

# UFBA

Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Ciências da Saúde

**Thaise Grazielle L. de O. Toutain**

**PROCESSOS INTERATIVOS  
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO • ICS • UFBA



## **CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS DA CONECTIVIDADE CEREBRAL EM ESTADOS ALTERADOS DE CONSCIÊNCIA**

Salvador  
2024

**THAISE G. L. DE O. TOUTAIN**

**CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS DA CONECTIVIDADE  
CEREBRAL EM ESTADOS ALTERADOS DE CONSCIÊNCIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena  
Coorientador: Prof. Dr. Raphael Silva do Rosário

Salvador

2024

## FICHA CATALOGRÁFICA

Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA-SIBI, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

T736 Toutain, Thaise G. L. de O.

Características funcionais da conectividade cerebral em estados alterados de consciência/Thaise G. L. de O Toutain. – Salvador, 2024.  
342 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena; Coorientador: Prof. Dr. Raphael Silva do Rosário.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde/Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, 2024.

Inclui referências e anexos.

1. Estados alterados de consciência. 2. Consciência. 3. Redes funcionais cerebrais. 4. Conectividade cerebral. 5. Grafos variantes no tempo. 6. Transe mediúnico. 7. Esquizofrenia. 8. Transtorno depressivo maior. 9. Meditação. 10. N,N-dimetiltriptamina. 11. Ketamina. I. Sena, Eduardo Pondé de. II. Rosário, Raphael Silva do. III. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.89



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
Instituto de Ciências da Saúde



PROCESSOS INTERATIVOS  
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS  
PROPOSTA DE PÓS-GRADUAÇÃO • ICIS • UFBA



TERMO DE APROVAÇÃO DE DEFESA DE TESE

THAISE GRAZIELE LIMA DE OLIVEIRA TOUTAIN

**CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS DA CONECTIVIDADE  
CEREBRAL EM ESTADOS ALTERADOS DE CONSCIÊNCIA**

Salvador Bahia, 23 de fevereiro de 2024

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF.ª DR.ª GABRIELA CASTELLANO (EXAMINADORA EXTERNA)

PROF.ª DR.ª REJANE CONCEIÇÃO SANTANA (EXAMINADORA INTERNA)

PROF.ª DR.ª SUZANA BRAGA DE SOUZA (EXAMINADORA INTERNA)

PROF. DR. HUMBERTO CASTRO LIMA FILHO (EXAMINADOR EXTERNO)

PROF. DR. DRÁULIO BARROS DE ARAÚJO (EXAMINADOR EXTERNO)

Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela – Salvador/BA – CEP 40.110-100

Tel.: (71) 3283-8959 – E-mail: [ppgorgsistem@ufba.br](mailto:ppgorgsistem@ufba.br)

*Dedico esta tese a todas as mulheres da minha família e especialmente à minha mãe, Maria Ivanice; ao meu pai, Egnaldo; à minha irmã, Caprice; ao meu irmão, Patric; ao meu parceiro de todas as horas, Garcia, e a todos aqueles que acreditam, de alguma forma, que existe algo além deste simples viver...*

*Para **Osiris** (2007 – 2023, in memoriam) & **Yule**, meus gatinhos.*

## Agradecimentos

À **Grande Mãe Divina**, por sempre estar em meu coração;

A minha **Família**, minha fonte de inspiração e força, em especial a minha irmã, **Caprice!**  
Obrigada por me ouvir constantemente falando da minha tese;

Aos meus **filhos gatos, Osíris** (*in memoriam*) e **Yule**. Gratidão por todos os pedidos de carinho, os miados, cada piscadinha de olho e pela alegria que vocês me trazem;

Aos professores **Pondé** e **Raphael**, por toda parceria e aprendizado nestes seis anos de mestrado e doutorado;

Aos professores da banca, **Gabriela, Suzana, Rejane, Dráulio e Humberto**, por todas as sugestões para melhoria deste trabalho;

Ao **José Garcia**, por tudo, literalmente! E por acreditar nas “minhas ideias diferentes”...  
Gratidão pela parceria linda que construímos, por cada ‘script’ e tudo mais;

Ao **Uri Pelegrini**, por todo suporte emocional, psicológico e espiritual: *Kaire Hécate!*

Ao **Hugo Saba**, pela proposta inicial e pelos contatos com as pessoas certas para o desenvolvimento deste trabalho;

À **Naíma, Valéria, Kleber** e, em especial, à **Jéssica!** Vocês foram as fortalezas e os pilares deste trabalho! Um compromisso de “outras datas” que, por fim, conseguimos realizar!

A todos os participantes dos **grupos de médiuns e controles** que aceitaram com alegria participar da pesquisa... nos divertimos muito! Nós aprendemos muito com vocês!

Aos grupos **Brahma Kumaris** e **Gurdjieff**, por me receberem tão bem e por participarem da minha primeira pesquisa, Gratidão!

A **Caroline Alves** e **Joel Porto** pelas parcerias incríveis que fizemos nesses últimos anos, e pela amizade construída! Nosso laboratório nos espera =)

Ao **IAKEE**, a **FEEB** e ao **Instituto Hólón**, por todo suporte para a pesquisa;

Ao **Trevo Sagrado** por todo auxílio, carinho e pelos cuidados nos momentos mais difíceis dessa jornada;

Ao **NITRE – LaBios** e, em especial, ao grupo de pesquisa “**Neuro-Redes**”, pelo suporte técnico, as amizades firmadas e por todo aprendizado! Para o alto e avante!

Ao **PPgPIOS** e todos os funcionários, Carlos Alberto, Célia, Tarcísio e Roniel;

A **UFBA**, a universidade que me acolheu desde a graduação e que me acolherá como docente, em breve!

A **FAPESB** pelo amparo financeiro.

*“Bonfires dot the rolling hills  
Figures dance around and around  
To drums that pulse out echoes of darkness  
Moving to the pagan sound  
Somewhere in a hidden memory  
Images float before my eyes  
Of fragrant nights of straw and of bonfires  
And dancing till the next sunrise  
I can see lights in the distance  
Trembling in the dark cloak of night  
Candles and lanterns are dancing, dancing  
A waltz on All Souls Night  
Figures of cornstalks bend in the shadows  
Held up tall as the flames leap high  
The green knight holds the holly bush  
To mark where the old year passes by  
I can see the lights in the distance  
Trembling in the dark cloak of night  
Candles and lanterns are dancing, dancing  
A waltz on All Souls Night  
Bonfires dot the rolling hillsides  
Figures dance around and around  
To drums that pulse out echoes of darkness  
And moving to the pagan sound  
Standing on the bridge that crosses  
The river that goes out to the sea  
The wind is full of a thousand voices  
They pass by the bridge and me  
I can see the lights in the distance  
Trembling in the dark cloak of night  
Candles and lanterns are dancing, dancing  
A waltz on All Souls Night...”*

*All Souls Night*   
*Loreena McKennitt*

**TOUTAIN, Thaise G. L. de O. Características Funcionais da Conectividade Cerebral em Estados Alterados de Consciência. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2024.**

**RESUMO**

**Introdução:** Os estados alterados de consciência (EACs) provocam alterações no pensamento, na memória, na percepção do tempo, na expressão emocional; geram despersonalização, experiências místicas transcendentais, expansão da consciência; distorções perceptivas, incluindo alucinações, pseudoalucinações, percepções aguçadas, dentre outros. Os EACs fazem parte do repertório comportamental do ser humano e podem ser classificados em três grupos: EACs espontâneos, induzidos e patológicos. Considerando a complexidade desses fenômenos, uma das maiores lacunas nas pesquisas desse campo é a falta de uma caracterização abrangente que englobe os diferentes tipos de EACs em uma abordagem dinâmica cerebral. Desta forma, uma caracterização destes estados aplicando redes funcionais cerebrais (RFCs) será capaz de acessar as nuances cerebrais, não possíveis de serem alcançadas com métodos estáticos pré-estabelecidos. **Objetivos:** Caracterizar, através de RFCs dinâmicas, a atividade cerebral de pessoas em diferentes EACs (patológico, induzido farmacologicamente e psicologicamente espontâneo), avaliando as características das redes cerebrais que convergem nestes diferentes estados. Além disso, considerando a existência de uma assinatura cerebral, propomos a investigação de possíveis alterações na assinatura cerebral durante os EACs, mais especificamente o transe mediúnicos. **Metodologia:** Avaliamos a atividade cerebral por eletroencefalografia (EEG) de indivíduos nos diferentes tipos de EACs: *Patológico*—Esquizofrenia (EQZ) e Transtorno Depressivo Maior (TDM); *Induzido Farmacologicamente*—N,N-dimetiltriptamina (DMT) e Ketamina (KTM) e, *Psicologicamente Espontâneo*—Meditação (MD) e Transe Mediúnicos, Psicografia (PSIC). Os dados de EEG públicos usados foram: EQZ e TDM (comparados com controles saudáveis (CS)); sob efeito da DMT e KTM (pareados com ‘sem DMT’ ou ‘sem KTM’) e, das meditações (Tradições Yoga do Himalaia (TH) e Isha Shoonya Yoga (ISHA) - pareados com atividade de pensamento ativo (PA)). Os dados das meditações Raja Yoga (RY) da Brahma Kumaris e Gurdjieff (GD) (ambos pareados com o relaxamento (RL)) e, os dados dos médiuns em transe são dados de coletas próprias. O grupo de médiuns (GM) realizou a psicografia (PSIC – que foi pareada com a escrita em vigília (EV) sem transe e, com o grupo controle (CT)). Tanto o GM quanto o grupo CT foram testados psicologicamente através das escalas Neupsilin, SCID-5, PANSS e Escala de Experiência Dissociativa (EED). As RFCs foram geradas com parâmetros padronizados (devido às diferentes características dos dados) utilizando o método de sincronização por motivos (SM) e analisadas usando os grafos variantes no tempo (GVT). Em seguida, foram avaliados os índices das redes considerando o tempo, de maneira global e local: grau ponderado ( $K_p$ ), probabilidade de formação de hubs (PFH), *path length* (PL), E-I index (E-I), *clustering coefficient* (CC), coeficiente de variação da quantidade de aresta ( $CV_A$ ), coeficiente de variação da aglomeração ( $CV_{AG}$ ) e o tempo de sincronização completa (TSC). Além desses índices, nós propusemos um novo índice, para avaliar a interação entre as regiões cerebrais (IRC) nos EACs. O padrão / assinatura cerebral foi investigado através da distância entre as matrizes ponderadas. **Resultados:** De uma maneira geral, para EQZ comparado aos CS, encontramos diferenças significativas para os índices do  $K_p$ ,  $CV_A$ , PFH e IRC. Para TDM comparado aos CS, observamos diferenças para o  $K_p$ , PFH, PL, TSC,  $CV_A$ ,  $CV_{AG}$  e IRC. Para a comparação entre o DMT e sem

DMT, vimos que o Kp, E-I, PFH, PL, CV<sub>A</sub>, CV<sub>AG</sub>, TSC e IRC apresentaram diferenças significativas. A avaliação das redes, durante a KTM, apresentou diferenças para Kp, E-I, PL, CC, TSC e CV<sub>AG</sub> comparado a sem KTM. Para a avaliação entre as meditações e suas atividades controles (RY, GD vs. RL e ISHA, TH vs. PA), apenas GD (vs. RL) apresentou diferenças para os índices Kp, PFH, CC; e ISHA vs. PA para o E-I, CV<sub>A</sub>. Quando comparamos as meditações entre si (RY vs. GD vs. ISHA vs. TH), observamos diferenças para os índices E-I, CV<sub>A</sub> e IRC. Para as comparações entre o GM vs. CT, não encontramos diferenças intergrupos, apenas para o GM intrassujeito (PSIC vs. EV). Os testes neuropsicológicos indicaram que ambos os grupos, GM e CT, não apresentaram desordens mentais. O GM pontuou para percepções alucinatórias, mas não apresentou desordem esquizofrênica. A EED indicou que dois indivíduos do GM têm tendência à dissociação e nenhum do CT. Quanto aos índices das RFCs, encontramos diferenças entre PSIC vs. EV para CC, PL, CV<sub>A</sub>, CV<sub>AG</sub> e IRC. Os resultados da assinatura cerebral revelaram alterações dos padrões para o GM, tanto para a distância do delta intra-indivíduos quanto entre as tarefas PSIC comparadas ao EV e ao RL. Estes resultados foram opostos para o grupo CT, que não apresentou alterações da distância do delta intra-indivíduos, nem para as comparações entre as tarefas. Para relacionar todos os resultados dos grupos estudados com os índices das RFCs, realizamos a análise de componentes principais (PCA) que revelou que os índices que mais diferenciam os grupos foram: KP e PFH (PCA1) e, CV<sub>A</sub> e CC para a PCA2.

**Conclusão:** Nós conseguimos identificar diferenças entre os EACs estudados, considerando seus respectivos estados controles, menos entre as meditações RY vs. RL e entre TH vs. PA. Através das RFCs, nós vimos que os EACs promoveram uma atividade elétrica cerebral diferente do estado habitual. A avaliação, por meio da PCA, revelou que os EACs como o transe experienciado pelo GM, EQZ, DMT e KTM compartilharam aspectos das RFCs em comuns. Apesar das limitações encontradas e das comparações exploratórias, nós destacamos as similaridades entre as características cerebrais do transe mediúnico, da esquizofrenia e do TDM sem, no entanto, apresentarem características patológicas associadas para o GM. O transe mediúnico promoveu alterações da assinatura cerebral. Essa descoberta destaca a necessidade de investigações mais aprofundadas para compreender as variações nos padrões cerebrais individuais durante diferentes EACs.

**Palavras-chave:** Estados alterados de consciência • Consciência • Redes funcionais cerebrais • Conectividade cerebral • Grafos variantes no tempo • Esquizofrenia • Transtorno depressivo maior • N,N-dimetiltriptamina • Ketamina • Meditação • Transe mediúnico

**TOUTAIN, Thaise G. L. de O. Functional Characteristics of Brain Connectivity in Altered States of Consciousness. Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, 2024.**

**ABSTRACT**

**Introduction:** Altered states of consciousness (ASCs) cause changes in thinking, memory, perception of time and emotional expression; generate depersonalisation, transcendental mystical experiences, expansion of consciousness; perceptual distortions, including hallucinations, pseudo-hallucinations, sharpened perceptions, among others. ASCs are part of the human behavioural repertoire and can be classified into three groups: spontaneous, induced, and pathological. Considering the complexity of these phenomena, one of the biggest gaps in research in this field is the lack of a comprehensive characterisation that encompasses the different types of ASCs in a brain dynamic approach. In this way, a characterisation of these states using Brain Functional Networks (BFNs) will be able to access brain nuances that cannot be achieved with pre-established static methods. **Methodology:** To achieve the proposed objectives, we evaluated the brain activity by electroencephalography (EEG) of individuals in the different types of ASCs: *Pathological* - Schizophrenia (SCZ) and Major Depressive Disorder (MDD); *Pharmacologically Induced* - N, N-dimethyltryptamine (DMT) and Ketamine (KTM), and *Psychologically Spontaneous* - Meditation (MD) and mediumistic trance during Psychography (PSYC) in a mediumship group (MG). The public EEG datasets used were: EQZ and TDM groups (were compared with healthy controls (HC)); DMT and KTM (were paired with without DMT or KTM) and, from meditations (MD) (Himalayan Yoga Traditions (HY) and Isha Shoonya Yoga (ISHA) were paired with active thinking activity (AT)). Our own EEG datasets are the data from the Brahma Kumaris' Raja Yoga (RY) and Gurdjieff's (GD) meditations (both paired with relaxation (RL)), and the mediumship trance with PSYC and your control groups. The mediumship group (MG) were compared during writing in wakefulness (WW) and psychography (PSYC), and the CT group between WW and creative writing (CW). To the brain signature, we compared MG group during WW, PSYC and RL, and to the CT group, between WW, CW and RL. Both groups (MG and CT) were tested to psychologically using the Neupsilin, SCID-5, PANSS and Dissociative Experience Scale (DES) scales. Neuropsychological tests indicated that both groups, MG and CT, did not show mental disorders. After cleaning the EEG data artefacts, parameters were defined for constructing the BFNs, which were standardised due to the different characteristics of the data, and the networks were generated using time-varying graphs (TVGs) and the motif synchronisation method (MS). We then evaluated the indices of the networks considering time, both globally and locally: weighted degree (WD), probability of hub formation (PHF), path length (PL), E-I index (E-I), clustering coefficient (CC), coefficient of variation of edge ( $CV_E$ ), coefficient of variation of clustering ( $CV_C$ ) and full synchronisation time (FST). In addition, we propose a new index to analyse the interaction between brain regions (IBR) in ASC. To assess the brain pattern / brain signature, we investigated the distance between the weighted matrices. **Results:** In general, for SCZ compared to HC, we found differences for the WD,  $CV_E$ , PHF and IBR indices. For MDD compared to HC, we found differences for WW, PHF, PL, FST,  $CV_E$ ,  $CV_C$  and IBR. For the comparison between DMT and without DMT, we saw that WD, E-I, PHF, PL,  $CV_E$ ,  $CV_C$ , FST and IBR showed significant differences. The evaluation of the networks during the use of the KTM showed differences for WD, E-I, PL, CC, FST and,  $CV_C$  compared to without KTM. For the evaluation between the meditations and their control activities:

RY, GD vs. RL and ISHA, HY vs. AT, only GD (vs. RL) showed differences for the follow indices WD, PHF and, CC; and ISHA vs. AT for E-I, CV<sub>E</sub>. When we compared the meditations each other (RY vs. GD vs. ISHA vs. HY), we observed differences for E-I, CV<sub>E</sub>, and IBR. For comparisons between MG vs. CT, we found no inter-group differences, only intra-group differences to MG between PSYC vs. WW. Neuropsychological tests indicated that both groups, MG and CT, did not show mental disorders. The MG scored for hallucinatory perceptions, but they did not have a schizophrenic disorder. The DES indicated two individuals from the MG with a tendency to dissociation, and none one of the CT. The results for the BFNs indices exhibited differences between PSYC vs. WW for CC, PL, CV<sub>E</sub>, CV<sub>C</sub> and IBR. The brain signature results revealed altered brain patterns for the MG, both in terms of intra-individual delta distance and between PSYC tasks compared to WW and RL. These results were the opposite for the CT group, which showed no changes in the intra-individual delta distance, nor for the comparisons between the tasks (WW, CW and RL). In order to relate all the results of the groups studied to the BFNs indices, we carried out principal component analysis (PCA) which revealed that the indices that most differentiated the groups were WD and PFH (PC1) and, CV<sub>E</sub> and CC for PC2. **Conclusion:** We were able to identify differences between the ASCs studied, considering their respective control states, less for the RY vs. RL and between HY vs. AT meditations. Through the BFNs, we saw that the ASCs promoted a different brain physiology from the usual state. Evaluation by PCA revealed that ASCs such as the trance experienced by MG, SCZ, DMT and KTM shared aspects of the BFNs in common. Despite the limitations found and the exploratory comparisons, we highlight the similarities between the cerebral characteristics of mediumistic trance, schizophrenia and DMT without, however, presenting associated pathological characteristics for MG. Mediumship trance promotes changes in the brain signature. This finding highlights the need for further research to understand the variations in individual brain patterns during different altered states of consciousness.

**Keywords:** Altered states of consciousness • Functional brain networks • Brain connectivity • Time-varying graphs • Schizophrenia • Major depressive disorder • N,N-dimethyltryptamine • Ketamine • Meditation • Mediumistic trance

## Lista de Figuras

<b>Figura 01:</b> <i>Representação do modelo de consciência primária.</i> .....	39
<b>Figura 02:</b> <i>Início da base semântica</i> .....	40
<b>Figura 03:</b> <i>Representação do modelo da consciência de ordem superior.</i> .....	40
<b>Figura 04:</b> <i>Representação das diferentes formas de induzir estados alterados de consciência.</i> .....	49
<b>Figura 05:</b> <i>Representação das três variáveis-chave que podem ser modificadas para construir os modelos de cérebro inteiro (whole-brain), para diferentes estados alterados de consciência (EAC)</i> .....	53
<b>Figura 06:</b> <i>Estrutura química da molécula N, N-Dimetiltriptamina (DMT).</i> .....	64
<b>Figura 07:</b> <i>Estrutura química da molécula de Serotonina (5-HT)</i> .....	64
<b>Figura 08:</b> <i>Isômeros ópticos da ketamina</i> .....	66
<b>Figura 09:</b> <i>Dados provenientes da plataforma Scopus®, referente à quantidade de publicações sobre mediunidade e psicografia, realizada até o dia 12 de julho de 2023.</i> .....	82
<b>Figura 10:</b> <i>Conceitos básicos da teoria dos grafos</i> .....	97
<b>Figura 11:</b> <i>Mapa Múndi apresentando os países de origem e a distribuição dos dados usados nesta tese.</i> .....	98
<b>Figura 12:</b> <i>Representação dos protocolos de coleta com EEG dos bancos de dados públicos</i> .....	101
<b>Figura 13:</b> <i>Coleta e protocolo de EEG da meditação dos grupos Raja Yoga da Brahma Kumaris e Gurdjieff.</i> .....	106
<b>Figura 14:</b> <i>Protocolo da coleta de EEG da pesquisa com médiuns psicógrafos</i> .....	107
<b>Figura 15:</b> <i>Remoção de artefatos dos dados de EEG</i> .....	111
<b>Figura 16:</b> <i>Representação do método de sincronização por motifs e seus tipos.</i> .....	112
<b>Figura 17:</b> <i>Representação da construção das redes funcionais cerebrais (RFCs)</i> .....	115
<b>Figura 18:</b> <i>Representação das comparações dos índices das RFCs a nível global e local</i> .....	123
<b>Figura 19:</b> <i>Análises estatísticas pareadas e independentes realizadas</i> .....	124
<b>Figura 20:</b> <i>Construção de redes funcionais cerebrais (Esquizofrenia)</i> .....	131

<b>Figura 21:</b> Resultados para o Coeficiente de Variação da Quantidade de Arestas ( $CV_A$ ) para Esquizofrenia (EQZ).....	133
<b>Figura 22:</b> Em A, grau ponderado normalizado das regiões cerebrais entre os grupos de esquizofrenia e controles saudáveis.....	134
<b>Figura 23:</b> Em A, comparação da probabilidade de formação de hubs entre os grupos controle e esquizofrenia, para as regiões cerebrais. ....	135
<b>Figura 24:</b> Representação da construção das redes funcionais cerebrais para esquizofrenia.. ....	144
<b>Figura 25:</b> Porcentagem de sincronização total do Temporal Direito e Esquerdo.....	146
<b>Figura 26:</b> Representação da construção das redes funcionais cerebrais para o transtorno depressivo maior (TDM) e controles saudáveis (CS).. ....	155
<b>Figura 27:</b> Resultados das análises dos índices globais das redes funcionais cerebrais, para o transtorno depressivo maior (TDM).....	159
<b>Figura 28:</b> Resultados das análises dos índices para avaliação local, por hemisférios, das redes funcionais cerebrais.....	160
<b>Figura 29:</b> Resultados das análises dos índices para avaliação local, por regiões, das redes funcionais cerebrais.....	161
<b>Figura 30:</b> Porcentagem de interações direcionadas entre as regiões cerebrais.....	162
<b>Figura 31:</b> Representação da construção das redes funcionais cerebrais para N, N-Dimetiltriptamina (DMT), com 256 Hz e 500 Hz.....	175
<b>Figura 32:</b> Gráficos das análises globais para N, N Dimetilriptamina (DMT) e Olhos Fechados (OF), para as taxas amostrais de 256 Hz e 500 Hz.....	179
<b>Figura 33:</b> Gráficos das análises locais, por hemisférios cerebrais, para N, N Dimetilriptamina (DMT) e Olhos Fechados (OF), para as taxas amostrais de 256 Hz e 500 Hz.....	180
<b>Figura 34:</b> Gráficos das análises locais (por regiões cerebrais), para N, N Dimetilriptamina (DMT) e Olhos Fechados (OF), para as taxas amostrais de 256 Hz e 500 Hz. ....	181
<b>Figura 35:</b> Gráficos das análises da variação da quantidade de arestas ( $CV_A$ ), e da aglomeração ( $CV_{Ag}$ ) no tempo, globais e locais, por hemisférios e por regiões cerebrais, para N, N Dimetilriptamina (DMT) e Olhos Fechados (OF), considerando as duas taxas amostrais (256 Hz e 500 Hz).....	183
<b>Figura 36:</b> Representação da construção das redes funcionais cerebrais (RFC) para Ketamina (KTM) e sem ketamina, com olhos fechados (OF).....	199
<b>Figura 37:</b> Resultados para o Grau Ponderado ( $K_p$ ) e E-I index para Ketamina (KTM), e Olhos Fechados (OF) sem ketamina, para 22 e 60 eletrodos. ....	202

<b>Figura 38:</b> Resultados para o Path Length, Clustering Coefficient, Número de Componentes Desconectados (NCD) e Tempo de Sincronização Completa (TSC) para Ketamina (KTM) e Olhos Fechados (OF) sem ketamina, para 22 e 60 eletrodos. ....	204
<b>Figura 39:</b> Resultados para o Coeficiente de Variação da Aglomeração ( $CV_{AG}$ ) para Ketamina (KTM) e Olhos Fechados (OF) sem ketamina, para 22 e 60 eletrodos. ....	205
<b>Figura 40:</b> Representação da localização em uma seta, do foco atencional direcionado a um objetivo, praticado pelas meditações estudadas. ....	221
<b>Figura 41:</b> Protocolos de coleta de EEG das meditações estudadas: Raja Yoga, Gurdjieff, tradições Yoga do Himalaia e Isha Shoonya Yoga. ....	223
<b>Figura 42:</b> Representação da construção das redes funcionais cerebrais (RFCs) para as meditações (MD), relaxamento (RL) e pensamento ativo (PA). ....	225
<b>Figura 43:</b> Diferenças significativas encontradas para o E-I index (E-I) e o Coeficiente de Variação da Quantidade de Aresta ( $CV_A$ ) para as tradições Isha Shoonya Yoga (ISHA), Yoga do Himalaia (TH), Raja Yoga (RY) e Gurdjieff (GD). ....	229
<b>Figura 44:</b> Gráficos com os resultados das porcentagens das interações entre as regiões cerebrais (IRC) das comparações significativas entre as tradições Isha Shoonya Yoga (ISHA), Yoga do Himalaia (TH), Raja Yoga (RY) e Gurdjieff (GD). ....	230
<b>Figura 45:</b> Gráficos com os resultados significativos obtidos para as comparações das tradições meditativas vs. Condições controles: Raja Yoga (RY) da Brahma Kumaris e Gurdjieff (GD) vs. Relaxamento (RL) e tradições Yoga do Himalaia (TH) e Isha Shoonya Yoga (ISHA) vs. Pensamento Ativo (PA). ....	234
<b>Figura 46:</b> Resultados para o coeficiente de variação da quantidade de arestas ( $CV_A$ ) para a meditação (MD) da tradição Isha Shoonya Yoga (ISHA) vs. pensamento ativo (PA) ....	235
<b>Figura 47:</b> Protocolo da coleta de EEG com médiuns psicógrafos (GM) e controles (CT). ....	256
<b>Figura 48:</b> Representação da construção das redes funcionais cerebrais (RFCs) para o grupo de médiuns (GM) e controles (CT), para a escrita em vigília (EV), psicografia (PSIC) e escrita criativa (EC). ....	259
<b>Figura 49:</b> Resultados para os testes SCID-5 e PANSS. ....	261
<b>Figura 50:</b> Resultados da escala de experiências dissociativas (EED) para os grupos de médiuns (GM) e para o CT. ....	263
<b>Figura 51:</b> Gradação das respostas do grupo de Médiuns para três das cinco perguntas do questionário pós-coleta, referente ao transe psicográfico. ....	264
<b>Figura 52:</b> Resultados para o clustering coefficient (CC), path length (PL) e interação entre regiões cerebrais (IRC) para o grupo de médiuns (GM) e para o grupo controle (CT). ....	265

