



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

Sandro Aparecido Kanzler

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO SOBRE A NEUROESTIMULAÇÃO
ACÚSTICA COM TONS BINAURAIS E ISOCRÔNICOS NO ARRASTAMENTO DE
ONDAS CEREBRAIS E SEUS EFEITOS EM SINTOMAS DO ESTRESSE,
ANSIEDADE, DEPRESSÃO E QUALIDADE DO SONO**

Florianópolis

2023

Sandro Aparecido Kanzler

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO SOBRE A NEUROESTIMULAÇÃO
ACÚSTICA COM TONS BINAURAIS E ISOCRÔNICOS NO ARRASTAMENTO DE
ONDAS CEREBRAIS E SEUS EFEITOS EM SINTOMAS DO ESTRESSE,
ANSIEDADE, DEPRESSÃO E QUALIDADE DO SONO**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em de Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Rui Daniel Prediger

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Kanzler, Sandro Aparecido
Neuroestimulação acústica com tons binaurais e
isocrônicos no arrastamento de ondas cerebrais e seus
efeitos em sintomas do estresse, ansiedade, depressão e
qualidade do sono : Estudo Clínico Randomizado (ECR) /
Sandro Aparecido Kanzler ; orientador, Rui Daniel
Prediger, 2023.
132 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós
Graduação em Neurociências, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Neurociências. 2. Neuroestimulação. 3. Saúde Mental.
4. Stress, Ansiedade, Depressão. 5. Qualidade do Sono. I.
Prediger, Rui Daniel . II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. III.
Titulo.

Sandro Aparecido Kanzler

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO SOBRE A NEUROESTIMULAÇÃO
ACÚSTICA COM TONS BINAURAIS E ISOCRÔNICOS NO ARRASTAMENTO DE
ONDAS CEREBRAIS E SEUS EFEITOS EM SINTOMAS DO ESTRESSE,
ANSIEDADE, DEPRESSÃO E QUALIDADE DO SONO**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca
examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Morgana Duarte da Silva, Dra.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Francisco José Cidral Filho, Dr.
Integrative Wellbeing Institute-FL-USA

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi
julgado adequado para obtenção do título de doutor em Neurociências.

Insira neste espaço a
Assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a
Assinatura digital

Prof. Dr. Rui Daniel S. Prediger
Orientador

Florianópolis

2023

Este trabalho é dedicado aos meus filhos
Záion Heinz e Helena Rosa, a minha família
e amigos e aos meus queridos pais *in*
memoriam

(Heinz e Rosalina).

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao meu orientador Prof. Dr. Rui Daniel Prediger por me conceder a oportunidade e confiança para desenvolver minha formação à nível de doutorado no Programa de Pós-graduação em Neurociências da UFSC.

Ao Prof. Dr. Adair Roberto dos Santos (*in memoriam*), pela amizade e incentivo, sou muito grato por tê-lo conhecido.

Aos professores membros da banca de defesa do doutorado: Prof. Dr. Eduardo Gasnhar, Prof. Dra. Morgana Duarte e Prof. Dr. Francisco Cidral pelas importantes contribuições neste trabalho.

Aos colegas da Pós-graduação pela amizade e troca de conhecimento no dia-a-dia, nos experimentos e nas aulas.

À toda a minha família, pelo constante suporte e incentivo durante toda a minha formação.

À todos os amigos e colaboradores que estiveram presentes no meu dia-dia, seja durante todo o processo de formação ou nos períodos de lazer, meu muito obrigado!

À todos os voluntários que participaram deste estudo e que tornaram o mesmo possível, meus sinceros agradecimentos!

“Ondas cerebrais, assim como as ondas sonoras, são medidas em ciclos por segundo. As ondas cerebrais correspondem ao conjunto de toda atividade elétrica cerebral que é composta pela atividade elétrica de milhões de neurônios numa composição que imita a dança da vida”.

Fontoura, I. 2017

RESUMO

A neuroestimulação acústica com batidas binaurais (BBN) e tons isocrônicos (TISO) é uma tecnologia acessível e de baixo custo que permite modular o funcionamento do sistema nervoso central. Na presente tese buscou-se o aprofundamento desse tema, sendo realizada uma revisão crítica da literatura e um ensaio clínico randomizado, simples-cego, de grupos paralelos com voluntários saudáveis de funcionários administrativos da CASAN (Companhia de Água e Saneamento de Santa Catarina) na cidade de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. O objetivo foi avaliar os efeitos da estimulação em 10 Hz com BBN e TISO sobre sintomas de depressão, ansiedade, estresse e qualidade do sono. Os dados foram coletados por eletroencefalograma (EEG) e questionários com o DASS-21 (Escala de Depressão, Ansiedade, Estresse) e PSQI (Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh), e dosagem do cortisol salivar por quimioluminescência. O tratamento foi realizado com estimulação diária durante 21 dias (20 minutos por dia), em 37 adultos saudáveis, divididos em 4 grupos (controle, BBN, BBN+TISO e TISO), com idades compreendidas entre os 18 e os 70 anos, composto por 64% de mulheres e 36% de homens. Os resultados obtidos indicam a existência de arrastamento de ondas cerebrais (BWE), detectado na faixa de frequência alfa do EEG por BBN e BBN+TISO, frequência delta e teta por BBN, na região temporoparietal, e ondas beta na região frontal por TISO. Foram observadas mudanças significativas nos sintomas relacionados ao estresse, depressão, ansiedade e qualidade do sono, com diferenças estatisticamente significantes para o DASS - Total Score nos grupos BBN e TISO, na subescala DASS-Ansiedade no grupo tratado com BBN, para a subescala DASS-Depressão nos grupos BBN e TISO, para a subescala DASS-Estresse no grupo tratado com BBN e o grupo TISO. No teste PSQI do sono, foram observadas melhoras significativas na qualidade subjetiva do sono nos grupos BBN+TISO, BBN e TISO, na duração do sono no grupo BBN, na sonolência e disfunção diurna no grupo BBN+TISO, e na latência do sono no grupo BBN. Em conjunto, os resultados deste estudo fornecem evidências pioneiras de que a neuroestimulação acústica com BBN e TISO, juntos ou isoladamente, podem modular a intensidade das oscilações neuronais, consequentemente os padrões de ondas cerebrais e melhorar os sintomas relacionados ao estresse, depressão, ansiedade e a qualidade do sono.

Palavras chave: Neuroestimulação acústica, qualidade do sono, estresse, ansiedade e depressão

ABSTRACT

Acoustic neurostimulation with binaural beats (BBN) and isochronic tones (TISO) is an accessible and low-cost technology to modulate brain function. The current study was designed to advance the knowledge about this issue. For this, it was carried out a critical literature review and performed a randomized, single-blind, parallel-group clinical trial with healthy volunteers consisting of administrative employees of CASAN (Water and Sanitation Company of Santa Catarina) in Florianopolis city (Santa Catarina, Brazil). The main aim was to evaluate the effects of 10 Hz with BBN and TISO on symptoms of depression, anxiety, stress and sleep quality. Data were collected by electroencephalogram (EEG) and questionnaires with DASS-21 (Depression, Anxiety, Stress Scale) and PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), and salivary cortisol measurement by chemiluminescence. The treatment was carried out with daily stimulation for 21 days (20 minutes per day), in 37 healthy adults, divided into 4 groups (control, BBN, BBN+TISO and TISO), aged between 18 and 70 years, composed by 64% women and 36% men. The results obtained indicated the presence of brain wave entrainment (BWE), detected in the alpha frequency range of the EEG by BBN and BBN+TISO, delta and theta frequency by BBN, in the temporoparietal region, and beta waves in the frontal region by TISO. Significant changes in symptoms related to stress, depression, anxiety and sleep quality were detected in the DASS-21 analyses, with a statistically significant difference for the DASS - Total Score in the BBN and TISO groups, for the DASS-Anxiety subscale in the BBN-treated group, for the DASS-Depression subscale in the BBN and TISO groups, for the DASS-Stress subscale in the BBN and TISO groups. In the sleep PSQI test, significant changes were observed in subjective sleep quality in the BBN+TISO, BBN and TISO groups, the sleep duration in the BBN group, sleepiness and daytime dysfunction in the BBN+TISO group, and for sleep latency in the BBN group. This study provides novel evidence that acoustic neurostimulation with BBN and TISO, together or alone, can modulate the intensity of neuronal oscillations, consequently brain wave patterns and improving symptoms related to stress, depression, anxiety and quality of sleep.

Keywords: Acoustic Neurostimulation, sleep quality, stress, anxiety and depression

LISTA DE FIGURAS

Figura1 - Anatomia da orelha (anteriormente chamado de Ouvido).....	21
Figura 2 - Representação esquemática do órgão de Corti.....	24
Figura 3 – Processamento de sinais acústicos no SNC.....	26
Figura 4 – Ilustração da via aferente auditiva.....	28
Figura 5 – Ilustração do córtex auditivo tonotópico.	30
Figura 6 – Ilustração das redes neurais envolvidas no processamento auditivo.....	32
Figura 7 - Componentes dos ritmos cerebrais (ondas)	34
Figura 8 – Cálculo amostral.....	54
Figura 9 – Triagem e alocação de voluntários.....	55
Figura 10 – Randomização extraída do programa Research Randomizer (Version 4.0).....	56
Figura 11 – Esquema de tratamento	58
Figura 12 – <i>Muse EEG InteraXon</i> , usado para gravação de EEG. a) Localização dos eletrodos no Muse. (b) Vista superior das posições dos eletrodos captadores de EEG na cabeça do sujeito.....	61
Figura 13 – Captação de sinal bruto EEG e FFT	62
Figura 14 – Densidade Espectral do Sinal EEG.....	63
Figura 15 – FFT (Transformada Rápida de Fourier)	63
Figura 16 - Modelos da Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21) - À esquerda: Modelo tri fatorial oblíquo refinado. À direita: Modelo hierárquico de segunda ordem.	64
Figura 17 – Componentes do PSQI. O modelo de três fatores proposto por Cole et al. (2006).....	66
Figura 18 – Algoritmo da pesquisa, adaptada de CONSORT- <i>checklist</i> para relatar ensaios clínicos	71
Figura 19 A – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre respostas eletrofisiológicas avaliadas no EEG. Nível de significância estatística – $p < 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)	74
Figura 19 B – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre respostas eletrofisiológicas avaliadas no EEG. Nível de significância estatística – $p < 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)	75

Figura 19 C – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre respostas eletrofisiológicas avaliadas no EEG. Nível de significância estatística – $p < 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)	76
Figura 19 D – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre respostas eletrofisiológicas avaliadas no EEG. Nível de significância estatística – $p < 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)	77
Figura 19 E – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre respostas eletrofisiológicas avaliadas no EEG. Nível de significância estatística – $p < 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)	78
Figura 20 A-D – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou combinados (BBN+TISO) nos sintomas de ansiedade, depressão e estresse. Nível de significância estatística – $p < 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)	81
Figura 21 A-H – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou em associação (BBN+TISO) sobre o índice de qualidade do sono (PSQI) avaliado por diferentes parâmetros. Nível de significância estatística – $p < 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)	83
Figura 22 – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre as concentrações de cortisol na saliva	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Coleta de dados neurométricos por EEG	59
Tabela 2 - Protocolo de tratamento experimental.....	68
Tabela 3: Estatística não paramétrica para “Alpha TP9”	74
Tabela 4: Estatística não paramétrica para “Delta TP9”	75
Tabela 5: Estatística não paramétrica para “Theta TP9”	76
Tabela 6: Estatística não paramétrica para “Beta AF8”	77
Tabela 7: Estatística não paramétrica para “EEG Gamma”	78

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
2.1 Fisiologia da audição	20
2.2 Orelha externa	20
2.3 Orelha média.....	21
2.4 Orelha interna	22
2.5 Processamento de sinais acústicos no sistema nervoso central.....	25
3 NEUROFISIOLOGIA E TIPOS DE ONDAS CEREBRAIS	34
3.1 Ritmo Delta	35
3.2 Ritmo Teta.....	36
3.3 Ritmo Alfa	37
3.4 Ritmo Beta	38
3.5 Ritmo Gama	38
4 NEUROESTIMULAÇÃO ACÚSTICA	40
5 ARRASTAMENTO NEURAL - “BRAINWAVE ENTRAINMENT” (BWE)	44
6 JUSTIFICATIVA	47
7 HIPÓTESES	49
8 OBJETIVOS	50
8.1 Objetivo Geral.....	50
8.2 Objetivos Específicos	50
9 METODOLOGIA DA PESQUISA	51
9.1 Desenho Experimental.....	51
9.2 Planejamento da Pesquisa	52
9.3 Amostra da pesquisa (público alvo).....	53
9.4 Seleção de indivíduos voluntários	54
9.5 Critérios de inclusão e de exclusão	55
9.6 Procedimentos de Randomização	55
9.7 Esquema de Tratamento.....	57
9.8 Intervenções, instrumentos e estratégias para coleta de dados	59
9.9 Procedimento de registro de EEG (eletroencefalograma).....	60
9.10 Teste Psicométrico DASS-21 (depressão, ansiedade e estresse)	63
9.11 Questionário do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI).....	65

9.12 Dosagem de cortisol livre na saliva.....	66
10 PROCEDIMENTOS.....	67
11 ANÁLISE DE DADOS.....	69
12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	70
13 RESULTADOS.....	71
13.1 Desfecho Primário.....	72
13.2 Desfechos Secundários.....	72
13.3 Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre respostas eletrofisiológicas avaliadas no EEG73	
13.4 Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre os sintomas de ansiedade, depressão e estresse.....	79
13.5 Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre o índice de qualidade do sono (PSQI)	82
13.6 Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre as concentrações de cortisol na saliva	86
14 DISCUSSÃO.....	88
15 CONCLUSÃO	97
16 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	98
17 LIMITAÇÕES NA APLICABILIDADE CLÍNICA	99
18 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	100
19 PUBLICAÇÕES RELACIONADAS À TESE.....	101
REFERÊNCIAS.....	102
ANEXOS	115
ANEXO A – TCLE.....	116
ANEXO B - QUESTIONÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO SÓCIODEMOGRÁFICO.....	119
ANEXO C - DASS 21 - ESCALA DE DEPRESSÃO, ANSIEDADE E ESTRESSE.....	121
ANEXO D - AVALIAÇÃO DO SONO (PSQI - Pittsburgh).....	128
ANEXO E – PARECER CESP/PH – CONEP	131
ANEXO F – REGISTRO ECR – REBEC.....	132

1 INTRODUÇÃO

As doenças mentais são muito comuns; mais de um quarto das pessoas desenvolverá uma doença mental durante a vida. Diversos estudos sugerem que a depressão é a segunda doença mais comum no mundo, depois da insuficiência cardíaca e pode até assumir a liderança em 2030 (WANG et al, 2007 e NOBIS et al, 2020). além disso o estresse influencia o estado emocional dos indivíduos, pois deflagra mudanças no balanço neuroquímico do cérebro (PILKINGTON et al, 2013).

Os transtornos depressivos são muitas vezes precedidos pelo estresse e acompanhados por sintomas de ansiedade – a coexistência de sintomas de ansiedade e depressão é encontrada em aproximadamente 75% dos pacientes (STEIN e HOLLANDER, 2004). Quando os transtornos de ansiedade e depressão não ocorrem ao mesmo tempo, eles geralmente se sucedem, estima-se que a probabilidade de transtornos de ansiedade após um episódio depressivo seja de 47 a 58%, e 56% dos pacientes com transtornos de ansiedade desenvolvem depressão (STEIN e HOLLANDER, 2004, GRAAF et al, 2003 e WITTCHEN et al, 2000).

A ansiedade real ou os transtornos depressivos se manifestam em uma intensificação duradoura e autolimitada da experiência de emoções negativas e definitivamente tornam difícil para o paciente funcionar na sociedade. Com o tempo, um paciente com ansiedade ou depressão perde sua autoestima e, conseqüentemente, perde a motivação para realizar sua rotina e atividades do cotidiano. Os pacientes que sofrem de ansiedade e/ou depressão apresentam problemas no sono, apetite (aumento ou redução), atividade psicomotora (agitação ou comprometimento), desregulação do sistema nervoso autônomo e do trato digestivo, às vezes até de psicose, que pode levar a pensamentos (ideações) e até tentativas de suicídio. Cerca de 50% dos episódios depressivos são precedidos por eventos de vida negativos súbitos vivenciados pelos indivíduos (MIDDELDORP et al, 1999, CHAVES et al, 2018, BEAGLEHOLE et al, 2018). Outros fatores predisponentes para um episódio depressivo incluem doenças somáticas crônicas, como diabetes, esclerose múltipla, doenças neoplásicas, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, obesidade, entre outros (ALONSO et al, 2004). Ansiedade e depressão são transtornos complexos que possuem muitos subtipos e etiologias (WITTCHEN et al, 2000, MIDDELDORP et al, 1999, MAES et al, 2011).

Nesse aspecto, o desbalanço da concentração de serotonina no cérebro, tem sido associado à depressão, porém estudos recentes das principais áreas de pesquisa da serotonina, não fornecem evidências consistentes de haver uma associação direta entre serotonina e depressão, e nenhum suporte para a hipótese de que, a depressão é causada por atividade ou concentrações reduzidas de serotonina. Porém algumas evidências foram consistentes com a possibilidade de que o uso prolongado de antidepressivos reduza a concentração de serotonina (MONCRIEFF et al, 2022). Em relação aos transtornos de ansiedade e de humor se manifestam em uma intensificação duradoura de emoções negativas que comprometem a qualidade de vida dos indivíduos. Frequentemente, os indivíduos com transtornos de ansiedade e depressão sofrem de problemas de sono, apetite, atividade psicomotora (agitação ou comprometimento), desregulação do sistema nervoso autônomo e do trato digestivo, às vezes até de psicose, que pode levar a pensamentos (ideações) e até tentativas de suicídio. Os transtornos de ansiedade e depressão são transtornos complexos que possuem muitos subtipos e etiologias (WITTCHEN et al, 2000, MIDDELDORP et al, 1999, MAES et al, 2011). De acordo com Kandel (2014), o sono afeta todas as funções físicas e mentais, desde a regulação dos níveis hormonais ao tônus muscular, a regulação da frequência respiratória e o conteúdo dos processos do pensamento. “Praticamente todas as formas de privação do sono resultam em aumento do estado de humor negativo, especialmente sensação de fadiga, perda de vigor, sonolência e confusão.” (GOEL et al., 2009), demonstrando a interconexão do ritmo circadiano com o metabolismo do corpo, incluindo o funcionamento cognitivo e também na saúde mental. Ahmad (2020), em seu estudo de como a perturbação do sistema circadiano pode exercer influência no funcionamento cognitivo e saúde mental, apontou que a perturbação do ritmo circadiano pode levar à depressão de duas maneiras gerais; primeiro pela disfunção neurobiológica ou pode facilitar ou agravar o estado deprimido. O transtorno depressivo maior é a condição clássica e mais conhecida dos chamados Transtornos Depressivos, que incluem vários quadros, sendo que a característica comum entre eles, é “a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo.” (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). A neurociência tem revelado ligação entre determinadas áreas do cérebro e as emoções. Uma área que merece atenção por estar relacionada aos quadros de

depressão, ansiedade e estresse é a amígdala. De acordo com Dalgarrondo (2019) a amígdala é considerada uma das principais estruturas neurais relacionadas às emoções, com papel de destaque na resposta hormonal ao estresse, ficando geralmente hiperativada em condições clínicas psicopatológicas relacionadas a ansiedade, fobias, estresse crônico e na depressão. Kandel et al. (2014) também afirma que estudos de neuroimagem apontam a participação da amígdala e do hipocampo nos transtornos de humor. Atualmente sabe-se que a depressão e o estresse estão relacionados. “As respostas psicológicas mais frequentemente associadas ao estresse ocupacional são ansiedade, insatisfação e depressão” (SANTOS; CARDOSO, 2010). Feijó, Câmara e Luiz (2014) também citam que indivíduos sob alta exigência no trabalho apresentam as reações mais adversas de desgaste psicológico, como por exemplo, fadiga, ansiedade e depressão. Uma segunda área do cérebro também parece intermediar os quadros até aqui citados, de acordo com Kandel et al. (2014) as respostas alteradas ao estresse são um componente importante na depressão pelas anormalidades causadas no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), já que os elevados níveis de cortisol, suprimem a neurogênese, resultando em uma redução da produção de células e conseqüentemente, em um hipocampo menor. O cortisol que aparece aumentado nos quadros depressivos, também é elevado nos quadros de estresse e está envolvido também no quadro de fadiga, já que “o cortisol parece contribuir no processo de desenvolvimento da fadiga, através de sua influência na diminuição da síntese proteica aumentando a degradação das proteínas (KUBE, 2010).

Adicionalmente, as doenças mentais estão associadas com grandes prejuízos na qualidade e capacidade do trabalho. Os transtornos mentais são comuns em todos os setores de serviços importantes para a sociedade e afetam os resultados individuais e coletivos, em todas as áreas do mundo do trabalho. Entretanto, muitas vezes as doenças mentais não são prontamente diagnosticadas, afetando o bem-estar e qualidade de vida no trabalho e nas relações sociais (GREENO, 2023).

Há um crescente número de evidências demonstrando tratamentos eficazes, e as políticas de saúde estão avançando no sentido de exigir que os tratamentos oferecidos sejam baseados em evidências científicas (GREENO, 2023). Como os recursos para intervenções de saúde ocupacional são escassos, não apenas o efeito, mas também o custo-efetividade das intervenções pode constituir um incentivo importante para empregadores e formuladores de políticas públicas a

adotá-las (VAN DONGEN et al, 2014). Portanto, recomenda-se que todos os estudos incluam diferentes tipos de avaliações econômicas e produtivas em conjunto com análises de eficácia. Estudos anteriores que avaliaram a eficácia e custo-efetividade em intervenções destinadas a promover e/ou prevenir ou reduzir problemas de saúde mental para trabalhadores com transtornos mentais comuns, necessitam de evidências mais claras para determinar a eficácia (HAMBERG et al, 2012). No entanto, como as intervenções direcionadas ao trabalho de enfrentamento demonstraram ser eficazes na redução da ausência por doença e na promoção da saúde mental, sendo mais eficazes e econômicas do que o afastamento do indivíduo do ambiente laboral (TOMPA et al, 2010), esforços nesse sentido devem ser enfatizados para a melhoria da qualidade dos ambientes laborais e dos indivíduos.

Devemos considerar a saúde ocupacional no contexto organizacional, ou seja, no ambiente formal de trabalho. Ambiente que deve levar em conta o sofrimento psíquico como preocupações que estão diretamente relacionadas à vida do principal agente desse ambiente: o sujeito trabalhador. A qualidade de vida no trabalho refere-se não só às condições de trabalho adequadas e boas relações socioprofissionais, mas compreende também o fundamental equilíbrio dos aspectos das necessidades humanas biopsicossociais e organizacionais (PINHEIRO, 2018). Um dos principais desafios é identificar quais doenças relacionadas à saúde mental existem no ambiente interno e podem afetar os processos da empresa. De acordo com Silva Júnior e Fischer (2015), as principais doenças relacionadas com a qualidade de vida no ambiente organizacional são:

- ✓ Síndrome de Burnout;
- ✓ Crises de ansiedade;
- ✓ Quadros de pânico;
- ✓ Depressão;
- ✓ Estresse.
- ✓ Distúrbios do sono

Apesar dos avanços na psicofarmacologia clínica, o tratamento medicamentoso de transtornos mentais é frequentemente associado a remissões parciais, recaídas ou recorrências frequentes, bem como a sintomas residuais persistentes, angústia e baixos níveis de bem-estar, satisfação com a vida e qualidade de vida. A falha da psicofarmacoterapia em melhorar a satisfação com a vida e o bem-estar do indivíduo tem sido atribuída ao foco do tratamento na

psicopatologia e diminuição da doença e não no desenvolvimento do bem-estar, propósito de vida e criatividade (JAKOVLJEVIC et al 2013). Terapias complementares e integrativas com foco no bem-estar, podem aumentar significativamente a eficácia da psicofarmacoterapia, moldando um contexto de tratamento eficaz e significativo para alcançar uma recuperação completa.

De acordo com o National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH), Medicina Integrativa Complementar é um conjunto de práticas, sistemas médicos e de cuidado à saúde que não são considerados parte da medicina convencional, que abrangem técnicas que visam à prevenção, promoção, tratamento e recuperação, de modo a integrar as dimensões física, mental e espiritual do ser humano. Existem várias formas de classificar essas terapias e o NCCIH as categoriza principalmente como: utilização de produtos naturais, práticas de corpo e mente e práticas de manipulação baseadas no corpo. Considerando às limitações dos tratamentos médicos tradicionais “convencionais” e à crescente eficácia de terapias complementares e ao uso crescente de abordagens integrativas e complementares pelos pacientes, a utilização de uma abordagem integrativa para promover o bem-estar é altamente recomendada na área da saúde mental (HOENDERS et al, 2011).

A neuroestimulação acústica, objeto do presente estudo, pode ser classificada na categoria de terapias mente-corpo como uma variação da musicoterapia com estimulação psicofisiológica (NCCIH) e ter sua aplicação tanto de forma complementar como integrativa, no ataque e/ou prevenção de sintomas específicos de transtornos mentais relacionados ao estresse, depressão, ansiedade e distúrbios da qualidade do sono.

A neuroestimulação acústica envolve os batimentos auditivos monaurais ou isocrônicos - TISO (por exemplo, batimentos físicos para ambos os ouvidos) ou binaurais - BBN (diferentes ondas sinusoidais com frequências semelhantes apresentadas para cada ouvido separadamente) e são novos instrumentos no método não invasivo integrativo e complementar (SCHWARZ e TAYLOR, 2005). Como resultado, diferentes estudos se concentraram nos efeitos psicológicos da neuroestimulação acústica de várias frequências e relataram evidências substanciais a esse respeito. Por exemplo, o impacto das BBN no escore de ansiedade foi identificado em vários estudos, onde o uso dessa técnica resultou em uma redução dos sintomas de ansiedade após a intervenção (VERNON, 2014, COLZATO, 2017).

Além disso, foi demonstrado que a neuroestimulação acústica pode suprimir o estresse e os sintomas de ansiedade antes de procedimentos cirúrgicos, além melhorar o estado de alerta e reconhecimento de palavras e tem efeitos na memória de longo e curto prazo (GARCIA-ARGIBAY et al, 2019, JIRAKITTAYAHORN e WONGSAWAT, 2017).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Fisiologia da audição

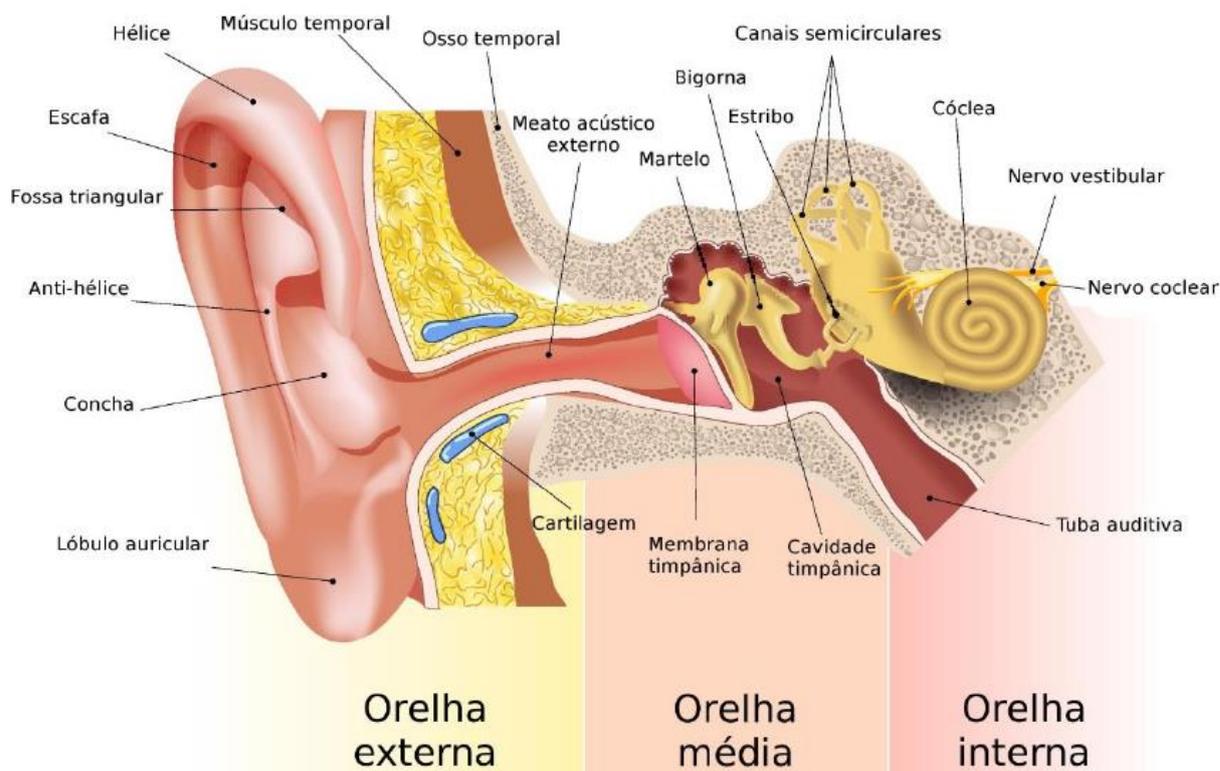
O som é um tipo de energia mecânica, resultado da transmissão de energia de partículas de ar em vibração, de uma fonte sonora em direção a partes mais distantes. Frequência sonora é um conceito que caracteriza a altura de um som, definindo-o como grave, médio ou agudo. A frequência é expressa em Hertz (Hz), ou ciclos por segundo, e é inversamente proporcional ao comprimento de onda. Os sons comuns apresentam uma ampla gama de frequências, tendo a fala frequências que variam entre 300 e 3000 Hz. Intensidade sonora corresponde à amplitude das vibrações periódicas das partículas de ar e está associada à pressão e energia sonora (som fraco e forte), e é expressa em decibéis, a unidade de sensação sonora. O timbre ou qualidade do som é dado pelas diferenças de amplitude dos sons harmônicos, que são sons de frequências múltiplas em relação à frequência do som fundamental. (TORTORA, 2006).

2.2 Orelha externa

Possui a função de coletar e encaminhar as ondas sonoras até a orelha média, amplificar o som, auxiliar na localização da fonte sonora e proteger a orelhas média e interna. A função do pavilhão auricular como captador de ondas sonoras é discutível, pois sua ausência é compatível com boa acuidade auditiva. O meato acústico externo transfere e amplifica o som para a orelha média, principalmente em frequências de 2000 a 5000 Hz, sendo máxima entre 200 e 3000 Hz (aproximadamente 20 dB). Também serve para auxiliar na localização da fonte sonora, que consiste na impressão de volume sonoro causada pela aplicação de pressão sobre as orelhas. Há o efeito sombra ("*shadow effect*") da cabeça, no qual ondas de pequeno comprimento são bloqueadas pela cabeça e a pressão sonora é reduzida no lado oposto à fonte sonora. Entretanto, a principal função da orelha externa é a proteção da membrana do tímpano, além de manter um certo equilíbrio de temperatura e umidade necessários à preservação da elasticidade da membrana. Contribuem para essas funções as glândulas ceruminosas produtoras de cerúmen,

os pêlos, e a migração epitelial da região interna para a externa. (Figura 1) (ZORZETTO,2006).

Figura1 - Anatomia da orelha (anteriormente chamado de Ouvido).



Fonte: Ilustração: SVETLANA VERBINSKAYA / Shutterstock.com

2.3 Orelha média

Trata-se de uma “bolsa” preenchida por ar, comunica-se com a nasofaringe através da tuba auditiva (Figura 1). Possui em seu interior a cadeia ossicular, composta por: martelo (em contato direto com a membrana timpânica); bigorna e estribo (em contato com a cóclea através da janela oval). Seu papel mais importante é a equalização das impedâncias da orelha média (vibrações aéreas que invadem a membrana timpânica) e da interna (variações de pressão nos compartimentos líquidos da orelha interna). Sob o impacto de ondas sonoras sucessivas a membrana timpânica vibra no seu todo, deslocando-se para dentro e para fora da orelha média (fases de compressão e de rarefação), como um pistão, juntamente com o cabo do martelo, ao qual está intimamente fixado. O deslocamento da membrana timpânica apresenta a capacidade de variar de amplitude em cada zona

da membrana timpânica de acordo com a frequência sonora, porém o deslocamento máximo sempre ocorre na região pósterio- superior. A aferência é feita pelo NC VIII (nervo auditivo) e a eferência pelo nervo do estapédio, ramo do NC VII (nervo facial). Porém, alguns estudos indicam que a atenuação do som pelo reflexo estapediano possa ser de apenas 2 dB para uma intensidade de 20 dB acima da intensidade desencadeadora do reflexo. Este reflexo possui um período de latência (14 a 16 ms), não oferecendo proteção contra ruídos bruscos e apresenta fadigabilidade, limitando a duração do seu papel protetor em casos de sons intensos e prolongados. Também há outras hipóteses para a sua função: redução dos ruídos da fonte sonora; atenuação seletiva de frequências graves, com a finalidade de não deixar que os sons graves mascarem os agudos, melhorando a percepção de sons complexos (agudos); redução da excitação da orelha interna, diminuindo o ruído provocado por ela mesma. Também colabora com a proteção o m. tensor do tímpano, em menor importância. 3- c) Tuba Auditiva Função de manter o arejamento das cavidades da orelha média, o que é assegurado pela sua abertura intermitente O equilíbrio entre a pressão atmosférica e a do ar contido na cavidade timpânica é indispensável para que a unidade tímpano-ossicular vibre sem obstáculos. (TORTORA, 2006).

