

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

Maria Lopes Fael

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria da Assunção Morais e Cunha Vaz Pato
Co-orientador: Prof. Doutor Nuno Filipe Cardoso Pinto
Co-orientador: Prof. Doutor Jorge Manuel Reis Gama

março de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Maria Lopes Fael, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39251 do curso de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridade da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 10 de março de 2023

MariaLopesFael

Agradecimentos

Aos meus orientadores. À professora Assunção Vaz Pato, por toda a paciência, criatividade e força. Ao professor Nuno Pinto, por todo o empenho, otimismo e exigência. Ao professor Jorge Gama, pela eficiência e rigor que conferiu a este trabalho. Muito obrigada.

À minha família, pela calma que me transmitiu ao longo de um percurso tão exigente e pela confiança que sempre depositou em mim.

Ao Tiago, por ser o meu ombro amigo e o meu rochedo ao longo dos últimos anos.

A todos os voluntários, a peça mais importante deste trabalho, que tornaram a ideia uma realidade. Obrigada pela vossa coragem e por todas as horas que dedicaram a este projeto.

A todos os meus colegas e amigos, que me acompanharam nesta aventura e nunca me deixaram desistir.

Por último, ao Sr. Joaquim e à D. Luísa. Obrigada por todo o carinho e alegria.

Resumo

Introdução: A fadiga cognitiva corresponde a um estado de capacidade mental diminuída após ou durante um período prolongado de atividade mental exigente. Este estado associa-se a uma diminuição da atenção, memória de trabalho e processos de controlo executivo. A estimulação magnética transcraniana repetitiva, na qual se inclui a estimulação *theta burst* intermitente (iTBS), surge como um método não invasivo de modulação da excitabilidade de redes neuronais. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da estimulação iTBS aplicada no córtex pré-frontal esquerdo na fadiga cognitiva objetiva e subjetiva de estudantes de Medicina após uma época de exames.

Materiais e métodos: A amostra é constituída por 22 estudantes de Medicina, entre os 21 e 30 anos, distribuídos aleatoriamente por dois grupos – iTBS e *sham*. Todos os voluntários, previamente à estimulação e após esta, foram submetidos a uma avaliação do tempo de reação com base em estímulos visuais e auditivos, medição da oximetria cerebral e avaliação dos potenciais evocados de longa latência. Adicionalmente, foi avaliada a perceção subjetiva de fadiga previamente à intervenção, dois dias e 4 semanas após.

Resultados: Verificou-se uma diminuição significativa nas latências de P300 ($p < 0,001$) e de N200 ($p = 0,009$) em Pz após a estimulação iTBS. Também no grupo iTBS, observou-se uma diminuição do *score* subjetivo de fadiga quatro semanas após a intervenção ($p = 0,003$). Não se encontraram alterações significativas nos valores de oxigenação cerebral, tempo de reação visual ou auditivo.

Conclusão: Este estudo vem sugerir a hipótese que a iTBS tem um efeito significativo na fadiga cognitiva em indivíduos saudáveis, modulando funções neuronais refletidas nos potenciais de longa latência avaliados. Subjetivamente, observa-se também um potencial efeito na diminuição da perceção de fadiga por parte dos sujeitos intervencionados. Investigações futuras com uma maior amostra e um maior número de sessões de estimulação poderão ajudar a consolidar os resultados obtidos e procurar efeitos em diferentes parâmetros. A ausência de efeitos adversos comprova a segurança da técnica.

Palavras-chave

Fadiga cognitiva; estimulação magnética transcraniana repetitiva; estimulação *theta burst* intermitente; potenciais evocados cognitivos; oxigenação cerebral

Abstract

Introduction: Cognitive fatigue refers to a state of diminished mental capacity after or during a prolonged period of demanding mental activity. This state is associated with reduced attention, working memory, and executive control. Repetitive transcranial magnetic stimulation, in which intermittent theta burst stimulation (iTBS) is included, appears as a non-invasive technique capable of modulating neural network excitability. This study aimed to evaluate the effect of iTBS over the left pre-frontal cortex on objective and subjective cognitive fatigue in medical students after an examination period.

Materials and methods: Our sample included 22 medical students between 21 and 30 years old, randomly divided between two groups - iTBS and *sham*. Recordings of visual and auditory reaction times, brain oxygenation, and event-related potentials were carried out with all volunteers before and after stimulation. Additionally, subjective perception of fatigue was evaluated before, two days after and four weeks after stimulation.

Results: Results show significantly shorter Pz P300 ($p < 0,001$) and Pz N200 ($p = 0,009$) latencies after iTBS. Comparing groups regarding subjective fatigue, iTBS subjects show lower scores four weeks after stimulation. No significant changes were found concerning brain oxygenation or reaction times.

Conclusion: This study supports the hypothesis that iTBS can effectively influence cognitive fatigue in healthy individuals by modulating neural functions. Subjectively, there is also a potential effect in reducing fatigue perception by using iTBS. Future research with a larger sample and number of sessions might help consolidate our results and find outcomes in other parameters. The absence of adverse effects supports the safety of the technique used.

Keywords

Cognitive fatigue; Repetitive transcranial magnetic stimulation; intermittent theta burst stimulation; event-related potentials; brain oxygenation

Índice

1	Introdução	1
1.1	Objetivos do Estudo	3
2	Materiais e Métodos	4
2.1	Tipo de Estudo	4
2.2	Seleção da Amostra	4
2.3	Procedimento	6
2.4	Medição dos Parâmetros em Estudo	6
2.5	Método <i>Theta Burst Stimulation</i>	8
2.6	Métodos Estatísticos	9
3.	Resultados	10
3.1	Descrição da Amostra	10
3.2	Análise dos Indicadores Objetivos de Fadiga Cognitiva	10
3.3	Análise da Fadiga Cognitiva Subjetiva	15
3.4	Caraterização da Época de Estudo e Exames	17
4.	Discussão	19
4.1	Tempo de Reação Visual	20
4.2	<i>Near Infrared Spectroscopy</i>	21
4.3	Potenciais Evocados Cognitivos	21
4.4	Fadiga Cognitiva Subjetiva	22
4.5	Seguimento Evolutivo e Efeitos Secundários	23
4.6	Limitações do Estudo	24
5	Conclusões	25
6	Referências Bibliográficas	26
7	Anexos	32

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Tabela 2 – Análise descritiva dos indicadores objetivos de fadiga cognitiva, pré e pós iTBS ou *sham*

Tabela 3 – Efeitos da estimulação transcraniana, do tipo de estimulação (grupo) e interação estimulação transcraniana versus grupo nos indicadores objetivos de fadiga cognitiva

Tabela 4 – Comparação das médias dos indicadores objetivos de fadiga cognitiva pós e pré-estimulação em cada grupo

Tabela 5 – Comparação das médias dos indicadores objetivos de fadiga cognitiva entre os grupos, pré e pós estimulação

Tabela 6 – Análise descritiva dos *scores* da escala de severidade da fadiga, pré iTBS ou *sham* e pós 2 dias e 4 semanas.

Tabela 7 – Efeitos da estimulação transcraniana, do tipo de estimulação (grupo) e interação estimulação transcraniana versus grupo na escala de severidade da fadiga

Tabela 8 – Comparação das médias da escala de severidade da fadiga pré, pós 1 e pós 2 da estimulação, em cada grupo

Tabela 9 – Comparação das médias da escala de severidade da fadiga entre os grupos, pré, pós 1 e pós 2 da estimulação

Tabela 10 – Efeito do grupo, iTBS ou *sham*, no número de exames, número de bebidas energéticas, número de horas de estudo por dia e duração do exercício físico (em minutos)

Tabela 11 – Associação entre o grupo, iTBS ou *sham*, e a duração do sono

Lista de Acrónimos

ANOVA	Análise de Variância
CPF	Córtex pré-frontal
cTBS	Continuous Theta Burst Stimulation
DP	Desvio Padrão
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
ESF	Escala de Severidade da Fadiga
IBM SPSS	International Business Machines Statistical Package for the Social Science
iTBS	Intermittent Theta-Burst Stimulation
LSD	Least Significant Difference
MIM	Mestrado Integrado em Medicina
NIRS	Near Infrared Spectroscopy
NIRSE	Near-Infrared Spectroscopy medido no lado esquerdo
NIRSD	Near-Infrared Spectroscopy medido no lado direito
nparLD	Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments
p	Valor de prova
RA	Reação Auditiva
RMN-CE	Ressonância Magnética Cranioencefálica
RV	Reação Visual
s2P	sleep-2-Peak
TBS	Theta Burst Stimulation

Capítulo 1

Introdução

Durante a época de exames, os estudantes universitários exibem níveis aumentados de ansiedade e depressão, estados imunes e neuroendócrinos alterados e respostas cardiovasculares desajustadas (1–3). Tais alterações são associadas a diversos fatores, nomeadamente sobrecarga de horas de estudo, diminuição da atividade física, deterioração da qualidade do sono e hábitos alimentares inadequados (4–6). Consequentemente, esta população torna-se propensa à fadiga cognitiva.

A fadiga cognitiva, embora de difícil definição, refere-se a um estado de capacidade mental diminuída após ou durante um período prolongado de atividade mental exigente. A nível psicológico e funcional, verifica-se uma alteração da atenção, memória de trabalho e dos processos de controlo executivo, podendo diminuir a capacidade de armazenar, manipular e relembrar informação (7,8). Verifica-se, simultaneamente, um aumento do tempo de reação, erros e falsos alarmes, tornando-se os sujeitos incapazes de ignorar estímulos irrelevantes (8). Para a avaliação destes parâmetros, podem ser realizados múltiplos exames com resultados variáveis, nomeadamente a ressonância magnética funcional, a oximetria cerebral e o estudo de potenciais evocados, incluindo a avaliação do componente P300 (8,9). O P300, um potencial evocado auditivo de longa latência, representa o processamento de estímulos relevantes e irrelevantes, quantificando os recursos cognitivos e a memória de trabalho envolvidos nesta tarefa (10). O prolongamento da latência do P300 e a diminuição da sua amplitude, para além de surgirem associados a patologias implicadas em compromisso cognitivo, têm também sido associados a privação de sono e fadiga mental (11–13). O tempo de reação visual/manual está igualmente relacionado com o nível de fadiga cognitiva, podendo ser utilizado para uma avaliação objetiva deste estado (13,14).

