



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - UFPI

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA - PPGBIOTEC

FRANCISCO ELEZIER XAVIER MAGALHÃES

**TREINAMENTO COM PERCEPÇÃO DO TEMPO EM PORTADORES DA DOENÇA  
DE PARKINSON ALTERA O COMPORTAMENTO CORTICAL E MELHORA O  
GESTO MOTOR**

PARNAÍBA - PI

2016

FRANCISCO ELEZIER XAVIER MAGALHÃES

**TREINAMENTO COM PERCEPÇÃO DO TEMPO EM PORTADORES DA DOENÇA  
DE PARKINSON ALTERA O COMPORTAMENTO CORTICAL E MELHORA O  
GESTO MOTOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBiotec) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia, sob orientação do Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira

PARNAÍBA - PI

2016

FICHA CATALOGRÁFICA  
Universidade Federal do Piauí  
Biblioteca Setorial Prof. Cândido Athayde – Campus Parnaíba  
Serviço de Processamento Técnico

M188t Magalhães, Francisco Elezzer Xavier.

Treinamento com percepção do tempo em portadores da doença de parkinson altera o comportamento cortical e melhora o gesto motor [manuscrito] / Francisco Elezzer Xavier Magalhães. – 2016.

65 f. : il. color.

Impresso por computador (printout).

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Piauí, 2016.

Orientação: Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira.

1. Doença de Parkinson. 2. Reabilitação. 3. Eletroencefalografia. 4. Mal de Parkinson. I. Título.

CDD: 616.833

FRANCISCO ELEZIER XAVIER MAGALHÃES

**TREINAMENTO COM PERCEÇÃO DO TEMPO EM PORTADORES DA DOENÇA  
DE PARKINSON ALTERA O COMPORTAMENTO CORTICAL E MELHORA O  
GESTO MOTOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBiotec) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia, sob orientação do Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira

APROVADA EM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA



---

Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira  
Universidade Federal do Piauí – *Campus* Ministro Reis Velloso  
(Presidente)



Victor Hugo do Vale Bastos  
Fisioterapia - UFPI  
Professor Adjunto  
CREFITO 6-26538/SIAPE 1761994

---

Prof. Dr. Victor Hugo do Vale Bastos  
Universidade Federal do Piauí – *Campus* Ministro Reis Velloso  
(Membro)



---

Prof. Dr. Fernando Lopes e Silva Júnior  
Universidade Federal do Piauí – *Campus* Ministro Reis Velloso  
(Membro)

## ABSTRACT

Interpretation of the time interval continuously participates in the daily activity. Fundamentally, interprets the time interval, the Central Nervous System (CNS) to be prepared in order to have proper decision making related to the estimated time or perceived. However, individuals suffering impairment of the CNS is the interpretation of the committed time interval and this can lead to unwanted motor responses. In particular, patients with Parkinson's disease, in addition to the sensory and motor impairments, also improperly interpret the time interval. In this case, the clinical presentations of the disease have been extensively studied, however, it is not yet known if the use of tasks time interval can modify cortical activity in order to improve the interpretation of the time interval and the sensory and motor impairment. In this context, the aim of this study was to analyze the cortical sensory and motor modifications having an estimated task time interval as training. For this proposition, we selected 5 participants with Parkinson's disease who responded before and after the visits, the Unified Scale of Parkinson's Disease Assessment. Then participants underwent an estimated time task with four time intervals (1, 4, 7, and 9s). This procedure was performed only to capture the EEG signal in three alternate days with follow up of 7 and 15 days. After 30 days, participants returned to the laboratory and underwent the same procedure with the addition of the estimated training time for 1 hour. The mistakes they made in the task and the changes in activity in the dorsolateral prefrontal cortex and motor in both hemispheres were analyzed. The results for the error on the task at intervals of 1 and 7 seconds were statistically significant ( $p < 0.05$ ) where participants provided with training, missed unless the condition without training. In electrophysiological analysis there was a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) between visits 1, 2 and 3 and the follow up of 7 and 15 days. Parkinson's disease carriers also showed an improvement in symptoms and motor function. The conclusion is that time perception is a non-invasive alternative treatment in individuals with Parkinson's.

**Keywords:** Time Perception, rehabilitation, electroencephalography, Parkinson's disease.

## RESUMO

A interpretação do intervalo de tempo participa continuamente nas atividades diárias. Fundamentalmente, ao interpretar o intervalo de tempo, o Sistema Nervoso Central (SNC) prepara-se para que tenhamos a tomada de decisão adequada relacionada com o tempo estimado ou percebido. Entretanto, indivíduos que sofrem comprometimento no SNC têm a interpretação do intervalo de tempo comprometida e isso, pode levar a respostas motoras indesejáveis. Em especial, pacientes com Doença de Parkinson, além dos comprometimentos sensitivos e motores, também interpretam inadequadamente o intervalo de tempo. Neste caso, as apresentações clínicas da doença têm sido amplamente estudadas, entretanto, ainda não é sabido se a utilização de tarefas com intervalo de tempo pode modificar a atividade cortical de modo a melhorar a interpretação do intervalo de tempo e o comprometimento sensitivo e motor. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi analisar as modificações corticais, sensitivas e motoras tendo, uma tarefa de estimativa do intervalo de tempo como treinamento. Para esta proposição, foram selecionados 5 participantes com Doença de Parkinson que responderam, antes e após as visitas, a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson. Em seguida os participantes realizaram uma tarefa de estimativa de tempo com quatro intervalos de tempo (1, 4, 7 e 9s). Este procedimento foi realizado somente para captação do sinal do eletroencefalógrafo em três dias alternados com *follow up* de 7 e 15 dias. Após 30 dias, os participantes retornaram ao laboratório e realizaram o mesmo procedimento com a inclusão do treinamento com estimativa do tempo por 1 hora. Foram analisados os erros que eles cometeram na tarefa e as modificações na atividade no córtex pré-frontal dorsolateral e motor em ambos os hemisférios. Os resultados para o erro na tarefa nos intervalos de 1 e 7 segundos foram estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ) onde, os participantes na condição com treinamento, erraram menos que a condição sem treinamento. Na análise eletrofisiológica houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre as visitas 1, 2 e 3 e o *follow up* de 7 e 15 dias. Os portadores de doença de Parkinson também apresentaram melhora nos sintomas e na motricidade. Conclui-se que a percepção temporal é uma alternativa de tratamento não invasiva em indivíduos portadores de Parkinson.

**Palavras-chave:** Percepção do tempo, reabilitação, eletroencefalografia, Doença de Parkinson.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Circuito composto por áreas corticais e subcorticais (Circuito corticoestriatal).	20
<b>Figura 2</b> – Tarefa de estimativa do tempo.	24
<b>Figura 3</b> – Diagrama do procedimento experimental.	25
<b>Figura 4</b> – Desempenho dos participantes nas tarefas de estimativa do tempo na CST e CCT em 1 segundo.	30
<b>Figura 5</b> – Desempenho dos participantes nas tarefas de estimativa do tempo na CST e CCT em 7 segundos.	30
<b>Figura 6</b> – Comportamento da banda alfa no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo na CST e CCT.	33
<b>Figura 7</b> – Comportamento da banda alfa no córtex pré-frontal dorsolateral direito na CST e CCT.	34
<b>Figura 8</b> – Comportamento da banda alfa no córtex motor primário esquerdo na CST e CCT.	36
<b>Figura 9</b> – Comportamento da banda alfa no córtex motor primário direito na CST e CCT.	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMP – Área motora primária  
AMS – Área motora suplementar  
CP – Córtex Parietal  
CPF - Córtex Pré-Frontal  
CPF DL - Córtex Pré-Frontal Dorsolateral  
DA - Dopamina  
DP - Doença de Parkinson  
DPE - Densidade de Potência Espectral  
EA - Erro Absoluto  
EEGq - Eletroencefalografia quantitativa  
ET – Estimativa do tempo  
GPE – Globo pálido externo  
GPI – Globo pálido interno  
 $\eta^2_p$  - Eta parcial ao quadrado  
NAC – Núcleo accumbente  
NST – Núcleo subtalâmico  
PT – Percepção do tempo  
SNC - Sistema Nervoso Central  
SNr – Substância negra pars reticulata



## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>09</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>09</b>
1.1. Justificativa.....	10
1.2. Objetivos.....	10
1.2.1. Objetivo geral.....	10
1.2.1. Objetivos específicos.....	10
1.3. Hipótese.....	11
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>12</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>12</b>
2.1. Percepção do tempo.....	12
2.2. Neurofisiologia da percepção do tempo.....	13
2.3. Modelos de percepção do tempo.....	15
2.4. Os núcleos da base na doença de Parkinson.....	17
2.5. A percepção do tempo na doença de Parkinson.....	20
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>23</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>23</b>
3.1. Procedimento experimental.....	24
3.2. Registro do parâmetro comportamental.....	25
3.3. Análise da estimativa do tempo e EEG.....	25
3.4. Processamento dos dados.....	26
3.5. Eletrodos de interesse para o estudo.....	27
3.6. Potência absoluta do EEG.....	27
3.7. Análise estatística.....	27
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>29</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
4.1. Resultados comportamentais.....	29
4.1.1. Erro absoluto.....	29
4.1.2. Comportamento motor e sintomas parkinsonianos.....	31
4.2. Resultados eletrofisiológicos.....	31
<b>CAPÍTULO V.....</b>	<b>37</b>
<b>5. DISCUSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>CAPÍTULO VI.....</b>	<b>43</b>
<b>6. DISCUSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>44</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>55</b>

---

## 1. Introdução

O tempo é integrante fundamental na percepção da realidade frente à diferentes estímulos (ambientais e sociais) (YIN, 2014) processadas pelo Sistema Nervoso Central (SNC) (TEIXEIRA *et al.*, 2013) onde, o sincronismo para perceber o tempo, é dependente do número de eventos detectados em um determinado intervalo de tempo (BUHUSI e MECK, 2009). Exemplificando, quando um amigo lhe questiona o tempo que você levou para chegar em casa, a resposta está pautada nos mecanismos de interpretação do intervalo de tempo no SNC (HAJ *et al.*, 2014) sob influências ambientais e internas (atenção, memória e afinidade com o percurso) durante o deslocamento. Isto demonstra que as entradas sensoriais estão relacionadas com a percepção do tempo (PT) para a que, a interpretação do SNC, esteja mais próxima do tempo real do que o tempo subjetivo (GUPTA, 2014).

Embora a PT deturpada não seja considerada uma doença, ela é acometida em distúrbios do SNC (COULL *et al.*, 2011; ALLMAN e MECK, 2012). Em especial, pacientes com Doença de Parkinson (DP) apresentam alteração na PT no intervalo de segundos (MALAPANI *et al.*, 2002) com envolvimento dos córtices pré-frontal (CPF) e parietal (CP) (KOCH *et al.*, 2009a). Benoit *et al.* (2014), verificaram que parkinsonianos que treinaram a marcha utilizando uma tarefa de sincronismo com sinais auditivos rítmicos com música ou metrônomo, obtiveram melhora no comprimento da passada. Esses fatos têm chamado a atenção de pesquisadores a fim de entender os mecanismos da PT. Entretanto, a PT ainda não foi utilizada como uma ferramenta para reabilitar os pacientes com DP nos âmbitos cognitivo e motor. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi analisar as modificações corticais, sensitivas e motoras com a utilização de uma tarefa de estimativa do tempo em indivíduos portadores da DP.

## **1.1. Justificativa**

O estudo se justifica em função do aprimoramento de pesquisas relacionadas a novas estratégias de intervenção não medicamentosa para indivíduos com DP. Desse modo, o estudo poderá fornecer uma ferramenta de intervenção não invasiva e não medicamentosa em pacientes com Parkinson e conseqüentemente, favorecer a resposta motora e cognitiva destes pacientes.

## **1.2. Objetivos**

### *1.2.1 Objetivo geral*

Avaliar as modificações corticais nas oscilações da banda alfa quando participantes com DP realizam tarefas de PT.

### *1.2.2 Objetivos específicos*

Comparar a atividade cortical por meio da potência absoluta das oscilações da banda alfa em tarefas de ET.

Verificar se há relação entre o treinamento de ET e melhora no desempenho motor do paciente com Parkinson.

Analisar o erro absoluto (EA) e a estimativa do tempo (ET) destes participantes.

Analisar as possíveis modificações nas respostas motoras dos participantes com DP quando utilizado treinamento da PT.

Verificar se há relação entre treinamento de tarefas de ET e a melhora no desempenho motor.

### **1.3. Hipótese**

**H1:** O treinamento da tarefa de estimativa do tempo repercute positivamente no desempenho motor, no EA na tarefa de estimativa do tempo e atividade cortical.

**H0:** O treinamento da tarefa de estimativa do tempo não repercute positivamente no desempenho motor, no EA na tarefa de estimativa do tempo e atividade cortical.

---

## 2. Referencial teórico

### 2.1. *Percepção do tempo*

O intervalo de tempo tem importante participação em nossas experiências cotidianas (ALLMAN e MECK, 2012), pois está envolvido nos processos cognitivos e motores (KAGERER *et al.*, 2002; KOCH *et al.*, 2008; BLOCK e GRUBER, 2014). Exemplificando, quando o SNC recebe a informação de duração estimada de chegada a um destino, diversas regiões cerebrais são ativadas afim de estimar o tempo necessário para realização da tarefa pretendida (EAGLEMAN *et al.*, 2005; MATTHEWS e MECK, 2014). Isto ocorre nas tarefas que exigem respostas de segundos, minutos, horas, dias e anos (JONES *et al.*, 2008). Para isso, diferentes escalas de tempo evocam atividades neurais em regiões específicas do SNC. Em especial, na gama de milissegundos ocorre maior atividade no cerebelo com relação ao controle motor e fala (BURR e MORRONE, 2006), enquanto nos intervalos de segundos a minutos, há efetiva participação dos núcleos da base (NB) e circuitos fronto-estriatais que são direcionados para a tomada de decisão (GUPTA, 2014). As relações destas regiões do SNC com a interpretação dos intervalos de tempo seguem a teoria dos relógios internos, os quais são percebidos de acordo com o contexto da tarefa (BUHUSI e MECK, 2009; COULL, CHENG e MECK, 2011).

Dentro da multifacetada e complexa análise do SNC nas atividades do dia-a-dia relacionada com a decodificação do intervalo de tempo (TEIXEIRA *et al.*, 2013), tem sido observado que intervalos de milissegundos são processados pelo SNC automaticamente devido não necessitar da demanda cognitiva (KOCH *et al.*, 2009), enquanto o processamento de intervalos de suprassegundos necessitam funções executivas, como memória e atenção (LEWIS e MIALL, 2006). Particularmente, os intervalos de suprassegundos tem a participação do

circuito tálamo-córtico-estriatal e córtices pré-frontal dorsolateral (CPFDL) e parietal, cerebelo, área motora suplementar e NB (MATTEL e MECK, 2004; COULL *et al.*, 2004; LEWIS e MIALL, 2006) além da insula e cíngulo anterior (PASTOR *et al.*, 2004; BUETI; WALSH, 2009; COULL; CHENG; MECK, 2011; TEKI *et al.*, 2011).

Estudos de neuroimagem demonstraram que o circuito frontoparietal integra as modalidades sensoriais, afim de representar com precisão o intervalo de tempo (LEWIS e MIALL, 2006; ALLMAN e MECK, 2012). Esta atividade ocorre com o objetivo da memória de trabalho julgar se o intervalo de tempo deverá ser armazenado na memória de longo (PICTON *et al.*, 2006; VALLESI *et al.*, 2007). Cook e Pack (2012), observaram que macacos diante de tarefas de produção de tempo ativam a região intraparietal lateral, pois além das funções comportamentais em produzir os intervalos de tempo, esta área desempenha importante papel na atenção relacionada com a demanda da tarefa, em especial, na escala de milissegundos a segundos. Berry *et al.* (2014), avaliaram uma tarefa de PT com modalidades sensoriais envolvendo estímulos auditivos e visuais. Os autores evidenciaram que estímulos auditivos capturam a atenção de forma instantânea, enquanto os estímulos visuais evocam uma maior carga cognitiva para a decodificação temporal. Dessa forma, estímulos auditivos parecem bloquear o “interruptor” mais rápido, e acumular mais pulsos do que os estímulos visuais; predispondo a superestimativa do tempo (PENNEY, GIBBON, MECK, 2000). Em outro estudo com pacientes com lesão no CPF direito, foi observado uma subestimação do intervalo de tempo na gama de segundos (MATTHEWS e MECK, 2014).

## *2.2. Neurofisiologia da percepção do tempo*

A PT é a capacidade de perceber, interpretar e analisar a duração de um evento nos intervalos de segundos, minutos e anos (GRONDIN, 2010; ALLMAN e MECK, 2012). Estudos apontam que frente as diversas escalas de tempo, as áreas corticais para amplitude de tempo

solicitado são ativadas para decifrar o padrão de tempo sincronizando (MECK, 2005; LEWIS e MIAL, 2003; BUHUSI e MECK, 2005). Logo, a decodificação da passagem do tempo não acontece por conexões neurais específicas, mas por distintas populações de neurônios com suas especificidades morfofuncionais e neuroquímicas (EAGLEMAN, 2008).