2.4 Orelha interna

A cóclea (do grego: coclos- caracol) constitui o labirinto anterior. Trata-se de um órgão de cerca de 9 mm de diâmetro com estrutura cônica composta por três “tubos” paralelos que se afinam da base para o ápice. Têm uma parede extremamente delgada e se dispõem em espiral, em torno de um osso chamado columela ou modíolo, ao redor do qual dão de duas e meia a três voltas Suas paredes externas são ósseas. É responsável pela transdução de energia acústica (mecânica) em energia elétrica. A base da cóclea é mais alargada e possui duas janelas, a oval e a redonda. Os três “tubos” são denominados:

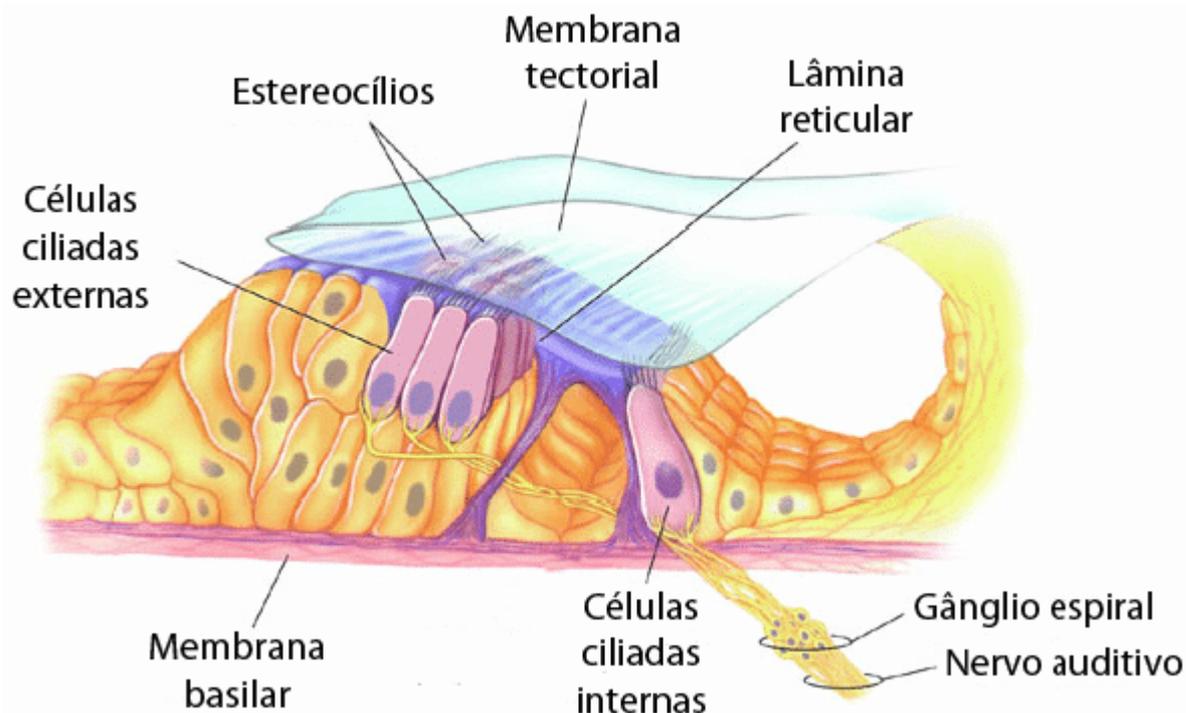
1) Rampa vestibular é mais superior, limita-se com a orelha média pela janela oval

2) Rampa média ou ducto coclear ocupa posição intermediária; contém o órgão de Corti e é delimitada em sua base pela membrana basilar

3) Rampa timpânica. mais inferior; limita-se com a orelha média pela janela redonda As rampas vestibulares e timpânica comunicam-se entre si através do

helicotrema, situado no ápice da cóclea. Em seu interior contêm perilinfa, um fluido semelhante ao extracelular, rico em sódio ($\text{Na}^+=139$ mEq/L e $\text{K}^+=4$ mEq/L), O interior do ducto coclear contém endolinfa, semelhante ao líquido intracelular, rico em K^+ ($\text{Na}^+=13$ mEq/L e $\text{K}^+=144$ mEq/L) (KANDEL et al, 2014). A lâmina espiral é uma lâmina óssea separada da columela e completada pela membrana basilar, que se insere sobre sua borda livre. A rampa vestibular está separada do ducto coclear pela membrana vestibular de Reissner e o ducto coclear está separado da rampa timpânica pela membrana basilar, onde está situado o órgão de Corti. A membrana tectória projeta-se sobre o órgão de Corti, com sua borda interna fixa ao modíolo e a borda externa livre. A membrana basilar durante a transmissão sonora através da cadeia ossicular, a platina do estribo se projeta para o interior do vestíbulo pela janela oval, impulsionando a perilinfa. Como esse líquido se encontra dentro de uma caixa óssea rígida, a pressão aplicada acaba sendo direcionada inferiormente sobre a membrana basilar e anteriormente em direção ao ápice; com isso, a onda mecânica se desloca ao longo da rampa vestibular, atinge o helicotrema e retorna pela rampa timpânica alcançando pôr fim a janela oval, empurrando-a em direção à caixa timpânica Nesse deslocamento de “ida e volta” da onda sonora, obtém-se uma diferença de pressão hidrostática que se aplica sobre a membrana basilar, fazendo-a vibrar de cima para baixo. As propriedades mecânicas da membrana basilar são a chave para a fisiologia adequada da cóclea (KANDEL et al, 2014). No entanto, a principal característica da membrana, é que ela não é uniforme, de forma que suas propriedades mecânicas variam ao longo de seu comprimento: no ápice, a membrana é mais delgada e solta enquanto na base ela é mais espessa e fixa. Além disso, ela é mais larga no ápice, afinando-se em direção à base, ao contrário da estrutura da cóclea, que vai se alargando em direção à base, essa particularidade atribui à membrana uma estrutura tonotópica, ou seja, sons agudos (até 20 kHz) têm seu pico na espira basal do ducto coclear e sons graves, na espira apical. Sons muito graves (menor que 200 Hz) provocam mobilização de toda a membrana basilar. Assim, a cóclea provoca uma segmentação do som que chega ao ouvido, confinando a cada tom uma região diferente da membrana. As deformações ondulatórias da membrana basilar repercutem sobre as células ciliadas do órgão de Corti. O órgão de Corti é a estrutura transdutora de energia mecânica para energia elétrica; localiza-se ao longo e sobre a membrana basilar (Figura 2).

Figura 2 - Representação esquemática do órgão de Corti.



Fonte: Modificado de Bear et al. (2017).

Na transdução eletromecânica nas células ciliadas externas (cóclea ativa), os potenciais elétricos assim formados provocariam contrações mecânicas rápidas das células ciliadas externas, que constituem a base da eletromotilidade e ocorrem em fase com a frequência sonora estimulante. Estas contrações determinariam uma amplificação da vibração da membrana basilar numa área restrita do órgão de Corti, devido ao acoplamento que as células ciliadas externas realizam entre a membrana basilar e a membrana tectórica (Figura 2). Nesta área, um pequeno número de células ciliadas internas é estimulado com máxima intensidade. A inclinação e estimulação dos cílios determinaria a despolarização das células ciliadas internas, com formação de potenciais receptores pela entrada de potássio pelos canais iônicos dos cílios. Em seguida, há a liberação de neurotransmissores e a formação de uma mensagem sonora codificada em impulsos elétricos, que é transmitida ao SNC pelo nervo acústico, resultado do disparo sincrônico de muitas fibras do nervo auditivo, após a estimulação sonora ser processada em energia bioelétrica. O tempo de ocorrência de cada potencial depende da velocidade da onda viajante pela membrana basilar. O nervo auditivo possui ao redor de 30000 a 50000 fibras. O corpo celular de suas fibras está no gânglio espiral, que recebe dendritos da lâmina

espiral (lâmina óssea onde está inserida a membrana basilar) e manda axônios para o núcleo coclear. As fibras do nervo auditivo também têm seletividade frequencial, dependente da tonotópica coclear (KANDEL et al, 2014).

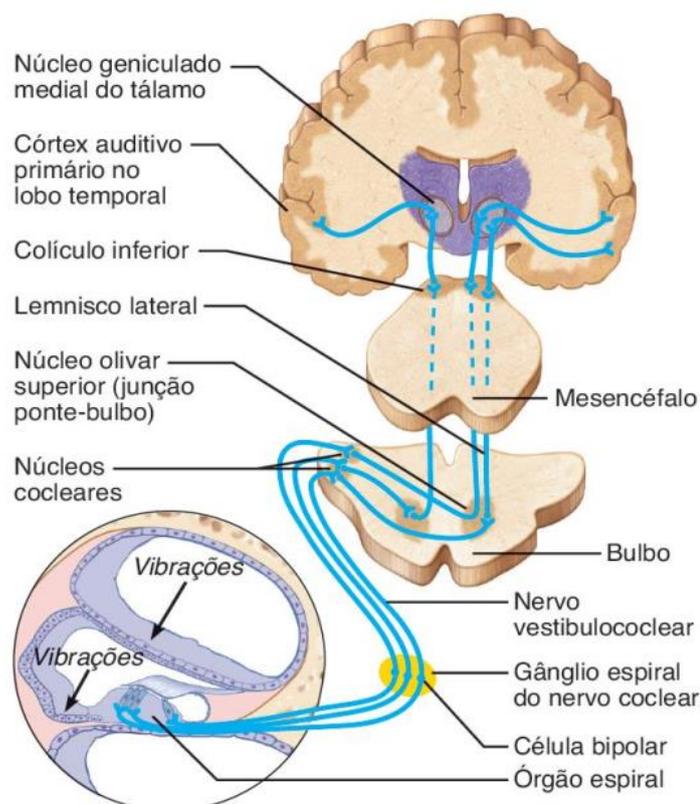
2.5 Processamento de sinais acústicos no sistema nervoso central

Particularmente no sistema nervoso central (SNC), o processamento de sinais acústicos é centralizado no lobo temporal, principalmente no córtex auditivo primário, onde temos informações da cóclea que apresentam conexões complexas ao nível do tronco cerebral (HOOD,1998).

Conforme ilustrado na Figura 3, os estímulos auditivos são processados por vias paralelas ascendentes, diretas e cruzadas, a partir dos núcleos cocleares. Neles, as vias de captação auditiva formam o lemnisco lateral, que terminam no colículo inferior, projetado para o corpo geniculado medial. As informações acústicas ascendem ao córtex auditivo através de vias paralelas e terminam em regiões específicas para o processamento do tempo, intensidade e frequência do som. Dessa forma, as diferentes regiões funcionais do córtex decompõem a informação auditiva em componentes menores para gerar a percepção da localização, altura e volume. Finalmente, são direcionadas para as áreas de associação onde os sons são apreciados de acordo com sua identificação e tipologia.

Os neurônios do núcleo geniculado medial enviam fibras nervosas para o córtex auditivo primário (ou giro de Heschl), no lobo temporal, passando pela cápsula interna (RUYTJENS et al., 2007). O córtex auditivo primário tem uma organização em colunas, cada uma responsável pela percepção de uma frequência sonora, portanto conclui-se que o córtex auditivo primário tem uma organização tonotópica em colunas de isofrequência. Também existem projeções para áreas auditivas secundárias no lobo temporal, que têm organização mais complexa e funções como, por exemplo, interpretação da palavra falada (RUYTJENS et al., 2007).

Figura 3 – Processamento de sinais acústicos no SNC.



Fonte: Adaptado de Hood (1998).

O córtex auditivo primário tem uma organização em colunas, cada uma responsável pela percepção de uma frequência sonora, portanto conclui-se que o córtex auditivo primário tem uma organização tonotópica em colunas de isofrequência.

Também ocorrem projeções para áreas auditivas secundárias no lobo temporal, que têm organização mais complexa e funções como, por exemplo, interpretação da palavra falada (RUYTJENS et al., 2007). É digno de nota que um número significativo de neurônios do sistema auditivo possui fibras cruzadas em todos os níveis do sistema auditivo. Isso provavelmente se deve à necessidade de informações ipsilaterais e contralaterais para muitos aspectos do processamento auditivo. Portanto, todos os níveis do sistema auditivo central recebem e processam informações tanto do lado ipsilateral quanto do lado contralateral. Em resumo, a captação do som até sua percepção e interpretação é uma sequência de transformações de energia, iniciando pela sonora, passando pela mecânica, hidráulica e finalizando com a energia elétrica dos impulsos nervosos que chegam ao cérebro.

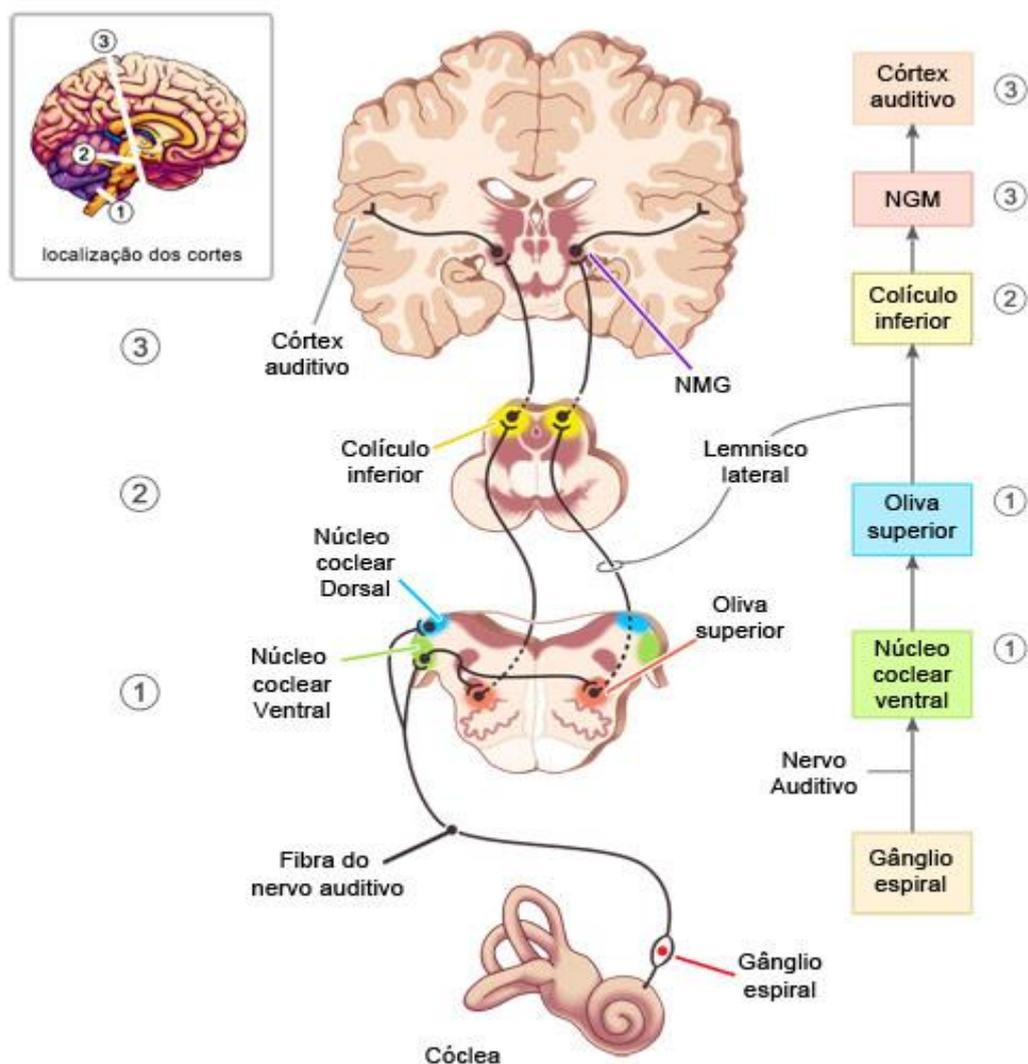
A organização do sistema auditivo possui quatro ou mais neurônios envolvidos desde a periferia até o córtex auditivo (diversas estações intermediárias até o córtex auditivo primário: gânglio espiral, núcleos cocleares, núcleo olivar superior, núcleo do corpo trapezoide, núcleo do lemnisco lateral, colículo inferior, corpo geniculado medial) (Figura 4). Projeções craniais aos núcleos cocleares de um mesmo lado são bilaterais. A estação talâmica de retransmissão auditiva está no corpo geniculado medial. O córtex auditivo primário encontra-se no lobo temporal, no giro temporal superior (QUINTAS, 2011).

Classicamente, duas regiões funcionais principais foram descritas no córtex auditivo:

- Córtex auditivo primário, composto por neurônios envolvidos na decodificação da representação espacial cocleotópica e tonotópica de um estímulo.
- Córtex auditivo secundário, que não possui uma organização tonotópica clara, mas tem um papel importante na localização sonora, na memória auditiva e na análise de sons complexos, em particular para vocalizações específicas de animais e linguagem humana.

A região do cinto, envolvendo os córtices auditivos primários e secundário, otimiza a integração da audição com outros sistemas sensoriais. Quando acordados, os humanos, assim como outros animais, são capazes de perceber as pequenas variações temporais de sons complexos. Essas variações são essenciais para a compreensão da fala humana. Vários estudos investigando o córtex auditivo primário, identificaram que, em primatas acordados, duas populações distintas de neurônios síncronos e assíncronos (respectivamente) codificam estímulos sequenciais de maneira diferente (PETERSON, 2021).

Figura 4 – Ilustração da via aferente auditiva.



Fonte: Adaptado de Tortora e Derrickson (2006).

Os neurônios síncronos analisam mudanças temporais lentas. Eles respondem precisamente à estimulação de baixa frequência, mas são incapazes de manter sua atividade se o número de estímulos aumentar. As mudanças rápidas na taxa são percebidas por esses neurônios como um tom contínuo. Eles estão envolvidos na análise de frequência e intensidade (OLIVEIRA et al, 2018).

Os neurônios assíncronos analisam mudanças temporais rápidas (de muitos estímulos). Eles podem determinar variações de curta duração e podem distinguir com precisão um estímulo do próximo. A divisão funcional do córtex auditivo permite que variações temporais de um estímulo sejam decodificadas com extrema precisão em comparação com outros centros da via auditiva e obter mais informações sobre

sons complexos, bem como a localização de uma fonte sonora e seu movimento (PETERSON, 2021). Diferentes aspectos dos sons ambientais (por exemplo, atenuação: quão alto é o som; localização no espaço; frequência e sensibilidade de combinação) são processados em cada uma das áreas auditivas centrais. A maioria dos núcleos auditivos em todo o cérebro está arranjada tonotopicamente. Dessa forma, os sinais auditivos que ascendem ao córtex podem preservar as informações de frequência do ambiente. A atenuação (a intensidade de um som) é processada dentro do sistema auditivo por neurônios que disparam potenciais de ação em diferentes taxas com base na intensidade do som. A maioria dos neurônios responde aumentando sua taxa de disparo em resposta ao aumento da atenuação. Neurônios mais especializados respondem ao máximo a sons ambientais dentro de faixas de intensidade específicas (COOMES e SHOFIELD, 2007).

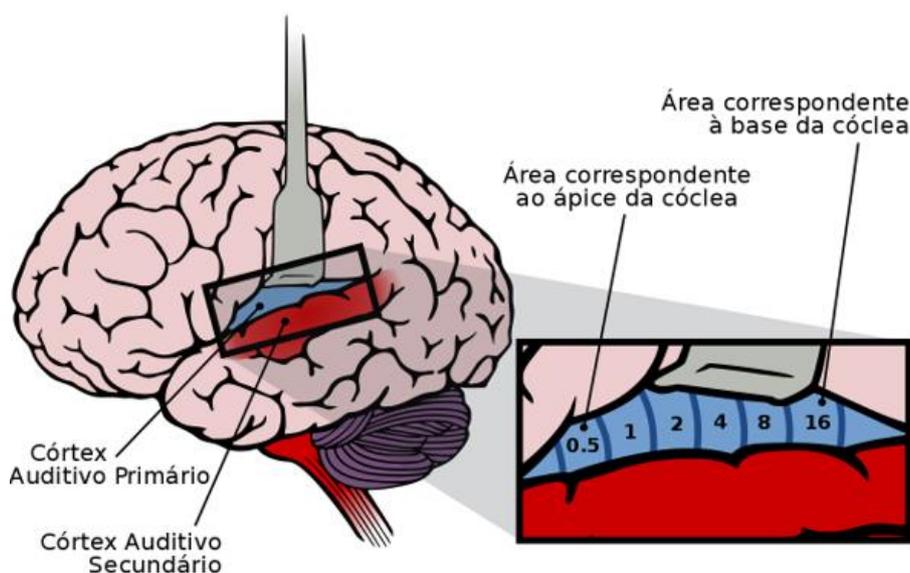
O cérebro processa a localização de um som no espaço comparando as diferenças na atenuação e no tempo das entradas de ambas as orelhas dentro do complexo olivar superior. Se um som estiver diretamente na linha média (ou seja, na frente ou atrás da cabeça), ele atingirá os dois ouvidos ao mesmo tempo. Se estiver à direita ou à esquerda da linha média, ocorrerá um atraso temporal entre as entradas das duas orelhas. Dentro do complexo olivar superior, neurônios especializados recebem informações de ambas as orelhas e podem codificar esse atraso temporal (ou seja, processamento binaural). Neurônios sensíveis à combinação representam outro subconjunto de neurônios dentro do sistema auditivo que têm respostas intensificadas ou inibidas especificamente para dois ou mais sons com um atraso temporal específico. Neurônios sensíveis à combinação estão localizados no colículo inferior, lemnisco lateral, geniculado medial e córtex auditivo (NOURSKI, 2017).

Inicialmente, pensava-se que o processamento auditivo era um simples relé dos sinais ambientais até o córtex. Entretanto, demonstrou-se que existe um sistema descendente de circuitos no sistema auditivo que modula o processamento auditivo em todos os níveis. O córtex auditivo tem projeções diretas bilaterais de volta ao colículo inferior, complexo olivar superior e núcleo coclear, esses circuitos contatam neurônios nesses núcleos que se projetam para todos os níveis do sistema auditivo central e para a cóclea (para modular as células ciliadas externas), dentro o sistema auditivo periférico. Conexões entre fibras descendentes, ascendentes e cruzadas tornam o sistema auditivo altamente interconectado. Esses circuitos descendentes

ajudam a modular a atenção auditiva com base na relevância, atenção, comportamentos aprendidos e estado emocional de um indivíduo. Essas funções de ordem superior se originam de muitas regiões do cérebro (por exemplo, córtex pré-frontal, hipocampo, núcleo basal de Meynert e circuitos límbicos) que possuem conexões diretas e indiretas entre si e com o córtex auditivo (NOURSKI, 2017).

O córtex auditivo primário é organizado tonotopicamente e possui um mapa topográfico da cóclea (Figura 5), o que significa que certas células do córtex auditivo são sensíveis a frequências específicas, assim como o córtex visual primário e o córtex sensorial somático possuem mapas topográficos de seus respectivos epitélios sensoriais. Ao contrário dos sistemas sensoriais visuais e somáticos, no entanto, a cóclea já decompõe o estímulo acústico de modo que esteja disposto tonotopicamente ao longo do comprimento da membrana basilar. Portanto, diz-se que o córtex auditivo primário compreende um mapa tonotópico, assim como a maioria das estruturas auditivas ascendentes entre a cóclea e o córtex, são importantes para o processamento de ordem superior de sons naturais, incluindo aqueles usados para comunicação.

Figura 5 – Ilustração do córtex auditivo tonotópico.



Fonte: Modificado de Coomes e Schofield, 2007.

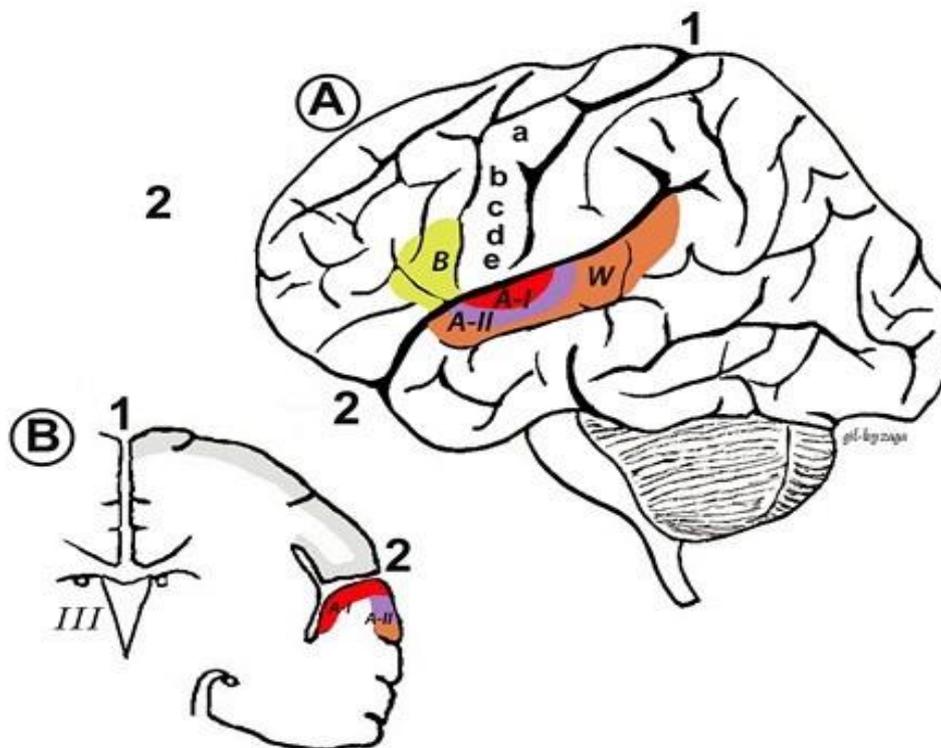
Tem sido proposto que algumas áreas são especializadas no processamento de combinações de frequências, enquanto outras são especializadas no processamento de modulações de amplitude ou frequência. Esta é uma função

especial que foi preservada durante a maior parte do circuito de audição. Acredita-se que essa área do cérebro “identifique os elementos fundamentais do estímulo acústico, como o tom e o volume. Isso faz sentido, pois esta é a área que recebe informações diretas do núcleo geniculado medial do tálamo (COOMES e SCHOFIELD, 2007). O córtex auditivo secundário tem sido indicado no processamento de “padrões harmônicos, melódicos e rítmicos”. O córtex auditivo terciário supostamente integra tudo na experiência global do estímulo acústico no cérebro (MAKUUCHI et al, 2009).

Os sons que são especialmente importantes para a comunicação intraespecífica geralmente têm uma estrutura temporal altamente ordenada. Em humanos, o melhor exemplo de tais sinais variáveis no tempo é a fala, onde diferentes sequências fonéticas são percebidas como sílabas e palavras distintas. Estudos comportamentais em gatos e macacos mostraram que o córtex auditivo é especialmente importante para o processamento de sequências temporais de som. Se o córtex auditivo for retirado nesses animais, eles perdem a capacidade de discriminar entre dois sons complexos que possuem os mesmos componentes de frequência, mas que diferem na sequência temporal, assim, sem o córtex auditivo, os macacos não podem discriminar um som de comunicação co-específico de outro (HUANG et al, 2019)

Estudos em humanos com danos bilaterais no córtex auditivo também revelaram problemas graves no processamento da ordem temporal dos sons. Parece provável, portanto, que regiões específicas do córtex auditivo humano sejam especializadas no processamento de sons elementares da fala, bem como de outros sinais acústicos temporalmente complexos, como a música. Entretanto, pesquisas realizadas com humanos avaliando a percepção de ruídos, tons, palavras e palavras invertidas durante a ressonância magnética, demonstraram que o córtex auditivo foi mais fortemente ativado para os tons do que para os ruídos, sugerindo um papel no processamento de estímulos auditivos simples (JOHNSRUDE e FRACKOWIAK, 2002).

Figura 6 – Ilustração das redes neurais envolvidas no processamento auditivo



Fonte: modificada de Friederici, (2011).

Numa visão lateral observa-se a distribuição da área auditiva primária (A-I) e secundária (A-II) e, posteriormente a zona de Wernicke (W). Estabelece conexões com o lobo frontal nas áreas motoras da linguagem (a), lábios (b), mandíbula (c), língua (d), laringe (e) e com a área de Broca (B). Uma visão frontal permite identificar a A-I, prolongando-se até ao interior do sulco lateral de Sílvia, e a zona de Heschl. 1 =sulco inter-hemisférico 2 = sulco lateral (cisura de Sílvia).

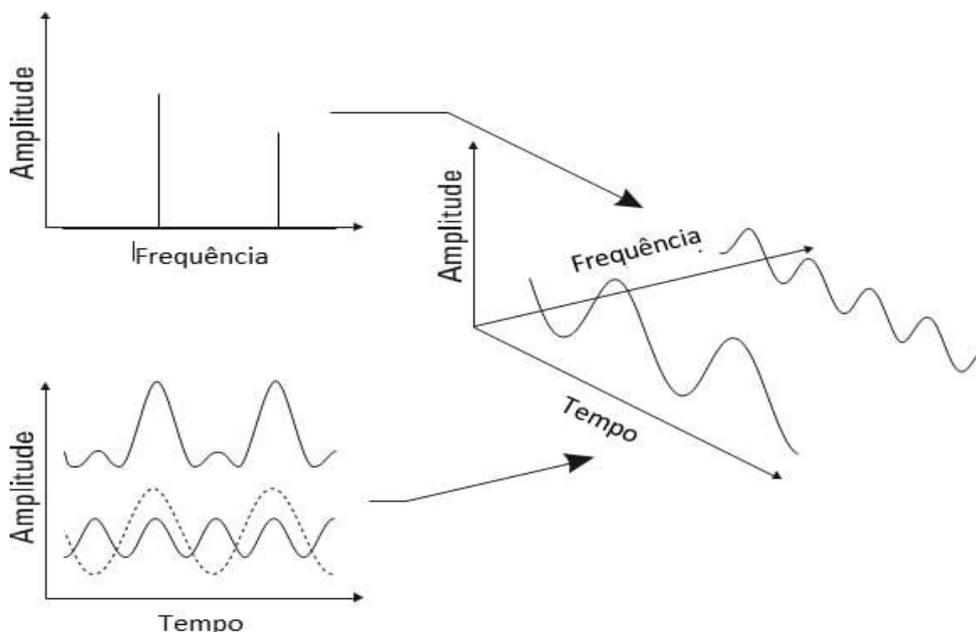
A área de Wernicke, que é crítica para a compreensão da linguagem humana, ao fazer a integração dos sinais acústicos no córtex auditivo secundário. Além disso, existem áreas adicionais do córtex cerebral humano que estão envolvidas no processamento do som, nos lobos frontal e parietal. Por exemplo, o córtex auditivo é composto de campos, que diferem uns dos outros tanto em estrutura quanto em função. No processamento do sinal acústico, a análise auditiva primária é computada no Giro de Heschl (HG). Estudos de neuroimagem funcional mostraram que HG é ativado por qualquer tipo de som (JOHNSRUDE e FRACKOWIAK, 2002), e que a região lateral ao HG na convexidade do giro temporal superior, que se estende para o sulco temporal superior, responde a características acústicas de parâmetros fonéticos (BINDER et al, 2000), mas também a variações de frequência e informações espectrais em sons não falados (HALL et al, 2002).

Concluiu-se que o HG está associado à análise do sinal sonoro propriamente dito, esses dados sugerem dois fluxos de processamento auditivo dentro do córtex temporal; 1) entre o córtex auditivo primário (A-I) e o córtex auditivo anterior e 2) entre o A-I e o córtex auditivo posterior (Figura 6). Conexões de curto alcance também foram relatadas para o córtex pré-frontal, interconectando o sulco frontal inferior e área 44 de Brodmann (MAKUUCHI et al, 2009).

3 NEUROFISIOLOGIA E TIPOS DE ONDAS CEREBRAIS

Os ritmos ou ondas cerebrais são conjuntos de flutuações de potenciais elétricos gerados pela despolarização de uma população de neurônios piramidais locais. Os ritmos se originam de descargas elétricas em baixa voltagem (milivolts - mV), que podem estimular ou inibir outros neurônios. Os quais, se encontram em uma sinfonia harmônica e sincrônica, entretanto, durante execução de tarefas ocorre a dessincronização dessas ondas harmônicas. As ondas cerebrais apresentam dois componentes específicos que as caracterizam, sendo elas, a frequência e a amplitude registradas na linha do tempo (Figura 7). (BUZSÁKI, 2006).

Figura 7 - Componentes dos ritmos cerebrais (ondas)



Fonte: Buzsáki (2006).

Ondas cerebrais são atividades elétricas encefálicas, mensuradas por meio de eletrodos, técnica conhecida como eletroencefalograma (EEG) (BERGER, 1929). A atividade oscilatória cortical desempenha um papel fundamental na transmissão e controle de informações neurais em todo o cérebro, por meio do qual várias funções cognitivas fundamentais, como atenção, memória e tomada de decisão, são operacionalizadas (WARD & WILLIAMS, 2003, SIEGEL et al, 2012).

Cada onda cerebral é moldada pela frequência que é disparada e pela amplitude de sua onda, sendo convencionalmente divididas em várias faixas de

frequência: Delta (0,5 a 4 Hz), Teta (4 a 8 Hz), Alfa (8 a 13 Hz), Beta (13 a 30 Hz) e Gama (30hz e 70 Hz). (WARD & WILLIAMS, 2003, NORTHROP 2012; BUZSÁKI 2006). Numerosos estudos mostraram que certas funções cognitivas estão relacionadas a oscilações em várias faixas de frequência. Por exemplo, a atenção está relacionada a mudanças nas atividades alfa e gama (Jensen et al., 2007), enquanto a memória de trabalho e os processos de memória de longo prazo envolvem atividades teta, beta e gama (WARD & WILLIAMS, 2003, JENSEN et al., 2007, FELL & AXMACHER, 2011). Cada uma dessas ondas (oscilações), foi correlacionada com estados da consciência humana, e estabelecidos como padrões e denominados como estado de acordado, relaxado, dormindo, REM (do inglês, *rapid eye movement*), entre outros (STAPLETON et al., 2020). Regiões cerebrais distintas apresentam uma maior ativação de atividade cerebral, em ritmos cerebrais específicos, a citar, é característico do córtex motor a onda beta, por sua vez o córtex visual apresenta ondas alfa e o hipocampo tem seu funcionamento predominantemente em ondas teta. (BUCCI e GALDERISI, 2011).

3.1 Ritmo Delta

Em condições de repouso, o emprego do método de imageamento com Tomografia Eletromagnética de Baixa Resolução (do inglês, *Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography* - LORETA), para estimar a localização de fontes de atividade neural nas faixas do espectro EEG, tem demonstrado o predomínio na distribuição de corrente elétrica do ritmo delta na região orbitofrontal, estendendo-se também para a região pré-frontal medial do córtex (BUDZYNSKI et al., 2009). O ritmo Delta (0.5-4 Hz) está associado particularmente às atividades neurais do sono em adultos saudáveis, mas também a em condições neuropatológicas, as ondas delta aumentam durante o estado de anestesia, próximo das áreas lesionadas do cérebro e tumores (KROPOTOV, 2010; CACIOPPO et al, 2007). Contudo, relata-se que na infância, sobretudo nos dois primeiros anos, as atividades neurais são predominantemente dominadas pelo ritmo delta. Tais indícios sugerem que o ritmo delta sustente, portanto, atividades neurais potencialmente inibitórias (CACIOPPO et al, 2007). Conseqüentemente, a verificação em estados de repouso, da dominância de atividade neural na banda Delta do espectro EEG pode estar associada nos

casos de dificuldade de aprendizagem, déficits de atenção e dificuldades cognitivas (BUDZYNSKI et al., 2009).