Apesar de ainda relativamente pouco compreendida de um ponto de vista neurofisiológico, a fadiga cognitiva foi associada a alterações no sistema dopaminérgico nas fibras estriado-tálamo-corticais e a patologias, como a Doença de Parkinson, que afetam os gânglios basais e o sistema dopaminérgico. Foi, também, documentada a importância de estruturas como o núcleo *accumbens* e o córtex cingulado anterior,

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

regulando projeções acetilcolinérgicas para o córtex pré-frontal envolvidas na atenção e controlo cognitivo (9,15).

A oxigenação cerebral depende de variados fatores, como o fluxo sanguíneo cerebral, o metabolismo e a atividade neuronal. Durante a realização de uma tarefa cognitivamente exigente, verifica-se um aumento da oxigenação cerebral (16). No entanto, para a mesma tarefa, as estruturas oxigenadas variam entre sujeitos saudáveis e sujeitos portadores de doenças neurológicas que condicionam fadiga cognitiva crónica (17). Mesmo em sujeitos saudáveis, durante atividades mentais prolongadas, parece existir uma diminuição da oxigenação cerebral e uma alteração das redes neuronais ativadas (18,19). Permitindo avaliar a oxigenação cerebral frontal de forma não invasiva, a *near-infrared spectroscopy* (NIRS) surge como uma ferramenta para avaliar as alterações hemodinâmicas regionais relacionadas com a ativação neuronal e, indiretamente, com a fadiga cognitiva (20).

Apesar dos vários elementos envolvidos na investigação e medição da fadiga cognitiva, não existe ainda uma medida que a caracterize robustamente. Esta variabilidade está associada não só à complexidade do problema, à variabilidade ambiental em que o sujeito está inserido, mas também à variabilidade interpessoal em termos de sintomas (21). De modo a complementar a avaliação da fadiga, é importante a aplicação de escalas que revelam o impacto subjetivo deste estado no indivíduo. Ao longo dos anos, foram desenvolvidas inúmeras escalas destinadas a diferentes tipos de fadiga e grupos de sujeitos. Destas, salienta-se a Escala de Severidade de Fadiga (ESF), validada para adultos saudáveis ou com variadas patologias (22,23).

A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) é um método indireto e não invasivo de estimulação do córtex cerebral. O seu funcionamento baseia-se na lei da Indução Eletromagnética. Através de pulsos elétricos de alta intensidade enviados para uma bobina colocada junto ao crânio, são criados campos magnéticos que induzem a despolarização de axónios superficiais e a consequente ativação de redes neuronais (24). Quando aplicada de forma repetitiva (EMTr), pode induzir alterações corticais que se prolongam além do momento de estimulação (25). Um protocolo específico e padronizado de EMTr intitulado *Theta Burst Stimulation* (TBS) veio permitir a realização de sessões mais curtas com resultados que, mais uma vez, se estendem até pelo menos 60 minutos (i.e. no córtex motor) após a estimulação cortical (26). Este protocolo pode ser aplicado de forma intermitente (iTBS) ou contínua (cTBS), tendo um efeito normalmente excitatório ou inibitório, respetivamente, na transmissão neuronal. Foi já avaliado o seu potencial no tratamento da fadiga em doenças

psiquiátricas e neurológicas, como a Esclerose Lateral Amiotrófica, Fibromialgia e Síndrome de Fadiga Crônica (27). Quanto à avaliação do seu efeito na função cognitiva de sujeitos saudáveis, principalmente após a estimulação do córtex pré-frontal, pode ser realizada com recurso aos potenciais evocados de longa latência, como o P300, mencionados anteriormente (28).

O córtex pré-frontal (CPF) corresponde à região do lobo frontal localizada anteriormente ao córtex motor primário e ao córtex pré-motor. Têm sido atribuídos diversos papéis a esta região, estando associada a processos cognitivos complexos, como a atenção, memória de trabalho, tomada de decisões e regulação emocional (29). Por outro lado, a sua desregulação pode contribuir para o desenvolvimento de fadiga mental e sintomas associados a diversas patologias neurológicas (18,30–32).

1.1 Objetivos do Estudo

A partir dos pressupostos expostos anteriormente, o objetivo deste estudo passa por avaliar o efeito da iTBS aplicada no córtex pré-frontal esquerdo na possível fadiga cognitiva objetiva e subjetiva de estudantes de Medicina após uma época de exames. Deste modo, serão aplicadas escalas subjetivas de fadiga e testes objetivos, especificamente o tempo de reação visual e auditivo, NIRS e P300, antes e após a iTBS, pretendendo-se avaliar a relação entre os vários parâmetros e o possível efeito da iTBS nestes.

Capítulo 2

Materiais e Métodos

2.1 Tipo de Estudo

Este trabalho de investigação corresponde a um estudo prospetivo randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, de carácter quantitativo.

A participação no estudo foi livre e informada, tendo os voluntários assinado um consentimento informado (Anexo I) previamente ao procedimento. Foram explicados os critérios de inclusão e exclusão, assim como o procedimento completo. Foi também assegurado o anonimato na recolha e tratamento dos dados obtidos.

O projeto inicial no qual este estudo se insere (CE-FCS-2011-001) obteve parecer positivo pela Comissão de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde (Anexo II).

2.2 Seleção da Amostra

O contacto e seleção de voluntários foram realizados entre março de 2021 e maio de 2022. O recrutamento de participantes foi efetuado via e-mail e redes sociais, tendo sido dirigido a alunos do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior inscritos no 4^o ou 5^o ano do curso. Foram seleccionados os alunos destes anos por serem aqueles onde se realiza uma época de exames seguida de alguns meses sem novas avaliações.

Os 46 alunos que manifestaram disponibilidade em participar no estudo foram convidados a preencher um questionário que os avaliava de acordo com critérios de inclusão e exclusão (Anexo III).

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

Critérios de Inclusão

- Inscritos no 4º ou 5º ano do MIM;
- Indivíduos destros.

Critérios de Exclusão

- Indivíduos portadores de elementos metálicos na região do crânio (excluindo região oral);
- Antecedentes pessoais de convulsões ou crises epiléticas;
- Diagnóstico de patologia neurológica, cardíaca, respiratória ou psiquiátrica;
- Patologia que provoque aumento da pressão intracraniana;
- Cirurgia neurológica prévia;
- Confirmação ou suspeita de gravidez;
- Indivíduos sob medicação que reduza o limiar convulsivante, sem toma concomitante de anticonvulsivante;
- Alcoolismo ou uso de drogas ilícitas.

Posteriormente, cada voluntário foi identificado pelo nome completo e por um código numérico atribuído aleatoriamente. Os responsáveis pela avaliação de cada voluntário relativamente aos critérios de exclusão tiveram acesso apenas ao código, de forma a manter o seu anonimato.

A partir dos dados recolhidos, 1 voluntário foi excluído por ter realizado EMT no último ano, 3 voluntários por terem diagnóstico de patologia neurológica e 7 voluntários por estarem sob medicação psiquiátrica, perfazendo um total de 11 voluntários. Entre maio de 2021 e maio de 2022, devido a desistências ou incompatibilidades de horários, dos 35 voluntários elegíveis, 25 foram selecionados. Destes, 3 foram eliminados posteriormente por existirem dúvidas na colaboração, não permitindo a obtenção de potenciais evocados fidedignos e reprodutíveis previamente à estimulação.

O agendamento foi realizado por telefone e os voluntários foram instruídos acerca de certas condições relevantes para o estudo, nomeadamente: dormir pelo menos 7 horas na noite anterior e evitar substâncias estimulantes.

2.3 Procedimento

No dia do procedimento, os voluntários foram instruídos a preencher um questionário que avalia a percepção subjetiva de fadiga e caracteriza a sua época de estudo e exames (Anexo IV e V). A sessão de estimulação teve lugar até 6 dias após o último exame. Antes de iniciar a sessão, foram convidados a ler o Consentimento Informado elaborado de acordo com a Declaração de Helsínquia (Anexo I). A assinatura do consentimento informado foi acompanhada por uma breve exposição oral acerca do procedimento e possíveis efeitos secundários da estimulação, pretendendo esclarecer quaisquer dúvidas.

De forma randomizada, os sujeitos foram distribuídos por dois grupos:

- Grupo 1: iTBS – 10 voluntários

- Grupo 2: *Sham* – 12 voluntários

A avaliação presencial dos voluntários pode dividir-se em três fases:

1. Avaliação do tempo de reação com base em estímulos visuais e auditivos, medição da oximetria cerebral através do NIRS e determinação dos potenciais evocados cognitivos P300.
2. Aplicação da estimulação correspondente ao grupo a que o sujeito se insere (excitatória ou *sham*).
3. Reavaliação dos tempos de reação, potenciais evocados cognitivos e NIRS.

Todos os voluntários foram instruídos a contactar a equipa de investigação caso surgissem quaisquer efeitos adversos a relatar no período de 48 horas pós-estimulação.

Posteriormente, 2 dias e, novamente, 4 semanas após a sessão presencial, foi solicitado aos voluntários que preenchessem de novo a escala subjetiva de fadiga.

