



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Estudo das respostas auditivas à estimulação magnética transcraniana do córtex temporal direito**

**Márcia Filipa Neves Cruz**

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

Orientador: Prof. Doutora Maria Assunção Vaz Patto  
Coorientador: Dr. Nuno Filipe Cardoso Pinto  
Coorientador: Prof. Doutor Jorge Gama

**Covilhã, maio de 2019**

# Dedicatória

Aos meus pais, a quem nunca conseguirei agradecer por todas as oportunidades que me deram, e sem os quais nada do meu percurso seria possível.

# Agradecimentos

Aos meus orientadores, Prof. Dra. Vaz Patto, Dr. Nuno Pinto e Prof. Dr. Jorge Gama, sem os quais este trabalho não se realizaria. Obrigada pela enorme dedicação e disponibilidade.

Aos voluntários, sem os quais não seria possível a realização do estudo.

Ao Nuno pelo amor e apoio incondicional.

Aos meus amigos e família que estão sempre presentes.

# Resumo

**Introdução:** A Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr), é uma técnica de estimulação do sistema nervoso que tem a capacidade de moldar a excitabilidade neuronal para além da ocasião em que o procedimento é executado. Devido a esta característica, esta técnica tem sido usada no tratamento de doenças psiquiátricas e neurológicas. Este estudo tem o intuito de procurar entender a resposta auditiva à estimulação magnética transcraniana no córtex temporal direito.

**Métodos:** 19 voluntários saudáveis foram avaliados com audiometria antes e após serem sujeitos a EMTr. Após análise dos resultados das audiometrias iniciais foram formados 2 grupos. No Grupo A ficaram os participantes com resultados nas audiometrias dentro da média esperada para a idade e foram comparados com os do grupo Controlo/Sham pré-existente. No Grupo B ficaram os voluntários com resultados divergentes do esperado, sendo os resultados das audiometrias pré e pós estimulação comparados entre si. Todos estes voluntários foram submetidos a estimulação Theta Burst intermitente. A audiometria avaliou o limiar de audição nas frequências de 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz e 8000Hz para perceber a resposta à estimulação.

**Resultados:** Foram encontradas diferenças significativas entre o Grupo A e Controlo/Sham nas frequências de 1000 e 4000Hz. Não foi encontrado nenhum resultado relevante no grupo B. Não foram registados efeitos secundários *major*.

**Conclusão:** Parece haver um aumento do limiar de audição após estimulação magnética transcraniana- iTBS nas frequências 1000Hz e 4000Hz em indivíduos com audição normal. O pequeno número de voluntários pode limitar a extrapolação destes achados.

## Palavras-chave

Estimulação magnética transcraniana; Theta Burst Intermitente; Efeito placebo; Audição; Audiometria.

# Abstract

Repetitive transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a nervous system stimulation technique that has the ability to shape neuronal excitability beyond the time the procedure is performed. Because of this feature, this technique has been used in the treatment of psychiatric and neurological diseases. This study aims to understand the auditory response to transcranial magnetic stimulation in the right temporal cortex.

**Methods:** 19 healthy volunteers underwent audiometry before and after transcranial magnetic stimulation. After analyzing baseline audiometry results, 2 groups were formed. In Group A were the participants with audiometry results within normal results and they were compared with those in a pre-existing control/sham group. In Group B, the volunteers had results that were different from those expected, and the results of pre and post stimulation audiometries were compared to each other. Both these volunteers were subjected to intermittent Theta Burst Stimulation. Audiometry evaluated the hearing threshold in the frequencies of 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz and 8000Hz to perceive the response to stimulation.

**Results:** We found statistically significant differences in the frequency of 1000Hz and 4000Hz after iTBS in group A, when compared with the control/sham group. No relevant results were found for group B. No major side effects were reported.

**Conclusion:** There seems to be an increase in hearing threshold after transcranial magnetic stimulation in frequencies 1000Hz and 4000Hz in individuals with normal hearing. The small number of volunteers may limit the extrapolation of these findings.

## Keywords

Transcranial magnetic stimulation; Intermittent Theta Burst stimulation; Placebo Effect; Hearing; Audiometry

# Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Abstract.....	v
Índice .....	vi
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Tabelas.....	viii
Lista de Acrónimos.....	ix
1. Introdução .....	1
2. Metodologia da Investigação.....	3
2.1 Tipo de estudo.....	3
2.2 Amostra e Procedimentos .....	3
2.3 Instrumentos .....	5
2.4 Ética .....	6
2.5 Análise Estatística .....	7
3. Resultados .....	8
3.1 Grupo A .....	8
3.2 Grupo B .....	12
3.3 Efeitos Secundários .....	13
4. Discussão .....	14
5. Conclusão .....	17
Bibliografia.....	18
Anexos .....	21
I - Pedido de colaboração .....	22
II - Questionário aos voluntários .....	23
Questionário aos voluntários.....	24
III - Consentimento Informado.....	26
IV - Registo da Audiometria.....	27
V - Protocolo da Audiometria.....	28
VI - Parecer da Comissão de Ética relativamente ao projeto inicial .....	29

# Lista de Figuras

Figura 1 - Valores médios de intensidade (dB) registrados antes e após estimulação iTBS em cada frequência avaliada .....	10
---	----

# Lista de Tabelas

Tabela 1- Análise descritiva e inferencial dos valores registados na audiometria (dB), com base nas frequências avaliadas (Hz), o tipo de estimulação e o tempo (i - pré-estimulação; f - pós-estimulação).....	9
Tabela 2 - Análise inferencial obtida através da ANOVA de medidas repetidas mista. ....	11
Tabela 3 - Diferença entre os valores médios das intensidades registados através de audiometria, pré e pós iTBS/Sham (i- pré-estimulação; f- pós-estimulação) e valores de prova obtidos pelo teste LSD. ....	12
Tabela 4 - Comparação das médias pré e pós estimulação para cada frequência com teste de Wilcoxon do Grupo B .....	13

# Lista de Acrónimos

TMS ou EMT, estimulação magnética transcraniana

rTMS ou EMTr, estimulação magnética transcraniana repetitiva

TBS, estimulação theta burst

cTBS, estimulação theta burst contínua

iTBS, estimulação theta burst intermitente

LTP, potenciação a longo prazo

LTD, depressão a longo prazo

MEPs, potenciais motores evocados

Hz, hertz

APBe, músculo abductor curto do polegar esquerdo

LMA, limiar motor ativo

LSD, least significant difference

DP, desvio-padrão

HD, hemisfério direito

HE, hemisfério esquerdo

dB, decibéis

Mins, minutos

# 1. Introdução

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma técnica de neuroestimulação e neuromodulação segura e não invasiva, que tem por base o uso de campos magnéticos suficientemente potentes para induzir alterações no funcionamento cerebral.<sup>1</sup> Para esse efeito é utilizada uma bobina que cria um campo magnético forte e relativamente focal. Quando aplicado junto do couro cabeludo, o campo magnético induz atividade elétrica com densidade e magnitude suficiente para despolarizar os neurónios cerebrais e alterar as sinapses associadas.<sup>2</sup> Quando os pulsos magnéticos são aplicados de forma repetitiva (EMTr) pode ocorrer a modulação da excitabilidade cortical, aumentando-a ou diminuindo-a, dependendo dos parâmetros de estimulação, mesmo para além da duração do curso de estimulação. Daqui advêm consequências comportamentais e com potencial terapêutico, que têm sido usadas em diferentes áreas da saúde.<sup>1</sup> É preciso reconhecer, porém, que a EMT é relativamente recente e que, embora o número de estudos sobre esta técnica esteja a crescer rapidamente, há ainda várias questões de ética e segurança, associadas ao seu uso em humanos, por resolver. A integração da EMT com outras modalidades de investigação em Neurofisiologia e Neuroimagem é, sem dúvida, uma ferramenta promissora de investigação e tratamento em neurologia e psiquiatria.<sup>3</sup>