3.2 Ritmo Teta

Através do uso do LORETA tem sido identificado que as fontes de atividade neural com ritmo Teta ocorrem no giro cingulado anterior, com prolongamento para região superior do córtex frontal (BUDZYNSKI et al., 2009). Uma das principais características do ritmo Teta (4-8 Hz) é a sua prevalência nos estágios iniciais do sono. No entanto, durante a vigília existem dois padrões de atividade neural com ritmo Teta que refletem estados de atenção distintos (KROPOTOV, 2010). O primeiro padrão é representado por uma distribuição difundida no escalpo e está ligado a diminuição no nível de alerta do organismo, associando-se ao estado de sonolência (CACIOPPO et al, 2007). O segundo padrão atribuído ao padrão de atividade Teta na linha média frontal, correlaciona-se positivamente com o desempenho de tarefas que demandam atenção focada, esforço mental e processamento de estímulos de forma mais eficiente. O córtex cingulado anterior tem sido implicado como um potencial gerador de atividade teta na linha média frontal (ONTON et al, 2005), a origem deste ritmo parece ser corroborada pela observação de que esta região apresenta maior correlação positiva entre a densidade da corrente na banda teta e o metabolismo de glicose (PIZZAGALLI et al, 2003).

Diversas regiões do sistema límbico, sobretudo, conexões septo-hipocampais, apresentam atividade neuronal de oscilação teta (KROPOTOV, 2010). Por outro lado, já na região frontal medial, a atividade neural com ritmo Teta tem sido associada à processos espontâneos ou à tarefas cognitivas. Salientando-se que este é um ritmo de funcionamento normal somente em adultos, uma vez que o ritmo Teta na região da linha média frontal é ativado durante eventos comportamentais, relacionado aos processos de recuperação de memória de longo prazo e de informações associadas a traços mnemônicos (KROPOTOV, 2010).

Classicamente, entende-se que o ritmo Teta seja originado a partir de ativações neuronais no tronco encefálico, sendo que os componentes neuronais para ativação neural no tronco cerebral incluem as células noradrenérgicas dos lócus cerúleos, células serotoninérgicas do núcleo dorsal da Rafe, células

dopaminérgicas da área tegmentar ventral e a porção compacta da Substância Nigra. A ativação dessas células, seja através de aferências sensoriais colaterais ou devido a vias de feedback do córtex, provoca a estimulação de células dos núcleos septais, sítio anatômico onde se inicia a propagação das oscilações tipo teta (KROPOTOV, 2010).

Em conjunto, estes resultados indicam que o ritmo teta facilita o fluxo de transmissão e processamento de informações entre as diferentes estruturas do sistema límbico (CACIOPPO et al, 2007). No entanto, em condições de repouso, a dominância da atividade neural na banda teta do espectro EEG pode estar associada a condições de déficit de atenção (BUDZYNSKI et al., 2009).

3.3 Ritmo Alfa

A faixa de frequência da banda Alfa tem origem tanto de conexões córtico-talâmicas, quanto córtico-corticais (KROPOTOV, 2010; BUDZYNSKI et al., 2009). Contudo, o aumento na potência de ondas alfa no córtex tem sido inversamente correlacionado com o metabolismo de glicose no tálamo (KROPOTOV, 2010). Este achado é condizente com o argumento de que a atividade talâmica pode provocar a diminuição deste potencial mediante a presença de estímulos sensoriais, ou mesmo corticais (CACIOPPO et al, 2007). Neste sentido, a presença de estimulação visual, o alerta repentino e a concentração mental podem diminuir ou mesmo extinguir o ritmo alfa, fenômeno conhecido como Alfa bloqueado ou dessincronização de Alfa (CACIOPPO et al, 2007).

No entanto, não há consenso para uma interpretação fisiológica das oscilações de ritmo alfa, sugere-se desde que a atividade alfa em um estado de baixa atividade cognitiva esteja implicada com as funções do sistema visual, ou que tenha uma interferência neurofisiológica no processo. Além disso, evidências apontam para uma subdivisão funcional em duas classes de banda alfa (KROPOTOV, 2010; CACIOPPO et al, 2007; BUDZYNSKI et al., 2009). A primeira subdivisão, Alfa 1, ou alfa baixo, engloba a faixa de frequência entre 8 a 10 Hz, localizada proeminentemente no lobo occipital nas imagens de LORETA (BUDZYNSKI, 2009), registrado nesta região em condições de repouso e com olhos fechados devido, teoricamente, ao bloqueio/suspensão de estímulos para o córtex visual. A subdivisão, Alfa 2 compreende a faixa de frequência entre 10 a 13 Hz,

detectada na região do precuneus e em áreas do córtex parietal occipital medial (BUDZYNSKI et al., 2009) e tem sido associada ao estado de vigília e alerta não conectados a um pensamento ou estímulo específicos (KROPOTOV, 2010; BUDZYNSKI et al., 2009).

3.4 Ritmo Beta

Em geral, considera-se que a origem de oscilações na faixa de frequência Beta esteja relacionada a conexões cortico-corticais (KROPOTOV, 2010). Esta banda também tem sido subdividida em duas faixas de frequência. A banda Beta 1 é definida como a faixa de frequência entre 13 a 21 Hz, e pode ser localizada bilateralmente no córtex frontal, refletindo principalmente o estado de ativação local do córtex (BUDZYNSKI et al., 2009). A banda Beta 2 (21 Hz a 25,5 Hz) tem sido associada ao aumento da exigência de concentração. Sendo assim, no caso de aumento na demanda cognitiva, ambas as subdivisões da banda de frequências Beta tendem a ampliar sua magnitude no espectro EEG. Quando há dominância de atividade neural na banda Beta do espectro EEG, com o registro realizado em repouso, esse padrão tem sido associado a sintomas de ansiedade generalizada, irritabilidade, agitação e distúrbios do sono (BUDZYNSKI et al., 2009).

3.5 Ritmo Gama

Em relação a banda de frequência Gama, este ritmo cerebral de alta frequência pode ser associado ao estado de consciência e memória (LEHEMBRE, 2012). As oscilações Gama possuem amplas frequências e são classificadas em altas e baixas. Alguns estudos apresentam as ondas Gamas de altas frequências com a nomenclatura de “Supergama”, já outros estudos classificam o ritmo Gama com frequências acima de 30 HZ e relacionada com os *insights* (ISMAIL et al., 2018). Costumam defini-la como alta ou baixa.

As alterações em ondas Gama durante tarefas cognitivas, mesmo que sejam mais evidentes, apontam que as altas frequências não possuem um hemisfério de ativação cerebral fixo, e demonstram que quando alteradas durante diferentes estímulos independem de regiões cerebrais (GROSS, 1998). Os diversos estímulos cognitivos também desempenham alterações diferentes em Gama, cada um deles

apresentam um tipo de modificação ou periodicidade diferente no traçado EEG, as altas frequências Gama e supergama são sincronizadas em atividades de aprendizagem e memória (FRIES, 2007).

4 NEUROESTIMULAÇÃO ACÚSTICA

Diante dos desafios do mundo moderno, as pessoas estão procurando métodos não farmacológicos, de baixo custo e menos invasivos para relaxar a mente e o corpo. O método mais usado para relaxamento tem sido a técnica da meditação da atenção plena (Mindfulness) (MARKUS & LISBOA, 2015), porém uma técnica que se populariza cada vez mais é a neuroestimulação acústica, que induz uma resposta de frequência de ondas cerebrais associada a uma melhora do humor e da cognição (CHAIEB et al. 2015). As principais formas de neuroestimulação acústica são as batidas binaurais (BBN) e batidas monaurais ou isocrônicas (TISO), ambas caracterizadas como duas ondas senoidais apresentadas simultaneamente com uma amplitude estável e frequências ligeiramente diferentes (CHAIEB et al. 2015).

Embora dois tons sejam apresentados, os sujeitos os ouvem como um tom, na frequência da diferença entre essas duas entradas. Por exemplo, quando dois tons de 200 e 240 Hz são apresentados, o sujeito percebe uma batida de 40 Hz. Esses estímulos auditivos são chamados de batidas monoauriculares, quando ambos são apresentados a cada orelha, e batidas binaurais, quando um tom é apresentado a uma orelha e o outro tom separadamente à outra orelha. Em resposta ao BBN, os nervos auditivos no cérebro enviam o som para o núcleo olivar superior antes de atingir o córtex, onde um tom é conscientemente percebido (KASPRZAK, 2011).

No complexo olivar superior, os neurônios são especialmente sensíveis às mudanças de fase entre ambas as orelhas e, portanto, disparam em uma taxa correspondente à diferença de fase do BBN (CHAIEB et al. 2015).

Essa diferença de fase do BBN acabará levando ao arrastamento neural no cérebro. Isso significa que uma ressonância neural, ou seja, sincronização neural, pode ocorrer como consequência eventual dos estímulos auditivos (LARGE et al. 2015).

A manifestação de arrastamento neural foi apoiada pelos resultados de estudos eletrofisiológicos, como por exemplo, estudos de potencial evocado em estado estacionário, descobriram que um ritmo periódico produziu uma resposta sustentada na banda delta (2,4 Hz) (NOZARADAN et al. 2012) e ritmos complexos foram encontrados para provocar múltiplos potenciais evocados em frequências na

eletroencefalografia (EEG) correspondentes ao padrão rítmico, enquanto a amplitude dos potenciais evocados, seletivamente aumentada no pulso (estímulo auditivo), sugere a ocorrência de oscilações neurais (NOZARADAN et al. 2012).

Vários estudos usando magnetoencefalografia (MEG) e EEG confirmaram que as flutuações na potência das bandas delta (2,4 Hz), beta (20–37 Hz) e gama (40 Hz) sincronizam com ritmos auditivos métricos e intermitentes (FUJIOKA et al. 2009; NOZARADAN et al. 2012).

No que diz respeito especificamente à banda gama, descobriu-se que as sequências de tons rítmicos evocam uma atividade de banda gama de latência curta (20–60 Hz), que diminui durante as omissões de tons (SNYDER & LARGE, 2005).

Com base no número de oscilações por segundo, essas diferenças de fase induzidas pelas BBN, podem ser categorizadas em diferentes grupos associados a funções cerebrais específicas. Como consequência, acredita-se que os efeitos de BBN na atividade cerebral dependam do aumento da potência de bandas de frequência específicas. Por exemplo, a frequência delta (0,5–4 Hz) BBN, pode aumentar a potência da banda delta e induzir o sono profundo associado. Da mesma forma, teta (4–8 Hz), BBN pode aumentar a potência teta e seu estado associado de relaxamento profundo, alfa BBN (8–13 Hz) a potência da banda alfa que está associada a uma atenção tranquila e relaxada, beta BBN (13– 40 Hz) potência da banda beta e seu pensamento associado, concentração e processamento de informações e, finalmente, potência da banda gama BBN (40 Hz e superior) e sua seleção atencional associada, memória, aprendizado associativo e sentimentos emocionais positivos (TEPLAN, 2002).

Vários estudos usando neuroestimulação acústica demonstraram que a apresentação de um estímulo rítmico consistente dentro de 8 a 10 Hz, provoca predominância de ondas cerebrais do tipo alpha no lobo occipital, lobo parietal, ou córtex temporal, evocando uma frequência resposta, pelo estímulo apresentado, e sucessivamente respondendo as faixas de frequências com os *inputs* sequenciados de um estímulo (NYSTRÖM, 1966, WALTER et al, 1946 e WILLIAMS, 2001).

Wahbeh, Calabrese e Zwickey (2007) realizaram um estudo piloto para avaliar os efeitos da aplicação diária de BBN. Nesse estudo, os autores coletaram dados psicométricos e fisiológicos dos participantes antes e após a realização de um programa de intervenção de 60 dias. Os autores descreveram um efeito positivo desta intervenção sobre o auto relato das medidas psicológicas, principalmente de

respostas relacionadas à ansiedade. Por outro lado, resultados divergentes são encontrados na literatura, pois não observaram resultados com diferença significativa em diferentes desfechos. Utilizando avaliações da atividade eletrofisiológica, um estudo com BBN nas faixas de frequência Alfa (10 Hz) e Beta (20 Hz) por 10 minutos, verificou que as terapêuticas não produziram efeitos significativos na amplitude do sinal EEG, comparados aos dados da linha de base dos mesmos indivíduos (VERNON et al., 2014). Essas modulações cognitivas advindas da neuroestimulação, no entanto, não estão totalmente esclarecidas e dependem de vários fatores mediadores, como frequência de estimulação, tempo de exposição diferenciado e mascaramento de estímulos (GARCIA-ARGIBAY et al., 2019).

Na neuroestimulação acústica, sabe-se que o cérebro pode ser treinado para produzir frequências específicas de padrões de ondas cerebrais, que podem ser mensuradas no EEG, usando estímulos sonoros com potência ou faixas conhecidas. Dentre os vários tipos de estímulos acústicos, destacamos os BBN, que consistem na apresentação de dois tons com uma pequena diferença de frequência para cada ouvido, decodificado separadamente, criando a percepção de um terceiro tom, uma batida binaural, que oscila na diferença absoluta entre os dois tons apresentados e decodificados (OSTER, 1973; MOORE, 2012). Esse fenômeno foi descrito pioneiramente em 1839 pelo cientista alemão Heinrich Wilhelm Dove. Posteriormente, o biofísico norte-americano Gerald Oster, em 1973, dedicou-se amplamente a esse campo de estudos, sendo descritor dos detalhes dos parâmetros das BBN e das bases para a percepção desses estímulos. Sabemos que ao receber esses estímulos, o cérebro responde modulando as redes neurais envolvidas nos comportamentos associados as mesmas, produzindo os “estados mentais” que caracterizam os níveis da consciência, descritos pioneiramente em pesquisas usando técnicas de captação de dados com o EEG (NIEDERMEYER, 1999).

A neuroestimulação acústica por BBN também apresenta o potencial de modular o humor (WABEH et al., 2007), a percepção da dor (ZAMPI, 2015) e o desempenho cognitivo em tarefas de memória (KENNERLY, 1994). Adicionalmente, sabe-se que os batimentos binaurais podem “arrastar” a atividade cortical na frequência específica do batimento (PRATT et al., 2010) e promover neuromodulações de frequência cruzada, evidenciando como os batimentos conduzem a sincronização inter-hemisférica cerebral (SOLCÀ et al., 2016). Sabe-se

que batidas monaurais ou isocrônicas prontamente arrastam o córtex para frequências específicas (NOZARADAN et al., 2016), e estímulos repetitivos e rítmicos (como mantras ou tons) são amplamente utilizados em práticas contemplativas e religiosas com impacto fisiológico positivo (BERNARDI et al., 2001, 2017). Determinados sons, mantras, cânticos e técnicas psicoacústicas possuem um poder de alterar o padrão de onda cerebral através do princípio da ressonância, gerando um condicionamento e uma resposta seguida de frequência, fenômeno denominado resposta de seguimento de frequência ou FFR (do inglês *frequency following response*), que também é referida como potencial de seguimento de frequência ou resposta de seguimento de envelope, sendo um potencial evocado gerado por estímulos auditivos periódicos ou quase periódicos (BERNARDI et al., 2017).

5 ARRASTAMENTO NEURAL - “BRAINWAVE ENTRAINMENT” (BWE)

Historicamente, a primeira aplicação clínica conhecida como neuroestimulação com arrastamento neural – *brainwave entrainment* (BWE), foi descrita pelo psicólogo francês Pierre Janet no final de 1800. Janet observou relaxamento de seus pacientes após a exposição à uma roda estroboscópica giratória, iluminada por uma lanterna que gerava estímulos visuais e usou o método terapêuticamente. No século XX, Berger (1929) demonstrou que a atividade elétrica podia ser registrada a partir do cérebro. Adrian e Mathews (1934) mostraram que o ritmo de Berger (Alfa 8-13 Hz), poderia ser amplificado ainda mais, por estimulação visual na mesma frequência.

Em 1942, Dempsey e Morison descobriram que o BWE também pode ser induzido por um estímulo tátil, e, em 1959, Chatrian relatou de maneira pioneira os efeitos de arrastamento com um estímulo auditivo. Em 1959, a BWE foi usada para reduzir a necessidade de anestesia durante a cirurgia (KROGER et al., 1959) e com estimulação externa e auxílio do EEG pode-se identificar e nomear as características básicas de funcionamento do cérebro, tendo como demonstrativo os padrões de ondas de frequência: Gama (30-70 Hz), Beta (13-30 Hz), Alfa (8-13 Hz), Teta (4-8 Hz) e Delta (1-4 Hz) (RECHTSCHAFFEN, 1968). Já em 1975, descobriu-se que a meditação era capaz de aumentar a BWE (WILLIAMS e WEST, 1975).

Diversos estudos científicos evidenciam que estímulos sonoros de batimentos binaurais ou isocrônicos afetam temporariamente a predominância de frequências específicas das ondas cerebrais, estimulando-as; caracterizando o arrastamento neural, um fenômeno referido como **BWE**. É então pretendido, através da escuta dos referidos sons, afetar de maneira benéfica e desejável o cérebro e/ou o corpo de um indivíduo, uma vez que a predominância de determinadas frequências está correlacionada com a vigília e o sono, a concentração e o relaxamento, entre outros aspectos comportamentais e neurofisiológicos (KENNERLY, 1994; LE SCOURANEC et al, 2001). A abordagem com BWE, aumenta a possibilidade da sincronização inter-hemisférica cerebral, que é definida pelo conceito de conectividade funcional (FC, do inglês *functional connectivity*), ou seja, é uma medida da correlação estatística entre as atividades em diferentes regiões cerebrais após neuroestimulação (PALVA e PALVA, 2012). A FC mostrou ser linear, ao correlacionar-se com o desempenho comportamental em uma variedade de funções

motoras, então quanto mais sincronizadas as oscilações em uma determinada rede neural, melhor é o desempenho comportamental em tarefas que dependem dessa rede neural (HUMMEL e GERLOFF, 2005; FOX e RAICHLE, 2007; GUGGISBERG et al., 2015). Em outro estudo foi medida a sincronização entre pares e canais, usando sinais intracranianos principalmente na área temporolateral e temporobasal, foram encontrados aumentos de sincronização com estimulação de tons isocrônicos (TISO) de 10 Hz em sítios mediotemporais e para estimulação com BBN de 5 Hz, achados em locais temporolaterais (SOLCÀ et al., 2016). Os efeitos das BBNs na FC foram quantificados através da sincronização específica de frequência entre pares de eletrodos do couro cabeludo, sendo observado aumento das flutuações e diminuição na FC durante a estimulação com BBN, sendo as respostas dependente da oscilação, frequência e localização do eletrodo (GAO et al., 2014).

Atualmente a neuroestimulação auditiva tem sido comumente usada para alcançar o “estado mental adequado”, ou seja, um estado mental incluindo equilíbrio afetivo, sensação de bem-estar interno, níveis de consciência preservado, funções cognitivas funcionais com atenção, memória, linguagem normalizadas e motivação para objetivos e metas pessoais (MAMARELLA et al., 2007; TARR et al., 2014).

Nesse prisma de investigação e partindo de uma ampla revisão da literatura (KANZLER et al., 2021), investigou-se no presente trabalho o impacto do BWE sobre a modulação de estados mentais e sintomas relacionados com o estresse, depressão, ansiedade e qualidade do sono, em busca da homeostase e bem-estar físico e mental. Objetivando a proposição de abordagens para uso clínico, em respostas relacionadas aos sintomas dos quadros de esgotamento físico e mental, insônia e desmotivação, sintomas depressivos e de ansiedade em ambiente corporativo. Além disso, nenhum estudo até o momento caracterizou totalmente as BBNs ao longo da via auditiva (desde respostas subcorticais à conectividade funcional) e comparou seu efeito ao de um controle rítmico não binaural (ou seja, batimentos monaurais ou tons isocrônicos - TISO), criados pela soma digital de cada tom antes da apresentação. Para tanto, na presente pesquisa utilizou-se um protocolo de neuroestimulação acústica como abordagem terapêutica não farmacológica, buscando possíveis índices de melhora na qualidade de vida dos trabalhadores da área administrativa em ambiente corporativo da Companhia Catarinense de Águas e Saneamento (CASAN). Os estudos focaram nos sintomas ligados ao estresse, ansiedade, depressão e qualidade do sono, para o qual foi

elaborado um protocolo de tratamentos. O protocolo consistiu na exposição diária, durante 20 minutos à estímulos sonoros padronizados, utilizando BBN e TISO, isoladamente e simultaneamente (BBN+TISO), na frequência de oscilações relacionados ao padrão de alfa (8-13 Hz), comparadas a um grupo controle estimulado com ruído branco de 10 Hz, com vistas a avaliar a qualidade da saúde mental e ocupacional. Os índices foram pesquisados com uso de medidas neurométricas, usando DASS-21 (*Depression, Anxiety and Stress Scale*), e o instrumento PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*), medida de EEG com o equipamento MUSE e medida do cortisol salivar livre, pelo método de eletroquimioluminescência.

6 JUSTIFICATIVA

Apesar dos avanços na psicofarmacologia clínica, os transtornos mentais ainda são a principal causa de incapacidade em todo o mundo. Infelizmente, o tratamento medicamentoso desses transtornos é frequentemente associado a remissões parciais, recaídas ou recorrências frequentes, bem como a sintomas residuais persistentes, angústia e baixos níveis de bem-estar, satisfação pessoal e qualidade de vida. As limitações da psicofarmacoterapia em melhorar a satisfação com a vida e o bem-estar, está diretamente relacionado ao foco do tratamento na psicopatologia e diminuição da doença e não no desenvolvimento do bem-estar, propósito de vida e criatividade (JAKOVLJEVIC et al 2013). Terapias complementares e integrativas com foco no bem-estar, podem aumentar significativamente a eficácia da psicofarmacoterapia, moldando um contexto de tratamento eficiente.

Com base nessas evidências e devido às limitações dos tratamentos médicos tradicionais “convencionais” e à crescente eficácia de terapias complementares e ao uso crescente de abordagens integrativas e complementares pelos pacientes, a utilização de uma abordagem integrativa para promover o bem-estar é altamente recomendada na área da saúde mental (HOENDERS et al, 2011). A neuroestimulação acústica, objeto dessa tese, pode ser classificada na categoria de terapias mente-corpo (NCCIH, 2016) e ter sua aplicação tanto de forma complementar como integrativa no ataque e/ou prevenção de sintomas específicos de transtornos mentais relacionados ao estresse, depressão, ansiedade e distúrbios da qualidade do sono.

A neuroestimulação acústica envolve os batimentos auditivos monaurais ou isocrônicos (por exemplo, batimentos físicos para ambos os ouvidos) ou binaurais (diferentes ondas sinusoidais com frequências semelhantes apresentadas para cada ouvido separadamente) e são novos instrumentos no método não invasivo integrativo e complementar (SCHWARZ e TAYLOR, 2005). Como resultado, diferentes estudos se concentraram nos efeitos psicológicos da neuroestimulação acústica de várias frequências e relataram evidências substanciais a esse respeito, por exemplo, o impacto das batidas binaurais no escore de ansiedade foi identificado em vários estudos, onde o uso dessa técnica resultou em uma redução da ansiedade após a intervenção (KANZLER et al, 2021). Além disso, foi demonstrado

que a neuroestimulação acústica pode suprimir o estresse e a ansiedade antes da cirurgia, melhorar o estado de alerta e reconhecimento de palavras e tem efeitos na memória de longo e curto prazo (GARCIA-ARGIBAY et al, 2019, JIRAKITTAYAHORN e WONGSAWAT, 2017).

7 HIPÓTESES

Hipotetizamos que um programa de neuroestimulação com batidas binaurais e tons isocrônicos promoverá alterações eletrofisiológicas sobre os padrões de ondas cerebrais, com conseqüente benefício ao bem-estar emocional e qualidade do sono dos voluntários saudáveis.

8 OBJETIVOS

8.1 Objetivo Geral

Investigar os efeitos de um programa de neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente e associados (BBN+TISO), usando ruído branco aplicado como estímulo basal e controle, sobre a modulação de sintomas de ansiedade, depressão e na qualidade do sono.

8.2 Objetivos Específicos

- ✓ Identificar alterações eletrofisiológicas no escalpo craniano das frequências de ondas cerebrais (Delta, Teta, Alfa, Beta e Gama), decorrentes da estimulação com BBN, TISO e BBN + TISO, e controle com estímulo padrão com ruído branco (10 Hz), através de análise espectral do EEG.
- ✓ Investigar alterações em sintomas de ansiedade, depressão, além da qualidade do sono, decorrentes da estimulação com BBN, TISO e BBN+TISO e controle com estímulo padrão com ruído branco (10 Hz), nas condições pré- e pós-programa de estimulação, mensurando as alterações nos escores de instrumentos psicométricos DASS-21 e PSQI, antes e após 21 dias de tratamento.
- ✓ Avaliar os efeitos dos estímulos (BBN, TISO e BBN+TISO) sobre as concentrações de cortisol na saliva, utilizado como parâmetros de estresse, em decorrência do programa de estimulação experimental antes e após 21 dias de tratamento.

9 METODOLOGIA DA PESQUISA

Estudo clínico randomizado (ECR) em formato paralelo, em grupo de voluntários que apresentam desenvolvimento físico e cognitivo considerados saudáveis e sem doenças mentais e/ou tratamento psiquiátrico impeditivo com diagnóstico previamente definido, com alocação aleatória simples definida por software (randomizer.org) e mascaramento mono-cego para os pacientes e para o estatístico que processou os dados. A alocação foi feita sem distinção de idade ou sexo. Pesquisa com registro efetivado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) sob número RBR-10yj42dj e disponível no link: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-10yj42dj>.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFSC-CEPSH e aprovado sob o número 5.102.377 em 12 de novembro de 2021. A presente pesquisa utilizou a ferramenta CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), para descrever e relatar o ensaio clínico de modo adequado.

9.1 Desenho Experimental

Os indivíduos (n=48), após passarem pelas etapas de entrevistas, critérios de inclusão e exclusão, participaram de sessões separadas de gravação de EEG em horários diferentes (ordem aleatória; 37 indivíduos foram submetidos ao evento 1 e 32 ao evento 2). Durante as sessões, todos foram avaliados com o questionário psicométrico DASS-21 e qualidade do sono usando o instrumento PSQI, também todos tiveram amostras de saliva coletadas para o teste de cortisol livre. Antes da sessão de EEG, os sujeitos foram avaliados com a medida da pressão arterial sistêmica (PAS) e frequência cardíaca (FC), verificando o estado de saúde basal para realização dos testes. As gravações de EEG foram feitas nos momentos pré-, tratamento e pós-tratamento com neuroestimulação acústica em todos os grupos (Controle, BBN+TISO, BBN e TISO), de acordo com a randomização mono cega previamente realizada e aplicada.

9.2 Planejamento da Pesquisa

O planejamento da pesquisa envolveu 3 fases de execução:

- **Planejamento Estratégico**, que envolveu a construção do algoritmo da pesquisa conforme a legislação sanitária, acadêmica e ético-científica, revisão da literatura e qualificação do projeto no Programa de Pós-graduação em Neurociências (CCB-UFSC). Registro da pesquisa no comitê de ética para pesquisa em seres humanos da UFSC e na plataforma de estudos clínicos randomizados (ReBEC). Autorização para execução da pesquisa na sede da empresa CASAN e liberação de espaço físico ambulatorial adequado para atendimento dos pacientes. Também nessa fase foi realizado um convite para participação voluntária no projeto, feito por comunicação direta aos funcionários da CASAN em ambiente corporativo, posteriormente foram executadas as ações para o recrutamento com a distribuição de cartazes, e-mails na intranet da CASAN e disponibilização de questionário via Google Form.
- **Fase Executiva**, fase onde foram executadas as ações para recrutamento de voluntários via formulário do Google (Google form.), no link: <https://docs.casan.com.br/index.php/apps/forms/ssA8fpS4xAdHJGdH/edit>. Após a fase de recrutamento foram feitas a seleção e entrevistas dos voluntários individualmente, com a definição do número de participantes, foi procedida randomização simplificada com mascaramento mono-cego por pesquisador não envolvido nesse estudo diretamente, usando o Research Randomizer (Version 4.0) [Computer software]. Acessado em 18 de dezembro de 2021 em <http://www.randomizer.org/>. De posse da randomização, o pesquisador principal conduziu a alocação dos participantes de cada grupo randomizado, em agendas periódicas de forma aleatória, distribuídos em períodos de atendimento das 9 às 14 horas, de segunda a sexta-feira, no ambulatório da CASAN em sua sede no bairro Balneário em Florianópolis, estado de Santa Catarina. Após realizada a aplicação do tratamento experimental de acordo com o protocolo. Cada paciente, após o atendimento inicial (evento 1), considerado basal, receberam via WhatsApp de forma individual, seus arquivos acústicos contendo um dos 4 estímulos do estudo (Ruído branco, BBN, TISO ou BBN+TISO), conforme sua alocação

randomizada, identificada nos grupos e apenas conhecida pelo pesquisador principal. Os voluntários foram contactados diariamente por Whatsapp para lembrar a realização do procedimento, fornecendo reforço positivo para a manutenção e adesão ao tratamento. Decorridos 21 dias da aplicação diária da neuroestimulação acústica, os voluntários retornaram para o ambulatório da CASAN, foram atendidos e avaliados pelo pesquisador principal, no mesmo sistema de agendamento aleatório, finalizando a fase de coletas de dados (evento 2).

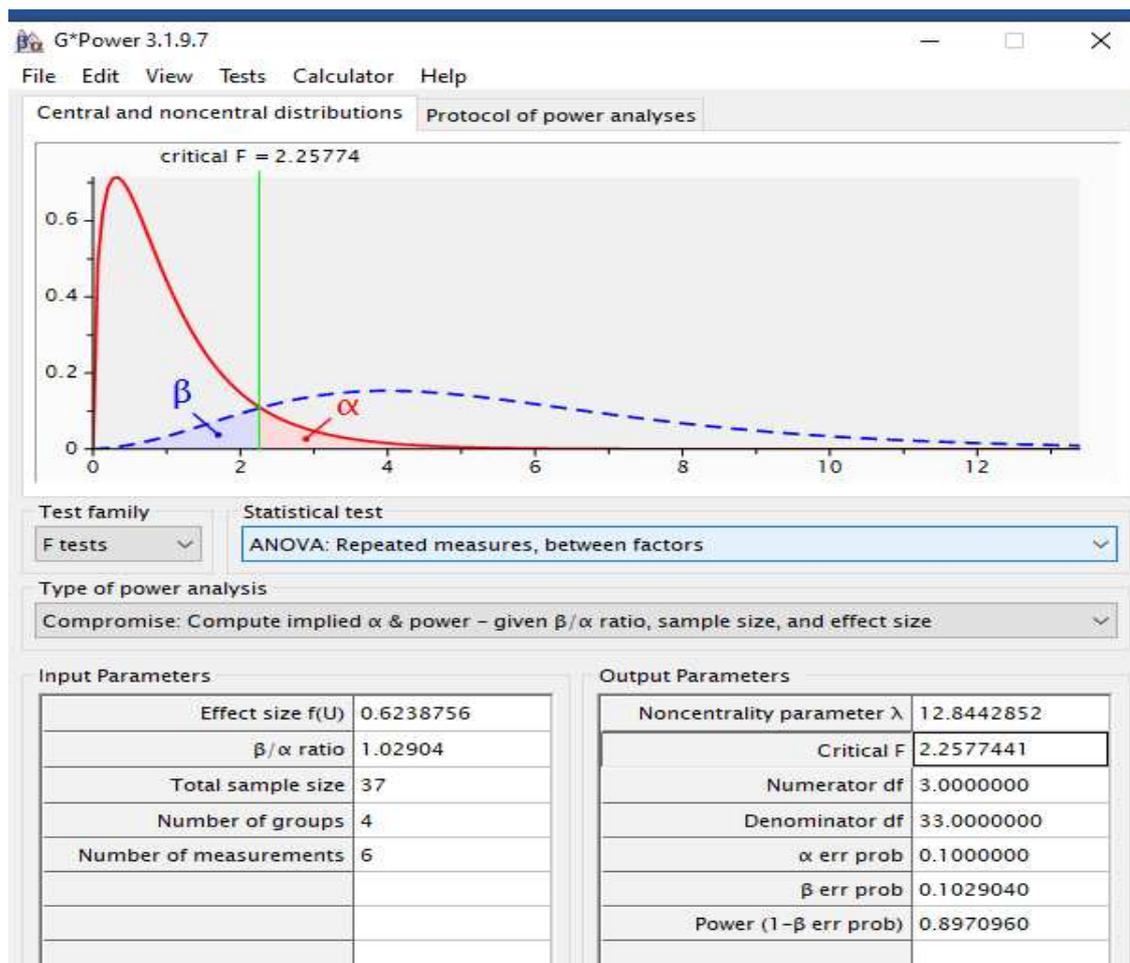
- **Processamento Analítico**, com o fechamento do período de aplicação da terapia, deu-se início a análise dos dados, organização dos programas analíticos necessários e definição dos tipos de análises estatísticas mais adequadas para o conjunto de dados coletados no experimento. Com essas etapas feitas houve então o início da construção da tese submetendo-a a banca de qualificação e simultaneamente procedida a elaboração de artigo científico para publicação dos achados e sua discussão acadêmica. Através da randomização e mascaramento com abordagem mono-cego, foi possível testar a hipótese de que a estimulação com BBN e TISO promoveu alterações eletrofisiológicas sobre os padrões de ondas cerebrais, com consequente benefício sobre sintomas de ansiedade, depressão e qualidade do sono em grupo de voluntários masculinos e femininos, que apresentaram desenvolvimento físico e cognitivo considerados saudáveis.

9.3 Amostra da pesquisa (público alvo)

Sabe-se que cálculos de tamanho amostral para métodos não-paramétricos (como os testes de Mann-Whitney, Friedmann, Wilcoxon e Kruskal-Wallis) são mais complexos e geralmente dependem de uma estimativa prévia de distribuição, o que pode ser mais difícil de realizar. Nestes casos, uma regra simples é calcular o tamanho amostral para uma comparação paramétrica e adicionar 15%, o que representa uma estimativa conservadora do tamanho amostral necessário (JONES et al, 2003). O cálculo do número de indivíduos pesquisados por grupo foi realizado com o uso do software Gpower versão 3.1.9.4 (KANG, 2021), considerando um poder de definição de 80% e efeito em 45% inicialmente, conforme estudos anteriores descritos na literatura (SCHULZ e GRIMES, 2006).