2.4 Medição dos Parâmetros em Estudo

De modo a avaliar a percepção subjetiva de fadiga, foi aplicada a Escala de Severidade da Fadiga, composta por nove questões que avaliam a gravidade da fadiga

na vida diária. Cada questão é avaliada de 1 a 7, em que 1 representa forte desacordo e 7 forte concordância. Em trabalhos anteriores, foi usado um *score* superior a 36 como possível indicador de fadiga (22). No entanto, não foram excluídos sujeitos com valores inferiores, de forma a avaliar a evolução do *score* ao longo do tempo. Foi utilizada a versão portuguesa da escala, validada em 2011 (33).

O questionário de caracterização da época de estudo para exames, criado para este projeto, avalia a distribuição dos mesmos (número de exames realizados, número de semanas e número de dias desde o último exame), o estilo de vida (sono, bebidas estimulantes, exercício físico) e o esforço percebido (número de horas de estudo e importância atribuída às classificações).

O tempo de reação a estímulos visuais foi calculado com o uso da aplicação sleep-2-Peak (s2P), validada em 2016 (34). A aplicação destina-se a avaliar alterações no estado de alerta de indivíduos após longos períodos de vigília ou privação de sono. Esta avaliação consiste numa prova de 3 minutos em que o sujeito, segurando o telemóvel com a mão esquerda, carrega no ecrã o mais rapidamente possível com o indicador direito assim que aparece uma imagem do Sol. O resultado desta prova consiste no tempo de reação visual médio do sujeito (34).

Os valores da oxigenação cerebral foram obtidos com o auxílio do aparelho EQUANOX™, Model 7600 Regional Oximeter System com EQUANOX Classic™ Sensor, Model 8000CA. Neste estudo, foram realizadas medições através de dois sensores colocados na região frontal, correspondendo ao córtex esquerdo e direito, cerca de 5 cm acima da linha das sobrancelhas. Quer na fase inicial, como na fase pós-estimulação, foram efetuadas medições aos zero segundos, 30 segundos, 60 segundos e 90 segundos. De seguida, foi calculada a média dos quatro valores, assumindo-se esta como o valor final do período decorrido.

Os potenciais evocados cognitivos auditivos P300 foram avaliados numa sala em silêncio, usando o aparelho Keypoint.net v.2.03 de 8 canais. Os elétrodos foram colocados em Fz, Cz e Pz do sistema internacional 10/20, com uma referência mastóidea (35). Os locais de aplicação dos elétrodos foram limpos com álcool de modo a manter uma resistência inferior a 5 kΩ. Quanto ao processamento, foi aplicada uma constante temporal de 1 segundo, um filtro de alta frequência de 50 Hz, uma base temporal de 1000 ms e um modo de rejeição automática. O protocolo de *oddball* consistiu na apresentação de 80% de estímulo frequente, a 1000 Hz e 50 ms de duração, intercalado aleatoriamente com 20% de estímulo alvo, 2000 Hz e 100 ms de

duração. Ambos com uma intensidade mínima de 80 dB HL. Os estímulos foram apresentados de forma binaural, com um intervalo aleatório de 1 a 2 segundos. Cada estudo completo registou pelo menos 100 estímulos alvo, divididos em duas séries reprodutíveis. Os voluntários foram instruídos a permanecer calmos e relaxados, evitando pestanejar e focando o seu olhar num ponto de referência. De seguida, foram instruídos a pressionar um botão com a mão direita (membro dominante) o mais rapidamente possível após a audição do estímulo alvo (35). Os parâmetros em avaliação foram medidos através da onda média de duas séries reproduzíveis. O maior pico negativo, ocorrendo entre 160-260 ms, foi considerado o N200. Previamente ao N200, foi marcado o pico negativo mais proeminente – o N100. O P300 foi definido como o maior pico positivo ocorrido após os componentes N1, P2 e N2, aumentando de amplitude nas áreas posteriores e ocorrendo entre 220-600 ms. A amplitude foi medida no complexo N2-P3, entre os componentes negativo e positivo máximos (10,35).

2.5 Método da *Theta Burst Stimulation*

A TBS foi realizada através do estimulador magnético MagVenture MagPro® G3 x 100 5.0.1, com uma bobina de configuração em oito (butterfly), e o protocolo foi idêntico ao utilizado em estudos prévios (28,36). A localização do ponto de estimulação foi obtida após estimulação cortical motora, pela identificação da região que originava o ponto com maior contração do músculo abductor curto do polegar contralateral, com o auxílio do eletromiógrafo Dantec™ Keypoint® - Keypoint.net v.2.03. A TBS foi aplicada no córtex pré-frontal esquerdo, numa zona 5 cm anterior à área previamente definida como o *hotspot*. A intensidade utilizada correspondeu a 80% do valor do potencial motor ativo, definido como a intensidade mínima de estimulação para a qual há uma resposta motora em 5 ou mais de 10 estímulos, enquanto o sujeito contrai de forma ligeira o músculo abductor curto do polegar contralateral.

A TBS seguiu o método descrito por Huang et al. (26) e consistiu em blocos de 3 pulsos a 50Hz, aplicados repetitivamente em intervalos de 200ms (5Hz). No grupo iTBS, a estimulação durou 2 segundos com intervalos de 8 segundos sem estimulação, totalizando um período de estimulação com 600 pulsos. No grupo *sham*, foram usados os mesmos protocolos e bobina, mas esta foi colocada a um ângulo de 90° com o crânio do voluntário, de forma a evitar induzir estimulação cerebral.

2.6 Métodos Estatísticos

Os dados do estudo foram analisados através dos programas IBM SPSS Statistics 28.0.1 e R Statistics 4.2.1.

Os dados das variáveis quantitativas foram descritos pelas médias, desvios padrão (DP), medianas, máximos e mínimos, enquanto os dados das variáveis categóricas ordinais foram somente descritos pelas medianas, máximos e mínimos. Os dados das restantes variáveis categóricas foram descritos por frequências e percentagens.

Para a análise das variáveis quantitativas em estudo, recorreu-se a uma ANOVA de medidas repetidas mista, onde se considerou os efeitos pré-pós estimulação e dos grupos de estimulação (iTBS e *Sham*). Com os testes de Shapiro-Wilk e Levene verificou-se que, na maior parte dos casos, não houve violação dos pressupostos da normalidade e homogeneidade das variâncias, respetivamente. Nos poucos casos em que houve violação dos pressupostos da normalidade, devido a existência de *outliers*, ou da homogeneidade das variâncias, recorreu-se a uma ANOVA de medidas repetidas não paramétrica, baseada em ranks (Nonparametric Longitudinal Data in Factorial Experiments (37)), através do *package* “nparLD” (38), versão 2.1, para o R.

Quanto ao pressuposto da esfericidade, verificado com o teste de Mauchly, este nunca foi violado.

Para as comparações a posteriori entre médias recorreu-se ao teste LSD (Least Significant Difference) de Fisher, com correção de Bonferroni quando necessário.

Para a verificação do efeito do tipo de estimulação noutras variáveis quantitativas recorreu-se ao teste de Mann-Whitney. Para a associação entre o tipo de estimulação e a duração do sono (categorias <6, entre 6 e 7 e ≥7 horas) recorreu-se ao teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

Devido à existência de um dado omissos no *score* da fadiga subjetiva após 4 semanas, foi imputado o valor da mediana, calculada pelos restantes dados do valor da fadiga subjetiva após 4 semanas. Convém realçar que, sem ou com a imputação referida ou, ainda, com a utilização do método da regressão linear para a imputação do dado omissos, os resultados não alteram significativamente e as conclusões foram idênticas. Deste modo, somente serão apresentados os resultados obtidos com a imputação da mediana.

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

Capítulo 3

Resultados

3.1 Descrição da Amostra

**Tabela 1: Caracterização da amostra
(n=22)**

Sexo (n) (%)	
Feminino	18 (81,8)
Masculino	4 (28,2)
Idade (em anos)	
Média±DP	23,45±2,67
Mediana (Mín.; Máx.)	22 (21; 30)
Ano curricular (n) (%)	
4^o	18 (81,8)
5^o	4 (28,2)

A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra, constituída por 22 indivíduos, maioritariamente do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 21 e 30 anos.

3.2 Análise dos Indicadores Objetivos de Fadiga Cognitiva

Na Tabela 2 é apresentada a análise descritiva das variáveis quantitativas em estudo, com a sua média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo, pré e pós iTBS ou *sham*.

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

Tabela 2: Análise descritiva dos indicadores objetivos de fadiga cognitiva, pré e pós iTBS ou sham.