<b>Figura 53:</b> Resultados para a análise da estabilidade cerebral, tanto do coeficiente de variação da quantidade de arestas ( $CV_A$ ) quanto da aglomeração ( $CV_{AG}$ ) para o grupo de médiuns (GM) e para o grupo controle (CT).	267
<b>Figura 54:</b> Análise de componentes principais para comparação entre os grupos de estados alterados de consciência patológicos: esquizofrenia (EQZ) e transtorno depressivo maior (TDM).	277
<b>Figura 55:</b> Nova análise de componentes principais com os três índices mais representativos para comparação entre os grupos patológicos: esquizofrenia (EQZ) e transtorno depressivo maior (TDM).	279
<b>Figura 56.</b> Análise de componentes principais para comparação entre todos os grupos de estados alterados de consciência: esquizofrenia (EQZ), transtorno depressivo maior (TDM), pessoas sob efeito de N, N, Dimetiltryptamina (DMT) e Ketamina (KTM) e durante as meditações (ISHA - tradição do Yoga ISHA; TH – tradição do Yoga do Himalaia; RY – Raja Yoga da Brahma Kumaris e GD – tradição Gurdjieff) e o transe mediúnico (GM).	281
<b>Figura 57.</b> Gráficos de dispersão- Disposição dos índices mais representativos dos autovetores que melhor explicam a variabilidade através da média geral dos grupos.	283
<b>Figura 58.</b> Resultados das diferenças entre os principais índices do PC1 e PC2 para os grupos patológicos (Esquizofrenia: EQZ; Transtorno Depressivo Maior: TDM) e para o grupo de médiuns (GM).	289
<b>Figura 59.</b> Resultados das diferenças entre os principais índices do PC1 e PC2 para os grupos de N, N, Dimetiltryptamina (DMT), Ketamina (KTM), Grupo de Médiuns na psicografia (GM) e as meditações: Raja Yoga (RY) da Brahma Kumaris e Gurdjieff (GD) e tradições Yoga do Himalaia (TH) e Isha Shoonya Yoga (ISHA).	290
<b>Figura 60:</b> Boxplot dos deltas nas comparações intra-indivíduos (II) e entre-indivíduos (EI) para o grupo controle (CT) e o grupo de médiuns (GM).	298
<b>Figura 61:</b> Resultados da distância do delta para os grupos controle (CT) e de médiuns (GM), entre as tarefas (Relaxamento (RL); Escrita em vigília (EV); Escrita criativa (EC) e Psicografia (PSIC))	299

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 01:</b> Parâmetros de limpeza usados para cada conjunto de dados de eletroencefalograma. .112	
<b>Tabela 02:</b> Parâmetros empregados para a construção das redes funcionais cerebrais para cada dado. ....116	
<b>Tabela 03:</b> Resultados encontrados para TDM e CS para todos os índices avaliados, para os indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) e controles saudáveis (CS). ....162	
<b>Tabela 04:</b> Todos os resultados para 256 Hz, para as comparações entre DMT e OF. ....188	
<b>Tabela 05:</b> Todos os resultados para 500 Hz, para as comparações entre DMT e OF. No índice IRC, a interação CP→FT* para 500 Hz não passou no ajuste de Bonferroni ( $p = 0,009^*$ , deveria ser igual ou menor do que $p = 0,002$ ). Desta forma, não foi considerada diferença significativa para esta comparação, diferentes de 256 Hz cuja interação CP→FT obteve $p = 0,001$ , em relação à condição OF. ....190	
<b>Tabela 06:</b> Todos os resultados com seus p valores para comparações entre KTM e OF para 22 eletrodos. ....210	
<b>Tabela 07:</b> Todos os resultados com seus p valores para comparações entre KTM e OF para 60 eletrodos. ....212	
<b>Tabela 08:</b> Todas as comparações para as interações entre as regiões cerebrais (IRC) e os diferentes tipos de meditação: RY, GD, TH e ISHA. ....231	
<b>Tabela 09:</b> Todos os resultados para as comparações entre MD e RL para Tradição Raja Yoga da Brahma Kumaris. ....241	
<b>Tabela 10:</b> Todos os resultados para as comparações entre MD e RL para Tradição Gurdjieff. ....243	
<b>Tabela 11:</b> Resultados com p valores para todos os índices e comparações estatísticas para Tradição Yoga ISHA Yoga. ....246	
<b>Tabela 12:</b> Resultados com p valores para todos os índices e comparações estatísticas para Tradição Yoga do Himalaia. ....248	
<b>Tabela 13:</b> Scores do questionário pós-coleta respondido pelo grupo de médiuns no final da segunda etapa, referente a qualidade do transe mediúnico durante a psicografia. ....274	
<b>Tabela 14:</b> Autovetores extraídos do PC1, PC2 e PC3 para todos os índices globais da Esquizofrenia e do Transtorno Depressivo Maior. ....277	
<b>Tabela 15:</b> Autovetores extraídos do PC1, PC2 e PC3 para Esquizofrenia e o Transtorno Depressivo Maior, referente ao PCA anterior, representado na Figura 54 e Tabela 14, com os índices mais representativos. ....279	
<b>Tabela 16:</b> Autovetores extraídos do PC1 e PC2 para todos os índices globais. ....281	

## Lista de Quadros

<b>Quadro 01:</b> Domínios associados com alterações da consciência classificados pela origem ou pelo método de indução.....	50
<b>Quadro 02:</b> As quatro categorias dos estados alterados de consciência, exemplos e reversibilidade. ....	51
<b>Quadro 03:</b> Classificação adotada para os diferentes grupos de estados alterados de consciência (EAC) abordados neste estudo.....	55
<b>Quadro 04:</b> As quatro categorias de meditação.....	70

## Lista de Equações

<b>Equação (1):</b> <i>Grau Ponderado no Tempo</i> .....	116
<b>Equação (2):</b> <i>Grau Ponderado Médio no Tempo</i> .....	117
<b>Equação (3):</b> <i>Grau Ponderado Médio por Região Cerebral no Tempo</i> .....	117
<b>Equação (4):</b> <i>Grau Ponderado Médio do Nó no Tempo</i> .....	117
<b>Equação (5):</b> <i>Coefficiente de Aglomeração (Clustering Coefficient) no Tempo</i> .....	117
<b>Equação (6):</b> <i>Coefficiente de Variação da Aglomeração no Tempo</i> .....	118
<b>Equação (7):</b> <i>Coefficiente de Variação da Quantidade de Arestas no Tempo</i> .....	118
<b>Equação (8):</b> <i>Probabilidade de Formação de Hub no Tempo (Etapa 1)</i> .....	119
<b>Equação (9):</b> <i>Probabilidade de Formação de Hub no Tempo (Etapa 2)</i> .....	119
<b>Equação (10):</b> <i>Probabilidade de Formação de Hub no Tempo (Etapa 3)</i> .....	119
<b>Equação (11):</b> <i>Simetria Cerebral no Tempo - E-I index</i> .....	119
<b>Equação (12):</b> <i>Interação entre as Regiões Cerebrais no Tempo</i> .....	120
<b>Equação (13):</b> <i>Path Length no Tempo</i> .....	121
<b>Equação (14):</b> <i>Distância entre Matrizes Ponderadas (Assinatura Cerebral)</i> .....	121

## Lista de Abreviaturas e Siglas

- 11D-ASC** – Questionário 11-*Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale*
- 5 – HT** – 5-hidroxitriptamina (Receptores de Serotonina)
- AAV** – Alucinações Auditivas Verbais
- AC** – Atividade Cognitiva
- aMCC** – Córtex Cingulado Anterior Médio (aMCC)
- AR** – Referência Média (*Average Reference*, do inglês)
- ASA** – Atividade Sensorial Auditiva
- BL** – Baseline
- CA** – Coeficiente de Aglomeração (CC – *Clustering Coefficient*, do inglês)
- CAAE** – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
- CCA** – Córtex Cingulado Anterior
- CCP** – Córtex Cingulado Posterior
- CEP** – Comitê de Ética e Pesquisa
- CF** – Conectividade Funcional
- CID** – Classificação Internacional de Doenças (ICD - *International Classification of Diseases*, do inglês)
- COL** – Córtex Occipital Lateral (LOC – *Lateral Occipital Cortex*, do inglês)
- CP** – Centro-parietal
- CPFDL** – Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Bilateral
- CS** – Controles Saudáveis (HC - *Healthy Controls*, do inglês)
- CT** – Grupo Controle
- CV<sub>A</sub>** – Coeficiente de Variação da Quantidade de Arestas
- CV<sub>AG</sub>** – Coeficiente de Variação de Aglomeração
- DA** – Doses Anestésicas
- DeCS** – Descritores em Ciências da Saúde (MeSH - *Medical Subject Headings*, do inglês)
- DKA** – Doses de Ketamina Anestésica
- DMT** – N, N-Dimetiltriptamina
- DP** – Desvio-padrão
- DS** – Doses Subanestésicas

**EAC** – Estado Alterado de Consciência

**EAM** – Eventos Adversos na Meditação

**EC** - Escrita criativa (Associado ao CT)

**ECG** – Eletrocardiograma

**EED** – Escala de Experiência Dissociativa

**EEG** – Eletroencefalografia / Eletroencefalograma

**E-I** – E – I Index

**EMT** – Estimulação Magnética Transcraniana (TMS - *Transcranial Magnetic Stimulation*, do inglês)

**EPT** – Estresse Pós-traumático (PTSD - *Post-traumatic stress disorder*, do inglês)

**EQM** – Experiência de Quase Morte

**EQZ** – Indivíduos com Esquizofrenia Paranoide (SCZ – *Individuals with Paranoid Schizophrenia*, do inglês)

**EV** – Escrita em Vigília

**FAPESB** – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia

**FSC** – Fluxo Sanguíneo Cerebral

**FT** – Frontal

**GAMA** – Ácido Gama-aminobutírico

**GD** – Gurdjieff

**GLM** – General Linear Model (Modelo Linear Geral)

**GM** – Grupo de Médiuns

**GVT** – Grafos Variantes no Tempo (TVG – *Time-Varying Graphs*, do inglês)

**HCN1** – Canais de Nucleotídeos Cíclicos Ativados por Hiperpolarização

**HD** – Hemisfério Direito

**HE** – Hemisfério Esquerdo

**HUSM** – Hospital Universiti Sains Malaysia

**ICS** – Instituto de Ciências da Saúde

**ID** – Número de Identificador do DeCS

**INMT** – Enzima Indoletilamina-N-metiltransferase

**IRC** – Índice da Interação ente as Regiões Cerebrais no Tempo

**IRM** – Imagem por Ressonância Magnética (MRI - *Magnetic Resonance Imaging*, do inglês)

**ISHA** – Tradição Isha Shoonya Yoga

**KMO** – Teste Kaiser-Meyer-Olkin

**Kp** – Grau Ponderado (WD – *Weighted Degree*, do inglês)

**KTM** – Ketamina

**LEF** – Laboratório de Eletroestimulação Funcional

**LSD** – Dietilamida do Ácido Lisérgico

**MAO** – Enzima Monoamina Oxidase

**MEG** – Magnetoencefalografia

**MoSyn** – *Motif Synchronization*, nome do software usado para gerar as RFCs

**MS** – Motif Synchronization

**nAch** – Receptores Nicotínicos de Acetilcolina (nAch)

**NCD** – Número de Componentes Desconectados

**NESF** – Núcleo de Estudos em Saúde e Funcionalidade

**NEUPSILIN** – Avaliação Neuropsicológica Breve

**NMDA** – Receptor Glutamatérgico N-metil-D-aspartato

**NMT** – N-metiltryptamina

**OA** – Olhos Abertos

**OCC** – Occipital

**OF** – Olhos Fechados

**OH** – Hidroxila

**PA** – Pensamento Ativo

**PANSS** – *Positive and Negative Syndrome Scale*

**PCA** – *Principal Component Analysis*

**PCH** – Projeto Conectoma Humano (HCP - *Human Connectome Project*, do inglês)

**PFH** – Probabilidade de Formação de Hubs no Tempo

**pgCCA** – Córtex Cingulado Anterior Pregenuar (pgCCA – Pregenuar Anterior Cingulate Cortex, do inglês)

**PL** – *Path length*

**PSIC** – Psicografia (Associado ao GM)

**RAAT6** – Receptores Associados à Amina Traço 6 (TAAR - *Trace Amine Associated Receptor*, do inglês)

**RAD** – Rede Atencional Dorsal

**RCE** – Rede Cerebral Estrutural

**REA** – Rede Estática Agregada Ponderada

**RES** – Respiração

**REST** – Referenciamento para a Técnica de Padronização de Eletrodo de Referência (*Reference electrode standardization technique*, do inglês)

**RFCs** – Redes Funcionais Cerebrais (BFNs - *Brain Functional Networks*, do inglês)

**RGP** – Resposta Galvânica da Pele

**RL** – Relaxamento

**RMP** – Rede de Modo Padrão (DMN - *Default Mode Network*, do inglês)

**RNC** – Redes Neurais Convolucionais (CNN - *Convolutional Neural Networks*, do inglês)

**RP** – Estado de repouso

**RS** – Redes de Saliência

**RY** – Raja Yoga da Brahma Kumaris

**SCID-5** – Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5

**SI** – Sistema Internacional

**SM** – Sincronização por Motifs (MS - *Motif Synchronization*, do inglês)

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**T9** – N, N-dietiltriptamina

**TC** – Transtorno da consciência

**TCLE** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TD** – Temporal Direito

**TDM** – Transtorno Depressivo Maior (MDD - *Major Depressive Disorder*, do inglês)

**TE** - Temporal Esquerdo

**TEP** – Espaço-temporal dos Potenciais Evocados (TEPs)

**TH** – Tradição Yoga do Himalaia

**TII** – Teoria da Informação Integrada da Consciência

**TSC** – Tempo de Sincronização Completa no Tempo

**UFBA** – Universidade Federal da Bahia

**vmPFC** – Córtex Ventromedial Prefrontal (Ventromedial Prefrontal Cortex, do inglês)

# Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>26</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>28</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
3.1 GERAL.....	30
3.2 ESPECÍFICOS.....	30
<b>4. HIPÓTESES</b> .....	<b>31</b>
Alterações nas Redes Funcionais Cerebrais.....	31
Alterações na Interação entre as Regiões Cerebrais .....	32
Alterações na Assinatura Cerebral e na Escala de Experiências Dissociativas .....	32
<b>5. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>34</b>
5.1 A CONSCIÊNCIA—VELHAS E NOVAS ABORDAGENS .....	35
5.2 OS ESTADOS ALTERADOS DE CONSCIÊNCIA.....	45
5.3 ESTADOS ALTERADOS DE CONSCIÊNCIA AVALIADOS NESTE ESTUDO .....	54
5.4 EACS PATOLÓGICOS.....	56
5.4.1 Esquizofrenia.....	56
5.4.2 Transtorno Depressivo Maior .....	59
5.5 EACS INDUZIDOS FARMACOLOGICAMENTE .....	62
5.5.1 N, N-Dimetiltriptamina.....	62
5.5.2 Ketamina .....	66
5.6 EACS PSICOLÓGICAMENTE ESPONTÂNEOS .....	69
5.6.1 Meditação.....	69
5.6.2 O Transe Mediúnico.....	74
5.7 A DISSOCIAÇÃO E A DISSOCIAÇÃO NÃO-PATOLÓGICA.....	85
5.8 A ASSINATURA CEREBRAL (OU PADRÃO DE ATIVIDADE CEREBRAL) ..	90
5.9 AVALIAÇÃO DINÂMICA CEREBRAL E AS REDES FUNCIONAIS .....	94
<b>6. METODOLOGIA</b> .....	<b>98</b>
6.1 PARTICIPANTES – BANCO DE DADOS .....	98
6.2 COLETA DE DADOS PRÓPRIOS USADOS NESTA TESE.....	103
6.3 PROCESSAMENTO DOS DADOS .....	108
6.3.1 Limpeza dos Dados de EEG .....	108

6.3.1.1 Eletrodo Referência.....	108
6.3.1.2 Redução da Taxa Amostral .....	109
6.3.1.3 Redução do Número de Eletrodos .....	109
6.3.1.4 Filtragem e Remoção de Artefatos .....	110
6.4 CONSTRUÇÃO DAS REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS.....	112
6.4.1 Parâmetros para Construção das Redes Funcionais Cerebrais .....	113
6.5 Índices das Redes Funcionais Cerebrais usados na Caracterização dos EACs.....	116
6.5.1 Grau Ponderado no Tempo .....	116
6.5.2 Estabilidade do Coeficiente de Aglomeração ( $CV_{AG}$ ) no Tempo .....	117
6.5.3 Estabilidade de Arestas ( $CV_A$ ) no Tempo.....	118
6.5.4 Probabilidade de Formação de Hubs (PFH) no Tempo .....	118
6.5.5 Sincronização Intra e Inter-hemisféricas (EI) no Tempo .....	119
6.5.6 Tempo de Sincronização Completa (TSC) .....	120
6.5.7 Interação entre as Regiões Cerebrais (IRC) no Tempo .....	120
6.5.8 Path Length (PL).....	121
6.5.9 Padrão de Atividade Cerebral / Assinatura Cerebral.....	121
6.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	122
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>125</b>
7.1 EACS PATOLÓGICOS.....	125
7.1.1 ARTIGO 1.....	125
Instabilidade Cerebral na Conectividade Dinâmica Funcional na Esquizofrenia .....	126
7.1.2 ARTIGO 2.....	140
Interações Cerebrais Direcionadas ao Longo do Tempo: Uma Comparação com EEG em Estado de Repouso entre Esquizofrenia e Indivíduos Saudáveis .....	140
7.1.3 ARTIGO 3.....	150
Redes Cerebrais Aleatórias, Estáveis e Ineficientes no Transtorno Depressivo Maior .....	150
7.2 EACS INDUZIDOS FARMACOLOGICAMENTE .....	168
7.2.1 ARTIGO 4.....	168
Redes Funcionais Cerebrais Otimizadas e Eficientes no Uso de N, N Dimetiltryptamina (DMT) Inalado .....	168
7.2.2 ARTIGO 5.....	193
Alterações nos Padrões das Redes Funcionais Cerebrais Sob Efeito da Ketamina em Doses Subanestésica .....	193

7.3 EACS PSICOLÓGICAMENTE ESPONTÂNEOS .....	215
7.3.1 ARTIGO 6.....	215
Caracterização Cerebral por Conectividade Dinâmica Funcional de Diferentes Tradições Meditativas .....	215
7.3.2 ARTIGO 7.....	251
Caracterização do Transe Mediúnico durante a Psicografia com Redes Funcionais Cerebrais Dinâmicas.....	251
7.4 ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS DOS EACs .....	275
8. ASSINATURA CEREBRAL.....	293
8.1 ARTIGO 8.....	293
Assinatura Cerebral através das Redes Funcionais Cerebrais em Estados Alterados de Consciência.....	293
<b>10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>303</b>
<b>ATIVIDADES E PRODUÇÕES REALIZADAS NO DECURSO DO DOUTORADO (2020 – 2023) .....</b>	<b>307</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>312</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>333</b>

# 1. INTRODUÇÃO

O estudo dos Estados Alterados de Consciência (EACs) tem despertado interesse crescente na comunidade científica e no público em geral. Estes estados, caracterizados por uma modificação significativa na percepção, na cognição, na experiência subjetiva e na fisiologia cerebral, têm sido objeto de investigações extensas e diversificadas. No entanto, um desafio persiste no centro dessas pesquisas: o que eles são e qual é a conexão entre os diferentes tipos de EACs?

As pesquisas anteriores e recentes frequentemente têm se concentrado em aspectos específicos de EACs, analisando, por exemplo, as experiências de sonhos lúcidos, estados meditativos profundos, experiências de quase morte, o transe mediúnico, ou o uso de substâncias psicodélicas. Essas investigações fragmentadas têm contribuído para o nosso conhecimento sobre cada tipo individual de EAC, mas, até o presente momento, tem sido notória a ausência de uma abordagem mais abrangente que integre um espectro maior e mais completo dos EACs, e que se dedique à investigação das conexões subjacentes entre eles, com foco nas alterações geradas na atividade cerebral.

Além disso, a emergência dos estudos sobre a assinatura cerebral traz uma nova abordagem que visa mapear e compreender os padrões únicos de atividade neural associados a diferentes estados mentais, processos cognitivos e experiências individuais, ou seja, revela características cerebrais únicas que são específicas e personalizadas para cada indivíduo. Assim, o estudo da assinatura cerebral tem um papel importante na compreensão dos EACs, especialmente em contextos em que se investiga a mediunidade e a possível interação com entidades desencarnadas, extrafísicas ou de outras dimensões. Quando um indivíduo afirma que está sendo tomado por uma entidade, surge a pergunta fundamental: essa experiência se reflete nas redes cerebrais do médium? E é capaz de alterar sua assinatura cerebral? A análise da assinatura cerebral pode oferecer insights valiosos, permitindo-nos identificar padrões da atividade neural distintos durante tais estados mediúnicos. Estudar estes fenômenos não apenas lança luz sobre os mecanismos neurobiológicos subjacentes aos EACs, mas também pode ter implicações terapêuticas e psicoterapêuticas importantes, explorando seu potencial para o tratamento de condições como a depressão e o transtorno de estresse pós-traumático, por exemplo.

Neste contexto, esta tese propõe uma nova abordagem aplicando a análise das redes funcionais cerebrais (RFCs) obtidas com o método sincronização por *motifs* (SM) e analisadas de forma dinâmica com os grafos variantes no tempo (GVT), métodos não aplicados anteriormente para a

investigação dos EACs e da assinatura cerebral. Nosso objetivo foi investigar e caracterizar a atividade cerebral dos diversos tipos de EACs, para encontrar as possíveis relações, os padrões e os elementos comuns que têm sido explorados de maneira isolada e que não foram identificados até o presente momento em uma abordagem integral e dinâmica. Para isso, utilizamos a abordagem de análises de componentes principais para observar como os grupos estão dispostos no espaço de componentes principais, quais índices os diferenciam ou igualam. Além disso, investigamos as possíveis alterações nos padrões da assinatura cerebral de médiuns psicógrafos durante o transe mediúnico em comparação com um grupo controle durante a escrita criativa. Entendemos que uma análise conexionista, com redes cerebrais dinâmicas, é a melhor ferramenta para encontrar e compreender a conexão entre os vários tipos desses estados de consciência, avaliando o fenômeno a nível da atividade cerebral, global e local.

Esta tese está dividida em *Introdução, Justificativa, Objetivos e Hipóteses*, além do *Referencial Teórico*, que alberga todo embasamento teórico do tema principal estudado. Na *Metodologia*, está a descrição da abordagem principal da construção das redes cerebrais e os índices usados para a caracterização dos EACs e da assinatura cerebral. Nos *Resultados*, estão apresentados os achados obtidos para a caracterização de cada tipo de EAC estudados, separados em artigos. Estes resultados estão agrupados em três categorias principais: **EACs Patológicos** (Esquizofrenia e Depressão), **EACs Induzidos Farmacologicamente** (DMT e KTM) e os **EACs Psicologicamente Espontâneos** (Meditação e Mediunidade). Ainda em *Resultados*, está a abordagem para a *Assinatura Cerebral*, aplicada ao transe mediúnico durante a psicografia. A tese finaliza com as *Considerações Finais*, as *Colaborações e Produções* obtidas no período do doutorado e os *Trabalhos Futuros*.

Para finalizar, esperamos que esta tese possa lançar luz sobre um fenômeno complexo e intrigante que tem fascinado a humanidade e a ciência ao longo da história, que são os EACs e, ao mesmo tempo, abrir novas perspectivas para a compreensão da mente humana, da natureza da consciência através da caracterização desses estados alterados com as RFCs.

## 2. JUSTIFICATIVA

Os EACs foram relatados por diversas culturas existentes na humanidade e são fenômenos de relevância social, sobretudo em relação às religiões<sup>1</sup>. As experiências de EACs se encaixam tanto em quadros patológicos como a esquizofrenia, a depressão, a epilepsia, o transtorno bipolar, dentre outros, conhecidos como “transtornos da consciência” segundo o Descritores em Ciências da Saúde (DeSC) (MeSH, *Medical Subject Headings*, do inglês), quanto os não patológicos, que podem ocorrer de forma induzida, através do uso de alguma substância psicoativa como ayahuasca, ketamina, DMT, ou espontânea, como ocorre durante a meditação e no transe mediúnicos.

A principal ênfase deste estudo é a investigação da atividade cerebral de pessoas em EACs tanto patológicos quanto não-patológicos, para compreender e explicar as características através das RFCs que podem estar associadas entre si e as que não, já que os EACs exibem aspectos em comum e nesses estados, a consciência está supostamente alterada, ou dissociada como acontece no transe mediúnicos<sup>2</sup>. Muitos dos EACs considerados não-patológicos apresentam cunho religioso e são chamados de experiências “místicas, espirituais e ‘paranormais’”. Estas, têm sido negligenciadas pela pesquisa e pela prática psiquiátrica<sup>1</sup>. Estes estudos, que associam as experiências místicas e os transtornos da consciência, ainda se encontram em fase inicial<sup>3</sup>. Algumas publicações apontam que se trata de uma nova linha de pesquisa na área das neurociências e, inclusive, convocam os neurocientistas a explorarem esse tipo de fenômeno e apresentarem sugestões e orientações metodológicas.<sup>1-4</sup>

Levando em consideração a complexidade dos fenômenos dos EACs, uma das maiores lacunas nas pesquisas deste campo é a falta de uma caracterização abrangente que englobe todos os diferentes tipos de EACs, através de uma abordagem dinâmica com RFCs, que é algo relativamente emergente em neurociência. Esta lacuna limita nossa compreensão completa, tanto macro quanto micro desses fenômenos. Através de um enfoque integrativo e holístico, é possível identificar padrões e semelhanças entre eles, construindo pontes e relações, o que uma abordagem fragmentada não permite. Desta forma, uma caracterização cerebral destes estados aplicando RFCs dinâmicas fornecerá uma base sólida para a compreensão do fenômeno, auxiliando também os profissionais de saúde mental a realizarem diagnósticos mais precisos e a seleção de abordagens terapêuticas adequadas, quando necessárias. Além disso, ao enriquecer nosso conhecimento sobre as diversas facetas dos EACs, será possível fornecer apoio e orientação mais adequados para indivíduos que experimentam esses estados, bem como promover avanços na pesquisa científica e na compreensão geral da consciência humana.

Dentre os diversos tipos de EAC, o transe mediúnico se destaca por apresentar uma conotação particular, envolvendo os relatos da interação entre uma “consciência não física - a mente de um falecido” e o médium. Ao analisarmos essa premissa com uma abordagem da assinatura cerebral, podemos investigar o processo de dissociação não patológica, comparando como a assinatura cerebral se altera nesse contexto em relação a outros tipos de EACs. As pesquisas de Campisi & Rocca<sup>5</sup>, Finn et al.<sup>6</sup>, Wang et al.<sup>7</sup>, Cai et al.<sup>8</sup>, dentre outros, trouxeram uma nova abordagem para as neurociências, indicando a existência de uma assinatura no funcionamento cerebral, observada tanto através da ressonância magnética funcional (fMRI), quanto por eletroencefalografia (EEG). Essa assinatura representa a identidade cerebral do indivíduo e não depende da tarefa executada. Aplicar esta abordagem aos estudos de EACs com características patológicas e não-patológicas, trará à comunidade científica informações sobre o funcionamento do cérebro durante uma suposta dissociação, o que pode ser um passo importante para a compreensão do problema mente-cérebro.