Após o início do estudo, considerando as intervenções de exclusão e as desistências voluntárias e/ou por motivos de saúde, a amostra do estudo foi composta por 37 voluntários adultos com faixa etária entre 18 a 70 anos, sendo 35,14% homens e 64,86% mulheres, considerando um poder de definição de 89% e efeito em 62% do estudo (Figura 8).

Figura 8 – Cálculo amostral.



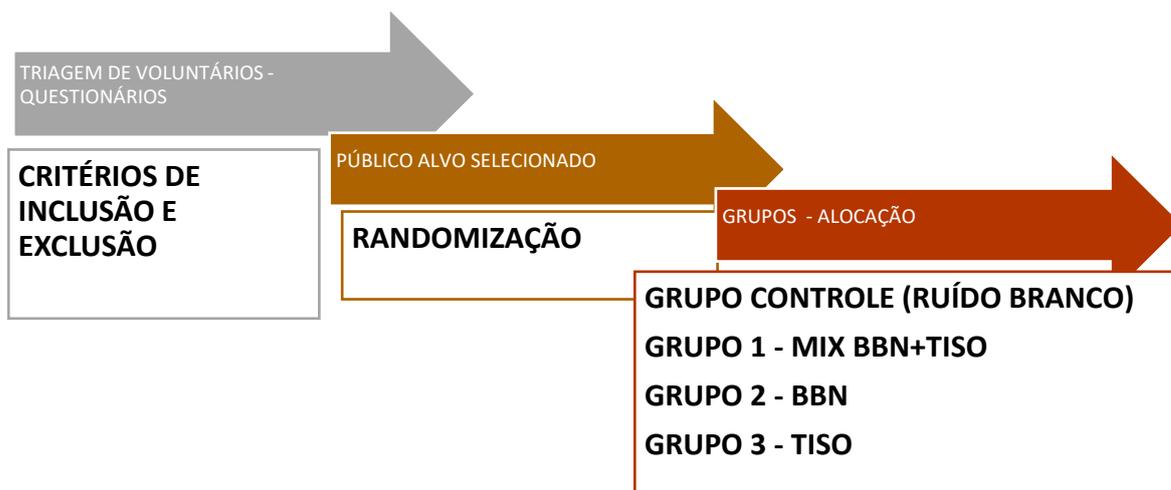
9.4 Seleção de indivíduos voluntários

A participação na pesquisa ocorreu de maneira voluntária e sem remuneração, cada participante foi informado de que poderia interromper a sessão experimental a qualquer momento, sem a necessidade de justificativas técnicas ou médicas. O procedimento experimental foi conduzido por meio de amostra por conveniência. Empregou-se um questionário para registro das informações dos participantes, tais como nível de escolaridade, idade, estado civil e sexo. O acesso

aos participantes foi feito através do link abaixo:
<https://docs.casan.com.br/index.php/apps/forms/ssA8fpS4xAdHJGdH/edit>.

O detalhamento da seleção dos indivíduos participantes está ilustrado na Figura 9:

Figura 9 – Triagem e alocação de voluntários.



9.5 Critérios de inclusão e de exclusão

- ✓ *Critérios de Inclusão:* os sujeitos da pesquisa foram indivíduos voluntários saudáveis de ambos os gêneros, com 18 anos ou mais, sem histórico de doença mental ou dependência química e adesão firmada no TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).
- ✓ *Critérios de Exclusão:* foram excluídos do estudo os indivíduos que não se enquadraram nos critérios de inclusão, bem como aqueles que apresentavam diagnóstico de psicose, esquizofrenia e epilepsia ou história de abuso de substâncias psicoativas, pessoas com problemas auditivos ou que já usaram tecnologia de arrastamento de ondas cerebrais.

9.6 Procedimentos de Randomização

Tendo como objetivo a redução da probabilidade de erros sistemáticos e oportunizar a utilização de testes estatísticos, se fez necessário ter segurança de

que a alocação aleatória dos indivíduos fosse feita de modo correto e preciso por randomização simples, apesar de ser a abordagem mais básica para a geração de randomização, é o método que mais conserva a imprevisibilidade e previne o viés. Cada novo paciente foi alocado para um grupo individualmente (KANG et al, 2008). Para tanto, os voluntários foram distribuídos através de uso de algoritmo de software, sem divisão primária por sexo ou idade, em quatro grupos do ensaio clínico: Ruído branco (controle), BBN (batidas binaurais), TISO (tons isocrômicos) e o grupo tratado com a associação de BBN e TISO. A randomização foi realizada por profissional não envolvido diretamente com a pesquisa e que ficou responsável pela identificação dos arquivos eletrônicos contendo os estímulos acústicos de acordo com o protocolo de estimulação proposto neste estudo, apenas com a identificação do indivíduo, sem a identificação do grupo experimental (Controle, BBN, TISO ou BBN+TISO), com mascaramento mono-cego e sigilo de alocação para os pacientes, como prevenção do viés de seleção, com base no TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido). A randomização demonstrada abaixo (Figura 10), foi realizada usando o software Research Randomizer versão 4.0 (URBANIAK, G. C., & PLOUS, S. 2013). Research Randomizer (Version 4.0) [Computer software]. Acessado em 18 de dezembro de 2021 em <http://www.randomizer.org/>. Range: From 1 to 37— Sorted from Least to Greatest.

Figura 10 – Randomização extraída do programa Research Randomizer (Version 4.0).



Set #1

p1=2, p2=10, p3=14, p4=15, p5=19, p6=23, p7=25, p8=27, p9=36, p10=37

Set #2

p11=4, p12=8, p13=16, p14=20, p15=22, p16=24, p17=26, p18=28,

Set #3

p19=1, p20=6, p21=11, p22=31, p23=18, p24=21, p25=30, p26=33, p27=35, p28=5

Set #4

p29=7, p30=9, p31=12, p32=29, p33=13, p34=3, p35=17, p36=32, p37=34

Fonte: Acessado em 18 de dezembro de 2021.

As sequências geradas foram aplicadas na ordem dos grupos controle e testados:

- GRUPO CONTROLE (RUÍDO BRANCO) – Set#1
- GRUPO 1 - MIX BBN+TISO – Set #2
- GRUPO 2 - BBN – Set #3
- GRUPO 3 – TISO - Set#4

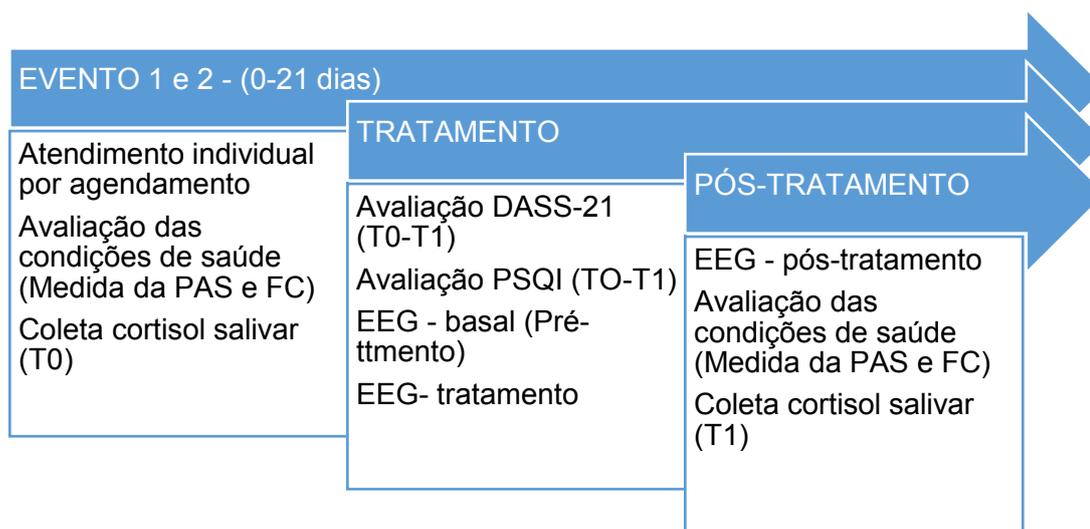
9.7 Esquema de Tratamento

Os indivíduos receberam seus protocolos terapêuticos padronizados e de forma randomizada, imputando após leitura do EEG basal e testes psicométricos, um estímulo de batidas binaurais (BBN), tons isocrônicos (TISO) ou mix de tons binaurais e isocrônicos (BBN + TISO) e ruído branco como padrão basal, da seguinte forma:

- Grupo 0 - Ruído Branco (*white noise*) – controle (baseline -10 Hz), 20 minutos diários;
- Grupo 1 – TISO + BBN (10 Hz) simultâneos com ruído branco - 20 minutos diários;
- Grupo 2 - BBN (10 Hz) com ruído branco - 20 minutos diários;
- Grupo 3 - TISO (10 HZ), com ruído branco - 20 minutos diários.

Obs. - Todos os grupos usaram os estímulos no período noturno após 21 horas.

Figura 11 – Esquema de tratamento



Obs.: estimulação padronizada e continuada, perfazendo uma terapêutica de 20 minutos com estímulos auditivos, com aplicações diárias (uma vez ao dia), durante mínimo de 21 dias.

Arquivos MP3 auditivos com BBN, TISO ou BBN+TISO, bem como ruído branco (baseline), foram criados usando o software Braintap INC (New Bern, NC, EUA). Cada estímulo foi elaborado separadamente de acordo com sua natureza física de onda (ruído branco, binaural, isocrônico e mix de binaural e isocrônico). O ruído branco foi usado como controle da linha de base, devido as suas características de mascarar ruídos perturbadores e formar uma “barreira sonora” que supostamente melhoram a qualidade do sono; no entanto, a eficácia do ruído branco e contínuo para melhorar as medidas de sono permanece incerta, já que os resultados da literatura indicam, que a qualidade da evidência de ruído branco (contínuo), para melhorar a latência do início do sono, a fragmentação do sono, a qualidade do sono e a duração do sono e da vigília é muito baixa. (RIEDY et al, 2021). Todos os estímulos elaborados pelo software Braintap, seja BBN, TISO, BBN+TISO foram incorporados pelo som de portadora do ruído branco e iniciaram na faixa Beta (adaptação), oscilando entre 13 e 38 Hz nos primeiros 2 minutos; tempo suficiente para reconhecimento do cérebro do novo ritmo (GOODIN, 2012) e depois migrou para a faixa alfa (8-13 Hz) (arrastamento neural), oscilando para 10 Hz do minuto 3 ao 18; depois voltou para a faixa Beta, oscilando de 13 a 38 Hz, de 18 a 20 minutos (reconhecimento).

9.8 Intervenções, instrumentos e estratégias para coleta de dados

Os dados foram coletados por meio de avaliações neurométricas (EEG), avaliações psicométricas (DASS-21 e PSQI) e avaliação bioquímica do cortisol salivar livre por quimioluminescência. Nas avaliações por EEG, a coleta de dados foi em seis tempos e em dois eventos distintos (1 e 2), o tratamento inicial e agudo e após os 21 dias de tratamento, o evento final, configurando as aplicações neuroacústicas nos voluntários, conforme ilustrado na Tabela 1:

Tabela 1 – Coleta de dados neurométricos por EEG

IDENTIFICAÇÃO DA COLETA	TEMPO DE APLICAÇÃO	TIPO DE COLETA
PRÉ-TRATAMENTO – EVENTO 1	5 MINUTOS	EEG BASAL
TRATAMENTO - EVENTO 1	20 MINUTOS	EEG TRATAMENTO 1
PÓS-TRATAMENTO- EVENTO 1	5 MINUTOS	EEG PÓS-TRATAMENTO 1
APÓS 21 DIAS PRÉ-TRATAMENTO – EVENTO 2	5 MINUTOS	EEG PRÉ-TRATAMENTO 2
TRATAMENTO - EVENTO 2	20 MINUTOS	EEG-TRATAMENTO 2
PÓS-TRATAMENTO- EVENTO 2	5 MINUTOS	EEG-PÓS-TRATAMENTO 2

Em relação as análises psicométricas preditivas para depressão, ansiedade e stress (DASS-21) e estudo do padrão de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI), além de análise bioquímica dos níveis salivares de cortisol, todos os dados foram coletados em dois tempos: T0 (basal) e T1 (pós-tratamento). Além desses fatores, também foram mensurados os batimentos cardíacos por minuto (*Heart Rate* - HR) e a medida da pressão arterial sistólica e diastólica (PAS) em quatro momentos, sempre antes e depois dos procedimentos, como medida de segurança para os procedimentos e os voluntários. Em resumo os aspectos avaliados foram:

- Alterações nas oscilações do EEG, nos grupos estimulados e no grupo controle, apurados nos seguintes pontos na linha do tempo:

Evento 1- Pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento

Evento 2 - Pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento

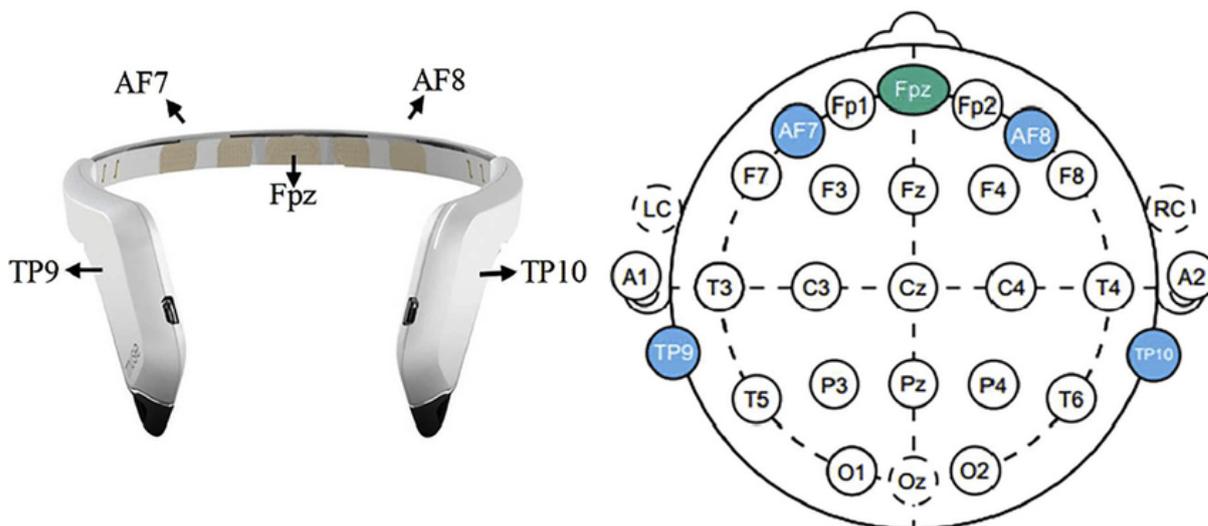
- Evidências na psicometria apuradas nos questionários de depressão, ansiedade e stress, nos intervalos entre T0 e T1 apuradas no DASS-21.
- Alterações no padrão de sono durante o processo de tratamento em comparação ao histórico do paciente entre T0 e T1, avaliadas no instrumento PSQI.
- Alterações na concentração do cortisol salivar, mensurado por quimioluminescência, nos intervalos entre T0 e T1.

9.9 Procedimento de registro de EEG (eletroencefalograma)

Os indivíduos foram orientados para informar o uso de medicamentos que alteram as funções cerebrais, como antidepressivos, estimulantes (caféina, nicotina e outros) e anticonvulsivantes; não fazer o exame em jejum e não realizar atividades físicas em excesso por 1 hora antes do exame. Os voluntários foram submetidos para verificação da pressão arterial e frequência cardíaca como triagem para o EEG. Para higienização dos pontos de captação (testa e parte posterior das orelhas), foram utilizados álcool 70%, com algodão embebido por 30 segundos e, em seguida, mais 30 segundos para permitir a secagem da pele, deixando-a sem vestígios do produto, de modo a evitar qualquer interferência do álcool na aplicação dos eletrodos. Os dados de EEG foram registrados usando o equipamento de captação de bioeletricidade cerebral MUSE da InteraXon (<http://interaxon.ca/>).

O *MUSE headset* EEG, utiliza à nível de captação e pesquisa quatro canais de gravação (TP9, TP10, AF7 e AF8), referenciado a um quinto canal localizado em Fpz (sistema internacional 10-20) (Figura 12). O equipamento tem a capacidade de realizar processamento de sinal digital on-board robusto, com filtro de ruído e uso das Transformadas Rápidas de Fourier (FFT) em tempo real (THRASYYOULOS et al., 2015), usando o sistema internacional 10-20 para a disposição dos eletrodos no escalpo craniano.

Figura 12 – *Muse EEG InteraXon*, usado para gravação de EEG. a) Localização dos eletrodos no Muse. (b) Vista superior das posições dos eletrodos captadores de EEG na cabeça do sujeito.

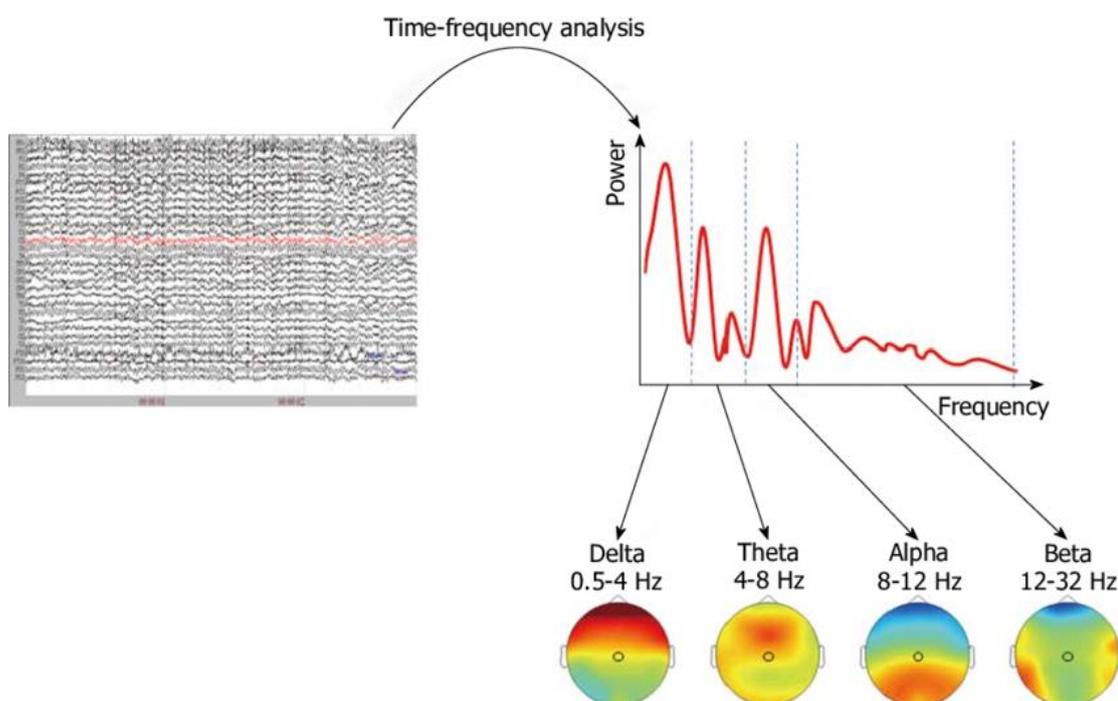


Os sinais cerebrais de EEG brutos foram captados e determinados através de uma série de cálculos até o resultado expresso em frequência da densidade espectral de cada tipo de oscilação cerebral, usando algoritmo acoplado ao sistema *Mind Monitor*. Esse sistema foi criado para produzir recursos mais úteis para a pesquisa clínica. Cada canal de captação de sinal no escalpo do crânio (TP9, TP10, AF7 e AF8) registra medidas em microvolts (Figura 11), os valores fornecidos pela captação de sinal, são calculados a partir dos valores brutos de EEG, usando a transformada rápida de Fourier (FFT), para gerar os valores numéricos absolutos. FFT, significa Fast Fourier Transform, usada para calcular a densidade espectral de potência de cada frequência em cada canal. A determinação da presença de cada faixa de onda cerebral nas análises de EEG foi verificada pelo domínio da frequência (análise espectral) na qual se emprega a transformada rápida de Fourier (FFT) para quantificação do tipo de sinal cerebral presente no momento da coleta no escalpo craniano. Usando a transformada de Fourier de tempo discreto (TDF), cujo cálculo resulta na densidade espectral (potência) do sinal distribuída em cada frequência analisada com adição do quantificador percentual de potência normalizada (PPN) mensura a quantidade de potência do sinal, abrangendo todos os ritmos existentes entre 1 e 100Hz (delta, teta, alfa, beta, gama e supergama) (Figura 11). Já o quantificador percentagem de contribuição de potência (PCP) mensura, de maneira relativa, a potência presente em cada ritmo cerebral, em relação à potência total do

espectro, informando a contribuição que cada ritmo tem perante o espaço de tempo avaliado. (RAMOS et al, 2020).

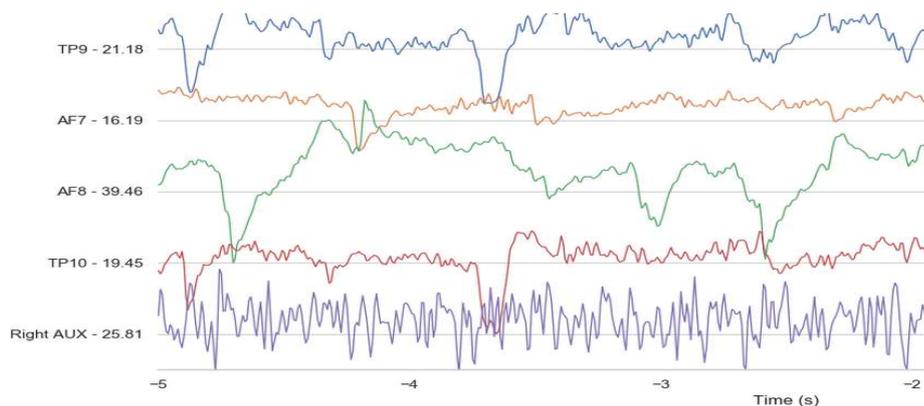
O sistema Mind Monitor acoplado ao MUSE headset EEG, basicamente, mostra quais frequências compõem um sinal e “quanto” de cada frequência está presente (Figura 12). Cada canal, contém 129 valores decimais com um intervalo de aproximadamente -40,0 a 20,0. Cada arraste feito representa os coeficientes FFT (expressos como Power Spectral Density) (Figura 13), para cada canal, dentro de uma faixa de frequência de 0hz-110Hz, dividida em 129 compartimentos. O sistema usa uma janela Hamming de 256 amostras (a 220Hz), onde então, para a próxima FFT, é deslocado uma janela de 22 amostras (1/10 de segundo). Esse processo permite uma sobreposição de 90% de uma janela para a próxima. Esses valores foram emitidos em 10 Hz (<https://mind-monitor.com/> acessado em 13/05/2022).

Figura 13 – Captação de sinal bruto EEG e FFT



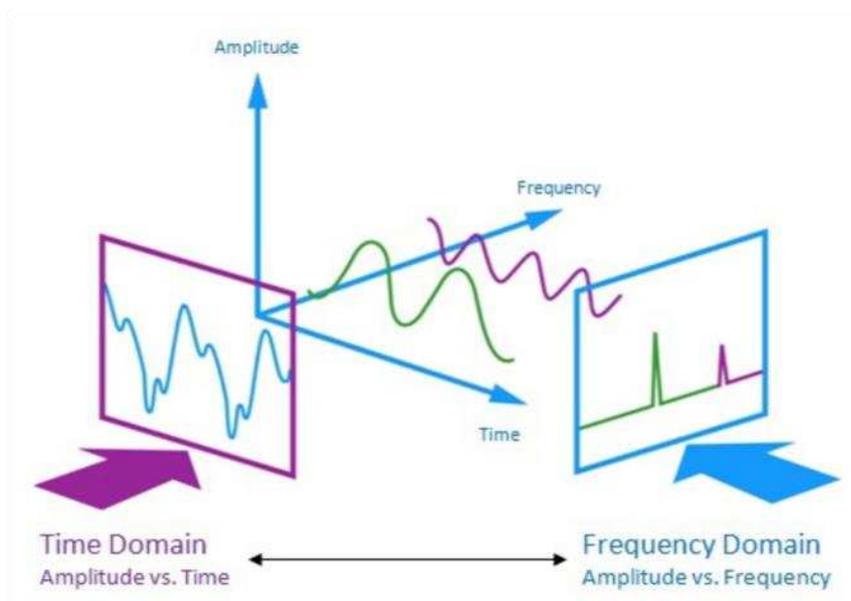
Fonte: Lelic et al, (2014). acessado em 13/05/2022

Figura 14 – Densidade Espectral do Sinal EEG



Fonte: Kent e Read (2002).

Figura 15 – FFT (Transformada Rápida de Fourier)



Fonte: AMIOT (2016).

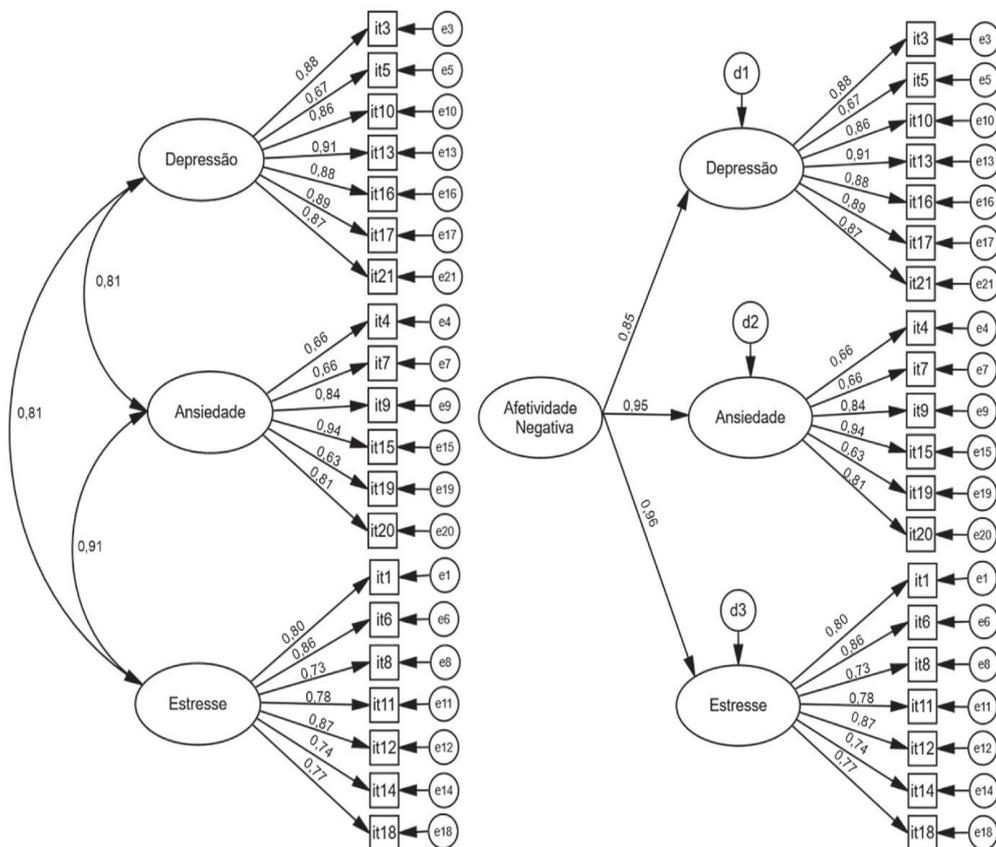
9.10 Teste Psicométrico DASS-21 (depressão, ansiedade e estresse)

A versão da DASS-21 utilizada neste estudo é uma adaptação da versão utilizada para adultos brasileiros mantendo as três sub-escalas para avaliar sintomas de depressão, ansiedade e estresse (MACHADO e BANDEIRA, 2013). Na DASS-21, os participantes indicam o grau em que experimentaram cada um dos sintomas descritos nos itens durante a última semana (semana anterior), em uma escala do tipo Likert de 4 pontos entre 0 (não se aplica a mim) e 3 (aplica-se muito a mim, ou a maior parte do tempo). As pontuações para sintomas de depressão, ansiedade e

estresse são determinadas pela soma dos escores dos 21 itens. A escala é baseada no modelo tripartido em que os sintomas de ansiedade e depressão se agrupam em três estruturas básicas (WATSON et al., 1995) (figura 14).

- Definida pela presença de afeto negativo, como humor deprimido, insônia, desconforto e irritabilidade, que são sintomas inespecíficos e estão incluídos tanto na depressão como na ansiedade;
- Fatores que constituem estruturas que representam sintomas específicos para depressão (anedonia, ausência de afeto positivo);
- Sintomas específicos de ansiedade (tensão somática e hiperatividade)

Figura 16 - Modelos da Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21) - À esquerda: Modelo tri fatorial oblíquo refinado. À direita: Modelo hierárquico de segunda ordem.



Fonte: (CLARK & WATSON, 1991).

9.11 Questionário do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI)

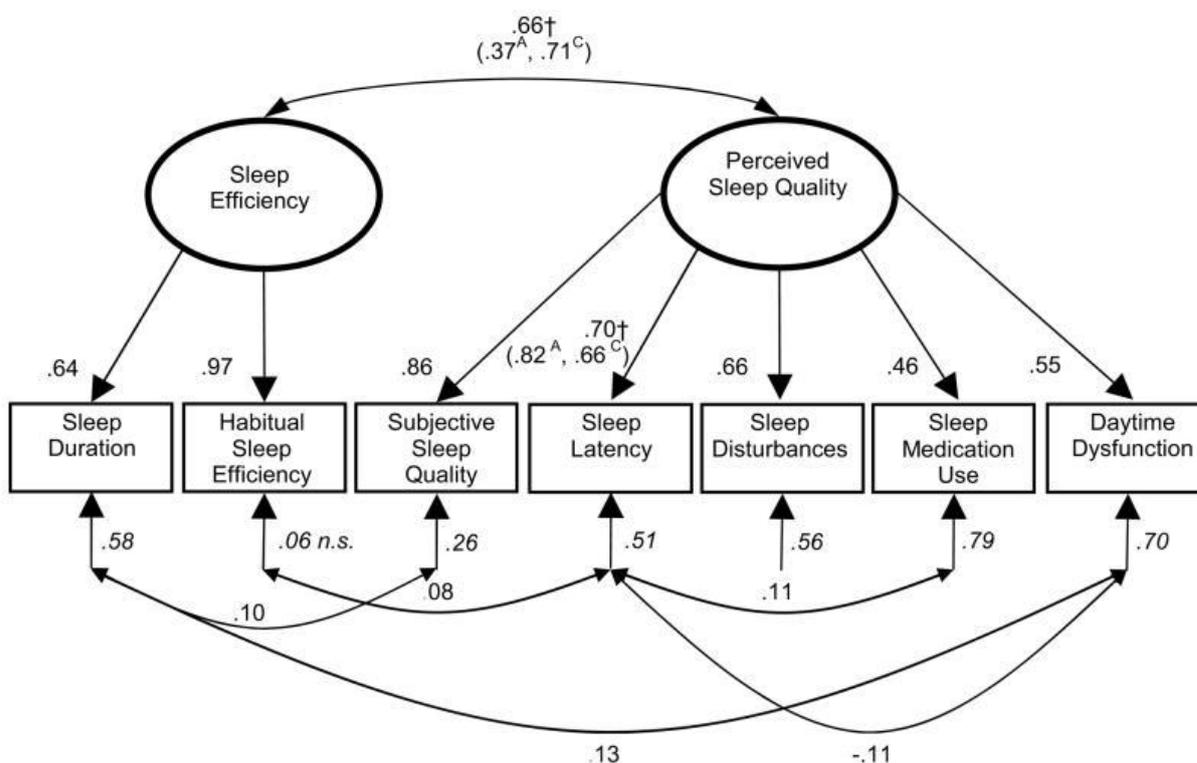
O PSQI avalia a qualidade e perturbações do sono durante o período específico e quantificado para um estudo dirigido, foi concebido e desenvolvido por Buysse et al. (1989), sendo um questionário padronizado, simples e bem aceito pelos pacientes. O instrumento é constituído por 19 questões em autorrelato que são categorizadas em sete componentes, graduados em escores de zero (nenhuma dificuldade) a três (3) (dificuldade grave). Esses 19 itens autorreferidos foram então usados para gerar escores, representando os sete componentes do PSQI:

- C1 qualidade subjetiva do sono,
- C2 latência do sono,
- C3 duração do sono,
- C4 eficiência habitual do sono,
- C5 alterações do sono,
- C6 uso de medicamentos para dormir,
- C7 disfunção diurna do sono.

Um escore total maior que cinco (5) na avaliação, indica que o indivíduo está apresentando grandes disfunções em pelo menos dois componentes, ou disfunção moderada em pelo menos três componentes relacionados a qualidade do sono.

Abaixo na figura 15, temos a representação gráfica dos sete componentes clinicamente determinados do PSQI original e suas questões correspondentes, bem como dos seis fatores baseados na análise fatorial.

Figura 17 – Componentes do PSQI. O modelo de três fatores proposto por Cole et al. (2006).



Fonte: Cole et al. (2006).

9.12 Dosagem de cortisol livre na saliva

A produção de cortisol é intimamente ligada ao ciclo circadiano, com níveis de pico máximo pela manhã, por volta de 8 h e mínimo a noite, próximo das 24 h (CASTRO e MOREIRA, 2003). As amostras de saliva foram obtidas por procedimento não invasivo (tubo com swab Salivette), e foram coletadas no ambulatório da CASAN entre 9 e 14 horas. A dosagem do cortisol salivar avalia a fração livre do hormônio. Esta técnica tem se mostrado útil no estudo do ritmo circadiano do cortisol e tem sido utilizada para avaliar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) em alterações da função cognitiva, em situações de estresse, ansiedade, depressão, síndrome do pânico, na avaliação da privação de sono em pacientes trabalhadores noturnos e naqueles com fadiga crônica.(CASTRO e MOREIRA, 2003)

10 PROCEDIMENTOS

10.1 Procedimentos de aplicação do protocolo de tratamento

Após lerem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, cada voluntário foi orientado individualmente pelo pesquisador responsável sobre os procedimentos a serem executados, havendo ainda possibilidade de desistência por qualquer motivo apresentado.

As avaliações e tratamentos foram executados de acordo com o agendamento individual, os pacientes foram submetidos aos tratamentos de neuroestimulação, identificados conforme o estabelecido pela randomização mantendo a blindagem mono-cego. No atendimento individual, os participantes foram recebidos isoladamente em ambulatório com privacidade e foram questionados sobre o uso de estimulantes e/ou medicamentos, após esse processo de confirmação todos foram submetidos a avaliação de pressão arterial e frequência cardíaca para verificação da normalidade fisiológica antes da avaliação. Após responderem o questionário de identificação e os testes psicométricos DASS-21 (*Depression, Anxiety and Stress*) e Questionário Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), foi procedido na sequência a coleta de saliva para análise do cortisol salivar em tudo Salivette® e armazenado em caixa térmica com gelo seco para transporte ao laboratório de análises.