Variável	iTBS (n=10)		Sham (n=12)	
	Média±DP	Mediana (mín.; máx.)	Média±DP	Mediana (mín.; máx.)
Tempo RVⁱ	248,10±47,79	246,5 (156; 312)	213,25±39,65	199 (156; 291)
Tempo RV^f	236,70±48,61	237 (149; 294)	198,08±32,22	189,5 (161; 279)
NIRSDⁱ	73,53±4,17	74,63 (67,25; 78)	70,33±4,06	70,5 (62,75; 78,25)
NIRSD^f	72,63±4,94	72,88 (63,5; 81,25)	69,6±3,95	69,75 (64,5; 76,25)
NIRSEⁱ	73,15±3,49	73 (67,75; 78)	70,02±4,83	69,75 (60; 77,25)
NIRSE^f	71,83±3,34	71,38 (66,25; 77)	70,85±4,23	70,88 (62,75; 79,25)
LatN100Fzⁱ	94,5±24,2	94,9 (59,5; 137)	99,66±27,33	89,8 (63,3; 137)
LatN100Fz^f	96,93±24,84	94,45 (58,9; 144)	92,85±24,39	90,2 (61,8; 135)
LatN100Czⁱ	91,84±20,5	92,4 (59,5; 129)	95,91±22,8	92,8 (64,6; 132)
LatN100Cz^f	93,72±21,22	94,95 (54,9; 129)	91,72±21,44	89,25 (61,8; 128)
LatN100Pzⁱ	86,78±20,77	83,55 (59,5; 127)	84,8±15,38	84,3 (60,8; 114)
LatN100Pz^f	90,14±20,28	89,9 (55,8; 122)	80,39±13,75	76,6 (60,8; 104)
LatN200Fzⁱ	210,4±41,97	215 (124; 258)	208,42±18,23	207 (176; 243)
LatN200Fz^f	204,2±52,87	205,5 (124; 287)	208,5±16,6	207 (180; 242)
LatN200Czⁱ	199,2±40,01	207 (119; 257)	204±14,91	206 (171; 224)
LatN200Cz^f	184±35,39	193,5 (119; 230)	198,08±17,95	199 (162; 232)
LatN200Pzⁱ	201,2±38,5	203 (119; 255)	200,58±13,32	202,5 (168; 220)
LatN200Pz^f	180,7±38,56	193 (111; 226)	192,5±15,83	195 (155; 213)
LatP300Fzⁱ	301,5±37,52	310 (230; 348)	332,92±47,11	316,5 (304; 476)
LatP300Fz^f	288,0±42,07	305 (213; 332)	325,17±32,68	315 (282; 410)
LatP300Czⁱ	297,7±40,49	309,5 (225; 346)	330,83±36,38	312,5 (299; 430)
LatP300Cz^f	283,6±48,18	301,5 (213; 329)	323,08±33,12	317,5 (271; 390)
LatP300Pzⁱ	302,4±39,57	307,5 (220; 344)	334,58±34,77	317 (303; 428)
LatP300Pz^f	288,1±43,67	302,5 (218; 332)	327,75±31,64	314,5 (272; 394)
AmpN200P300Fzⁱ	9,30±5,71	8,95 (1,73; 23,4)	14,61±11,67	10,25 (2,1; 39,4)
AmpN200P300Fz^f	12,61±13,35	9,3 (1,8; 48,8)	14,73±10,09	10,1 (5,5; 37,9)
AmpN200P300Czⁱ	9,76±5,60	8,85 (2,9; 22,6)	16,19±9,13	13,75 (4,6; 33)
AmpN200P300Cz^f	11,99±10,36	8,95 (3,4; 38,9)	17,31±8,82	13,9 (4,9; 33,3)
AmpN200P300Pzⁱ	9,69±4,10	9,15 (5,7; 18,9)	15,66±6,90	16,95 (2,3; 26,4)
AmpN200P300Pz^f	11,16±8,60	9,25 (3,7; 33,5)	15,97±5,72	13,5 (10,7; 27,4)
Tempo RAⁱ	340±60,5	335,5 (264; 423)	288,08±42,58	282 (223; 379)
Tempo RA^f	324±63,92	325,5 (223; 404)	285,58±43,52	281 (204; 344)

Legenda: ⁱ Pré-estimulação; ^f Pós-estimulação; Lat – latência; Amp – amplitude

Unidades: Tempo (ms), NIRS (%), Latências (ms), Amplitude (µV)

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

Os resultados obtidos através da ANOVA de Medidas Repetidas Mista ou nparLD, nos casos em que não se verifica a normalidade dos dados, encontram-se relatados na Tabela 3. Estes evidenciam um efeito significativo da estimulação no tempo de reação visual, nas latências N200 em Cz ($p=0,025$), N200 em Pz ($p=0,008$), P300 em Cz ($p=0,041$) e P300 em Pz ($p=0,003$), demonstrando uma diminuição significativa nos respetivos valores após o momento de estimulação, independentemente do grupo.

Relativamente ao efeito do grupo, este revela-se significativo no tempo de reação visual, na latência P300 em Pz ($p=0,030$), na amplitude da onda P300 em Pz ($p=0,005$) e no tempo de reação auditivo ($p=0,045$), o que evidencia uma relação significativa entre a variação destes valores e o grupo.

Relativamente à interação entre as duas variáveis – estimulação e grupo –, admite-se a existência de interação significativa para os valores de NIRS medidos à esquerda e latência N100 medidas nos vários pontos ($p=0,046$, $p=0,030$ e $p=0,015$ respetivamente em Fz, Cz e Pz).

Tabela 3: Efeitos da estimulação transcraniana, do tipo de estimulação (grupo) e interação estimulação transcraniana versus grupo nos indicadores objetivos de fadiga cognitiva – ANOVA de Medidas Repetidas Mista ou nparLD

Variável	ANOVA de Medida Repetidas Mista		
	Efeito da estimulação pré-pós p-value	Interação Estimulação-Grupo p-value	Efeito do grupo p-value
Tempo RV	0,040	0,759	0,042
NIRSD	0,240	0,900	0,083
NIRSE	0,618	0,038	0,235
LatN100Fz	0,326	0,046	0,960
LatN100Cz	0,384	0,030	0,911
LatN100Pz	0,723	0,015	0,435
LatN200Fz	0,452	0,440	0,936
LatN200Cz	0,025	0,300	0,410
LatN200Pz	0,008	0,212	0,617
LatP300Fz^{a)}	0,377	0,539	0,055
LatP300Cz^{a)}	0,041	0,215	0,078

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

LatP300Pz ^{a)}	0,003	0,525	0,030
AmpN200P300Fz	0,220	0,255	0,402
AmpN200P300Cz	0,161	0,634	0,113
AmpN200P300Pz ^{a)}	0,446	0,817	0,005
Tempo RA	0,244	0,392	0,045

Legenda: ^{a)} nparLD; Lat – latência; Amp – amplitude

Unidades: Tempo (ms), NIRS (%), Latências (ms), Amplitude (μ V)

A Tabela 4 compara os valores das médias das variáveis em estudo nos momentos pós e pré estimulação em cada grupo – iTBS e *Sham* através do teste LSD. Nas variáveis em que não se verificou a normalidade, foi usado o teste nparLD. No caso do grupo iTBS, verifica-se uma diminuição significativa nas latências N200 em Cz (diferença média=-15,200; p=0,029), N200 em Pz (diferença média=-20,500; p=0,009), P300 em Cz (p=0,012) e P300 em Pz (p<0,001) após a estimulação. No grupo *Sham*, verifica-se uma variação significativa nos valores das latências N100 em Fz (diferença média=-6,800; p=0,031), N100 em Cz (diferença média=-4,192; p=0,026) e N100 em Pz (diferença média=-4,408; p=0,037) após a estimulação.

Tabela 4: Comparação das médias dos indicadores objetivos de fadiga cognitiva pós e pré-estimulação em cada grupo – Teste LSD ou nparLD.

Variável	iTBS		<i>Sham</i>	
	Diferença das médias Pós-Pré	p-value	Diferença das médias Pós-Pré	p-value
Tempo RV	-11,400	0,217	-15,167	0,078
NIRSD	-0,900	0,376	-0,729	0,431
NIRSE	-1,325	0,079	0,833	0,217
LatN100Fz	2,430	0,458	-6,800	0,031
LatN100Cz	1,880	0,338	-4,192	0,026
LatN100Pz	3,360	0,135	-4,408	0,037
LatN200Fz	-6,200	0,305	0,083	0,988
LatN200Cz	-15,200	0,029	-5,917	0,327
LatN200Pz	-20,500	0,009	-8,083	0,228
LatP300Fz				
Média Ranks (Pré; Pós)	(11,45; 9,55)	0,354	(12,67; 12,33)	0,802
LatP300Cz				
Média Ranks (Pré; Pós)	(11,55; 9,45)	0,012	(12,71; 12,29)	0,639
LatP300Pz				
Média Ranks (Pré; Pós)	(11,65; 9,35)	<0,001	(13,29; 11,71)	0,117

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

AmpN200P300Fz	3,307	0,115	0,125	0,946
AmpN200P300Cz	2,230	0,204	1,117	0,480
AmpN200P300Pz Média Ranks (Pré; Pós)	(10,35; 10,65)	0,776	(12,67; 12,33)	0,872
Tempo RA	-16,000	0,176	-2,500	0,812

Legenda: Lat – latência; Amp – amplitude

Unidades: Tempo (ms), NIRS (%), Latências (ms), Amplitude (μ V)

A Tabela 5 compara os valores das médias das variáveis em estudo nos dois grupos – iTBS e *Sham* – nos dois momentos - pós e pré estimulação – através do teste LSD. Nas variáveis em que não se verificou a normalidade dos valores, utilizou-se o teste Mann-Whitney. Quanto ao tempo de reação visual, os grupos partem de uma diferença perto da significância ($p=0,076$) no momento pré estimulação para uma diferença significativa ($p=0,037$) no momento pós estimulação, sendo o grupo iTBS mais lento nos dois momentos. No que concerne à latência P300 em Pz, há uma diferença significativa entre os dois grupos no momento pós estimulação ($p=0,044$), com o grupo iTBS a exibir uma latência menor. Relativamente à amplitude da onda P300 em Pz, os dois grupos diferem significativamente nos momentos pré e pós estimulação ($p=0,025$ e $p=0,024$ respetivamente), exibindo o grupo *Sham* uma maior amplitude. No que diz respeito ao tempo de reação auditivo, os grupos partem de uma diferença significativa entre ambos ($p=0,029$), sendo o grupo iTBS mais lento, para uma diferença não significativa ($p=0,110$) no momento pós estimulação, sendo que o grupo iTBS regista uma diminuição acentuada nesta variável.