## 3. OBJETIVOS

### 3.1 GERAL

Caracterizar a atividade cerebral de pessoas em diferentes tipos de EACs (patológico, induzido farmacologicamente e psicologicamente espontâneo), avaliando as características convergentes desses estados, e investigando as possíveis alterações na assinatura cerebral no transe mediúnico durante a psicografia.

### 3.2 ESPECÍFICOS

1. Caracterizar as RFCs de indivíduos em diferentes tipos de EACs comparando a seus respectivos grupos (ou condição) controle:

Patológico: **Esquizofrenia e Transtorno Depressivo Maior**

Induzido farmacologicamente: **N, N-Dimetiltriptamina (DMT) e Ketamina (KTM)**

Psicologicamente espontâneo: **Meditação e Psicografia (Transe Mediúnico)**

2. Comparar os padrões das RFCs dos diferentes tipos de EACs através da análise de componentes principais;

3. Comparar a interação entre as regiões cerebrais de indivíduos em EACs com seus respectivos grupos (ou condição) controle;

4. Descrever os resultados da escala de experiência dissociativa dos médiuns e controles;

5. Analisar se há alteração na assinatura cerebral das RFCs de médiuns durante a psicografia comparado ao momento da escrita em vigília;

6. Avaliar se há alteração da assinatura cerebral no grupo controle durante a escrita criativa comparado a escrita em vigília.

## 4. HIPÓTESES

### Alterações nas Redes Funcionais Cerebrais

**Hipótese 1: Existem padrões comuns nas Redes Funcionais Cerebrais dinâmicas nos diferentes tipos de EACs (patológico, induzido e espontâneo).**

**1.1** As RFCs devem apresentar características semelhantes entre os diferentes tipos de EACs, em comparação ao grupo controle (pessoas que não estão em EACs). Segundo Tart<sup>9</sup>, os EACs levam o indivíduo a um estado cognitivo diferente do estado habitual, com alteração no pensamento e comprometimento da realidade em vários graus, modificação dos processos mentais e mudanças nas características formais do pensamento. Além disso, Ludwig<sup>10</sup> indicaram que embora as manifestações externas e as experiências subjetivas associadas às várias alterações na consciência possam diferir, há uma série de características básicas que a maioria desses estados tem em comum<sup>10</sup>.

**1.2** Dado que pesquisas científicas têm demonstrado alterações fisiológicas cerebrais em diferentes tipos de EACs como especificado em seguida, utilizando abordagens e metodologias distintas, é plausível inferir que existem semelhanças nessas alterações fisiológicas, com mecanismos neurobiológicos semelhantes que resultam em modificações observáveis, como:

- **Frequências cerebrais medidas com EEG:** na meditação,<sup>11-13</sup> no transe mediúnico,<sup>14,15</sup> na esquizofrenia,<sup>16, 17</sup> na depressão,<sup>18</sup> no uso de Ayahuasca,<sup>19, 20</sup> DMT,<sup>21, 22</sup> e substâncias que induzem a anestesia.<sup>23, 24</sup>
- **Alterações cerebrais anatômicas e funcionais:** na meditação,<sup>25</sup> no transe mediúnico,<sup>2, 26, 27</sup> na esquizofrenia,<sup>28, 29</sup> na depressão<sup>30</sup> e no uso da ayahuasca.<sup>31</sup>

**1.3** Se existem alterações neurofisiológicas e comportamentais nos diferentes tipos de EACs, é razoável supor que essas modificações estejam associadas a alterações na estrutura das RFCs, e que haja semelhanças nas características das redes cerebrais quando avaliadas através dos mesmos parâmetros metodológicos. Nesse sentido, a avaliação dinâmica das RFCs poderá revelar micro padrões nos EACs que não foram observados em abordagens estáticas nos estudos anteriores separadamente. Por exemplo, na meditação, Brewer et al.<sup>32</sup> notaram desativação dos principais nós da rede de modo padrão (RMP) (*default mode network* (DMN), do inglês), Garrison et al.<sup>33</sup> demonstraram redução da

atividade na RMP, enquanto Jao et al.<sup>34</sup> observaram uma extensa reorganização de hubs. Na esquizofrenia, Liu et al.<sup>35</sup> encontraram aumento na eficiência global e no caminho mínimo da rede, enquanto Naim-Feil et al.<sup>36</sup> relataram diminuição da aglomeração. Em estudos com anestésico, Craig et al.<sup>37</sup> observaram aumento da correlação durante a sedação e Blain-Moraes et al.<sup>38</sup> encontraram redução da conectividade cerebral. Alterações nas redes cerebrais também foram relatadas para a depressão, com maior conectividade e coeficiente de aglomeração<sup>39</sup> e durante a perda de consciência, tanto patológica quanto por sedação com reorganização nos padrões de hubs da rede cerebral.<sup>40,41</sup>

## Alterações na Interação entre as Regiões Cerebrais

**Hipótese 2: Há diferenças na interação entre as regiões cerebrais nos diferentes tipos de EACs (patológico, induzido e espontâneo) em comparação aos seus respectivos grupos controles.**

**2.1** Estudos encontraram quebra / interrupção na conectividade entre regiões cerebrais durante EACs, tanto funcional quanto anatômicas, como observado na esquizofrenia,<sup>42-44</sup> no coma farmacológico e patológico,<sup>45</sup> na anestesia<sup>37</sup> e na depressão.<sup>46</sup> Desta forma, a interação entre as regiões cerebrais nos diferentes EACs deve apresentar alterações quando comparada ao grupo controle. Para esta avaliação, um índice novo foi criado para avaliar a importância das interações entre as regiões cerebrais, o Índice da Interação entre as Regiões Cerebrais.

**Hipótese 3: As alterações na interação cerebral nos diferentes EACs exibem padrões comuns.**

**3.1** Uma vez que existem diferenças entre os padrões de interação cerebral nos EACs comparados aos controles,<sup>37,42-46</sup> pode haver similaridades (tanto na diminuição quanto no aumento) na interação entre determinadas regiões, para os diferentes tipos de EACs.

## Alterações na Assinatura Cerebral e na Escala de Experiências Dissociativas

**Hipótese 4: O grupo de médiuns deve apresentar scores da escala dissociativa que indiquem experiências de dissociação.**

**4.1** Considerando que médiuns apresentam características de dissociação,<sup>47</sup> é provável que os scores da escala dissociativa dos médiuns apontem para uma dissociação (não patológica) diferente do grupo controle.

### **Hipótese 5: O transe mediúnico durante a psicografia altera a assinatura cerebral.**

**5.1 Transe mediúnico / Psicografia:** As experiências do transe mediúnico podem ser confundidas com transtornos psicóticos e dissociativos patológicos.<sup>47</sup> O transtorno dissociativo é caracterizado pela presença de dois ou mais estados distintos de personalidade ou uma experiência de possessão: “intrusão do funcionamento consciente, como uma possessão que se manifesta através de comportamentos que surgem como se um espírito, um ser sobrenatural ou uma entidade externa assumisse o controle”.<sup>48</sup> Segundo Almeida e Neto,<sup>1</sup> as experiências dissociativas frequentemente acontecem em contextos religiosos, o que sugere, segundo Júnior e Moreira-Almeida<sup>47</sup>, uma experiência espiritual não-patológica. Além disso, Delorme et al.<sup>14</sup> encontraram alterações cerebrais durante o transe mediúnico e concluíram que esse estado é diferente do pensamento ou da imaginação. Levando em consideração a experiência dissociativa durante o transe, e os relatos de que uma "entidade" assume o controle do médium, é provável que ocorra uma modificação na atividade cerebral, resultando em um novo padrão das RFCs que altera a assinatura cerebral do médium.

## 5. REFERENCIAL TEÓRICO

Este referencial teórico inicia explorando o tema da *Consciência* e dos *Estados Alterados de Consciência*. No âmbito do estudo da consciência, focamos nas contribuições significativas dos principais pesquisadores que desempenharam papéis fundamentais no avanço do conhecimento nessa área. Serão apresentadas as principais teorias e ideias propostas por esses estudiosos, oferecendo uma visão abrangente das perspectivas que moldaram nossa compreensão da consciência. Além disso, quanto aos estados alterados de consciência (EAC), nos concentramos nos principais nomes que contribuíram para o avanço da pesquisa neste campo, juntamente com a evolução de suas teorias, descobertas e pesquisas, destacando sua complexidade e o papel que esses fenômenos desempenham em nossa experiência de “mundo”. Em seguida, focamos em uma variedade de EACs que foram objeto de investigação nesta tese, divididos em *Patológicos*: Esquizofrenia e o Transtorno Depressivo Maior; *Induzidos Farmacologicamente*: DMT e KTM, e *Psicologicamente Espontâneos*: Meditação e Transe Mediúnico, com um foco especial na psicografia.

Prosseguindo nossa investigação, abordamos o fenômeno da *Dissociação*, frequentemente associado aos EACs. A dissociação é caracterizada pela desconexão transitória entre distintos aspectos da experiência individual. Em seguida, exploramos a *Assinatura Cerebral*, um campo em expansão da neurociência que tem por objetivo a identificação de padrões distintos da atividade cerebral, relacionados a variados estados mentais e fenômenos psicológicos, específicos de cada indivíduo.

Para concluir, exploramos o estudo do cérebro e sua fisiologia através da *Avaliação Dinâmica Cerebral e das Redes Funcionais*. Indicamos que o estudo da dinâmica cerebral se concentra nas características dinâmicas do nosso cérebro, das flutuações e das mudanças ao longo do tempo. Adicionalmente, avaliamos a *Assinatura Cerebral* durante a psicografia através da *Distância entre Matrizes Ponderadas*. Esse enfoque nos permitiu avaliar as possíveis alterações na assinatura cerebral em um EAC. As abordagens empregadas nessa tese nos permitiram acessar mais detalhadamente os processos cerebrais nos estados estudados, enriquecendo nossa compreensão dos fenômenos dos EACs.

## 5.1 A CONSCIÊNCIA—VELHAS E NOVAS ABORDAGENS

O que é a *consciência*? Existem mecanismos fisiológicos envolvidos no surgimento da *consciência*? Será que “ela” emerge do funcionamento sincrônico dos substratos neurais ou não necessita do cérebro para existir?

Desde tempos remotos, compreender a *consciência*, o *self*, a *psyché* (alma), a *mente*, a razão, já era preocupação de grandes filósofos, médicos, psicólogos e neurocientistas. Qual era a visão deles sobre a *consciência*?

Dentre os grandes nomes deste campo de estudo, começo aqui a trajetória com o filósofo, físico e matemático René Descartes (1596 – 1650) e a tão conhecida frase “*Cogito, ergo sum*” (“penso, logo existo”), cunhada no *Discurso do Método* (1637) (*A Discourse on the Method*, do inglês). Esta frase surge das suas conclusões sobre o simples fato de estar pensando e ser capaz de questionar. A partir da dúvida, ele não podia negar sua própria existência como um ser pensante. O ato de “pensar” e deduzir sua própria existência está atrelada a uma intuição da mente; mesmo que as percepções e os pensamentos sejam ilusões, a existência de um eu pensante não é. Para Descartes, havia uma “substância pensante” chamada de *res cogitans* (a mente) que não possui existência ou localidade material e esta é introduzida no mundo material como o *res extensa*, ou seja, a “substância estendida”.<sup>51</sup> O local de interação do *res cogitans* e o *res extensa* ocorria na glândula pineal.<sup>51,52</sup>

O filósofo John Locke (1632 – 1704), em seu livro *Ensaio acerca do Conhecimento Humano* (1689/90) (*An Essay Concerning Human Understanding*, do inglês), investigou a natureza do conhecimento e como a mente estava atrelada neste processo. Para ele, a mente era inicialmente uma folha em branco, preenchida com ideias através da experiência sensorial. Ele afirmava que todas as nossas ideias eram adquiridas através da observação, da reflexão e da experiência do mundo. Desta forma, não nascíamos com conhecimento inato ou ideias inatas, mas as experiências vividas eram registradas pela mente e construíam o conhecimento. A observação, a percepção e a reflexão que nós imprimimos sobre as experiências, tanto externas quanto internas (provenientes da mente), possibilitam o entendimento do pensamento.<sup>53</sup> Através das experiências vividas, a mente se familiariza com as ideias individuais e as guarda na memória, nomeando-as e se enriquecendo com ideias e linguagem.<sup>53</sup> Locke argumentava que a mente tinha uma recepção passiva às ideias, mas era capaz de combinar ideias simples formando ideias complexas. A mente era capaz de “colocar as ideias uma ao lado da outra” apenas para observá-las, criar relações entre elas ou de separá-las uma das outras.<sup>53</sup> A criação das ideias acontecia pela sensação (através das experiências sensoriais) e da reflexão (através da experiência interna da mente).<sup>53</sup> Em suma, para Locke, a mente humana é

moldada e formada pela experiência e é através das experiências que adquirimos nossas ideias e o conhecimento.

Uma outra abordagem para a consciência foi formulada pelo filósofo Immanuel Kant (1724 – 1804), em seu livro *Crítica da Razão Pura* (1781) (*Critique of Pure Reason*, do inglês). Ele introduz e explica vários tipos de consciência que são atribuídas ao ser humano e todas elas estão relacionadas entre si. Para ele, as experiências que advêm das influências externas são capazes de afetar nossa sensibilidade e propiciam os processos cognitivos que geram a intuição empírica; esta por sua vez, produz nossa capacidade de relacionar as experiências e criar representações. As diferentes consciências empíricas são combinadas em uma autoconsciência, que se torna o princípio absoluto do nosso pensamento. Assim, a consciência empírica é relacionada com a consciência transcendental, que está além das nossas experiências particulares.<sup>54</sup> É justamente a consciência, para Kant, que transforma as representações em pensamentos.<sup>54</sup> Em suma, para Kant, a consciência é a faculdade que permite ao ser humano ter experiências subjetivas, refletir, buscar o conhecimento, acessar à nossa própria mente e o mundo ao redor, sendo fundamental para nossa compreensão e relação com a realidade.

Já o filósofo e psicólogo William James (1842-1910), investigou diversos aspectos da consciência, examinando no seu livro *Os Princípios da Psicologia* (1890) (*The Principles of Psychology*, do inglês), por exemplo, seu papel na percepção, atenção, memória, no raciocínio, na introspecção, a autoconsciência e também, os aspectos relacionados à alteração da consciência. Para James, o cérebro é a condição imediata das operações mentais, pois ele está diretamente envolvido nas experiências.<sup>55</sup> James observou que, se o cérebro for danificado, a consciência é abolida ou alterada; sob efeito de drogas, apresentará alterações fisiológicas e comportamentais com alteração da sanidade. Desta forma, para ele, o cérebro é a única condição corporal imediata das operações.<sup>55</sup> Para James, a consciência é o resultado de objetos e suas relações; um dos aspectos de extrema importância da consciência é a atenção, pois as experiências só ocorrem quando nós prestamos atenção a determinados “objetos”. Este foco atencional é o que dá forma à mente, caso contrário, qualquer experiência seria um caos, porque, sem ela, não seria possível haver consciência.<sup>55</sup> Cada pessoa é dotada de uma consciência pessoal e todo pensamento tende a fazer parte desta consciência, que está sempre mudando em fluxo contínuo; a observação introspectiva nos permite olhar para dentro da nossa própria mente e nos dar conta do que há nela, ou seja, em nossos pensamentos (James usou a palavra pensamentos como sinônimo de estados mentais, estado de consciência, modificação consciente).<sup>55</sup> Com isso, James foi pioneiro em descrever a consciência como um fluxo contínuo e em constante mudança, em contraste com uma visão mais estática e fragmentada, cunhando o termo

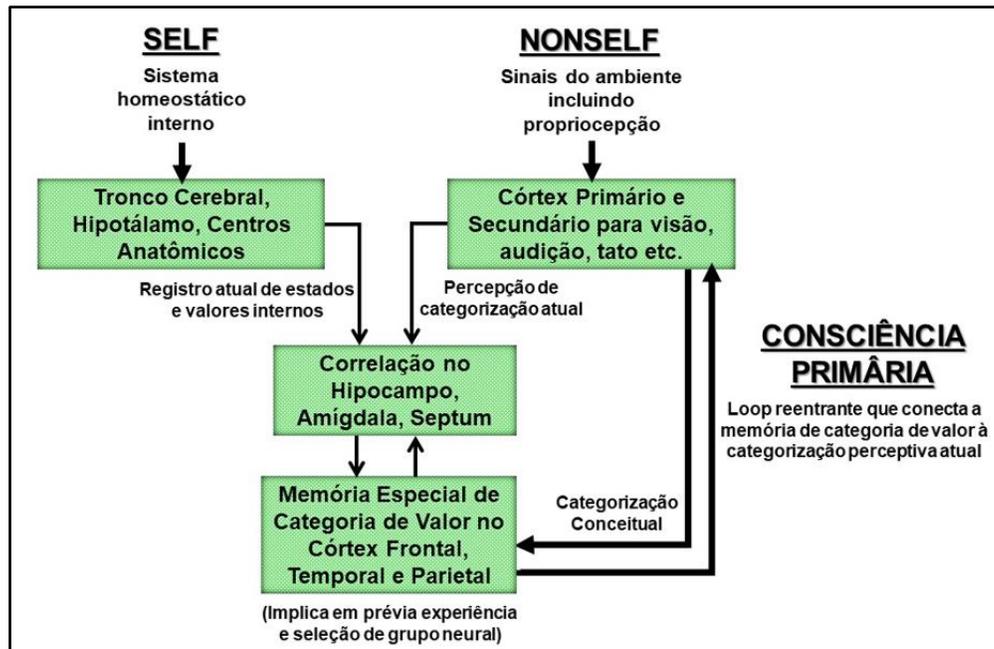
“fluxo da consciência” (*Stream of consciousness*, do inglês), para descrever a experiência subjetiva da consciência como um fluxo contínuo de pensamentos, sentimentos e percepções.<sup>55</sup>

O neurologista e psiquiatra Sigmund Freud (1856 – 1929), afirmou em seu livro *O Ego e o Eu* (1923) (*The Ego and the Id*, do inglês), que a divisão da “vida mental” (*mental life*, do inglês) em consciente e inconsciente era importante para a compreensão dos processos mentais patológicos, já que, para a psicanálise, a consciência era uma propriedade da vida mental.<sup>56</sup> O “estado de consciência” é transitório, segundo Freud, como uma ideia da qual estamos conscientes em um dado momento e não mais no instante seguinte, embora esta seja capaz de voltar à consciência. Este processo revela uma consciência em forma “latente” que Freud chamou de *inconsciência* capaz de consciência.<sup>56</sup> Para ele, existem duas formas de inconsciência, uma pré-consciência que é latente, mas capaz de ter consciência e está mais próxima da consciência (um estado em que as ideias já existiam antes de chegarem à consciência), e uma forma reprimida que seria o protótipo do que é inconsciente, mas sem capacidade de consciência.<sup>56</sup> A consciência compreende todos os pensamentos, sentimentos, as percepções e as memórias dos quais estamos diretamente cientes em um determinado momento. Os conteúdos da mente que estão fora de alcance da consciência imediata compõem o inconsciente, que influencia o comportamento e as experiências conscientes, ainda que não haja consciência direta desses processos. No livro *O Inconsciente* (*The Unconscious*, do inglês), Freud indica que o conteúdo inconsciente se torna consciente durante o sonho e nas neuroses, embora resista à neurose, mas não à psicose; é como se houvesse uma constante luta entre o consciente e o inconsciente.<sup>57</sup>

Inicialmente conhecido como discípulo de Freud até ocorrerem divergências de perspectivas nos estudos do inconsciente e em outros aspectos, Carl Gustav Jung (1875 – 1961) no seu livro *A Natureza da Psiquê* (1947) (*On the Nature of the Psyche*, do inglês), elucida que a totalidade da consciência é a união bem-sucedida de ego e do *self*, ambos mantendo suas qualidades intrínsecas.<sup>58</sup> O *self* é o próprio *eu*, os outros *eus* e o ego. A individualização nada mais é do que egocentrismo e autoerotismo.<sup>58</sup> Jung passou a compreender o inconsciente de forma diferente de Freud, indicando que era mais amplo e complexo e continha não apenas os desejos sexuais, como também diversos símbolos e arquétipos; a psiquê era parte do inconsciente. No seu livro *A Estrutura e Dinâmica da Psiquê* (1975) (*The Structure and Dynamics of the Psyche*, do inglês), Jung diz que a consciência flui para nós a partir das percepções sensoriais “de fora”, através dos nossos sentidos e assim temos consciência do mundo. Estas percepções são capazes de nos dizer que “algo é”, mas não dizem “o que é”; quanto mais inconsciente for o homem, mais ele será conformado com os comportamentos psíquicos, contudo, quanto mais consciente da sua individualidade, mais intensa será sua diferença em relação aos outros sujeitos e menos ele corresponderá às expectativas comuns.<sup>59</sup>

No livro *Ar Brilhante, Fogo Brilhante – Sobre a Matéria da Mente* (1992) (*Bright Air, Brilliant Fire – On the Matter of the Mind*, do inglês), o médico, biólogo e físico-químico Gerald Maurice Edelman (1929 – 2014) trouxe, como uma das principais ideias da consciência, que ela é o resultado da interação dinâmica funcional entre grupos neuronais, chamado de “mapas corticais”. A consciência na verdade, emerge da atividade cerebral e origina os processos mentais.<sup>52</sup> Edelman acreditava que o mental surgiu a partir do desenvolvimento do sistema nervoso,<sup>52</sup> e cada um de nós tem uma “alma” individual que está baseada na linguagem.<sup>52</sup> Para ele, a consciência tem intencionalidade, está ligada à vontade e pode ser dividida em dois tipos: a consciência primária e a consciência de ordem superior. A consciência primária é o estado de estar mentalmente “consciente” das coisas do mundo, é formada de imagens mentais, não tem conceito de si mesmo, nem de passado nem de futuro, mas está ligada a um tempo presente mensurável; é uma “recordação presente”.<sup>52</sup> O aparecimento de um circuito reentrante especial, formando um novo componente neuroanatômico durante a evolução, permitiu a entrada de sinalização contínua de “memória de categoria de valor” e contribuiu de forma duradoura para essa memória. A interação entre um tipo especial de memória e a categorização perceptiva deu origem à consciência primária.<sup>52</sup> A Figura 01 representa vários pontos da consciência primária, começando pelo *self* e *nonself*, que são os “componentes internos” e “não internos”, respectivamente. Este *self*, surge a partir das interações entre os sistemas límbico e cortical, diferente dos sistemas do mundo exterior, que são estritamente corticais.<sup>52</sup> Um animal com consciência primária, por exemplo, não tem memória de longo prazo nem pode ter ciência dessa memória, ou planejar um futuro para si mesmo com base nessa memória.<sup>52</sup>

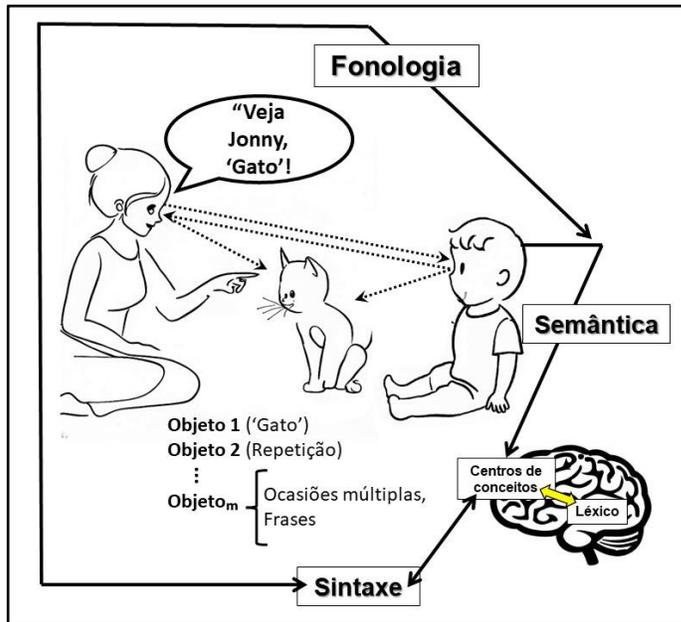
**Figura 01:** Representação do modelo de consciência primária. Inputs dos sistemas dos componentes internos e sinais categorizados do mundo exterior (não internos) são relacionados e chegam à memória em áreas conceituais. Essa memória (capaz de categorização conceitual) liga-se através dos caminhos reentrantes à categorização perceptiva atual dos sinais do ambiente (setas espessas) e dá origem à consciência primária. Quando os inputs chegam através da visão, audição etc., forma-se uma “cena” na consciência primária com objetos e eventos, que podem não estar causalmente relacionados



Fonte: Adaptado de Edelman<sup>52</sup> (Fig. 11-1, p. 120, do livro *Bright Air, Brilliant Fire – On the Matter of the Mind*).

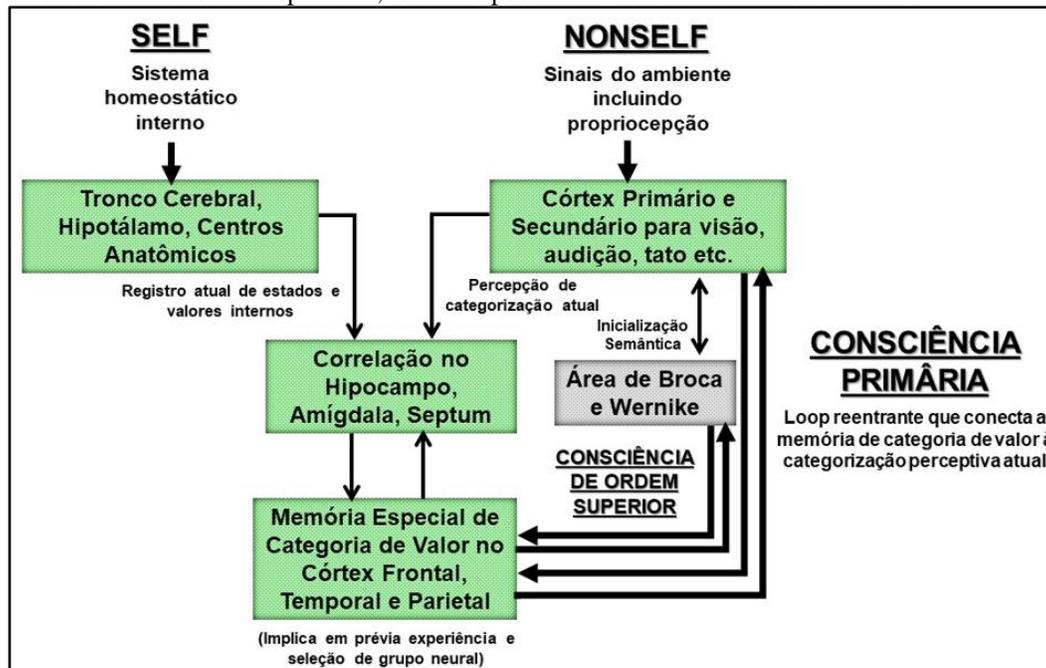
Já a consciência de ordem superior, o estado de “estarmos conscientes de que estamos conscientes”, precisa da consciência primária para vincular uma imagem mental à próxima imagem.<sup>52</sup> Esta consciência cria uma identidade com base social, é capaz de fazer associações considerando passado e futuro e está associada à linguagem. Para Edelman, antes do desenvolvimento da linguagem, o cérebro progrediu com estruturas indispensáveis para a produção de conceitos e, então, desenvolveu capacidades fonológicas, regiões cerebrais específicas para produção, ordenação, memorização dos sons da fala e sua compreensão, o que possibilitou o surgimento da consciência de ordem superior. Posteriormente, desenvolveram-se as áreas de Broca e Wernicke, base da verdadeira sintaxe, possibilitando o advento da ordenação sensório-motora e, a partir das sentenças primitivas, propiciou o início da semântica.<sup>52</sup> Na Figura 02 e 03, podemos ver a interação entre indivíduos da mesma espécie que proporciona o desenvolvimento da consciência de ordem superior. Edelman representou as capacidades fonológicas que são vinculadas ao aprendizado de conceitos e gestos, chegando à formação da semântica e o acúmulo de um léxico: palavras e frases com significado. Daí,

surge a sintaxe, conectando o aprendizado conceitual preexistente ao aprendizado lexical. A consciência de ordem superior está conectada com os eventos de consciência primária, e proporciona a elaboração do conceitual de “si mesmo”. A memória de longo prazo das relações simbólicas cria uma conexão do passado e do futuro, tornando possível a formação da “consciência da consciência”.