Feita a primeira etapa das análises, foi realizada a coleta do EEG na condição de linha de base, independentemente do tipo de neuroestimulação acústica recebida.

Na sequência, os voluntários foram submetidos a primeira sessão de estimulação com batidas binaurais (BBN), tons isocrônicos (TISO), ruído branco (C) e/ou sons binaurais com tons isocrônicos (BBN+TISO), de forma randomizada por 20 minutos, para em seguida fornecerem uma amostragem do EEG durante a aplicação da neuroestimulação. Prontamente ao término da neuroestimulação (C, BBN, TISO ou BBN+TISO), houve novamente a coleta de EEG no pós-tratamento, fechando o evento 1 de atendimento com a medida de pressão arterial e frequência cardíaca como controle do processo. Posteriormente, os voluntários receberam suas aplicações contendo as 21 sessões de estimulação acústica a domicílio para realização a distância, com supervisão diária de avisos via celular ou computador.

Para fechamento do ciclo de 21 dias configurando a última sessão, os voluntários foram novamente avaliados e submetidos à neuroestimulação acústica e foram novamente avaliados utilizando-se os testes psicométricos DASS-21, índice de qualidade do sono com o PSQI e controle da pressão arterial (PAS) e frequência cardíaca (HR). As medidas eletrofisiológicas (EEG) foram coletadas exclusivamente no momento antes, durante e após a aplicação da neuroestimulação, repetindo o protocolo executado no evento 1, com uso de C, BBN, TISO ou BBN+TISO, conforme a randomização.

As análises neurométricas, psicométricas e dosagens de cortisol foram coletadas na empresa CASAN na cidade de Florianópolis, destacando-se que a dosagem de cortisol realizada em laboratório acreditado externo (DASA S/A), com tecnologia e treinamento para realização dos testes com exatidão e precisão.

Na tabela 2, é apresentado esquema detalhando o procedimento experimental.

Tabela 2 - Protocolo de tratamento experimental.

BASAL – EVENTO 1	PRÉ-TRATAMENTO	TRATAMENTO	PÓS-TRATAMENTO
Procedimento realizado	Pressão arterial e frequência cardíaca Coleta Cortisol Salivar (T0)		Pressão arterial e frequência cardíaca
	DASS-21 (T0)		
	PSQI (T0)		
	EEG (Pré-Tratamento),	EEG (Tratamento)	EEG (Pós-Tratamento)
FINAL – EVENTO 2	PRÉ-TRATAMENTO	TRATAMENTO	PÓS-TRATAMENTO
Procedimento realizado	Pressão arterial e frequência cardíaca		Pressão arterial e frequência cardíaca
	DASS-21 (T2)		
	PSQI (T2)		
	EEG (Pré-Tratamento),	EEG (Tratamento)	EEG (Pós-Tratamento) Coleta Cortisol Salivar (T1)

11 ANÁLISE DE DADOS

Após o período de tratamento designado para esse projeto, os dados obtidos foram analisados para comparar os efeitos clínicos e comportamentais nos 3 grupos testados e o grupo controle, para determinar se houve evidências significativas da neuroestimulação com input acústico na neurometria (EEG) e psicometria (testes validados de DASS-21 e PSQI), testes fisiológicos de triagem pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca e prova bioquímica de teor de cortisol livre na saliva. Para determinar os tipos de testes estatísticos, os dados foram analisados quanto à sua distribuição e normalidade usando o teste de Kolmogorov-Smirnov.

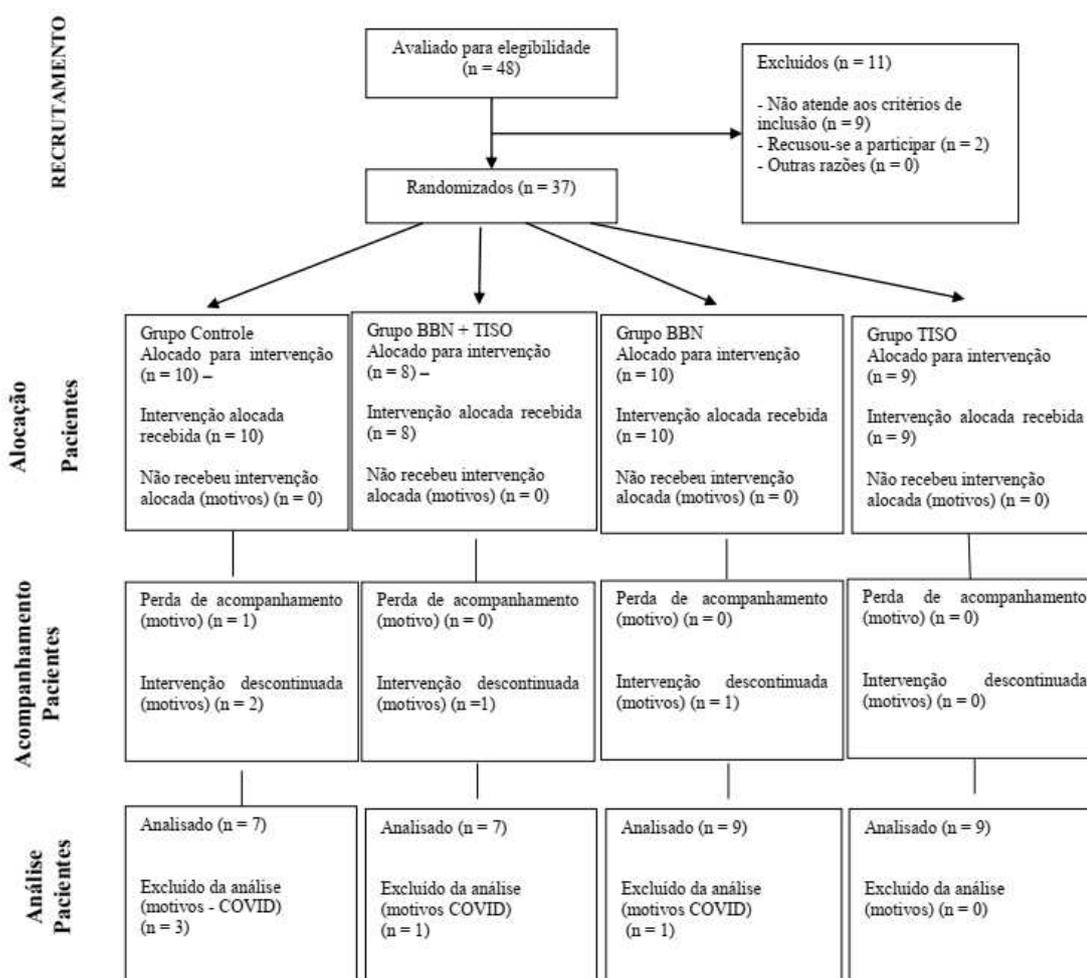
12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi definido para este trabalho um nível de significância (erro estatístico que estamos cometendo nas análises) de 0,10 (10%), devido à baixa amostragem, mantendo a confiabilidade dos dados nas análises. Os intervalos de confiança construídos ao longo do trabalho, foram definidos com 95% de confiança estatística. Foram usados testes estatísticos não paramétricos, com a testagem da normalidade das variáveis quantitativas de desfecho principal através do teste de Kolmogorov-Smirnov ($N \geq 30$) e ficou concluído que não existia distribuição de normalidade assegurada. O objetivo foi comparar os tempos em cada um dos grupos. Inicialmente comparamos as variáveis que possuem apenas dois momentos de tempo e por isso foi usado o teste de Wilcoxon, pois os dados são pareados. Nesta análise estatística foram utilizados os softwares: SPSS V20 (IBM Corporation Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, versão 20.0, EUA) e Minitab 16 (Minitab, LLC (2021)).

13 RESULTADOS

A população amostral estudada, foi composta por voluntários e funcionários da empresa CASAN, sem diagnósticos de doença mental ou dependência química, lesões ou doença incapacitante, declaradamente saudáveis. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, o número de voluntários pesquisados nos 4 grupos (controle, BBN, TISO e BBN+TISO), que era de 48 de uma população total de 298 pessoas, onde foram excluídos 9 indivíduos que não se enquadravam nos critérios de inclusão e 2 indivíduos que contraíram COVID-19 e foram afastados para quarentena e não participaram do estudo (figura 18).

Figura 18 – Algoritmo da pesquisa, adaptada de CONSORT- *checklist* para relatar ensaios clínicos



Fonte: (BOUTRON et al, 2017).

Com essas intervenções, restaram um total de 37 voluntários participantes, sendo 37 no evento inicial de atendimento e 32 no fechamento da pesquisa com atendimento final, onde houveram 5 desistências por motivos pessoais que foram comunicados verbalmente ao pesquisador principal, sendo 3 indivíduos do grupo controle, 1 do grupo BBN+TISO e 1 do grupo BBN.

13.1 Desfecho Primário

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, foram detectados e mensurados os efeitos da aplicação ao longo de 21 dias de um programa de estimulação com BBN (10 Hz), e evidências da presença do fenômeno de arrastamento de ondas cerebrais (BWE), com uso de neuroestimulação acústica de 10 Hz na faixa de frequência alfa (8-13 Hz), detectada no EEG na região temporoparietal.

13.2 Desfechos Secundários

A neuroestimulação acústica com 10 Hz, na faixa de frequência alfa (8-13 Hz), produziram evidências que apontam a presença do fenômeno de arrastamento de ondas cerebrais (BWE), detectadas no EEG, na faixa de frequência Delta por BBN e Teta por BBN na região temporoparietal e ondas Beta por TISO na região frontal. Foram também observadas alterações relevantes na escala DASS-21 no quesito da ansiedade no grupo exposto ao BBN, no quesito relativo à depressão nos grupos BBN e TISO e no quesito estresse relevâncias com BBN e TISO isoladamente. Ainda, no DASS-21 total foram observados efeitos significantes nos grupos BBN e TISO. Já no teste de PSQI relativo ao padrão de sono, houveram alterações relevantes nos componentes de latência e duração do sono com a estimulação BBN, na qualidade subjetiva do sono nos grupos BBN, TISO e BBN+TISO, sonolência e disfunção diurna após associação de BBN+TISO e no PSQI Global após estimulações com BBN+TISO e TISO isoladamente.

Para analisar os resultados obtidos pelo EEG, utilizamos testes estatísticos de dados pareados, num primeiro passo aplicamos o teste de Friedman para comparar os seis momentos no EEG simultaneamente e depois o teste de Wilcoxon para comparar os momentos aos pares (dois a dois). Vale ressaltar que as análises, são

considerados (em cada variável especificamente) apenas os sujeitos que tiveram respostas em todos os tempos analisados.

13.3 Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre respostas eletrofisiológicas avaliadas no EEG

Os padrões de ondas cerebrais foram analisados no início da avaliação, na etapa de pré-tratamento, durante o tratamento e após o tratamento com os estímulos auditivos (BBN, BBN+TISO e TISO), referentes ao atendimento inicial no dia 0 (evento 1 – basal) e os procedimentos e avaliações repetidas no evento 2, correspondente ao término do tratamento e avaliação aferidos no dia 21 (ver Tabela 2). As análises estatísticas foram conduzidas analisando regionalmente os sinais de EEG de acordo com a captação de cada eletrodo (AF7, AF8, TP9 e TP10) (Figura 12). Os resultados indicaram mudanças de padrões de ondas, e as evidências apontam a presença do fenômeno de arrastamento de ondas cerebrais (BWE), detectadas no EEG na faixa de frequência Alfa no local TP9 (temporoparietal) por BBN (p-valor = 0,075) e BBN+TISO (p-valor = 0,098), demonstrado na Figura 19 A e tabela 3, nos demais locais analisados (AF7, AF8 e TP10), os resultados não apontam evidências significativas nessas regiões para o padrão de ondas Alfa.

Quando analisamos o comportamento das ondas Delta, os resultados indicaram mudanças desses padrões de ondas com a presença do fenômeno BWE, detectadas no EEG na faixa de frequência Delta no local TP9 (temporoparietal) estimulado por BBN (p-valor = 0,046), demonstrado na Figura 19B e tabela 4, nos demais locais analisados (AF7, AF8 e TP10), os resultados não apontam evidências significativas nessas regiões para o padrão Delta.

Em relação ao comportamento das ondas Teta, os resultados indicaram mudanças desses padrões de ondas com a presença do fenômeno BWE, detectadas no EEG na faixa de frequência Teta no local TP9 (temporoparietal) estimulado por BBN (p-valor = 0,021), demonstrado na Figura 19C e tabela 5, nos demais locais analisados (AF7, AF8 e TP10), os resultados não apontam evidências significativas nessas regiões para o padrão teta.

Quando analisamos o comportamento das ondas Beta, os resultados indicaram mudanças desses padrões de ondas com a presença do fenômeno BWE, detectadas no EEG na faixa de frequência beta por estímulo com TISO de 10 Hz (p-

valor = 0,031) na região frontal em AF8 (Figura 19D e tabela 6), nos demais locais analisados (AF7, TP9 e TP10), os resultados não apontam evidências significativas nessas regiões para o padrão beta.

Por outro lado, ao analisarmos as evidências nos padrões de onda Gama, pela média e mesmo quando analisados os p-valores dos tempos dois a dois (teste de Wilcoxon), onde são demonstrados os resultados pela mediana, dado a altíssima dispersão dos dados de todos os padrões de ondas e estímulos acústicos, não houveram diferenças estatísticas significantes (Figura 19E e tabela 7).

Figura 19 A – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre respostas eletrofisiológicas avaliadas no EEG. Nível de significância estatística – $p < 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)

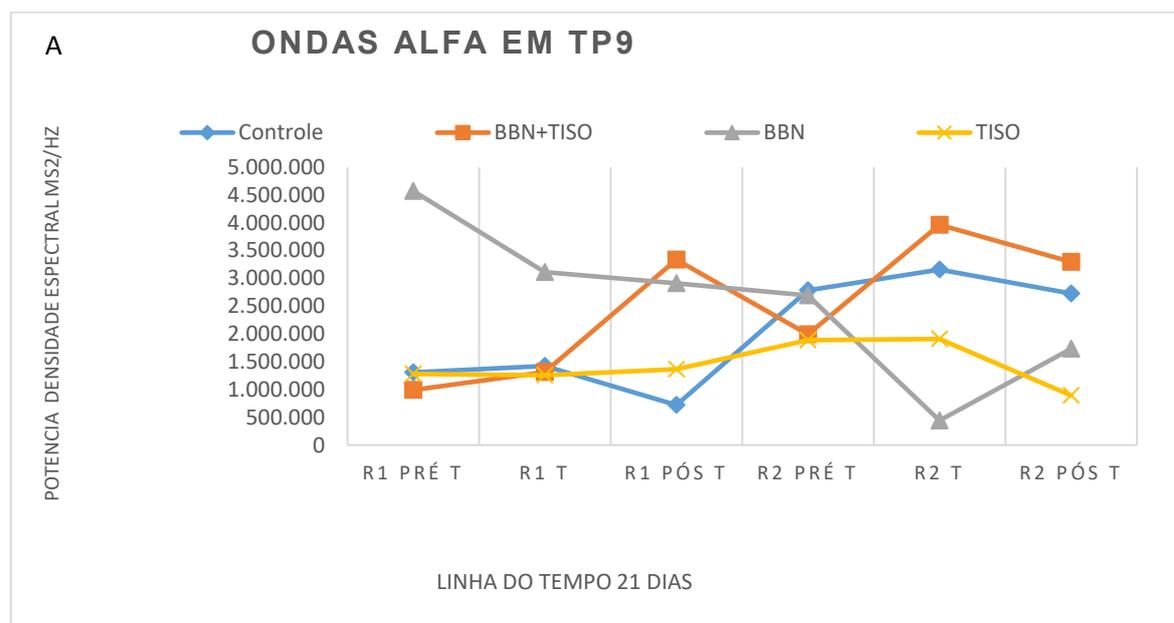


Tabela 3: Estatística não paramétrica para “Alpha TP9”

		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor
BBN	R1 PRÉ T	4.571.414	3.020.816	3.491.200	8	2.419.234	0,075
	R1 T	3.112.966	1.547.831	4.192.298	8	2.905.061	
	R1 PÓS T	2.911.632	1.033.330	3.384.812	8	2.345.512	
	R2 PRÉ T	2.689.378	3.004.828	2.114.127	8	1.464.988	
	R2 T	442.151	1	727.520	8	504.137	
	R2 PÓS T	1.734.032	1.382.272	2.077.087	8	1.439.321	
BBN+TISO	R1 PRÉ T	991.099	523.262	1.203.482	8	833.955	0,098
	R1 T	1.312.482	1	3.267.812	8	2.264.436	
	R1 PÓS T	3.334.398	2.497.895	2.868.988	8	1.988.071	
	R2 PRÉ T	1.990.235	1.662.879	2.163.503	8	1.499.203	
	R2 T	3.963.425	804.765	5.538.132	8	3.837.659	
	R2 PÓS T	3.295.000	2.862.141	2.745.316	8	1.902.372	
Controle	R1 PRÉ T	1.309.389	861.124	1.484.116	8	1.028.421	0,586

	R1 T	1.424.956	437.627	1.976.954	8	1.369.934	
	R1 PÓS T	720.008	707.169	668.548	8	463.271	
	R2 PRÉ T	2.782.414	897.013	3.469.879	8	2.404.459	
	R2 T	3.156.805	857.958	4.219.659	8	2.924.021	
	R2 PÓS T	2.726.890	1.104.397	3.963.551	8	2.746.550	
TISO	R1 PRÉ T	1.280.038	1.146.903	1.022.328	7	757.337	0,336
	R1 T	1.255.056	0	1.846.717	7	1.368.042	
	R1 PÓS T	1.366.815	1.031.475	1.577.913	7	1.168.913	
	R2 PRÉ T	1.885.343	1.884.991	951.384	7	704.783	
	R2 T	1.908.862	985.849	3.577.675	7	2.650.330	
	R2 PÓS T	892.618	382.402	1.209.434	7	895.945	

Figura 19 B – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre respostas eletrofisiológicas avaliadas no EEG. Nível de significância estatística – $p < 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)

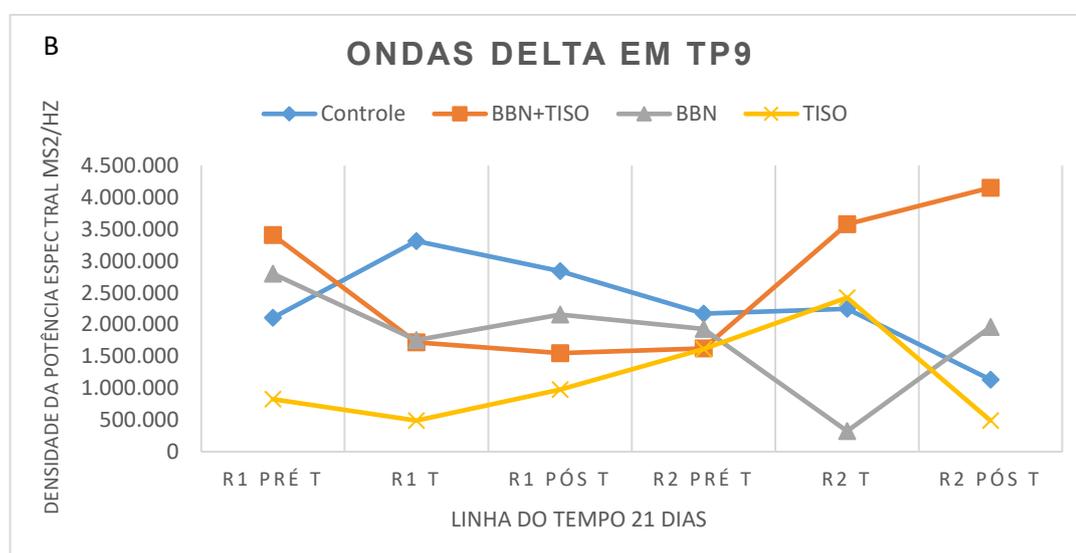


Tabela 4: Estatística não paramétrica para “Delta TP9”

		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor
BBN	R1 PRÉ T	2.797.441	1.787.049	3.160.453	8	2.190.042	0,046
	R1 T	1.757.275	554.578	2.597.090	8	1.799.658	
	R1 PÓS T	2.157.171	750.000	3.316.982	8	2.298.509	
	R2 PRÉ T	1.930.357	736.285	2.331.299	8	1.615.478	
	R2 T	323.525	0	636.237	8	440.881	
	R2 PÓS T	1.958.678	636.632	3.076.650	8	2.131.970	
BBN+TISO	R1 PRÉ T	3.407.698	945.098	5.054.407	8	3.502.461	0,447
	R1 T	1.721.578	1	4.271.851	8	2.960.187	
	R1 PÓS T	1.550.581	1.629.455	1.567.850	8	1.086.445	
	R2 PRÉ T	1.626.647	552.691	3.027.018	8	2.097.578	
	R2 T	3.576.147	1.019.001	5.994.329	8	4.153.782	
	R2 PÓS T	4.151.897	2.956.270	3.814.453	8	2.643.233	
Controle	R1 PRÉ T	2.108.137	1.421.125	1.825.377	8	1.264.898	0,782
	R1 T	3.313.221	1.995.215	4.357.746	8	3.019.708	
	R1 PÓS T	2.839.360	641.741	5.047.299	8	3.497.535	
	R2 PRÉ T	2.171.622	1.158.672	2.804.943	8	1.943.690	
	R2 T	2.247.427	1.759.340	2.395.947	8	1.660.276	
	R2 PÓS T	1.133.724	877.099	1.049.063	8	726.951	

TISO	R1 PRÉ T	824.912	217.178	1.335.721	7	989.498	0,236
	R1 T	490.820	0	849.969	7	629.654	
	R1 PÓS T	975.295	471.699	1.125.398	7	833.691	
	R2 PRÉ T	1.613.417	1.462.965	1.248.454	7	924.851	
	R2 T	2.421.989	598.864	4.316.622	7	3.197.739	
	R2 PÓS T	488.939	44.927	869.831	7	644.368	

Figura 19 C – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre respostas eletrofisiológicas avaliadas no EEG. Nível de significância estatística – $p < 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)

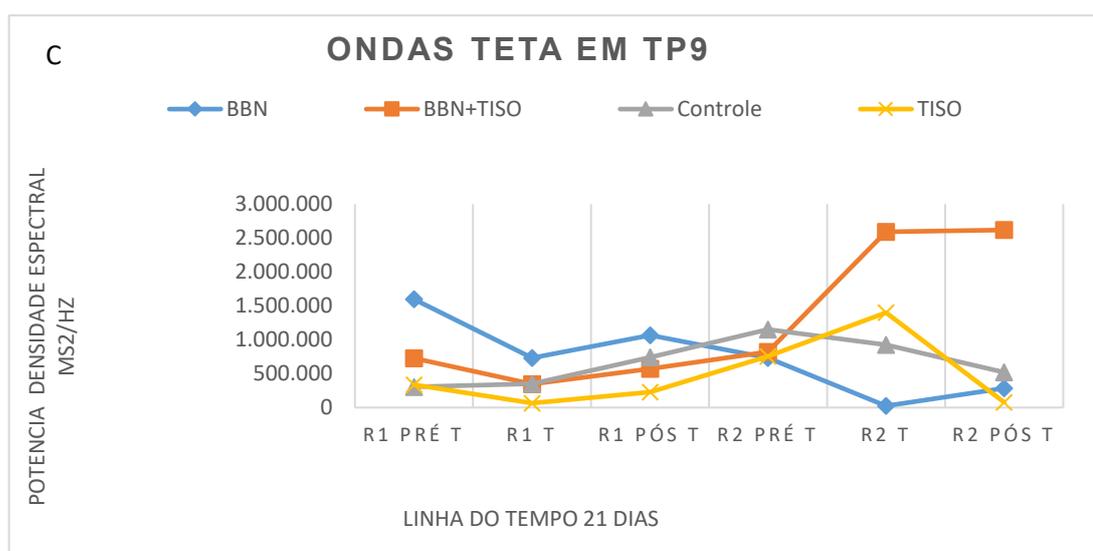


Tabela 5: Estatística não paramétrica para “Theta TP9”

		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor
BBN	R1 PRÉ T	1.598.051	910.331	1.713.379	8	1.187.289	0,021
	R1 T	731.020	282.604	1.106.130	8	766.495	
	R1 PÓS T	1.068.087	766.002	1.627.328	8	1.127.660	
	R2 PRÉ T	732.863	324.051	1.032.709	8	715.618	
	R2 T	24.317	1	61.838	8	42.851	
	R2 PÓS T	286.501	4.725	697.419	8	483.278	
BBN+TISO	R1 PRÉ T	728.535	428.595	950.149	8	658.407	0,249
	R1 T	346.947	0	834.765	8	578.452	
	R1 PÓS T	573.711	174.443	1.022.997	8	708.888	
	R2 PRÉ T	820.213	2	2.177.400	8	1.508.833	
	R2 T	2.592.115	157.537	5.240.338	8	3.631.303	
	R2 PÓS T	2.619.139	633.947	4.884.649	8	3.384.827	
Controle	R1 PRÉ T	305.177	196.005	352.988	8	244.603	0,890
	R1 T	349.583	103.405	446.061	8	309.099	
	R1 PÓS T	743.438	325.219	1.204.189	8	834.445	
	R2 PRÉ T	1.152.039	316.053	2.097.491	8	1.453.460	
	R2 T	925.785	354.414	1.206.155	8	835.807	
	R2 PÓS T	520.940	287.768	520.005	8	360.338	
TISO	R1 PRÉ T	336.422	52.561	528.488	7	391.502	0,247
	R1 T	65.272	0	118.613	7	87.868	
	R1 PÓS T	229.390	17	330.296	7	244.682	
	R2 PRÉ T	754.871	328.307	1.372.978	7	1.017.097	
	R2 T	1.400.378	5.071	3.250.210	7	2.407.745	

R2 PÓS T 77.438 6 171.319 7 126.912

Figura 19 D – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre respostas eletrofisiológicas avaliadas no EEG. Nível de significância estatística – $p < 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)

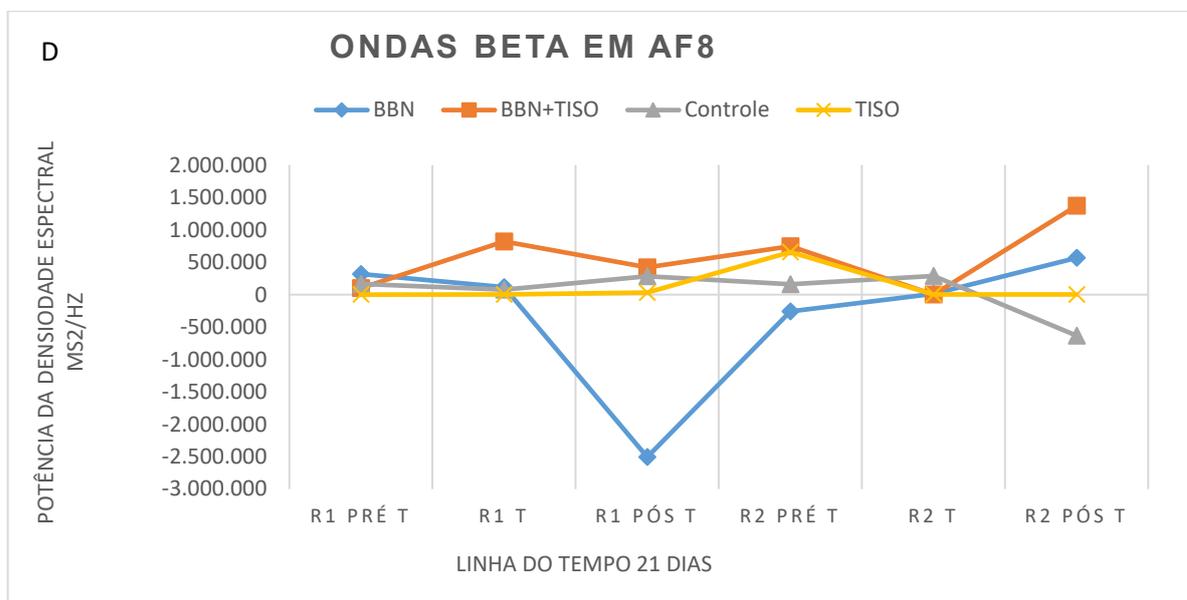


Tabela 6: Estatística não paramétrica para “Beta AF8”

		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor
BBN	R1 PRÉ T	319.395	0	958.185	9	626.003	0,569
	R1 T	117.686	0	345.006	9	225.400	
	R1 PÓS T	-2.505.364	0	8.537.161	9	5.577.509	
	R2 PRÉ T	-257.035	0	771.104	9	503.779	
	R2 T	13.186	1	33.601	9	21.952	
	R2 PÓS T	566.800	0	1.700.403	9	1.110.910	
BBN+TISO	R1 PRÉ T	99.335	0	280.963	8	194.694	0,220
	R1 T	819.184	0	2.296.128	8	1.591.106	
	R1 PÓS T	420.715	0	1.189.960	8	824.585	
	R2 PRÉ T	743.983	0	2.104.312	8	1.458.187	
	R2 T	0	0	2	8	1	
	R2 PÓS T	1.369.791	0	3.874.352	8	2.684.740	
Controle	R1 PRÉ T	163.438	0	462.272	8	320.332	0,029
	R1 T	76.166	1	194.089	8	134.494	
	R1 PÓS T	281.695	0	796.755	8	552.113	
	R2 PRÉ T	160.920	1	626.020	8	433.802	
	R2 T	287.952	4.178	657.524	8	455.633	
	R2 PÓS T	-632.892	-4	1.743.182	8	1.207.941	
TISO	R1 PRÉ T	-1	-1	10	7	8	0,031
	R1 T	3	0	8	7	6	
	R1 PÓS T	31.503	1	76.132	7	56.398	
	R2 PRÉ T	656.603	0	1.737.204	7	1.286.915	
	R2 T	787	0	2.081	7	1.541	
	R2 PÓS T	1.468	0	3.883	7	2.877	

Figura 19 E – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre respostas eletrofisiológicas avaliadas no EEG. Nível de significância estatística – $p < 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)

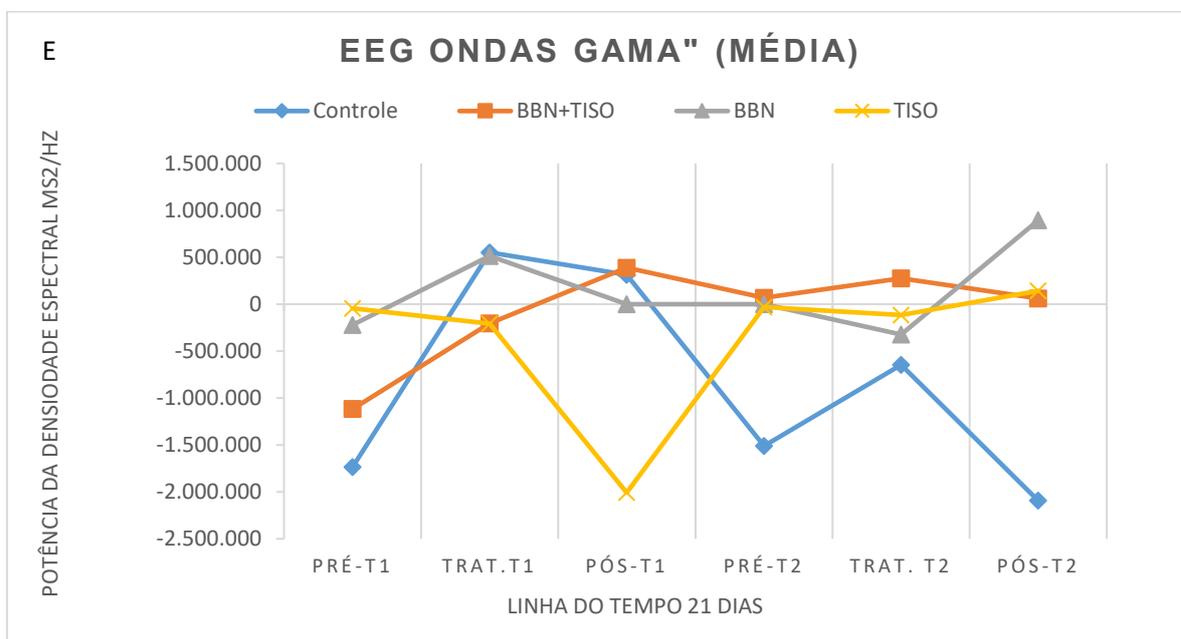


Tabela 7: Estatística não paramétrica para “EEG Gamma”

		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor
Controle	T0	-1.733.375	-3	5.483.114	8	3.799.534	0,571
	T1	551.362	2.681	1.019.304	8	706.329	
	T2	312.838	0	1.104.456	8	765.335	
	T3	-1.509.252	0	3.653.795	8	2.531.904	
	T4	-646.659	-55.939	1.213.540	8	840.925	
	T5	-2.093.158	-894.248	3.530.921	8	2.446.759	
BBN+TISO	T0	-1.117.158	-3	3.218.927	8	2.230.562	0,768
	T1	-202.663	0	1.416.514	8	981.576	
	T2	388.868	99	2.176.518	8	1.508.222	
	T3	66.712	1	232.438	8	161.068	
	T4	275.758	-4	807.346	8	559.452	
	T5	61.220	-1	265.911	8	184.263	
BBN	T0	-221.638	0	1.032.755	9	674.721	0,504
	T1	513.127	1	1.094.184	9	714.854	
	T2	-937	1	1.371.888	9	896.284	
	T3	661	0	5.096.556	9	3.329.688	
	T4	-323.389	-3	837.130	9	546.915	
	T5	893.549	2	2.278.399	9	1.488.527	
TISO	T0	-45.766	-3	133.840	7	99.148	0,855
	T1	-208.043	0	550.428	7	407.756	
	T2	-2.008.084	-1	4.696.099	7	3.478.855	
	T3	-31.255	-1	53.591	7	39.700	
	T4	-116.792	0	312.088	7	231.194	
	T5	141.950	0	1.168.486	7	865.610	

13.4 Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre os sintomas de ansiedade, depressão e estresse