A codificação da PT pelo SNC é muito complexa e pouco compreendida. Existem diversas hipóteses na tentativa de elucidar a função cerebral, no entanto duas se destacam. A primeira está relacionada com o “relógio interno” na PT (IVRY e SCHLERF, 2008; BUHUSI e MECK, 2009; BARTHOLOMEW, MECK e CIRULLI, 2015). Ela determina que há um único “relógio interno” dividido em três fases para desempenhar a função temporizadora, onde a fase do relógio é composta por um marcapasso responsável pela produção de impulsos contínuos, que passarão por um “interruptor” acionado pela atenção para alcançar o acumulador. Assim, na fase de memória os pulsos são acumulados na memória de trabalho e de referência para a próxima fase denominada, fase de decisão. Na fase de decisão, um comparador confronta a quantidade de pulsos acumulados nas memórias de trabalho e referência com padrões temporais anteriormente vivenciados (TEIXEIRA *et al.*, 2013). Na segunda hipótese, é defendida a ideia de vários relógios internos funcionando de forma vinculada para a correta e precisa PT, ainda que, esses processos de codificação dos intervalos do tempo sejam modificados por diferentes mecanismos intrínsecos e extrínsecos. Ainda assim, diferentes contextos ativam seletivamente distintos relógios internos para temporização (VAN RIJN, GU e MECK, 2014) o que demanda, a participação de diferentes regiões do SNC para o processamento do intervalo de tempo (LUCAS *et al.*, 2013). Neste contexto, a PT é deturpada por fatores neuroquímicos e por doenças que ocasionam um julgamento da passagem do tempo imprecisa. Um exemplo, é na DP onde ocorre subestimação do tempo por conta da depleção da dopamina (DA) que é apontada como moduladora da PT (JAHANSHAHI *et al.*, 2010).

Além da DA, outros neurotransmissores e drogas modificam a PT, dentre eles, a serotonina, as anfetaminas, metafetaminas e haloperidol (MECK, 1996). Em especial, fármacos agonistas dopaminérgicos aceleram o relógio interno, enquanto os antagonistas desaceleram (ALLMAN, TEKI, GRIFFITHS e MECK, 2014). Outro fator que demonstra distinção na PT é a modalidade sensorial evocada pela tarefa. Melgire *et al.*, (2005), observaram que sinais auditivos e visuais apresentaram diferença no processamento do estímulo que repercute na velocidade do relógio para memória e tempo, e demonstraram que as durações dos estímulos visuais tendiam a subestimação quando comparado aos auditivos de duração equivalente (ZELANTI e DROIT-VOLET, 2012). Em complemento, o sistema límbico distorce a PT tornando-a imprecisa (DROIT-VOLET e MECK, 2007). Estudos mostraram que indivíduos mais agitados percebem o tempo mais longo que o real, ou seja, superestimam o tempo (WITTMAN e PAULUS, 2007; DROIT-VOLET e GIL, 2009).

### *2.3. Modelos de percepção do tempo*

Tendo em vista as especificidades neuroanatômicas, neuroquímicas e neurofisiológicas, inúmeros estudiosos dos mecanismos de PT que buscam estabelecer o funcionamento subjacente às tarefas de perceber o tempo, propuseram teorias e modelos de PT (GRONDIN, 2010; FRENCH *et al.*, 2014; BALCI e SIMEN, 2014; ADDYMAN e MARESCHAL, 2014; GU, RIJN e MECK, 2015; GUPTA, 2014). Dentre elas, a Teoria da Expectativa Escalar ou Teoria do Tempo Escalar é a mais conhecida (GIBBON, 1977; GIBBON, 1984), essa é dividida em três estágios para desempenhar o processamento do tempo: cronometragem, memória e decisão, onde: (1) o marcapasso envia pulsos em intervalos regulares frente a um estímulo relevante; (2) o acumulador recolhe e arquiva esses pulsos e (3) o interruptor autoriza ou não a passagem de pulsos do marcapasso para o acumulador no transcorrer do evento (GIBBON *et al.*, 1984). Dessa maneira, um marcapasso faz a recepção de uma determinada informação de



tempo relevante e carrega pulsos para o acumulador através do interruptor (KORNBROT, MSETFI e GRIMWOOD, 2013). Desse modo, o tempo estimado depende da quantidade de pulsos armazenados durante o intervalo de tempo que passou pelo interruptor (KANEKO E MRAKAMIDE, 2009). Em seguida, o acumulador compara o número de pulsos com a memória de trabalho e/ou memória de longo prazo para determinar a ET (JOZEFOWIEZ *et al.*, 2015). Assim, o número de pulsos acumulados determina o quão longo ou curto é a duração do evento.

No entanto, a teoria de expectativa escalar apresenta falhas decorrentes de alterações na atenção, velocidade do relógio e memória (DROID-VOLET e GIL, 2009) ao não incluir que a PT é influenciada pela modalidade sensorial, intensidade, tamanho e complexidade do estímulo (Lei de Weber), além do estilo de tarefa no contexto do evento de duração do tempo (MATHEWS E MECK, 2014; WITTMANN, 2009; WITTMANN e PAULUS, 2007; DROIT-VOLET e MECK, 2007; LUSTIG E MECK, 2011; MACDONALD e MECK, 2004; ALLMAN e MECK, 2012). A partir disso, outras teorias e modelos buscam melhor explicar os mecanismos de PT, um dos modelos, é o de relógios internos neurobiológicos, no qual o tempo é estimado dependendo do número de impulsos acumulados durante o intervalo decorrido (KANEKO e MRAKAMIDE, 2009). No entanto, nesse modelo, as características neuromorfológicas, metabólicas e cinéticas de sinapses inerentes à grupos de células neurais determina os momentos em que as populações neurais estão ativadas (TEIXEIRA *et al.*, 2013). Desta forma, no deslocamento de impulsos ocorre até quando o interruptor reabrir e interromper o fluxo de pulsos (EFFRON *et al.*, 2006).

Algumas teorias se enquadram nos modelos de linha de atraso espectral. Os modelos espectrais apresentam um princípio comum, no qual diferentes valores temporais são representados por grupo de neurônios com a capacidade de temporizar diferentes intervalos de tempo isoladamente. Logo, a duração do evento é influenciado por outros paradigmas, como o

fenômeno interaural (TEIXEIRA *et al.*, 2013). Enquanto que, nos modelos de rampa há uma ativação linear dos neurônios para decodificar a passagem do tempo (GOEL e BUONOMANO, 2014). O estado no circuito neural se encontra, decorrente de sua dinâmica intrínseca e em resposta a variação do tempo, criará um padrão de ativação correspondente a duração de um determinado evento (MANIADAKIS e TRAHANIAS, 2014). De maneira similar, o modelo de frequência de pulso estriado preconiza que a oscilação de circuitos neurais em diferentes padrões de intervalos são detectadas pelos neurônios espinhosos médios a fim de julgar o intervalo de tempo com o padrão correspondente (VAN RIJN, GU, e MECK, 2014; GU, RIJN e MECK, 2015).

#### *2.4. Os núcleos da base na doença de Parkinson*

As alterações motoras do paciente com DP são resultantes de defeitos no funcionamento dos NB que provocam a dificuldade de iniciar o movimento, denominada acinesia ou bradicinesia (HELIE *et al.*, 2013). Schillaci *et al.* (2011), observaram que os sintomas de predominantes de acinesia e rigidez havia uma perda significativa e generalizada de DA no corpo do estriado do que em pacientes com o sintoma de tremor mais predominante. Dessa maneira, a relação entre a sintomatologia e maior depleção de DA pode ser em decorrência de deficiências em áreas encefálicas distintas, como no corpo estriado e no cerebelo (SCHILLACI *et al.* 2011). Assim, o local neuroanatômico das alterações motoras e cognitivas, na DP são advindas do mau funcionamento dos NB por conta da modulação deficitária da dopamina no circuito corticoestriatal e secundariamente, à suas comunicações com outras áreas, como o cerebelo (figura 1).

Os NB recebem informações de muitas áreas do córtex cerebral, em especial, das áreas frontais. Assim, o circuito que envolve o córtex cerebral, os NB e tálamo são percebidas e processadas na via direta do corpo estriado e projetam para porta de saída dos NB, isto é, o

globo pálido interno (GPI) e para substância negra parte reticulada (SNr) (IWAMURO *et al.*, 2008). Especificamente, a via direta tem início com o ácido gama-aminobutírico (GABA) que contém neurônios gabaérgicos e substância P, que projetam com monossinapses à porta de saída. Enquanto que, na via indireta surge no corpo estriado, neurônios sensíveis a GABA, contendo encefalinas e projetam através de polissinapses à porta de saída por meio da sequência de comunicações que envolvem o globo pálido externo (GPE) e NST (ALEXANDER e CRUTCHER, 1990; DRAGO J. *et al.*, 1994). E ainda, projeções da SNc modulam ambas vias, tanto a direta quanto a indireta por intermédio dos receptores D1 localizados no corpo estriado, neurônios estimulam a via direta, enquanto neurônios inibem a via indireta por meio dos receptores D2 também localizados no corpo estriado. Além disto, uma terceira via foi observada em estudos recentes, a denominada via “hiperdireta” formando a via córtico-NST-GPI/SNr. Nessa via o NST recebe entradas diretamente do córtex cerebral e influencia a atividade do GPI/SNr. No entanto, existem outros circuitos paralelos ao circuito corticoestriatal (SURMEIER *et al.*, 2008).

A rede corticoestriatal é composta por vários circuitos segregados adjacentes e semelhantes em estrutura, mas diferem funcionalmente, com o circuito motor, oculomotor, pré-frontal e comunicações límbicas. Por meio destas redes neurais, os NB controlam os movimentos dos membros, movimentos oculares, funções executivas do cérebro e emoções. No entanto, esses circuitos funcionam em paralelo, ainda assim, os NB deve ser compreendida como uma rede sem limites rigorosos. Para o circuito motor, várias são as áreas corticais que convergem entradas excitatórias nos NB, tais como: o córtex motor primário, área motora suplementar e córtex pré-motor. Para melhor entender o funcionamento dos NB e causas dos distúrbios do movimento, uma ferramenta amplamente utilizada é o estudo eletrofisiológico (YOSHIDA S, NAMBU e JINNAI, 1993; KITA *et al.*, 2004; KITA *et al.*, 2005).

Assim, o corpo estriado, é uma estação que há convergência de entradas excitatórias corticais, exceto do córtex visual primário. Por meio de experimentos, verificaram que a região posterior à comissura anterior, especificamente, caudalmente no putâmen é considerado território envolvido nas comunicações com o circuito motor dos NB (ALEXANDER, DELONG e STRICK, 2000). Essa região tem duas representações somatotópicas nas regiões laterais e medial da área motora primária (AMP) e partes da área motora suplementar (AMS). Outra porta de entrada dos NB, é o NST. Assim, o NST recebe entradas do lobo frontal, especialmente, em sua parte dorsal determinada para território motor (NAMBU *et al.*, 1996). Neste contexto, as projeções da AMS entram pela parte lateral do território motor do NST, ao passo que as entradas advindas da AMS vai para área medial. A somatotopia do GPI e GPE foram observadas com a evocação de suas atividades por meio de estimulação da AMP e AMS (HOOVER e STRICK, 1999), neurônios que respondem às regiões orofaciais, membros anteriores e posteriores do AMP estão no eixo ventro-dorsal nos GPI e GPE, assim como, os neurônios da AMS que respondem estão na zona ventro-dorsal, mas em suas regiões mais rostrais e dorsais (YOSHIDA, NAMBU e JINNAI, 1993).

O "modelo taxa de disparo" tenta explicar a sintomatologia da DP, os distúrbios hipo e hiperkinéticos resultam de uma taxa de disparo médio dos NB e porta de saída alterada por conta do desequilíbrio existente nas vias direta e indireta. Especificamente, na DP há uma diminuição progressiva da dopamina tônica que deprime a excitação do estriado na via direta através do receptor D1, e uma inibição tônica por meio dos receptores D2 na via indireta. Esse desequilíbrio na atividade das vias direta e indireta conduz a uma maior atividade dos neurônios na porta de saída (GPI/SNr) e conseqüente redução na atividade de neurônios talâmicos e corticais, e como conseqüência causam a acinesia ou bradicinesia. Embora, os neurônios do GPI e GPE em estado normal respondam apenas por uma única articulação de maneira unidirecional, em macacos com DP, estes neurônios direcionam respostas para

multiarticulações, de membros superiores e inferiores, as vezes, em ambos lados (FILION, TREMBLAY e BÉDARD, 1988). Ainda, em portadores de DP, esses neurônios respondendo para várias articulações do corpo também foram observados no GPI e NST (IWAMURO et al., 2006). Daí, há a possibilidade de comunicação cruzada de informações advindas de diferentes partes do corpo causada pela perda da DA (BERGMAN *et al.*, 1998). Apesar, destas considerações sobre a neurofisiologia da DP, não existe uma explicação total para fisiopatologia tal disfunção do movimento. Ademais, na DP não tem-se explicação taxativa sobre a origem do tremor e rigidez. Além disso, o tratamento para DP, apesar da ampla utilização de estimulação cerebral profunda, os mecanismos de sua eficácia ainda estão obscuros, necessitando de novas pesquisas em busca de um tratamento menos lesivo e mais eficaz.

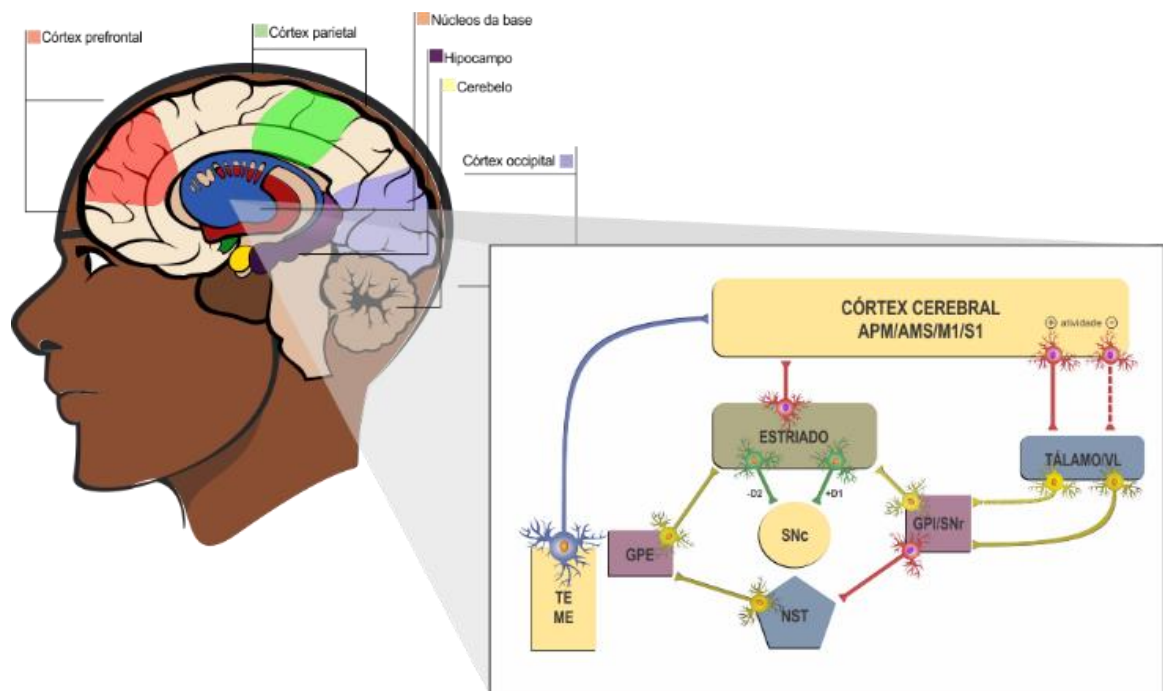


Figura 1. Circuito composto por áreas corticais e subcorticais (Circuito corticoestriatal). Fonte: SILMAR, 2016.

## 2.5. A percepção do tempo na doença de Parkinson

A passagem de tempo é um personagem presente no dia-a-dia com relevante importância na cognição e execução motora. Porém, a PT é influenciada por diversos fatores

ambientais, fisiológicos e patológicos (COULL *et al.*, 2008, 2011). Dentre as doenças estudadas com alteração da PT está a DP. Neste caso, verifica-se que a dinâmica da rede neural corticoestriatal tem atuação integrativa nas atividades de discriminação do intervalo de tempo. Além disso, a atividade neuroquímica moduladora da deficiência da DA inerente a DP acarreta em controle de movimentos, comportamentos e tomada de decisão alterada (BUSSI *et al.*, 2014; KISHIDA *et al.*, 2015; SKOGSETH *et al.*, 2015). Dessa forma, a capacidade que o SNC tem em responder diversos estímulos do meio a fim de sincronizar suas respostas de acordo com a demanda imposta, que evocam atenção, memória e tomada de decisão (MATTHEWS, MECK, 2014; POUILLE e SCANZIANI, 2001; PLEI, CORDES, MECK e WILLIAMS, 2011). Assim, o tempo necessário para segurar um objeto que iria cair, dessa maneira, a reação motora foi pautada em um intervalo em que a ação deveria ocorrer para alcançar o êxito, e os possíveis reajustes nos movimentos são baseados nas aferências de receptores periféricos para a execução motora com o intervalo de tempo suficiente (GUPTA, 2014).

