  Não

*Em caso de resposta afirmativa:*

Qual? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**5. Sofre de alguma patologia neurológica / psiquiátrica?**

Sim  Não

*Em caso de resposta afirmativa:*

Qual? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**6. Já teve algum episódio de traumatismo craniano?**

Sim  Não

*Em caso de resposta afirmativa:*

Quando? \_\_\_\_\_

Em que circunstância? \_\_\_\_\_

Existiram complicações após o traumatismo? \_\_\_\_\_

*Em caso de resposta afirmativa:*

O que lhe foi diagnosticado? \_\_\_\_\_

Continua a ser acompanhado(a) por algum médico? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**7. Já alguma vez foi submetido a alguma cirurgia?**

Sim  Não

*Em caso de resposta afirmativa:*

Qual foi a causa? \_\_\_\_\_

Surgiu algum tipo de complicações durante o processo (pré, durante e pós cirurgia)?

Sim  Não

*Em caso de resposta afirmativa:*

Qual (ais)? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**8. Faz, atualmente, alguma medicação?**

Não

Sim  Qual? \_\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

Qual? \_\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

Qual? \_\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

**9. Quanto aos seus hábitos**

**Na última semana, em média, quantas horas dormiu por noite?**

>8h  7h a 8h

6h a 5h  5h a 4h

<4h

**Na última semana, em média, quantos dias saiu à noite?**

0  1 a 2

3 a 4  5 a 6

7

**Consome álcool?**

Não consumo álcool

Sim

*Em caso afirmativo responda aos dois pontos abaixo,*

Diariamente  Semanalmente

Ocasionalmente

O que consome/consumiu e em que quantidades. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Consome drogas?**

Não consumo drogas

Sim

*Em caso afirmativo responda aos dois pontos abaixo,*

Diariamente  Semanalmente

Ocasionalmente

O que consome/consumiu e em que quantidades \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Tem algum tipo de prótese metálica? (no cérebro, implantes cocleares, neuroestimulador, pacemaker ou linhas cardíacas, aparelho de infusão de medicação).**

Sim

Não

*Em caso de resposta afirmativa:*

Onde? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Tem alguma derivação ventricular ou medular?**

Sim

Não

**Usa aparelho dentário?**

Sim

Não

**Usa piercings?**

Sim

Não

*Em caso de resposta afirmativa:*

Onde? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Está grávida ou tem possibilidade de estar grávida?**

Sim

Não

**Tem-se sentido deprimido(a), em baixo, sem motivação, nas últimas duas semanas?**

Sim

Não

Outro  \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Já fez RMN-CE ou medular alguma vez?**

Sim

Não

**Já fez ETM alguma vez?**

Sim

Não

Covilhã, \_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Assinatura do Voluntário)

\_\_\_\_\_  
(Assinatura do Responsável)



## Anexo III - Consentimento Informado

Íris Rocha e Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, a realizar um trabalho de investigação no âmbito da Tese de Mestrado, subordinada ao tema “Alterações auditivas induzidas pela estimulação magnética transcraniana”, vem solicitar a sua colaboração neste estudo. Informo que a sua participação é voluntária, podendo desistir a qualquer momento sem que por isso venha a ser prejudicado nos cuidados de saúde prestados; informo ainda que todos os dados recolhidos serão confidenciais.

Neste projeto usamos pequenos campos magnéticos cerebrais de curta duração de ação para estimular o córtex auditivo e avaliar a acuidade auditiva. O teste é indolor e provoca efeitos mínimos rapidamente reversíveis já descritos em apresentação oral.

### Consentimento Informado

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- Entregou esta informação
- Explicou o propósito deste trabalho
- Explicou e respondeu a todas as questões e dúvidas apresentadas pelo doente.

---

Nome do Investigador (Legível)

---

Assinatura do Investigador

---

Data

### Consentimento Informado

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- O Sr. (a) leu e compreendeu todas as informações desta informação, e teve tempo para as ponderar;
- Todas as suas questões foram respondidas satisfatoriamente;
- Se não percebeu qualquer informação, solicitou ao investigador que lhe fosse explicado, tendo este esclarecido todas as dúvidas;
- O Sr. (a) recebeu uma cópia desta informação, para a manter consigo.

---

Nome do Doente (Legível)

---

Assinatura do Doente/Representante Legal

---

Data

Os sujeitos normais serão voluntários com idade igual ou superior a 18 anos e que não receberão nenhum benefício por participarem no projeto. São critérios de exclusão do projeto:

- 1 - Presença de elementos de metal na cabeça (excluindo região oral).
- 2 - Sujeitos com diagnóstico de epilepsia ou com história pessoal de uma ou mais convulsões.
- 3 - História de patologia cerebral de etiologia vascular, tumoral, infecciosa ou metabólica sem controlo com medicação antiepilética.
- 4 - Presença de Pacemakers ou linhas intracardiacas.
- 5 - Doentes com doença cardíaca grave.
- 6 - Doentes com pressão intracraniana aumentada (ex: pós enfarte ou trauma).
- 7 - Mulheres em idade concecional devem ser questionadas sobre possível gravidez e em caso positivo ou caso de dúvida devem ser excluídas do estudo.
- 8 - Antidepressivos tricíclicos, neurolépticos e outras drogas que diminuam o limiar convulsivo, sem concomitante toma de medicação anticonvulsiva.
- 9 - Antecedentes de alcoolismo, ingestão de álcool nas 24 horas previamente à ETMr ou privação de sono na noite anterior à ETMr.