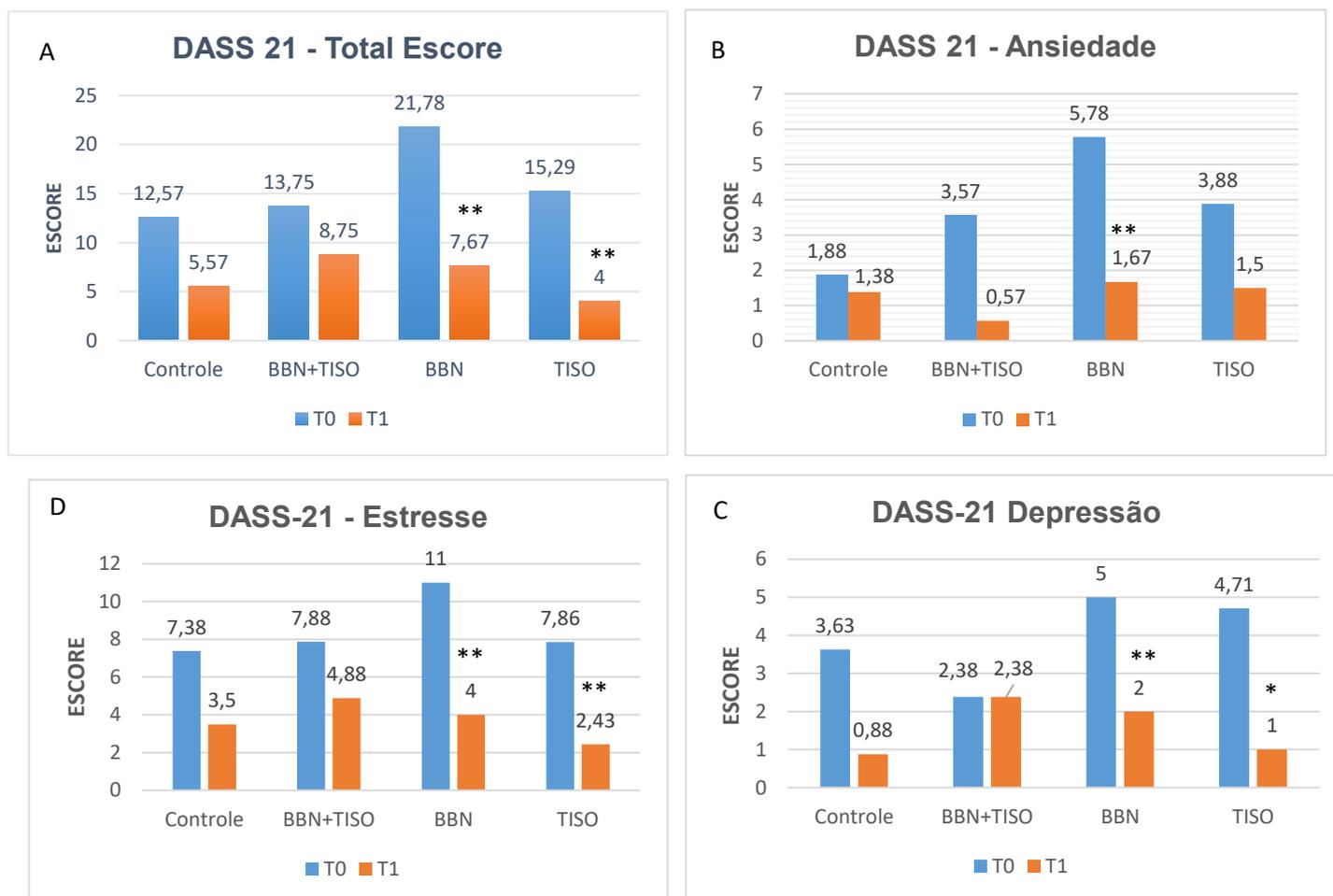
Na primeira avaliação do tratamento (T0), os sintomas de depressão, ansiedade e estresse dos entrevistados, medidos usando escala DASS-21 (total), revelaram um score médio amostral de 14,43, enquanto na segunda avaliação (T1) este score foi de 6,54. Ressaltando que os valores preceituados pela escala DASS-21 são para sintomas de estresse: 0-10 = normal; 11-18 = leve; 19-26 moderado; 27-34 = severo e 35-42 = extremamente severo. A classificação dos sintomas de ansiedade são: 0-6 normal; 7-9 = leve; 10-14 = moderado; 15-19 = severo e 20-42 extremamente severo, para a classificação dos sintomas de depressão os escores são: 0-9 = normal; 10-12 = leve; 13-20 = moderada; 21-17 = severo e 28-42 = extremamente severo. Em nosso estudo no resultado de “DASS - Total Score”, foram observados efeitos significantes das estimulações com BBN e TISO. Em BBN temos que a média caiu de 21,78 em T0 para 7,67 em T1 (p-valor = 0,008) e no grupo TISO (p-valor = 0,028) a média também caiu de 15,29 para 4,00 (Figura 20A). Para a subescala dos sintomas ansiedade, 22 indivíduos (59,45%) apresentaram escores normais (escore: 0-6); 5 indivíduos (13,51%), apresentaram escores indicativos de ansiedade leve (pontuação: 7-9); 3 participantes (8,1%) apresentaram escores indicativos de ansiedade moderada (pontuação: 10-14); 7 indivíduos (18,92%) apresentaram escores indicativos de ansiedade grave (pontuações 15-42). Na segunda avaliação (T1) realizada após 21 dias de estimulação auditiva, 3 pacientes (9,38%), apresentaram ansiedade leve (pontuação: 7-9) e outros 29 indivíduos (90,62%), apresentaram pontuação indicativa de ausência de ansiedade (escore 0-6). Após tratamento estatístico dos dados com o teste não paramétrico de Friedmann, o grupo tratado com BBN (p-valor = 0,028), apresentou relevância estatística, com as médias em T0 de 5,78 caindo para 1,67 em T1, enquanto a associação de BBN+TISO e TISO isoladamente não apresentaram significância estatística (Figura 20B).

Para a subescala dos sintomas de depressão, 24 indivíduos (64,88%) apresentaram pontuação indicativa de ausência de sintomas de depressão (escore de 0-9); 7 indivíduos (18,92%) apresentaram escores de sintomas de depressão leve (pontuação: 10-12); 3 pessoas (8,1%) apresentaram sintomas depressivos

moderados (pontuações 13-20); e 3 participantes (8,1%), relataram sintomas depressivos graves (escore: 21-42). Na segunda avaliação (T1) realizada após 21 dias de estimulação auditiva, 1 paciente (3,1%) apresentou sintomas moderados de depressão (pontuação 13-20), enquanto o restante dos participantes (96,9%) pontuação indicativa de ausência de sintomas de depressão (pontuação 0-9). Após o período de estimulação auditiva, foi observada uma redução significativa nos escores de depressão nos grupos estimulados com BBN ($p= 0,035$) e TISO ($p\text{-valor} = 0,068$), enquanto a associação de BBN+TISO não apresentou significância estatística (Figura 20C).

Para a subescala de estresse, 19 indivíduos (51,38%) apresentaram escores normais (escore <10); 3 indivíduos (8,1%) apresentaram escores indicativos de estresse leve (escores 11-18); 6 participantes (16,2%) apresentaram escores de estresse moderado (pontuações 19-26); e 9 indivíduos (24,32%) escores de estresse severo (escores 27-42). Na segunda avaliação (T1) realizada após 21 dias de estimulação auditiva, 1 paciente (3,12%) escores indicativos de estresse leve (escores 11-18), 4 participantes (12,5%) apresentaram sinais de estresse moderado (pontuações 19-26) e 27 pacientes (84,38%), apresentaram pontuação normal (escore <10). Após o período de estimulação auditiva, foi observada uma redução significativa nos escores de estresse nos grupos estimulados com BBN ($p= 0,012$) e TISO ($p\text{-valor} = 0,027$), enquanto a associação de BBN+TISO não apresentou significância estatística (Figura 20D).

Figura 20 A-D – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou combinados (BBN+TISO) nos sintomas de ansiedade, depressão e estresse. Nível de significância estatística – $p \leq 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)).



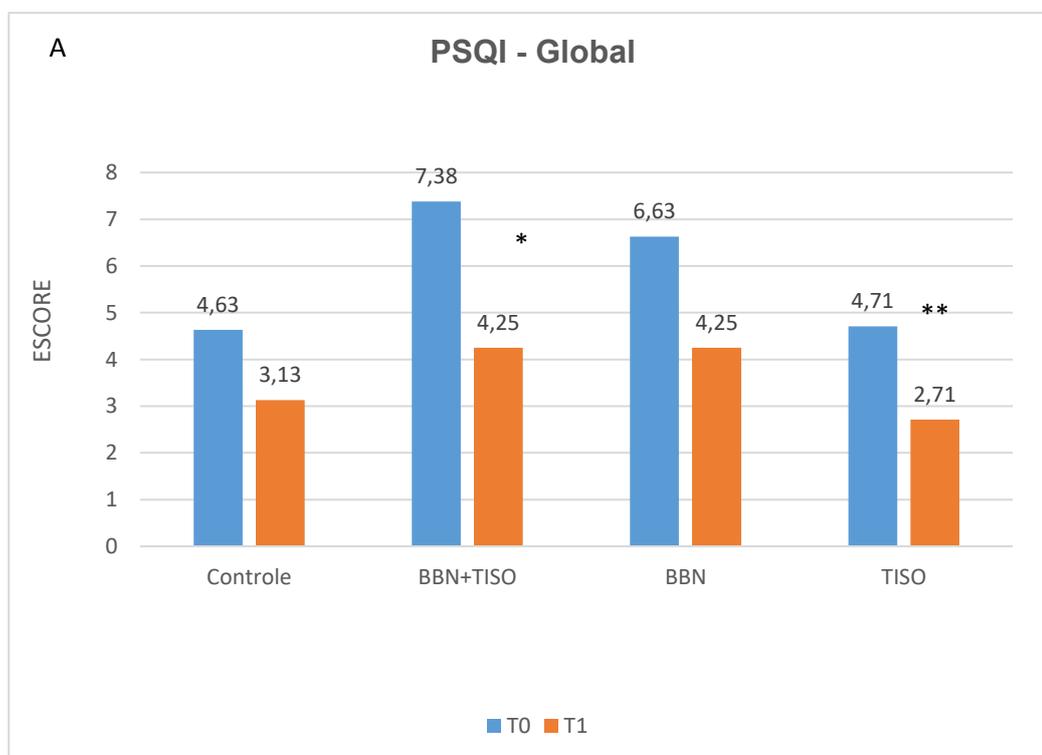
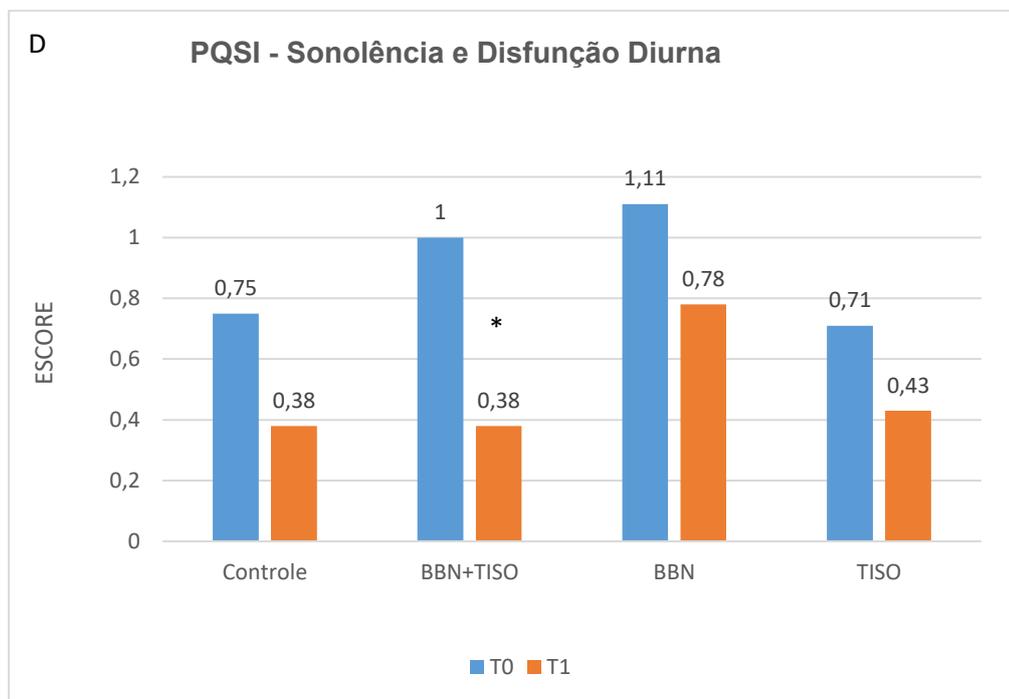
13.5 Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre o índice de qualidade do sono (PSQI)

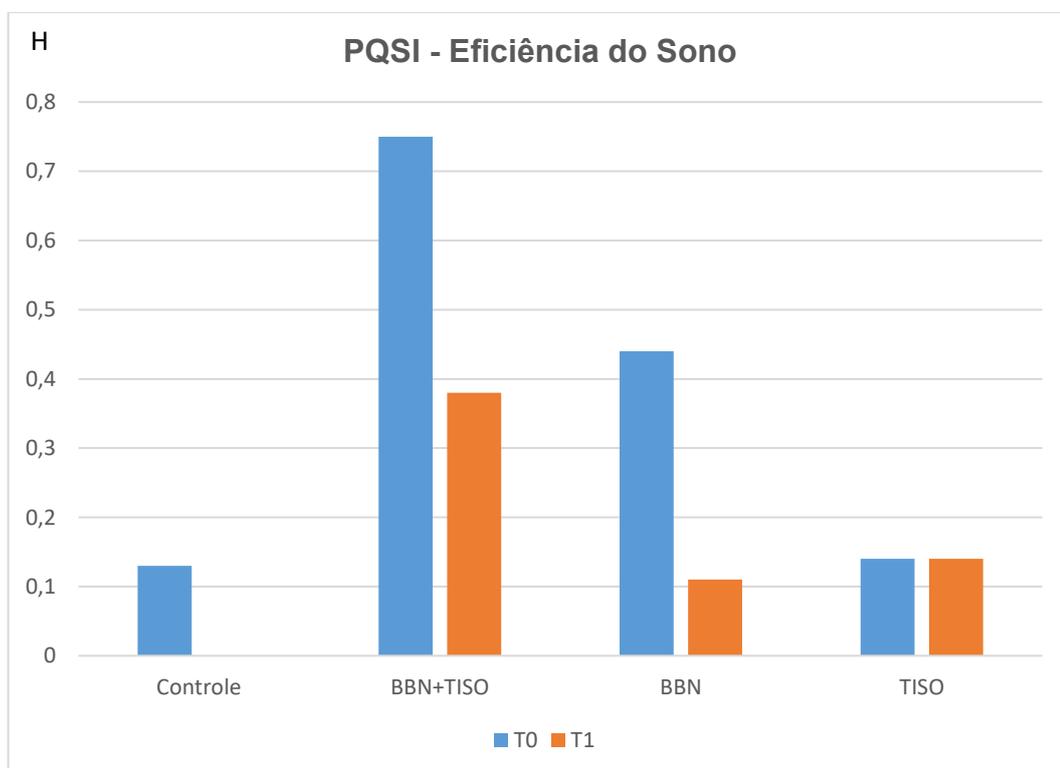
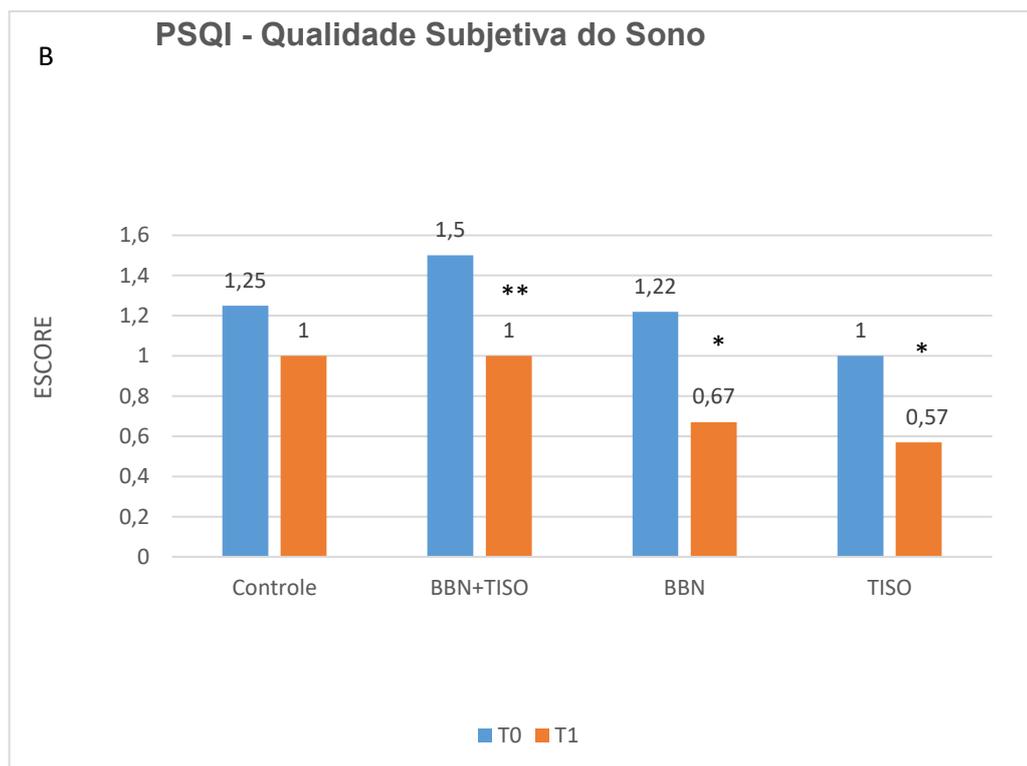
A comparação dos resultados obtidos entre os dados de T0 (pré-tratamento) em relação ao T1 (pós-tratamento durante 21 dias), indicou uma redução significativa no score total da avaliação global da qualidade do sono, na ordem de 26,90%, com base na avaliação dos escores e das médias com desvio padrão dos componentes do sono que compõem o instrumento PSQI. As análises estatísticas aplicadas nos dados para determinação do p-valor, apontaram os resultados que estão demonstrados nas figuras 21 A-H.

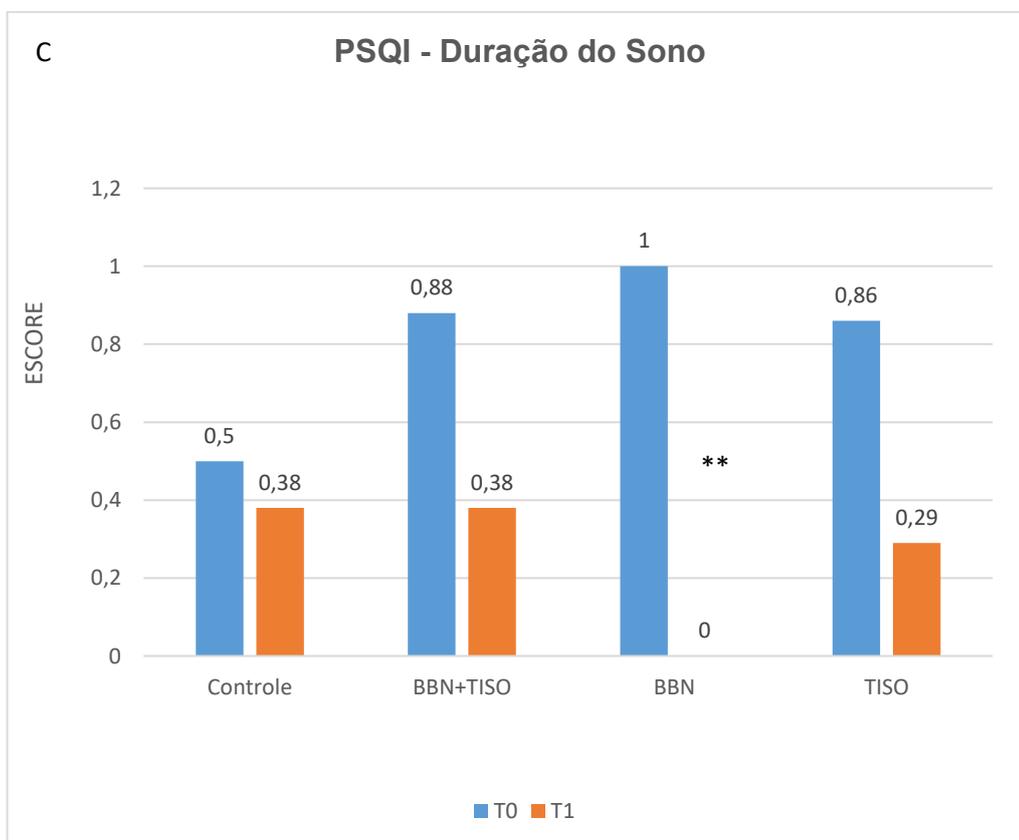
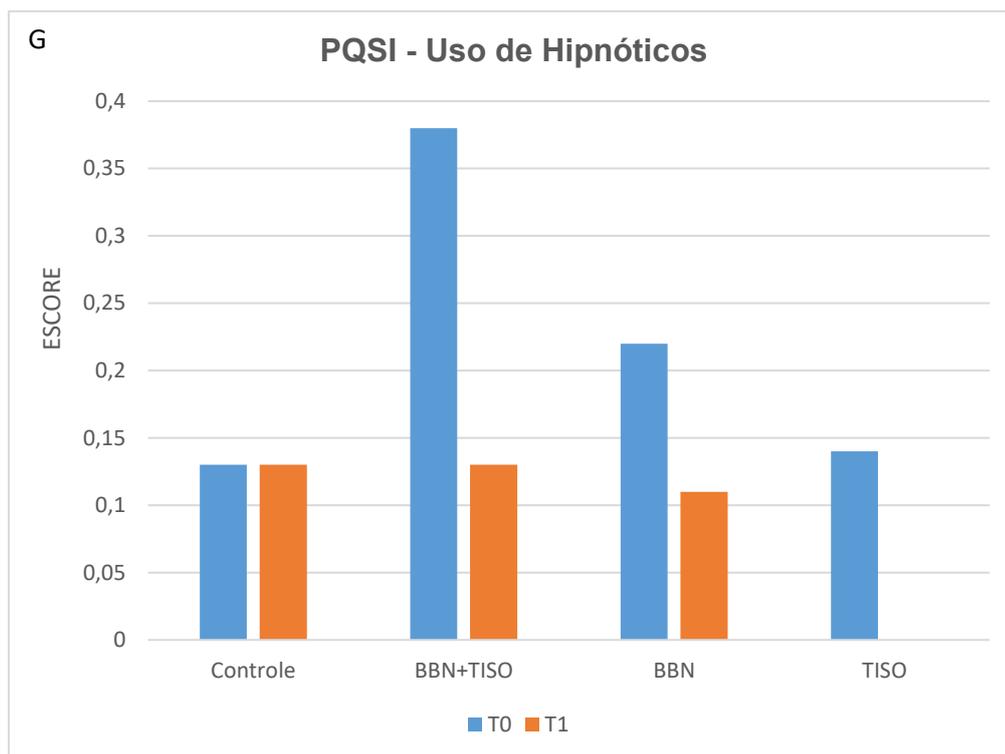
Em relação ao PSQI Global, foram observadas diferenças significativas entre o pré- e pós-tratamento nos grupos estimulados com BBN+TISO ($p = 0,075$) e TISO ($p = 0,041$), enquanto o grupo BBN não apresentou alterações entre T0 e T1 (Figura 21 A). Na componente qualidade subjetiva do sono autorreferenciada, foram observadas diferenças significativas entre o pré- e pós-tratamento em todos os grupos: BBN+TISO ($p = 0,046$), BBN (p -valor = $0,059$) e o grupo estimulado por TISO ($p = 0,083$) (Figura 21 B). Na componente duração do sono, o grupo estimulado com BBN promoveu uma melhora significativa ($p = 0,041$) (Figura 21 C). Na componente sonolência e disfunção diurna, foram observados efeitos significantes da estimulação com BBN+TISO ($p = 0,059$) (Figura 21 D), enquanto na componente latência do sono, somente o grupo estimulado com BBN (p -valor = $0,084$) apresentou redução significativa nos escores (Figura 21 E).

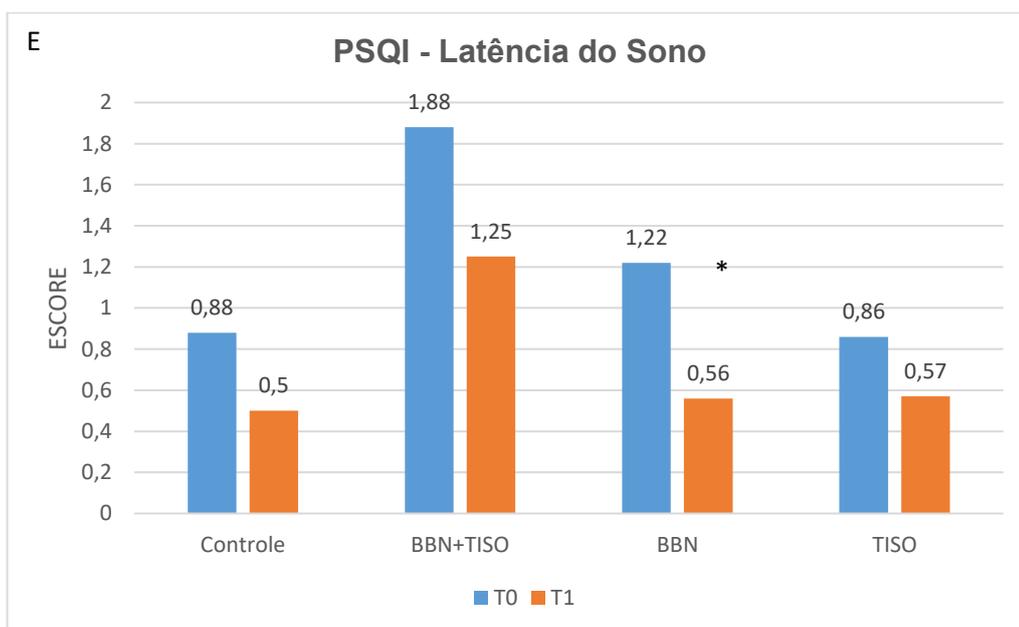
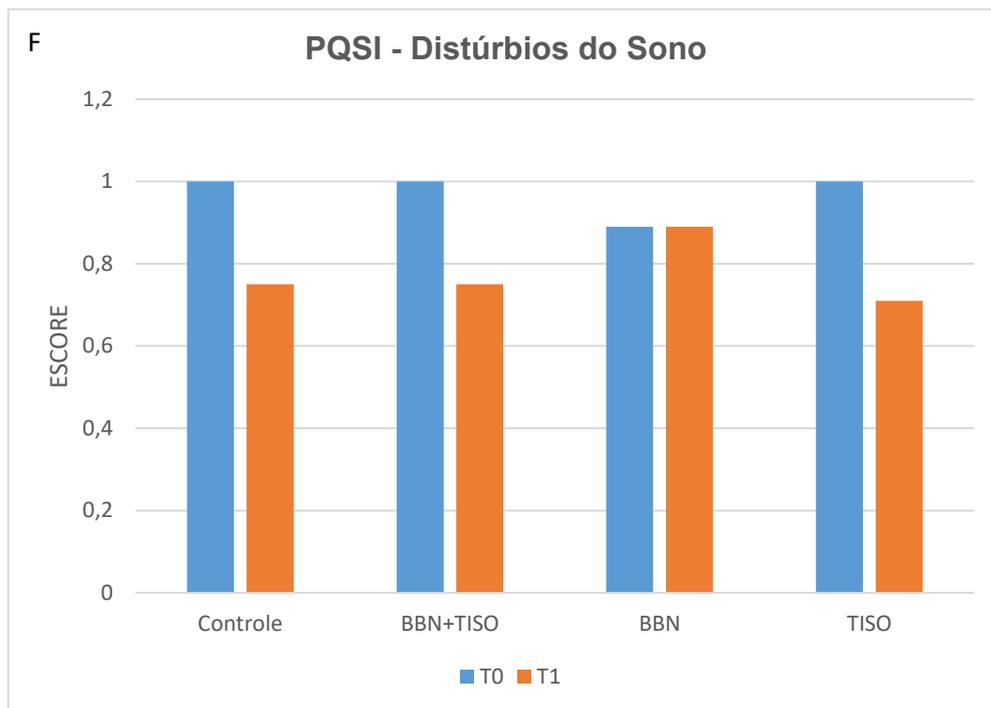
Os demais componentes da qualidade do sono avaliados (distúrbios do sono, uso de hipnóticos e eficiência do sono) não apresentaram alterações significativas quando submetidas aos estímulos acústicos BBN, TISO e BBN+TISO (Figura 21 F, G e H).

Figura 21 A-H – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou em associação (BBN+TISO) sobre o índice de qualidade do sono (PSQI) avaliado por diferentes parâmetros. Nível de significância estatística – $p \leq 0,100$ (*), $p < 0,05$ a $> 0,01$ (**), $p < 0,01$ (***)).







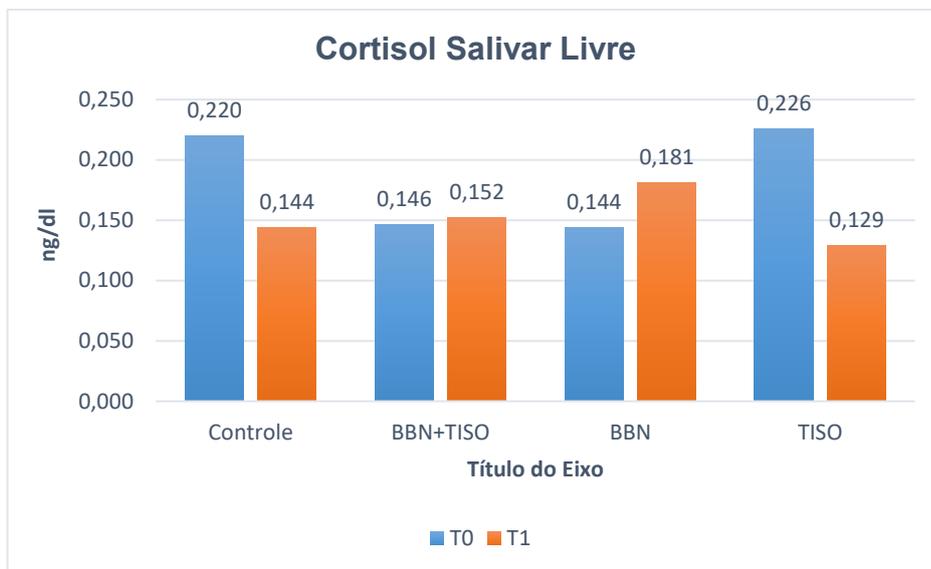


13.6 Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre as concentrações de cortisol na saliva

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos valores de dosagem de cortisol salivar livre nos tempos pré- e pós-tratamento (T0 e T1). Entretanto, deve ser destacado que o grupo tratado com o estímulo acústico TISO apresentou p-valores (0,121), próximos do limite de aceitação, e, portanto, tendem a

ser significativos, sendo que as médias em T0 foram de 0,226 e em T1 caíram para 0,129 em ng/dl (Figura 22).

Figura 22 – Efeitos da neuroestimulação acústica com BBN e TISO isoladamente ou associados (BBN+TISO) sobre as concentrações de cortisol na saliva.



14 DISCUSSÃO

As análises de EEG realizadas nos diversos grupos fornecem subsídios para discutir o papel da neuromodulação, arrastamento de ondas cerebrais e a coerência cerebral inter-hemisférica. As evidências apontam a presença do fenômeno de arrastamento BWE, detectadas no EEG na faixa de frequência Alfa após neuroestimulação auditiva durante 21 dias com BBN e BBN+TISO, Delta por BBN e Teta por BBN na região temporoparietal e ondas Beta por TISO na região frontal. Inicialmente, fica evidente a eficiência do protocolo de estímulo proposto no presente estudo, convertido pelo cérebro em som binaural no padrão alpha (10 Hz), bem como a decodificação dos tons isocrônicos pelo córtex auditivo e suas conexões corticais. Adicionalmente, o protocolo de estímulos utilizado induziu alterações significativas no EEG após o período de 21 dias de tratamento (estimulação BBN, TISO ou BBN+TISO).

Em relação ao objetivo principal do estudo relacionado as oscilações do tipo alfa (8 a 13 Hz), o qual refere-se a um padrão de frequência relacionado diretamente ao relaxamento mental e processos criativos (BHAT 2010), e têm sido utilizadas com foco terapêutico e/ou neurocognitivo em alguns estudos. Vernon et al. (2014) relataram que o padrão alfa de 10 Hz por 1 ou 5 min não provocou alteração significativa no EEG. No entanto, a estimulação isocrônica com 7 Hz por 9 min, com intervalos de 3 min, induziu a ativação do lobo temporoparietal, com potencial para alterar a estrutura de redes cerebrais, em adultos jovens saudáveis (TIRDAD, 2018), evidência encontrada também em nosso estudo, porém com estímulos por BBN e BBN+TISO durante 20 minutos diários por 21 dias, sugerindo um papel de mudança nos padrões de ondas rápidas do tipo beta para ondas mais lentas tipo alfa com possível relaxamento mental.

Por outro lado, em pacientes com epilepsia do lobo temporal submetidos a implantes cerebrais, a exposição aguda à tons isocrônicos de 10 Hz, por 5 min, aumentou significativamente a sincronização cerebral no médio temporal (McCONNEL et al., 2014). Comparando-se os resultados obtidos no presente estudo com resultados prévios da literatura, deve-se destacar que o desenho experimental utilizado, com o período de exposição prolongado de 21 dias por 20 minutos, pode ter sido o fator determinante para a observação de uma predominância de ondas alfa em grupos estimulados por BBN e BBN+TISO, fortalecendo a tese do

arrastamento e consolidação de redes neurais sincronizadas na coerência cerebral observada no EEG. Estes resultados indicam que o arrastamento e a sincronização cerebral necessitam de estímulos contínuos e frequentes em um tempo determinado para que a coerência cerebral possa ser efetivada, provocando adaptações nas redes neurais envolvidas nos comportamentos relacionados ao stress, depressão, ansiedade e qualidade do sono, já que a predominância de ondas alfa produz relaxamento, podemos sugerir que esse efeito possa ser um dos fatores envolvidos na redução dos índices de stress, ansiedade e depressão observados no presente estudo através do DASS-21. No entanto, não há consenso para uma interpretação fisiológica das oscilações de ritmo alfa, sugere-se desde que a atividade alfa em um estado de baixa atividade cognitiva esteja implicada com as funções do sistema visual, ou que tenha uma interferência neurofisiológica no processo. Além disso, evidências apontam para uma subdivisão funcional em duas classes de banda alfa (KROPOTOV, 2010; CACIOPPO et al, 2007; BUDZYNSKI et al., 2009). A primeira subdivisão, Alfa 1, ou alfa baixo, engloba a faixa de frequência entre 8 a 10 Hz, localizada proeminentemente no lobo occipital nas imagens de LORETA (BUDZYNSKI et al., 2009), registrado nesta região em condições de repouso e com olhos fechados devido, teoricamente, ao bloqueio/suspensão de estímulos para o córtex visual. A subdivisão Alfa 2 compreende a faixa de frequência entre 10 a 12 ou 13 Hz, detectada na região do precuneus e em áreas do córtex parietal occipital medial (BUDZYNSKI et al., 2009) e tem sido associada ao estado de vigília e alerta não conectados a um pensamento ou estímulo específicos (KROPOTOV, 2010; BUDZYNSKI et al., 2009), descrição que condiz com nossos resultados detectados no EEG, na região temporoparietal (CaptaçãoTP9 do Muse EEG).