Quanto à aplicação desta técnica, tanto para fins terapêuticos, como para fins de investigação, existem vários protocolos disponíveis. A EMT pode ser aplicada com um estímulo de cada vez, EMT de pulso-único, aplicada em pulsos agrupados ou, ainda, ministrados múltiplos estímulos em forma repetitiva. Esta última forma é conhecida com rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) ou EMT repetitiva (EMTr). A EMTr utiliza períodos de estimulação magnética em frequências elevadas (acima de 1Hz) intervaladas com curtas pausas sem estimulação ou períodos de estimulação de forma contínua (inferior a 1Hz). Uma variante destes protocolos clássicos, que é também a utilizada nesta tese, chama-se Theta burst stimulation (TBS) no qual curtos períodos de EMTr (apenas 3 pulsos) na frequência de 50Hz, são repetidos numa frequência teta (5Hz), de forma contínua (cTBS) ou intermitente (iTBS).<sup>1,4</sup> Estes protocolos têm a vantagem de conseguir efeitos cuja duração pode ser superior, utilizando um período total menor de estimulação.

Em relação ao seu efeito no sistema nervoso central, a TBS, quando aplicada ao córtex motor, tem como consequência uma alteração na excitabilidade corticospinal e corticocortical, que alguns autores afirmam refletir efeitos sinápticos semelhantes aos de potenciação ou depressão a longo prazo (LTP/LTD), processo fundamental na aprendizagem e na memória e que reflete a plasticidade e moldabilidade do cérebro humano.<sup>4,5</sup> Quando usado na forma contínua (cTBS) é capaz de reduzir potenciais motores evocados (MEPs) ao reduzir a eficácia de transmissão nas conexões sinápticas que são recrutadas na evocação de MEPs, assumindo um efeito inibitório<sup>4</sup>. Pelo contrário, se usada na forma intermitente (iTBS), sendo introduzidas pausas de 8 segundos entre cada período de estimulação, é induzido um efeito excitatório, com efeitos conhecidos

potenciadores em várias localizações corticais, funções neurofisiológicas e patologias<sup>4,6,7,8</sup>. Daqui advém o potencial quer terapêutico quer de investigação da TBS, uma vez que fornece uma alternativa viável e não invasiva de estudar o cérebro e as suas propriedades e oferece uma esperança de futuro para que esta capacidade de promover mudanças semelhantes às LTP, seja útil para recuperar a função de partes do cérebro danificadas por uma lesão aguda ou crónica.

O sistema auditivo é formado pelo órgão sensorial da audição, pelas vias auditivas do sistema nervoso e por estruturas cerebrais que recebem, analisam e interpretam as informações sonoras.<sup>7</sup> A capacidade humana de reconhecer pequenas diferenças entre sons deve-se à capacidade da cóclea para distinguir entre componentes das frequências e informar tanto sobre as tonalidades presentes como as amplitudes, traduzindo as ondas sonoras em informação para o córtex auditivo através da membrana basilar.<sup>9,10</sup> O ouvido humano é responsivo a frequências que variam entre os 20 e os 20,000Hz mas não uniformemente, sendo mais sensível a frequências entre os 1000 e os 3000Hz.<sup>11</sup> Tanto a cóclea como o córtex auditivo têm uma organização tonotópica<sup>12</sup>, na cóclea a base da membrana basilar vibra quando percebe altas frequências, enquanto que o ápice responde e vibra na presença de baixas frequências.<sup>7</sup> Esta distribuição mantém-se ao longo de todo o trajeto neuronal do sistema auditivo, apresentando-se no córtex auditivo primário como dois gradientes na zona do giro de Heschl, também num padrão de resposta a frequências altas e baixas.<sup>9,10</sup> Em relação ao processamento da informação auditiva, alguns estudos parecem indicar uma possível dominância do córtex auditivo esquerdo em relação ao direito, tanto em repouso<sup>13</sup>, como após a estimulação auditiva num<sup>14</sup> ou em ambos os ouvidos<sup>15</sup>, dependendo do tipo de estímulo aplicado.

Dada a complexidade do sistema auditivo e as múltiplas dificuldades associadas à sua disfunção - surdez neurosensorial, tinnitus, - torna-se importante não só perceber melhor a sua fisiologia como avaliar os efeitos que uma alteração electromagnética no sistema nervoso auditivo pode provocar. Assim, devido à parca informação ainda disponível nesta área e também devido às características únicas do córtex auditivo e da audição, pretende-se entender o efeito da EMTr, mais concretamente usando o protocolo iTBS (excitatório), nas respostas auditivas após a estimulação do córtex temporal direito. Este projeto insere-se num projeto já a decorrer que avalia as respostas auditivas à estimulação do córtex auditivo. O projeto atual baseia-se na estimulação do córtex auditivo direito seguindo a sequência prevista. Dado que o ruído originado pela bobine durante a estimulação pode ser elevado, e a estimulação ocorre muito próxima do ouvido ipsilateral se realizada sobre o córtex auditivo, torna-se também importante perceber qual a resposta auditiva do ouvido ipsilateral à estimulação por questões de segurança.

O objectivo deste estudo será procurar, e entender, que efeito tem a EMTr, mais especificamente a iTBS, nas respostas auditivas após a estimulação do córtex auditivo direito, avaliando, para isso o ouvido ipsilateral à estimulação.

## 2. Metodologia da Investigação

### 2.1 Tipo de estudo

Este estudo apresenta-se como um ensaio prospetivo, duplamente cego, controlado com placebo, de carácter quantitativo.

### 2.2 Amostra e Procedimentos

Este trabalho resulta de uma investigação iniciada em julho de 2011, que desde então gerou novos trabalhos, bem como envolveu novos investigadores/colaboradores.<sup>16,17</sup>

Quanto a este estudo específico, os voluntários foram contactados e recrutados ao longo do período entre outubro de 2017 e junho de 2018. O contacto inicial foi efetuado através de um email (anexo I), enviado a todos os alunos do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Ao e-mail enviado responderam com interesse na participação no estudo como voluntárias 38 pessoas, às quais foi então enviado um questionário (anexo II) para preenchimento, no qual seriam avaliadas tendo em conta critérios de inclusão e exclusão. Critérios esses abaixo listados:

Critérios para inclusão:

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

Critérios para exclusão:

- Patologia auditiva preexistente;
- Historial de convulsões ou crises epiléticas, acufenos, zumbidos ou outros problemas auditivos inespecíficos;
- Patologia cardíaca, respiratória, neurológica ou psiquiátrica anteriormente diagnosticada;
- História prévia de traumatismo cranioencefálico;
- Cirurgia neurológica anteriormente realizada;
- Terapêutica frequente com antidepressivos, neurolépticos ou outros fármacos que tenham como função a diminuição do limiar de excitabilidade celular;
- Alcoolismo ou consumo de estupefacientes ilícitos;

- Existência de próteses ou implantes metálicos, exceto da região oral;
- Confirmação ou suspeita de gravidez.