**Figura 02:** Início da base semântica, apresentando como afeição, recompensa e aprendizado sob condições de categorização levam ao desenvolvimento da fala. Os meios para relacionar objetos categorizados à semântica é a fonologia. À medida que as conexões reentrantes são feitas com os centros de conceitos, ocorre a formação da base semântica. Como houve a construção de um léxico e a formação de sentença, a categorização de seus arranjos leva à sintaxe. Fonte: Imagem criada em parte através de inteligência artificial (Chat GPT) e adaptada a partir de Edelman<sup>52</sup> (Fig. 12 – 3, p. 129, do livro *Bright Air, Brilliant Fire – On the Matter of the Mind*).

**Figura 03:** Representação do modelo da consciência de ordem superior. A aquisição de um novo tipo de memória por meio da inicialização semântica (figura 02) leva a uma conexão do passado, do futuro e do conceito do self à consciência primária, tornando possível a “consciência da consciência”.



Fonte: Adaptado de Edelman<sup>52</sup> (Fig. 12 – 4, p. 132, do livro *Bright Air, Brilliant Fire – On the Matter of the Mind*).

Adentrando o mundo do filósofo analítico e professor, John Rogers Searle (1932), no livro *A redescoberta da Mente* (1992) (*The Rediscovery of the Mind*, do inglês), ele aborda que a consciência é muitas vezes confundida com “com-ciência”, “autoconsciência” e “cognição”. Consciência para ele é como um interruptor “liga/desliga”, aquele estado que se experimenta após acordar de um sono (sem sonho) e que permanece enquanto estamos acordados. Porém, esta consciência desaparece quando estamos dormindo, ou sob efeito de anestesia geral ou até mesmo quando “morremos”.<sup>60,61</sup> É possível experimentar consciência durante o sonho, mas não com a mesma intensidade, assim como ela pode variar quando estamos acordados, como ocorre nos processos de sonolência, alteração de humor (enfado, falta de atenção) e, no uso de substâncias que induzem a estados de consciência alterados.<sup>60</sup> A consciência, para ele, alberga um aspecto de subjetividade individual e não só seres humanos são dotados de consciência com subjetividade, mas também cães, gatos, macacos e crianças.<sup>60</sup> Um outro ponto importante tratado por Searle é o problema “mente-cérebro” (*mind-body*, do inglês), que é a tentativa de explicar como o cérebro e as suas propriedades físicas e bioquímicas podem originar a experiência da consciência e da mente. Searle acreditava que a consciência era um fenômeno biológico natural proveniente da interação entre os sistemas neurais, ou seja, era uma propriedade emergente originada a partir dos fenômenos neurobiológicos cerebrais.<sup>60</sup>

O filósofo e matemático David John Chalmers (1966) reconhece que a consciência é um grande mistério e, seguramente, o maior obstáculo da ciência é chegar à sua compreensão. Apesar dos estudos da mente terem avançado muito, Chalmers acredita que é possível avançar ainda mais no problema da consciência sem negar sua existência ou reduzi-la a algo que não é. No seu livro *A mente Consciente – Em Busca de uma Teoria Fundamental* (1996) (*The Conscious Mind, In Search of a Fundamental Theory*, do inglês), diz que a palavra “consciência” é um termo usado de forma muito variável, porque pode se referir tanto à vigília, à concentração da atenção, à capacidade cognitiva (introspecção, ciência dos estados mentais), quanto ser referência de “ser consciente de algo” (referindo-se a saber sobre algo).<sup>62</sup> Existe uma variedade de experiências que são conscientes, como visuais, auditivas, táteis, olfativas, gustativas, sensações corporais, mas também experiências de imagens mentais, pensamento consciente, emoções, sentido de “si mesmo” (self), dentre outras.<sup>62</sup> Para Chalmers, toda propriedade mental pode ser fenomênica ou psicológica, ou uma combinação entre elas. Por exemplo, quando sentimos dor, o termo “dor” é empregado para nomear uma qualidade fenomenológica “desagradável”, mas também carrega uma noção psicológica: a ideia de que há algum dano no organismo que desencadeia determinadas reações.<sup>62</sup> A consciência psicológica está relacionada à vigília, à introspecção, à capacidade de informar o conteúdo dos nossos estados mentais, à capacidade de pensar sobre nós mesmos (autoconsciência), à atenção, ao controle voluntário e ao conhecimento. Estes são conhecidos como “núcleos psicológicos”, e estão associados aos estados

fenomênicos da mente.<sup>62</sup> Um ponto importante da abordagem de Chalmers sobre a consciência é o problema mente-corpo (ou mente-cérebro). Ele advoga contra a visão materialista e defende a visão dualista naturalista.<sup>62</sup> Segundo a visão dualista naturalista, para explicar a consciência, seria necessário a criação de outras características e leis fundamentais. Diferente da visão dicotômica do dualismo tradicional, Chalmers busca uma abordagem em que não haja a necessidade da separação da consciência da parte física, mas que possa ser integrada como um aspecto fundamental da natureza, como, por exemplo, a matéria e a energia.

É certo que cada pessoa tem sua singularidade e há duas alternativas para sua existência segundo Eccles:<sup>63</sup> o cérebro ou a *psique*. Enquanto os pesquisadores da consciência com uma abordagem materialista ficam com a primeira alternativa, os dualistas-interacionistas, com a segunda. O pensamento dos materialistas é que as experiências subjetivas derivam do cérebro e a existência dos outros “eus” acontece pela comunicação intersubjetiva. Contudo, segundo Eccles, se a singularidade estivesse atrelada apenas ao cérebro teria origens genéticas, e este argumento impossibilita a explicação da singularidade de gêmeos idênticos.<sup>63</sup> Os materialistas alegam que o fator determinante são as experiências acumuladas de um *self* ao longo da vida, mas Eccles argumenta que mesmo com as memórias e experiências de vida, ele permaneceria sendo o mesmo, o que torna este argumento falho. Desta forma, Eccles atribui à *psique*, à alma ou a uma criação espiritual sobrenatural a existência da singularidade, que surge a partir da “criação divina” de uma individualidade única, como se cada um de nós fosse um programador que nasce com nosso computador em seu estado embrionário e se desenvolve ao longo da vida.<sup>63</sup> Eccles acreditava que eventos mentais (não materiais) interagem efetivamente com os eventos neurais.<sup>64</sup> Isso ocorreria através de etapas que envolvem a fisiologia das unidades sinápticas e a ultraestrutura das sinapses que revelam operações probabilísticas durante a liberação das vesículas sinápticas e a compreensão de como um evento mental não material (como uma intenção, por exemplo) poderia influenciar nas operações sutis das sinapses, que é material.<sup>64</sup>

Parece que a consciência está relacionada à memória de curto prazo e ao funcionamento de conjuntos neurais que são ativados através da atenção visual. Crick & Koch<sup>65</sup> propuseram que o processo envolvia os mecanismos atencionais que, quando ativados, recrutavam conjuntos relevantes de neurônios; estes disparam em semissincronia na frequência gama, de 40 a 70 Hz.<sup>65</sup> Na época estes resultados levaram à conclusão de que a consciência (visual) requereria a sincronização de grupamentos neurais que oscilavam na frequência gama. Um estudo recente de Voss et al.<sup>66</sup> relatou a presença da frequência gama na consciência autorreflexiva durante os sonhos, e como outras frequências não apresentaram diferenças, eles concluíram que a consciência de ordem superior está

relacionada à frequência gama na faixa entre 25 e 40 Hz. Entretanto, uma revisão posterior realizada por Koch e colaboradores<sup>67</sup> trouxe uma série de estudos e argumentos mostrando que a frequência gama está presente em vários estados não conscientes, como no sono NREM (*non rapid eye movement*, do inglês), na anestesia, em convulsões e que, essa banda de frequência também não é necessária durante a visão,<sup>67</sup> descartando a possibilidade de a frequência gama estar efetivamente envolvida nos processos da consciência.

Outra teoria criada para explicar e “medir” a consciência foi a “teoria da informação integrada (TII) da consciência” (*IIT, information integration theory of consciousness*, do inglês) proposta por Tononi.<sup>68</sup> Para ele, a consciência é o resultado da integração de informações de um sistema e tem duas propriedades: a diferenciação e a integração. Enquanto a diferenciação é a disponibilidade que um sistema apresenta de ter um grande número de experiências conscientes, a integração é a capacidade que a consciência tem de integrar informações, através da multiplicidade de interações causais entre os elementos do cérebro. E existe uma relação causal entre o estado de um elemento e o estado de outros elementos, o que gera a integração entre eles. Isso ocorre, por exemplo, porque não podemos experimentar uma cor separada da forma.<sup>68</sup> Esta teoria mostra que a “quantidade de consciência” de um sistema pode ser medida através da “quantidade de informação causalmente efetiva que pode ser integrada, por um elo informacional mais fraco de um subconjunto de elementos”.<sup>68</sup>

O fato é que, nas últimas décadas, o surgimento de novas ferramentas de análise, como por exemplo a aplicação das redes funcionais em estudos do cérebro, tem auxiliado também os estudos da consciência. A aplicação de redes cerebrais tem revelado diferentes padrões de rede funcional cerebral (RFC) durante a perda de consciência; um dos exemplos são os estudos com anestesia. Usando doses de anestésicas (DA) de ketamina, Blain-Moraes et al.<sup>38</sup> e Lee et al.<sup>69</sup> encontraram uma redução da conectividade cerebral; Bonhomme et al.<sup>70</sup> também encontraram quebra da conectividade durante o uso de DA na rede de modo padrão (*default mode network*, do inglês), como também a preservação da conectividade na rede sensorial e sensorimotora. Entretanto, Boly et al.<sup>71</sup> encontraram aumento da excitabilidade talâmica entre a vigília e a leve sedação por propofol, porém essa excitabilidade não aumentou durante a perda de consciência. Além disso, durante a perda de consciência houve diminuição na conectividade corticocortical retrógrada, do córtex frontal para o córtex parietal, e a conectividade tálamo-cortical não apresentou alteração.<sup>71</sup>

Estes estudos sobre a atividade cerebral durante a perda de consciência induzidos por anestésicos, e combinados com métodos que permitem compreender a conectividade cerebral durante a perda de consciência, têm auxiliado na compreensão da consciência em si. Considerando que a

perda da consciência por anestésicos é temporária e induzida, ainda assim nos ajudam a entender melhor quais mecanismos estão relacionados à consciência, e quais fatores podem influenciá-la. A conectividade cerebral parece revelar que a integração entre as áreas cerebrais é importante para a experiência da consciência, já que a interrupção destas interações está relacionada à perda da consciência. Porém, será que mesmo sob efeito de anestesia há de fato a perda de consciência? Ou a consciência continua funcionando, mas em outro “lugar” fora da ligação com os substratos neurais? O que de fato acontece, por exemplo, nas experiências de quase morte (EQMs), onde muitos pacientes compartilham relatos de experiências vivenciadas, intensas e vívidas?

A pesquisa de van Lommel et al.<sup>72</sup> investigou 344 pacientes cardíacos que foram ressuscitados após parada cardíaca. Destes, 62 pacientes passaram pela EQM e relataram os seguintes conteúdos: consciência de estar morto - 31 (50%); emoções positivas - 35 (56%); experiência fora do corpo - 15 (24%); movendo-se através de um túnel - 19 (31%); comunicação com uma luz - 14 (23%); observação de cores - 14 (23%); observação de uma paisagem celeste - 18 (29%); reunião com pessoas já falecidas - 20 (32%); revisão de vida - 8 (13%) e presença de uma fronteira - 5 (8%).<sup>72</sup> Grigg, et al.<sup>73</sup> avaliaram 56 pacientes que tiveram morte cerebral, e 11 deles continuaram apresentando atividade eletroencefálica após o diagnóstico, mesmo preenchendo os critérios clínicos rigorosos, como coma profundo, ausência de reflexos e apneia. Segundo os autores, a atividade eletroencefálica se manteve por mais ou menos 72 horas depois do diagnóstico. Dentre os padrões de frequência, as atividades teta e beta foram encontradas em 9 pacientes; atividade semelhante ao encontrado em sono, com teta e delta síncronos relatados em 2 pacientes e atividade alfa em 1 paciente.<sup>73</sup> Um outro estudo recente realizado por Xu et al.<sup>74</sup> analisou os sinais de EEG e eletrocardiograma (ECG) em quatro pacientes que vieram a óbito devido a uma lesão anóxica induzida por parada cardíaca e hemorragia cerebral extensa, a partir a retirada do suporte ventilatório. Durante o estudo, estes pacientes estavam em coma, sem comportamento voluntário ou consciência durante as últimas 24 horas. Os autores encontraram, em dois pacientes, aumento da potência gama, aumento do acoplamento de frequência cruzada de gama e oscilações mais lentas, além de aumento da conectividade inter-hemisférica funcional, também para gama. Além disso, foi observado um achado interessante: dois pacientes exibiram surtos de conectividade funcional e direcionada em várias ondas de frequência dentro da “zona quente\*<sup>1</sup>”, na região cortical posterior (lobo parietal e lobo temporal posterior direito e junção temporo-parieto-occipital), que é considerada crítica para o processamento da consciência.<sup>74</sup> Os relatos da pesquisa de van Lommel et al.<sup>72</sup> sugerem que a

---

\*<sup>1</sup> Esse termo é normalmente usado para descrever áreas cerebrais que apresentam um aumento do metabolismo ou atividade neural em resposta a estímulos específicos.

consciência pode persistir mesmo quando houve uma “quase morte”, albergando diversos relatos e sensações que persistiram por anos na vida dos envolvidos.

Em suma, tantas teorias interessantes surgiram ao longo de décadas para tentar explicar o que é a consciência e de onde ela surge, que geraram uma dicotomia quanto às abordagens da consciência e suscitam um aprofundamento das pesquisas para compreender a complexidade desse fenômeno. Há aqueles que adotam uma perspectiva materialista considerando a consciência uma propriedade emergente do cérebro e há aqueles que preferem uma abordagem que enfatiza a natureza subjacente e não material da consciência, acreditando que ela não pode ser reduzida apenas aos processos cerebrais. Estas duas abordagens poderiam ser unidas com base em suas perspectivas para explorar todas as possibilidades, convergindo todas as teorias para encontrar algo que pode ser comum a todas as visões. Talvez, dessa forma, a compreensão da consciência possa transcender às visões materialistas e não materialistas, já que ela é um fenômeno complexo e multifacetado que envolve diversas experiências subjetivas e não-subjetivas. Neste aspecto, para esta tese, vamos considerar a consciência, ou “o estado consciente”, aquele estado “normal de vigília”, em que uma pessoa está acordada e alerta, ciente, interagindo ativamente com o ambiente ao seu redor. É caracterizado pela consciência plena do ambiente, com a capacidade de perceber, responder a estímulos externos, processar informações cognitivas e sensoriais, ter uma noção clara do tempo e do espaço, e realizar atividades cognitivas e motoras de maneira usual.

O estudo da consciência está intrinsecamente conectado aos EACs, já que estes estados fornecem informações valiosas sobre a natureza e os limites da nossa experiência consciente, nos possibilitando explorar as fronteiras e a plasticidade da consciência humana. Os EACs nos desafiam a questionar as concepções tradicionais de identidade, percepção e realidade, e oferecem a oportunidade de examinar os mecanismos subjacentes à consciência. No próximo capítulo, seguiremos abordando a consciência segundo os pesquisadores que focam seus estudos nos EACs.

## 5.2 OS ESTADOS ALTERADOS DE CONSCIÊNCIA

Entender o que é consciência ainda é um dos grandes desafios da psicologia, filosofia, neurociências e psiquiatria, como vimos na seção anterior. Assim como o estudo da consciência, as pesquisas sobre os EACs seguem o mesmo perfil, mas não apenas pela dificuldade em medir os fenômenos, e sim porque, muitas vezes, são enquadrados como fenômenos religiosos / experiências místicas e acabam sendo “marginalizados” dentro da academia, pela visão materialista da ciência.

Mas, de fato, o que são os EACs? Estes estados são também conhecidos como experiência anômala (EA), experiência mística, êxtase, iluminação, transe, delírio, meditação profunda, estados de consciência expandida ou aumentada, visão ou percepção alterada, dentre outros.

O psicólogo e parapsicólogo Charles Tart (1937), conhecido por popularizar o termo “estados alterados de consciência” é um dos grandes nomes dessa área. Em seu livro *O Estado Alterado de Consciência* publicado em 1969<sup>75</sup> (*The Altered State of Consciousness*, do inglês) Tart explica que o estado ‘normal de consciência’ é aquele em que um indivíduo passa a maior parte do tempo em vigília. Assim, um estado alterado é aquele no qual o indivíduo percebe uma alteração no seu padrão de funcionamento mental, com qualidades diferentes dos processos mentais. Ele pode estar mais ou menos alerta, é capaz de ver imagens visuais que podem ser mais vívidas ou maçantes, ou seja, ele se comporta diferente do seu estado habitual.<sup>75</sup> Segundo Tart<sup>75</sup>, a cultura ocidental vê os EACs de forma negativa, como se houvesse um estado “bom”, que está relacionado a valores adaptativos dentro da sua cultura, e um “ruim”, que é patológico.<sup>75</sup> A alteração experimentada nestes estados abrange uma série de percepções, como ter memórias que parecem ser de outra pessoa; lembrar de coisas que você sabe que não poderia saber; coisas podem mudar de valor para você, tal como algo que valia muito deixar de valer; o tempo e espaço podem funcionar diferentemente, como uma “eternidade”, dentre outros.<sup>76</sup> Em outro livro publicado em 1997, *Corpo, Mente, Espírito—Explorando a Parapsicologia da Espiritualidade*<sup>77</sup> (*Body, Mind, Spirit—Exploring the Parapsychology of Spirituality*, do inglês), Tart<sup>77</sup> faz algumas considerações referentes à pergunta “quem ou o quê” pode sobreviver à morte, a partir da perspectiva dos EACs. As respostas para essa pergunta podem ser encontradas através dos EACs, pois eles são “um lembrete dramático de que podemos ser muito mais e muito diferentes do nosso estado comum”.<sup>77</sup> Tentando responder a esta pergunta, ele discorreu acerca de dois estados alterados que têm, em parte, características similares, ou seja, proporcionam ao ser humano a experiência de estarem menos “corporificados”: o sonho e as EQMs. Os sonhos, uma parte importante da nossa vida e um EAC bastante comum, ocorrem durante cerca de 20% do tempo em que estamos dormindo. Neste estado, agimos e pensamos diferente de quando estamos em vigília, visto que temos medo e somos atraídos por coisas diferentes; estamos muito menos conectados com nosso corpo do que quando estamos em vigília, e isso é a “prévia de um estado de consciência menos corporificado”.<sup>77</sup> Já as EQMs são as experiências da consciência em um grau muito maior de ‘descorporificação’ do que nos sonhos. As EQMs, segundo Tart, nos lembram que existem fronteiras na mente humana que são impossíveis de serem compreendidas através do “estado comum de consciência”.<sup>77</sup>

Para Ludwig,<sup>10</sup> os EACs são “estados mentais induzidos por manobras ou agentes fisiológicos, psicológicos ou farmacológicos, que podem ser reconhecidos subjetivamente pelo próprio indivíduo (ou por um observador do indivíduo), como representando um desvio suficiente na experiência subjetiva ou no funcionamento psicológico de certas normas gerais para aquele indivíduo durante o estado de alerta, quando a consciência está desperta”. Uma pessoa que experimenta uma preocupação além do habitual e tem alterações nas características dos pensamentos já apresenta um “desvio” suficiente para ter um grau de EAC.<sup>10</sup> Para Ludwig,<sup>10</sup> os EACs compartilham muitas características em comum, e seus fenômenos estão relacionados. Alguns exemplos são as alterações provocadas no pensamento, na atenção e na memória; mudanças na percepção do tempo, sendo este acelerado ou desacelerado, atemporal ou com duração infinita; perda de controle; alterações na expressão emocional; alteração da imagem corporal, como despersonalização, dissolução de fronteiras entre o eu e outros mundos, como ocorre nas experiências transcendentais ou místicas de unidade, expansão da consciência; distorções perceptivas, incluindo alucinações, pseudoalucinações, percepções aguçadas dentre outras.<sup>10</sup> A seguir, estão alguns exemplos de variáveis, categorizadas por Ludwig, que são capazes de produzir EACs<sup>10</sup>:

- **Redução de estímulos exteroceptivos ou redução da atividade motora**, como ocorre em confinamento solitário / privação social de estímulos prolongados; estados hipnagógicos e hipnopômnicos; sonho e sonambulismo. Também podem ser encontrados nas referências aos estados de cura e revelação decorrentes da “incubação” ou “sono do templo” (como faziam os egípcios).
- **Aumento na estimulação exteroceptiva e/ou atividade motora e/ou emoção**, como quando há sobrecarga ou “bombardeio sensorial” gerando estados mentais excitatórios. Exemplo desta categoria são a excitação emocional profunda; fadiga mental; lavagem cerebral; o transe associado ao contágio emocional decorrente de ambiente com multidão de pessoas; a conversão religiosa e as experiências de transe de cura; os estados de possessão espiritual; o transe extático ou “rodopiante” durante uma dança; as psicoses; a possessão demoníaca; as reações esquizofrênicas, dentre outros.
- **Aumento do estado de alerta ou de envolvimento mental**, como ocorrem em situações de hiperalerta focada ou seletiva, decorrentes de vigilância prolongada durante o serviço de sentinela ou vigília; a oração fervorosa; o envolvimento mental quando se ouve um palestrante dinâmico ou carismático; a observação prolongada de um tambor giratório; metrônomo ou estroboscópio, dentre outros.
- **Diminuição do estado de alerta ou relaxamento das faculdades críticas**, que são os estados mentais que ocorrem a partir de um “estado mental passivo”, quando não há

direcionamento do pensamento a um objetivo. São exemplo os estados místicos, transcendentais ou reveladores, como os conhecidos estados nirvânicos, samadhi, consciência cósmica, que normalmente são alcançados por diversos tipos de meditação; transe mediúnicos e autohipnóticos; transe musical; estados criativos; nostalgia; estados mentais originados de profundo relaxamento cognitivo e muscular, dentre outros.

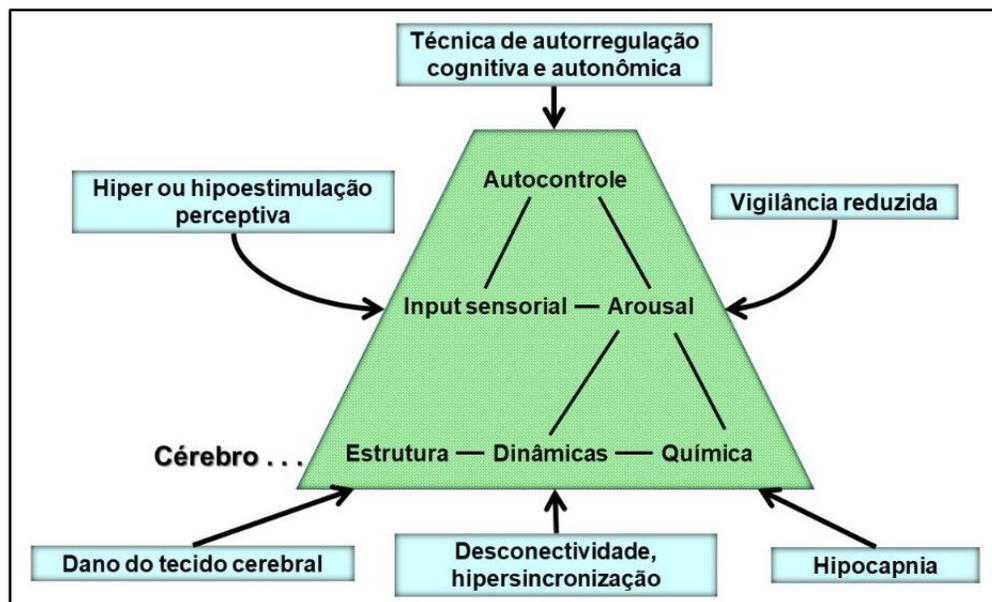
- **Presença de fatores somatopsicológicos**, decorrente de alterações na química ou neurofisiologia do corpo, como hipoglicemia ou hiperglicemia; desidratação; privação do sono; hiperventilação; narcolepsia; auras precedendo enxaqueca ou crises epiléticas.
- **EACs geradas pelo uso de substâncias**, como uso de drogas psicodélicas, narcóticas, sedativas; álcool; anestésicos.

A prevalência dos EACs na humanidade, para Ludwig,<sup>10</sup> atestava a importância desses fenômenos, considerados “caminhos finais comuns” para muitas formas diferentes da expressão e experiência humana, tanto adaptativas (como adquirir novos conhecimentos, aliviar conflitos, proporcionar cura, catarse emocional, auxílio na manutenção do equilíbrio psíquico) quanto desadaptativa (como ocorre em conflitos emocionais propiciando fuga, amnésia, neuroses, dissociação, despersonalização, dentre outros).<sup>10</sup>

Para os pesquisadores Vaitl et al.,<sup>78</sup> os EACs são parte das experiências gerais e do repertório comportamental do ser humano e podem ser classificados de acordo com domínios biológicos, comportamentais, cognitivos e subjetivos. Estes estados foram agrupados pelos pesquisadores em três grandes grupos: **espontâneos, induzidos e patológicos**.<sup>78</sup> Os **EACs espontâneos** ocorrem a partir das flutuações do estado de alerta e da vigília, que são experimentados através de uma consciência fenomenal, oscilando em um *continuum* vigília-sonolência-sono e desaparecem imediatamente quando o “sistema de excitação central volta aos níveis normais voluntariamente ou pelos ritmos biológicos (ou por ressuscitação, no caso das EQMs)”. Dentro desta classe, estão a sonolência, os desvanecios, os estados hipnagógicos, o sono, o sonho e a EQM. Foi observado que, em diversos estudos citados pelos pesquisadores,<sup>78</sup> estes estados geram mudanças na atividade cortical, e nos níveis de excitação pois carregam experiências oníricas, alucinatórias e desviam-se dos estados normais de alerta, vigília e vigilância. Na classe dos **EACs induzidos**, estão aqueles provocados por indução farmacológica, pelas manobras físicas e fisiológicas que provocam alterações na consciência. Dentre estas últimas, os exemplos mais comuns são as manobras respiratórias forçadas, as condições ambientais extremas, a fome, a atividade sexual e o orgasmo. Outros tipos de EACs dessa classe são os transe induzidos por ritmo (dança ou som de tambores), o relaxamento, a meditação, a hipnose e o biofeedback. Assim como nos EACs espontâneos, os induzidos também causam alterações

cerebrais, através dos déficits ou do aumento do envio de energia para o cérebro. Vaitl et al.<sup>78</sup> chamaram atenção para a existência de muitas desordens mentais consideradas **EACs patológicos** que geram vários grau de alterações da consciência, afetando direta ou indiretamente o cérebro, provocando mudanças no eixo vigília-coma alterando a consciência, sonolência, o torpor, coma. Alterações na consciência dentro deste espectro provocam experiências psicóticas, com presença de alucinações, delírios, aberrações perceptivas, desintegração cognitiva, dentre outros. Nessa classe, estão os transtornos esquizotípicos e a esquizofrenia, o coma, o estado vegetativo e a epilepsia. Segundo os autores, a doença de Alzheimer e a demência fronto-temporal raramente são investigadas entre as disfunções cerebrais que geram alterações subjetivas. A Figura 04 foi apresentada pelos autores como diferentes formas de induzir um EAC.