Tomasi *et al.* (2015), demonstraram que a prospecção temporal é essencial para antecipação de eventos futuros. Dessa forma, testaram a hipótese que a prospecção temporal envolvia a DA das vias estriatocorticais, e ainda, que a resposta mais precisa está relacionada com a maior atividade estriatocortical e do núcleo accumbente (NAC). Além disso, estudo utilizando a ressonância magnética funcional demonstraram a participação de outras regiões do SNC, tais como: ínsula anterior em respostas de temporização mais precisas e área tegmental ventral associada ao processamento do erro do intervalo de tempo relacionado com a tarefa. Outro fator que colabora para um erro na temporização na DP é o atraso na execução motora, que em períodos “*off*” é bem acentuada, enquanto é atenuada no período “*on*”, mas não revertendo a condição deficitária da resposta motora (NOMBELA *et al.*, 2012). Portanto, a relação moduladora da DA sobre os NB, e as conexões dos NB com o córtex cerebral, também são apontadas como regiões que desempenham a função temporizadora, ou seja, regulam os

processos de sincronismos e de velocidade com que o relógio interno conta os pulsos (LAKE, MECK, 2013). Em concordância, trabalhos que envolveram lesões de ratos na substância negra compacta do mesencéfalo, como consequência a decodificação de intervalos de tempo tornar-se deficitária, mas pode ser melhorada com a administração do precursor de DA (L-dopa) ou de outros agonistas dopaminérgicos (BALCI *et al.*, 2011; JAHANSHAH *et al.*, 2010).

A neuromodulação dopaminérgica quando deficiente por conta de sua depleção, atua nas vias direta e indireta dos NB, e consequentemente modifica as suas relações com outras áreas corticais, tais como: CPF, áreas pré-motora e motora (M1) (TEIXEIRA *et al.*, 2013; HOVE e KELLER, 2015). Dessa maneira, as tarefas de PT são influenciadas pela DA por conta da estimulação de disparos neurais em células dopaminérgicas e verificaram que as integrações de áreas corticais para a interpretação do intervalo de tempo são modificadas consideravelmente (MILLER *et al.*, 2013). Parker, Ruggiero e Narayanan (2015), observaram em pacientes com DP que possuem temporização de períodos curtos deficitárias, o que garante insuficiência na capacidade de retenção da informação e do julgamento impreciso da estimativa do tempo, em resposta ao declínio da memória de curto prazo. Desse modo, o treinamento da estimativa do tempo pode produzir aumentos na variação da percepção do tempo devido à intensidade da percepção interna e da magnitude do evento (Teoria da expectativa escalar e Lei de Weber), ou seja, com a repetição o estímulo torna-se familiar e diminuir a magnitude da percepção interna (BERRY *et al.*, 2014). Logo, a PT na DP está alterada em decorrência de alterações nos níveis dopaminérgicos, que consequentemente perturbam as funções dos NB e suas respectivas conexões.

---

### 3. Material e Método

Esse estudo foi composto com uma amostra de 5 indivíduos portadores da DP (4 homens e 1 mulher), com faixa etária entre 40 a 70 anos. O estudo foi realizado em dois momentos. No primeiro, a paciente realizava a sequência: tarefa de estimativa do tempo, intervalo de 1 hora em repouso e tarefa de estimativa do tempo como condição sem treinamento (CST). No segundo momento, a paciente realizou: a tarefa de estimativa do tempo, treinamento de uma hora com estimativa do tempo e tarefa de estimativa do tempo como condição com treinamento (CCT). As coletas foram realizadas em três visitas intercaladas com um dia e seguidas de dois *follow ups* de 7 e 15 dias. Foram selecionados indivíduos destros, portadores de Parkinson e que não utilizassem qualquer substância psicoativa ou psicotrópica durante o período do estudo. Foi aplicado um *checklist* detalhado, a fim de excluir os participantes que poderiam contaminar os resultados da eletroencefalografia quantitativa (EEGq) por não corresponderem aos critérios elegíveis do estudo. Recomendações foram repassadas aos voluntários, tais como: não utilizar tabaco, produtos contendo cafeína ou bebidas alcoólicas 24 horas antecedentes ao experimento. O Inventário de Edimburgo (OLDFIELD, 1971) foi aplicado para identificar a predominância da mão dominante dos participantes. Logo, os indivíduos sinistros foram excluídos do experimento, além dos que apresentavam outras doenças ou quaisquer outros fatores que modifiquem a qualidade da aquisição do EEGq. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí com o número 1.055223, de acordo com os padrões éticos estabelecidos na Declaração de Helsinki, 1964.



### 3.1 Procedimento Experimental

Todos os participantes foram acomodados em uma sala com isolamento acústico e aterramento elétrico. Durante a aquisição do sinal da EEGq, as luzes estavam apagadas. Os participantes sentaram em uma cadeira com braços apoiados, com intuito de minimizar artefato muscular durante a aquisição do sinal da EEGq. Um televisor de 42' polegadas foi colocado à 50cm na frente dos indivíduos sobre uma mesa e o mesmo foi ligado somente quando os participantes executavam a tarefa de estimativa do tempo (ET). Inicialmente, a aquisição do sinal do EEGq durou 5 minutos (repouso 1). Em seguida, executaram a tarefa de estimativa do tempo em 2 blocos de 10 repetições com intervalo de 5 minutos entre os blocos (figura 2). Após completar a tarefa, o televisor foi desligado e os participantes foram submetidos novamente a EEGq durante 5 minutos (repouso 2), assim, repetiu-se este protocolo em um período de 10 dias, sendo cinco em cada protocolo, CST e CCT (figura 3). Após a gravação do EEGq, foram aplicadas duas escalas (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS* e *Parkinson's Quality of life Questionnaire-PQDL*) para acompanhar os aspectos cognitivos, motores e repercussões na qualidade de vida do participante.

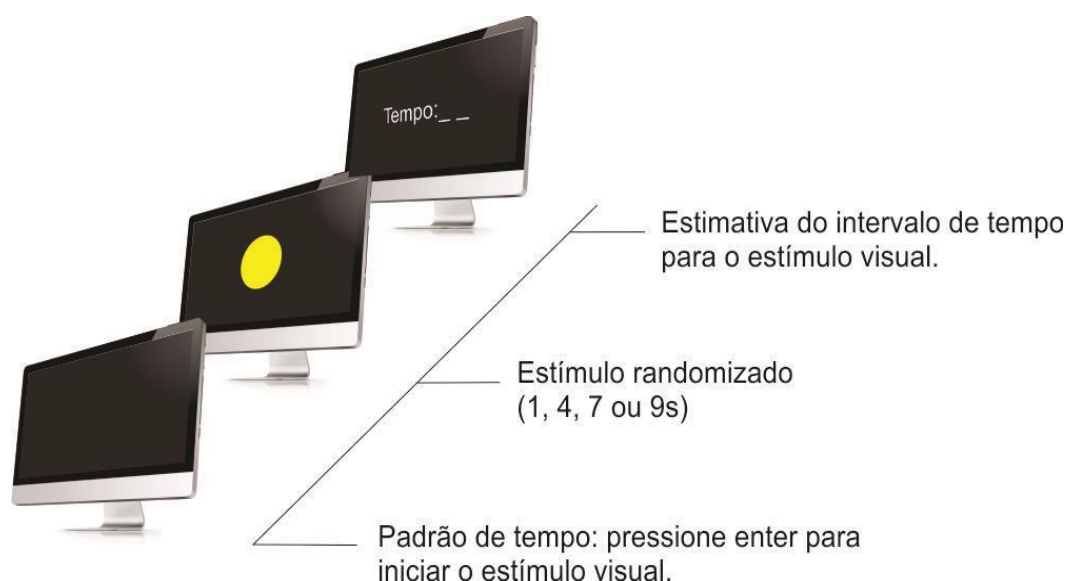


Figura 2. Tarefa de estimativa do tempo. Fonte: Lamplace.

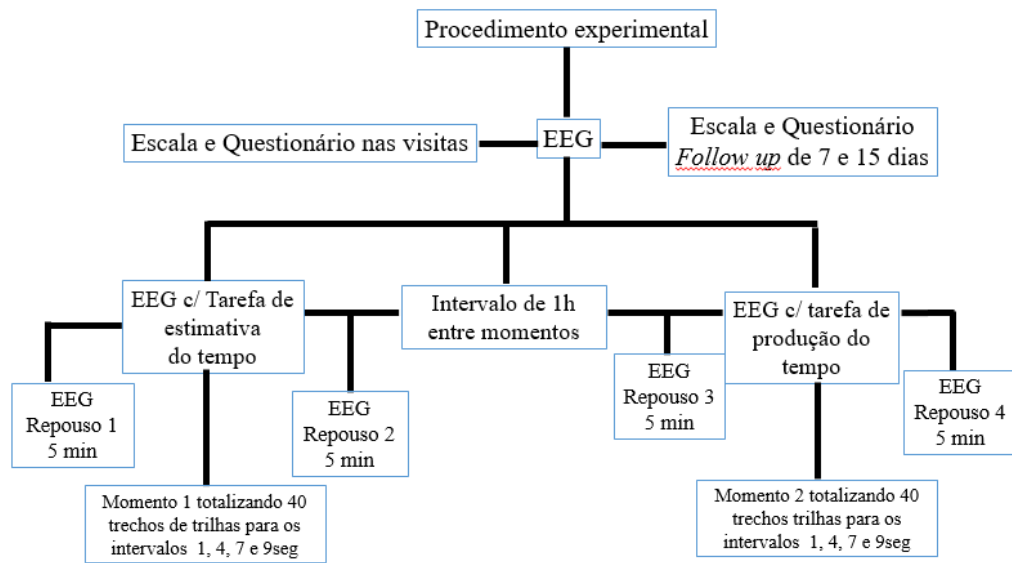


Figura 3. Diagrama do procedimento experimental.

### 3.2 Registro do parâmetro comportamental

A ET foi analisada por meio de um programa que registra em formato *.txt* o intervalo de tempo alvo apresentado (i.e., 1, 4, 7 ou 9s) randomicamente (HANCOCK e RAUSCH, 2010; WITTMANN *et al*, 2011; JOZEFOWIEZ *et al.*, 2014), além do tempo que o participante estimou a diferença entre o tempo do estímulo visual e o tempo de estimado. O *software* possui um canal adicional para a EEGq que marca o momento que o participante inicia e termina a tarefa de ET, permitindo, a extração da atividade cortical, antes e após o tempo de resposta da tarefa (época).

### 3.3 Análise da estimativa do tempo e EEGq

Os dados foram adquiridos a partir do mapeamento de atividades elétricas do cérebro através do escalpo, e posteriormente, processados de acordo com métodos anteriormente utilizados por Brauns *et al.* (2014) e Fortuna *et al.* (2013). As análises das modificações corticais foram realizadas para os tempos de 1, 4, 7 e 9s. Para cada tempo foi extraída a época da EEGq.

Os dados relacionados com o início do estímulo visual até o término da estimativa do tempo foram transformados em medidas que representam o valor do erro absoluto (EA) e a proporção estimada para duração-alvo. O valor do EA é definido pela diferença entre a estimativa subjetiva do tempo e a duração alvo (1, 4, 7 e 9s) (BROWN, 1985; MIONI *et al.*, 2014). Assim, o EA é uma medida da diferença entre o ritmo do relógio objetivo e o percebido subjetivamente, tornando-se útil para avaliação do nível global de precisão de julgamento do tempo (BROWN, 1985). Dessa forma, um valor do EA alto foi considerado como baixo desempenho na tarefa, devido ao tempo estimado ser mais distante da duração do intervalo alvo (MIONI *et al.*, 2014).

### *3.4 Processamento dos dados*

Uma inspeção visual e análise de componentes independentes foram feitas a fim de identificar e remover todos os artefatos remanescentes, ou seja, piscada de olhos, movimentos sacádico ou muscular produzidos pela tarefa (JUNG *et al.*, 2000). Os dados de eletrodos individuais que exibiram perda de contato com o escalpo ou alta impedância ( $>5K\Omega$ ) não foram considerados. Um estimador clássico foi aplicado para a densidade de potência espectral, estimada a partir da Transformada de Fourier, que foi realizada pelo MATLAB (Matwords, Inc.). Parâmetros do EEGq foram reduzidos a diferentes períodos, de acordo com o intervalo de tempo. As análises das modificações corticais foram realizadas para os intervalos de tempo 1, 4, 7 e 9 segundos. Para cada tempo foi extraída a época do EEGq com limites de 2 segundos antes do início do estímulo visual (preparação para a tarefa) e 2 segundos após o término da tarefa de ET.

### 3.5 Eletrodos de interesse para o estudo

Foram selecionados os eletrodos da região frontal F3 e F4 devido às relações com a função executiva, motivação, planejamento e programação. Os eletrodos na região central C3 e C4 devido sua relação com a execução do movimento (NEUPER e PFURTSCHELLER, 2001; KANDEL *et al.*, 2000; SZURHAJ *et al.*, 2003).

### 3.6 Potência absoluta do EEG

A potência absoluta é expressa em milivolts ( $\mu V^2$ ) e reflete a quantidade de energia presente em uma dada banda de frequência, em um par específico de eletrodos. Dessa maneira, a potência é uma medida de amplitude: que quanto maior a amplitude, maior a quantidade de potência no sinal eletroencefalográfico. Nós utilizamos o MATLAB/EEGLAB (Matwords, Inc.) para analisar a distribuição dessa potência no escalpo.

### 3.7 Análise estatística

Para analisar a potência absoluta da banda alfa no CPFDL e M1, uma *three-way factorial* ANOVA foi realizada em cada intervalo de tempo (1, 4, 7 e 9 segundos). As *three-way factorial* ANOVA obedeceram aos critérios dos testes de Mauchly's para avaliar a hipótese de esfericidade e o procedimento de Greenhouse-Geisser (G-G $\epsilon$ ) para corrigir os graus de liberdade. A normalidade e homocedasticidade dos dados foram previamente verificadas pelos testes de Levene e Shapiro-Wilk. As interações entre três fatores foram investigadas utilizando uma *two-way* ANOVA para medidas repetidas e uma *one-way* ANOVA de medidas repetidas seguido do teste de *post hoc* com correções de Bonferroni. O tamanho do efeito também foi estimado como Eta parcial ao quadrado ( $\eta^2_p$ ). A potência estatística e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para as variáveis dependentes. Entretanto, quando uma *one-way* de medidas repetidas era analisada separadamente para os fatores visitas e grupos, foi

considerado a significância estatística com um nível alfa-Bonferroni ajustado em  $p=0,0125$ . Da mesma forma, na investigação do erro absoluto para os intervalos de tempo (1, 4, 7 e 9 segundos) foi realizado uma *three-way factorial* ANOVA. E ainda, para o desempenho motor e sintomas Parkinsonianos foi realizado um teste não paramétrico, o teste de Friedman. Para todas as análises do estudo foi considerado o nível de significância de  $p \leq 0,05$ . A análise foi conduzida utilizando o SPSS para Windows versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

---

## 4. Resultados

### 4.1 Resultados comportamentais

#### 4.1.1 Erro absoluto

Na análise por meio de uma *three-way factorial* ANOVA foi verificada a ocorrência de interação dupla entre condição e visita [ $F(4,792)= 5,921$ ;  $p<0,001$ ;  $\eta^2p=0,029$ ; poder de 100%] e efeito principal para tempo [ $F(3,594)= 87,864$ ;  $p<0,001$ ;  $\eta^2p=0,307$ ; poder de 100%]. Desta maneira, para análise de interação foi utilizada uma *one-way factorial* ANOVA, que revelou uma diferença estatisticamente significativa entre as visitas 1, 2, 3 e para o *follow up* de 7 e 15 dias e a condição sem treinamento no intervalo de 1 segundo com [ $F(4,396)= 13,818$ ;  $p<0,001$ ;  $\eta^2p=0,122$ ; poder de 100%] não ocorrendo diferença estatística significativa para a condição com treinamento. O teste *post hoc* no intervalo de 1 segundo apresentou diferença estatisticamente significativa entre as visitas com o aumento de 960ms [(IC de 95%=0,455 a 1.465),  $p<0,001$ ] entre a primeira e terceira visita, 1,180ms [(IC de 95%=0.713 a 1.647),  $p<0,001$ ] entre a primeira visita e *follow up* de 7 dias, 1,150ms [(IC de 95%=0.703 a 1.597),  $p<0,001$ ] entre a primeira visita e *follow up* de 15 dias, 0,650ms [(IC de 95%=0.337 a 0.963),  $p<0,001$ ] entre a segunda visita e *follow up* de 7 dias e 0,620ms [(IC de 95%=0.279 a 0.961),  $p<0,001$ ] entre a segunda visita e *follow up* de 15 dias. Também foi observado diferença estatisticamente significativa entre as visitas 1, 2, 3 e para o *follow up* de 7 e 15 dias na condição sem treinamento no intervalo de 7 segundos com [ $F(4,396)= 4,416$ ;  $p<0,003$ ;  $\eta^2p=0,043$ ; poder de 100%] não ocorrendo diferença estatística significativa para a condição com treinamento. O teste *post hoc* no intervalo de 7 segundos apresentou diferença estatisticamente significativa entre as visitas com o aumento de 930ms [(IC de 95%=0.362 a 1.498),  $p<0,001$ ] entre a primeira e segunda visita, 0,820ms [(IC de 95%=0.194 a 1.446),  $p<0,001$ ] entre a primeira e terceira

visita, 0,990ms [(IC de 95%=0.401 a 1.579),  $p<0.001$ ] entre a primeira visita e *follow up* de 7 dias e 0,850ms [(IC de 95%=0.158 a 1.542),  $p<0.001$ ] entre a primeira visita e *follow up* de 15 dias. No entanto, não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre condições e visitas nos intervalos de 4 e 9 segundos demonstrado nas figuras 4 e 5.