Para efeitos de identificação de cada voluntário neste estudo, cada um dos colaboradores foi registado com o seu nome completo e com um código numérico atribuído de uma forma arbitrária. O motivo para a dupla identificação prende-se com a necessidade de assegurar o anonimato em relação à informação presente nos questionários.

Dos 38 questionários preenchidos, e após cuidadosa análise pelos elementos clínicos do grupo de investigação, apenas 23 voluntários preenchiem os critérios necessários de inclusão e nenhum dos de exclusão. No entanto, por dificuldades de agenda comum entre os investigadores e os voluntários apenas foram alvo de estudo 20 voluntários. Há ainda a relatar a exclusão de outro voluntário, já após a realização do procedimento, por se perceber que tinha uma audiometria significativamente alterada de base, apesar de assintomático. Assim, no final, foram alvos de estudo apenas 19 voluntários. No entanto, após análise das audiometrias, e devido a resultados limítrofes com o esperado para a média em indivíduos saudáveis, apenas 6 voluntários foram considerados para formar o Grupo estimulado com iTBS, neste caso Grupo A, que seria comparado com o grupo controlo (Grupo Sham), oriundo de investigação prévia com protocolo base idêntico ao deste trabalho e já referido previamente<sup>16,17</sup>. Os restantes 13 indivíduos formaram o Grupo B, no qual são apenas comparados os resultados das audiometrias pré e pós estimulação entre si.

No que toca à segurança dos participantes devido ao uso de EMT para a investigação, esta foi assegurada, uma vez que foram seguidas as *guidelines* existente para o uso desta técnica em investigação, assim como também foram cumpridos todos os pressupostos éticos intrínsecos à realização deste estudo.<sup>1</sup>

A data/hora dos procedimentos foram acordados entre os investigadores e os voluntários através de contactos por telefone ou e-mail, no qual os voluntários foram convidados a expor as suas dúvidas de forma a serem esclarecidas antes do procedimento, assim como foram também fornecidas informações importantes para que o procedimento decorresse da melhor forma, como a necessidade de dormir bem na noite anterior (pelo menos 7h), a não ingestão de bebidas estimulantes nas 24h que precedem o evento e a não estimulação auditiva intensa. Aquando do dia do procedimento, os voluntários foram recebidos na Faculdade de Ciências da Saúde, e foi-lhes explicado oralmente os principais efeitos secundários passíveis de ocorrerem, nomeadamente desconforto local e/ou cefaleia fugaz (o mais frequentemente registado nos estudos de segurança); crise convulsiva (raro) e síncope (como epifenómeno). Para além disso, os voluntários foram mais uma vez informados da disponibilidade de resposta a qualquer dúvida ou questão que ainda tivesse. Ademais, foi dado a cada voluntário o consentimento informado (anexo III) fornecendo-lhes o tempo que achassem necessário para o estudar previamente à sua assinatura. Depois de lido o consentimento e aceite o procedimento, foi pedido aos colaboradores que retirassem todo e qualquer material metálico acessório na cabeça.

Já em relação ao próprio procedimento, podemos dividi-lo em 3 momentos diferentes. Primeiramente foi realizada uma audiometria do ouvido direito, sendo que os resultados foram registados pelo autor desta tese em impresso próprio (Anexo IV). Logo em seguida, os voluntários foram sujeitos a EMTr com iTBS, e após 5 mins da realização da mesma, foi efetuada nova audiometria no mesmo ouvido com novo registo dos respetivos resultados.

Foi seguido um protocolo (anexo V) elaborado a partir das guidelines da American Speech-Language-Hearing Association<sup>18</sup> e National Health and Nutrition Examination Survey<sup>12</sup> para a realização das audiometrias. Assim, e de uma forma explanatória breve, os voluntários foram colocados de costas para o investigador e para o audiómetro, com a indicação de que levantassem a mão cada vez que ouvissem um som no ouvido direito através dos auriculares.

Nesta investigação os voluntários foram submetidos a iTBS do córtex temporal direito, sendo que o grupo final é constituído por 19 voluntários. Para efeitos desta investigação, foram então comparados com um grupo de 20 participantes submetidos a estimulação placebo (Sham) já existente e aleatoriamente recolhido em investigações anteriores<sup>16,17</sup>, com protocolo base igual ao realizado neste trabalho. Tanto o investigador encarregue da audiometria como o voluntário desconheciam o tipo de estimulação aplicada.

O conjunto de voluntários que perfazem a amostra utilizada neste trabalho, caracteriza-se como um grupo de 19 estudantes, com idades que variam entre os 20 e os 29 anos; 15 desses participantes são do sexo feminino (78,9%), com idades compreendidas entre os 20 e os 29 anos, os restantes 4 participantes pertencem ao sexo masculino (21,1%), com idades entre os 21 e 27. O grupo Controle utilizado neste estudo, pré-constituído, é semelhante em relação ao género (sexo feminino constitui 75% e o masculino 25% do total) e idade (entre os 19 e os 32anos), sendo constituído por 20 estudantes voluntários. Como ambas as amostras apresentaram uma diferença muito significativa entre o número de participantes femininos e masculino, considerou-se que não faria sentido avaliar o efeito do género sobre a audiometria.

## 2.3 Instrumentos

Para que fosse avaliado o limiar de audição de cada voluntário, foi utilizado um Audiómetro MAICO Audiometer GmbH®, modelo ST 20 Klasse 4 gemäß, calibrado de 10 em 10 decibéis (dB), indo dos -10dB até aos 100dB, tendo em conta que tem capacidade para avaliar as frequências de 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz e 8000hz.

A audiometria em si, e para que fossem evitadas ao máximo interferências exteriores, como ruídos, foi realizada numa sala isolada, onde foram avaliadas todas as frequências já referenciadas.

Em relação à EMTr, foi utilizado um estimulador magnético MagVenture MagPro® G3 X100 5.0.1., com uma bobina em forma de oito e indução de corrente posterior/anterior. De forma a identificar a região que induzia a resposta motora mais enfatizada no músculo abductor curto do polegar esquerdo (APBe), a área motora primária direita foi estimulada com intensidade

supra limiar, sendo que o investigador avaliou a resposta por confirmação visual, para estudo do limiar motor de forma a identificar o Limiar Motor Activo (LMA). A área definida para estimulação do córtex auditivo foi encontrada através dos pontos anatómicos de referência do sistema internacional 10-20 (encefalografia) - tendo como ponto inicial T4, foram medidos 2,5 cm em direcção de Cz, seguindo-se a medição de 1,5 cm perpendicularmente ao plano T4-Cz.<sup>19,20</sup>

Após esse procedimento inicial, a bobina do estimulador foi colocada sobre o córtex auditivo direito tendo-se efetuado a sua estimulação. Ao longo da estimulação, a intensidade que se usou foi definida a 80% do limiar motor ativo (LMA), ou seja, 80% da intensidade mínima capaz de gerar uma resposta motora visível em, no mínimo, 5 de 10 estímulos, enquanto o voluntário mantém uma contração mínima do APBe.<sup>6</sup>

Como referido anteriormente, a TBS que adotamos neste projeto consiste em séries de conjuntos de 3 pulsos enviados a 50Hz, sendo que entre as séries ocorrem intervalos de 200ms (5Hz). Como neste caso a estimulação que pretendíamos era iTBS, os períodos de estimulação efectiva foram aplicados de forma intermitente durante 2 segundos, intervalados por 8 segundos de pausa, até se completar o envio de 600 pulsos.<sup>5</sup>

Durante a estimulação foram usados tampões para proteger o voluntário do ruído da bobine, seguindo as *guidelines* recomendadas.<sup>1</sup>

## 2.4 Ética

Em 2011, a Comissão de Ética da Faculdade de ciências da Saúde aprovou a investigação inicial da qual este projeto também faz parte: *“Estudo das respostas neuropsicológicas e neurofisiológicas cerebrais, em sujeitos normais, associadas à aplicação de campos magnéticos cerebrais”* (Anexo VI). Em 2017, foi efetuada uma adenda para que a autora desta tese pudesse fazer parte deste estudo.