Tabela 5: Comparação das médias dos indicadores objetivos de fadiga cognitiva entre os grupos, pré e pós estimulação – Testes LSD ou Mann-Whitney

Variável	Diferença das médias iTBS-Sham	p-value
Tempo RVⁱ	34,850	0,076
Tempo RV^f	38,617	0,037
NIRSDⁱ	3,192	0,085
NIRSD^f	3,021	0,127
NIRSEⁱ	3,129	0,103
NIRSE^f	0,971	0,536
LatN100Fzⁱ	-5,150	0,648
LatN100Fz^f	4,080	0,703

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

LatN100Czⁱ	-4,068	0,668
LatN100Cz^f	2,003	0,829
LatN100Pzⁱ	1,980	0,800
LatN100Pz^f	9,748	0,196
LatN200Fzⁱ	1,983	0,884
LatN200Fz^f	-4,300	0,792
LatN200Czⁱ	-4,800	0,703
LatN200Cz^f	-14,083	0,241
LatN200Pzⁱ	0,617	0,959
LatN200Pz^f	-11,800	0,344
LatP300Fzⁱ		
Média Ranks (iTBS; Sham)	(9,45; 13,21)	0,185
LatP300Fz^f		
Média Ranks (iTBS; Sham)	(8,75; 13,79)	0,072
LatP300Czⁱ		
Média Ranks (iTBS; Sham)	(9,20; 13,42)	0,135
LatP300Cz^f		
Média Ranks (iTBS; Sham)	(8,80; 13,75)	0,080
LatP300Pzⁱ		
Média Ranks (iTBS; Sham)	(8,60; 13,92)	0,057
LatP300Pz^f		
Média Ranks (iTBS; Sham)	(8,45; 14,04)	0,044
AmpN200P300Fzⁱ	-5,305	0,205
AmpN200P300Fz^f	-2,123	0,675
AmpN200P300Czⁱ	-6,432	0,067
AmpN200P300Cz^f	-5,318	0,208
AmpN200P300Pzⁱ		
Média Ranks (iTBS; Sham)	(8,10; 14,33)	0,025
AmpN200P300Pz^f		
Média Ranks (iTBS; Sham)	(8,10; 14,33)	0,024
Tempo RAⁱ	51,917	0,029
Tempo RA^f	38,417	0,110

Legenda: ⁱ Pré-estimulação; ^f Pós-estimulação; Lat – latência; Amp – amplitude
 Unidades: Tempo (ms), NIRS (%), Latências (ms), Amplitude (μ V)

3.3 Análise da Fadiga Cognitiva Subjetiva

Na Tabela 6 é apresentada a análise descritiva do *score* subjetivo de fadiga cognitiva, obtido através da aplicação da escala de severidade da fadiga, com a sua

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo, pré e pós iTBS ou *sham*. O *score* mínimo de fadiga (17) foi registado no grupo *sham* no momento pré-estimulação e o máximo (52) foi registado no grupo iTBS nos momentos pré-estimulação e dois dias após esta. Tendo em conta o valor de 36 como potencial indicador de fadiga (22), podemos verificar que a média do *score* avaliado em ambos os grupos nos vários momentos é superior a este valor de corte.

Tabela 6: Análise descritiva dos scores da escala de severidade da fadiga, pré iTBS ou *sham* e pós 2 dias e 4 semanas.

Variável	iTBS (n=10)		Sham (n=12)	
	Média±DP	Mediana (mín.; máx.)	Média±DP	Mediana (mín.; máx.)
Fadigaⁱ	43,11±5,13	43 (36; 52)	38,33±9,14	41 (17; 51)
Fadiga^f	41,56±6,56	41 (34; 52)	36,75±9,79	37 (18; 50)
Fadiga^g	38,22±5,019	39 (31; 48)	37,00±9,41	35,5 (21; 50)

Legenda: ⁱ Pré-estimulação; ^f Pós 1 (2 dias); ^g Pós 2 (4 semanas)

A Tabela 7 exhibe os resultados da ANOVA de Medidas Repetidas Mista aplicada aos valores da Escala de Severidade da Fadiga prévia e posteriormente à estimulação. Neste estudo, verificou-se um efeito significativo da estimulação no valor desta escala ($p=0,035$), independentemente do tipo de estimulação aplicado.

Tabela 7: Efeitos da estimulação transcraniana, do tipo de estimulação (grupo) e interação estimulação transcraniana versus grupo na escala de severidade da fadiga – ANOVA de Medidas Repetidas Mista

Variável	ANOVA de Medida Repetidas Mista		
	Efeito da estimulação pré-pós p-value	Interação Estimulação-Grupo p-value	Efeito do grupo p-value
Fadiga	0,035	0,205	0,268

Na Tabela 8 comparam-se as médias do valor da ESF previamente à estimulação (Pré), dois dias após (Pós1) e quatro semanas depois (Pós2). Estes valores são resultado da aplicação do Teste LSD com correção de Bonferroni. Observa-se uma redução dos valores da ESF após o momento da estimulação nos dois grupos. Verifica-

se, também, uma diminuição significativa da fadiga quatro semanas após a estimulação relativamente ao valor pré estimulação no grupo iTBS ($p=0,003$), o que não ocorre no grupo *Sham* ($p=0,316$).

Tabela 8: Comparação das médias da escala de severidade da fadiga pré, pós 1 e pós 2 da estimulação, em cada grupo – Testes LSD com correção de Bonferroni

Variável	Diferença das médias Pós1-Pré	p-value	Diferença das médias Pós2-Pré	p-value
Fadiga^e	-1,300	0,482	-4,700	0,003
Fadiga^s	-1,583	0,350	-1,333	0,316

Legenda: ^e Estimulação iTBS; ^s Estimulação *Sham*

A Tabela 9 compara os valores de fadiga subjetiva dos dois grupos – iTBS e *Sham* – ao longo dos vários momentos em que esta é avaliada. Estes valores mostram que não existe uma diferença significativa entre os dois grupos ao longo de nenhum dos momentos ($p=0,172$, $p=0,191$ e $p=0,719$ respetivamente). A comparação entre as médias dos valores da ESF é efetuada com o Teste LSD.

Tabela 9: Comparação das médias da escala de severidade da fadiga entre os grupos, pré, pós 1 e pós 2 da estimulação – Testes LSD

Variável	Diferença das médias iTBS-Sham	p-value
Fadigaⁱ	4,567	0,172
Fadiga^f	4,850	0,191
Fadiga^g	1,200	0,719

Legenda: ⁱ Pré-estimulação; ^f Pós 1 (2 dias); ^g Pós 2 (4 semanas)

3.4 Caraterização da Época de Estudo e Exames

Na Tabela 10 é apresentada a análise descritiva dos parâmetros relativos à época de estudo e exames dos voluntários, com a média e desvio padrão, mediana, valores

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

mínimo e máximo das variáveis, nos grupos *iTBS* e *Sham*. Através do Teste de Mann-Whitney, verificamos que não existe diferença significativa entre os dois grupos em nenhuma das variáveis. Na Tabela 11, é analisada a associação entre o grupo – *iTBS* e *Sham* – e a duração do sono média reportada durante a época de exames. O teste de Fisher-Freeman-Halton confirma que não existe diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,391$).

Tabela 10: Efeito do grupo, *iTBS* ou *sham*, no número de exames, número de bebidas energéticas, número de horas de estudo por dia e duração do exercício físico (em minutos) – Teste de Mann-Whitney

Variável	<i>iTBS</i> (n=10)		Sham (n=12)		p-value
	Média±DP	Mediana (mín.; máx.)	Média±DP	Mediana (mín.; máx.)	
Nº de exames	3,40±1,08	3 (2; 5)	4,08±1,00	4 (3; 6)	0,171
Nº de bebidas energéticas	2,10±1,45	2 (0; 4)	1,33±0,99	1 (0; 3)	0,179
Nº horas de estudo/dia	6,75±1,75	6 (5; 10)	8,00±2,22	8,5 (4; 11)	0,152
Duração exercício físico (min.)	64,00±128,17	0 (0; 400)	104,17±130,99	52,5 (0; 450)	0,125

Tabela 11: Associação entre o grupo, *iTBS* ou *sham*, e a duração do sono – Teste exato de Fisher-Freeman-Halton

Variável	<i>iTBS</i> n (%)	Sham n (%)	p-value
Duração do sono			0,391
<6 horas	2 (20,0)	0 (0,0)	
Entre 6 e 7 horas	4 (40,0)	5 (41,7)	
≥7 horas	4 (40,0)	7 (58,3)	

Capítulo 4

Discussão

O presente estudo tinha como objetivo avaliar o efeito da iTBS na possível fadiga cognitiva de indivíduos saudáveis induzida por uma época de intenso esforço mental, coincidindo com a época de exames de estudantes de Medicina. De forma a caracterizar objetivamente o estado cognitivo dos sujeitos, foram utilizados parâmetros e testes quantitativos, como os tempos de reação visual e auditivo, oxigenação cerebral e potenciais evocados cognitivos. Avaliou-se, também, a percepção subjetiva de fadiga cognitiva dos voluntários. Os resultados obtidos mostram uma alteração de alguns dos referidos parâmetros e escalas com a aplicação da iTBS. Assim, verificou-se uma diminuição significativa da latência dos potenciais evocados cognitivos (principalmente ao nível do P300), assim como uma diminuição do *score* subjetivo de fadiga quatro semanas após a intervenção, na comparação direta pré-pós. Não se verificaram alterações significativas valorizáveis nos restantes indicadores.

Durante o período de preparação para os exames, os estudantes estão expostos a esforços cognitivos complexos e exigentes. Neste trabalho, os voluntários relatam ter dedicado entre 4 a 11 horas diariamente ao estudo para as provas académicas que iriam realizar. Adicionalmente, 50% dos inquiridos referem dormir menos de 7 horas por dia nas semanas que antecederem os exames. Estes fatores, assim como o stress vivenciado nesta época, tornam os estudantes propensos à fadiga cognitiva (4). Durante a fase de preparação para os exames, o estudo prolongado pode causar um declínio no processamento de informação e raciocínio, podendo influenciar parâmetros eletrofisiológicos (39). Dada a dimensão da população afetada, torna-se relevante estudar quais os mecanismos envolvidos e encontrar outras soluções para minimizar esta problemática.