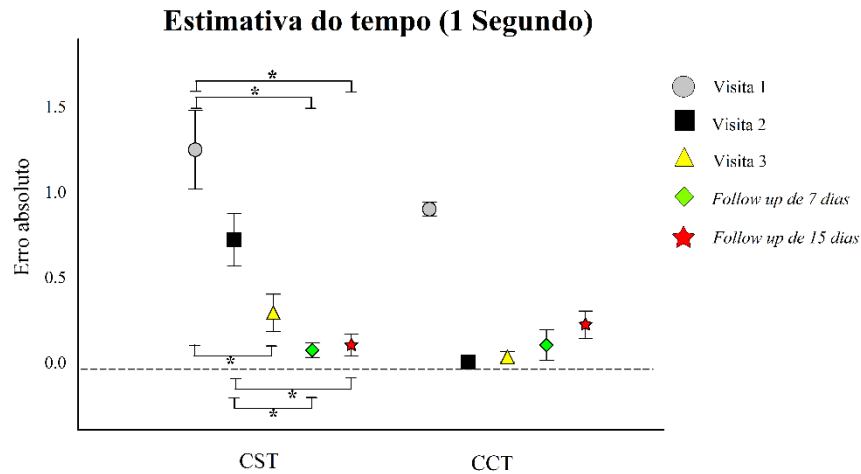


Figura 4. Desempenho dos participantes nas tarefas de estimativa do tempo na CST e CCT em 1 segundo.

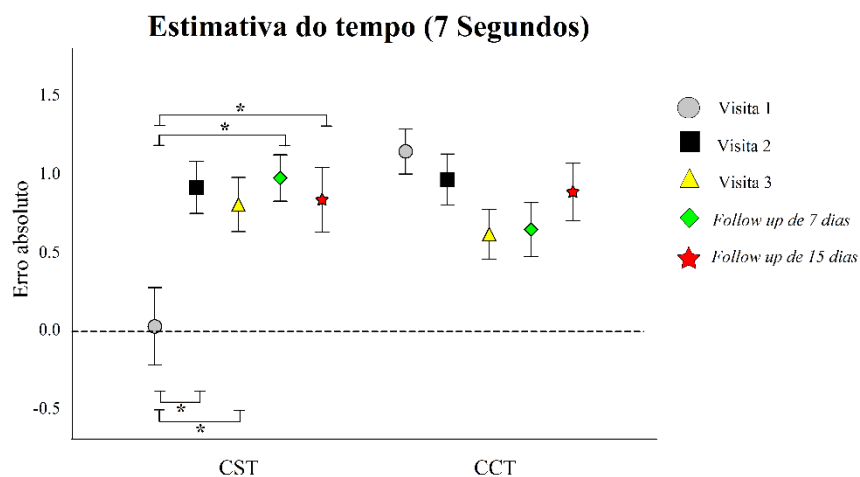


Figura 5. Desempenho dos participantes nas tarefas de estimativa do tempo na CST e CCT em 7 segundos.

#### 4.1.2 Comportamento motor e sintomas parkinsonianos

Um teste de Friedman foi executado para determinar se houve diferenças nas medidas alcançadas no domínio de exploração motora da UPDRS durante a intervenção. O escore no domínio de exploração motora diminuiu entre a primeira (Mediana = 12,5), segunda visitas (Mediana = 11,00), no *follow up* de 7 dias (Mediana = 11,00) e de 15 dias (Mediana = 11,00), sem diferença estatisticamente significativa, ( $\chi^2(3) = 4,223, p < 0,237$ ). No entanto, apesar de não ter sido encontrado diferença estatística significativa o resultado da escala para a CST demonstrou uma crescente melhora no domínio correspondente a exploração motora. Entretanto, para a CCT existiu uma maior variação entre as medidas das visitas, mas ainda assim foi observado que os indivíduos alcançaram um resultado melhor que na CST no *follow up* de 7 e 15 dias. Ao analisar se houve diferença nas medidas alcançadas no domínio de sintomas Parkinsonianos do PDQL durante a intervenção. O escore no domínio de sintomas Parkinsonianos diminuiu entre a primeira (Mediana = 47,00) e segunda visita (Mediana = 49,00), bem como no *follow up* de 7 dias (Mediana = 46,00) e 15 dias (Mediana = 48,00), mas as diferenças não foram estatisticamente significativas, ( $\chi^2(3) = 2,865, p < 0,413$ ). Ainda assim, apesar de não ter existido diferença estatística significativa no resultado do questionário de qualidade de vida para o CST observou-se uma crescente melhora no domínio correspondente a sintomas parkinsonianos. No entanto, para a CCT os indivíduos apresentaram inicialmente melhores no decorrer das visitas, mas ainda assim foi observado que os indivíduos alcançaram um resultado melhor que na CST no *follow up* de 7 e 15 dias.

#### 4.2 Resultados eletrofisiológicos

Na análise por meio de uma *three-way factorial* ANOVA foi verificada a ocorrência de interação entre condição, visita e áreas corticais [ $F(12,6696) = 12,432; p < 0,001; \eta^2p = 0,22$ ; poder de 100%]. Para analisar a interação uma *two-way factorial* ANOVA demonstrou



interação entre visitas e áreas corticais [ $F(12,3348) = 10,313$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,036$ ; poder de 100%] para a condição controle e [ $F(12,3348) = 34,722$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,111$ ; poder de 100%] para a condição experimental. Para análise de interação foi utilizada uma *one-way factorial* ANOVA, que revelou diferença estatisticamente significativa entre a primeira, segunda, terceira visitas e para o *follow up* de 7 e 15 dias. Foi observado que no CPFDL esquerdo para a CST houve diferença estatisticamente significativa [ $F(4,1116) = 8,328$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,029$ ; poder de 100%] e da mesma forma para a CCT [ $F(4, 1116) = 43,103$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,134$ ; poder de 100%]. O teste de *post hoc* de Bonferroni para o CST demonstrou diferença entre as visitas aumentando  $0,302\mu V$  (IC de 0,094 a 0,510) entre a primeira e terceira visita,  $0,394\mu V$  (IC de 0,195 a 0,594), entre a segunda e terceira visita,  $0,235\mu V$  (IC de 0,013 a 0,456) entre o *follow up* de 7 dias e primeira visita e  $0,327\mu V$  (IC de 0,109 a 0,546) com  $p < 0,001$  entre o *follow up* de 7 dias e segunda visita. Ao passo que para a CCT a diferença foi observada nas visitas aumentando  $0,653\mu V$  (IC de 0,473 a 0,833) entre primeira e segunda visita,  $0,738\mu V$  (IC de 0,528 a 0,949) entre primeira e terceira visita,  $1,107\mu V$  (IC de 0,847 a 1,368) entre primeira visita e *follow up* de 7 dias,  $0,736\mu V$  (IC de 0,488 a 0,984) entre primeira visita e *follow up* de 15 dias,  $0,454\mu V$  (IC de 0,189 a 0,720) entre segunda visita e *follow up* de 7 dias,  $0,369\mu V$  (IC de 0,128 a 0,609) entre terceira visita e *follow up* de 7 dias, no entanto diminuiu  $-0,371\mu V$  (IC de -0,650 a -0,092) com  $p < 0,001$  entre o *follow up* de 7 dias e *follow up* de 15 dias (Figura 6).

Para o CPFDL direito foi observado diferença estatisticamente significativa para a CST [ $F(4,1116) = 11,093$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,038$ ; poder de 100%] e para a CCT [ $F(4, 1116) = 31,583$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,102$ ; poder de 100%]. Por meio do teste de *post hoc* de Bonferroni para o CST foi constatado diferença entre as visitas aumentando  $0,262\mu V$  (IC de 0,061 a 0,462) entre primeira e terceira visita,  $0,387\mu V$  (IC de 0,158 a 0,616) entre primeira visita e *follow up* de 7 dias,  $0,334\mu V$  (IC de 0,099 a 0,569) entre primeira visita e *follow up* de 15 dias,  $0,304\mu V$  (IC de 0,083 a 0,525) entre segunda e terceira visita,  $0,429\mu V$  (IC de 0,183 a 0,675) entre

segunda visita e *follow up* de 7 dias e  $0,376\mu\text{V}$  (IC de  $0,125$  a  $0,628$ ) com  $p<0.001$  entre segunda visita e *follow up* de 15 dias. Enquanto que para a CCT a diferença foi observada nas visitas aumentando  $0,430\mu\text{V}$  (IC de  $0,244$  a  $0,615$ ) entre primeira e segunda visita,  $0,668\mu\text{V}$  (IC de  $0,444$  a  $0,892$ ) entre primeira e terceira visita,  $0,838\mu\text{V}$  (IC de  $0,590$  a  $1,086$ ) entre primeira visita e *follow up* de 7 dias,  $0,408\mu\text{V}$  (IC de  $0,167$  a  $0,649$ ) entre segunda visita e *follow up* de 7 dias, mas diminuiu  $-0,688\mu\text{V}$  (IC de  $-0,940$  a  $-0,437$ )  $p<0.001$  entre primeira visita e *follow up* de 15 dias (figura 7).

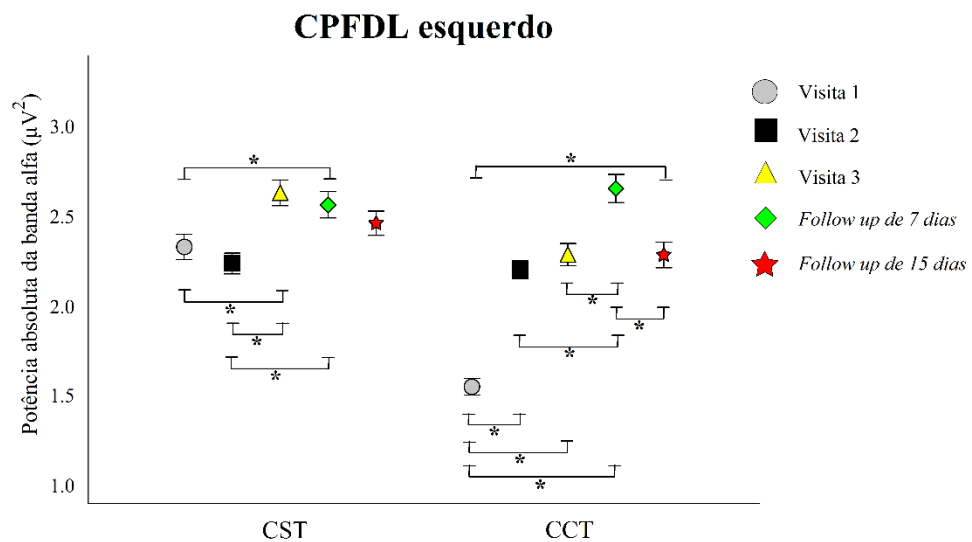


Figura 6. Comportamento da banda alfa no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo na CST e CCT.

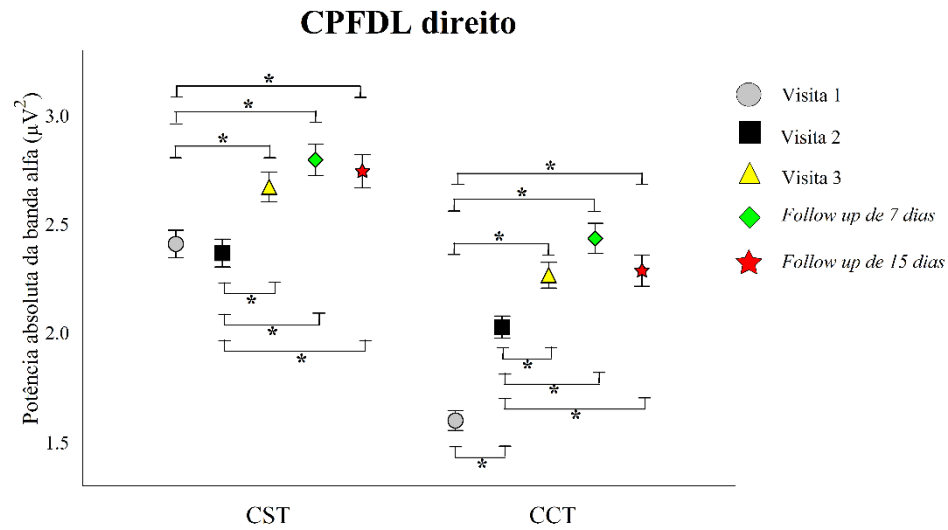


Figura 7. Comportamento da banda alfa no córtex pré-frontal dorsolateral direito na CST e CCT.

Na M1 esquerda observou-se diferença estatisticamente significativa para a CST [F(4,1116) = 21,344;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,071$ ; poder de 100%] e para a CCT [F(4, 1116) = 62,789;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,184$ ; poder de 100%]. Assim, através do teste de *post hoc* de Bonferroni para o CST foi constatado diferença entre as visitas aumentando 0,711 $\mu$ V (IC de 0,466 a 0,957) entre primeira visita e *follow up* de 7 dias, 0,380 $\mu$ V (IC de 0,139 a 0,620) entre primeira visita e *follow up* de 15 dias, 0,675 $\mu$ V (IC de 0,397 a 0,953) entre segunda visita e *follow up* de 7 dias, 0,344 $\mu$ V (IC de 0,092 a 0,597) entre segunda visita e *follow up* de 15 dias e 0,464 $\mu$ V (IC de 0,202 a 0,726) com  $p < 0,001$  entre terceira visita e *follow up* de 7 dias. Da mesma forma, a CCT apresentou diferença entre as visitas aumentando 0,290 $\mu$ V (IC de 0,121 a 0,460) entre primeira e segunda visita, 0,527 $\mu$ V (IC de 0,298 a 0,755) entre primeira e terceira visita, 1,345 $\mu$ V (IC de 1,075 a 1,614) entre primeira visita e *follow up* de 7 dias, 0,935 $\mu$ V (IC de 0,655 a 1,216) entre primeira visita e *follow up* de 15 dias, 1,054 $\mu$ V (IC de 0,765 a 1,344) entre segunda visita e *follow up* de 7 dias, 0,645 $\mu$ V (IC de 0,354 a 0,936) entre segunda visita

e *follow up* de 15 dias e  $0,818\mu\text{V}$  (IC de 0,548 a 1,089) com  $p < 0,001$  entre terceira visita e *follow up* de 7 dias (figura 8).

Na M1 direita ocorreu diferença estatisticamente significativa para a CST [ $F(4,1116) = 16,360$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,055$ ; poder de 100%] e para a CCT [ $F(4, 1116) = 69,744$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,200$ ; poder de 100%]. O teste de *post hoc* de Bonferroni para o CST demonstrou diferença entre as visitas aumentando  $0,428\mu\text{V}$  (IC de 0,194 a 0,662) entre primeira visita e *follow up* de 7 dias,  $0,380\mu\text{V}$  (IC de 0,130 a 0,630) entre primeira visita e *follow up* de 15 dias,  $0,494\mu\text{V}$  (IC de 0,240 a 0,749) entre segunda visita e *follow up* de 7 dias,  $0,446\mu\text{V}$  (IC de 0,209 a 0,684) entre segunda visita e *follow up* de 15 dias,  $0,482\mu\text{V}$  (IC de 0,218 a 0,745) entre terceira visita e *follow up* de 7 dias e  $0,434\mu\text{V}$  (IC de 0,210 a 0,657) com  $p < 0,001$  entre terceira visita e *follow up* de 15 dias. Igualmente, a CCT apresentou diferença entre as visitas aumentando  $0,622\mu\text{V}$  (IC de 0,362 a 0,882) entre primeira e terceira visita,  $1,422\mu\text{V}$  (IC de 1,140 a 1,704) entre primeira visita e *follow up* de 7 dias,  $0,670\mu\text{V}$  (IC de 0,408 a 0,933) entre primeira visita e *follow up* de 15 dias,  $0,467\mu\text{V}$  (IC de 0,207 a 0,727) entre segunda e terceira visita,  $1,267\mu\text{V}$  (IC de 0,987 a 1,547) entre segunda visita e *follow up* de 7 dias,  $0,515\mu\text{V}$  (IC de 0,264 a 0,765) entre segunda visita e *follow up* de 15 dias,  $0,800\mu\text{V}$  (IC de 0,526 a 1,074) entre terceira visita e *follow up* de 7 dias e diminuiu  $-0,752\mu\text{V}$  (IC de -1,043 a -0,461) com  $p < 0,001$  entre o *follow up* de 7 dias e *follow up* de 15 dias (figura 9).

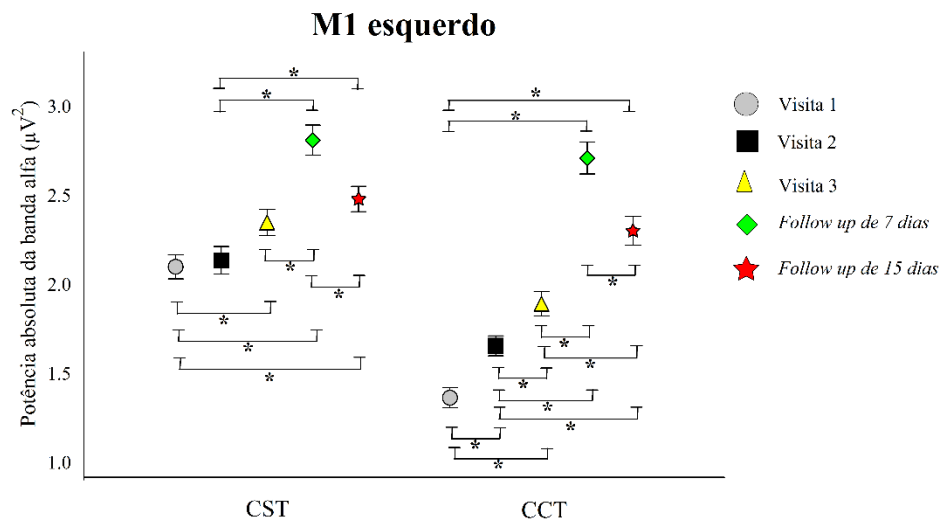


Figura 8. Comportamento da banda alfa no córtex motor primário esquerdo na CST e CCT.