As questões éticas inerentes a projetos como o que aqui tem sido descrito foram respeitadas. Aquando do contacto inicial com os voluntários, foi-lhes disponibilizada a possibilidade de colocarem qualquer dúvida que tivessem em relação ao projeto, feita uma breve descrição do mesmo no e-mail enviado. No próprio dia do procedimento, foi feita uma exposição oral sobre o processo a que iam ser sujeitos e os seus possíveis efeitos secundários, tendo-lhes sido dada a possibilidade de não participarem. Em seguida, foi apresentado o consentimento informado com o tempo conveniente à sua leitura e compreensão, para procedente assinatura. Em relação aos dados obtidos, foi assegurado o total anonimato dos mesmos tanto na recolha como no tratamento.

## 2.5 Análise Estatística

Para a análise dos dados recorreu-se ao programa IBM® SPSS Statistics® 25.0, utilizando-se uma ANOVA de medidas repetidas mista. Os pressupostos da ANOVA de medidas repetidas mista, foram averiguados com 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 os pressupostos da normalidade e homogeneidade das variâncias não estar validados para todas as frequências e grupos, a análise foi também efetuada através de uma versão não paramétrica da ANOVA de medidas repetidas (Nonparametric Longitudinal Data in Factorial Experiments, através do package “nparLD”, versão 2.1, para o programa estatístico R).<sup>21,22</sup> Contudo, como os resultados obtidos através das duas análises são compatíveis, optou-se por apresentar apenas os resultados obtidos pela versão paramétrica.

Para as comparações entre as médias das intensidades dos grupos iTBS e Sham, pré e pós-estimulação para cada frequência, recorreu-se ao teste LSD (Least Significant Difference) de Fisher.

Para a comparação pré-pós-estimulação para cada frequência do Grupo B recorreu-se ao teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas.

Foram considerados significativos os testes de hipóteses cujo valor de prova (p-value, p) não excedeu o nível de significância de 5% e marginalmente significativos entre os níveis de significância 5% e 10%.

## 3. Resultados

Como referido acima nos métodos, foram utilizados dois grupos com base na normalidade das audiometrias. Assim, o Grupo A, cujas audiometrias estavam dentro da normalidade irá ser comparado com o Grupo Controlo/Sham. Já o Grupo B, no qual se encontram os indivíduos com audiometrias diferentes do esperado serão apenas comparados entre si, tendo em conta os valores das audiometrias pré e pós estimulação.

### 3.1 Grupo A

Na tabela 1 estão registadas as médias e os desvios padrão (DP) amostrais para cada grupo, ou seja, as intensidades registadas aquando da audiometria, pré e pós estimulação, para cada frequência avaliada. Como demonstram os valores do teste de Shapiro-wilk, foi violado o pressuposto da normalidade da ANOVA de medidas repetidas mista em quase todos os grupos e frequências da audiometria. No entanto, e tendo em conta os resultados do teste de Levene, somente foi violado o pressuposto da homogeneidade das variâncias nas frequências 250Hz e 500Hz, na pré-estimulação, e 3000z, na pós-estimulação.

Tabela 1- Análise descritiva e inferencial dos valores registados na audiometria (dB), com base nas frequências avaliadas (Hz), o tipo de estimulação e o tempo (i - pré-estimulação; f - pós-estimulação).

Frequência (Hz)	Grupo	Média ± DP	Shapiro-Wilk Valor-p	Teste de Levene Valor-p	
250	iTBS	20,00 ± 0,00 <sup>i</sup>	- <sup>i</sup>	<b>0,021</b> <sup>i</sup>	0,513 <sup>f</sup>
		23,33 ± 5,16 <sup>f</sup>	0,001 <sup>f</sup>		
	Sham	18,50 ± 7,45 <sup>i</sup>	0,002 <sup>i</sup>		
		18,00 ± 7,68 <sup>f</sup>	0,005 <sup>f</sup>		
500	iTBS	20,00 ± 0,00 <sup>i</sup>	- <sup>i</sup>	<b>0,001</b> <sup>i</sup>	0,220 <sup>f</sup>
		18,33 ± 4,08 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
	Sham	12,50 ± 6,39 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>		
		12,50 ± 5,50 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
1000	iTBS	16,67 ± 5,16 <sup>i</sup>	0,001 <sup>i</sup>	0,513 <sup>i</sup>	0,220 <sup>f</sup>
		18,33 ± 4,08 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
	Sham	12,00 ± 7,67 <sup>i</sup>	0,005 <sup>i</sup>		
		12,50 ± 5,50 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
2000	iTBS	13,33 ± 5,16 <sup>i</sup>	0,001 <sup>i</sup>	0,977 <sup>i</sup>	0,218 <sup>f</sup>
		11,67 ± 7,53 <sup>f</sup>	0,212 <sup>f</sup>		
	Sham	9,00 ± 6,40 <sup>i</sup>	0,001 <sup>i</sup>		
		8,50 ± 4,89 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
3000	iTBS	10,00 ± 6,33 <sup>i</sup>	0,101 <sup>i</sup>	0,161 <sup>i</sup>	<b>0,049</b> <sup>f</sup>
		11,67 ± 4,08 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
	Sham	5,50 ± 5,10 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>		
		6,50 ± 5,87 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
4000	iTBS	6,67 ± 8,17 <sup>i</sup>	0,091 <sup>i</sup>	0,390 <sup>i</sup>	0,470 <sup>f</sup>
		11,67 ± 7,53 <sup>f</sup>	0,212 <sup>f</sup>		
	Sham	7,50 ± 6,39 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>		
		6,00 ± 5,03 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
6000	iTBS	3,33 ± 5,16 <sup>i</sup>	0,001 <sup>i</sup>	0,252 <sup>i</sup>	0,683 <sup>f</sup>
		5,00 ± 8,37 <sup>f</sup>	0,006 <sup>f</sup>		
	Sham	5,00 ± 6,88 <sup>i</sup>	<0,001 <sup>i</sup>		
		5,50 ± 6,86 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
8000	iTBS	10,00 ± 8,94 <sup>i</sup>	0,167 <sup>i</sup>	0,686 <sup>i</sup>	0,159 <sup>f</sup>
		11,67 ± 4,08 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		
	Sham	12,00 ± 11,05 <sup>i</sup>	0,002 <sup>i</sup>		
		7,50 ± 8,51 <sup>f</sup>	0,004 <sup>f</sup>		

Para facilitar a visualização dos resultados, o gráfico 1 apresenta a diferença observada entre os valores médios das intensidades avaliadas nas audiometrias que se efetuaram, antes e após a estimulação iTBS.