**Figura 04:** Representação das diferentes formas de induzir estados alterados de consciência. As linhas dentro da pirâmide indicam a forte interdependência dos diferentes níveis. (A palavra “arousal” aqui refere-se a um “estado de alerta ou vigiância”).



Fonte: Adaptada de Vaitl et al.<sup>78</sup>

Apesar de pesquisadores englobarem os EACs em três grandes grupos, estes grupos foram melhor classificados a partir da origem ou do método de indução no Quadro 01.<sup>78</sup>

**Quadro 01:** Domínios associados com alterações da consciência classificados pela origem ou pelo método de indução.

ORIGEM	ALTERAÇÃO
<b>Ocorrência espontânea</b>	Estados de sonolência Sonhando acordado Estados hipnagógicos Dormir e sonhar Experiências de quase morte
<b>Fisicamente e fisiologicamente induzida</b>	Condições ambientais extremas (pressão, temperatura) Fome e dieta Atividade sexual e orgasmo Manobras respiratórias
<b>Psicologicamente induzido</b>	Privação sensorial, homogeneização e sobrecarga Transe induzido por ritmo (bateria e dança) Relaxamento Meditação Hipnose Biofeedback
<b>Induzido por doença</b>	Desordens psicóticas Coma e estado vegetativo Epilepsia
<b>Farmacologicamente induzidos</b>	(não foram revisados)

Fonte: Vaitl et al.<sup>78</sup> (Psychological Bulletin 2005, Vol. 131, No. 1, 98–127).

Assim como Vaitl et al.<sup>78</sup> englobaram os EACs em três tipos principais, embora esclareça melhor no Quadro 01, Boveroux et al.<sup>49</sup> também organizaram em três tipos com algumas modificações: (I) **EAC alterado fisiologicamente**; (II) **EAC alterado farmacologicamente** e o (III) **EAC patológico**. Nesta classificação, por exemplo, os sonhos são considerados EAC provocados através da fisiologia (tipo I). Uma sedação profunda provocada por anestésicos dissociativos como o óxido nítrico e a ketamina é um EAC do tipo II, e aqueles estados que englobam danos cerebrais graves, como os comatosos e vegetativos são os EACs do tipo III.<sup>49</sup> Contudo, os pesquisadores Cofré et al.<sup>79</sup> dividiram os EACs em quatro categorias (Quadro 02), considerando sua permanência ou transitoriedade, como segue:

**Quadro 02:** As quatro categorias dos estados alterados de consciência, exemplos e reversibilidade.

<b>CATEGORIA</b>	<b>EXEMPLOS</b>	<b>REVERSIBILIDADE</b>
<b>Natural ou endógeno</b>	Sono profundo Sonho	Transitório Transitório
<b>Farmacológico</b>	Anestesia geral Estado psicodélico	Transitório Transitório
<b>Induzido por outros meios</b>	Meditação Hipnose	Transitório Transitório
<b>Patológico</b>	Epilepsia Episódios psicóticos Desordens da consciência Morte cerebral	Transitório Transitório Transitório ou permanente Permanente

Fonte: Adaptado de Cofré et al.<sup>79</sup>

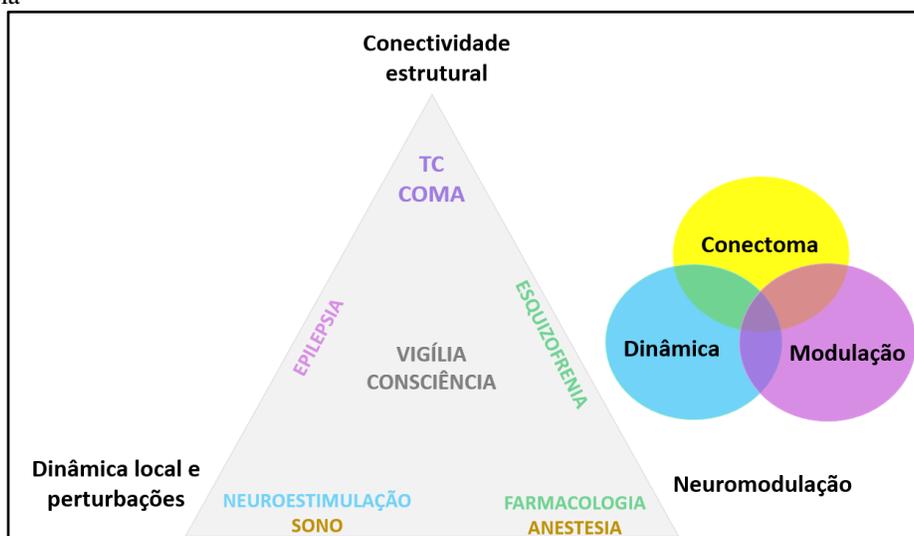
Assim como ainda há dificuldades para definir e explicar os mecanismos da consciência, existem problemas quanto à definição e aos mecanismos que geram os EACs e principalmente, quais estados mentais podem ser considerados como tais. Os autores Revonsuo et al.<sup>80</sup> defendem que um estado “normal de consciência” é quando os mecanismos de representação levam informações precisas do mundo externo para a consciência. Desta forma, o conteúdo geral da consciência será a representação desse mundo externo. O critério de normalidade da consciência, segundo os autores, é quando este sistema cumpre corretamente a função informacional, o que não ocorre nos EACs.<sup>80</sup> Nesses estados, há um desvio natural da consciência em relacionar-se com o “mundo”, ou seja, há uma “deturpação entre o eu e o mundo”. A chave para os estados alterados está na forma como a consciência se relaciona com o mundo, que é diferente do natural e não são os “conteúdos da consciência” que definem este estado.<sup>80</sup> Os autores acreditam que a definição de um EAC não deve considerar as mudanças nos padrões da consciência fenomenal nem reflexiva (alterações nas experiências subjetivas nem nos pensamentos introspectivos), uma vez que esses critérios não englobam outros EACs que são óbvios, e excluem também outros estados que não deveriam ser considerados um EAC.<sup>80</sup> Desta forma, os autores formularam uma definição interessante para EAC, que se refere a “um estado onde mecanismos neurocognitivos de ‘fundo da consciência’ têm uma tendência maior a produzir deturpações, como alucinações, delírios e distorções de memória”. Para aplicar esta definição, basta adquirir evidências comportamentais e determinar se os conteúdos da consciência estão deturpados ou não, e observar objetivamente as alterações neurais, como modificações funcionais nos neurotransmissores.<sup>80</sup>

Partindo do princípio de que a consciência está no cérebro, os autores Cofré et al.<sup>79</sup> propuseram um conjunto de modelos que podem explicar a relação entre a atividade cerebral e os estados de consciência, usando a teoria de “baixo para cima” (*bottom-up*, do inglês). Considerando as quatro divisões de EACs propostas pelos autores no Quadro 02, o grande desafio é encontrar a assinatura de diferentes estados para sua identificação através dos sinais cerebrais. As formas para avaliar as “assinaturas da consciência”, para Cofré et al.,<sup>79</sup> podem ser baseadas, por exemplo, na conhecida hipótese do cérebro entrópico, já que a entropia revela que a “incerteza média em um sinal implica o quão difícil é prever o próximo ponto no tempo dado seu histórico”, o que significa que o nível de consciência deve ser proporcional à entropia dos sinais cerebrais. Outra maneira é através da conhecida TII, como visto na seção “*A Consciência—Velhas e Novas Abordagens*”, que propõe uma estreita relação entre a consciência e a capacidade que um sistema físico tem de se integrar e gerar propriedades dinâmicas emergentes dessa integração. Já o modelo *whole-brain* (cérebro-inteiro) de baixo para cima, para os autores, é ideal para o estudo dos EACs porque considera a atividade cerebral global e permite explorar as assinaturas globais emergentes da dinâmica cerebral.<sup>79</sup> Este modelo pode testar hipóteses com “fundamentos mecânicos e causais” de diferentes estados de consciência a partir de dados de neuroimagem, abordagens teóricas para caracterizar as assinaturas da consciência e dos modelos computacionais de *whole-brain bottom-up*. Os autores propõem o seguinte modelo ajustado para o conectoma, a modulação e a dinâmica (as três variáveis independentes) que são alteradas para construir os modelos de *whole-brain* aplicados a diferentes estados alterados de consciência. Na Figura 05, a estrutura do conectoma\*<sup>2</sup> está implicada em anormalidades estruturais que normalmente são encontradas nas condições neurológicas; os desequilíbrios que ocorrem na modulação podem gerar condições psiquiátricas como acontecem nas alterações dopaminérgicas, e a variável “dinâmica”, está relacionada às alterações no equilíbrio local de excitação/inibição, provocadas por processos neuroquímicos, como nos estados de epilepsia, sono profundo e anestesia geral.<sup>79</sup>

---

\*<sup>2</sup> É a representação detalhada da conectividade entre diferentes regiões e neurônios no sistema nervoso central. O conectoma pode ser medido através de diferentes técnicas de neuroimagem e neuroanatomia, que são capazes de rastrear as fibras nervosas e os tratos que conectam diferentes áreas do cérebro.

**Figura 05:** Representação das três variáveis-chave que podem ser modificadas para construir os modelos de cérebro inteiro (whole-brain), para diferentes estados alterados de consciência (EAC): a dinâmica local, a conectividade anatômica e as informações que regulam os EACs, tanto fisiológicas, patológicas quanto induzidos farmacologicamente. As múltiplas variáveis podem ser modificadas, o que geram convulsões focais (que refletem em anormalidades estruturais) e anestesia induzida por propofol (por ativação de vias inibitórias), ambas associadas a padrões de baixa complexidade da atividade cerebral. TC: Transtorno da consciência



Fonte: Adaptada de Cofré et al.<sup>79</sup> (Figura 2, Brain Sci. 2020, 10, 626).

Bem, como vimos ao longo desta seção, estabelecer critérios adequados para o estudo dos EACs apresenta desafios significativos devido às diversas nuances e complexidades dos fenômenos envolvidos. Além disso, a falta de ferramentas e abordagens padronizadas para a investigação desses estados e de pesquisadores preparados impede o desenvolvimento de métodos adequados de coleta de dados que possam capturar e quantificar esses estados de maneira precisa e confiável. Sabe-se que esse campo de estudos é vasto e muitas vezes de difícil acesso, começando pela própria definição do que é um EAC, quais são os tipos, a individualidade do fenômeno e a padronização de metodologias que sejam capazes de registrar informações fidedignas desses fenômenos. Pensando na importância desse estudo, Almeida e Neto<sup>1</sup> propuseram uma discussão sobre as diretrizes metodológicas para a pesquisa das EA e EACs, albergando também estudos religiosos e espirituais. Para esses autores, é necessário “evitar o preconceito dogmático”, abrindo-se ao estudo mais rigoroso dessas áreas que são pouco estudadas na academia, incluindo o modo científico legítimo. É necessário buscar por uma teoria, já que muitas vezes é difícil encontrar uma metodologia que se adeque ao fenômeno estudado, e “fica-se sem saber quais informações importantes devem ser colhidas”.<sup>1</sup> Bons critérios para escolher uma teoria, segundo os autores, são a simplicidade, a abrangência, a falseabilidade e o potencial heurístico, cuidando para não “forçar o encaixe” em uma teoria parcial que só englobe as evidências que confirmem a teoria adotada e ignore as que apontam ao contrário. Além disso, é necessária uma exaustiva revisão da literatura. Essa recomendação “é óbvia”, contudo parece que a maioria das

pesquisas, segundo os autores, começam sempre do zero, ignorando os trabalhos anteriores.<sup>1</sup> Um dos pontos mais importantes, a meu ver, abordado pelos autores é: “evitar ‘patologizar’ o diferente de anômalo”, o que normalmente acontece nas práticas psiquiátricas, pois hoje se sabe que muitas experiências dissociativas e que têm características alucinatórias já são aceitas culturalmente e não são consideradas patológicas.<sup>1</sup>

Existe uma limitação nas classificações psiquiátricas, uma vez que não há um critério universal para as psicopatologias; muitas EAs não estão associadas aos transtornos mentais. Na avaliação das EAs, é muito importante, além dos critérios diagnósticos, a inclusão do desempenho social e do nível de sofrimento envolvido para cada indivíduo, além de dar especial atenção à experiência, porque, quando ela ocorre, pode envolver sofrimento e incapacitação mas, ao final, “trazer benefícios como um maior sentimento de bem-estar físico e psíquico”.<sup>1</sup> Dentre outros critérios importantes, é necessário incluir populações clínicas e não-clínicas para permitir deduções para a população em geral, porque experiências dissociativas (paranormais) são frequentes na população, sem estarem associadas a transtornos mentais; as avaliações devem ser multidimensionais, com escalas apropriadas e deve-se considerar o papel cultural daquela experiência; o pesquisador precisa ter uma postura neutra e empática, tendo o cuidado para não omitir relatos nem aumentá-los.<sup>1</sup> Como estes estudos fazem parte de um caminho pouco trilhado, é “empreitada daqueles que se aventuram por estes caminhos”, criarem novas métricas, metodologias e desenhos com o mesmo rigor científico e senso crítico.<sup>1</sup>

A seguir, concentramos nossa atenção nos tipos de EACs que foram analisados nesta tese e que receberam uma avaliação especializada.

### 5.3 ESTADOS ALTERADOS DE CONSCIÊNCIA AVALIADOS NESTE ESTUDO

Como vimos anteriormente, existe uma variedade de fenômenos de EACs que englobam transtornos neurológicos, estados meditativos, experiências psicodélicas, estados de transe, experiência mística/religiosa, dentre outros. Para este estudo, nós adaptamos e reestruturamos as classificações dos EACs de acordo com Vaitl et al.,<sup>78</sup> Boveroux et al.<sup>49</sup> e Cofré et al.<sup>79</sup> Por exemplo, Vaitl e colaboradores<sup>78</sup> consideraram os **EACs patológicos**, **EACs induzidos** e **EACs espontâneos**; Boveroux e colaboradores,<sup>49</sup> os **EACs alterados fisiologicamente**, **EACs alterados farmacologicamente** e o **EACs patológicos**, enquanto Cofré e colaboradores<sup>79</sup> separaram em quatro:

**EAC natural** (ou endógeno), **EAC farmacológico**, **EAC induzido por outros meios** e o **EAC patológico**.

Os estados de consciência alterados aqui estudados foram a esquizofrenia, a depressão, os induzidos por DMT e ketamina, a meditação e o transe mediúnico (psicografia). De acordo com a classificação de Vaitl et al.,<sup>78</sup> o transe e a meditação são considerados EACs induzidos, mais especificamente, “psicologicamente induzidos”. Cofré et al.<sup>79</sup> associaram a meditação a um EAC induzido por outros meios. O uso de substâncias que promovem alteração da consciência foram considerados por todos como EACs induzidos farmacologicamente<sup>49,78,79</sup>. Estes autores também convergiram com respeito à classificação dos EACs patológicos, ou induzidos por doença. Sendo assim, nós adaptamos as classificações/nomenclaturas dos estados de consciência alterados incluídos neste estudo, de acordo com a origem ou o objetivo, e estes estão dispostos no Quadro 03:

**Quadro 03:** Classificação adotada para os diferentes grupos de estados alterados de consciência (EAC) abordados neste estudo.

<b>CLASSIFICAÇÃO DO EAC</b>	<b>TIPO</b>
<b>Patológicos</b>	Esquizofrenia Depressão
<b>Induzidos farmacologicamente</b>	DMT Ketamina
<b>Espontâneos psicologicamente</b>	Meditação Transe Mediúnico

Fonte: Dados da pesquisa.

Para esta tese, nós definimos o EAC com base nas descrições dos diversos pesquisadores acima citados. Desta forma, um EAC é aquele estado de vigília normal que pode ser alterado de várias maneiras, de forma espontânea, induzido farmacologicamente ou psicologicamente, e patológico. Em um EAC de origem patológica, o indivíduo encontra-se a maior parte do tempo com seu estado normal de vigília alterado. Um EAC promove experiências subjetivas, gera mudanças não só comportamentais, mas também a nível neural, com alterações na fisiologia, biologia e bioquímica; propicia mudanças de ordem cognitiva, e apresenta, por exemplo, as seguintes características: aumento ou diminuição na percepção sensorial; alterações na percepção do tempo e do espaço e nas respostas a estímulos externos; experiências de despersonalização ou dissociação da realidade; percepções alucinatórias auditivas e / ou visuais; pseudoalucinações; interação com o ambiente ausente, reduzida ou ampliada; memórias que parecem ser de outra pessoa; lembranças de coisas que não poderia saber; comunicação com entidades extrafísicas; sensação de transcendência; promove

experiências do tipo mística; alterações de humor; intrusões de pensamento; sensação de separação ou desligamento do corpo físico; sonhos vívidos e lúcidos, dentre outros.

## 5.4 EACS PATOLÓGICOS

Os **EACs** considerados **patológicos** apresentam alterações na percepção, na experiência subjetiva e na consciência que são causadas por condições patológicas ou transtornos psiquiátricos. Exemplos de EACs patológicos envolvem os transtornos psicóticos, como a esquizofrenia, transtornos esquizotípicos e episódios psicóticos; transtorno de humor, como a depressão grave; transtornos de ansiedade, como a síndrome do pânico e estresse pós-traumático; transtornos dissociativos com alterações na percepção, memória, identidade e transtorno de personalidade, dentre outros. Além dos exemplos acima, o coma, o estado vegetativo e a morte cerebral também são considerados EACs patológicos. Estes EACs podem ser divididos em transitório ou permanente segundo Cofré et al.<sup>79</sup> A seguir, abordaremos os dois tipos de **EAC patológico** que foram investigados neste estudo, a esquizofrenia e a depressão. Mais detalhes sobre as atuais descobertas referentes a essas duas patologias, principalmente a nível funcional cerebral, podem ser encontrados na sessão **Resultados** desta tese, nos artigos, em **EACs Patológicos**.

### 5.4.1 Esquizofrenia

A palavra esquizofrenia (*schizophrenia*, do inglês) foi cunhada pela primeira vez em 1908 por Eugen Bleuler e tem origem grega, cujo significado é *schizo*, divisão, e *phren*, mente. Os sintomas são divididos em positivos (com a presença de alucinações, delírios, distúrbios formais do pensamento) e negativos (com presença de anedonia, fala pobre e falta de motivação).<sup>81</sup> A esquizofrenia possui baixa prevalência, mas o diagnóstico tem correlação com uma redução de 20% na expectativa de vida, e até 40% das mortes que são atribuídas ao suicídio.<sup>81</sup> Segundo a Organização Mundial da Saúde (2023)<sup>82</sup>, (*World Health Organization (WHO)*, do inglês), a esquizofrenia afeta em torno de 1 em 300 pessoas (0,32%) em todo o mundo.<sup>82</sup>

A esquizofrenia faz parte do espectro da esquizofrenia, junto com o transtorno psicótico e o transtorno da personalidade esquizotípica. São características destes transtornos os delírios, as alucinações, o pensamento e discurso desorganizado, o comportamento motor grosseiramente desorganizado, a catatonia e os sintomas negativos.<sup>48</sup> Ainda de acordo com o DSM-5,<sup>48</sup> os delírios são as crenças fixas que envolvem uma variedade de temas, como persecutório (perseguição, assédio), de grandeza (habilidades excepcionais, fama), erotomanias (crê que outra pessoa está apaixonada por

ele), niilistas (acredita que haverá uma grande catástrofe) e somáticos (preocupações referentes à saúde). As alucinações experienciadas na esquizofrenia são vívidas e claras, não estão sob controle voluntário e podem ser auditivas e sensoriais. Normalmente, elas acontecem com uma notável sensação de realismo, mas sem um estímulo externo, tal como ouvir vozes que podem ser familiares ou não e que diferem das vozes dos pensamentos do indivíduo. A desorganização do pensamento normalmente é deduzida pelo discurso do indivíduo que muda de um tópico para outro em uma conversa, podendo estar gravemente desorganizado e apresentar incoerência. Já a alteração motora do comportamento, pode ocorrer com agitação, o que ocasiona dificuldades para a realização de atividades cotidianas. Dentro desta classe, está a catatonia, que é a presença de um comportamento com baixa reatividade aos estímulos ambientais, apresenta uma postura rígida, falta de respostas verbais e motoras, estereotípias, olhar fixo e mutismo, por exemplo.<sup>48</sup> Os sintomas negativos da esquizofrenia envolvem a diminuição da expressão emocional, afeto embotado,<sup>48,82</sup> com redução da expressão das emoções no rosto, na fala, no movimento das mãos, da cabeça e da face. Os pacientes também apresentam avolia, que é a redução da execução de atividades com motivação, autoiniciadas e que tem finalidade.<sup>48</sup> As características psicóticas da esquizofrenia surgem normalmente entre o final da adolescência e meados dos 30 anos; a idade pico para início do primeiro episódio psicótico ocorre entre o início e metade dos 20 anos para o sexo masculino e final dos 20 anos para o sexo feminino.<sup>48</sup>

Segundo a WHO,<sup>82</sup> os sintomas da esquizofrenia apresentam-se com frequência e intensidade considerável que não seguem as normas culturais ou subculturais comumente esperadas. O indivíduo com esquizofrenia exhibe prejuízos significativos no teste de realidade e alterações comportamentais,<sup>82</sup> como descrito no parágrafo anterior, e seus sintomas não são decorrentes de intoxicação por alucinógenos ou por outra condição médica. A principal característica definidora da esquizofrenia são os sintomas psicóticos, embora estes sintomas também ocorram em outros transtornos mentais, como na Demência e no Transtorno de Humor.<sup>82</sup> Estas categorias de descrição da Esquizofrenia ou Outros Transtornos Psicóticos Primários não devem ser usadas para classificar crenças ou comportamentos que são expressos nas práticas religiosas ou culturais, “que apresentam experiências similares aos sintomas descritos para este grupo de transtornos, e estes não devem ser considerados patológicos”.<sup>82</sup>

A Classificação Internacional de Doenças (CID) (*International Classification of Diseases* (ICD), do inglês) para o espectro da esquizofrenia são: 6A20 – Esquizofrenia; 6A21 – Transtorno Esquizoafetivo; 6A22 – Transtorno Esquizotípico; 6A23 – Transtorno Psicótico Agudo e Transitório;

6A24 – Transtorno Delirante; 6A2Y – Outros Transtornos Psicóticos Primários ou Esquizofrenia Especificados.

O grupo de indivíduos com esquizofrenia avaliados neste estudo teve a classificação do ICD-10 como esquizofrenia paranoide (F20.0). Este tipo de esquizofrenia, segundo os DeCS / MeSH, é crônica e caracterizada primariamente pela presença de delírios de perseguição ou grandeza, frequentemente associados a alucinações. Seu número de hierarquia no DECS é o F03.700.750.600, com identificador 12944 e ID do descritor D012563.

Os transtornos do espectro esquizofrênico são frequentemente associados a desordens dissociativas, caracterizadas por altos níveis de dissociação em indivíduos diagnosticados com esquizofrenia.<sup>83</sup> Considerando o conceito original da esquizofrenia como uma “mente dividida”, Bob & Mashour<sup>84</sup> identificaram sobreposições significativas entre a sintomatologia e os dados experimentais relacionados à dissociação e à esquizofrenia. Além disso, os autores destacaram a presença de déficits inibitórios ou descarga corolária\*<sup>3</sup> e conectividade funcional aberrante na rede cerebral de indivíduos com esquizofrenia.<sup>84</sup>

Diversas alterações cerebrais foram registradas na esquizofrenia, abrangendo aspectos neuroquímicos, anatômicos e funcionais, tanto por meio de fMRI quanto por EEG. As pesquisas abrangeram tanto a atividade cerebral destes indivíduos durante o relaxamento, quanto durante a realização de tarefas. Estas alterações foram observadas no lobo temporal,<sup>28</sup> incluindo redução significativa do volume de substância cinzenta do giro temporal superior esquerdo,<sup>85</sup> além de modificações no lobo frontal,<sup>86, 87</sup> lobo parietal<sup>87</sup> e na interação entre o lobo temporal e outras regiões cerebrais.<sup>29</sup> A nível fisiológico, foram identificadas alterações nos receptores de serotonina (5-HT),<sup>88</sup> além disso foram constatadas mudanças nas frequências cerebrais, com aumento de delta, teta e beta e diminuição de alfa.<sup>89</sup>

No entanto, cada vez mais estudos sugerem que a esquizofrenia é um transtorno caracterizado pela desorganização da rede cerebral, resultando em uma “desconexão” entre as regiões. Esta síndrome da desconexão se refere a um desequilíbrio ou uma desorganização na conectividade funcional cerebral. Acredita-se que essa desconexão ocorra entre diferentes regiões cerebrais, prejudicando a comunicação eficiente entre elas. Isso pode resultar em uma série de sintomas característicos da esquizofrenia, como distúrbios cognitivos, alterações perceptivas, dificuldades

---

\*<sup>3</sup> A “descarga corolária” é um conceito utilizado na neurociência para descrever a relação entre a atividade neural e a percepção. É uma resposta neural que ocorre em paralelo à percepção de um estímulo e está relacionada à regulação e filtragem das informações sensoriais.

emocionais e de socialização. Essas alterações na esquizofrenia podem ser vistas por meio de clusters nas regiões temporal e occipital direita, evidenciando anormalidades na conectividade funcional cerebral.<sup>90</sup> Também foram observadas alterações nas redes hubs no pré-frontal, na rede límbica, temporal e parietal<sup>91</sup> e na segregação e deficiência da conectividade de hubs, com modificações na organização topológica e comunicação interrompida.<sup>92</sup>

Com base nos estudos mencionados e nas características clínicas da esquizofrenia, podemos concluir que a esquizofrenia é um transtorno com uma variedade de sintomas distintos. As alucinações, que são vívidas e realistas, juntamente com a desorganização do pensamento e o comportamento alterado, são características marcantes desse transtorno. Além disso, a esquizofrenia é um transtorno caracterizado por alterações na conectividade cerebral e na organização das redes neurais, apresentando alterações estruturais importantes. A síndrome de desconexão, observada nessa condição, indica um desequilíbrio na comunicação entre diferentes regiões cerebrais, o que pode comprometer a cognição e contribuir para os sintomas de desorganização. Compreender a base neurobiológica desses sintomas e suas interações com as redes cerebrais disfuncionais é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e para um melhor manejo para os indivíduos com esquizofrenia.

#### **5.4.2 Transtorno Depressivo Maior**

Segundo a WHO,<sup>82</sup> a estimativa do sofrimento populacional com depressão é de cerca de 3,8%, incluindo 5% dos adultos (4% entre os homens e 6% entre as mulheres) e 5,7% dos adultos com mais de 60 anos. A depressão é mais comum em mulheres em torno de 50% do que em homens.<sup>82</sup> O Transtorno Depressivo Maior (TDM) (*Major Depressive Disorder* (MDD), do inglês) foi incorporado nesse estudo por ser um transtorno psiquiátrico relevante que gera alterações na consciência. Comparado aos outros EACs aqui estudados, o TDM promove alterações na consciência de natureza sutil.