4.1 Tempo de Reação Visual

Analisando globalmente a variação do tempo de reação visual após o momento de estimulação, constata-se que houve uma diminuição significativa neste valor, com um efeito de grupo significativo. No entanto, observando cada grupo em particular, este efeito não se comprova. Além disto, comparando os dois grupos – iTBS e *Sham* -, estes partem de uma diferença próxima da significância ($p=0,076$) no momento prévio à estimulação para uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,037$) no momento pós estimulação. Esta alteração deve-se a uma diminuição mais acentuada do tempo de reação no grupo *Sham* face ao grupo iTBS, mesmo não se revelando significativa. Em ambos os momentos, o grupo iTBS é o mais lento. Ainda relativamente à magnitude das diferenças encontradas, é de realçar que enquanto que o grupo iTBS apresenta uma redução média de 11,40ms, no grupo *sham* esta é de 15,17ms, sendo esta já considerada significativa. Sendo estes valores tão inferiores aos desvios-padrão calculados (entre 32,22ms e 48,61ms), é de questionar a valorização destes resultados à luz da sensibilidade da ferramenta utilizada. Adicionalmente, o facto de ambos os grupos apresentarem tempos de reação inferiores pode revelar um mero processo de habituação.

Em relação aos tempos de reação avaliados nestes sujeitos, é de referir que se encontram abaixo dos encontrados aquando da validação da aplicação sleep-2-Peak. Comparando com os indivíduos alerta (253,419ms) ou mesmo com os indivíduos com privação de sono (279,629ms), os sujeitos avaliados neste estudo apresentam tempos de reação médios mais rápidos (34).

Em estudos anteriores, verificou-se uma diminuição do tempo de reação com a aplicação de iTBS (40,41). Porém, esta diminuição apenas se verificou com a realização de tarefas sequenciais complexas, não sendo significativa em tarefas simples, como a utilizada no presente estudo. Esta variação pode estar relacionada com a área estimulada, o córtex pré-frontal, uma vez que este é associado a processos cognitivos complexos (29). Assim sendo, apesar de também estar relacionado com a atenção e memória de trabalho, poderá não ser a área mais indicada a estimular para a melhoria do tempo de reação visual simples. Para além disto, a variabilidade interindividual relatada e a utilização de grupos relativamente pequenos, assim como a aplicação de uma ou de várias sessões de iTBS, podem condicionar as diferenças nos resultados obtidos.

4.2 Near-Infrared Spectroscopy

Durante um período de ativação cerebral, ocorre um aumento no consumo de oxigênio devido à intensificação da atividade neuronal. Este consumo provoca um acúmulo de hemoglobina desoxigenada no sangue. Numa tentativa de auto-regulação, há um aumento do fluxo sanguíneo cerebral, diminuindo os valores de hemoglobina desoxigenada (42,43). Assim, seria de esperar um aumento no valor de oxigenação cerebral quantificado por NIRS após a aplicação de iTBS. No entanto, neste estudo não se detetaram alterações significativas. Em estudos realizados anteriormente, observaram-se resultados incongruentes relativamente ao efeito da rTMS nos valores de NIRS, parecendo verificar-se um efeito mais intenso a favor da capacidade inibitória da TBS neste parâmetro. Parece existir um consenso quanto à diminuição dos valores de oxigenação após a aplicação de cTBS (36,44). No entanto, não existem ainda resultados robustos quanto ao efeito excitatório da iTBS na oxigenação medida com NIRS, podendo ser necessária a aplicação de um maior número de sessões para que exista um efeito significativo neste parâmetro. Adicionalmente, a fadiga mental verificada nos sujeitos do presente estudo e, conseqüentemente, a ativação de diferentes redes neuronais compensatórias poderão influenciar o efeito da estimulação aplicada (19). Assim sendo, seria importante repetir o estudo num período sem exames e comparar o efeito obtido, abrangendo um grupo maior de voluntários.

4.3 Potenciais Evocados Cognitivos

Com a aplicação de iTBS no lobo pré-frontal esquerdo, este estudo revelou uma diminuição significativa da latência de P300 em Pz, quer na avaliação pré-pós, quer na comparação com o grupo *sham*, sendo este o achado que se manteve ao longo de toda a avaliação estatística. O N200, representando o processamento inicial do estímulo cognitivo, também sofreu alterações significativas, com uma redução da sua latência em Pz após a aplicação de iTBS, resultado que não se manteve ao compararmos com o grupo *sham* (ver Tabela 5). Tal sugere que o efeito da iTBS no N200 não será de igual magnitude comparativamente com o P300, algo já verificado anteriormente no trabalho de Pinto *et al.* (2018) (28). Estando associado à orientação inicial da atenção

para o estímulo relevante, o N100 sofreu algumas alterações (45). A sua latência apresenta uma diminuição significativa no grupo *sham* após o momento de estimulação (ver tabela 4), resultado que não se manteve ao compararmos com o grupo iTBS (ver tabela 5). Durante a realização da tarefa oddball, verificou-se uma diminuição dos tempos de reação em ambos os grupos, apesar de esta não ser significativa, o que pode traduzir um processo de aprendizagem.

Uma das hipóteses possíveis para as alterações observadas nos potenciais evocados cognitivos pode estar relacionada com as potenciais alterações nos neurotransmissores envolvidos na fadiga cognitiva e na formação do P300 com a aplicação da iTBS. A fadiga cognitiva parece estar relacionada com a transmissão acetilcolinérgica e dopaminérgica, estando estes neuromoduladores diminuídos (9,15). A diminuição da concentração de acetilcolina no sistema nervoso central provoca um aumento da latência de P300 e diminuição da sua amplitude, como sinal de aumento da dificuldade do processamento cognitivo (46). A dopamina, afetando este circuito, parece alterar, também, a formação do P300 (46). Com a aplicação de iTBS, pensa-se que existe um aumento da concentração de acetilcolina e dopamina (47–49), podendo assim influenciar o comportamento do P300, nomeadamente ao nível da latência (46).

Por outro lado, os resultados obtidos e as estruturas envolvidas na geração dos potenciais evocados podem levantar algumas questões para trabalhos futuros. Enquanto que o N200 e P300 são predominantemente associados ao córtex pré-frontal e à manutenção da atenção, o N100 será influenciado significativamente pelo córtex auditivo primário em associação às características sonoras dos estímulos (i.e. intensidade e localização do estímulo) (45,50,51). Assim sendo, questiona-se se a iTBS, atuando primariamente no córtex pré-frontal e melhorando as funções associadas ao N200 e P300, poderá redirecionar alguns recursos da network neuronal dos processos associados ao N100.

4.4 Fadiga Cognitiva Subjetiva

De um ponto de vista subjetivo, foi utilizada a Escala de Severidade da Fadiga para avaliar possíveis alterações da fadiga percebida. Uma vez que esta não é uma variável dicotómica, não se definiu um valor mínimo de *score* da ESF, partindo-se do

pressuposto que os estudantes avaliados apresentam algum grau de fadiga cognitiva após terem passado por uma época de exames. Assim sendo, pretendeu-se avaliar a evolução da fadiga ao longo do tempo. No entanto, tendo em conta o valor de 36 como potencial indicador de fadiga (22), podemos verificar que a média do *score* avaliado em ambos os grupos nos vários momentos é superior a este valor de corte, refletindo a eventual fadiga percecionada pelos sujeitos. Tal como estudado em trabalhos anteriores, pretendeu-se investigar o efeito da iTBS tanto a curto (2 dias) como a longo prazo (4 semanas). Os resultados obtidos revelam uma diminuição significativa do nível de fadiga às 4 semanas após a estimulação no grupo iTBS. No entanto, comparando as médias dos valores da ESF ao longo dos vários momentos em que esta foi aplicada, não se observam diferenças significativas entre os grupos iTBS e *sham*. Este resultado, associado ao facto de estarmos a lidar com uma avaliação subjetiva, limita o alcance das ilações que podemos retirar. A literatura existente, referente a estudos com indivíduos portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica, Fibromialgia ou Síndrome de Fadiga Crónica, mostra resultados semelhantes na fadiga percecionada após a aplicação de rTMS (27). No entanto, o tipo de estimulação aplicada varia entre estudos, assim como o número de sessões e a duração dos resultados. Também o facto de os estudos mencionados serem realizados em doentes limita uma comparação direta com a nossa população de voluntários saudáveis. No entanto, podemos dizer que parece existir um efeito mais significativo na redução da fadiga quando a estimulação é aplicada no córtex motor primário, em detrimento do córtex pré-motor (27). Deste modo, seria relevante replicar o presente estudo avaliando o efeito de um maior número de sessões, assim como o efeito da aplicação das mesmas no córtex motor primário.

4.5 Seguimento Evolutivo e Efeitos Secundários

Durante as sessões de estimulação iTBS foi registado apenas um possível efeito adverso, tendo um voluntário experienciado uma sensação de pressão retroocular ligeira durante o período de estimulação. Nos contactos posteriores aos voluntários, 48 horas e 4 semanas após a estimulação, não foram referidos quaisquer efeitos secundários.

4.6 Limitações do Estudo

No que diz respeito às limitações do estudo em causa, a amostra apresenta dimensões reduzidas e um claro predomínio do sexo feminino. A nível da estimulação aplicada, a realização de apenas uma sessão, ao contrário do verificado em outros estudos, poderá tornar os resultados menos explícitos. Além disso, não foram avaliados os níveis de stress dos voluntários aquando da estimulação iTBS. Por fim, não foi incluído um grupo de sujeitos não submetidos ao volume de horas de estudo e privação de sono a que o nosso grupo foi sujeito, o que poderia permitir ajudar a esclarecer as conclusões deste estudo e as variações obtidas, por exemplo, em relação à oximetria cerebral.