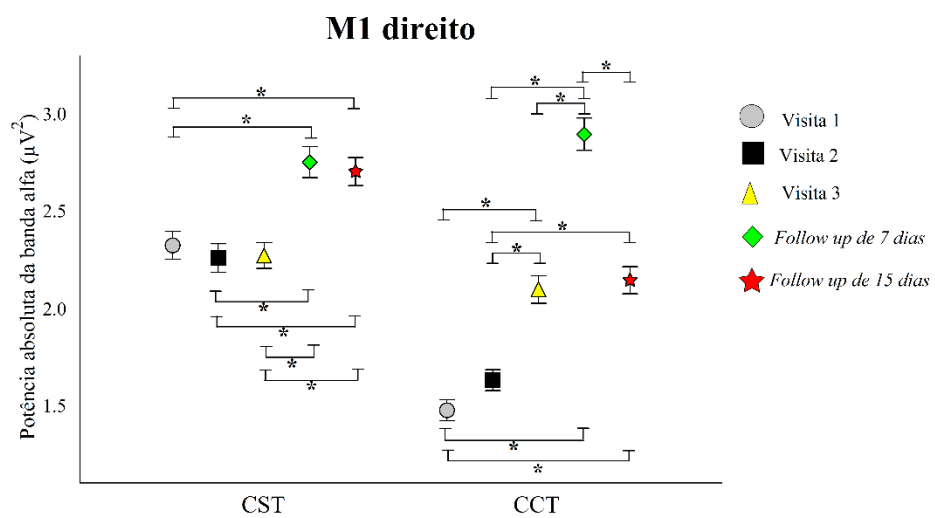


Figura 9. Comportamento da banda alfa no córtex motor primário direito na CST e CCT.

---

## 5. Discussão

Os resultados demonstram diferentes comportamentos em cada condição para a percepção e processamento do intervalo de 1 segundo. O padrão de modificação do erro absoluto do grupo CST indica que os participantes subestimaram mais o tempo no início das visitas e à medida que seguiam com o protocolo aproximavam do acerto, ou seja, mais precisos. Esse padrão de modificação do erro absoluto repetiu-se no grupo CCT. Visto que, indivíduos com DP tem uma baixa nos níveis de DA (KISHIDA *et al.*, 2015), que por sua vez diminui a velocidade do “relógio interno” (WEINER *et al.*, 2011; BUSSI *et al.*, 2014), dessa maneira, o indivíduo subestima o tempo como demonstrado no resultado para 1 segundo (BONATO, ZORZI e UMILTÀ, 2012; COULL *et al.*, 2012; BARZMAN, GEISE e LIN, 2015). Este fato já “fere” uma das leis da percepção do tempo, a lei de Weber. A lei de Weber diz que a magnitude do estímulo interfere na sua percepção, logo, quanto maior o intervalo de tempo maior a imprecisão (GÜÇLÜ, SEVINC e CANBEYLI, 2011). Uma das explicações seria que a medida que o indivíduo treina a tarefa de estimativa de tempo promove efeitos compensatórios nos níveis de DA, visto que há uma modulação de caráter dopaminérgico nas conexões dos NB com outras áreas corticais (LAKE e MECK, 2013). Ademais, a depleção DA em pacientes com DP reflete considerável imprecisão para decifrar os estímulos temporais, principalmente na gama dos suprassegundos (BALCI *et al.*, 2010).

Feher *et al.* (2015), observaram que indivíduos jovens, idosos saudáveis e com DP apresentaram uma maior imprecisão na PT respectivamente. Assim concluíram que na DP há uma maior variabilidade na tomada de decisão. Wiener *et al.* (2014) em seu estudo evidenciaram que portadores de DP “OFF” para medicamento agonista de DA subestimaram o intervalo de tempo alvo, assim, tiveram um desvio para esquerda, enquanto os pacientes em

período “ON” para o medicamento aproximam-se mais da precisão na PT. Logo, o treinamento de tarefas de percepção do tempo tem influência sob os mecanismos de temporização que encontram-se deficitários no portador da doença de Parkinson e, eventualmente, esse treinamento repercute mimetizando a ação de medicamentos agonistas dopaminérgicos que justificariam a mudança no padrão do erro absoluto. Dessa forma, indivíduos que antes subestimavam de maneira exagerada o intervalo de tempo alvo tornaram-se mais precisos no processamento e percepção do intervalo de tempo. Assim, a realização de tarefas de percepção do tempo induziu a redução da velocidade do relógio interno, que por sua vez acumulou menos pulsos e como consequência acarretou em uma percepção das durações de 1 segundo mais próximas da duração alvo (COULL, CHANG e MECK, 2011).

Os resultados demonstram os comportamentos em cada condição para a percepção e processamento do intervalo de 7 segundos foram distintos. O padrão de modificação do erro absoluto para o grupo CST indica que os participantes foram precisos no início das tarefas, mas à medida que seguiam com o protocolo superestimaram o intervalo de 7 segundos, portanto, distanciaram-se para mais do intervalo alvo. Enquanto, para o grupo CCT isso foi inversamente proporcional, ou seja, conforme o indivíduo treina ele torna-se mais preciso. Sob esta perspectiva, se a baixa de DA no parkinsoniano altera sua precisão, nossos resultados demonstram possivelmente uma neuromodulação através do treinamento de PT (PARKER *et al.*, 2015). Este fato, pode ser reforçado pelos resultados da escala e questionário que por mais que não tenham apresentado diferença estatística significativa nos apontaram uma melhora no desempenho motor e de sintomas parkinsonianos. Assim, o treinamento de PT, bem como os medicamentos diminuem o déficit motor e melhoram temporização na escala de segundos a minutos tornaria passível o uso do treino de t como tratamento não farmacológico para o Parkinson (MECK, 1996; JONES, 2008; SILMAR *et al.*, 2016). Apesar de não apresentarem diferença estatística significativa para os intervalos de 4 e 9 segundos, os pacientes

comportaram-se de maneira semelhante aos intervalos de 1 e 7 segundos. Portanto, os resultados comportamentais indicam que o treinamento de PT promoveu mudanças na estimativa em diferentes intervalos de tempo, levando a maior precisão.

Os resultados da escala e questionário apesar de não demonstrarem diferença estatística significativa, o score da escala UPDRS, no domínio correspondente a exploração motora foi observada melhora em ambas condições com treinamento e sem treinamento. E também ocorreu o mesmo para o questionário de qualidade de vida. Dessa forma, foi observado uma crescente melhora no domínio correspondente a sintomas parkinsonianos do PDQL. Assim, podemos sugerir que as modificações neuroquímicas podem ter sido a causadora da alteração em ambos sistemas, controle de movimentos voluntários e funções executivas como a percepção do tempo (ALLMAN e MECK, 2012). Logo, o treinamento de PT parece melhorar o desempenho em tarefas motoras. Dessa maneira, a PT que é deturpada por conta de uma alteração inerente à DP (OERTEL e SCHULZ, 2016), a DA tem importância tanto no desempenho da PT quanto em tarefas motoras voluntárias (STOESSL, LEHERICY e STRAFELLA, 2014; JONES e JAHANSHAH, 2014; SILVA *et al.*, 2015). Com tal característica, os sintomas parkinsonianos e exploração motora foram melhoradas possivelmente através de mecanismos compensatórios de circuitos neurais (COLLIER, KANAAN e KORDOWER, 2011), ao reconhecerem as taxas de oscilações corticais e de disparo adequada para movimentos voluntários (MAIDAN I *et al.*, 2016).

Visto que, houve uma melhora na execução de tarefas motoras e nos sintomas do parkinsoniano, o treinamento de PT teve relação com essa alteração. Haja vista, que os níveis de DA tônica podem ter sido alterados por esse treinamento acarretando em um efeito mimético às drogas agonistas de DA que atenuam o déficit motor (NOMBELA *et al.*, 2012). Essa visão é reforçada por um modelo de percepção de tempo localizado nos núcleos da base, onde há a codificação das oscilações advindas das diversas áreas corticais, entre elas áreas motoras e pré-



motoras por meio dos neurônios espinhosos médios (MATEL e MECK, 2004; RIJN e MECK, 2014). Assim, um protocolo de treinamento de PT possivelmente tenha efeito positivo ao paciente com doença de Parkinson facilitando a adaptação do SNC durante a execução motora, diminuir os sintomas e o uso farmacológico.

O estudo observou as modificações eletrofisiológicas da potência absoluta da banda alfa durante as CST e CCT na execução de tarefas de PT. A realização destas tarefas necessita de processos cognitivos que estão relacionados com a banda alfa devido estar relacionada com a cognição, atenção, percepção, memória de trabalho e memória de longo prazo (HSU *et al.*, 2014; MAZAHER *et al.*, 2014). Dessa maneira, discutir-se-á como comporta as oscilações da banda alfa durante ambos protocolos. De maneira geral, nos CPFDL esquerdo e direito, bem como nas áreas motoras primárias esquerda e direita à medida que o indivíduo realizava as tarefas de PT a potência absoluta da banda alfa aumentava. No entanto, na CCT este aumento foi ainda maior. Ressaltamos e a oscilação a diminuiu no *follow up* de 7 e 15 dias, assim sendo, os resultados reforçam a ideia que a realização das tarefas de PT não somente modifica o comportamento da banda alfa, mas também sua oscilação de forma contínua com o objetivo do SNC organizar o processar as informações inibindo as entradas desnecessárias, ou seja, otimizando a codificação da informação e prevenindo a sobrecarga de informação (JENSEN, GIPS, BERGMANN e BONNEFOND, 2014).

Desse modo, nossos resultados direcionam para uma melhora na capacidade de processamento de informações e controle inibitórios de entradas de informações irrelevantes para a tarefa de PT (DOESBURG, BEDO e WARD, 2016), ou seja, a capacidade seletiva da atenção (PAYNE, GUILLORY e SEKULER, 2013). Logo, a realização de tarefas de percepção do tempo fortalece a congruência neural das regiões frontais a fim de perceber o tempo de maneira precisa. Especialmente, os córtices pré-frontais dorsolaterais desempenham o papel importante na manutenção do monitoramento e armazenamento da informação temporal, em

especial, o córtex pré-frontal direito (LEWIS e MIALL, 2006). Estudo demonstra que na faixa de oscilação das bandas teta e alfa favorecem um mecanismo fisiológico para funções de memória de trabalho (KLIMESCH, FREUNBERGER e SAUSENG, 2010). Por exemplo, em um estudo que utilizaram a eletroencefalografia (EEG) e magnetoencefalografia (MEG) em humanos evidenciou aumentos de potência ou uma reconfiguração da fase de oscilações das bandas (ONTON, DELORME e MAKEIG, 2005). Dessa forma, com o aumento da potência nas bandas foram acompanhadas de uma maior carga de memória de trabalho (ECKART *et al.*, 2016). Este fato, faz com que os nossos resultados reforcem a hipótese de que há a possibilidade de uso das tarefas de PT na reabilitação de pacientes com Parkinson, já que a perda de memória e bradifrenia são características inerentes a esta enfermidade.

Ressalta-se que atenção e memória de trabalho são constructos da PT, ou seja, são essências para a função de PT (SAMAHHA, BAUER, CIMAROLI, POSTLE, 2015), e ainda, a forma como a atenção pode ser orientada seletivamente ao estímulo relevante em tarefas de percepção, é também possível que a atenção se oriente para representações internas mantidas na memória de trabalho de maneira retrospectiva, logo, são funções interligadas (POCH, CAMPO e BARNES, 2014). Assim, a atividade da banda alfa indica maior eficiência no recrutamento neural, aumento da carga de memória de trabalho e atenção (WITTMANN *et al.*, 2009).

A oscilação na banda alfa é apontada como faixa de banda de frequência que há a organização e integração funcional entre as diversas regiões corticais. Dessa forma, favorecem a integração sensório motora imprescindível para a função motora (VAN DRIEL, KNAPEN, VAN e COHEN, 2014:). Portanto, a realização de tarefas de PT aumenta o processamento de informações, atenção seletiva, manutenção da atenção e memória de trabalho na tarefa cognitiva de relevância. Conseqüentemente, a PT que tem substancial importância na rotina diária e interação com o meio ambiente é melhorada, bem como o desempenho em tarefas cognitivas

de maneira geral. Ainda, há possivelmente uma melhora nesses aspectos acima citado em outras doenças que apresentam alteração em funções executivas, tais como: Alzheimer, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, ansiedade e depressão seriam algumas das patologias (ESCOLANO *et al.*, 2014; CHIARENZA *et al.*, 2016; VECCHIO *et al.*, 2016). No entanto, nosso estudo teve algumas limitações. O fato de não termos categorizado em que fase da doença de Parkinson o indivíduo se encontrava por limitar demais o número de participantes, e assim mesmo, foi utilizado um número relativamente pequeno de indivíduos, possibilitando a ocorrência de um erro do tipo II. Para evoluir nessa direção, estudos futuros poderiam adicionar ferramentas de imagem analisar a origem do sinal (*source*), haja vista, o equipamento de EEG utilizado neste estudo é composto por 20 canais o que impossibilita de apresentar com precisão a origem do sinal.

## 6. Conclusão

No presente estudo foi analisado o desempenho de indivíduos na realização de uma tarefa de estimativa do tempo, bem como a potência absoluta da banda alfa, erro absoluto e execução motora. Assim, para execução motora em atividades cotidianas obtivemos pequenas melhoras, enquanto que na estimativa do tempo os indivíduos tornaram-se mais precisos quando treinavam a tarefa. E por fim, as oscilações da banda alfa foram alteradas em todas as regiões corticais observadas, dessa forma, havendo o aumento da potência absoluta de alfa nestas áreas corticais. Concluimos que nossos achados juntamente com algumas literaturas possibilitam a justificativa do uso de treinamento de tarefas de PT como tratamento não invasivo da doença de Parkinson. Entretanto, pesquisas futuras são de grande valia para o fortalecimento dos achados, pois ainda existem questões a serem elucidadas.

## 7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ADDYMAN C. e MARESCHAL D. (2014). GAMIT-Net: retrospective and prospective interval timing in a single neural network. In: Bello, P. and Guarini, M. and McShane, M. and Scassellati, B. (eds.) Proceedings of the 36th Annual Conference of the Cognitive Science Society. **Cognitive Science Society**, pp. 98-103. ISBN 9780991196708.
- ALEXANDER G.E. e CRUTCHER M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. **Trends Neurosci**, 13:266-271.
- ALEXANDER G.E.; DELONG M.R. e STRICK P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. **Annual Rev Neurosci**, 9:357-381.
- ALLMAN M.J.; TEKI S.; GRIFFITHS T.D. e MECK W.H. (2014). Properties of the internal clock: first-and second-order principles of subjective time. **Annual rev of psychol**, 65:743-771.
- ALLMAN, M.J. e MECK, W.H. (2012). Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. **Brain**, 135: 656-677.
- BALCI F. e SIMEN P. (2014). Decision processes in temporal discrimination. **Acta Psychol (Amst)**, Jun; 149:157-68.
- BALCI F.; LUDVIG E.A.; ABNER R.; ZHUANG X.; POON P.; BRUNNER D. (2010). Motivational effects on interval timing in dopamine transporter (DAT) knockdown mice. **Brain Res**, 1325(14):89-99.
- BARTHOLOMEW A.J.; MECK W.H. e CIRULLI E.T. (2015). Analysis of Genetic and Non-Genetic Factors Influencing Timing and Time Perception. **PLoS One**, Dec 7;10(12):e0143873.
- BARZMAN D.; GEISE C.; LIN P. (2015). Review of the genetic basis of emotion dysregulation in children and adolescents. **World J Psychiatry**, 5(1): 112-117.
- BAUER M.; KENNETT S.; DRIVER J. (2012) Attentional selection of location and modality in vision and touch modulates low-frequency activity in associated sensory cortices. **J. Neurophysiol.** 107, 2342–2351.
- BENOIT C.E.; DALLA BELLA S.; FARRUGIA N.; OBRIG H.; MAINKA S.; KOTZ S.A. (2014). Musically cued gait-training improves both perceptual and motor timing in Parkinson's disease. **Front Hum Neurosci**, Jul 7;8:494. doi: 10.3389/fnhum.2014.00494. eCollection 2014
- BERGMAN H., et al. (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. **Trends Neurosci**, 21:32-38.
- BERRY A.S.; LI X.; LIN Z. e LUSTIG C. (2014) Shared and distinct factors driving attention and temporal processing across modalities. **Acta Psychol (Amst)**, (147):42-50.