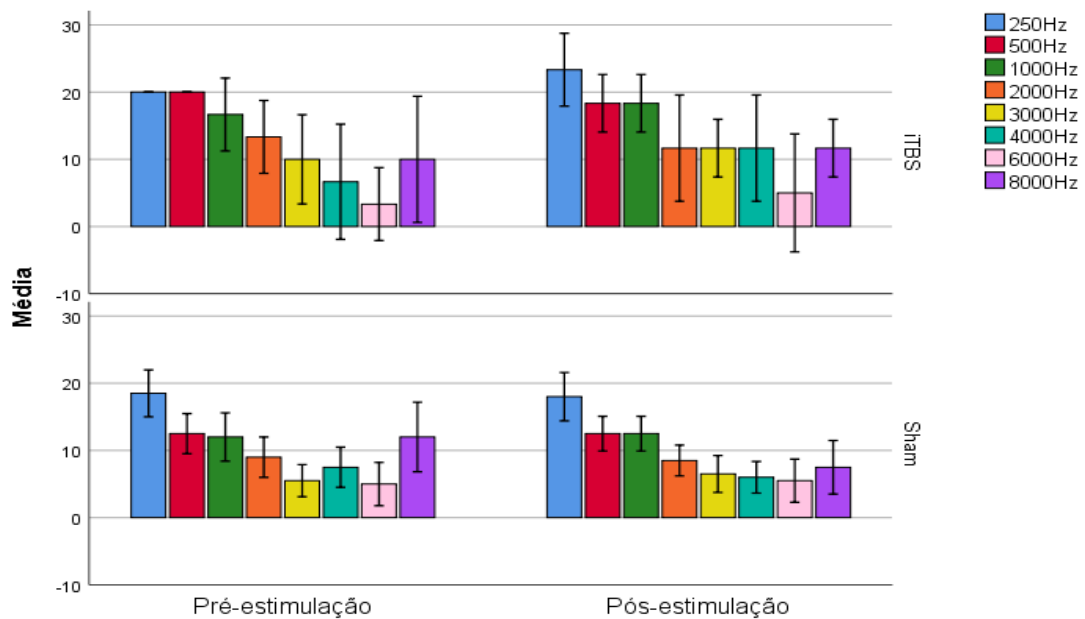


Figura 1 - Valores médios de intensidade (dB) registados antes e após estimulação iTBS em cada frequência avaliada

Ainda no gráfico (Figura 1), são também apresentados os valores pré e pós estimulação, desta feita do grupo Sham que foi usado neste trabalho para controlo dos valores registados no grupo estimulado com iTBS. Neste caso, e observando o gráfico, podemos concluir que a diferença dos valores médios de intensidade pré e pós-Sham, na maioria das frequências é quase impercetível ou, em alguns casos em contraciclo, quando comparado com o grupo iTBS, tornando-se, no entanto, mais evidente nas frequências mais elevadas (8000Hz), onde os valores médios de intensidade são bem mais inferiores após a estimulação sham ocorrer.

Na tabela 2 encontram-se registados os resultados obtidos pela ANOVA de medidas repetidas mista. Encontraram-se efeitos significativos na audiometria entre os grupos (iTBS Vs Sham) na frequência de 500Hz ( $p=0,011$ ) e marginalmente significativos para as frequências de 1000Hz ( $p=0,057$ ) e 3000Hz ( $p=0,058$ ).

No efeito Tempo (efeito da estimulação) e Interação Tempo-Grupo não foram encontrados resultados significativos. Já no que toca à interação Tempo-Grupo, ou seja, a interação entre pré-pós estimulação e tipo de estimulação, foi encontrado uma diferença significativa na frequência de 4000Hz ( $p=0,010$ ) e marginalmente significativa na frequência de 250Hz ( $p=0,063$ ).

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

Frequência (Hz)	ANOVA de medidas repetidas		
	Efeito Tempo (pré e pós estimulação) Valor-p	Efeito Grupo de estimulação Valor-p	Interação Tempo-Grupo Valor-p
250	0,163	0,277	0,063
500	0,308	<b>0,011</b>	0,308
1000	0,422	0,057	0,664
2000	0,352	0,144	0,614
3000	0,097	0,058	0,669
4000	0,147	0,373	<b>0,010</b>
6000	0,422	0,714	0,664
8000	0,486	0,781	0,137

Por fim, na tabela 3 encontram-se registados os resultados das comparações com o teste LSD entre as médias das intensidades dos grupos A e Sham, antes e após se submeterem a iTBS ou sham, e a respetiva dimensão de efeito (diferença entre as médias amostrais dos grupos A e Sham), em todas as frequências que foram testadas.

Encontrou-se **na frequência de 500Hz** uma diferença significativa entre as médias das intensidades da audiometria dos dois grupos após a estimulação ou sham ( $p=0,025$ ). Porém, antes da estimulação já existia uma diferença significativa entre as médias das intensidades da audiometria dos dois grupos ( $p=0,009$ ). Neste caso não se pode valorizar a diferença.

**Na frequência de 1000Hz** encontramos uma diferença significativa entre as médias das intensidades da audiometria dos dois grupos após a estimulação ou sham ( $p=0,025$ ), sendo que neste caso, isto só se verifica após a estimulação, registando-se um aumento do limiar de audição. O mesmo aconteceu **na frequência de 4000Hz**, uma vez que foi encontrada uma diferença significativa entre as médias das intensidades dos dois grupos após a estimulação ( $p=0,041$ ) da mesma forma.

Para as restantes frequências não são se encontraram quaisquer outras diferenças estatisticamente significativas entre as médias das intensidades da audiometria, pré ou pós estimulação ou sham (tabela 3).

Tabela 3 - Diferença entre os valores médios das intensidades registados através de audiometria, pré e pós iTBS/Sham (i- pré-estimulação; f- pós-estimulação) e valores de prova obtidos pelo teste LSD

Frequência (Hz)	Diferença entre valores médios de intensidades (Grupo A - Sham)	Teste LSD Valor-p
250 <sup>i</sup>	1,500*	0,631
250 <sup>f</sup>	5,333*	0,126
500 <sup>i</sup>	7,500*	<b>0,009</b>
500 <sup>f</sup>	5,833*	<b>0,025</b>
1000 <sup>i</sup>	4,667*	0,178
1000 <sup>f</sup>	5,833*	<b>0,025</b>
2000 <sup>i</sup>	4,333*	0,144
2000 <sup>f</sup>	3,167*	0,232
3000 <sup>i</sup>	4,500*	0,085
3000 <sup>f</sup>	5,167	<b>0,057</b>
4000 <sup>i</sup>	-0,833	0,794
4000 <sup>f</sup>	5,667	<b>0,041</b>
6000 <sup>i</sup>	-1,667	0,590
6000 <sup>f</sup>	-0,500	0,883
8000 <sup>i</sup>	-2,000	0,690
8000 <sup>f</sup>	4,167	0,262

### 3.2 Grupo B

No segundo grupo - grupo B - que apresentava resultados iniciais diferentes do esperado para a idade e ausência de sintomatologia só foram comparados os seus resultados nas audiometrias pré e pós estimulação. Assim, foi utilizado o teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas onde somente são comparadas as médias pré-pós estimulação para cada frequência.

Analisando os resultados, apenas na frequência de 500Hz foi encontrado um valor marginalmente significativo ( $p=0,083$ ), sendo que nos restantes não foram encontrados resultados relevantes.