O TDM faz parte dos transtornos depressivos que incluem o transtorno disruptivo da desregulação do humor, o transtorno depressivo persistente, o transtorno disfórico pré-menstrual, o transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, o transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e o transtorno depressivo não especificado.<sup>48</sup> Segundo o DeCS, o TDM tem como código hierárquico F03.600.300.375, número de identificador 3885 e ID do descritor D003865. A duração, a etiologia e o momento em que surgem são aspectos que diferenciam estes tipos de depressão. A etiologia, por exemplo, é multifatorial e inclui tanto fatores biológicos, genéticos, ambientais quanto psicossociais.<sup>93</sup> Os traços em comum

entre estes tipos envolvem as alterações no humor, como tristeza, sentimento de vazio ou irritabilidade, alterações cognitivas e somáticas. O TDM pode aparecer em qualquer idade, com aumento da probabilidade na puberdade e diminuição na idade avançada para o primeiro episódio.<sup>48</sup>

O indivíduo com TDM apresenta episódios que duram ao menos duas semanas (ou mais) com alterações afetivas, cognitivas, nas funções neurovegetativas, e remissões interepisódicas (períodos em que os sintomas diminuem ou desaparecem completamente entre episódios ou recorrências). Quando a perturbação do humor permanece por volta de 2 anos no adulto e 1 ano em crianças, é caracterizada pela forma crônica de depressão, conhecido pelo transtorno depressivo persistente.<sup>48</sup> Para o diagnóstico do TDM, os sintomas típicos devem estar presentes quase todos os dias, como o humor deprimido, a insônia ou a fadiga frequente, e mesmo que o indivíduo negue a tristeza, normalmente ela está presente na expressão facial e nas atitudes. Uma das características essenciais do TDM é a perda de interesse ou o prazer em quase todas as atividades, além das alterações no apetite com aumento ou diminuição e o mesmo ocorre para o peso, que reflete as alterações ocasionadas no apetite. Verifica-se também diminuição de energia, sensação de culpa ou desvalia com avaliações negativas e irrealistas do próprio valor. Além disso, há problemas para pensar, concentrar-se e a presença de pensamentos ruminantes acerca de fracassos do passado e pensamentos recorrentes com conteúdo de morte ou ideação suicida, dentre outros.<sup>48,82</sup>

Os sintomas depressivos geram sofrimento e prejuízo significativo para o indivíduo com depressão, tanto no âmbito familiar, social, educacional quanto no ocupacional.<sup>82</sup> Segundo Bains e Abdijadid,<sup>93</sup> existem causas secundárias que podem induzir a manifestação de sintomas depressivos. Estas causas envolvem acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, hematoma subdural, epilepsia, doença de Parkinson e de Alzheimer, diabetes, distúrbios da tireoide e adrenais, uso de medicamentos ou algumas substâncias de abuso que englobam anti-hipertensivos, anticonvulsivantes, antibióticos, sedativos, dentre outros; deficiências nutricionais como a falta das vitaminas D, B12, B6, deficiência de ferro ou folato, entre outros.<sup>93</sup>

A metanálise realizada por Gray et al.<sup>94</sup> mostrou anormalidades cerebrais tanto estruturais quanto funcionais no TDM, em que as regiões do córtex cingulado subgenuar, do hipocampo, da amígdala e do putâmen tiveram alterações convergentes entre os estudos avaliados.<sup>94</sup> Já o estudo de Lemke et al.,<sup>95</sup> aplicou análise de componentes principais (*Principal Component Analysis* (PCA), do inglês) em variáveis clínicas, com o objetivo de avaliar os efeitos da carga cumulativa dos sintomas depressivos, em 681 paciente com TDM associados à estrutura cerebral. A hospitalização apresentou associações negativas com o córtex pré-frontal dorsolateral bilateral (CPF DL) e os volumes da ínsula esquerda, enquanto a duração do TDM teve significância através das associações negativas com os

volumes do hipocampo esquerdo e do CPFDL direito. Estes achados apontam para a importância da influência do tempo no transtorno; se esse é maior, maior será a gravidade do TDM e mais reduzido será o volume das regiões cerebrais que têm funções importantes relacionadas à cognição e regulação emocional.<sup>95</sup> Uma outra abordagem relevante e que vem crescendo é a interação cérebro-intestino, e como a inter-relação entre estes órgãos pode contribuir diretamente para alguns transtornos, como, por exemplo, sua implicação no TDM. A revisão realizada por Bastiaanssen et al.<sup>96</sup> encontrou evidências de alterações do microbioma intestinal em pacientes deprimidos, que podem ser provocadas por exemplo, por medicamentos terapêuticos. Os autores chamam atenção para a adição do perfil da microbiota aos biomarcadores para o TDM, pois podem fornecer mais precisão diagnóstica e potencialmente melhorar o tratamento personalizado.<sup>96</sup>

Estudos usando diferentes métricas aplicadas a EEG e fMRI relataram que pacientes com TDM apresentam alterações na RMP durante o repouso,<sup>97</sup> têm maior conectividade e coeficiente de aglomeração (CA) a nível global e maior CC no precuneus direito a nível nodal<sup>39</sup> comparados à controles saudáveis (CS). Contudo, Shim et al.<sup>231</sup> registraram diminuição da força e CA para as frequências teta e alfa, maior eficiência e path length (PL) aprimorado para alfa. Além destes achados, outros pesquisadores encontraram que a idade e os medicamentos influenciam na organização da rede cerebral global, tanto estrutural quanto funcional.<sup>98, 99</sup> Por exemplo, Yun e Kim<sup>98</sup> encontraram alterações na conectividade funcional intra-modular da RMP e nas redes límbicas, com conectividade mais fraca em pacientes com TDM comparadas a CS.<sup>98</sup> Usando a teoria dos grafos e das redes ponderadas direcionadas aplicadas a dados de EEG, Hasanzadeh et al.<sup>99</sup> exploraram a fragmentação das RFCs, baseadas em transferência de entropia de fase. Os autores encontraram grau e força do nó maiores no gráfico de conectividade diferencial direcionada em pacientes TDM comparados a CS, indicando que as redes cerebrais nos pacientes têm uma estrutura mais aleatória.<sup>99</sup>

Os pesquisadores Molina-Serrano et al.<sup>100</sup> avaliaram a ocorrência de fenômenos dissociativos em pacientes com TDM. A Escala de Experiências Dissociativas (EED) (*Dissociative Experiences Scale* (DES), do inglês) e um questionário sobre eventos de vida foram aplicados em vinte e sete pacientes com TDM e quarenta CS, para acessar informações sobre eventos traumáticos. Os achados indicaram que pacientes com TDM obtiveram uma pontuação média maior no EED, além de uma pontuação média maior para absorção e imaginação, significativamente, comparados aos CS. Sete por cento dos pacientes foram diagnosticados com transtorno dissociativo.<sup>100</sup>

O TDM gera sofrimento significativo e afeta diversos aspectos da vida dos indivíduos, diminui a qualidade de vida e é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo. Os pacientes têm alto risco de desenvolver outros transtornos como o de ansiedade, transtornos por uso de

substâncias e podem ter um aumento no risco de suicídio.<sup>93</sup> Para um tratamento bem-sucedido, é necessário uma abordagem interdisciplinar,<sup>93</sup> que envolva uma equipe com profissionais de diversas áreas, principalmente capazes de promover uma melhoria da adesão do paciente, que sejam capazes em rastrear riscos de suicídio através de um monitoramento rigoroso. Outro ponto interessante para um tratamento eficaz é a mudança do estilo de vida, como adição de exercícios moderados, o que também ajuda a tratar a depressão leve e moderada.

## 5.5 EACS INDUZIDOS FARMACOLOGICAMENTE

Os **EACs induzidos farmacologicamente** promovem alterações nos estados “mentais” através do uso de substâncias psicoativas, cujo efeito pode variar a depender da substância. São exemplos de substâncias psicoativas a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a psilocibina, a anfetamina, a cocaína, a DMT, a ketamina, o álcool, opioides, dentre outras. Estas substâncias induzem efeitos intensos, como alucinações, distorções na percepção do tempo e do espaço, sensação de conexão ampliada com o ambiente ou consigo mesmo, alteram o estado de alerta, o humor, os níveis de energia e modificam o pensamento e as emoções. Abaixo, apresentamos dois tipos de **EACs induzidos farmacologicamente**, produzidos pela DMT e a Ketamina que foram abordados nesta tese. Mais detalhes sobre as atuais descobertas referentes ao uso e às reações destas duas substâncias, principalmente a nível cerebral, serão abordados na seção **Resultados** desta tese, nos artigos, em **EACs Induzidos Farmacologicamente**.

### 5.5.1 N, N-Dimetiltriptamina

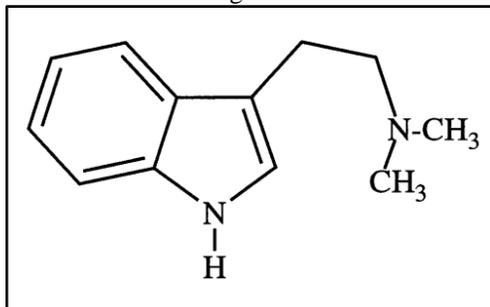
A substância N, N-Dimetiltriptamina (DMT) é encontrada normalmente na natureza, tanto em animais quanto nos vegetais.<sup>101</sup> Ela foi sintetizada pela primeira vez pelo químico austríaco Dr. Richard Helmuth Fredrick Manske em 1931 em seu laboratório. Em seu artigo intitulado “*A synthesis of the methyltryptamines and some derivatives*” (Síntese das metiltriptaminas e alguns derivados), ele descreveu todo processo da síntese da DMT e apresentou uma rota sintética com todos os detalhes para a produção desses compostos.<sup>102</sup> Entretanto, os potenciais efeitos psicoativos em humanos só foram descobertos pelo Dr. Stephen Szara,<sup>103</sup> que administrou algumas substâncias como a DMT, N, N-dietiltriptamina (T9), a LSD-25 e a mescalina tanto em si mesmo quanto em voluntários.<sup>103</sup> Szara relatou que usando ¼ mg e aumentando a dose até 150mg nas experiências em que o uso da DMT foi oral, não houve nenhum efeito psíquico. Em seguida fizeram a injeção intramuscular iniciando com 10mg de DMT e aumentando gradativamente até 150 mg, considerando 2mg/kg de peso corporal. Os

efeitos psicóticos foram observados a partir de 30 mg (0,2 mg/kg de peso corporal) e só diminuíram quando aumentaram a dose.<sup>103</sup> Após injeção intramuscular (em torno de 3 a 4 minutos depois), surgiram sintomas de formigamento, dilatação de pupila, tremores, náusea leve, elevação da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca. A experiência relatada por Szara com DMT ocorreu através de “fenômenos eidéticos (imagens mentais vívidas), ilusões de ótica, pseudoalucinações (experiências perceptivas semelhantes às alucinações, mas sem um estímulo externo real) seguidas por alucinações reais”.<sup>103</sup> Além disso, houve “imagens orientais em movimento, brilhantemente coloridas, cenas alterando-se muito rapidamente e os rostos das pessoas pareciam máscaras”.<sup>103</sup> A falta de efeito da DMT indicada por Szara através do uso oral se deu pelo fato de que a enzima monoamina oxidase (MAO) presente no trato gastrointestinal degrada rapidamente a DMT. Em outro estudo recente, os autores Barbic et al.<sup>104</sup> relataram que o uso da DMT pode causar psicose em indivíduos sem histórico psiquiátrico. Estes autores descreveram o caso de 2 jovens internados em estado extremo de psicose que foram levados ao hospital pela polícia. Quando voltaram à sobriedade, relataram que haviam fumado DMT. Um dos jovens apresentou fala tangencial, divagante, delírios de ser um personagem fictício de um filme e era combativo com a polícia e os médicos. O segundo jovem havia causado sérios danos materiais em uma residência devido à agitação e foi encontrado pela polícia e pelos paramédicos se debatendo no chão, gritando incoerentemente. Os dois jovens precisaram ser sedados para serem contidos e tratados.<sup>104</sup>

Contudo, em outro estudo recente realizado com a DMT inalado, os pesquisadores Pallavicini et al.,<sup>21</sup> além das alterações cerebrais registradas, fizeram coleta das sensações/percepções dos voluntários com questionários. Os scores do questionário 5D de Estado Alterado de Consciência (*Altered States of Consciousness 5D*, do inglês) revelaram altas pontuações para imagens elementares, imagens complexas e sinestesia audiovisual. Os voluntários pontuaram valores baixos para itens de controle e cognição prejudicados e dimensão de ansiedade e de dissolução do ego. Dos 35 voluntários, 13 participantes apresentaram uma experiência completa do tipo místico.<sup>21</sup>

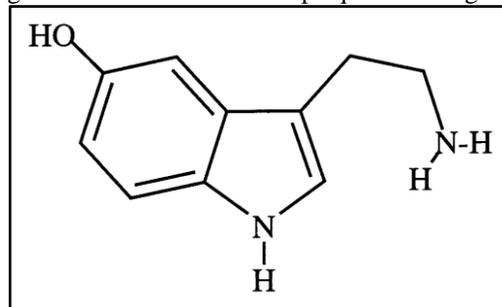
A DMT é sintetizada a partir do aminoácido triptofano, que é descarboxilado em triptamina e então transmetilado pela enzima indoletilamina – N – metiltransferase. Essa enzima adiciona grupos metil, formando tanto o N-metiltriptamina (NMT) quanto DMT.<sup>101</sup> Sua estrutura química é formada por um esqueleto básico de triptamina, com anel indólico ligado a um anel benzênico que tem um grupo dimetilamino (Figura 06). Sua conformação química se assemelha à da serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT)) (Figura 07), que tem também um esqueleto triptamina tal como na DMT, mas apresenta um grupamento hidroxila (OH) no anel indólico.

**Figura 06:** Estrutura química da molécula N, N-Dimetiltriptamina (DMT), cuja fórmula molecular é  $C_{12}H_{16}N_2$ . A DMT é encontrada em várias plantas e no cérebro, sangue e na urina de mamíferos. Atua como agonista em alguns tipos de receptores de serotonina e como antagonista em outros.



Fonte: Imagem retirada de Callaway et al.<sup>105</sup> e informações retiradas do *National Center for Biotechnology Information*.<sup>339</sup> PubChem Compound Summary for CID 6089, N,N-Dimethyltryptamine.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Dimethyltryptamine>.

**Figura 07:** Estrutura química da molécula de Serotonina (5-HT), cuja fórmula molecular é  $C_{10}H_{12}N_2O$ . A serotonina é um mensageiro e regulador bioquímico. Em humanos, é encontrada principalmente no sistema nervoso central, no trato gastrointestinal e nas plaquetas sanguíneas



Fonte: Imagem retirada de Callaway et al.<sup>105</sup> e informações retiradas do *National Center for Biotechnology Information*.<sup>340</sup> PubChem Compound Summary for CID 5202, Serotonin.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin>.

A DMT é uma substância endógena, encontrada tanto no sangue quanto na urina humana.<sup>101,106-108</sup> Foi observada a presença de DMT na urina de pessoas saudáveis e em indivíduos com sintomas psicóticos. Sua excreção foi maior na esquizofrenia, na mania e em “outras psicoses”, enquanto menores quantidades foram observadas em pessoas saudáveis. As síndromes que apresentam características eufóricas, anormalidades perceptivas e dificuldade de pensamento e comunicação foram mais correlacionadas com aumento da excreção urinária de DMT.<sup>106</sup> Vinhosa Bastos et al.<sup>109</sup> avaliaram a presença na urina de moléculas endógenas de bufotenina e DMT em um grupo de médiuns, para observar se a distorção da percepção que é observada durante as experiências espirituais estava associadas à presença destas substâncias. Os autores não encontraram diferenças entre médiuns e o grupo controle quanto a presença destes psicodélicos. Christian et al.<sup>110</sup> relataram a presença de DMT endógeno no cérebro de roedores, sugerindo que essa substância é um neuroregulador natural ou um neurotransmissor. Barker et al.<sup>111</sup> trouxeram várias evidências de que a DMT é um constituinte normal do sistema nervoso central (SNC) e preenche todos os critérios para ser considerado um neurotransmissor. Wallach<sup>112</sup> argumentou que a DMT funciona mais como transmissor do que como hormônio do SNC e sua atividade é compartimentada e regulada, e quando ocorrem falhas nessa regulação, surgem então as psicoses e EACs. Ele também propôs que os efeitos alucinógenos endógenos da DMT estão relacionados aos receptores associados à amina traço 6 (RAAT6) (*Trace Amine Associated Receptor* (TAAR), do inglês), que foram também correlacionados com a esquizofrenia.<sup>112</sup> Entretanto, a maioria dos estudos que focam nos receptores de DMT apontam

para a família 5-HT<sub>2</sub>, conhecidos como receptores serotoninérgicos. Acreditava-se que os efeitos psicoativos da DMT ocorriam principalmente através da ligação com os receptores 5HT<sub>2A</sub>. Segundo Barker et al.,<sup>111</sup> os receptores serotoninérgicos são “receptores alucinógenos”, já que foram reconhecidas as semelhanças estruturais dos alucinógenos indóis e 5-HT e há poucas dúvidas de que os efeitos dos alucinógenos são mediados pelos receptores 5-HT.<sup>111</sup> Castelhana et al.<sup>113</sup> encontraram alteração da conectividade e dos padrões de ativação associados com o uso da DMT em áreas cerebrais com alta densidade de receptores 5HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>1A</sub>, que são justamente áreas responsáveis pela formação de imagens mentais e regulação afetiva.<sup>113</sup> Contudo, Fontanilla et al.<sup>114</sup> observaram que a DMT provocou hiper mobilidade em camundongos selvagem através da reação agonista com o receptor sigma-1, adicionando mais um receptor que também é acionado através da DTM.

A revisão realizada por Nichols<sup>115</sup> chegou a conclusões interessantes acerca da produção de DMT no corpo humano, principalmente se esta ocorre através da glândula pineal e se as quantidades são fisiologicamente relevantes. Entre as principais conclusões deste estudo, Nichols relatou que a produção endógena de DMT não ocorre em concentrações significativas para ativar os receptores 5-HT<sub>2A</sub> no SNC e quando este é produzido, rapidamente é decomposto pela enzima MAO; não há evidências de acúmulo de DMT no cérebro (ou nos neurônios) em quantidades fisiologicamente relevantes; durante asfixia ou a parada cardíaca ocorre ativação cerebral que gera aumentos de neurotransmissores cerebrais (dopamina, norepinefrina e 5-HT), sendo a serotonina (5-HT) a responsável por estimular os receptores 5-HT<sub>2A</sub>; no cérebro há quantidades diminutas de DMT, mas não são suficientes para produzir os efeitos psicoativos.<sup>115</sup>

A bebida ayahuasca, muito utilizada por povos indígenas em seus rituais religiosos, é produzida pela junção de duas plantas, o cipó *Banisteriopsis caapi* e as folhas de *Psychotria viridis*, que contém DMT.<sup>105</sup> A junção destas duas plantas promove uma concentração de alcaloides β-carbolínicos (como por exemplo, harmina e harmalina) que são inibidoras da enzima MAO,<sup>116</sup> e sua presença nas folhas de *B. caapi* inibe a degradação da DMT pela MAO de forma reversível.<sup>117</sup> Desta forma, os efeitos gerados pela ingestão de ayahuasca são os mesmos observados no uso do DMT, com a diferença no tempo de início dos efeitos e da intensidade.

A nível fisiológico e estrutural cerebral, a DMT promove uma série de alterações. No estudo conduzido por Alamia e colaboradores,<sup>118</sup> houve redução na potência do sinal de EEG na banda alfa, e um padrão espaço-temporal de ativação cortical de ondas semelhantes aos padrões encontrados em sujeitos com olhos abertos, ou seja, quando há estimulação visual. Entretanto, os participantes do estudo que receberam o DMT estavam de olhos fechados.<sup>118</sup> As oscilações da frequência teta tanto na região frontal quanto nos temporais foram inversamente correlacionados às experiências subjetivas

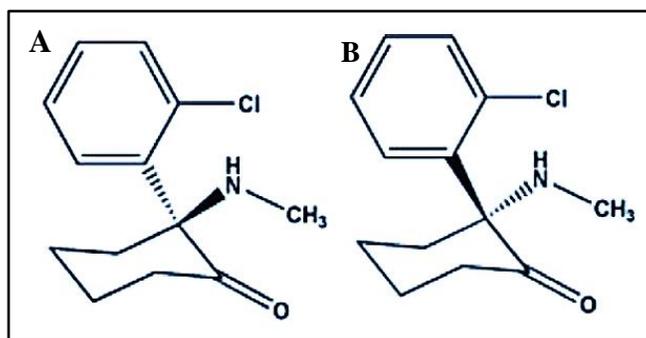
místicas.<sup>22</sup> Em outro estudo com imagem por ressonância magnética (IRM) (*Magnetic Resonance Imaging* (MRI), do inglês) conduzido por Bouso et al.,<sup>119</sup> as imagens mostraram que usuários de ayahuasca apresentaram afinamento cortical no córtex cingulado posterior (CCP). Estes achados sugerem que o uso regular de drogas psicodélicas pode alterar estruturalmente regiões cerebrais envolvidas, por exemplo, na atenção e no foco interior.<sup>119</sup>

Tanto a ayahuasca quanto a DMT têm sido alvos farmacológicos por apresentarem grandes potenciais terapêuticos,<sup>113,120</sup> como exemplo, para tratamento de transtornos psiquiátricos, relacionados a impulsos, autoaceitação, trauma,<sup>120</sup> ansiedade, depressão, transtornos por uso de álcool, dentre outros.<sup>117,121,122</sup>

### 5.5.2 Ketamina

A ketamina (KTM), também conhecida por cetamina ou CI-581, foi descoberta por Calvin Stevens em 1962,<sup>123</sup> que a sintetizou a partir da fenciclidina, uma molécula que tem propriedades psicodislépticas, alucinógenas e dissociativas.<sup>124</sup> A KTM tem uma estrutura quiral com dois isômeros, apresentando a mesma fórmula empírica, mas com estruturas espaciais diferentes (Figura 08). Elas têm propriedades químicas idênticas, mas clinicamente apresentam potenciais diferentes. A ketamina S(+) tem potencial anestésico três vezes maior do que o seu isômero R(-).<sup>123</sup> Sua forma (S) é conhecida como esketamina, enquanto a (R), arketamina.<sup>125</sup>

**Figura 08:** Isômeros ópticos da ketamina.



Fonte: Imagem retirada de Sinner & Graf,<sup>123</sup> (figura 2).  
 Legenda: (R) Ketamina; (S) Ketamina

A KTM atua como antagonista não competitivo do receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA), dos receptores de acetilcolina, muscarínicos e nicotínicos, além de bloquear canais de sódio e potássio, ativar receptores de dopamina e facilitar a inibição do ácido gama-aminobutírico (GABA).<sup>126</sup>

Os efeitos da KTM foram estudados em uma população carcerária e revelaram propriedades analgésicas e anestésicas eficazes, semelhantes aos efeitos da fenciclidina, porém com tempo de duração da ação menor.<sup>127</sup> Domino<sup>127</sup> concluiu que a KTM é um anestésico dissociativo, e alguns voluntários do seu estudo relataram sensações de “flutuar no espaço sideral e não sentir nada nos braços ou nas pernas”.<sup>127,128</sup> Parece que esse estado dissociativo provocado pela KTM pode levar ao EAC,<sup>129</sup> gerar sensação de separação ou desligamento do corpo físico e transcendência do ego,<sup>23</sup> também pode causar pesadelos, alucinações pós-operatórias, alterações sensoriais<sup>130</sup> e relatos de sonhos longos e vívidos sem relação com o meio externo, não observados em outros anestésicos como propofol e xenônio.<sup>131</sup>

Outros estudos revelaram efeitos psicoativos com experiências místicas, psicoativas e terapêuticas produzidos pela KTM.<sup>125,132,313,314</sup> Buscando avaliar os efeitos místicos em dependentes de álcool, Rothberg et al.<sup>313</sup> registrou efeitos do tipo místico significativamente maiores e dissociativos nos dependentes de álcool, comparados ao grupo controle.<sup>313</sup> Estes sintomas dissociativos já foram atribuídos ao bloqueio de NMDA, ainda que os efeitos psicotomiméticos\*<sup>4</sup> sejam mínimos em um pequeno conjunto de drogas bloqueadoras de NMDA. Entretanto, segundo Sleight et al.,<sup>314</sup> deve haver outros mecanismos que contribuem para o potencial alucinógeno causado pela KTM, como por exemplo os efeitos hipnóticos, que devem ocorrer através de uma combinação do bloqueio imediato dos canais NMDA e de nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN1).<sup>314</sup>

Os efeitos terapêuticos produzidos pela KTM podem estar atrelados às experiências místicas. Dentre eles, foram encontrados efeitos analgésicos, antidepressivos, antissuicidas (em pacientes com TDM).<sup>125,132,314</sup> Os efeitos analgésicos imediatos parecem ser mediados pela combinação do sistema opioide, enquanto a inibição de dor neuropática pode estar relacionada à combinação da ação mediada por receptores e cascatas de sinalização celular mais duradouras.<sup>314</sup> Dakwar et al.<sup>132</sup> avaliaram os efeitos da KTM e lorazepam em dependentes de cocaína para investigar o papel dos estados místicos na melhora clínica. A KTM proporcionou efeitos agudos do tipo místico significativamente maiores comparados ao lorazepam, o que levou os autores a indicarem que esses efeitos podem influenciar na melhora dos dependentes, e que a KTM pode atuar através de mecanismos psicológicos e exercer certos benefícios. Os autores Kalmoe et al.<sup>125</sup> concluíram, após uma revisão de literatura, que a KTM

---

\*<sup>4</sup> Este termo é usado para designar efeitos mentais e psíquicos semelhantes ou associados a estados psicóticos.

induziu um início rápido de efeitos antidepressivos, bem como efeitos antisuicidas em pacientes com TDM.<sup>125,133</sup>

Alguns estudos têm relatado efeitos negativos relacionados ao uso da KTM, como Avidan et al.<sup>130</sup> e Zhornitsky et al.<sup>134</sup> Doses crescentes de KTM provocaram a presença de mais alucinações pós-operatórias e pesadelos em comparação com placebo.<sup>130</sup> Eles concluíram que uma única dose subanestésica de KTM não diminuiu o *delirium* em idosos no pós-operatório, que passaram por cirurgia de grande porte, o que pode desencadear danos por induzir experiências negativas.<sup>130</sup> Zhornitsky et al.,<sup>134</sup> através das análises de metarregressão realizada por metanálise, encontraram que a KTM administrada em doses agudas resultou em efeitos negativos na cognição em indivíduos saudáveis.<sup>134</sup>

A administração da KTM gera diferentes experiências a depender da dose. As doses anestésicas (DA) são geralmente mais altas e são usadas para induzir e manter a anestesia durante procedimentos cirúrgicos, desencadeando um estado de inconsciência e bloqueando as vias de transmissão dos sinais de dor, mantendo o paciente sem dor durante a cirurgia. Por outro lado, as doses subanestésicas (DS) são mais baixas e podem ser usadas para fins terapêuticos ou experimentais. Com essas doses, os indivíduos experimentam uma sensação de desconexão do corpo físico, alterações na percepção sensorial e experiência subjetiva de separação da realidade. Outra aplicação da KTM em doses subanestésicas é o controle de dor aguda e crônica, sedação e tratamento de depressão grave. Esses efeitos podem ser acompanhados por alucinações, mudanças no pensamento e sensações de flutuação ou despersonalização.