- BERRY A.S; LI X.; LIN Z. e LUSTIG C. (2014). Shared and distinct factors driving attention and temporal processing across modalities. **Acta Psychologica**, jul; 147: 42-50.
- BLOCK R.A. e GRUBER R.P. (2014). Time perception, attention, and memory: a selective review. **Acta Psychol (Amst)**, Jun; 149:129-33.
- BONATO M.; ZORZI M.; UMILTÀ C. (2012). When time is space: Evidence for a mental time line. **Neurosci and Biobehav Rev**. 36; 2257–2273.
- BRAUNS, I., et al. (2014). Changes in the theta band coherence during motor task after hand immobilization. **Int Arch Med**, 7: 51. doi:10.1186/1755-7682-7-51
- BROWN, S.W. (1985). Time perception and attention: The effects of prospective versus retrospective paradigms and task demands on perceived duration. **Perception & Psychophysics**, 38 (2), 115-124.
- BUETI, D.; WALSH, V.; FRITH, C. e REES, G. (2008). Different Brain Circuits Underlie Motor and Perceptual Representations of Temporal Intervals. **Journal of Cognitive Neuroscience**, 20:2, 204-214.
- BUHUSI, C.V. e MECK, W.H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. **Nat Rev Neurosci**, 6:755–765.
- BUHUSI, C.V. e MECK, W.H. (2009). Relativity Theory and Time Perception: Single or Multiple Clocks? **PLoS ONE**, 4(7), e6268. doi:10.1371/journal.pone.0006268
- BURR D. e MORRONE C. (2006). Time perception: space-time in the brain. **Curr Biol**, Mar 7;16(5): R171-3.
- BUSSI I.L; LEVÍN G.; GOLOMBEK D.A.; AGOSTINO P.V. (2014). Involvement of dopamine signaling in the circadian modulation of interval timing. **Eur J Neurosci**, Jul; 40(1):2299-310.
- CAPILLA A.; SCHOFFELEN J.M.; PATERSON G.; THUT G.; GROSS J. (2014) Dissociated alpha-band modulations in the dorsal and ventral visual pathways in visuospatial attention and perception. **Cereb. Cortex**. 24, 550–561.
- CHIARENZA G.A.; CHABOT R.; ISENHART R.; MONTALDI L.; CHIARENZA M.P.; TORTO M.G.; PRICHEP L.S. (2016). The quantified EEG characteristics of responders and non-responders to long-term treatment with atomoxetine in children with attention déficit hyperactivity disorders. **Int J Psychophysiol**. Jun;104:44-52.
- COLLIER T.J.; KANAAN N.M.; KORDOWER J.H. (2011). Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates. **Nat Rev Neurosci**. Jun;12(6):359-66.
- COOK, E.P. e PACK, C.C. (2012). Parietal Cortex Signals Come Unstuck in Time. **LoS Biol**, 10(10): e1001414.

- COULL J.T.; HWANG H.J.; LEYTON M.; DAGHER A. (2012). Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and supplementary motor area. **J Neurosci**. Nov 21;32(47):16704-15. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1258-12.2012.
- COULL J.T.; NAZARIAN B. e VIDAL F. (2008). Timing, storage, and comparison of stimulus duration engage discrete anatomical components of a perceptual timing network. **J Cogn Neurosci**, Dec; 20(12):2185-97.
- COULL, J. T.; CHENG, R.; e MECK, W. H. (2011). Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing. **Neuropsychopharmacology**, 36, 3–25. doi:10.1038/npp.2010.113
- COULL, J.T.; VIDAL, F.; NAZARIAN, B. e MACAR, F. (2004). Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. **Science**, 303: 1506–1508.
- DOESBURG S.M.; BEDO N.; WARD L.M. (2016). Top-down alpha oscillatory network interactions during visuospatial attention orienting. **Neuroimage**. May 15;132:512-9.
- DRAGO J., et al. (1994). Altered striatal function in a mutant mouse lacking D1A dopamine receptors. **Proc Natl Acad Sci U S A**. Dec 20;91(26):12564-8.
- DROIT-VOLET, S. e GIL, S. (2009). The time–emotion paradox. **Phil. Trans. R. Soc. B**, 364: 1943–1953.
- DROIT-VOLET, S. e MECK, W.H. (2007). How emotions colour our perception of time. **Trends in Cognitive Sciences**,11(12): 504–513.
- EAGLEMAN D.M. (2008). Human time perception and its illusions. **Curr Opin Neurobiol**, Apr;18(2):131-6.
- EAGLEMAN D.M.; TSE P.U.; BUONOMANO D.; JANSSEN P.; NOBRE A.C.; HOLCOMBE A.O. (2005). Time and the Brain: How subjective Time Relates to Neural Time. **Journal of the Neuroscience**, 25:10369-10371.
- ECKART C.; WOŹNIAK-KWAŚNIEWSKA A.; HERWEG N.A.; FUENTEMILLA L.; BUNZECK N. (2016). Acetylcholine modulates human working memory and subsequent familiarity based recognition via alpha oscillations. **Neuroimage**. Aug 15;137:61-9.
- EFFRON D.A.; NIEDENTHAL P.M.; GIL S. e DROIT-VOLET S. (2006). Embodied temporal perception of emotion. **Emotion**, Feb; 6(1):1-9.
- ESCOLANO C.; NAVARRO-GIL M.; GARCIA-CAMPAYO J.; CONGEDO M.; DE RIDDER D.; MINGUEZ J. (2014). A controlled study on the cognitive effect of alpha neurofeedback training in patients with major depressive disorder. **Front Behav Neurosci**. Sep 2;8:296.
- FEHER da S.C.; MORGERO K.C.; MOTA A.M.; PIEMONTE M.E.; BALDO M.V. (2015). Aging and Parkinson's disease as functional models of temporal order perception. **Neuropsychologia**, Nov; 78:1-9.

- FILION M.; TREMBLAY L. e BÉDARD P.J. (1988) Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. **Brain Res.** 444:165-176.
- FORTUNA, M., et al. (2013). Cortical Reorganization after Hand Immobilization: The beta qEEG Spectral Coherence Evidences. **PLoS ONE**, 8(11): e79912. doi:10.1371/journal.pone.0079912
- FOSTER J.J.; SUTTERER D.W.; SERENCES J.T.; VOGEL E.K.; AWH E. (2016). The topography of alpha-band activity tracks the content of spatial working memory. **J Neurophysiol.** Jan 1;115(1):168-77.
- FRENCH R.M.; ADDYMAN C.; MARESCHAL D. e THOMAS E. (2014). Unifying prospective and retrospective interval-time estimation: A fading-Gaussian activation-based model of interval-timing. **Procedia - Social and Behavioral Sciences**, Dec; 126; 141-150.
- GIBBON, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. **Psychological Review**, 84(3): 279-325.
- GIBBON, J.; CHURCH, R.M. e MECK, W.H. (1984). Scalar timing in memory. **Ann NY Acad Sci**, 423: 52-77.
- GOEL A. e BUONOMANO D.V. (2014). Timing as an intrinsic property of neural networks: evidence from in vivo and in vitro experiments. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, Jan 20; 369(1637):20120460.
- GRONDIN, S. (2010). Timing and time perception: A review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. **Attention, Perception, & Psychophysics**, 72 (3), 561-582. doi:10.3758/APP.72.3.561
- GU B.M.; VAN RIJN H. e MECK W.H. (2015). Oscillatory multiplexing of neural population codes for interval timing and working memory. **Neurosci Biobehav Rev**, Jan; 48:160-85.
- GÜÇLÜ B.; SEVINC E.; CANBEYLI R. (2011). Duration discrimination by musicians and nonmusicians. **Psychol Rep.** Jun;108(3):675-87.
- GUPTA, D. S. (2014). Processing of sub-and supra-second intervals in the primate brain results from the calibration of neuronal oscillators via sensory, motor, and feedback processes. **Front Psychol**, 5, 816. doi:10.3389/fpsyg.2014.00816
- HAJ, M. E.; OMIGIE, D. e MORONI, C. (2014). Time reproduction during high and low attentional tasks in Alzheimer's disease "A watched kettle never boils". **Brain and Cognition**, 88, 1–5. doi:10.1016/j.bandc.2014.04.002
- HANCOCK, P. A. e RAUSCH, R. (2010). The effects of sex, age, and interval duration on the perception of time. **Acta Psychologica**, 133, 170–179. doi:10.1016/j.actpsy.2009.11.005
- HELIE S.; CHAKRAVARTHY S. e MOUSTAFA A.A. (2013). Exploring the cognitive and motor functions of the basal ganglia: an integrative review of computational cognitive



neuroscience models. **Front Comput Neurosci**, Dec 6;7:174. doi: 10.3389/fncom.2013.00174

- HOOVER J.E. e STRICK P.L. (1999). The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1. **J Neurosci**, 19:1446-1463.
- HOVE M.J. e KELLER P.E. (2015). Impaired movement timing in neurological disorders: rehabilitation and treatment strategies. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, (1337) 111-117.
- HSU T.Y.; TSENG P.; LIANG W.K.; CHENG S.K.; JUAN C.H. (2014). Transcranial direct current stimulation over right posterior parietal cortex changes prestimulus alpha oscillation in visual short-term memory task. **Neuroimage**. Sep;98:306-13.
- IVRY, R.B. e SCHLERF, J.E. (2008). Dedicated and intrinsic models of time perception. **Trends Cogn Sci**, 12(7): 273-80.
- IWAMURO H., et al. (2006). Receptive fields of motor-related neurons in the STN and GPi in patients with Parkinson disease. **Func Neurosurg [Japanese]**, 45:138-143.
- IWAMURO H.; TACHIBANA Y.; SAITO N. e NAMBU A. (2008). Organization of motor cortical inputs in the globus pallidus via the subthalamic nucleus in monkeys (abstr.). **The 31st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society**, P3-i20.
- JAHANSHAH M.; JONES C.R.; ZIJLMANS J.; KATSENSCHLAGER R.; LEE L.; QUINN N.; FRITH C.D.; LEES A.J. (2010). Dopaminergic modulation of striato-frontal connectivity during motor timing in Parkinson's disease. **Brain**, 133:727-745.
- JAHANSHAH M.; WILKINSON L.; GAHIR H.; DHARMAINDRA A.; LAGNADO D.A. (2010). Medication impairs probabilistic classification learning in Parkinson's disease. **Neuropsychologia**, 48(4):1096-103.
- JENSEN O.; GIPS B.; BERGMANN T.O.; BONNEFOND M. (2014). Temporal coding organized by coupled alpha and gamma oscillations prioritize visual processing. **Trends Neurosci**. Jul;37(7):357-69.
- JONES C.R. e JAHANSHAH M. (2014). Motor and perceptual timing in Parkinson's disease. **Adv Exp Med Biol**. v. 829; p. 265-90.
- JONES, C.R.G.; MALONE, T.J.L.; DIRNBERGER, G.; EDWARDS, M.; e JAHANSHAH M. (2008). Basal ganglia, dopamine and temporal processing: Performance on three timing tasks on and off medication in Parkinson's disease. **Brain and Cognition**, 68, 30-41. doi:10.1016/j.bandc.2008.02.121
- JOZEFOWIEZ J.; CODY W.P.; MACHADO A. e RALPH R.M. (2014). Trial Frequency Effects in Human Temporal Bisection: Implications for Theories of Timing. **Behav Processes**, Jan; 101: 81-88.
- JUNG, T., et al. (2000). Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. **Psychophysiology**, 37, 163-178.

- KAGERER, F. A.; WITTMANN, M.; SZELAG, E. e STEINBÜCHEL, N. (2002). Cortical involvement in temporal reproduction: evidence for differential roles of the hemispheres. **Neuropsychologia**, 40, 357-366. doi: S0028-3932(01)00111-7.
- KANDEL, E.; SCHWARTZ, S.; JESSEL, T. (2000). Principles of Neuroscience. 4. ed. **McGraw-Hill: New York**.
- KANEKO S. e MURAKAMI I. (2009). Perceived duration of visual motion increases with speed. **J Vis**, Jul 22; 9(7):14.
- KISHIDA K.T.; SAEZ I.; LOHRENZ T.; WITCHER M.R.; LAXTON A.W.; TATTER S.B.; WHITE J.P.; ELLIS T.L.; PHILLIPS P.E.; MONTAGUE P.R. (2015). Subsecond dopamine fluctuations in human striatum encode superposed error signals about actual and counterfactual reward. **Proc Natl Acad Sci U S A**, Nov 23.
- KITA H.; NAMBU A.; KANEDA K.; TACHIBANA Y.; TAKADA M. (2004). Role of ionotropic glutamatergic and GABAergic inputs on the firing activity of neurons in the external pallidum in awake monkeys. **J Neurophysiol**, 92:3069-3084.
- KITA H.; TACHIBANA Y.; NAMBU A. e CHIKEN S. (2005). Balance of monosynaptic excitatory and disinhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. **J Neurosci**, 25:8611-8619.
- KLIMESCH W.; FREUNBERGER R.; SAUSENG P. (2010). Oscillatory Mechanisms of Process Binding in Memory. **Neurosci. Biobehav. Rev.** Binding Processes: Neurodynamics and Functional Role in Memory and Action Vol. 34 pp. 1002–1014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.004>
- KOCH, G.; COSTA, A.; BRUSA, L.; PEPPE, A.; GATTO, I.; TORRIERO, S. et al. (2008). Impaired reproduction of second but not millisecond time intervals in Parkinson's disease. **Neuropsychologia**, 46, 1305–1313. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.005
- KOCH, G.; OLIVERI, M. e CALTAGIRONE, C. (2009). Neural networks engaged in milliseconds and seconds time processing: evidence from transcranial magnetic stimulation and patients with cortical or subcortical dysfunction. **Phil. Trans. R. Soc. B**, 364, 1907–1918. doi:10.1098/rstb.2009.0018
- KORNBROT D.E.; MSETFI R.M. e GRIMWOOD M.J. (2013). Time perception and depressive realism: judgment type, psychophysical functions and bias. **PLoS One**, Aug 21;8(8):e71585.
- LAKE J.I. e MECK W.H. (2013). Differential effects of amphetamine and haloperidol on temporal reproduction: dopaminergic regulation of attention and clock speed. **Neuropsychologia**, 51(2):284-92.
- LEWIS P.A. e MIAL R.C. (2006). Remembering the time: a continuous clock. **Trends Cogn Sci**,10(9):401-6.

- LEWIS, P.A. e MIALL, R.C. (2003). Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. **Curr Opin Neurobiol**, 13, 250–255. doi:10.1016/S0959-4388(03)00036-9
- LUCAS M.; CHAVES F.; TEIXEIRA S.; CARVALHO D.; PERESSUTTI C.; BITTENCOURT J.; VELASQUES B.; MENÉNDEZ-GONZÁLES M.; CAGY M.; PIEDADE R.; NARDI A.E.; MACHADO S.; RIBEIRO P.; ARIAS-CARRIÓN O. (2013). Time perception impairs sensory-motor integration in Parkinson's disease. **Int Arch Med**, 6(1):6-39.
- LUSTIG C. e MECK W.H. (2011). Modality differences in timing and temporal memory throughout the lifespan. **Brain Cogn**, 77:298-303.
- MACDONALD, C.J. e MECK, W.H. (2004). Systems-level integration of interval timing and reaction time. **Neurosci and Biobehav Rev**, 28: 747-769.
- MAIDAN I.; ROSENBERG-KATZ K.; JACOB Y.; GILADI N.; DEUTSCH J.E.; HAUSDORFF J.M.; MIRELMAN A. (2016). Altered brain activation in complex walking conditions in patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**. Apr;25:91-6.
- MALAPANI C.; DEWEER B. e GIBBON J. (2002). Separating storage from retrieval dysfunction of temporal memory in Parkinson's disease. **J Cogn Neurosci**, Feb 15;14(2):311-22.
- MANIADAKIS M. e TRAHANIAS P. (2014). Time models and cognitive processes: a review. **Front Neurorobot**, Feb 27;8:7.
- MATELL M.S. e MECK W.H. (2004). Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. **Brain Res Cogn**. Oct;21(2):139-70.
- MATELL, M.S. e MECK, W.H. (2004). Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. **Cogn Brain Research**, 21: 139– 170.
- MATTHEWS W.J. e MECK W.H. (2014). Time perception: the bad news and the good. **Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci**, 5(4):429-446.
- MAZAHERI A.; FASSBENDER C.; COFFEY-CORINA S.; HARTANTO T.; SCHWEITZER J.B., Mangun G.R. (2014). Differential oscillatory electroencephalogram between attention-deficit/ hyperactivity disorder subtypes and typically developing adolescents. **Biol. Psychiatry** 76, 422–429.
- MECK W.H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. **Brain Res Cogn Brain Res**, 3(3-4):227-42.
- MECK W.H. (2005). Neuropsychology of timing and time perception. **Brain Cogn**, Jun;58(1):1-8.

- MECK W.H. (2006). Neuroanatomical localization of an internal clock: a functional link between mesolimbic, nigrostriatal, and mesocortical dopaminergic systems. **Brain research**, 1109(1), 93-107.
- MELGIRE M.; RAGOT R.; SAMSON S.; PENNEY T.B.; MECK W.H.; POUTHAS V. (2005). Auditory/visual duration bisection in patients with left or right medial-temporal lobe resection. **Brain Cogn**, Jun;58(1):119-24.
- MIDDLETON F.A. e STRICK P.L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. **Brain Res Brain Res Rev**, 31:236-250.
- MILLER N.S.; KWAK Y.; BOHNEN N.I.; MÜLLER M.L.; DAYALU P.; SEIDLER R.D. (2013). The pattern of striatal dopaminergic denervation explains sensorimotor synchronization accuracy in Parkinson's disease. **Behav Brain Res**, 257(15):100-10.
- MIONI, G.; STABLUM, F.; MCCLINTOCK, S.M. e GRONDIN, S. (2014). Different methods for reproducing time, different results. **Atten Percept Psychophys**, 76(3), 675-681. doi:10.3758/s13414-014-0625-3
- MYERS N.E.; WALTHER L.; WALLIS G.; STOKES M.G.; NOBRE A.C. (2015). Temporal dynamics of attention during encoding versus maintenance of working memory: complementary views from event-related potentials and alpha-band oscillations. **J Cogn Neurosci**. Mar;27(3):492-508.
- NAMBU A.; TAKADA M.; INASE M. e TOKUNO H. (1996). Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. **J Neurosci**, 16:2671-2683.
- NEUPER C. e PFURTSCHELLER G. (2001). Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. **Int J Psychophysiol**, 43(1):41-58.
- NOMBELA C.; PEDREÑO-MOLINA J.L.; ROS-BERNAL F.; MOLINA-VILAPLANA J.; FDEZ-VILLALBA E.; LÓPEZ-CORONADO J.; HERRERO M.T. (2012). Dopamine modulation affects the performance of parkinsonian patients in a precision motor task measured by an antropomorphic device. **Hum Mov Sci**, Jun;31(3):730-42.
- OERTEL W. e SCHULZ J.B. (2016). Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. **J Neurochem**. Aug 30.
- OLDFIELD, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, v. 9, n. 1, p. 97–113.
- ONTON J.; DELORME A.; MAKEIG S. (2005). Frontal midline EEG dynamics during working memory. **NeuroImage**. 27, 341–356. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.04.014>.
- PARKER K.L., RUGGIERO R.N. e NARAYANAN N.S. (2015). Infusion of D1 Dopamine Receptor Agonist into Medial Frontal Cortex Disrupts Neural Correlates of Interval Timing. **Front Behav Neurosci**, 9: 294.