Tabela 4 - Comparação das médias pré e pós estimulação para cada frequência com teste de Wilcoxon do Grupo B

Frequência (Hz)	Média ± DP Mediana	Teste de Wilcoxon Valor-p
250 <sup>i</sup>	29,23 ± 2,77 30	0,564
250 <sup>f</sup>	28,46 ± 3,76 30	
500 <sup>i</sup>	23,85 ± 5,06 20	0,083
500 <sup>f</sup>	21,54 ± 3,76 20	
1000 <sup>i</sup>	21,54 ± 5,55 20	0,655
1000 <sup>f</sup>	20,77 ± 4,94 20	
2000 <sup>i</sup>	14,62 ± 5,19 10	0,317
2000 <sup>f</sup>	13,08 ± 4,80 10	
3000 <sup>i</sup>	9,23 ± 2,77 10	0,180
3000 <sup>f</sup>	6,92 ± 4,80 10	
4000 <sup>i</sup>	7,69 ± 4,39 10	0,317
4000 <sup>f</sup>	6,15 ± 6,50 10	
6000 <sup>i</sup>	10,00 ± 8,17 10	0,257
6000 <sup>f</sup>	7,69 ± 7,25 10	
8000 <sup>i</sup>	11,54 ± 6,89 10	0,655
8000 <sup>f</sup>	10,77 ± 9,54 10	

### 3.3 Efeitos Secundários

Nos grupos intervencionados, A e B, três voluntários referiram sentir efeitos secundários após a estimulação, sendo que os três descreveram, de forma similar, uma dor leve na articulação têmporo-mandibular, principalmente aquando do movimento, mas que desapareceu em menos de 1h e sem recurso a analgésicos. Para além destes relatos, mais nenhum voluntário referiu outro sintoma que fosse de alguma forma relacionável com o estudo.

## 4. Discussão

Neste estudo dos efeitos de iTBS sobre o córtex auditivo direito encontramos resultados mistos em diferentes frequências do espectro auditivo no grupo A, com aumento significativo do limiar auditivo para as frequências 1000Hz e 4000Hz. Não temos a noção da duração do efeito, mas sabemos que a técnica é segura dada os escassos efeitos secundários reportados, em consonância com a literatura.

Em relação ao Grupo A, tendo em conta o que foi apresentado nos resultados, podemos inferir que:

- a) Não há um padrão constante - os limites auditivos sobem e descem provavelmente mais evidente porque o grupo é muito pequeno;
- b) Comporta-se de forma muito diferente do grupo controle em termos dos limiares auditivos, pelo menos em relação a determinadas frequências

Tendo em conta os resultados das comparações com o teste LSD entre as médias das intensidades dos grupos A e Sham, antes e após se submeterem a iTBS ou sham, e a respetiva dimensão de efeito (diferença entre as médias amostrais dos grupos A e Sham), podemos, resumidamente, afirmar que foram encontradas diferenças significativas nas frequências de 1000Hz e 4000Hz ( $p=0,025$  e  $p=0,041$ , respetivamente), algo que apenas se verifica após a estimulação, havendo um aumento efetivo do limiar de audição. Nas restantes frequências não se encontraram quaisquer outras diferenças estatisticamente significativas entre as médias das intensidades da audiometria, pré ou pós estimulação ou sham.

Quanto ao grupo B, após aplicação do teste Wilcoxon para amostras emparelhadas apenas na frequência de 500Hz foi encontrado um valor marginalmente significativo ( $p=0,083$ ).

Procurou-se perceber através deste trabalho, se, assumindo que existe uma dominância do córtex auditivo esquerdo em relação ao direito<sup>23</sup> no processamento do som, alguma alteração se registaria através da estimulação do córtex auditivo direito, avaliando para isso o ouvido ipsilateral. Essa questão deve-se à própria anatomia do córtex auditivo, pois, e apesar da dominância, todos os níveis do sistema auditivo central recebem e processam informação de vários aspetos do som tanto do lado ipsilateral, como do contralateral. No entanto, há estudos de ressonância magnética funcional que indicam que a estimulação de apenas um ouvido leva à ativação superior do córtex contralateral<sup>24</sup>. Ademais, em estudos prévios<sup>16,17</sup> foi testado o ouvido esquerdo com estimulação do córtex temporal esquerdo com iTBS e cTBS, respetivamente, sendo que no primeiro foram encontrados diminuição significativa no limiar mínimo de audição para as frequências de 500, 3000 e 6000Hz, e no segundo a inibição do córtex auditivo esquerdo não produziu qualquer alteração no limiar mínimo de audição. No

entanto, para complementar estas informações, era importante a avaliação do ouvido contralateral ao córtex estimulado para testar a comunicação intercortical e os seus efeitos. Parece não existir uma coincidência de resultados nas frequências cujo limiar auditivo diminuiu após estimulação, entre o estudo levado a cabo por Ferreira et al<sup>16</sup> e o estudo levado a cabo neste trabalho, algo importante pois ambos utilizaram iTBS para estimulação, mas em hemisférios diferentes. No entanto, é de realçar que, os grupos submetidos a estimulação, tinham dimensões muito díspares, sendo difícil tirar conclusões devido ao número pequeno do grupo utilizado neste trabalho.

De apontar que neste trabalho se levou a cabo apenas uma sessão de EMTr. Vários estudos que procuram entender a validade da EMTr enquanto ferramenta terapêutica em doenças como a esquizofrenia<sup>25</sup> ou os acufenos<sup>26</sup> usam protocolos com maior número de sessões, de 15 e 5 dias respetivamente, comparativamente com o que se realizou neste trabalho. Este também pode ser um fator diferenciador dos resultados obtidos.

Neste estudo, o objetivo basilar era determinar de que maneira a iTBS no córtex auditivo direito, em sujeitos saudáveis e sem patologia auditiva, influenciaria o limiar mínimo de audição. Para esse efeito, era necessário que as audiometrias e iTBS a que os voluntários se sujeitaram se realizassem em situações em tudo semelhantes. Assim, em todos os voluntários foi utilizado o mesmo audiómetro, a mesma sala para realização da audiometria e idêntico protocolo iTBS, com os mesmos executantes quer na audiometria quer na iTBS, bem como o mesmo protocolo e contexto foi usado na submissão de todos os voluntários à iTBS. Ademais, para tornar o estudo mais credível, este foi executado como um estudo randomizado duplamente cego, uma vez que apenas o investigador responsável pela TBS sabia que tipo de estimulação estava a ser utilizada em cada voluntário.

Tendo em conta os resultados encontrados nas audiometrias, o que levou à divisão dos voluntários em dois grupos, duas hipóteses foram colocadas: a primeira de que entre a realização dos testes no grupo Sham e, posteriormente, dos teste do grupo iTBS, o aparelho usado para realização das audiometrias se tenha descalibrado, uma vez que o grupo iTBS tem, consistentemente, limiares mínimos de audição superiores aos do grupo Sham, A segunda é que as condições técnicas na altura de alguns registos, como por exemplo excesso de ruído próximo da sala de realização das audiometrias, possam ter interferido com as condições ideais de base.