Muitas alterações cerebrais foram registradas durante a administração da ketamina, tanto em DA quanto DS. Em DS, por exemplo, houve redução da potência alfa<sup>23</sup> e maior diversidade das medidas espontâneas do EEG após estimulação magnética transcraniana (EMT) (*Transcranial Magnetic Stimulation* (TMS), do inglês).<sup>135</sup> Em DA, encontraram *bursts* de frequência gama alternados com oscilações de delta e theta.<sup>24</sup> Li e Mashour<sup>129</sup> elucidaram que as DS induzem a uma maior complexidade cerebral, enquanto as DA alternam os níveis de baixa e alta complexidade até a estabilização.<sup>129</sup>

Tanto a DMT quanto a KTM são substâncias que têm sido usadas recreativamente. A DMT, como visto anteriormente, é uma substância com propriedades psicodélicas encontrada em certas plantas e pode ser produzida sinteticamente, frequentemente utilizada em rituais xamânicos e cerimônias religiosas, principalmente na forma de chá de ayahuasca. O uso recreativo destas duas substâncias pode gerar efeitos adversos que incluem psicose, distúrbios psiquiátricos, vício, amnésia,

pressão alta, função motora prejudicada, convulsões, complicações respiratórias, risco de depressão, dentre outros.<sup>126</sup>

## 5.6 EACS PSICOLÓGICAMENTE ESPONTÂNEOS

Os **EACs Psicologicamente Espontâneos** são as experiências de mudanças na consciência que ocorrem de forma natural sem o uso de substâncias psicoativas, mas podem ter influências externas como, por exemplo, sons de tambores, respiração, dentre outros. Podem surgir espontaneamente em certos momentos da vida e são caracterizados por alterações na percepção, cognição e autoconsciência. Fazem parte desse tipo de EAC o sono, os sonhos, as EQM, vivências intensas de conexão espiritual, a transcendência do ego, o sentimento de unidade com o universo, a meditação, o transe mediúnico, transe induzido por ritmo, os estados de *flow*, a hipnose, o relaxamento, dentre outros. Algumas vezes, estes EACs psicologicamente espontâneos podem ser experiências pessoais profundamente significativas, transformadoras e têm diferentes interpretações e significados para cada indivíduo. Mais detalhes sobre as atuais descobertas referentes a esses estados, principalmente a nível cerebral, serão abordados na seção **Resultados** desta tese, nos artigos, em **EACs Psicologicamente Espontâneos**.

### 5.6.1 Meditação

A meditação é uma técnica ancestral que foi desenvolvida e aperfeiçoada ao longo de gerações, adaptando-se às diferentes culturas e contextos. Ela é considerada um dos EACs mais estudados cientificamente, principalmente por seus potenciais benefícios para a saúde mental, emocional e física. O objetivo de todos os sistemas de meditação, segundo Goleman,<sup>136</sup> é a transformação do estado de vigília, abandonando a vida do ego e renascendo para uma nova experiência. Para ele, a consciência que se adquire através de *jhana* (concentração) ou do nirvana, é um quarto estado e este é descontínuo dos “três estados normais de vigília, sonho e sono”. Já a transformação que se busca com a prática meditativa é o quinto estado de consciência, e apesar de existir em diferentes escolas de meditação, o fenômeno é o mesmo.<sup>136</sup>

Existem diversas escolas e tipos de meditação, como a Vipassana, Zen, Kundalini Yoga, Budista Tibetana, Himalaia Yoga, Isha Shoonya Yoga, Raja Yoga De Patanjali, Raja Yoga Da Brahma Kumaris, Gurdjieff, Kundalini Yoga, Mindfulness (atenção plena), Transcendental, dentre outras. Estes diferentes tipos de meditação exibem características distintas, mas ainda assim, é possível classificá-las em grupos, com base na forma e no objetivo de suas práticas. No livro *Tipos*

de Meditação (1981) (*Types of Meditation*, do inglês), Swami Bhajanananda separou a meditação em dois tipos considerando a forma e finalidade de execução, sendo uma objetiva e outra subjetiva. A meditação objetiva é chamada de *upasana* e exige um esforço voluntário para manter a mente focada, concentrada em um objeto, que pode ser uma divindade, uma luz, qualidades como amor, compaixão etc.<sup>137</sup> Já a meditação subjetiva, conhecida como *nididhyasana* ou *atma-vicara*, é um tipo que não exige foco ou esforço da consciência, “é a tentativa do ‘eu’ ir em busca de suas raízes”, em que o ego não é direcionado para os objetos como normalmente o faz, mas, em vez disso, tenta voltar-se para sua fonte original (o *Atman*). É como realizar um rastreamento do “eu” voltando para trás e, para isso, muitas vezes é necessário iniciar o treinamento com a *upasana*.<sup>137</sup>

Os pesquisadores Newberg e Iversen<sup>138</sup> também dividiram os tipos de meditação em duas categorias básicas: a primeira é aquela em que os meditadores tentam limpar toda a mente, para alcançar um estado subjetivo de ausência de espaço, tempo e pensamento, mas este estado é experienciado cognitivamente com a sensação de integração e unificação. A segunda é como a “objetiva” proposta por Bhajanananda,<sup>137</sup> que exige concentração e atenção em um objeto que pode ser uma imagem, frase ou palavra.<sup>138</sup>

Uma outra classificação mais recente foi proposta pelos pesquisadores Fox et al.,<sup>139</sup> que separaram quatro categorias gerais da meditação, como podem ser vistas no Quadro 04:

**Quadro 04:** As quatro categorias de meditação.

CATEGORIAS	OBJETIVOS
<b>Meditação de atenção focada</b>	Atenção direcionada a um objeto específico (respiração, mantra) com o objetivo de focar a mente em algo, evitando que ela divague.
<b>Meditação com recitação de mantras</b>	Subdivisão da meditação focada. Praticada com repetição de um som, palavra ou frase, que pode ser em voz alta ou repetida mentalmente. Tem como objetivo acalmar a mente, manter o foco e evitar divagações mentais.
<b>Meditação de monitoramento aberto</b>	Inicia trazendo a atenção para o momento presente e observando os conteúdos mentais (pensamentos, emoções, sensações), enquanto eles surgem e desaparecem. Deve-se ter uma atitude aberta, de aceitação em relação ao conteúdo mental e “deixá-lo ir” sem análise nem resistência.
<b>Meditações de amor, bondade e compaixão</b>	Visa aprofundar sentimentos de alegria e simpatia para todos os seres vivos, e desenvolver sentimentos de altruísmo.

Fonte: Adaptada de Fox et al.<sup>139</sup>

A meditação é capaz de alterar a atividade cerebral em diferentes níveis, como foi observado em vários estudos,<sup>140-155</sup> dentre outros. Por exemplo, Lazar et al.<sup>141</sup> demonstrou que a meditação Insight alterou a espessura de regiões cerebrais que estão associadas à atenção, interocepção e ao processamento sensorial, incluindo o córtex pré-frontal e a ínsula anterior direita. Este resultado foi mais acentuado nos meditadores mais velhos. Seus achados forneceram a primeira evidência estrutural da plasticidade cortical associada à prática da meditação.<sup>141</sup> Outros pesquisadores encontraram maior densidade de substância cinzenta no tronco cerebral em meditadores experientes que praticam a meditação com ‘atenção sustentada’. Estes resultados indicaram que a prática meditativa de longo prazo alterou estruturas do tronco cerebral relacionadas ao controle cardiorrespiratório.<sup>143</sup> Na revisão realizada por Luders & Kurth,<sup>147</sup> encontraram que meditadores de longo prazo podem apresentar uma anatomia cerebral distinta, com medidas anatômicas maiores do que os controles.<sup>147</sup> Em outro estudo recente, avaliando meditadores Rajyoga, Babu et al.<sup>148</sup> registraram aumento da substância cinzenta cerebral nas regiões associadas ao processamento de recompensa, como no giro frontal superior direito, córtex orbitofrontal inferior esquerdo e pré-cúneo bilateral.<sup>148</sup>

A nível fisiológico, por exemplo, Davidson et al.<sup>140</sup> encontraram ativação cerebral anterior do lado esquerdo, que foi associada com afeto positivo nos meditadores Mindfulness. Houve também aumentos significativos de anticorpos para a vacina contra influenza que foi administrada entre os voluntários, comparados ao grupo controle. Estes achados indicam que a meditação influenciou no sistema imunológico.<sup>140</sup> Khalsa et al.<sup>142</sup> estudaram meditadores que praticam a meditação Kirtan Kriya e encontraram aumentos significativos do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) no lobo temporal direito e no giro cingulado posterior, e diminuição do FSC nos giros parietotemporal e occipital esquerdos.<sup>142</sup> Meditadores experientes também têm FSC maior em comparação com não meditadores, nos córtices pré-frontal e parietal, no tálamo, no putâmen, caudado e mesencéfalo, além de apresentarem maior lateralidade talâmica, ou seja, maior assimetria.<sup>145</sup> Já a meditação Kundalini Yoga exibiu diferentes padrões de FSC nas regiões frontal, no córtex cingulado anterior (CCA), sistema límbico e nos lobos parietais.<sup>146</sup>

Quanto ao comportamento das frequências cerebrais, Lagopoulos et al.,<sup>12</sup> estudando meditadores que praticam a meditação ACEM (não direcionada), encontraram aumento da potência de teta e alfa geral na meditação comparada ao relaxamento. Teta foi maior nas regiões frontal e temporo-central em relação às regiões posteriores, e alfa foi maior nas regiões posteriores comparado com a frontal na meditação. Baijal & Srinivasan<sup>144</sup> encontraram diferenças em teta durante a meditação Sahaj Samadhi do Sudarshan Kriya yoga, principalmente nas áreas frontais, e maior

coerência em teta comparado ao grupo controle.<sup>144</sup> Contudo, Dobrakowski et al.<sup>149</sup> avaliaram dois grupos de meditadores, um budista e um outro que realiza orações de base cristã. O grupo budista realizou as meditações de costume enquanto o grupo de fé cristã realizou suas orações. Meditadores budistas exibiram teta maior no eletrodo Cz na meditação comparado ao relaxamento, enquanto o grupo de orações apresentou maior teta em Pz durante o relaxamento. Os autores chamam atenção para a avaliação das frequências na linha média, pois não encontraram alterações em teta nem em alfa na região frontal como normalmente foi encontrado em estudos anteriores.<sup>149</sup> Já em meditadores novatos que participaram de um workshop de meditação durante três dias, um total de 223 novatos tiveram sua atividade cerebral coletada neste período. Os resultados mostraram que 5% deles exibiram redução da potência delta, enquanto em 29% apresentou aumento em teta e 16% em alfa. A potência de beta aumentou em 17% e de gama em 11% desde a pré-meditação até a meditação final.<sup>150</sup>

Por meio da utilização de diferentes métodos de análise da atividade cerebral durante a meditação, foi possível obter uma compreensão mais aprofundada do funcionamento cerebral nesse estado. Essas abordagens revelaram informações cerebrais indispensáveis para a compreensão da dinâmica cerebral durante a meditação. O estudo de Martínez Vivot et al.<sup>151</sup> mostrou aumento da entropia durante a meditação da tradição Vipassana, comparado às meditações Himalaia do Yoga e Isha Shoonya Yoga. Quanto à avaliação com a abordagem de redes complexas, teoria dos grafos e dinâmica cerebral, em um estudo que nós realizamos anteriormente,<sup>153</sup> encontramos aumento da estabilidade topológica cortical durante a meditação ao longo do tempo, em dois grupos diferentes de meditadores experientes que praticam a meditação Raja Yoga (da Brahma Kumaris) e Gurdjieff, reforçando a ideia de que a meditação promove uma maior estabilidade “mental”. Além disso, foi observado aumento da conectividade global na meditação comparado ao relaxamento em um dos nossos estudos anteriores.<sup>153</sup> Usando também a teoria dos grafos, Jao et al.<sup>34</sup> encontraram uma reorganização da rede cerebral extensa e dependente de hubs e de arestas para meditadores taoístas. A conectividade do tálamo bilateral com as regiões da RMP aumentou na meditação. Estes achados indicam que as mudanças transitórias na consciência, segundo os autores, geram mudanças convergentes nas propriedades topológicas e espaciais das redes funcionais cerebrais.<sup>34</sup> Outro estudo, usando medidas de redes, encontrou aumento da rede de integração cerebral, com maior centralidade intermediária em meditadores experientes do que em novatos para frequência alfa, mas o diâmetro e a excentricidade média foram significativamente menores em meditadores experientes do que em novatos. As medidas de integração para teta e beta não tiveram diferenças, e os autores concluíram que a topologia de rede de alfa é melhor integrada em meditadores experientes do que em meditadores

novatos.<sup>154</sup> Os autores Zhang et al.<sup>155</sup> encontraram maior conectividade dentro na rede atencional dorsal (RAD), entre a DMN e a RAD e entre a DMN e o córtex visual durante a meditação.

Estudos antigos observaram que a meditação pode induzir estados de despersonalização.<sup>156,157</sup> Kennedy<sup>156</sup> relatou dois casos de despersonalização que ocorreram em dois indivíduos durante a execução de técnicas meditativas capazes de alterar a consciência. No primeiro caso, durante as práticas, o indivíduo se viu várias vezes fora do corpo se observando, depois começou a sentir que nem ele nem as coisas ao redor eram reais. Outra experiência foi ver sua imagem duplicada no espelho, que o fez procurar ajuda médica e foi tratado com tranquilizantes. Estas experiências continuaram ocorrendo, mas elas deixaram de interferir no seu cotidiano após ser acompanhado por um professor Yogi e guru indiano. No segundo caso, o indivíduo procurou um centro de saúde mental, pois começou a ter episódios cada vez mais frequentes de que nem ele nem as coisas ao seu redor eram reais. Ele era praticante da tradição Arica, e relatou alguns dos episódios vividos nestas experiências que representaram para ele uma espécie de fusão com o cosmos.<sup>156</sup> Castillo<sup>157</sup> chegou à conclusão de que a meditação pode causar despersonalização e desrealização; a relação desta experiência pode causar ansiedade; se a despersonalização tiver interpretações catastróficas podem causar pânico, e o estado despersonalizado pode se tornar aparentemente permanente.<sup>157</sup> Recentemente, Deane et al.<sup>158</sup> propuseram uma unificação das experiências de despersonalização que geram sentimentos altruístas. Para uns, são como estados patológicos enquanto para outros, são “estados iluminados de consciência”, ainda que os relatos dessa experiência nestes dois grupos sejam surpreendentemente semelhantes. Para os autores, essas duas variedades de experiência altruísta apresentam diferenças no grau de controle: a despersonalização vista de modo patológico é o resultado de uma perda crítica de controle; já na meditação, é notadamente vista como estar no controle. Parece que a grande diferença está na valência afetiva que contribui para cada estado, ou seja, um negativo e outro positivo, respectivamente.<sup>158</sup> Além disso, é certo que as práticas meditativas podem causar EACs, inclusive podem induzir experiências similares às EQMs. Van Gordon et al.<sup>159</sup> investigaram o fenômeno em meditadores budistas avançados que são capazes de induzir a si mesmos experiências similares a EQM, e estes foram acompanhados por 3 anos. Seus achados indicaram que os meditadores, durante a indução de EQMs, estavam conscientes de experimentar a EQMs, permaneceram no controle volitivo tanto sobre o conteúdo quanto a duração das EQMs e experienciaram uma variedade de encontros com espíritos e experiências espirituais.<sup>159</sup> Parece que as tais experiências adversas durante as práticas meditativas são bem comuns. Dos 83 estudos avaliados sobre eventos adversos na meditação (EAM), Farias et al.<sup>160</sup> elucidaram que 55 (65%) tiveram relatos de pelo menos um EAM, em que os mais comuns foram ansiedade (33%, 18), depressão (27%, 15) e

anomalias cognitivas (25%, 14); problemas gastrointestinais e comportamentos suicidas (ambos 11%, 6). Estes resultados levaram os pesquisadores a concluir que a ocorrência de EAM durante ou após as práticas meditativas é comum, mesmo se o indivíduo não tiver histórico prévio de problemas de saúde mental.<sup>160</sup>

Apesar destas experiências adversas, a meditação está intimamente associada a benefícios tanto na saúde física quanto mental e emocional. Ela induz alterações estruturais cerebrais, aumentando o espessamento cortical implicado na plasticidade, sendo indicada para ajudar no afinamento cerebral que ocorre com a idade;<sup>141</sup> reduz o estresse e a ansiedade em mulheres com câncer de mama;<sup>161</sup> têm sido usada como tratamento para depressão, ansiedade, estresse,<sup>162,163</sup> enxaqueca,<sup>164</sup> associada a mantras, apresentou efeitos benéficos no estresse, na ansiedade, hipertensão e na imunidade;<sup>165</sup> aumentou a abertura para lidar com o estresse percebido e melhorou o humor;<sup>166</sup> atua no aspecto psicológico, proporcionando um melhor viver com a dor crônica, melhora a depressão e a qualidade de vida;<sup>167</sup> melhora a pressão alta,<sup>168</sup> dentre outros.

Em conclusão, estudos científicos têm fornecido evidências sobre os efeitos da meditação em diferentes níveis, tanto anatômicos, fisiológico, quanto comportamental e emocional, demonstrando que ela é capaz de influenciar profundamente a ativação cerebral e a saúde, e gera estados alterados de consciência. Apesar de existirem muitos tipos de práticas de meditação, a análise fenomenológica, segundo Newberg e Iversen,<sup>138</sup> propõe que os resultados finais de todas elas são semelhantes, ainda que exibam padrões distintos de atividade cerebral.<sup>139</sup>

## **5.6.2 O Transe Mediúnico**

### **Mediunidade, Tipos, Psicografia e a Neurociência**

#### **5.6.2.1 O Transe Mediúnico e a Mediunidade**

O transe e a mediunidade são considerados EACs e sempre foram relatados em diversas culturas existentes na humanidade. São fenômenos de grande relevância social e espiritual;<sup>1</sup> produzem experiência de dissociação (não patológica),<sup>2,47,169</sup> de canalização,<sup>170</sup> estados místicos que são normalmente considerados por esotéricos,<sup>171</sup> alucinações tanto auditivas quanto visuais; estados de possessão,<sup>169</sup> dentre outros. O transe foi bastante associado à histeria e a transtornos mentais, mas na atualidade tem sido considerado como um fator socializante, principalmente em contexto religioso, sendo também sinônimo de “incorporação”.<sup>172</sup> Maraldi e Zangari<sup>171</sup> observaram que não há necessariamente perda de consciência nas práticas mediúnicas, ou amnésia posterior, mas sim

absorção e envolvimento imaginativo. Além disso, as condições ambientais como ritmos de tambores nas giras umbandistas, luz baixa, a monotonia hipnótica dos movimentos, expectativas frente ao ritual, dentre outros, podem influenciar no transe ou na dissociação, principalmente naqueles indivíduos que possuem predisposição, que na umbanda seriam chamados de “aflorados” e, no espiritismo, os “médiuns ostensivos”.<sup>171</sup>

Maraldi et al.<sup>173</sup> definiram a mediunidade como uma “suposta capacidade que certas pessoas teriam de mediar a comunicação entre entidades ou formas espirituais e outros seres humanos”.<sup>173</sup> Sua capacidade é despertada quando o médium entra em EAC, através de um transe, contudo, para os kardecistas\*<sup>5</sup>, a mediunidade pode ocorrer de maneira consciente. Maraldi et al.<sup>173</sup> acreditam que a principal diferença entre estudos psicológicos de mediunidade e a teoria de Kardec é a causa, na qual a primeira é baseada na imaginação subliminar ou do subconsciente do médium, enquanto a segunda ocorre por ação de espíritos.<sup>173</sup> Segundo Moreira-Almeida,<sup>4</sup> a mediunidade é a experiência em que um indivíduo relata apresentar a capacidade de entrar em contato com entidades espirituais, imateriais, ou seja, com pessoas falecidas etc.<sup>4</sup> O médium, neste caso, tem a capacidade de adquirir informações sobre pessoas falecidas que normalmente não poderia acessar por meios convencionais. Essas informações são obtidas durante um EAC, que pode alterar a relação mente-cérebro.<sup>174</sup> Estas experiências têm sido confundidas com transtornos psicóticos e dissociativos patológicos, tal como discutido por Almeida e Lotufo Neto,<sup>175</sup> que abordaram as visões de Pierre Janet, William James, Frederic W. H. Myers, Sigmund Freud e Carl Gustav Jung a esse respeito. Os autores chegaram a três conclusões com base nestes pesquisadores: Janet e Freud relacionaram a mediunidade com uma patologia psíquica, originada no inconsciente pessoal; Jung e James pareciam aceitar que a mediunidade albergava aspectos não patológicos, tendo esta experiência a mesma origem proposta por Janet e Freud e, principalmente, que elas poderiam ocorrer através da intervenção de “um espírito desencarnado”.<sup>175</sup> Já Myers, segundo Almeida e Lotufo Neto<sup>175</sup>, considerou a mediunidade como o “desenvolvimento superior da personalidade, atrelando o inconsciente, a telepatia e a ação de espíritos desencarnados”.<sup>175</sup>

Um processo chamado de “absorção” proposto por Luhrmann et al.<sup>176</sup> foi sugerido como mecanismo religioso envolvido, por exemplo, nas práticas de oração cristã evangélica. Este fenômeno pode ser interessante como uma das sugestões para o mesmo que ocorre no transe mediúnico, por exemplo. Esta proposta diz que aquelas pessoas que têm uma tendência à absorção são mais propensas a “relatar imagens mentais mais nítidas, apresentam maior foco e experiências espirituais mais incomuns”. Além disso, o grau de absorção pode variar de indivíduo para indivíduo.<sup>176</sup> Segundo os

---

\*<sup>5</sup> Karcedista é o termo utilizado para aqueles que seguem o espiritismo proposto por Allan Kardec.

autores, a absorção é a “capacidade mental que é comum ao transe, hipnose, dissociação e muitas outras experiências espirituais”, a qual prende o indivíduo às suas ideias, imagens ou fascinações.<sup>176</sup>

Apesar da associação da mediunidade com transtornos psicóticos, esta foi relacionada a uma boa saúde mental e o tempo de exercício, isto é, a experiência prática da mediunidade pode estar relacionada a esse resultado.<sup>177</sup> Contudo, Spindola-Rodrigues et al.<sup>178</sup> relataram que médiuns brasileiros possuem uma saúde cognitiva e um funcionamento cortical diferenciado no transe dissociativo, sendo sua saúde cognitiva igual ou superior ao valor médio considerado normal para a população brasileira, independentemente do nível de experiência, seja com ampla ou pouca vivência.<sup>178</sup>

Uma série de fatores podem induzir a um transe, que podem ser tanto artificiais quanto naturais, extrínsecos ou intrínsecos. O indivíduo pode entrar em transe através de uma música, dança, orações, meditação, estados hipnagógicos ou hipnopômnicos; também podem ocorrer quando o indivíduo está conduzindo um carro (conhecido como hipnose de estrada), sob influência de ritmos, imobilização, fadiga, intensa absorção intelectual e concentração seletiva a estímulos sensoriais, por exemplo. Todos estes aspectos podem levar à produção de diferentes profundidades de transe.<sup>179</sup> Ludwig<sup>179</sup> sugeriu que muitas qualidades incorretas e supersticiosas foram atribuídas ao transe, o que se transformou em grande desafio para os pesquisadores, que “têm sua reputação manchada por trabalhar nessa polêmica área”.<sup>179</sup> Por outro lado, têm exigido, cada vez mais, formas, métodos sofisticados e teorias engenhosas para traduzir em termos compreensíveis o que de fato é o transe, e qual é sua função para o homem.<sup>179</sup>

### 5.6.2.2 Definição e Explicações de “Médium” e “Tipos De Mediunidade” por Allan Kardec

Para definição e explicação de médiuns e dos tipos de mediunidade, nós acessamos uma literatura não científica, *O Livro dos Médiuns* (2020), que foi codificado por Allan Kardec\*<sup>6</sup>, considerando que é a primeira obra que define e explica os tipos de mediunidade, e foi publicado pela primeira vez em 1861.