- PARKER K.L.; LAMICHHANE D.; CAETANO M.S. e NARAYANAN N.S. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease and timing deficits. **Front Integr Neurosci**, (7):75.
- PASTOR, M.A.; DAY, B.L.; MACALUSO, E.; FRISTON, K.J.; FRACKOWIAK, R.S. (2004). The functional neuroanatomy of temporal discrimination. **J Neurosci**, 4: 2585–2591.
- PAYNE L.; GUILLORY S.; SEKULER R. (2013). Attention-modulated alpha-band oscillations protect against intrusion of irrelevant information. **J. Cogn. Neurosci.** 25 (9), 1463–1476.
- PENNEY T.B.; GIBBON J. e MECK W.H. (2000). Differential effects of auditory and visual signals on clock speed and temporal memory. **J Exp Psychol Hum Percept Perform**, Dec; 26(6):1770-87.
- PICTON, T.W.; STUSS, D.T.; SHALLICE, T.; ALEXANDER, M.P.; GILLINGHAM, S. (2006). Keeping time: Effects of focal frontal lesions. **Neuropsychologia**, 44: 1195-1209.
- PLEIL K.E.; CORDES S.; MECK W.H. e WILLIAMS C.L. (2011). Rapid and acute effects of estrogen on time perception in male and female rats. **Front Integr Neurosci**, Oct 14;5:63.
- POCH C.; CAMPO P.; BARNES G.R. (2014). Modulation of alpha and gamma oscillations related to retrospectively orienting attention within working memory. **Eur J Neurosci**. Jul;40(2):2399-405.
- POUILLE F. e SCANZIANI M. (2001). Enforcement of temporal fidelity in pyramidal cells by somatic feed-forward inhibition. **Science**, 293(5532):1159-63.
- ROHENKOHL G.; NOBRE A.C. (2011).  $\alpha$  oscillations related to anticipatory attention follow temporal expectations. **J Neurosci**. Oct 5;31(40):14076-84.
- SAMAHA J.; BAUER P.; CIMAROLI S.; POSTLE B.R. (2015). Top-down control of the phase of alpha-band oscillations as a mechanism for temporal prediction. **Proc Natl Acad Sci U S A**. Jul 7;112(27):8439-44.
- SCHILLACI O.; CHIARAVALLLOTI A.; PIERANTOZZI M.; DI PIETRO B.; KOCH G.; BRUNI C.; STANZIONE P.; STEFANI A. (2011). Different patterns of nigrostriatal degeneration in tremor type versus the akinetic-rigid and mixed types of Parkinson's disease at the early stages: molecular imaging with 123I-FP-CIT SPECT. **Int J Mol Med**, Nov;28(5):881-6. doi: 10.3892/ijmm.2011.764. Epub 2011 Aug 2
- SILVA, C.F.; MORGERO, K.C.; MOTA, A.M.; PIEMONTE, M.E.; BALDO, M.V. (2015). Aging and Parkinson's disease as functional models of temporal order perception. **Neuropsychologia**. v. 78; p. 1-9.
- SKOGSETH R.E.; BRONNICK K.; PEREIRA J.B.; MOLLENHAUER B.; WEINTRAUB D.; FLADBY T.; AARSLAND D. (2015). Associations between Cerebrospinal Fluid

Biomarkers and Cognition in Early Untreated Parkinson's Disease. **J Parkinsons Dis**, Nov 23.

STOESSL A.J.; LEHERICY S. e STRAFELLA A.P. (2014). Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. **Lancet**.384(9942):532-44.

SURMEIER D.J.; DING J.; DAY M.; WANG Z.; SHEN W. (2007). D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. **Trends Neurosci**, May;30(5):228-35.

SZURHAJ W.; DERAMBURE P.; LABYT E.; CASSIM F.; BOURRIEZ J.L.; ISNARD J.; GUIEU J.D.; MAUGUIÈRE F. (2003). Basic mechanisms of central rhythms reactivity to preparation and execution of a voluntary movement: a stereoelectroencephalographic study. **Clin Neurophysiol**, 114(1):107-19.

TEIXEIRA S.; MAGALHÃES F.; MARINHO V.; VELASQUES B.; RIBEIRO P. (2016). Proposal for Using Time Estimation Training for the Treatment of Parkinson's Disease. **Medical Hypotheses**. 10.1016/j.mehy.2016.08.012

TEIXEIRA, S. et al. (2013). Time Perception Distortion in Neuropsychiatric and Neurological Disorders. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, 12: 000-000.

TEKI S.; GRUBE M.; KUMAR S. e GRIFFITHS T.D. (2011). Distinct neural substrates of duration-based and beat-based auditory timing. **J Neurosci**, 31(10):3805-12.

TOMASI D.; WANG G.J.; STUDENTSOVA Y.; VOLKOW N.D. (2015). Dissecting Neural Responses to Temporal Prediction, Attention, and Memory: Effects of Reward Learning and Interoception on Time Perception. **Cereb Cortex**, Oct;25(10):3856-67.

VALESSI, A.; SHALLICE, T. e WALSH, V. (2007). Role of the Prefrontal Cortex in the Foreperiod Effect: TMS Evidence for Dual Mechanisms in Temporal Preparation. **Cereb Cortex**,17: 466-474.

VAN DRIEL J.; KNAPEN T.; VAN ES D.M.; COHEN M.X. (2014). Interregional alpha-band synchrony supports temporal cross-modal integration. **Neuroimage**. Nov 1;101:404-15.

VAN RIJN H.; GU B.M. e MECK W.H. (2014). Dedicated clock/timing-circuit theories of time perception and timed performance. **Adv Exp Med Biol**, 829:75-99.

VECCHIO F.; MIRAGLIA F.; QUARANTA D.; GRANATA G.; ROMANELLO R.; MARRA C.; BRAMANTI P.; ROSSINI P.M. (2016). Cortical connectivity and memory performance in cognitive decline: A study via graph theory from EEG data. **Neuroscience**. Mar 1;316:143-50.

WIENER M.; LOHOFF F.W.; COSLETT H.B. (2011). Double dissociation of dopamine genes and timing in humans. **J Cogn Neurosci**. Oct;23(10):2811-21.

WITTMANN, M. (2009). The inner experience of time. **Phil. Trans. R. Soc. B**, 364: 1955-1967.

- WITTMANN, M.; SIMMONS A.N.; FLAGAN, T.; LANE, S. D.; WACKERMANN, J.; PAULUS, M.P. (2011). Neural substrates of time perception and impulsivity. **Brain Research**, 1406, 43-58. doi:10.1016/j.brainres.2011.06.048
- WITTMANN, M.M. e PAULUS, M.P. (2007). Decision making, impulsivity and time perception. **trends in Cognitive Sciences**, 12(1): 7–12.
- YIN, H.H. (2014). Action, time and the basal ganglia. **Phil. Trans. R. Soc. B**, 369(1637): 20120473.
- YOSHIDA S.; NAMBU A. e JINNAI K. (1993). The distribution of the globus pallidus neurons with input from various cortical areas in the monkey. **Brain Res**, 611:170-174.
- ZÉLANTI P.S. e DROIT-VOLET S. (2012). Auditory and visual differences in time perception? An investigation from a developmental perspective with neuropsychological tests. **J Exp Child Psychol**, Jul;112(3):296-311.

## 8. Anexos

## ANEXO I

## QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA DE PARKINSON

<b>Quantas vezes nos últimos 3 meses você já teve problemas com</b>	Durante todo o tempo	Maior parte do tempo	Algum tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
1. Rigidez?					
2. Mal-estar geral?					
3. O sentimento de que já não é capaz de fazer seus hobbies?					
4. Está tenso?					
5. Sente-se inseguro de si mesmo devido a suas limitações físicas?					
6. Dificuldade par apertar a mão das pessoas?					
7. Sente-se desgastado ou com falta de energia?					
8. Dificuldades em fazer atividades esportivas ou de lazer?					
9. Falta de jeito para realizar tarefas?					
10. Sente-se envergonhado com a sua doença?					
11. Embaralha-se quando você anda?					
12. Tem que adiar ou cancelar as atividades sociais por causa de sua doença?					
13. Tem sensação de cansaço extremo?					
14. Tem dificuldades de se virar durante a caminhada?					
15. Tem medo de uma possível progressão da doença?					
16. Tem dificuldades de escrita?					
17. Sai menos de férias do que antes de sua doença?					
18. Sente-se inseguro de si mesmo em relação com as pessoas?					
19. Tem dificuldades de obter uma boa noite de sono?					
20. Tem períodos de sonolência?					
21. Tem dificuldade em aceitar a sua doença?					
22. Tem dificuldade de falar?					
23. Tem dificuldades de assinar seu nome em público?					
24. Dificuldades de locomoção?					
25. Secreção excessiva de saliva?					
26. Sente-se deprimido ou desanimado?					



27. Tem dificuldade em ficar sentado (por longos períodos)?					
28. Muitas vezes, tem necessidade de urinar e não consegue segurar?					
29. Dificuldades com transporte?					
30. Movimentos súbitos?					
31. Tem dificuldades de concentração?					
32. Tem dificuldades de se levantar (a partir de uma cadeira)?					
33. Tem constipação?					
34. Tem dificuldades com a sua memória?					
35. Dificuldades de se virar na cama?					
36. Sua doença inibe a sua vida sexual?					
37. Sente-se preocupado com as possíveis consequências (de) uma operação em conexão com a sua doença?					
<p>Você precisou de alguma ajuda para preencher este questionário? <span style="float: right;">Sim ( ) Não ( )</span></p> <p>Se sim, quem? ( ) Parceiro / cônjuge ( ) Amigo / vizinho ( ) Um membro da família ( ) Enfermeira  ( ) Outros (especifique)</p> <p>_____</p>					

## ANEXO II

<b>ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO PARA DOENÇA DE PARKINSON-UPDRS</b>	
I.	ESTADO MENTAL, COMPORTAMENTO e HUMOR
<p><b>1. Comprometimento Intelectual</b></p> <p>0 = Nenhum.</p> <p>1 = Leve; esquecimento consistente com lembrança parcial de eventos e sem outras dificuldades.</p> <p>2 = Perda moderada da memória, com desorientação e dificuldade moderada em resolver problemas complexos; leve, mas definido, comprometimento das atividades em casa com necessidade de ajuda ocasional.</p> <p>3 = Perda intensa da memória, com desorientação temporal e, frequentemente, espacial. Grande dificuldade de resolver problemas.</p> <p>4 = Perda intensa da memória, com orientação preservada apenas para sua pessoa. Incapaz de fazer julgamentos ou de resolver problemas. Necessita de muita ajuda para cuidados pessoais. Não pode ficar sozinho em nenhuma situação.</p>	
<p><b>2. Transtorno do pensamento (devido à demência ou intoxicação por drogas)</b></p> <p>0 = Nenhum.</p> <p>1 = Sonhos vívidos.</p> <p>2 = Alucinações "benignas", com <i>insight</i> mantido.</p> <p>3 = Alucinações ou ilusões de ocasionais a frequentes e sem <i>insight</i>; que podem interferir com as atividades diárias.</p> <p>4 = Alucinações persistentes, ilusões, ou psicose evidente. Incapaz de cuidar-se.</p>	
<p><b>3. Depressão</b></p> <p>0 = Ausente.</p> <p>1 = Períodos de tristeza ou culpa acima do normal, nunca por dias ou semanas.</p> <p>2 = Depressão permanente (uma semana ou mais).</p> <p>3 = Depressão mantida com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, desinteresse).</p> <p>4 = Depressão mantida com sintomas vegetativos e ideação ou tentativa de suicídio.</p>	
<p><b>4. Motivação / Iniciativa</b></p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Menos interessado que o habitual, mais passivo.</p> <p>2 = Perda da iniciativa ou desinteresse por atividades eletivas (não rotineiras).</p> <p>3 = Perda da iniciativa ou desinteresse por atividades do dia-a-dia.</p> <p>4 = Retraído, perda completa de motivação.</p>	
II.	ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA (especifique <i>On</i> ou <i>Off</i> )
<p><b>5. Fala</b></p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Comprometimento leve, sem dificuldade em ser entendido.</p> <p>2 = Comprometimento moderado; às vezes solicitado a repetir frases.</p> <p>3 = Comprometimento intenso; frequentemente solicitado a repetir frases.</p> <p>4 = Incompreensível a maior parte do tempo.</p>	
<p><b>6. Salivação</b></p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Excesso discreto, mas definido, de saliva na boca; pode apresentar sialorréia noturna.</p> <p>2 = Excesso moderado de saliva, pode apresentar alguma sialorréia.</p> <p>3 = Excesso acentuado de saliva com sialorréia.</p> <p>4 = Sialorréia contínua, necessitando constantemente de lenço.</p>	
<p><b>7. Deglutição</b></p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Raros engasgos.</p> <p>2 = Engasgos ocasionais.</p> <p>3 = Necessita alimentos pastosos.</p> <p>4 = Necessita alimentação por sonda nasogástrica ou gastrostomia.</p>	

<p><b>8. Escrita Manual</b></p> <p>0 =Normal.  1 =Levemente lenta ou pequena.  2 = Moderadamente lenta e pequena; todas as palavras são legíveis.  3 =Intensamente comprometida; nem todas as palavras são legíveis.  4 = A maioria das palavras não são legíveis.</p>
<p><b>9. Corte de alimentos e manipulação de utensílios</b></p> <p>0 =Normal.  1 =Discretamente lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.  2 = Capaz de cortar a maioria dos alimentos, embora desajeitado e lento; necessita de alguma ajuda.  3 =Alimento cortado por outros, mas ainda pode alimentar-se lentamente.  4 =Precisa ser alimentado por outros.</p>
<p><b>10. Vestir</b></p> <p>0 =Normal.  1 = Algo lenta, mas não precisa de ajuda.  2 = Ajuda ocasional para abotoar-se e para colocar os braços nas mangas.  3 =Necessidade de considerável ajuda, mas consegue fazer algumas coisas sozinho.  4 =Incapaz.</p>
<p><b>11. Higiene</b></p> <p>0 =Normal.  1 = Algo lento, mas não precisa de ajuda.  2 =Precisa de ajuda no chuveiro ou banheira; ou muito lento nos cuidados de higiene.  3 =Necessita de assistência para se lavar, escovar os dentes, pentear-se, ir ao banheiro.  4 = Sonda vesical ou outra ajuda mecânica.</p>
<p><b>12. Girar no leito e ajustar roupas de cama</b></p> <p>0 =Normal.  1 = Algo lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.  2 = Pode girar sozinho na cama ou colocar lençóis, mas com grande dificuldade.  3 = Pode iniciar, mas não consegue rolar na cama ou colocar lençóis sozinho.  4 =Incapaz.</p>
<p><b>13. Quedas (não relacionadas com freezing)</b></p> <p>0 =Nenhuma.  1 = Raras quedas.  2 = Cai ocasionalmente, menos de uma vez por dia.  3 =Cai, em média, uma vez por dia.  4 =Cai mais de uma vez por dia.</p>
<p><b>14. Freezing quando anda.</b></p> <p>0 =Nenhum.  1 = Raro <i>freezing</i> quando anda; pode ter hesitação do início da marcha.  2 = <i>Freezing</i> ocasional quando anda.  3 = <i>Freezing</i> frequente; com quedas ocasionais devido ao <i>freezing</i>.  4 = Quedas frequentes devido ao <i>freezing</i>.</p>
<p><b>15. Deambulação</b></p> <p>0 =Normal.  1 = Leve dificuldade, pode não balançar os braços ou tende a arrastar as pernas.  2 = Dificuldade moderada, mas necessita de pouca ou nenhuma ajuda.  3 = Dificuldade intensa de marcha, necessitando de ajuda.  4 = Não consegue andar, mesmo com ajuda.</p>
<p><b>16. Tremor</b></p> <p>0 =Ausente.  1 =Discreto e infrequente.  2 =Moderado; incomoda o paciente.</p>