Outra questão que deve ser colocada é a necessidade da utilização de um audiómetro com maior capacidade de definição do limiar mínimo de audição, ou seja, com um intervalo menor entre intensidades, sugerindo-se um intervalo mínimo de 5dB ao invés dos 10dB do audiómetro utilizado.<sup>27,28</sup> A sala onde foi realizada a audiometria poderia ser alvo de melhorias, pois embora relativamente isolada e sem grande influências registadas de barulhos vindos do exterior, o ideal seria que a audiometria fosse realizada numa cabine isolada acusticamente. Ainda, para que o estudo fosse mais robusto, a amostra, poderia ter um número de participantes mais

elevado. Outro fator ainda, que pode influenciar o estudo e as suas conclusões é o facto de este não ter um número equitativo de homens e mulheres, tendo em conta que o sexo pode ser um fator diferenciador na avaliação da audição.<sup>29</sup>

Ainda que já exista uma robusta gama de estudos dos efeitos da EMTr em indivíduos com patologia clínica, o mesmo não pode ser dito em relação a estudos que se debrucem sobre indivíduos saudáveis. Assim, mais investigação nesta área será um ponto de partida interessante para se potencializar o uso desta técnica, dado que os nossos dados suportam a sua segurança.

## 5. Conclusão

Neste estudo propusemo-nos encontrar a resposta à questão de quais serão os efeitos na resposta auditiva da estimulação magnética transcraniana do córtex temporal direito em indivíduos saudáveis, sendo que a resposta a essa questão, segundo os resultados obtidos, é de que ocorreu uma modificação do limiar de audição após estimulação, apenas nas frequências de 1000Hz e 4000Hz no Grupo A. No entanto, tendo em conta as limitações inerentes a um estudo de pequena dimensão, será difícil extrapolar estes resultados para a população geral. Assim, mais estudos nesta área são necessários para elucidar a verdadeira utilidade da utilização desta técnica em indivíduos saudáveis, o que, por sua vez, abrirá portas a um aumento de áreas em que possa ser utilizada, quiçá como ferramenta terapêutica.

# Bibliografia

1. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., Avanzini, G., Bestmann, S., ... Ziemann, U. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008-2039. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
2. Sliwinska, M. W., Vitello, S., Devlin, J. T. Transcranial Magnetic Stimulation for Investigating Causal Brain-behavioral Relationships and their Time Course. *J. Vis. Exp.* (89), e51735, doi:10.3791/51735 (2014).
3. Conforto, Adriana B., Marie, Suely K.N., Cohen, Leonardo G., & Scaff, Milberto. (2003). Estimulação magnética transcraniana. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 61(1), 146-152. <https://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2003000100032>
4. Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201-206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
5. Millen, S. J., Haughton, V. M., & Yetkin, Z. (1995). Functional magnetic resonance imaging of the central auditory pathway following speech and pure-tone stimuli. *Laryngoscope*. <http://doi.org/10.1288/00005537-199512000-00008>
6. Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Profice, P., Oliviero, A., Mazzone, P., ... Rothwell, J. C. (2008). The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *Journal of Physiology*, 586(16), 3871-3879. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.152736>
7. Turriziani, P., Smirni, D., Zappalà, G., Mangano, G. R., Oliveri, M., & Cipolotti, L. (2012). Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild Cognitive Impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex. *Frontiers in human neuroscience*, 6, 62. doi:10.3389/fnhum.2012.00062
8. Hao, Z., Wang, D., Zeng, Y., Liu, M. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 5. Art. No.: CD008862. DOI: 10.1002/14651858.CD008862.pub2.
9. Viagem Ao Mundo Da Audição. (2016). *Córtex Auditivo: Organização*. Disponível em: <http://www.cochlea.eu/po/cerebro-auditivo/talamocortex/cortex-auditivo-organizacao>

10. Guyton AC, Hall JE, Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
11. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000
12. Brewer, A. C., Endly, D. C., Henley, J., Amir, M., Sampson, B. P., Moreau, J. F., Rey-Martinez, J. (2015). Development and evaluation of an audiology app for iPhone/iPad mobile devices. *Acta Oto-Laryngologica*, 135(11), 1119-1127. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1063786>
13. Gardumi, A., Ivanov, D., Havlicek, M., Formisano, E., & Uludağ, K. (2016). Tonotopic maps in human auditory cortex using arterial spin labeling. *Human brain mapping*, 38(3), 1140-1154.
14. Millen, S. J., Haughton, V. M., & Yetkin, Z. (1995). Functional magnetic resonance imaging of the central auditory pathway following speech and pure-tone stimuli. *Laryngoscope*. <https://doi.org/10.1288/00005537-199512000-00008>
15. Bernal, B., Altman, N. R., & Medina, L. S. (2004). Dissecting nonverbal auditory cortex asymmetry: An fMRI study. *International Journal of Neuroscience*, 114(5), 661-680. <https://doi.org/10.1080/00207450490430525>
16. 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. Disponível em: Faculdade de Ciências da Saúde Thesis
17. Oliveira I, Patto M, Pinto N, Gama J. Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva inibitória no limiar auditivo [Tese de Mestrado]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2017. Disponível em: Faculdade de Ciências da Saúde Thesis
18. THRESHOLDS, P.-T. (1978). Guidelines for manual pure-tone threshold audiometry. *Asha*, 20(4), 297-301. <https://doi.org/2005-00014>
19. Langguth B, Zowe M, Landgrebe M, Sand P, Kleinjung T, Binder H, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: A new coil positioning method and first results. *Brain Topogr* 2006;18:241-7. doi:10.1007/s10548-006-0002-1.
20. Schecklmann M, Volberg G, Frank G, Hadersdorfer J, Steffens T, Weisz N, et al. Paired associative stimulation of the auditory system: A proof-of-principle study. *PLoS One* 2011;6:1-8. doi:10.1371/journal.pone.0027088.

21. Huck, S. W., & McLean, R. A. (1975). Using a repeated measures ANOVA to analyze the data from a pretest-posttest design: A potentially confusing task. *Psychological Bulletin*, 82(4), 511-518.
22. Noguchi K, Gel YR, Brunner E, Konietschke 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
23. Resende Pereira, J., Reis, A. M., & Magalhães, Z. (2003). Neuroanatomia funcional: Anatomia das áreas activáveis nos usuais paradigmas em ressonância magnética funcional. *Acta Medica Portuguesa*, 16(3), 107-116.
24. 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
25. Chen, X., Ji, G. J., Zhu, C., Bai, X., Wang, L., He, K., ... Wang, K. (2018). Neural Correlates of Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia and the Therapeutic Response to Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation. *Schizophrenia bulletin*, 45(2), 474-483. doi:10.1093/schbul/sby054
26. Schecklmann, M., Giani, A., Tupak, S., Langguth, B., Raab, V., Polak, T., ... Fallgatter, A. J. (2016). Neuronavigated left temporal continuous theta burst stimulation in chronic tinnitus. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 34(2), 165-175. <https://doi.org/10.3233/RNN-150518>
27. 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
28. 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
29. Ruytjens, L., Georgiadis, J. R., Holstege, G., Wit, H. P., Albers, F. W., & Willemsen, A. T. (2007). Functional sex differences in human primary auditory cortex. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 34(12), 2073-2081. doi:10.1007/s00259-007-0517-z

# Anexos

## **I - Pedido de colaboração**

Boa Tarde,

O meu nome é Márcia Cruz, sou aluna do 5º 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 Pato, em data a combinar.

Peço a todos os que estiverem interessados em participar que me contactem através do meu e-mail, [a32180@fcsaude.ubi.pt](mailto:a32180@fcsaude.ubi.pt).

Desde já vos agradeço pela atenção e tempo dispensado.

Cumprimentos da vossa colega,

Márcia Cruz

## II - Questionário aos voluntários

A informação cedida neste documento é para uso exclusivo do projecto, 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.