Especificamente sobre o padrão de frequência de ondas Teta (4 a 8 Hz), os resultados anteriores da literatura, sugerem que a atividade Teta foi arrastada pela batida binaural de 6 Hz. Ao ouvir a batida binaural de 6 Hz por 10 minutos, a atividade teta foi arrastada em quase todas as posições corticais no grupo experimental. Este arrastamento não foi encontrado no grupo controle, que ouviu o silêncio e sentou-se preguiçosamente na sala experimental. Curiosamente, ambos os grupos foram submetidos aos mesmos procedimentos, diferindo apenas na exposição ao estímulo; portanto, para elucidar o efeito de sentar ocioso, que pode gerar atividade teta porque essa atividade também é comum durante a meditação, a

atividade teta arrastada entre o grupo experimental e o grupo controle foi comparada. (JIRAKITTAYAKORN e WONGSAWAT, 2017).

Os resultados indicaram que os aumentos na atividade Teta do grupo experimental resultaram da batida binaural de 6 Hz, mas não de sentar ociosamente. Esses efeitos aparentemente ocorreram após 20 e 25 minutos de exposição, embora diferentes posições corticais expressassem o arrastamento. As posições corticais afetadas incluíram as regiões frontal e parietal-central em todos os tempos avaliados, especialmente aos 10 min de exposição; entretanto, aos 20 e 25 min, a significância foi observada principalmente na região frontal. Esta evidência apoiou a hipótese de que as respostas cerebrais à batida binaural são processos dinâmicos influenciados pela duração da exposição, sendo observados diferentes arrastamentos de posições corticais para diferentes durações de exposição. Além disso, a atividade teta arrastada pela batida binaural de 6 Hz neste estudo também exibiu uma frequência seguindo o efeito da batida binaural (JIRAKITTAYAKORN e WONGSAWAT, 2017).

Outro ponto interessante em nossos resultados é a localização das diferenças significativas reveladas pela análise estatística. Em todos os momentos, o hemisfério esquerdo apresentou significância mais dominante do que o hemisfério direito. Esta localização aparente está de acordo com vários estudos anteriores que registraram sinais de EEG (LARSON et al., 2005). Diante de evidências de que estas ondas estão relacionadas com fontes de atividade neural no giro cingulado anterior, com projeções para a região superior do córtex frontal (BUDZYNSKI et al., 2009), e tendo como uma das principais características a prevalência nos estágios iniciais do sono, esses dados, podem apoiar nossos resultados desse trabalho de pesquisa em relação a qualidade subjetiva do sono auto referenciado, duração e latência do sono.

Durante a vigília existem dois padrões de atividade neural com ritmo Teta que refletem estados de atenção distintos (KROPOTOV, 2010; CACIOPPO et al., 2007). O primeiro padrão é representado por uma distribuição difusa no escalpo e está ligado a diminuição no nível de alerta do organismo, associando-se ao estado de sonolência (CACIOPPO et al., 2007). O segundo padrão atribuído ao padrão de atividade Teta, na linha média frontal, correlaciona-se positivamente com o desempenho de tarefas que demandam atenção focada, esforço mental e processamento de estímulos de forma mais eficiente (WANG, 2007). De acordo com nossos resultados, tivemos a predominância de ondas Teta na região

temporoparietal, sugerindo sua atuação na diminuição do nível de alerta, possivelmente regulado pelo sistema ativador reticular (SARA) de ampla distribuição cortical e nesse caso interferindo na qualidade e eficiência do sono.

Além disso, diversas regiões do sistema límbico, sobretudo, conexões septo-hipocampais, apresentam atividade neuronal de oscilação Teta (KROPOTOV, 2010), na região frontal medial, a atividade neural com ritmo Teta tem sido associada na monitorização do comportamento de avaliação dos resultados de resposta, funções em processos relacionados com memória, desempenho cognitivo, exploração espacial e sono de movimento rápido dos olhos (REM, do inglês “rapid eyes movements”). A ativação dessas células, seja através de aferências sensoriais colaterais ou devido a vias de feedback do córtex, provoca a estimulação de células dos núcleos septais, sítio anatômico onde se inicia a propagação das oscilações do tipo Teta (KROPOTOV, 2010). É postulado que o ritmo Teta facilita o fluxo de transmissão e processamento de informações entre as diferentes estruturas do sistema límbico (CACIOPPO et al, 2007). No entanto, em condições de repouso, a dominância da atividade neural na banda Teta do espectro EEG pode estar associada a condições de déficit de atenção (BUDZYNSKI et al., 2009).

Em recente revisão sistemática (KANZLER et al. 2021), foram descritos vários estudos utilizando ondas Teta, através de estimulação com o uso de batidas binaurais e/ou intervenções com tons isocrônicos, tendo como alvos estados cognitivos e/ou patológicos. Foi relatado que a estimulação auditiva com BBN (4-7 Hz por 20 min) em adultos jovens após o treinamento físico promove aumento da ativação do sistema parassimpático e auto declaração de relaxamento fato que pode auxiliar na redução da ansiedade e regulação vagal do estresse no controle do alerta contínuo do corpo (McCONNEL et al., 2014). Existe a descrição de um caso em que uma única intervenção com tons isocrônicos em 6, 10 e 40 Hz durante 5 min reduziu sintomas de ansiedade e melhorou os relatos de bem-estar de indivíduos saudáveis (CHAIEB, et al., 2017). Em conjunto, as citações e o mecanismo de ação das ondas Teta suportam nossos resultados obtidos após um protocolo de estimulação acústica durante 21 dias, com a avaliação no EEG e DASS-21, nos parâmetros relacionados ao stress, ansiedade e depressão, nos sugerindo que a frequência e o condicionamento ao estímulo podem facilitar o fluxo de geração desse padrão de ondas e sua ação aumentada nas diversas estruturas corticais relacionadas ao sistema límbico, tronco cerebral e consequente mediação do bem-estar emocional.

Os resultados observados no presente estudo em relação aos parâmetros avaliados no instrumento psicométrico DASS-21 Total evidenciam que a estimulação com BBN e TISO isoladamente foram efetivos no seu uso em relação a tríade stress, ansiedade e depressão ou sua interconexão, porém quando associado os dois estímulos (BBN+TISO), não obtivemos a mesma resposta no público alvo. Estes resultados sugerem que os tipos de estímulos acústicos podem ser adequados aos alvos terapêuticos relacionados, já que a escala DASS-21 é baseada no modelo tripartido em que os sintomas de ansiedade e depressão se agrupam definidas pela presença de afeto negativo, humor deprimido, insônia, desconforto e irritabilidade e sintomas específicos para depressão, tais como anedonia, ausência de afeto positivo e sintomas específicos de ansiedade, como tensão somática e hiperatividade (WATSON et al., 1995). Em adição, sabendo-se que as mudanças nos estados de consciência (concentração, excitação, relaxamento, sono, sonhos), estão intimamente relacionadas às mudanças na frequência do padrão vibratório das ondas cerebrais, padrão esse que varia de acordo com a intensidade das atividades bioelétricas neuronais e ainda por usarmos um input de 10 Hz, os padrões de onda Delta foram identificados no EEG na região temporoparietal, quando houve estímulos por BBN.

Em condições de repouso, o emprego do método de imageamento com Tomografia Eletromagnética de Baixa Resolução (do inglês, *Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography* - LORETA), para estimar a localização de fontes de atividade neural nas faixas do espectro EEG, tem demonstrado o predomínio na distribuição de corrente elétrica do ritmo Delta na região orbitofrontal do córtex, estendendo-se também para a região pré-frontal medial do córtex (BUDZYNSKI et al., 2009). O ritmo Delta (0.5-4 Hz) está associado particularmente às atividades neurais do sono em adultos saudáveis, contudo, relata-se que na infância, sobretudo nos dois primeiros anos, as atividades neurais são predominantemente dominadas pelo ritmo delta. Tais indícios sugerem que o ritmo Delta sustente, portanto, atividades neurais potencialmente inibitórias (CACIOPPO et al., 2007). Consequentemente, a verificação em estados de repouso, da dominância de atividade neural na banda Delta do espectro EEG pode estar associada nos casos de dificuldade de aprendizagem, déficits de atenção e dificuldades cognitivas (BUDZYNSKI et al., 2009).

A presença de oscilações do tipo Delta distribuídas na região temporoparietal pode estar associada a qualidade do sono não REM, especificamente o sono de ondas Delta, conhecido como fase N3 (KOLKEN, 2023), diante disso, podemos sugerir que a indução feita nesse estudo pode ter facilitado a indução do sono profundo nos voluntários que foram estimulados por BBN e melhorado a qualidade do sono de forma global nesses indivíduos conforme aferição coletada no instrumento PSQI.

Em relação a presença de ondas Beta na região frontal detectadas em nosso estudo quando estimulados por TISO, temos a considerar que em geral, a origem de oscilações na faixa de frequência Beta esteja relacionada a conexões córtico-corticais (KROPOTOV, 2010). Esta banda também tem sido subdividida em duas faixas de frequência. A primeira, Beta 1 é definida como a faixa de frequência entre 13 a 21 Hz, e pode ser localizada bilateralmente no córtex frontal, refletindo principalmente o estado de ativação local do córtex (BUDZYNSKI et al., 2009). A banda Beta 2 (21 Hz a 25,5 Hz), tem sido associada ao aumento da exigência de concentração. Sendo assim, no caso de aumento na demanda cognitiva, ambas as subdivisões da banda de frequências Beta tendem a ampliar sua magnitude no espectro EEG. Quando há dominância de atividade neural na banda beta do espectro EEG, com o registro realizado em repouso, esse padrão tem sido associado a sintomas de ansiedade generalizada, irritabilidade, agitação e distúrbios do sono (BUDZYNSKI et al., 2009). Diante do exposto, podemos sugerir que a estimulação por TISO na frequência de 10 Hz, pode ter um papel ansiolítico, melhorando a qualidade do sono ao induzir a manutenção da vigília saudável e a regulação de ondas Beta dentro da normalidade neurofuncional. Por fim, os resultados demonstraram que as oscilações da banda gama, não apresentaram evidências de significação estatística em nosso estudo no EEG.

Numa visão geral, a neuroadaptação às atividades diárias requer a capacidade cerebral de modular a neurofisiologia das ondas cerebrais, em consonância com estímulos e sinais externos, bem como diante de desafios e/ou problemas a serem resolvidos. Cada tipo de onda cerebral pode modular diferentes sistemas de neurotransmissores, induzindo reajustes sinápticos e neuroquímicos particulares (BEAR 2017, POULET et al., 2012).

Neste cenário, verificamos que as BBN são eficazes na neuromodulação que envolvem a mitigação de sintomas nos estados emocionais de ansiedade, stress e

depressão. Em contrapartida, evidenciou-se também que os tons isocrônicos tem a capacidade de influenciar nos comportamentos associados ao stress e depressão, com base na auto percepção dos indivíduos ao serem estimulados pela via auditiva, diminuindo os sintomas desses quadros, de acordo com a autorreferência dos entrevistados. Com esses resultados podemos sugerir a eficácia dos protocolos de estímulos auditivos utilizados, mas com mecanismos de ação distintos e neuromodulação de vias neuronais e neurotransmissores de formas também distintas, corroborando com dados anteriores descritos na literatura. Porém, são necessários estudos complementares para o entendimento dos mecanismos envolvidos em cada processo neurofisiológico e neuroquímico.

Com relação a avaliação da qualidade do sono realizada através da aplicação do instrumento PSQI, observou-se uma melhoria global do sono com estimulação de BBN+TISO e TISO isoladamente, e também para a melhoria da duração, latência do sono ao serem estimulados com BBN. Em relação a qualidade subjetiva do sono, os grupos estimulados com BBN, BBN+TISO e TISO apresentaram diferenças estatísticas com significância, ainda com estímulo associado de BBN+TISO houve melhora da sonolência diurna nos grupos pesquisados, modulando esses componentes do sono, que são fatores importantes na contribuição da higiene do sono e melhoria da qualidade de vida dos indivíduos. Houveram vários relatos de forma verbal de melhora na qualidade e na quantidade do sono oriunda dos voluntários espontaneamente.

Esses resultados podem estar relacionados com a mudança do padrão de ondas cerebrais dos sujeitos (Alfa, Delta e Teta), ao induzirmos um input gerador de ondas alfa (10 Hz) no SNC e alterando a regulação neuroendócrina relativo ao ciclo circadiano, sem aumento do cortisol no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, dados que impelem a novos estudos mais aprofundados nesse parâmetro relativo à qualidade do sono, já que as queixas de sono mais frequentemente observadas na maioria dos transtornos emocionais ou mentais, tem relação com a dificuldade para iniciar e manter o sono (latência e de manutenção da duração do sono respectivamente), eficiência e distúrbios do sono interrompido.

A insônia terminal ou despertar precoce é mais relacionada a quadros depressivos, associado a isso, a porcentagem do sono REM está aumentada nos transtornos emocionais e a redução da latência para o sono REM é descrita principalmente para a depressão, mas pode aparecer em outras patologias.

(LUCHESEI et al., 2005). Ainda mais relevante é a relação estreita entre higiene do sono inadequada e os mais diversos quadros psicoemocionais, que pioram a sintomatologia e a qualidade de vida dos pacientes (FORD et al., 1989; BENCA et al., 1992).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil é o país que apresenta maior prevalência de depressão na América Latina, é também o país com maior prevalência de transtornos de ansiedade no mundo (BARROS et al., 2020), somando o agravante pós pandêmico do isolamento social, que já é reconhecido como um gatilho para transtornos emocionais e piora da saúde mental no trabalho ou na vida pessoal. Diante desse cenário e na iminência de um mundo cada vez mais tecnológico e digital, a comunidade científica deve buscar alternativas e/ou otimizar as formas de abordagem de maneira a mitigar ou prevenir ou ainda manter a saúde mental dos seres humanos para continuarem produtivos e saudáveis. O uso de uma terapia complementar e integrativa como a neuroestimulação acústica pode contribuir fortemente como alternativa plausível a ser explorado nesse contexto com foco na regulação emocional e padrões de sono de trabalhadores em ambiente laboral, ambulatorial ou doméstico.

Como proposta complementar, tecnológica, acessível e contemporânea, livre de efeitos colaterais e adversos, entendo com base nos resultados obtidos nesse trabalho e nos estudos científicos progressos, que sugerem a existência de um potencial terapêutico promissor na neuroestimulação auditiva. Para o uso clínico ainda há uma distância a percorrer na construção de protocolos com aplicação clínica que necessitam de aprofundamento nestes fenômenos, com vistas a elucidar e dimensionar a capacidade de eficácia e eficiência dos métodos, acerca da influência dos mesmo sobre frequências das ondas cerebrais e consequente modulação de estados de humor e saúde mental. Com essa pesquisa pode-se evidenciar os benefícios do emprego de estímulos acústicos de forma terapêutica, como neuromoduladores da saúde mental nos estados de stress, padrão de sono, ansiedade e depressão sob os aspectos sintomáticos e em relação a qualidade de vida do paciente.

Foram detectados diminuição dos sintomas emocionais e comportamentais e melhora da qualidade de vida, sob a percepção do próprio paciente, com relevante melhora do nível emocional e mudança nos padrões de oscilação cerebral pré- e pós-tratamento com o estímulo acústico padronizado de 10 Hz (Alfa) na forma de

BBN, TISO e BBN+TISO. Ainda com base em nossos resultados aqui apresentados, podemos sugerir que o arrastamento de ondas cerebrais por estimulação auditiva por BBN ou TISO, embora ainda pouco explorado na terapia comportamental e neurofisiológica, pode efetivamente representar uma abordagem terapêutica eficaz e barata, sem efeitos colaterais.

Considerando que a promoção da saúde e da qualidade de vida nos locais de trabalho tornou-se parte integrante da cultura organizacional de grandes corporações nas últimas décadas. Nesse contexto, empresas que fazem investimentos em programas de prevenção e promoção de saúde têm uma dinâmica diferente, com ações mais assertivas quando planejadas e elaboradas adequadamente, podendo melhorar o estado de saúde em todas as dimensões, inclusive a saúde mental, conseqüentemente, proporcionar uma mudança de paradigma do valor emocional do trabalho, como aumento do modo de produção, engajamento e redução de gastos com assistência médica (KONDO et al, 2020). A possibilidade de utilização de métodos não invasivos, utilizando as práticas integrativas e complementares no ambiente de trabalho com foco na integralidade do trabalhador, em uma dimensão mais ampla no que tange ao estado de saúde, com um serviço de medicina ocupacional atuante, e empresas e instituições ao redor do mundo têm buscado propor um ambiente de trabalho mais agradável e promover a diminuição das ausências no trabalho por doenças e o aumento na taxa de reabilitação da saúde do trabalhador (RHEE e HARRIS, 2017).

Uma análise da literatura demonstra que já foram realizadas pesquisas sobre programas que utilizam práticas integrativas buscando a maior inclusão e produtividade dos trabalhadores, modelo que pode ser estendido aos mais diversos setores produtivos da sociedade (VERBEEK et al, 2019). Este estudo traz avanços na avaliação dos benefícios da utilização de práticas integrativas com neuroestimulação acústica a fim de beneficiar a saúde mental de trabalhadores adultos, ainda considerados saudáveis e a preservação de sua higidez corpo-mente. Além disso, espera-se com este estudo estimular o interesse da comunidade científica para o desenvolvimento de pesquisas com estímulos acústicos e outras formas de neuroestimulação, abrindo novas alternativas não farmacológicas para a manutenção da homeostase, prevenção da saúde mental e terapêutica possível de distúrbios emocionais na saúde ocupacional ou ambulatorial de forma extensiva a população em geral.

15 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que a neuroestimulação acústica através do uso de BBN, TISO ou associados BBN+TISO pode modular a intensidade das oscilações neuronais e o padrão de ondas cerebrais com o estímulo de 10 Hz, predomínio de ondas alfa (8-13 Hz), principalmente na região temporoparietal após o tratamento de 21 dias, validando a hipótese e cumprindo o objetivo principal da investigação, somando-se ao desfecho principal a neuroestimulação acústica com 10 Hz, na faixa de frequência alfa (8-13 Hz), produziu efeitos adicionais detectados no EEG, na faixa de frequência Delta por BBN e Teta por BBN na região temporoparietal e ondas Beta por TISO na região frontal, evidenciando que os tipos de estímulos usados BBN e TISO, agem isoladamente e não apresentaram sinergismo entre os mesmos, portanto não houve somação de efeitos observados no EEG e na escala DASS-21. Já no teste de PSQI relativo ao padrão de sono, temos um sinergismo entre os estímulos BBN+TISO na qualidade subjetiva do sono, sonolência e disfunção diurna e no PSQI Global, demonstrando que há outros fatores envolvidos na neurofisiologia do sono e que estes foram afetados pela neuroestimulação acústica por 10 Hz durante 20 minutos por 21 dias.

Após esses resultados com a neuroestimulação acústica para o tratamento de sintomas do estresse, depressão, ansiedade e qualidade do sono, e evidências da melhora da saúde mental e do bem-estar emocional, estudos mais aprofundados se fazem necessários para calibração das neuroestimulações em outras faixas de frequência de onda com vistas a neuromodular uma miríade de comportamentos e a coerência cerebral.

16 PERSPECTIVAS FUTURAS

Claramente, os achados do presente estudo podem auxiliar na terapia de pacientes com transtornos mentais, com melhora do seu potencial de inclusão e produtividade, tanto no mundo do trabalho quanto na vida e desempenho pessoal com possível adoção do método de neuroestimulação acústica para a prática clínica.

No atual momento, quando enfrentamos uma pandemia mundial de distúrbios emocionais e transtornos mentais, oferecer alternativas integrativas e complementares, enriquece o arcabouço terapêutico da clínica. Além disso, avanços recentes na pesquisa de neuroestimulação para o tratamento da depressão, ansiedade, estresse e qualidade do sono são promissores, com a identificação de novas abordagens, modos de ação e tratamentos iniciais de combinação.

Com base nessas descobertas, futuros ensaios clínicos podem mostrar que a neuroestimulação acústica, com uso integrativo pode potencializar o efeito das psicoterapias e da psicofarmacologia, proporcionando melhor eficácia e menos efeitos colaterais, e são uma opção favorável em comparação com outras abordagens menos seguras. Os mecanismos subjacentes a estes potenciais efeitos sinérgicos, precisam ser melhor elucidados na construção de protocolos específicos para cada quadro fisiopatológico, que poderão ser revelados através de técnicas de imagem, eletrofisiológicas, metabólicas e/ou psicométricas. Por fim, existe uma necessidade de avaliações mais robustas sobre os efeitos da neuroestimulação acústica, comparando suas abordagens de combinação única ou associadas a outras terapêuticas.

17 LIMITAÇÕES NA APLICABILIDADE CLÍNICA

Uma limitação deste estudo está no fato de existir apenas um número limitado de estudos clínicos rigorosos sobre o assunto. Logo, o presente estudo pretende contribuir com a literatura e assim proporcionar maior respaldo aos profissionais da área da saúde e consolidar o uso seguro dessa modalidade terapêutica. Além disso, os efeitos apresentados na pesquisa abrem grande possibilidade terapêutica, mas também requerem maiores estudos para segurança na sua administração. Por fim, foram estudadas diferentes formas de estimulação e abordagem que demonstraram efeitos sobre os sintomas do estresse, depressão, ansiedade e qualidade do sono. Entretanto os dados publicados precisam de adequação para a transposição para o tratamento cotidiano dos pacientes transtornos mentais, principalmente no que se refere ao treinamento de profissionais habilitados para aplicação da terapêutica.

18 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo foi conduzido em um período complicado de enfrentamento da pandemia do COVID-19, alguns experimentos tiveram impactos negativos com a redução dos voluntários e impedimento do convívio decorrente dos isolamentos sociais que o panorama global requeria. Entretanto, mesmo com tais limitações os estudos foram conduzidos com segurança adotando todas as medidas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde. Outra limitação que o presente estudo encontrou foi o número baixo de voluntários, e a não separação dos gêneros masculino e feminino, fatores que podem aumentar erros estatísticos. Além disso os grandes cortes nos orçamentos destinados a incentivos para pesquisas e desenvolvimento tecnológico que o país sofreu e falta de uma política de incentivo aos pesquisadores.

19 PUBLICAÇÕES RELACIONADAS À TESE

ARTIGO PUBLICADO

Revista



REVIEW ARTICLE

Effects of binaural beats and Isochronic tones on brain wave modulation: Literature review

Sandro Aparecido-Kanzler^{1}, Francisco J. Cidral-Filho², and Rui D. Prediger^{1,3}*

¹Department of Neuroscience, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianopolis; ²Experimental Neuroscience Laboratory (LaNEx), University of Southern Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, Santa Catarina;

³Department of Pharmacology, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianopolis. Brazil

- **ARTIGO SUBMETIDO**

- [eISSN 2769-6510](#)



Randomized Clinical Study on the effects of acoustic neurostimulation with binaural beats and isochronic tones on brainwave entrainment on anxiety, depression, stress, and sleep quality of healthy daily workers

Sandro A. Kanzler^{1}, Francisco J. Cidral-Filho², Beatriz Kuersten³ and Rui Daniel Prediger^{1,4}*

¹Graduate Program of Neuroscience, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianopolis; ²Experimental Neuroscience Laboratory (LaNEx), University of Southern Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, Santa Catarina; ³Department of Obstetrics and Gynecology Center of Medical Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianopolis; ⁴Department of Pharmacology, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianopolis, Brazil.

REFERÊNCIAS

ADRIAN E; MATHEWS B. The Berger Rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*. 1934;57(4):355-384.

AHMAD, M. The Effects of Circadian Rhythm Disruption towards Metabolic Stress and Mental Health: A Review. *Jurnal Sains Kesihatan Malaysia: Malaysian Journal of Health Sciences, Malaysia*, v. 8, n. 1, p. 47-61, 2020.
Disponível em: <<http://ejournal.ukm.my/jskm/article/view/38013>>.

ALONSO J., ANGERMEYER M.C., BERNET S., BRUFFAERTS T.S., BRUGHA H., BRYSON G., DE GIROLAMO R, GRAAF K., DEMYTTENAERE I., GASQUET J.M., et al. Prevalence of mental disorders in Europe: Results from European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. *Acta Psychiatry. Scand*. 2004; 109:21–27. doi: 10.1111/j.1600-0047.2004.00325.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (org.). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 992 p. 18 5, N.1, 2021 ISSN: 2595-6264

AMIOT, E. Music through Fourier Space. *Computational Music Science*. 2016; Zürich: Springer. p. 8. doi:10.1007/978-3-319-45581-5. ISBN 978-3-319-45581-5. S2CID 6224021

BARROS, M. B. de A., LIMA, M. G., MALTA, D. C., SZWARCOWALD, C. L., AZEVEDO, R. C. S. DE., ROMERO, D., SOUZA JÚNIOR, P. R. B. DE., AZEVEDO, L. O., MACHADO, Í. E., DAMACENA, G. N., GOMES, C. S., WERNECK, A. DE O., SILVA, D. R. P. DA., PINA, M. DE F. DE., & GRACIE, R. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19, 2020.

BEAGLEHOLE B, MULDER R.T, FRAMPTON C.M, BODEN J.M. Newton-Howes G., Bell C.J. Psychological distress and psychiatric disorder after natural disasters: Systematic review and metanalysis. *Br. J. Psychiatr*. 2018; 213:716–722. doi: 10.1192/bjp.2018.210. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

BEAN, B P. The action potential in mammalian central neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Jun;8(6):451-65. doi: 10.1038/nrn2148. PMID: 17514198.

BEAR M, CONNORS BW, PARADISO MA. *Unraveling the Nervous System*. 10th ed. Porto Alegre, Brasil: Artmed;2017

BEAUCHENE C, ABAID N, MORAN R, DIANA RA, LEONESSA A. The effect of binaural beats on verbal working memory and cortical connectivity. *J Neural Eng*. 2017; 14:026014

BENCA RM, OBERMAYER WH, THISTED RA, GILLIN JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(6):651-68; discussion 669-70.

BERGER, H. Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nerven*. 1929; 87:527-570.

BERNARDI L, SLEIGHT P, BANDINELLI G, CENCETTI S, FATTORINI L, WADOWCZYC-SZULC J, LAGI A. Effect of rosary prayer and yoga mantras on autonomic cardiovascular rhythms: comparative study. *BMJ*. 2001 Dec 22-29;323(7327):1446-9. doi: 10.1136/bmj.323.7327.1446. PMID: 11751348; PMCID: PMC61046.

BERNARDI NF, CODRONS E, DI LEO R, VANDONI M, CAVALLARO F, VITA G, BERNARDI L. Increase in Synchronization of Autonomic Rhythms between Individuals When Listening to Music. *Front Physiol*. 2017 Oct 17;8:785. doi: 10.3389/fphys.2017.00785. PMID: 29089898; PMCID: PMC5651050.

BHAT, P. Efficacy of Alpha EEG wave biofeedback in the management of anxiety. *Industrial psychiatry journal* 19.2 (2010): 111.

BINDER JR, FROST JA, HAMMEKE TA, BELLGOWAN PS, SPRINGER JA, KAUFMAN JN, POSSING ET. Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. *Cereb Cortex* 10: 512–528, 2000.

BOUTRON I, ALTMAN DG, MOHER D, SCHULZ KF, RAVAUD P; CONSORT NPT Group. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med*. 2017 Jul 4;167(1):40-47. doi: 10.7326/M17-0046. Epub 2017 Jun 20. PMID:28630973.

BRANDERBERGER, G. The Ultradian Rhythm of Sleep: Diverse Relations with Pituitary and Adrenal Hormones. *Revue Neurologique*, 159(11), S5-S10, 2003.

BUCCI, P.; GALDERISI, S. Physiologic basis of the EEG signal. In: (Ed.). *Standard Electroencephalography in Clinical Psychiatry*: John Wiley & Sons, Ltd, 7-12, 2011.

BUCKNER, R. L.; ANDREWS-HANNA, J. R.; SCHACTER, D. L. The brain's default network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Wiley Online Library, v. 1124, n. 1, p. 1–38, 2008.

BUDZYNSKI T. Introduction to quantitative EEG and neurofeedback: Advanced theory and applications (2nd ed.). Amsterdam, Elsevier: Academic Press. 2009.

BUYSSE DJ, REYNOLDS CF 3RD, MONK TH, BERMAN SR, KUPFER DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and

research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4. PMID: 2748771.

BUZSÁKI, G. *The rhythm of the brain.* Oxford University Press, 2006.

CACIOPPO, J. T., TASSINARY, L. G., & BERNTSON, G. G. *Handbook of Psychophysiology* (3rd ed.). Cambridge: Cambridge University Press, 2007.

CASTRO, M; MOREIRA, A C. Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 47, n. 4, p. 358-367, 2003.

CHAIEB Leila, Wilpert Elke Caroline, Reber Thomas P., Fell Juergen, Auditory Beat Stimulation and its Effects on Cognition and Mood States - *Frontiers in Psychiatry*, 6, 2015, doi=10.3389/fpsy.2015.00070

CHATRIAN GE, PMC, LAZARTE JA. Responses to clicks from the human brain: some depth electrographic observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1960 May; 12:479-489.

CHAVES C., CASTELLANOS T., ABRAMS M., VAZQUEZ C. The impact of economic recessions on depression and individual and social well-being: The case of Spain (2006–2013) *Soc. Psychiatr. Psychiatr. Epidemiol.* 2018; 53:977–986. doi: 10.1007/s00127-018-1558-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

CLARK LA, WATSON D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implication. *J Abnorm Psychol.* 1991;100(3):316-36.

COLE, J.C., MOTIVALA, S.J., BUYSSE, D.J., OXMAN, M.N., LEVIN, M.J., IRWIN, M.R.. Validation of a 3-factor scoring model for the Pittsburgh sleep quality index in older adults. *Sleep* 29, 112–116, 2006.

COLZATO, L. S., STEENBERGEN, L., & SELLARO, R. The effect of gamma-enhancing binaural beats on the control of feature bindings. *Experimental Brain Research*, 235(7), 2125–2131. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-4957-9> (Retraction published 2021, *Experimental Brain Research*, 239[2], 363), 2017.

CONOVER, W. U. *Practical Nonparametric Statistics*, 1º ed., New York, Jonh Willy & Sons, 1971, 462 págs. CONSORT Statement. Disponível em: <http://www.consort-statement.org/>. Acessado em 12 de agosto de 2022. Consort Statement – versão em Português.

COOMES P D, SCHOFIELD BR. Projections from auditory cortex contact ascending pathways that originate in the superior olive and inferior colliculus. *Hear Res.* 2007 Oct;232(1-2):67-77. doi: 10.1016/j.heares.2007.06.009. Epub 2007 Jun 22. PMID: 17643879; PMCID: PMC2682707.

DALGALARRONDO, P. Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019. P. 866

DEMPSEY E, MORISON R. The interaction of certain spontaneous and induced cortical potentials. *Am J Physiol.* 1941; 135:301-308

DERNER M, C L, SURGES R, STARESINA BP, FELL J. Modulation of item and source memory by auditory beat stimulation: a pilot study with intracranial EEG. *Front Hum Neurosci.* 2018; 12:500

DHAR AK, BARTON DA. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry*, 21 Mar. 2016;7:33. doi: 10.3389/fpsy.2016.00033

EYRE HA, SIDDHARTHA P, ACEVEDO B, et al. A randomized controlled trial of Kundalini yoga in mild cognitive impairment. *Int J Psychogeriatr* 2017; 29:557–567 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

FEIJÓ, D; CÂMARA, V M; LUIZ, R R. Aspectos Psicossociais do trabalho e transtornos mentais comuns em pilotos civis. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 30, p. 2433-2442, 2014.
<<https://www.scielo.org/article/csp/2014.v30n11/2433-2442/>>.

FELL, J, AXMACHER, N. The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci* 12, 105–118 (2011). <https://doi.org/10.1038/nrn2979>

KAMEROW DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA.* 1989;262(11):1479-84.

FOX, M D., RAICHLE, ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature reviews neuroscience* 8.9 (2007): 700-711.

FRIEDERICI A D. The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiol Rev.* 2011 Oct;91(4):1357-92. doi: 10.1152/physrev.00006.2011. PMID: 22013214.

FRIES P, N D, SINGER W. The gamma cycle. *Trends Neurosci.* 2007 Jul;30(7):309-16. doi: 10.1016/j.tins.2007.05.005. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17555828.

FUJIOKA T, TRAINOR LJ, LARGE EW, ROSS B. Beta and gamma rhythms in human auditory cortex during musical beat processing. *Ann NY Acad Sci* 1169:89–92, 2009.

GAO X, CAO H, MING D, QI H, WANG X, WANG X, CHEN R, ZHOU P. Analysis of EEG activity in response to binaural beats with different frequencies. *Int J Psychophysiol.* 2014 Dec;94(3):399-406. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2014.10.010. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25448376.

GARCIA-ARGIBAY, M, MIGUEL A. SANTED, JOSÉ M. REALES. Efficacy of binaural auditory beats in cognition, anxiety, and pain perception: a meta-analysis. *Psychological Research* 83.2 (2019): 357-372.

GOEL, N et al. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. In: *Seminars in neurology*. Thieme Medical Publishers, 2009. p. 320-339. Disponível em: <scihub.wikicn.top/10.1055/s-0029-1237117>.

GOODIN, P., CIORCIARI, J., BAKER, K., CARREY, A.-M., HARPER, M., & KAUFMAN, J. A High-Density EEG Investigation into Steady State Binaural Beat Stimulation. *PLOS ONE*, 7(4), 1–8, 2012.

GRAAF R., Bijl R.V., Spijker J., Beekman A.T.F., Vollebergh W.A.M. Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders. Findings from the Netherlands Mental Health and Incidence Study. *Soc. Psychiatr. Psychiatr. Epidemiol.* 2003;38:1–11. doi: 10.1007/s00127-003-0597-4. [PubMed] [CrossRef].