Capítulo 5

Conclusões

No presente estudo, pretendeu-se avaliar o potencial efeito da iTBS aplicada no córtex pré-frontal esquerdo na possível fadiga cognitiva objetiva e subjetiva de estudantes de Medicina após uma época de exames. Com a sua conclusão, observa-se neste grupo um aparente efeito positivo na modulação de redes neuronais, mensurado através das alterações obtidas nos potenciais evocados de longa latência. Subjetivamente, parece existir também um potencial efeito na diminuição da percepção de fadiga por parte dos sujeitos intervencionados, embora de forma menos consistente.

Investigações futuras nesta área tornam-se essenciais para avaliar o efeito da iTBS em sujeitos saudáveis que sofrem de fadiga cognitiva, alargando a intervenção a amostras de maiores dimensões e incluindo diferentes áreas profissionais. Considera-se igualmente relevante a aplicação de mais de uma sessão de estimulação, de modo a potenciar eventuais efeitos obtidos.

A ausência de efeitos negativos do protocolo aplicado, associado aos potenciais efeitos positivos na fadiga cognitiva, torna especialmente premente a realização de estudos nesta área, de forma a esclarecer os mecanismos envolvidos e a encontrar soluções para minimizar o desenvolvimento de fadiga cognitiva em diversas populações.

Referências Bibliográficas

1. Thiemann P, Brimicombe J, Benson J, Quince T. When investigating depression and anxiety in undergraduate medical students timing of assessment is an important factor - A multicentre cross-sectional study. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):4–11. doi:10.1186/s12909-020-02029-0
2. Maduka IC, Neboh EE, Ufelle SA. The relationship between serum cortisol, adrenaline, blood glucose and lipid profile of undergraduate students under examination stress. *Afr Health Sci.* 2015;15(1):131–6. doi:10.4314/ahs.v15i1.18
3. Loft P, Thomas MG, Petrie KJ, Booth RJ, Miles J, Vedhara K. Examination stress results in altered cardiovascular responses to acute challenge and lower cortisol. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(4):367–75. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.02.004
4. Gajalakshmi G, Kavitha U, Anandarajan B, Chandrasekar M. A Study To Analyze Various Factors Contributing To Stress in First Year Mbbs Students During Examination. *Int J Biomed Adv Res.* 2012;3(9):700–3. doi:10.7439/ijbar.v3i9.621
5. Jaremków A, Markiewicz-Górka I, Pawlas K. Assessment of health condition as related to lifestyle among students in the examination period. *Int J Occup Med Environ Health.* 2020;33(3):339–51. doi:10.13075/IJOMEH.1896.01563
6. Flueckiger L, Lieb R, Meyer AH, Mata J. How Health behaviors relate to academic performance via affect: An intensive longitudinal study. *PLoS One.* 2014;9(10):e111080. doi:10.1371/journal.pone.0111080
7. Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage.* 2007;36(1):108–22. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.033
8. Boksem MAS, Meijman TF, Lorist MM. Effects of mental fatigue on attention : An ERP study. *Cogn Brain Res.* 2005;25:107–16. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.04.011
9. Lorist MM, Boksem MAS, Ridderinkhof KR. Impaired cognitive control and reduced cingulate activity during mental fatigue. 2005;24:199–205. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.01.018
10. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical*

- Neurophysiology. 2007;118:2128–48. doi:10.1016/j.clinph.2007.04.019
11. Lee HJ, Kim L, Suh KY. Cognitive deterioration and changes of P300 during total sleep deprivation. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57(5):490–6. doi:10.1046/j.1440-1819.2003.01153.x
 12. Käthner I, Wriessnegger SC, Müller-Putz GR, Kübler A, Halder S. Effects of mental workload and fatigue on the P300, alpha and theta band power during operation of an ERP (P300) brain-computer interface. *Biol Psychol*. 2014;102(1):118–29. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.07.014
 13. Zhao C, Zhao M, Liu J, Zheng C. Electroencephalogram and electrocardiograph assessment of mental fatigue in a driving simulator. *Accid Anal Prev*. 2012;45:83–90. doi:10.1016/j.aap.2011.11.019
 14. Feltmate BBT, Hurst AJ, Klein RM. Effects of fatigue on attention and vigilance as measured with a modified attention network test. *Experimental Brain Research*. 2020;238:2507–19. doi:10.1007/s00221-020-05902-y
 15. Boksem MAS, Tops M. Mental fatigue: Costs and benefits. *Brain Res Rev*. 2008;59(1):125–39. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.07.001
 16. Villringer A, Planck J, Hock C, Schleinkofer L, Dirnagl U. Near infrared spectroscopy (NIRS): A new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett*. 1993 May 14;154(1–2):101–4. doi:10.1016/0304-3940(93)90181-J
 17. Shan ZY, Finegan K, Bhuta S, Ireland T, Staines DR, Marshall-Gradisnik SM, et al. Brain function characteristics of chronic fatigue syndrome: A task fMRI study. *NeuroImage: Clinical*. 2018;19:279–86. doi:10.1016/j.nicl.2018.04.025
 18. Zengyoung L, Ming Z, Xiaoyin Z, Shixun D, Xingxin Y, Yan W. Assessment of cerebral oxygenation during prolonged simulated driving using near infrared spectroscopy: its implications for fatigue development. *Eur J Appl Physiol*. 2009;107(3):281–7. doi:10.1007/S00421-009-1122-6
 19. Peng Y, Li C, Chen Q, Zhu Y, Sun L. Functional Connectivity Analysis and Detection of Mental Fatigue Induced by Different Tasks Using Functional Near-Infrared Spectroscopy. *Front Neurosci*. 2022;15(March):1–14. doi:10.3389/fnins.2021.771056
 20. Obrig H. NIRS in clinical neurology - a “promising” tool? *Neuroimage*. 2014;85:535–46. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.03.045
 21. Hu X, Lodewijks G. Detecting fatigue in car drivers and aircraft pilots by using

- non-invasive measures: The value of differentiation of sleepiness and mental fatigue. *J Safety Res.* 2020;72:173–87. doi:10.1016/j.jsr.2019.12.015
22. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg A. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121–3. doi:10.1001/ARCHNEUR.1989.00520460115022
 23. Machado MO, Kang NYC, Tai F, Sambhi RDS, Berk M, Carvalho AF, et al. Measuring fatigue: a meta-review. *Int J Dermatol.* 2020; doi:10.1111/ijd.15341
 24. Lefaucheur JP, 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
 25. 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
 26. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005;45(2):201–6. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033
 27. Lefaucheur JP, Chalah MA, Mhalla A, Palm U, Ayache SS, Mylius V. The treatment of fatigue by non-invasive brain stimulation. *Neurophysiol Clin.* 2017;47(2):173–84. doi:10.1016/j.neucli.2017.03.003
 28. Pinto N, Duarte M, Gonc H, Silva R, Gama J. Bilateral theta-burst magnetic stimulation influence on event-related brain potentials. *PLoS One.* 2018;13(1). doi:10.1371/journal.pone.0190693
 29. Seminowicz DA, Moayedi M. The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *J Pain.* 2017;18(9):1027–35. doi:10.1016/j.jpain.2017.03.008
 30. Fitzgibbon BM, Hoy KE, Knox LA, Guymer EK, Littlejohn G, Elliot D, et al. Evidence for the improvement of fatigue in fibromyalgia: A 4-week left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation randomized-controlled trial. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2018;22(7):1255–67. doi:10.1002/ejp.1213
 31. Pan J, Mi TM, Ma JH, Sun H, Chan P. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Shortly Alleviates Fatigue in Patients With Multiple System Atrophy: A Randomized Controlled Trial. *Front Neurol.* 2022;12(January):1–7.

doi:10.3389/fneur.2021.755352

32. Suda M, Fukuda M, Sato T, Iwata S, Song M, Kameyama M, et al. Subjective feeling of psychological fatigue is related to decreased reactivity in ventrolateral prefrontal cortex. *Brain Res.* 2009;1252:152–60. doi:10.1016/j.brainres.2008.11.077
33. Gomes L dos R. Validação da versão portuguesa da escala de impacto da fadiga modificada e da escala de severidade da fadiga na esclerose múltipla. *Univ do Minho.* 2011;1–38.
34. Brunet JF, Dagenais D, Therrien M, Gartenberg D, Forest G. Validation of sleep-2-Peak: A smartphone application that can detect fatigue-related changes in reaction times during sleep deprivation. *Behav Res Methods.* 2017 Aug 1;49(4):1460–9. doi:10.3758/S13428-016-0802-5
35. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, et al. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting , recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(11):1883–908. doi:10.1016/j.clinph.2009.07.045
36. Pinto N, Gonçalves H, Silva R, Duarte M, Gama J, Vaz Pato M. Theta burst stimulation over the prefrontal cortex: Effects on cerebral oximetry and cardiovascular measures in healthy humans. *Neurosci Lett.* 2021;752(February):135792. doi:10.1016/j.neulet.2021.135792
37. Brunner E, Domhof S, Langer F. *Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments.* New York: J. Wiley; 2002.
38. Noguchi K, Gel YR, Brunner E, Konietzschke F. nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *JSS J Stat Softw.* 2012;50(12):1–23. doi:10.18637/jss.v050.i12
39. Zelenika Zeba M, Friganovic K, Palmovic M, Išgum V, Cifrek M. Assessment of mental fatigue during examination period with P300 oddball paradigm. 2019 42nd Int Conv Inf Commun Technol Electron Microelectron MIPRO 2019 - Proc. 2019;(May):1479–84. doi:10.23919/MIPRO.2019.8756850
40. Ji GJ, Wei JJ, Liu T, Li D, Zhu C, Yu F, et al. Aftereffect and Reproducibility of Three Excitatory Repetitive TMS Protocols for a Response Inhibition Task. *Frontiers in Neuroscience.* 2019;13:1155. doi:10.3389/fnins.2019.01155
41. Stinear CM, Barber PA, Coxon JP, Verryt TS, Acharya PP, Byblow WD. Repetitive stimulation of premotor cortex affects primary motor cortex excitability and movement preparation. *Brain Stimul.* 2009;2(3):152–62.