Nome:

---

Data de Nascimento:

---

Número BI / Cartão de Cidadão:

---

## Questionário aos voluntários

Sexo: Feminino    Masculino   

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

Profissão:   

Escolaridade: \_\_\_\_\_

Já alguma vez lhe foi diagnosticado algum tipo de doença? Sim        Não   

Alguma vez sofreu de algum destes sintomas (preencha em caso afirmativo)?

- Síncopes
- Palpitações
- Tonturas
- Alterações da fala
- Convulsões ou outras crises epiléticas
- Acufenos / Zumbidos / Problemas Auditivos
- Disestesias
- Parestesias
- Alterações da visão
- Cefaleias
- Alterações 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

Qual o diagnóstico final? (Responder em caso de resposta afirmativa na pergunta anterior)

\_\_\_\_\_

Sofre de alguma patologia cardíaca?     Sim     Não

Em caso de resposta afirmativa, qual?

\_\_\_\_\_

Sofre de alguma patologia respiratória?     Sim     Não

Em caso de resposta afirmativa, qual?

\_\_\_\_\_

Sofre de alguma patologia neurológica / psiquiátrica?     Sim     Não

Em caso de resposta afirmativa, qual?

\_\_\_\_\_

Já teve algum episódio de traumatismo craniano?     Sim     Não

Se sim:

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

Em que circunstâncias? \_\_\_\_\_

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

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

Continua a ser acompanhado(a) por algum médico?  Sim  Não

Já alguma vez foi submetido a alguma cirurgia?  Sim  Não

Se sim:

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

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

\_\_\_\_\_

Faz, atualmente, alguma medicação?  Sim  Não

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

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

- >8h
- 8 a 7h
- 6 a 5h
- 5 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?  Sim  Não

Em caso afirmativo responda aos dois pontos abaixo:

- 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, pace-maker 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? Está grávida ou tem possibilidade de estar grávida?  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

Já fez RMN-CE ou medular alguma vez?  Sim  Não

Já fez ETM alguma vez?  Sim  Não

Obrigada pela colaboração!

Atenciosamente,

Márcia Cruz

### III - Consentimento Informado

**Márcia Cruz**, estudante de 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 "Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva e a deteção do Som: efeitos na amplitude e frequência detetadas", 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 projecto usamos pequenos campos magnéticos cerebrais de curta duração de acção para estimular o córtex auditivo e produzir melhoria da acuidade auditiva. O teste é indolor e provoca efeitos mínimos rapidamente reversíveis e 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 das palavras, solicitou ao investigador que lhe fosse explicado, tendo este explicado todas as dúvidas;
- O Sr. (a) recebeu uma cópia desta informação, para a manter consigo.

\_\_\_\_\_  
Nome do Doente (Legível)

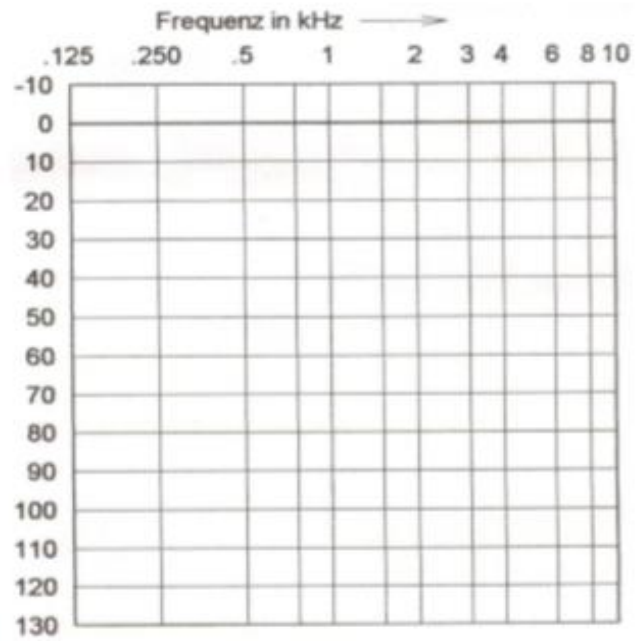
\_\_\_\_\_  
(Assinatura do Doente ou Representante Legal)

\_\_\_\_\_  
(Data)

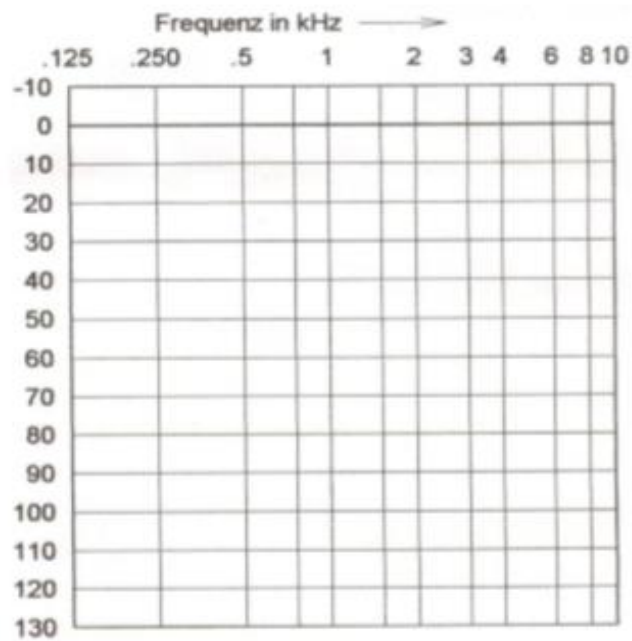
## IV - Registo da Audiometria

Voluntário:

Pré-estimulação (i)



Pós-estimulação (p)



Legenda:  
Crescente (Verde)  
Decrescente (Azul)

## V - Protocolo da Audiometria

- 1 - Começar por lavar as mãos;
- 2 - Testar o material/audiómetro;
- 3 - Explicar todo o procedimento ao voluntário e esclarecer as possíveis dúvidas;
- 4 - Assinar o Consentimento informado;
- 5 - Pedir ao voluntário para retirar todos os acessórios (incluindo óculos, brincos, chapéus/gorros, telemóveis nos bolsos, pastilha elástica, cartões magnéticos, etc);
- 6 - Avaliação apenas do Ouvido Direito - escolher opção no audiómetro;
- 7 - Sentar o voluntário de costas para o investigador, de forma a minimizar as interferências;
- 8 - Colocar os auscultadores no voluntário e testar a sua audição, a 1000 Hz de frequência e 50dB de Intensidade;
- 9 - Será feita uma avaliação crescente, em termos de intensidade, de forma a determinar o seu limiar de audição, iniciando a mesma a 1000 Hz de frequência;
- 10 - Serão emitidos dois estímulos (Som) por cada intensidade, com a duração de 2seg e com um intervalo de 2seg entre cada um deles;
- 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-se-á a Estimulação Magnética Transcraniana;
- 15 - Cinco minutos após a Estimulação Magnética Transcraniana, repetir-se-à todo o procedimento.

## 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

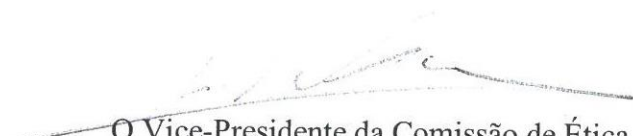
**Tema Projecto/Proponente:** *“Estudo das respostas neuropsicológicas e neurofisiológicas cerebrais, em sujeitos normais, associadas à aplicação de campos magnéticos cerebrais”* – Prof.<sup>a</sup>. Doutora Maria Assunção Vaz Patto

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