GREENO, C. Mental Health: Overview. *Encyclopedia of Social Work*. Retrieved 13 Mar. 2023, <https://oxfordre.com/socialwork/view/10.1093/acrefore/9780199975839.001/acrefore-9780199975839-e-598>.

GRIMALDI D, Papalambros NA, Zee PC, Malkani RG. Neurostimulation techniques to enhance sleep and improve cognition in aging. *Neurobiol Dis.* 2020 Jul; 141:104865. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104865. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32251840.

GROSS, J. J. The emerging field of emotion regulation: An Integrative review. *Review of General Psychology*, 2(3), 271–299. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.2.3.271>, 1998.

GUGGISBERG, ADRIAN G., et al. "Two intrinsic coupling types for resting-state integration in the human brain." *Brain Topography* 28.2 (2015): 318-329.

HALL DA, JOHNSRUDE IS, HAGGARD MP, PALMER AR, AKEROYD MA, Summerfield AQ. Spectral and temporal processing in human auditory cortex. ***Cereb Cortex*** 12: 140–149, 2002.

HAMBERG-VAN REENEN H.H., PROPER K.I., VAN DEN BERG M. Worksite mental health interventions: A systematic review of economic evaluations. *Occup. Environ. Med.* 2012;69:837–845. doi: 10.1136/oemed-2012-100668. [PubMed] [CrossRef]

HOENDERS HJR, APPELO MT, VAN DEN BRINK EH. et al.: The Dutch complementary and alternative medicine (CAM) protocol: to ensure the safe and effective use of complementary and alternative medicine within Dutch mental health care. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2011; 1197–1201 [PubMed]

HOOD, L.J. Clinical applications of the auditory brainstem response. Singular Publishing Group Inc., San Diego. 1998.

HUANG Y, HEIL P, BROSCHE M. Associations between sounds and actions in early auditory cortex of nonhuman primates. *Elife*. 2019 Apr 4;8: e43281. doi: 10.7554/eLife.43281. PMID: 30946010; PMCID: PMC6467566.

HUMMEL, F. Larger interregional synchrony is associated with greater behavioral success in a complex sensory integration task in humans." *Cerebral Cortex* 15.5 2005: 670-678.

ISMAIL, A. O., MAHMOOD, A. K., & ABDELMABOUD, A. Factors Influencing Academic Performance of Students in Blended and Traditional Domains. *International Journal of Emerging Technologies in Learning (iJET)*, 13(02), pp. 170–187. 2018.

JAKOLVLJEVIC M. Creativity, mental disorders and their treatment: recovery-oriented psychopharmacotherapy. *Psychiatry Danube*. 2013 Sep;25(3):311-5. MID:24048403.

JANET P. Psychological Healing: A Historical and Clinical Study. Paul E, Paul C, trans. London: Allen & Unwin; 1925

JENSEN O, Kaiser J, Lachaux JP. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci*. 2007 Jul;30(7):317-24. doi: 10.1016/j.tins.2007.05.001. Epub 2007 May 17. PMID: 17499860.

JIRAKITTAYAKORN N, WONGSAWAT Y. Brain responses to a 6-Hz binaural beat: effects on general theta rhythm and frontal midline theta activity. *Front Neurosci* 2017; 11: 365. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

JOHNSRUDE IS, GIRAUD AL, FRACKOWIAK RS. Functional imaging of the auditory system: the use of positron emission tomography. *Audiol. Neurootol* 7: 251–276, 2002.

JONES, A.G; ARDREN, W.R. Methods of parentage analysis in natural populations. *Molecular Ecology*, 12: 2511-2523. <https://doi.org/10.1046/j.1365-294X.2003.01928.x> 2003.

KANDEL, ERIC R., SCHWARTZ, THOMAS M., *Principes of Neural Science*, 6a ed.-capítulo 4 p. 598-625, 2014.

KANG, H. Sample size determination and power analysis using the G* Power software." *Journal of educational evaluation for health professions* 18, 2021.

KANZLER S A, Effects of binaural beats and isochronic tones on brainwave modulation: literature review. *Rev. Mexicana de Neurociência*. 22(6): 1-10, 2021.

KASPRZAK, C.. Influence of Binaural Beats on EEG Signal. *Acta Physica Polonica A*, 119, 986-990. 2011.

KENNERLY, R.C., An empirical investigation into the effect of Beta frequency binaural beat audio signals on four measures of human memory. (Department of Psychology, West Georgia College, Carrollton, Georgia), 1994

KOLKEN, Y., BOUNY, P. & ARNS, M. Effects of SMR Neurofeedback on Cognitive Functions in an Adult Population with Sleep Problems: A Tele-neurofeedback Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 48, 27–33 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10484-022-09560-4>

KONDO K, DE ALMEIDA TB, WADA RS, DE SOUSA MDLR. Effectiveness of integrative medicine practices on workers' health within private companies. *Rev Bras Med Trab*. 2021 Feb 11;18(3):265-273. doi: 10.47626/1679-4435-2020-569. PMID: 33597976; PMCID: PMC7879473.

KROGER W S, SCHNEIDER S A. An electronic aid for hypnotic induction: a preliminary report. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* 1959; 7:93-98.

KROPOTOV J. Introduction to Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy. Amsterdam, Elsevier: Academic Press. 2010.

KUBE, L C. Fisiologia da fadiga, suas implicações na saúde do avião e na segurança na aviação. *Revista Conexão SIPAER*, Brasília, v. 2, n. 1, p. 35-57, 2010.

LARGE EW, HERRERA JA, VELASCO M J. Neural networks for beat perception in musical rhythm. *Front Syst Neurosci* 9:159. 2015.

LARSON E B, Yao X. Clinical Empathy as Emotional Labor in the Patient-Physician Relationship. *JAMA*. 2005;293(9):1100–1106. doi:10.1001/jama.293.9.1100

LE SCOUARNEC RP, POIRIER RM, OWENS JE, GAUTHIER J, TAYLOR AG, FORESMAN PA. Use of binaural beat tapes for treatment of anxiety: a pilot study of tape preference and outcomes. *Altern Ther Health Med*. 2001 Jan;7(1):58-63. PMID: 11191043.

LEE CM, STOELZEL C, CHISTIANKOVA M, VOLGUSHEV M. Heterosynaptic plasticity induced by intracellular tetanization in layer 2/3 pyramidal neurons in rat auditory cortex. *J Physiol*. 2012 May 15;590(10):2253-71. doi: 10.1113/jphysiol.2012.228247. Epub 2012 Feb 27. PMID: 22371479; PMCID: PMC3424751.

LEHEMBRE R, GOSSERIES O, LUGO Z, JEDIDI Z, CHATELLE C, SADZOT B, LAUREYS S, NOIRHOMME Q. Electrophysiological investigations of brain function in

coma, vegetative and minimally conscious patients. *Arch Ital Biol.* 2012 Jun-Sep;150(2-3):122-39. doi: 10.4449/aib. V150i2.1374. PMID: 23165873.

LELIC, Dina World journal of gastrointestinal pathophysiology. 5. 33-39. 10.4291/wjgp.v5.i1.33. 2014.

LENT, R. Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais de neurociência. 2. ed. SP: Atheneu Ed., 2010.

LOVIBOND, P. F., & Lovibond, S. H. The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck depression and anxiety inventories. *Behavior Research and Therapy*, 33(3), 335-343. 1995.

LUCCHESI, L M et al. O sono em transtornos psiquiátricos. *Brazilian Journal of Psychiatry* [online]. 2005, v. 27, suppl 1 [Acessado 11 Abril 2022], pp. 27-32. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000500006>>. Epub 10 Nov 2005. ISSN 1809-452X. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000500006>.

MACHADO, W. L., & BANDEIRA, D. R.. Adaptação e validação da Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS-21) para o Português brasileiro. Manuscript submitted for publication. 2013.

MAES M., KUBERA M., OBUCHOWICZWA E., GOEHLER L.E., BRZESZCZ J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro) inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2011; 32:7–24. [PubMed] [Google Scholar]

MAKUUCHI M, BAHLMANN J, ANWANDER A, FRIEDERICI A. Segregating the Core computational faculty of human language from working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 8362–8367, 2009.

MAMMARELLA, N. Beth Fairfield, and Cesare Cornoldi. "Does music enhance cognitive performance in healthy older adults? The Vivaldi effect." *Aging clinical and experimental research* 19.5, 2007: 394-399.

MARKUS, P. M. N; LISBOA, C.S. M. Mindfulness e seus benefícios nas atividades de trabalho e no ambiente organizacional. *Revista da Graduação Publicações TCC, Rio Grande do Sul. Edi PUCRS, V8, n 1, 2015.* Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/graduacao/article/viewFile/20733/12997>. Acesso em: 29/10/2015.

McCONNEL, PATRICK A., et al. Auditory driving of the autonomic nervous system: Listening to theta-frequency binaural beats post-exercise increases parasympathetic activation and sympathetic withdrawal." *Frontiers in psychology* 5, 2014, p. 1248.

McEWEN B.S. The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. *Brain Res.* 2000; 886:172–189. doi: 10.1016/S0006-8993(00)02950-4

MIDDELDORP C., CATH D.C., VAN DYCK R., BOOMSMA D.I. The co-morbidity of anxiety and depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies. *Psychol. Med.* 1999; 35:611–624. doi: 10.1017/S003329170400412X.

MOESSINGER M, STÜRMER R, MÜHLENSIEP M. Auditive beta stimulation as a countermeasure against driver fatigue. *PLoS One.* 2021 Jan 11;16(1): e0245251. doi: 10.1371/journal.pone.0245251. PMID: 33428673; PMCID: PMC7799808.

MONCRIEFF, J., COOPER, R.E., STOCKMANN, T. *et al.* The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>

MOORE, BRIAN CJ, DEBORAH A. Vickers, and Anahita Mehta. "The effects of age on temporal fine structure sensitivity in monaural and binaural conditions." *International journal of audiology* 51.10 (2012): 715-721. **CCIH**

NCCIH. National Center Complementary and Integrative Health – 2016. Disponível em: <<https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>> Acesso em: 21/05/2023.

NIEDEMEYER E, Silva Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields, 4th Edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 1999.

NOBIS A., ZALEWSKI D., WASZKIEWICZ N. Peripheral Markers of Depression. *J. Clin. Med.* 2020; 9:3793. doi: 10.3390/jcm9123793. [PMC free article] [PubMed]

NORTHROP, R.B. Introduction to instrumentation and measurements. 2.ed. CRC Press, 2005. 743p.

NOURSKI, K.V., Auditory processing in the human cortex: An Intracranial electrophysiology perspective. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 2: 147-156. 2017.

NOZARADAN, S. Individual differences in rhythmic cortical entrainment correlate with predictive behavior in sensorimotor synchronization. *Scientific Reports* 6.1 2016, 1-12.

NYSTRÖM SH. Effects of photic stimulation on neuronal activity and subjective experience in man. *Acta Neurol Scand.* 1966;42(5):505-514.

OLIVEIRA, C C et al. Estudo da variação da frequência cerebral e relação entre ritmos lentos rápidos em registros de EEG comatosos e controles. 2018.

ONTON, J. Frontal midline EEG dynamics during working memory, *NeuroImage*, Volume 27, Issue 2, 2005, Pages 341-356, ISSN 1053-8119.

OSTER G., Auditory beats in the brain, *Sci Am.* 229(4):94-102,

PALVA, S; MATIAS, P. Discovering oscillatory interaction networks with M/EEG: challenges and breakthroughs. *Trends in cognitive sciences* 16.4 (2012): 219-230.

PETERSON, DC, REDDY V, HAMEL RN. *Neuroanatomy, Auditory Pathway*. StatPearls. 2021.

PILKINGTON, K. Chapter Ten - Acupuncture Therapy for Psychiatric Illness, Editor (s): Bai-Yun Zeng, Kaicun Zhao, Fan-Rong Liang, *International Review of Neurobiology*, Academic Press, Volume 111,2013, Pages 197-216, ISSN 0074-7742, ISBN 9780124115453,

PINHEIRO, M A. O conceito de capital mental no campo da saúde mental no trabalho: uma análise crítica do discurso da organização mundial da saúde [tese] São Paulo: Fundação Getúlio Vargas; 2018.

PIZZAGALLI, D. A.; OAKES, T. R.; DAVIDSON, R. J. Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: An EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology* v. 40, n. 6, p. 939–949, Nov. 2003.

POULET JF, FERNANDEZ LM, CROCHET S, PETERSEN CC. Thalamic control of cortical states. *Nat Neurosci.* 2012; 15:370-2

PRATT, H. Cortical Evoked Potentials to an Auditory Illusion: Binaural Beats. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology.* 120. 1514-24. 2009.

QUINTAS VG, ATTONI TM, KESKE-SOARES M, MEZZOMO CL. O processamento auditivo e a combinação de traços distintivos na aquisição de fala em crianças com desvios fonológicos. *Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.* 2011;16(2):167-73.

RAMOS, C. D., LIMA, I. N. O., RODRIGUES, A. L., MAGALHÃES, K. A. C. de O., RODRIGUES, A. DE A., & DESTRO-FILHO, J.-B. Analysis of electroencephalography brain rhythms in the reading process. *Einstein (São Paulo)*, 18(Einstein (São Paulo), 2020 18), 2020.

RECHTSCHAFFEN, A K. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles (Calif.): University of California. Brain research institute, 1968

REEDJIK S.A.; BOLDERS A; COLZATO LS; HOMMEL B.; Eliminating the Attentional Blink through Binaural Beats: A Case for Tailored Cognitive Enhancement. *Front Psychiatry*; 6:82, 2015

RHEE TG, HARRIS IM. Gender Differences in the Use of Complementary and Alternative Medicine and Their Association with Moderate Mental Distress in US Adults with Migraines/Severe Headaches. *Headache*. 2017;57(1):97-108.

RIEDY, SAMANTHA MICHAEL G. SMITH, SARAH ROCHA, MATHIAS BASNER, Noise as a sleep aid: A systematic review, *Sleep Medicine Reviews*, Volume 55,2021,101385, ISSN 1087-0792, <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101385>.

RUYTJENS L., GEORGIADIS J.R., HOLSTEGE G., Wit, H.P., ALBERS F.W.J., WILLEMSSEN A.T.M. Functional sex differences in human primary auditory cortex. *Eur J Nucl. Med Mol Imaging*. 2007; 34: 2073–2081. DOI 10.1007/s00259-007-0517-

SANTOS, A F O; CARDOSO, C L. Profissionais de saúde mental: estresse e estressores ocupacionais em saúde mental. *Psicologia em estudo*, Maringá, v. 15, n. 2, p. 245-253, 2010.

SCHULZ KF, GRIMES DA. Failures in sample size calculation in randomized trial: mandatory and mystical. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2006;100(2):129-35. Republished from: *Lancet*. 2005;365(9467):1348-53. German

SCHWARZ DW, TAYLOR PJCN. Human auditory steady state responses to binaural and monaural beats. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 658–668. [PubMed]

SIEGEL M, DONNER TH, ENGEL AK. Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Jan 11;13(2):121-34. doi: 10.1038/nrn3137. PMID: 22233726.

SILVA-JÚNIOR, J. S., & FISCHER, F. M. Afastamento do trabalho por transtornos mentais e estressores psicossociais ocupacionais. *Revista Brasileira De Epidemiologia*, 18(Rev. bras. Epidemiol., 2015 18(4)), 735–744. 2015.

SNYDER JS, LARGE EW Gamma-band activity reflects the metric structure of rhythmic tone sequences. *Cogn Brain Res* 24:117–126. 2005.

SOLCÀ, M, ANAÏS M, ADRIAN G. Guggisberg. Binaural beats increase interhemispheric alpha-band coherence between auditory cortices. *Hearing research* 332 (2016): 233-237.

STAPLETON P, DISPENZA J, MCGILL S, SABOT D, PEACH M, RAYNOR D. Large effects of brief meditation intervention on EEG spectra in meditation novices. *IBRO Rep*. 2020 Oct 27; 9:290-301. doi: 10.1016/j.ibror.2020.10.006. PMID: 33204893; PMCID: PMC7649620.

STEIN D.J., HOLLANDER E. Wspólchorobowość Depresji i Zaburzeń Lękowych. Via medica; Gdańsk, Poland: 2004. [Google Scholar]

TARR, B. Jacques Launay, and Robin IM Dunbar. Music and social bonding: self-other merging and neurohormonal mechanisms. *Frontiers in psychology* 5, 2014, 1096.

TEPLAN, M. Fundamental of EEG measurement. *Meas Sci Rev* 2:1–11, 2002.

THRASYYOULOS K, SIMMIE L. Self-calibrating protocols enhance wearable EEG diagnostics and consumer applications. In *Proceedings of the 8th ACM International Conference on Pervasive Technologies Related to Assistive Environments (PETRA '15)*. Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, Article 96, 1–2. doi: <https://doi.org/10.1145/2769493.2769581>

TIRDAD SA, AHMADI-PAJOUH MA, NASRABADI AM. Cumulative effects of theta binaural beats on brain power and functional connectivity. *Biomed Sig Proc Control* 2018; 42:242-52

TOMAN J. Flicker potentials and the alpha rhythm in man. *J Neurophysiol.* 1941;4(1):51-61.

TOMPA E., VERBEEK J., VAN TULDER M., de Boer A. Developing guidelines for good practice in the economic evaluation of occupational safety and health interventions. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2010; 36:313–318. doi: 10.5271/sjweh.3009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. *Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia*. Artmed Editora, 2006.

URBANIAK, G. C., & PLOUS, S. *Research Randomizer (Version 4.0)* [Computer software]. 2012.

VAN DONGEN J.M., VAN WIER M.F., TOMPA E., BONGERS P.M., VAN DER BEEK A.J., VAN TULDER M.W., BOSMANS J.E. Trial-based economic evaluations in occupational health: Principles, methods, and recommendations. *J. Occup. Environ. Med.* 2014;56:563.

VERBEEK J, RUOTSALAINEN J, LAITINEN J, KORAKIANGAS E, LUSA S, MÄNTTÄRI S, et al. Interventions to enhance recovery in healthy workers; a scoping review. *Occup Med (Lond)*. 2019;69(1):54-63.

VERNON D.; PERYER G.; LOUCH J; SHAW M., Tracking EEG changes in response to alpha and Beta binaural beats. *J Psychophysiol*;93(1):134-9, 2014

WAHBEH H, CALABRESE C, ZWICKEY H. Binaural beat technology in humans: a pilot study to assess psychologic and physiologic effects. *J Altern Complement Med.* 2007 Jan-Feb;13(1):25-32. doi: 10.1089/acm.2006.6196. PMID: 17309374.

WALTER WG, DOVEY VJ, SHIPTON H. Analysis of the electrical response of the human cortex to photic stimulation. *Nature.* 1946;158(4016):540-541

WANG F.S., AGUILAR-GAXIOLA S., Alonso J., Angermeyer M.C., Borges G., Bromet E.J., Bruffaerts R., De Girolamo G., De Graaf R., Gureje O., et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet.* 2007;370:841–850.doi: 10.1016/S0140-736(07)61414-7

WARD, P., & WILLIAMS, A. M. Perceptual and cognitive skill development in soccer: The multidimensional nature of expert performance. *Journal of Sport & Exercise Psychology*, 25(1), 93–111, 2003.

WATSON, D., WEBER, K., ASSENHEIMER, J., CLARK, L., STRAUSS, M., & MCCORMICK, R. Testing a tripartite model: I. Evaluating the convergent and discriminant validity of Anxiety and Depression Symptom Scales, *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 1995.

WILLIAMS P, WEST M. EEG responses to photic stimulation in persons experienced at meditation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1975;39(5):519-522.

WILLIAMS, J H. Frequency-specific effects of flicker on recognition memory. *Neuroscience.* 2001;104(2):283-286.

WITTCHEN H.U., KESSLER R.C., PFISTER H., LIEB M. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000;406:14–23. doi: 10.1111/j.0065-1591.2000.acp29-03.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

ZAMPI D.D., Efficacy of Theta Binaural Beats for the treatment of Chronic Pain, *Altern Ther Health Med.* Jan-Feb;22(1):32-8, 2016

ZORZETTO, N. L. Anatomia da orelha. Costa SSD, et al. *Otorrinolaringologia-Princípios e Prática.* 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, p. 26, 2006.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

ANEXO B – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

ANEXO C - ESCALA DASS-21 (depressão, Ansiedade, Stress).

ANEXO D – AVALIAÇÃO DO SONO (PSQI - Pittsburgh)

ANEXO E – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA UFSC- CEP SH

ANEXO F – APROVAÇÃO REBEC – ECR

ANEXO A – TCLE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o (a) Senhor (a) a participar do projeto de pesquisa **Estimulação de tons binaurais e isocrônicos no arrastamento de ondas cerebrais (brainwave entrainment) e seus efeitos na modulação de estados de humor e bem-estar emocional**, sob a responsabilidade do pesquisador Sandro Aparecido Kanzler. O projeto faz parte do curso de doutorado de neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina.

O objetivo desta pesquisa é testar o uso de sons terapêuticos (binaurais e isocrônicos) por um período de 21 dias durante 20 minutos diários, usados para a prevenção e/ou modulação do estado de humor e saúde mental humano, incluindo a depressão, o stress e os padrões de sono. O (a) senhor (a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá em nenhuma publicação, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo (a). A sua participação se dará por meio de aplicação de um protocolo terapêutico de sons que será entregue pessoalmente após treinamento e instruções pelo pesquisador principal, receberá um identificador e tutorial (como fazer) na internet, podendo ser feito pelo computador ou celular do tipo smartphone, sendo que haverá duas entrevistas e avaliações presenciais com testes de comportamento (perguntas e respostas), exame de EEG (eletroencefalografia), aplicação dos sons terapêuticos (binaural e isocrônicos) e exame de cortisol na saliva (hormônio do stress), sendo realizado em sala própria para este fim no CCB da UFSC (prédio novo, sala 306, piso térreo no departamento de farmacologia, bloco E, localizada à Rua R. João Pio Duarte Silva, 241 - Córrego Grande, Florianópolis - SC, 88037-000, bairro Córrego Grande na cidade de Florianópolis, com um tempo estimado de 1 hora e 30 minutos por paciente previamente agendado para sua realização. Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa não são prejudiciais à saúde por se tratar de procedimentos não invasivos e sem qualquer tipo de lesão para coleta de material biológico (saliva) ou neurofisiológico (EEG). Se você aceitar participar, estará contribuindo para melhoria de tratamentos não farmacológicos para combate a depressão, ansiedade, qualidade do sono e stress visando a prevenção da saúde

mental e a qualidade de vida. O (a) Senhor (a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) em situações que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a).

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo todos os testes, exames e tratamento terapêutico por 21 dias, exceto o transporte até o ambulatório da Faculdade que será reembolsado e absorvido pelo orçamento da pesquisa. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação, que será voluntária. Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação nessa pesquisa, você receberá assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, obedecendo os dispositivos legais vigentes no Brasil. Caso o voluntário (a) sinta algum desconforto relacionado aos procedimentos adotados durante a pesquisa, o senhor (a) pode procurar o pesquisador responsável para que possamos ajudá-lo. Os resultados da pesquisa serão divulgados UFSC, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos e após isso serão destruídos. Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Prof. Sandro Aparecido Kanzler, no telefone 48-99643-0202, disponível inclusive para ligação a cobrar, e e-mail kanzlersa@gmail.com. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, seguindo os preceitos da Resolução e cumprirei os termos da Resolução CNS 466/2012 e suas complementares. O CEPESH é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidas diretamente no CEPESH, horário de atendimento das 8:00 as 12:00 e das 14h:00 às 18h:00, de segunda a sexta-feira. O Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos - CEPESH/UFSC, está situado no Prédio da Reitoria II, na Pró-Reitoria de Pesquisa, localizada na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC CEP 88.040-400 Contato: (48) 3721-6094 cep.propesq@contato.ufsc.br. Caso concorde em participar, pedimos que assine

este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor (a).

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável -Sandro Aparecido Kanzler -CRF 2270
Florianópolis (SC), 18 de agosto de 2021.

ANEXO B - QUESTIONÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO SÓCIODEMOGRÁFICO**1. DADOS PESSOAIS**

Nome: _____

Gênero: () masculino () feminino () outro: _____

Idade: _____

Nível de Escolaridade: _____

Telefone de Contato: () _____

E-mail: _____

2. EXPERIÊNCIA ANTERIOR COM ESTIMULAÇÃO SONORA BINAURAL e/ou ISOCRÔNICA

Você já usou algum estímulo sonoro binaural ou isocrônico?

() Sim

() Não, nesse caso vá direto para o item 3

Se sim, responda as questões abaixo:

Em que meio de utilização você fez uso de áudio com sons binaurais ou isocrônicos?

Por quais motivos você fez uso dessas estimulações sonoras?

Como você avalia o efeito provocado pela utilização desses estímulos?

3. HISTÓRICO DE SAÚDE

Você tem ou teve alguns desses distúrbios diagnosticadas por um profissional da saúde?

Depressão Epilepsia Ansiedade Generalizada Síndrome do Pânico Transtorno Bipolar

Fobia(qual?)_____

(). Outros distúrbios mentais e/ou emocionais,

Qual? _____

Você faz uso continuado de medicamentos, entorpecentes e/ou outras drogas?

Sim Não –

Quais ? _____

Você possui diagnóstico ou faz\ relato de perda auditiva? Sim Não

Faz uso de aparelho auditivo? Sim Não

Você concordaria em participar de um experimento em qual você será exposto à 21 sessões consecutivas, em um período de 3 semanas, a estimulação sonora binaural e/ou isocrônica?

Sim Não

ANEXO C - DASS 21 - ESCALA DE DEPRESSÃO, ANSIEDADE E ESTRESSE.

Fonte: DASS-21: Lovibond, S.H. & Lovibond, P.F. (1995). Manual for the Depression Anxiety & Stress Scales. (2nd Ed.) Sydney: Psychology Foundation.

Por favor, leia cada afirmativa e marque a resposta que indique quanto ela se aplicou a você durante a última semana.

Parte superior do formulário

1. Achei difícil me acalmar

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

2. Senti minha boca seca

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

3. Não consegui vivenciar nenhum sentimento positivo

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

4. Tive dificuldade em respirar em alguns momentos (ex. respiração ofegante, falta de ar, sem ter feito nenhum esforço físico)

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

5. Achei difícil ter iniciativa para fazer as coisas

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

6. Tive a tendência de reagir de forma exagerada às situações

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

7. Senti tremores (ex. nas mãos)

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

8. Senti que estava sempre nervoso

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo

- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

9. Preocupei-me com situações em que eu pudesse entrar em pânico e parecesse ridículo (a)

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

10. Senti que não tinha nada a desejar

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

11. Senti-me agitado

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

12. Achei difícil relaxar

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

13.Senti-me depressivo (a) e sem ânimo

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

14.Fui intolerante com as coisas que me impediam de continuar o que eu estava fazendo

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

15.Senti que ia entrar em pânico

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

16.Não consegui me entusiasmar com nada

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

17.Senti que não tinha valor como pessoa

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo

- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

18. Senti que estava um pouco emotivo/sensível demais

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

19. Sabia que meu coração estava alterado mesmo não tendo feito nenhum esforço físico (ex. aumento da frequência cardíaca, disritmia cardíaca)

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

20. Senti medo sem motivo

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

21. Senti que a vida não tinha sentido

- Não se aplicou de maneira alguma
- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

Parte inferior do formulário

Depression Anxiety and Stress Scale (DASS-21) - Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse

Conceitos avaliados: afetividade negativa (3 fatores: Depressão: itens 3, 5, 10, 13, 16, 17, 21; Ansiedade: itens 2, 4, 7, 9, 15, 19, 20; Estresse: itens 1, 6, 8, 11, 12, 14, 18).

Referência da versão em original: LOVIBOND, S. H.; & LOVIBOND, P. F. Manual for the Depression, Anxiety, Stress Scales Australia. 1995. Disponível em: <http://www2.psy.unsw.edu.au/dass>.

Referência da versão em português: MARTINS, B. G.; SILVA, W. R.; MARÔCO, J.; & CAMPOS, J. A. D. B. Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse: propriedades psicométricas e prevalência das afetividades em universitários. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v.68(1), p.32-41, 2019. **E-mail:** wandersonroberto22@gmail.com http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852019000100032

Item		Opções de Resposta			
		Não se aplicou de maneira alguma	Aplicou-se em algum grau, ou por algum tempo	Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo	Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo
1	Tive dificuldade em acalmar-me	0	1	2	3
2	Estava consciente que minha boca estava seca	0	1	2	3
3	Parecia não conseguir ter nenhum sentimento positivo	0	1	2	3
4	Senti dificuldade em respirar (ex. respiração excessivamente rápida, falta de ar, na ausência de esforço físico)	0	1	2	3
5	Tive dificuldade em tomar iniciativa para fazer as coisas	0	1	2	3
6	Tive a tendência de reagir de forma exagerada a situações	0	1	2	3
7	Senti tremores (ex. nas mãos)	0	1	2	3
8	Senti que estava geralmente muito nervoso	0	1	2	3
9	Preocupei-me com situações em que eu pudesse entrar em pânico e parecesse ridículo (a)	0	1	2	3
10	Senti que não tinha nada a esperar do futuro	0	1	2	3
11	Senti que estava agitado	0	1	2	3
12	Tive dificuldade em relaxar	0	1	2	3
13	Senti-me desanimado e deprimido	0	1	2	3
14	Fui intolerante com as coisas que impediam-me de continuar o que eu estava fazendo	0	1	2	3
15	Senti que ia entrar em pânico	0	1	2	3
16	Não consegui me entusiasmar com nada	0	1	2	3
17	Senti que não tinha muito valor como pessoa	0	1	2	3
18	Senti que estava sensível	0	1	2	3
19	Eu estava consciente do funcionamento/batimento do meu coração na ausência de esforço físico (ex. sensação de aumento da frequência cardíaca, disritmia cardíaca)	0	1	2	3
20	Senti-me assustado sem ter uma boa razão	0	1	2	3
21	Senti que a vida estava sem sentido	0	1	2	3

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH (PSQI)

Para preenchimento da equipe executora:	Código do voluntário:
---	-----------------------

Idade: _____ Data da avaliação: ____/____/____

Instruções

As questões a seguir são referentes aos seus hábitos de sono apenas durante o **mês passado**. Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado. Por favor, responda a todas as questões.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?

HORA USUAL DE DEITAR: _____

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?

NÚMERO DE MINUTOS _____

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

HORÁRIO USUAL DE LEVANTAR: _____

4. Durante o mês passado, quantas horas de sono você teve por noite? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)

HORAS DE SONO POR NOITE: _____

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (uma) resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldades de dormir porque você...

a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

() Nenhuma no último mês () Menos de 1 vez/semana

() 1 ou 2 vezes / semana () 3 ou mais vezes/semana

b) Acordou no meio da noite ou de manhã muito cedo

() Nenhuma no último mês () Menos de 1 vez/semana

() 1 ou 2 vezes / semana () 3 ou mais vezes/semana

c) Precisou levantar para ir ao banheiro

ANEXO D - AVALIAÇÃO DO SONO (PSQI - PITTSBURGH)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes / semana | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/semana |
| d) Não conseguiu respirar confortavelmente | |
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes / semana | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/semana |
| e) Tossiu ou roncou forte | |
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes / semana | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/semana |
| f) Sentiu muito frio | |
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes / semana | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/semana |
| g) Sentir muito calor | |
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes / semana | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/semana |
| h) Teve sonhos ruins | |
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes / semana | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/semana |
| i) Teve dor | |
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes / semana | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/semana |
| j) Outra (s) razões (s), por favor descreva: | |

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a esta razão?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes / semana | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/semana |

6. Durante o último mês, como você classificaria a sua qualidade do seu sono de uma maneira geral?

- Muito boa
 Boa
 Ruim
 Muito ruim

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou algum remédio para dormir (prescrito ou "por conta própria") para lhe ajudar a dormir?

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/semana
 1 ou 2 vezes / semana 3 ou mais vezes/semana

8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festas, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/semana
 1 ou 2 vezes / semana 3 ou mais vezes/semana

9. Durante último mês, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades habituais?

- Nenhuma dificuldade
 Um problema leve
 Um problema razoável
 Um grande problema

10. Você tem um (a) parceiro [esposo (a)] ou colega de quarto?

- Não
 Parceiro ou colega, mas em outro quarto
 Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama
 Parceiro na mesma cama

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência, no último mês, você teve...

a) Ronco forte

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez por semana
 1 ou 2 vezes / semana 3 ou mais vezes / semana

b) Longas paradas na respiração enquanto dormia

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez por semana
 1 ou 2 vezes / semana 3 ou mais vezes / semana

c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

Nenhuma no último mês Menos de 1 vez por semana

1 ou 2 vezes / semana 3 ou mais vezes / semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

Nenhuma no último mês Menos de 1 vez por semana

1 ou 2 vezes / semana 3 ou mais vezes / semana

e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor descreva:

Nenhuma no último mês Menos de 1 vez por semana

1 ou 2 vezes / semana 3 ou mais vezes / semana

Obrigado! Sua participação é muito importante para nós!

ANEXO E – PARECER CESP/PH – CONEP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estimulação de tons binaurais e isocrônicos no arrastamento de ondas cerebrais (brainwave entrainment) e seus efeitos na modulação de estados de humor e bem-estar emocional

Pesquisador: SANDRO APARECIDO KANZLER

DADOS DO PARECER - Versão: 3 - CAAE: 51847221.1.0000.0121

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Número do Parecer: 5.102.377

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 12 de novembro de 2021

Assinado por:

Nelson Canzian da Silva

(Coordenador (a))

ANEXO F – REGISTRO ECR – REBEC**RBR-10yj42dj****Auditory neurostimulation with Brainwave Entrainment and effects on mental health**

Date of registration: 10/20/2022 (mm/dd/yyyy)

Last approval date: 10/20/2022 (mm/dd/yyyy)

Study type:

Interventional

Scientific title:

en

Stimulation of binaural and isochronic tones in Brainwave Entrainment and its effects on the modulation of mood states and emotional well-being

pt-br

Estimulação de tons binaurais e isocrônicos no Arrastamento de Ondas Cerebrais (Brainwave Entrainment) e seus efeitos na modulação de estados de humor e bem-estar emocional

es

Stimulation of binaural and isochronic tones in Brainwave Entrainment and its effects on the modulation of mood states and emotional well-being

Trial identification

UTN code: U1111-1281-2286

Public title:

en

Auditory neurostimulation with Brainwave Entrainment and effects on mental health

pt-br

Neuroestimulação auditiva com Arrastamento de Ondas Cerebrais e efeitos na saúde mental