<p>3=Intenso; interfere com muitas atividades. 4=Muito acentuado; interfere na maioria das atividades.</p>
<p><b>17. Queixas sensitivas relacionadas ao parkinsonismo</b> 0 =Nenhuma. 1= Dormência, formigamento ou dor leve ocasional. 2= Dormência, formigamento e dor frequente, mas suportável. 3= Sensações dolorosas frequentes. 4= Dor insuportável.</p>
<p>III. EXAME MOTOR</p>
<p><b>18. Voz</b> 0 =Normal. 1 = Perda leve da expressão, volume ou dicção. 2= Monótona, arrastada, mas compreensível; comprometimento moderado. 3= Comprometimento acentuado, difícil de ser entendida. 4= Ininteligível.</p>
<p><b>19. Expressão facial</b> 0 =Normal. 1= Mímica minimamente reduzida. 2= Leve, mas definida, diminuição da expressão facial. 3= Mímica moderadamente reduzida, lábios afastados parte do tempo. 4 = Fácies em máscara ou fixa, com perda intensa ou completa da expressão facial; lábios afastados 6 mm ou mais.</p>
<p><b>20. Tremor de repouso</b></p> <p>20.0 Mão Direita 0 =Ausente. 1 =Leve e infrequente. 2= Amplitude leve e persistente; ou amplitude moderada e intermitente. 3= Amplitude moderada e presente na maior parte do tempo. 4= Amplitude acentuada e presente na maior parte do tempo.</p> <p>20.2 Mão Esquerda 0 =Ausente. 1 =Leve e infrequente. 2= Amplitude leve e persistente; ou amplitude moderada e intermitente. 3= Amplitude moderada e presente na maior parte do tempo. 4= Amplitude acentuada e presente na maior parte do tempo.</p> <p>20.3 Pé Direito 0 =Ausente. 1 =Leve e infrequente. 2= Amplitude leve e persistente; ou amplitude moderada e intermitente. 3= Amplitude moderada e presente na maior parte do tempo. 4= Amplitude acentuada e presente na maior parte do tempo.</p> <p>20.4 Pé Esquerdo 0 =Ausente. 1 =Leve e infrequente. 2= Amplitude leve e persistente; ou amplitude moderada e intermitente. 3= Amplitude moderada e presente na maior parte do tempo. 4= Amplitude acentuada e presente na maior parte do tempo.</p>
<p><b>21. Tremor postural ou de ação nas mãos</b></p> <p>21.0 Mão Direita 0=Ausente. 1= Leve; presente na ação. 2= Amplitude moderada, presente na ação.</p>

<p>3= Amplitude moderada, tanto postural quanto na ação. 4 = Amplitude acentuada; interfere na alimentação.</p> <p>21.0 Mão Esquerda 0=Ausente. 1= Leve; presente na ação. 2= Amplitude moderada, presente na ação. 3= Amplitude moderada, tanto postural quanto na ação. 4= Amplitude acentuada; interfere na alimentação</p>
<p><b>22. Rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado; ignorar roda denteada)</b></p>
<p>22.0 Pescoço 0 =Ausente. 1 = Discreta ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros. 2 = Leve a moderada. 3 = Acentuada, mas pode realizar movimento completo da articulação facilmente. 4 = Intensa, realiza movimento completo da articulação com dificuldade.</p> <p>22.1 Membro Superior Direito 0 =Ausente. 1 = Discreta ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros. 2 = Leve a moderada. 3 = Acentuada, mas pode realizar movimento completo da articulação facilmente. 4 = Intensa, realiza movimento completo da articulação com dificuldade.</p> <p>22.2 Membro Superior Esquerdo 0 =Ausente. 1 = Discreta ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros. 2 = Leve a moderada. 3 = Acentuada, mas pode realizar movimento completo da articulação facilmente. 4 = Intensa, realiza movimento completo da articulação com dificuldade.</p> <p>22.3 Membro Inferior Direito 0 =Ausente. 1 = Discreta ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros. 2 = Leve a moderada. 3 = Acentuada, mas pode realizar movimento completo da articulação facilmente. 4 = Intensa, realiza movimento completo da articulação com dificuldade.</p> <p>22.4 Membro Inferior Esquerdo 0 =Ausente. 1= Discreta ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros. 2 = Leve a moderada. 3 = Acentuada, mas pode realizar movimento completo da articulação facilmente 4= Intensa, realiza movimento completo da articulação com dificuldade.</p>
<p><b>23. O Bater de dedos (paciente toca de leve o polegar no indicador em sequencias rápidas com a maior amplitude possível, uma vez em cada mão)</b></p>
<p>23.0 Mão Direita 0=Normal. 1=Leve lentificação e/ou redução na amplitude. 2= Comprometimento moderado; fadiga precoce e definida; interrupções ocasionais do movimento. 3= Comprometimento intenso; hesitação ao iniciar o movimento ou interrupções do movimento frequentes. 4= Realiza o teste com grande dificuldade.</p> <p>23.1 Mão Esquerda 0=Normal. 1=Leve lentificação e/ou redução na amplitude. 2= Comprometimento moderado; fadiga precoce e definida; interrupções ocasionais do movimento.</p>

<p>3= Comprometimento intenso; hesitação ao iniciar o movimento ou interrupções do movimento frequentes. 4= Realiza o teste com grande dificuldade.</p>
<p><b>24.0 Movimentos das mãos (paciente abre e fecha as mãos em rápidos movimentos sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez)</b></p>
<p>24.0 Mão Direita 0 =Normal. 1 =Leve lentificação e/ou redução na amplitude. 2 = Comprometimento moderado; fadiga precoce e definida; interrupções ocasionais do movimento. 3 = Comprometimento intenso; hesitação ao iniciar o movimento ou interrupções do movimento frequentes. 4= Realiza o teste com grande dificuldade.</p> <p>24.1 Mão Esquerda 0 =Normal. 1 =Leve lentificação e/ou redução na amplitude. 2 = Comprometimento moderado; fadiga precoce e definida; interrupções ocasionais do movimento. 3 = Comprometimento intenso; hesitação ao iniciar o movimento ou interrupções do movimento frequentes. 4= Realiza o teste com grande dificuldade.</p>
<p><b>25.0 Movimentos rápidos e alternados das mãos (movimentos de pronação e supinação das mãos, vertical ou horizontalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente)</b></p>
<p>25.0 Mão Direita 0 =Normal. 1 =Leve lentificação e/ou redução na amplitude. 2 = Comprometimento moderado; fadiga precoce e definida; interrupções ocasionais do movimento. 3 = Comprometimento intenso; hesitação ao iniciar o movimento ou interrupções do movimento frequentes. 4= Realiza o teste com grande dificuldade.</p> <p>25.1 Mão Esquerda 0 =Normal. 1 =Leve lentificação e/ou redução na amplitude. 2 = Comprometimento moderado; fadiga precoce e definida; interrupções ocasionais do movimento. 3 = Comprometimento intenso; hesitação ao iniciar o movimento ou interrupções do movimento frequentes. 4= Realiza o teste com grande dificuldade.</p>
<p><b>26.0 Agilidade da perna (paciente bate com o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna; amplitude deve ser de cerca de 7,5 mm).</b></p>
<p>26.0 Perna Direita 0 =Normal. 1 =Leve lentificação e/ou redução na amplitude. 2 = Comprometimento moderado; fadiga precoce e definida; interrupções ocasionais do movimento. 3 = Comprometimento intenso; hesitação ao iniciar o movimento ou interrupções do movimento frequentes. 4= Realiza o teste com grande dificuldade.</p> <p>26.1 Perna Esquerda 0 =Normal. 1 =Leve lentificação e/ou redução na amplitude. 2 = Comprometimento moderado; fadiga precoce e definida; interrupções ocasionais do movimento. 3 = Comprometimento intenso; hesitação ao iniciar o movimento ou interrupções do movimento frequentes. 4= Realiza o teste com grande dificuldade.</p>
<p><b>27.0 Levantar da cadeira (paciente tenta levantar-se de uma cadeira de espaldar reto, de madeira ou ferro, com os braços cruzados em frente ao peito)</b></p> <p>0 =Normal. 1 =Lento; ou pode precisar de mais de uma tentativa. 2 = Apoia-se nos braços da cadeira. 3 = Tende a cair para trás; pode necessitar múltiplas tentativas, mas consegue levantar-se. 4 = Incapaz de levantar-se sem ajuda</p>
<p><b>28.0 Postura</b></p>

<p>0= Normal ereto.  1= Não bem ereto, levemente curvado; pode ser normal em idosos.  2= Moderadamente curvado, definitivamente anormal, pode inclinação leve para um lado.  3= Intensamente curvado com cifose; pode inclinação moderada para um lado.  4= Acentuadamente fletido com anormalidade extrema da postura.</p>
<p><b>29.0 Marcha</b>  0 =Normal.  1 = Anda lentamente; pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas sem festinação ou propulsão.  2 = Anda com dificuldade, mas precisa de pouca ou nenhuma ajuda; pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.  3 = Comprometimento intenso da marcha; necessitando de ajuda.  4 = Não anda sozinho, mesmo com ajuda.</p>
<p><b>30.0 Estabilidade postural (resposta a deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com o paciente ereto, de olhos abertos, pés um pouco separados; o paciente deve ser informado a respeito do teste)</b>  0 =Normal.  1 = Retropulsão, mas se recupera sem ajuda.  2 = Ausência de resposta postural; cairia se não fosse segurado pelo examinador.  3 = Muito instável; tende a perder o equilíbrio espontaneamente.  4 = Incapaz de ficar ereto sem ajuda.</p>
<p><b>31.0 Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinando hesitação, diminuição do balançar dos braços, pequena amplitude, e pobreza de movimentos em geral)</b>  0 = Nenhum.  1 = Lentificação mínima, deliberadamente caracterizando os movimentos; pode ser normal em algumas pessoas; possível redução na amplitude.  2 = Leve grau de lentificação e pobreza de movimento definitivamente anormal; alternativamente, alguma redução de amplitude.  3 = Lentificação moderada; pobreza ou pequena amplitude de movimentos.  4 = Lentificação acentuada; pobreza ou pequena amplitude de movimentos.</p>
<p>4 COMPLICAÇÕES DA TERAPIA (NA ÚLTIMA SEMANA)</p>
<p><b>A. DISCINESIAS</b></p>
<p><b>32.0 Duração: Qual percentual do dia acordado apresenta discinesias? (informação da anamnese):</b>  0 = Nenhum.  1 = 1-25% do dia.  2 = 26-50% do dia.  3 = 51-75% do dia.  4 = 76-100% do dia.</p>
<p><b>33.0 Incapacidade. Quão incapacitante é a discinesia? (informação da anamnese; pode ser modificada durante o exame):</b>  0 = Não-incapacitante.  1 = Incapacidade leve.  2 = Incapacidade moderada.  3 = Incapacidade intensa.  4 = Completamente incapaz.</p>
<p><b>34.0 Discinesias dolorosas. Quão dolorosas são as discinesias?</b>  0 = Discinesias não dolorosa.  1 = Leve.  2 = Moderada.  3 = Intensa.  4 = Acentuada.</p>
<p><b>35.0 Presença de distonia matutina (informação da anamnese):</b>  0 = Não.  1 = Sim.</p>

<b>B. FLUTUAÇÕES CLÍNICAS</b>
<b>36.0 Algum período <i>off</i> previsível em relação ao tempo após uma dose do medicamento?</b> 0=Não. 1=Sim.
<b>37.0 Algum período <i>off</i> imprevisível em relação ao tempo após uma dose do medicamento?</b> 0=Não. 1=Sim.
<b>38.0 Algum período <i>off</i> se instala subitamente, como por exemplo, em poucos segundos?</b> 0=Não. 1=Sim.
<b>39.0 Qual o percentual de tempo acordado, em um dia, em que o paciente está em <i>off</i>, em média?</b> 0 =Nenhum. 1=1-25 % do dia. 2=26-50% do dia. 3=51-75% do dia. 4=76-100% do dia.
<b>C. OUTRAS COMPLICAÇÕES</b>
<b>40.0 O paciente apresenta anorexia, náuseas ou vômitos?</b> 0=Não. 1=Sim.
<b>41.0 O paciente apresenta algum transtorno do sono? Insônia ou hipersonolência?</b> 0=Não. 1=Sim.
<b>42.0 O paciente apresenta hipotensão ortostática sintomática?</b> 0=Não. 1=Sim.



## ANEXO III

## INVENTÁRIO DE EDINBURGH

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_).

PERGUNTAS	E	D
PRIMEIRA PARTE		
<b>Que mão você usa:</b>		
1 - Para lançar?		
2 - Para escrever?		
3 - Para desenhar?		
4 - Para jogar tênis ou pingue-pongue?		
5 - Para usar a tesoura?		
6 - Para usar o barbeador ou passar batom?		
7 - Para se pentear?		
8 - Para escovar os dentes?		
9 - Para usar uma faca sem ser para comer (cortar um barbante, apontar um lápis)?		
10 - Para comer com uma colher?		
11 - Para martelar?		
12 - Para usar a chave de fenda?		
SEGUNDA PARTE		
13 - Com que mão você segura uma faca para comer, ao mesmo tempo que o garfo?		
14 - Se você tiver duas malas, com que mão segura a mais pesada?		
15 - Ao varrer, qual a mão que fica por cima, no cabo da vassoura?		
16 - E no cabo do alicata?		
17 - Que mão você usa para desenroscar a tampa de um frasco?		
18 - Com que mão você segura o fósforo para acendê-lo?		
19 - Com que mão você distribui as cartas do baralho?		
20 - Com que mão você segura a linha para enfiar no buraco da agulha?		
TERCEIRA PARTE		
21 - Com qual pé você prefere chutar?		
22 - Que olho você usa quando precisa usar apenas um dos olhos?		
TOTAL		

## ANEXO IV

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Projeto:**

**Declaração de Idade:** Eu declaro que tenho mais que 18 anos e que participarei por livre vontade do projeto de pesquisa intitulado “Treinamento da Percepção Temporal em Portadores de Doença de Parkinson”.

**Objetivo:** Eu entendo que o objetivo deste projeto é investigar os circuitos cerebrais envolvidos na tarefa de visualizar um objeto em uma tela de computador e em seguida apertar a tecla *enter* do computador afim de, verificar minha percepção do tempo. Além disso, tenho conhecimento que será realizado um treinamento de uma hora com a tarefa durante três dias alternados em uma mesma semana. Além disso, todos os dias serão realizados a eletroencefalografia. Em complemento responderei aos dois questionários relacionados com a avaliação da minha qualidade de vida e da evolução da minha doença.

**Participação no estudo:** Para participar deste estudo afirmo que tenho idade entre 50 e 60 anos, não fiz uso de produtos com cafeína há mais de 02 horas e não estou utilizando medicamentos controlados.

**Detalhamento da técnica:** A eletroencefalografia é um exame seguro, indolor e não invasivo, onde eletrodos são devidamente colocados sobre a superfície da cabeça com o intuito de registrar a atividade elétrica cerebral. A tarefa é um método seguro e não invasivo onde irei apertar um teclado do computador após aparecer um estímulo visual na tela. Além disso, as atividades da escala de avaliação não promovem nenhum tipo de esforço físico ou mental.

**Procedimentos:** Os procedimentos são realizados com a utilização da eletroencefalografia em repouso (sem fazer a tarefa) de 2 minutos e logo após, realizarei as tarefas (olhar o estímulo visual e apertar a tecla *enter*). Após realizarei mais dois minutos de repouso. Retornarei mais três dias ao laboratório e será realizado no período que antecede a tarefa, uma hora de prática da tarefa se isso for solicitado. Após esse período de coleta retornarei após sete e quinze dias para realizar novamente os procedimentos.

**Confidencialidade:** Eu entendo que todas as informações coletadas no estudo são confidenciais e que meu nome não será divulgado em momento algum. Entendo ainda que toda e qualquer informação será utilizada somente para fins acadêmicos. Os resultados do estudo serão publicados em revistas científicas e meu nome em nenhum momento será citado.

**Riscos e benefícios:** Os riscos e benefícios referentes ao estudo estão de acordo com o item V da resolução 466/12. Neste contexto, o risco referente à captação do sinal da eletroencefalografia relaciona-se com o aumento da ansiedade devido ao mapeamento cerebral possibilitar observar de alguma disfunção neurológica. Porém, isto será minimizado devido experiência do pesquisador em lidar com os sujeitos em pesquisa. Em especial, a atenção e explicação detalhada das etapas da pesquisa tendem a diminuir a ansiedade. Além disso, será realizada aferição da pressão arterial e frequência cardíaca que comumente modificam em realização de exames. Em complemento, o período de coleta dos dados é estimado em 55 minutos onde você estará confortavelmente sentado em uma cadeira com apoio dos braços. Porém, este período pode levar a dores musculares e/ou articulares. Para evitar esses efeitos você poderá interromper a coleta de dados em qualquer momento que apresente dor devido à postura continuada. No término do experimento, o pesquisador realizará a aferição da pressão arterial e frequência cardíaca com o objetivo de liberar você com as mesmas condições que iniciou o experimento. Caso ocorra qualquer alteração, você será encaminhado pelo pesquisador para acompanhamento médico. Além disso, o pesquisado responsável ao perceber qualquer risco ou dano significativo do participante comunicará imediatamente ao Sistema CEP/CONEP. Os benefícios ao participante do estudo serão direta ou indiretamente dependentes do resultado das análises. Porém, em todo momento serão consideradas suas dimensões física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual. Em complemento, 01:00 hora, receberei o treinamento após o período de coleta de dados a fim de receber os benefícios do tratamento.

**Liberdade para interromper a participação:** Este termo de Consentimento Livre e Esclarecido é feito em duas vias, sendo uma para o participante e a outra para o pesquisador. Além disso, como participante do estudo, posso desistir da pesquisa em qualquer tempo e qualquer dúvida ética poderá ser resolvida no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (CEP-UFPI) pelo telefone (86) 3237-2332.

**Identificação do responsável pelo estudo:**

Nome: Silmar Silva Teixeira

Telefone: (86)8837-4232/ E-mail: silmarteixeira@ufpi.edu.br

---

Assinatura do pesquisador responsável

---

Assinatura do participante

Parnaíba - PI, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_