Possíveis efeitos secundários INERENTES apenas para a técnica de Estimulação Magnética Transcraniana (*fenómenos muito raros, de acordo com as guidelines do último consensus de segurança em EMT - Rossi et al, 2009*):

- Algum ruído junto do ouvido na altura da aplicação dos pulsos magnéticos e que alguns sujeitos podem achar desagradável. Desconforto local transitório (escalpe, face ou pescoço). Ocasional cefaleia transitória. Ocasionais parestesias de curta duração no hemicorpo contralateral e dependendo do local de estimulação. Convulsão - *evento possível mas muito raro (apenas 1 caso reportado desde 2005, num sujeito com privação de sono e estimulação com intensidade superior ao protocolado neste estudo)*. Síncope - *evento possível mas como epifenómeno* - não resultante diretamente do efeito da EMTr.

---

**Assinatura do Doente/Representante Legal**

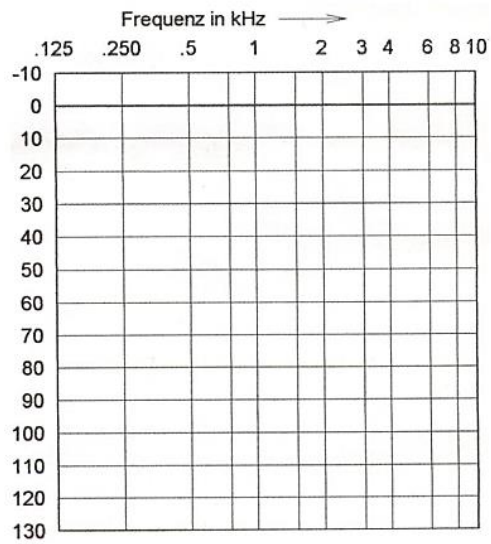
---

**Data**

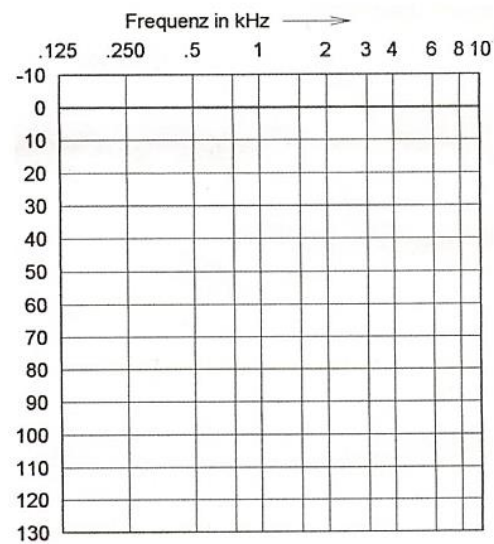
## Anexo IV - Impresso para registo de Audiometria

Nome do Voluntário:

Pré-estimulação



Pós-estimulação





## Anexo V - Protocolo para realização de Audiometria

1. Lavar as mãos;
2. Testar o audiómetro;
3. Explicar o procedimento ao voluntário e esclarecer todas as suas dúvidas;
4. Assinatura do Consentimento Informado;
5. Pedir ao voluntário para retirar todos os acessórios (incluindo óculos, brincos, chapéus/gorros, telemóveis dos bolsos, pastilha elástica, cartões magnéticos, etc);
6. Selecionar no audiómetro o ouvido a ser avaliado (esquerdo);
7. Sentar o voluntário de costas para o investigador, de forma a minimizar interferências;
8. Colocar os auscultadores no voluntário e testar a sua audição a 1000Hz de frequência e a 50 dB de intensidade;
9. Será feita uma avaliação decrescente, em termos de intensidade, de forma a determinar o limiar de audição. Iniciar na frequência 1000Hz;
10. Serão emitidos dois estímulos (sons) por cada intensidade, com a duração de 2 segundos e com um intervalo de 2 segundos entre eles;
11. Pedir ao voluntário que levante a mão (esquerda ou direita), sempre que ouvir o som;
12. Encontrado o limiar, prosseguir com a avaliação de forma decrescente, em termos de intensidade, partindo-se de 20dBs acima do mesmo;
13. Posteriormente serão testadas, de igual modo, as restantes frequências: 250 Hz, 500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz e 8000 Hz;
14. Imediatamente após a 1ª Audiometria, realizar a Estimulação Magnética Transcraniana;
15. Cinco minutos após a Estimulação Magnética Transcraniana, repetir todo o procedimento.



## Anexo VI - Parecer da Comissão de Ética relativamente ao projeto inicial



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

### PARECER

**Processo:** CE-FCS-2011-001

**Data entrega processo:** 30/08/2011

**Data conclusão processo:** 13/12/2011

**Tema Projecto/Proponente:** *“Estudo das respostas neuropsicológicas e neurofisiológicas cerebrais, em sujeitos normais, associadas à aplicação de campos magnéticos cerebrais”* –  
Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Assunção Vaz Patto

Exma. Sra. Presidente da Faculdade de Ciências da Saúde

Apreciado o pedido referente ao processo acima mencionado esta Comissão não detectou matéria que ofenda os princípios éticos.

Covilhã, 11 Janeiro 2012

O Presidente da Comissão de Ética  
Prof. Doutor José Martinez de Oliveira

O Vice-Presidente da Comissão de Ética  
Prof. Doutor Joaquim Viana