doi:10.1016/j.brs.2009.01.001

42. Takano B, Drzezga A, Peller M, Sax I, Schwaiger M, Lee L, et al. Short-term modulation of regional excitability and blood flow in human motor cortex following rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*. 2004;23(3):849–59. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.06.032
43. Hoge RD, Pike GB. Oxidative metabolism and the detection of neuronal activation via imaging. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2001;22:43–52. doi:10.1016/S0891-0618(01)00114-4
44. Curtin A, Tong S, Sun J, Wang J, Onaral B, Ayaz H. A systematic review of integrated functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) and transcranial magnetic stimulation (TMS) studies. *Front Neurosci*. 2019;13(FEB). doi:10.3389/fnins.2019.00084
45. Sumich A, Castro A, Kumari V. N100 and N200, but not P300, amplitudes predict paranoia/suspiciousness in the general population. *Pers Individ Dif*. 2014;61–62:74–9. doi:10.1016/j.paid.2014.01.009
46. Frodl-Bauch T, Bottlender R, Ulrich H. Neurochemical Substrates and Neuroanatomical Generators of the Event-Related P300. *Neuropsychobiology*. 1999;40:86–94. doi:10.1159/000026603
47. Croarkin PE, Nakonezny PA, Wall CA, Murphy LL, Sampson SM, Frye MA, et al. Transcranial Magnetic Stimulation Potentiates Glutamatergic Neurotransmission in Depressed Adolescents. *Psychiatry Res*. 2016;247:25–33. doi:10.1016/j.psychresns.2015.11.005
48. Moretti J, Z Poh E, Rodger J. rTMS-Induced Changes in Glutamatergic and Dopaminergic Systems: Relevance to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders. *Front Neurosci*. 2020;14:137. doi:10.3389/fnins.2020.00137
49. Tsai PY, Lin WS, Tsai KT, Kuo CY, Lin PH. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans. *J Psychiatry Neurosci*. 2020;45(4):262–70. doi:10.1503/jpn.190060
50. Kaga K, Fukami T, Masubuchi N, Ishikawa B. Effects of button pressing and mental counting on N100, N200, and P300 of auditory-event-related potential recording. *J Int Adv Otol*. 2014;10(1):14–8. doi:10.5152/iao.2014.003
51. Mirand P, D Cox C, Alexander M, Danev S, Lakey J. Event related potentials (ERPs) and alpha waves in cognition, aging and selected dementias: A source of biomarkers and therapy. *Integr Mol Med*. 2019;6(6):1–12.

Apêndices

Anexo I – Consentimento Informado

Maria Lopes Fael, aluna 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 “O Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana no Cansaço de Sujeitos Normais”, vem solicitar a sua colaboração neste estudo.

O estudo incide sobre uma amostra de 20 voluntários com idade igual ou superior a 18 anos, pertencentes à população de alunos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, que não receberão nenhum benefício pela participação no estudo. São critérios de exclusão para o mesmo:

- Indivíduos portadores de elementos metálicos na região do crânio (excluindo região oral);
- Antecedentes pessoais de convulsões ou crises epiléticas;
- Diagnóstico de patologia neurológica, cardíaca, respiratória ou psiquiátrica;
- Patologia que provoque aumento da pressão intracraniana;
- Cirurgia neurológica prévia;
- Confirmação ou suspeita de gravidez;
- Indivíduos sob medicação que reduza o limiar convulsivante, sem toma concomitante de anticonvulsivante;
- Alcoolismo ou uso de drogas ilícitas.

De forma resumida, o estudo consiste na divisão dos voluntários em 2 grupos de sujeitos que serão expostos a estimulação excitatória ou a estimulação placebo. Previamente, serão aplicadas escalas subjetivas e objetivas de fadiga. Após a estimulação, estas serão novamente aplicadas.

Ao todo, a intervenção terá um total de cerca de 45 minutos.

Este estudo mereceu parecer favorável da Comissão de Ética.

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

O/a voluntário/a foi informado/a acerca dos riscos e possíveis efeitos secundários associados à técnica aplicada, que são os seguintes, de acordo com o último consensus de segurança para a EMT – Rossi et al, 2009:

- Ruído junto do ouvido durante a aplicação dos pulsos magnéticos que alguns sujeitos podem considerar desagradável
- Convulsões (raro - apenas 1 caso reportado desde 2005, num sujeito com privação de sono e estimulação com intensidade superior ao protocolado)
- Síncope (como epifenómeno, não relacionado com o efeito cerebral direto)
- Cefaleia transitória ocasional
- Desconforto local (escalpe, dentes ou pescoço) transitório
- Parestesias transitórias no hemicorpo contralateral e dependendo do local de estimulação

Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorreto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi feita, queira assinar este documento.

Assinatura de quem pede consentimento: _____

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela pessoa que acima assina. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelo/a investigador/a.

Nome: _____

Assinatura: _____ Data: ___ / ___ / _____

Anexo II – Parecer da Comissão de Ética



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. 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

Anexo III – Questionário 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 Disestesias

Palpitações Parestesias

Tonturas Alterações da visão

Cefaleias Alterações da fala

Convulsões ou outras crises epiléticas

Alterações da força

Acufenos/zumbidos/problemas auditivos

Outro(s) _____

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)? _____

Em caso de resposta afirmativa:

Qual (ais)? _____

8. Faz, atualmente, alguma medicação?

Sim Não

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

Consumo álcool?

Sim Não

Em caso afirmativo responda aos dois pontos abaixo,

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

Diariamente

Semanalmente

Ocasionalmente

O que consome/consumiu e em que quantidades: _____

Consome drogas?

Sim Não

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?

Fadiga Pós-Exames: o Efeito da Estimulação *Theta Burst* Intermitente

Sim Não

Já fez RMN-CE ou medular alguma vez?

Sim Não

Já fez EMT alguma vez?

Sim Não

Qual o seu membro dominante?

Direito

Esquerdo

Ambidextro

Anexo IV – Escala de Severidade da Fadiga - versão portuguesa

Em seguida serão apresentadas 9 afirmações sobre como a fadiga pode afetar uma pessoa. A fadiga é uma sensação de cansaço físico e perda de energia que muitas pessoas sentem de tempos em tempos. Para cada afirmação deverá dar uma nota de 1 a 7. A nota 1 significa que discorda inteiramente da afirmação e a nota 7 significa que concorda inteiramente com a afirmação. Estas afirmações referem-se unicamente às 4 últimas semanas.

Por favor, leia cada afirmação cuidadosamente e desenhe um círculo em volta do número que melhor descreva a sua resposta. Se necessitar de ajuda para marcar as respostas, peça ao entrevistador, indicando o número que melhor corresponde à sua resposta. Por favor, responda a todas as questões. Se não tiver certeza sobre qual a resposta a selecionar, escolha aquela que estiver mais próxima daquilo que descreve o que tem vindo a sentir. O entrevistador poderá explicar algumas palavras ou frases que não compreenda.

1. A minha motivação é menor quando estou fatigado.

Discordo inteiramente 1 2 3 4 5 6 7 Concordo inteiramente

2. O exercício físico provoca-me fadiga.

Discordo inteiramente 1 2 3 4 5 6 7 Concordo inteiramente

3. Eu fico fatigado facilmente.

Discordo inteiramente 1 2 3 4 5 6 7 Concordo inteiramente

4. A fadiga interfere no meu desempenho físico.

Discordo inteiramente 1 2 3 4 5 6 7 Concordo inteiramente

5. A fadiga causa-me problemas frequentes.

Discordo inteiramente 1 2 3 4 5 6 7 Concordo inteiramente

6. A minha fadiga impede um desempenho físico prolongado.

Discordo inteiramente 1 2 3 4 5 6 7 Concordo inteiramente

7. A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades.

Discordo inteiramente 1 2 3 4 5 6 7 Concordo inteiramente

8. A fadiga é um dos três sintomas mais incapacitantes que tenho.

Discordo inteiramente 1 2 3 4 5 6 7 Concordo inteiramente

9. A fadiga interfere no meu trabalho, na minha vida familiar ou na minha vida social.

Discordo inteiramente 1 2 3 4 5 6 7 Concordo inteiramente

Anexo V – Questionário de Caracterização da Época de Estudo para Exames

1. Quantas semanas durou a época de exames? _____
2. Quantos exames realizou? _____
3. Quantos dias passaram desde o seu último exame? _____
4. Durante a época de exames, em média, quantas horas dormiu por dia?
 - >8h
 - 7h a 8h
 - 6h a 5h
 - 5h a 4h
 - <4h
5. Durante a época de exames, em média, quantas bebidas estimulantes consumiu por dia?
 - a. Café _____
 - b. Chá preto ou verde _____
 - c. Bebidas energéticas _____
6. Durante a época de exames, em média, quantas horas estudou por dia? _____
7. Entre 1 (sem relevância) a 5 (extremamente relevantes), como classifica a sua preocupação relativamente às classificações obtidas?
Sem relevância 1 2 3 4 5 Extremamente relevantes
8. Faz exercício físico regularmente?
 - a. Se sim, quantos minutos por semana realizou durante a época de exames? _____
 - b. Que tipo de exercício? (Aeróbio, de força, de flexibilidade, ...)? _____
 - c. Como classifica o tipo de exercício? (Ligeiro, moderado ou vigoroso) _____