Segundo Allan Kardec,<sup>180</sup> um médium é qualquer pessoa que sente a influência de espíritos e essa é uma faculdade inerente ao homem.<sup>180</sup> Entretanto, essa faculdade não se apresenta a todos da mesma forma; cada indivíduo pode ter uma aptidão mediúnica específica que está de acordo com suas

---

\*<sup>6</sup> Allan Kardec é o pseudônimo de Hippolyte Léon Denizard Rivail, escritor, professor e tradutor francês, conhecido por codificar a Doutrina Espírita através da sistematização de seus princípios práticos, que foi realizada a partir das comunicações mediúnicas e pesquisa minuciosa.

características e habilidades naturais. Segundo Kardec, os principais tipos de mediunidade são os “médiums de efeitos físicos, os sensitivos, os impressionáveis, os audientes, os videntes, os sonambúlicos, os curadores, os pneumatógrafos e os psicógrafos”.<sup>180</sup> A psicografia também é conhecida como escrita automática. A comunicação ocorre através da ação das entidades comunicantes sobre os órgãos e os sentidos dos médiums, manifestando-se através da visão com aparições; no tato por impressões tangíveis; na audição através de ruídos e por olfato, a através de odores que aparecem sem causa conhecida.<sup>180</sup>

Os médiums de efeitos físicos, por exemplo, são capazes de produzir fenômenos materiais,<sup>180</sup> que podem ser facultativos, ou involuntários. Os facultativos são aqueles que têm consciência e produzem os fenômenos através da sua vontade, já os involuntários não têm consciência dos efeitos que provocam ao seu redor.<sup>180</sup> Os médiums audientes ouvem os espíritos através de uma voz interior ou exterior, clara e distinta, como se fosse uma pessoa viva falando com eles, que é capaz de transmitir o que ouve; os médiums videntes são capazes de ver os espíritos, tanto de olhos abertos quanto de olhos fechados;<sup>180</sup> os sonambúlicos possuem a capacidade de agir sob influência do “seu próprio espírito” e que, nos momentos de “emancipação\*<sup>7</sup>” veem e ouvem o que está fora dos limites dos seus sentidos.<sup>180</sup> Os médiums curadores são aqueles que têm um “dom” de curar pelo simples toque, gesto, olhar etc., sem a necessidade de medicamentos. O pneumatógrafo é um tipo raro de mediunidade. São aqueles capazes de adquirir uma escrita direta em páginas em branco que são colocadas dobradas em qualquer lugar, e obtêm-se letras, sinais, palavras, frases e até páginas inteiras.<sup>180</sup>

Os médiums psicógrafos são também chamados de escreventes e dividem-se em mecânicos, intuitivos, semimecânicos, inspirados e de pressentimento.<sup>180</sup> Nos mecânicos, o Espírito manifesta suas ideias movimentando a mão do médium, impulsionando-a independente da vontade do médium, que não tem consciência do que escreve.<sup>180</sup> Nos médiums intuitivos, o Espírito atua sobre seu pensamento.<sup>180</sup> O médium, nesta classe, age como um intérprete e tem consciência do que escreve. Os semimecânicos têm características do mecânico e do intuitivo, ou seja, o Espírito impulsiona sua mão, mas ele tem consciência do que escreve.<sup>180</sup> Nesta classe de médiums, pode ocorrer de primeiro o médium receber as informações no pensamento e escrever depois, ou só tomar conhecimento da mensagem depois da escrita ou ainda, tomar conhecimento ao mesmo tempo em que escreve. Os médiums inspirados recebem, através do pensamento, comunicações estranhas às suas ideias

---

\*<sup>7</sup> A palavra “Emancipação” aqui se refere ao desprendimento da alma, que ocorre quando o corpo está entorpecido. Nesta qualidade, a alma se desloca e tem acesso a informações que não teria em “vigília”. Ver *O Livro dos Espíritos*, questão 409.

preconcebidas.<sup>180</sup> A inspiração vem através da influência dos Espíritos, em qualquer momento da vida. Já os médiuns de pressentimentos têm a faculdade intuitiva de ver coisas do futuro, e muitas vezes são uma variedade dos médiuns inspirados.<sup>180</sup>

### **5.6.2.3 A Neurociência e Estudos com Diversos Tipos de Transe**

Os estudos em neurociência com médiuns têm despertado cada vez mais interesse e curiosidade, apesar dos grandes desafios mencionados anteriormente que enfrentamos ao estudar essa área. Buscando compreender os fenômenos associados ao transe, principalmente relacionados ao processamento cerebral, algumas pesquisas procuraram identificar os padrões e mecanismos neurais subjacentes a essas experiências. Dentre os diversos tipos, Flor-Henry et al.<sup>181</sup> avaliaram a atividade cerebral de um indivíduo que fez um treinamento extensivo na tradição xamânica mongol, que era capaz de entrar em transe através da autossugestão sem nenhuma estimulação sensorial externa. Os autores compararam sua atividade cerebral a outros bancos de dados de EEG contendo um grupo controle com pessoas saudáveis, um com esquizofrenia, um com mania e outro com depressão. Os resultados mostraram que o transe xamânico não é uma condição psicopatológica, nem psicótica e nem dissociativa. No transe, há dominância do hemisfério direito e uma mudança específica na região pré-frontal.<sup>181</sup> Um outro estudo foi realizado por Hove et al.<sup>26</sup> com quinze xamãs experientes em “core shamanism” (xamanismo central, técnica desenvolvida pelo antropologista Michael Harner) que foram escaneados por fMRI para avaliação da rede cerebral que está associada ao transe. Os pesquisadores encontraram maior formação de hubs no CCP, córtex cingulado anterior dorsal (CCAd) e ínsula/opérculo esquerda. Além disso, houve maior coativação do CCP com o CCAd e ínsula, o que os autores sugerem que há um fluxo neural orientado internamente que foi amplificado pela rede de controle modulador. No transe, a via auditiva esteve menos conectada, possivelmente indicando desacoplamento perceptivo e supressão dos estímulos auditivos repetitivos. Outro estudo empreendido por Kawai e colaboradores<sup>15</sup> investigou um drama balinês conhecido como “Calonarang”. Este drama induz um transe de “possessão”, seguindo um procedimento específico das aldeias de Bali (Indonésia). Neste drama, tanto os “atores” quanto os músicos entram em estado de transe durante uma cena de luta, sem consumir álcool ou drogas psicoativas. Na tradição, entende-se que o “ator” é possuído por um “espírito maligno” por intervenção de uma bruxa. Doze participantes foram medidos com EEG (7 em transe e 5 sem transe), antes, durante e depois do drama 'Calonarang'. No transe, os pesquisadores observaram aumento das frequências teta, alfa-1, alfa-2 e beta comparadas ao antes e depois. Os pesquisadores notaram que as frequências alfas estiveram elevadas por muitos minutos após o ritual. Estes achados não foram vistos nos participantes que não estavam em transe. Os autores sugerem que o transe ativa o sistema neuronal gerador de recompensa e desativa

o córtex cerebral, já que houve aumento das frequências alfa e teta.<sup>15</sup> Um outro estudo fascinante foi realizado com um curandeiro sul-africano experiente, conhecido como “Sangoma” em transe. Seus dados de fMRI foram avaliados através do sinal dependente do nível de oxigênio (blood-oxygen-level-dependent (BOLD), do inglês). Os autores Rogerson et al.<sup>182</sup> colocaram uma música “Swaziland” típica, para que o voluntário entrasse em transe como faz nas práticas Sangoma. Cinco medidas foram realizadas e, a cada medida, o participante valorou o nível de transe em que ele se encontrava. As comparações foram realizadas com e sem música, que referem-se a “com e sem transe”. Os resultados mostraram ativação no córtex auditivo bilateralmente no processo do transe, e outras áreas cerebrais como o parietal direito, frontal direito e área prostriata, foram fortemente correlacionadas com a percepção do transe. Outras regiões pertencentes a RMP, como o córtex orbitofrontal foram ativadas negativamente e estiveram mais correlacionadas com a música quando o nível do transe era alto. Os autores sugerem que estas regiões fazem parte de uma assinatura neural e da dinâmica deste tipo específico de EAC.<sup>182</sup>

Dois experimentos diferentes foram realizados com seis médiuns por Delorme et al.<sup>14</sup> usando o EEG, para avaliar a correlação entre a precisão das informações sobre pessoas falecidas e a atividade elétrica cerebral. Os médiuns tiveram que intencionalmente invocar quatro estados mentais subjetivos que foram repetidos três vezes: ouvir informações biográficas sobre uma pessoa falecida, lidas em voz alta pelo pesquisador; pensar em alguém vivo conhecido e lembrar seus detalhes; criar uma pessoa fictícia mentalmente e focar nessa pessoa imaginária e, realizar a comunicação mediúnica com uma pessoa conhecida falecida. O principal resultado deste estudo foi o aumento da potência de gama em alta frequência (75–110Hz) durante o transe. Além disso, a maior diferença foi encontrada para a comunicação com falecidos, que apresentou um estado mental distinto, com características cerebrais diferentes do pensamento ou da imaginação.<sup>14</sup> No estudo de Bastos Jr et al.,<sup>183</sup> também com EEG, foram medidos os espectros de potência em dez médiuns espíritas, mulheres, experientes, e dez controles saudáveis não médiuns, também mulheres, que estavam envolvidas no mesmo contexto religioso. Os sinais de EEG das médiuns e das controles foram registrados simultaneamente, antes, durante e imediatamente após ao transe mediúnico com psicofonia\*<sup>8</sup>. Apenas a atividade elétrica cerebral da região frontal foi analisada. As médiuns apresentaram maior potência beta nos eletrodos F7 e F8, e maior teta em F7 durante a psicofonia; após a comunicação, houve maior beta no F8 e

---

\*<sup>8</sup> A psicofonia é uma forma de comunicação mediúnica em que o médium atua como um canal para a transmissão das mensagens dos espíritos. Neste fenômeno mediúnico, o médium permite a manifestação da voz de entidades espirituais por meio de sua própria fala, ou apenas ouve e transmite através da sua própria fala o que a entidade deseja comunicar.

maior alfa no F4. Para os autores, o processo de absorção que ocorre durante o transe pode ter um papel nas experiências sensoriais anômalas, como na mediunidade.<sup>183</sup>

O estudo de Mainieri et al.<sup>27</sup> envolvendo oito médiuns mentalmente saudáveis e oito controles também saudáveis apresentou resultados importantes, relacionando o transe a estados parecidos ao da introspecção. Os médiuns tiveram o fluxo sanguíneo da sua atividade cerebral medidos através de fMRI enquanto estavam em repouso, em transe e em “transe imaginário” (eles imaginaram que estavam em transe). As regiões cerebrais ativadas durante o transe foram o CCP, o lobo temporal, o giro temporal médio e o córtex orbitofrontal e houve maior conectividade dentro da rede auditiva e da rede sensório-motora de repouso, comparados ao repouso e ao transe imaginativo. Os autores apontam para o envolvimento preservado do córtex pré-frontal e da conectividade da RMP, sugerindo que, no transe, o controle introspectivo se mantém.<sup>27</sup>

O primeiro estudo que avaliou a atividade elétrica cerebral de médiuns usando a abordagem dinâmica com RFCs, combinada ao método de sincronização por motivos,<sup>184</sup> foi proposto pelo nosso grupo e realizado por Silva et al.<sup>185</sup> em seu doutorado. Neste estudo, os autores construíram as RFCs de todas as frequências (delta, teta, alfa e beta) separadas e todas as frequências juntas, através dos dados de EEG de médiuns e controles saudáveis, que estavam inseridos no mesmo contexto religioso dos médiuns. A coleta foi realizada antes e durante o transe de psicofonia, simultaneamente nos dois grupos. Enquanto, no transe, o grupo de médiuns (GM) realizou a psicofonia, o grupo controle (CT) ficou orando e escutando o GM em transe. As comparações foram realizadas entre o momento pré-transe e transe, para os dois grupos. Para avaliação com todas as frequências do EEG indicadas anteriormente, os médiuns apresentaram menor probabilidade de formação de hubs (PFH) no hemisfério esquerdo no transe. Com as RFCs separadas por frequências, Silva et al.<sup>185</sup> encontraram maior grau ponderado (Kp) geral e nos hemisférios direitos e esquerdos para médiuns, para frequência delta, no transe. Para teta, houve maior Kp global e no hemisfério esquerdo para os médiuns comparado aos controles. Para a frequência alfa, foram encontradas mais conexões entre o hemisfério esquerdo com o hemisfério direito para o momento antes do transe no grupo de médiuns. A comparação entre as regiões cerebrais para alfa indicou que o lobo temporal esquerdo tem maior conectividade dentro do hemisfério esquerdo do que com o hemisfério direito para o transe. O grupo controle obteve um único resultado com significância, que foi para PFH para a potência da frequência delta, ocorrido durante a oração no momento do transe do GM.<sup>185</sup>

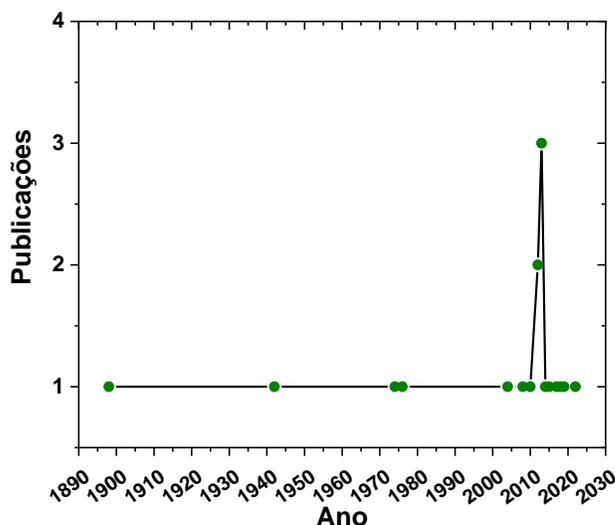
É importante ressaltar que nem todos os trabalhos relacionados à mediunidade apresentam resultados significativos ou satisfatórios. A pesquisa científica sobre o tema enfrenta desafios devido

à complexidade e natureza controversa dos fenômenos mediúnicos. Embora haja estudos que sugerem evidências em favor da mediunidade, é preciso ter cautela ao interpretar os resultados, pois muitos estudos apresentam limitações, enquanto outros exigem interdisciplinaridade na interpretação dos resultados, para compreensão dos fenômenos. Por exemplo, Wahbeh e colaboradores,<sup>186</sup> buscando compreender os correlatos fisiológicos da experiência de canalização mediúnica, estudaram treze médiuns em transe. O design do experimento envolveu coletas com o EEG, eletrocardiograma (ECG) e resposta galvânica da pele (RGP) por cinco minutos durante a canalização e outros cinco sem canalização, que foi repetido três vezes e coletados em dois dias, separadamente. Além disso, as psicofonias foram gravadas durante as canalizações e posteriormente foram comparadas às vozes dos médiuns sem canalização. A maioria dos médiuns estavam conscientes no momento da canalização, mas, quanto ao controle do corpo, tiveram níveis variados. As únicas diferenças significativas foram encontradas para variação da potência e excitação da voz (dB/Hz) para 125 Hz (entre 0 e 625 Hz e 3625 e 3875 Hz) para o momento da canalização comparado ao momento controle.<sup>186</sup> O transe mediúnico difere de outros transe, como o transe provocado por hipnose, porque, segundo relatos dos médiuns, “ocorre a comunicação com personalidades falecidas”. Pessoas que são hipnotizáveis parecem possuir a área do corpo caloso maior e, com esta premissa, Bastos et al.<sup>187</sup> avaliaram a suscetibilidade hipnótica, a dissociação autorrelatada, a empatia e a área do corpo caloso em dezesseis médiuns comparando-os a dezesseis controles não médiuns, através de fMRI. Apesar de ambos os grupos apresentarem níveis intermediários de sugestibilidade hipnótica, não houve diferenças nas áreas do corpo caloso nos indivíduos nos dois grupos. Os médiuns apresentaram mais experiências anômalas, contudo as pontuações foram semelhantes para dissociação nos dois grupos, e o mesmo foi observado para a empatia e saúde mental.<sup>187</sup>

#### **5.6.2.4 O Transe e a Psicografia**

Uma busca simples através do Scopus® ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)) com os seguintes termos (trance AND psychography) OR (mediumship AND psychography) OR (psychography) OR (trance AND automatic AND writing) OR (psychography AND brain) até o dia 12 de julho de 2023 (Figura 09), resultou em dezoito trabalhos, e apenas três foram selecionados. As vantagens do Scopus são que ele tem ampla cobertura, contínua atualização, métricas de citação e análise bibliométrica. Os critérios para exclusão dos trabalhos foram: não ser uma pesquisa original; ser uma revisão de literatura; discorrer sobre o tema filosoficamente; não ter investigado diretamente a psicografia ou a escrita automática; ser um artigo de opinião e, quando abordasse a “escrita automática”, deveria ter conotação mediúnica e psicográfica, e não outras relações. O intuito do levantamento usando o Scopus foi o de conhecer quantos trabalhos no tema “psicografia” estão disponíveis e, principalmente,

quantos envolvendo mediunidade E transe E psicografia E avaliação da atividade cerebral. Dos três estudos selecionados, apenas um que foi desenvolvido por Peres et al.,<sup>2</sup> abordou a psicografia a nível de funcionamento cerebral. Desta forma, está claro que os estudos nesta área são escassos e extremamente necessários para comparação e compreensão deste fenômeno a nível fisiológico cerebral. Entretanto, apesar das pesquisas realizadas no Scopus, outros meios como Google Scholar e PubMed foram usados para encontrar trabalhos que abordassem a psicografia e a atividade cerebral, mas também, mais uma vez, houve escassez de pesquisas nesta área.



**Figura 09:** Dados provenientes da plataforma Scopus®, referente à quantidade de publicações sobre mediunidade e psicografia, realizada até o dia 12 de julho de 2023, usando os termos (trance AND psychography) OR (mediumship AND psychography) OR (psychograpy) OR (trance AND automatic AND writing) OR (psychography AND brain). No gráfico pode ser vista a distribuição das dezoito publicações que foram encontradas entre 1898 e 2022. Em 2012, houve 2 publicações e, em 2013, 3 publicações no tema.

Fonte:: Scopus®.

As pesquisas sobre mediunidade, especialmente aquelas que envolvem o transe e a psicografia, um dos focos desta tese, normalmente são realizadas por pesquisadores que empregam a visão de uma ciência não-materialista, tentando resolver o problema mente-cérebro. O objetivo principal destes estudos é o de compreender como o transe ou como a “comunicação com uma Entidade falecida”, através de cartas escritas por meio do um médium que traz relatos de “outra dimensão”, podem influenciar uma pessoa e gerar benefícios à sua saúde física e emocional. Outro aspecto deveras importante é a avaliação da atividade cerebral, para compreender como o transe, por exemplo, durante a psicografia, pode alterar os fenômenos neurofisiológicos.

Em 1974, Gajwani & Sukerkar<sup>188</sup> realizaram um estudo empolgante envolvendo a escrita automática durante o fenômeno da dissociação, que, segundo eles, é um “momento em que a pessoa está com a atenção distraída, ou quando está sob transe hipnótico”. Apesar de ter uma proposta diferente do transe mediúcnico, este estudo é interessante porque podemos correlacionar os achados com as pesquisas que têm como foco o transe originado pela comunicação com um ser ou uma “Entidade”, devido a suas semelhanças. As características da escrita automática foram estudadas em sete sujeitos normais sob o transe hipnótico, que foram comparados com a escrita na fase pós-

hipnótica e em consciência. Quando os sujeitos estavam sob hipnose, lhes foi pedido para pegar a caneta e começar a escrever tudo que lhes viesse à cabeça. Isso também foi realizado logo em seguida, ao acordar da hipnose e 20 minutos depois. Os resultados mostraram que, durante o transe hipnótico comparado aos outros estados, houve pobreza na coordenação muscular; o domínio da escrita foi ruim em todos os sujeitos; seis dos sete cometeram erros gramaticais; não houve retoque dos traços durante o transe, e a qualidade da linha foi ruim; seis dos sete estavam completamente inconscientes durante a escrita no transe; a letra não estava tão legível e, segundo os autores, todos os sujeitos escreveram de olhos fechados no transe, o que pode ter contribuído para isso. Os autores concluíram que o transe promoveu a perda de controle da própria escrita, que foi recuperada lentamente na fase pós-hipnótica, o que pode estar relacionada ao relaxamento que a hipnose provocou. Além disso, chamam a atenção para os riscos da hipnose quanto à assinatura de documentos, uma vez que os sujeitos não se lembram do ocorrido durante o transe hipnótico.<sup>188</sup>

Ao estudar a mediunidade e seus diferentes aspectos, é possível contribuir para uma visão mais ampla e aprofundada sobre a natureza da consciência, a dissociação durante o transe, a existência de realidades não materiais e, principalmente, a interação entre o mundo espiritual e o mundo físico. Com base nestes aspectos, Peres e colaboradores<sup>2</sup> investigaram a natureza da dissociação mediúcnica durante a psicografia e suas alterações cerebrais, em dez médiuns psicógrafos (5 experientes e 5 novatos). Os autores usaram a tomografia computadorizada por emissão de fóton único e compararam tanto a atividade cerebral quanto a produção literária durante o transe e sem o transe. No transe durante a psicografia, os médiuns experientes apresentaram menor atividade nas regiões cerebrais do cíngulo esquerdo, hipocampo esquerdo, giro occipital inferior esquerdo, CCA esquerdo, giro temporal superior direito e giro pré-central direito comparado à escrita sem o transe. A avaliação do conteúdo psicografado revelou scores médios maiores do que os encontrados para a escrita sem o transe, e o conteúdo das cartas apresentou mais complexidade durante o transe dissociativo.<sup>2</sup>

O estudo realizado por Gomide et al.<sup>189</sup> propôs um novo método para avaliar médiuns psicógrafos, três médiuns e 142 assistentes participaram do estudo e foram submetidos ao seguinte protocolo: médiuns e assistentes foram cegados até as sessões de psicografia começarem; os assistentes preencheram um questionário sobre luto, espiritualidade e crenças paranormais. Os pesquisadores controlaram todas as respostas recebidas pelos médiuns durante o experimento, e todos os médiuns foram monitorados e filmados. Dos 142 assistentes, 22 deles receberam cartas psicografadas. A partir das informações obtidas pelos médiuns, em torno de 96,2% foram consideradas pelos assistentes como pertencentes ao parente falecido, ainda que tenha havido um pequeno declínio para 92,3% alguns meses depois. Os pesquisadores indicam que os médiuns se

sentiram confortáveis com este método e que pode ser aplicado em estudos que envolvam mediunidade e recepção de informações anômalas.<sup>189</sup> Já Saad e Medeiros,<sup>190</sup> realizaram uma pesquisa piloto para avaliar a semelhança entre as assinaturas das psicografias e a assinatura caligráfica dos falecidos. Os pesquisadores participaram de duas sessões espíritas com um renomado médium que psicografa de maneira “frenética” e ininterrupta nas sessões. Além dos pesquisadores e do médium, a audiência contou com mais ou menos 200 participantes que tiveram alguém que faleceu. Uma dezena de cartas foi produzida, e foram realizadas fotos das assinaturas das cartas, contudo poucos participantes se comprometeram em enviar posteriormente a assinatura do falecido, para comprovação. As assinaturas obtidas foram comparadas com as fotos e eram surpreendentemente semelhantes às que os falecidos produziram em vida, indicando que não havia fraudes e que nenhuma explicação materialista poderia resistir a um exame mais detalhado.<sup>190</sup>

Em uma breve conclusão, os estudos investigando os fenômenos do transe hipnótico e do transe mediúnico durante a psicografia demonstraram alterações significativas na coordenação muscular, na escrita e na cognição dos indivíduos em hipnose e nos médiuns. Durante o transe por hipnose, observou-se pobreza na coordenação muscular, baixo desempenho na escrita, erros gramaticais e falta de consciência durante o ato de escrever em transe. Contudo, o oposto foi observado durante o transe mediúnico na execução da psicografia, em que os conteúdos psicografados apresentaram maior complexidade em comparação à escrita sem transe. Além disso, a capacidade dos médiuns em receber informações anômalas de pessoas falecidas, e assinar as psicografias de maneira semelhantes às produzidas pelos falecidos, desafia explicações materialistas e incentiva a continuação de pesquisas científicas nesta área. Essas descobertas evidenciam a peculiaridade e a natureza distinta desses dois tipos de EACs.

#### **5.6.2.5 As Regiões Cerebrais Alteradas Durante o Transe Mediúnico**

Considerando exclusivamente os estudos sobre mediunidade, juntamente com as alterações cerebrais abordadas nesta seção, observa-se que as principais modificações que foram relatadas durante o fenômeno apontam as regiões do CCP e da via auditiva com maior ativação,<sup>26,27</sup> ativação da região frontal e parietal direita e ativação negativa do córtex orbitofrontal,<sup>182</sup> ativação do lobo temporal, do giro temporal e maior conectividade no lobo temporal esquerdo,<sup>2,27,185</sup> do córtex orbitofrontal e do córtex pré-frontal,<sup>27</sup> além do CCA, giro pré-central, cúlmen esquerdo, do hipocampo e do giro inferior occipital esquerdo.<sup>2</sup> Levando em conta esses resultados, as regiões que mais se destacaram durante o processo mediúnico foram o CCP, o córtex orbitofrontal, que apesar de Rogerson et al.<sup>182</sup> ter encontrado ativação negativa, Mainieri et al.<sup>27</sup> observaram maior ativação. Isto

indica que, embora sejam resultados opostos, esta região apresenta uma resposta fisiológica frente ao fenômeno estudado. Além destas, a região frontal, pré-frontal e a temporal apresentaram concordância em três estudos independentes<sup>2,27,185</sup> e esses achados sugerem uma relação entre essas áreas cerebrais e o fenômeno da mediunidade.

Em conclusão, estudar a mediunidade representa um desafio devido à complexidade e natureza dos fenômenos envolvidos. A falta de trabalhos robustos, bem fundamentados, com metodologias seguras e confiáveis na área, e principalmente da psicografia, é um exemplo disso, o que reflete na escassez de pesquisas científicas dedicadas a investigar esse fenômeno em profundidade e principalmente suas alterações a nível cerebral. Nosso estudo pode ajudar a ampliar nossos conhecimentos sobre a natureza da consciência, dos EACs, da existência de diferentes planos de existência e da comunicação além dos limites do mundo material. No entanto, essa área de pesquisa muitas vezes bordeia o limite da ciência material, desafiando as metodologias tradicionais e requerendo uma abordagem interdisciplinar. A pesquisa contínua nessa área pode trazer avanços significativos, tanto para a compreensão da consciência humana, dos estados alterados, quanto para o estudo de aspectos espirituais e transcendentais da existência.

## 5.7 A DISSOCIAÇÃO E A DISSOCIAÇÃO NÃO-PATOLÓGICA

O transtorno dissociativo tem prevalência de cerca de 1% a 5% na população mundial.<sup>191</sup> Estes transtornos são definidos por perturbações e/ou descontinuidade da integração normal da consciência, memória, identidade, emoção, percepção, comportamento, controle motor e representação corporal. São incluídos, nos transtornos dissociativos a amnésia dissociativa, o transtorno dissociativo de identidade e transtorno de despersonalização / desrealização. Segundo o DSM-5,<sup>48</sup> estes transtornos podem iniciar a partir de um trauma, e todos eles são experienciados através das seguintes percepções:

- *Intrusões na consciência* que ocorrem de forma espontânea, com a capacidade de expandir para o comportamento e podem ser acompanhadas por interrupções na continuidade da experiência subjetiva;
- *Incapacidade de acessar informações e controlar funções mentais* que normalmente são facilmente acessíveis e controláveis.

Os indivíduos com *amnésia dissociativa* são caracterizados pela incapacidade de recordar informações autobiográficas, cujo esquecimento apresentado não é compatível com o esquecimento que ocorre normalmente. A ocorrência dessa amnésia pode ser “localizada”, quando está relacionada

a um evento ou período específico; “seletiva”, quando o indivíduo não se lembra de um aspecto particular de um evento, ou “generalizada”, que acaba afetando a identidade e a história de vida do indivíduo. Estes indivíduos não percebem a amnésia, só tendo consciência quando a identidade pessoal é perdida ou quando ocorrem situações em que eles percebem a ausência de informações autobiográficas.<sup>48</sup> A *despersonalização* que ocorre no transtorno de despersonalização / desrealização se dá quando o indivíduo experimenta um distanciamento da própria mente, de si ou do corpo, e experiências de irrealidade. Na desrealização, ocorrem experiências de irrealidade ou a sensação de distanciamento do ambiente ao redor, que podem ser persistente ou recorrente. Os indivíduos que apresentam estes transtornos podem ter características de despersonalização, de desrealização ou de ambos.<sup>48</sup> Já o *transtorno dissociativo de identidade*, tem, como característica principal, a presença de dois ou mais estados distintos de personalidade ou a experiência de posse, e está associado a episódios recorrentes de amnésia. Este processo de fragmentação da identidade pode ocorrer de diferentes maneiras em diversas culturas, manifestando-se, por exemplo, através de episódios de possessões. Sendo assim, os indivíduos que vivenciam esse transtorno podem experimentar descontinuidades na percepção de si mesmos e, em suas memórias autobiográficas,<sup>48</sup> podem “sofrer intrusões recorrentes inexplicáveis em seu funcionamento consciente e no senso de identidade própria, como vozes; ter ações e fala dissociadas; pensamentos, emoções e impulsos intrusivos”.<sup>48</sup> Além disso, apresentam percepção distorcida e sintomas neurológicos funcionais intermitentes.<sup>48</sup>

Segundo o DeCS / MeSH, os transtornos dissociativos possuem três termos alternativos: dissociação, fuga e histeria dissociativa. São caracterizados como “alterações repentinas e temporárias das funções normalmente integradoras da consciência”. Seu DeCS identificador é o 4274, ID do descritor o D004213 e seu código hierárquico é o F03.300.

Pierre-Marie-Félix Janet, um renomado psiquiatra, psicólogo e neurologista, mais conhecido como Pierre Janet, contribuiu significativamente para a compreensão da dissociação, apontando que esta é um mecanismo da defesa psicológica diante de experiências traumáticas. Suas pesquisas revelaram o papel crucial desses fenômenos na manifestação do estresse pós-traumático (EPT) (*Post-traumatic stress disorder* (PTSD), do inglês) e na resposta adaptativa do indivíduo frente a eventos perturbadores.<sup>192</sup> Ao expandirem a visão de Pierre Janet sobre a dissociação, Scalabrini e colegas<sup>193</sup> propuseram que esse fenômeno está associado a uma desordem de integração tanto psicológica quanto neuronal. De acordo com essa perspectiva, a dissociação interrompe a função da integração dinâmica entre os sistemas interoceptivos e exteroceptivos, bem como entre os aspectos temporais e espaciais, em diferentes níveis de atividade neuronal cerebral, incluindo níveis regionais, de rede e global.<sup>193</sup> Considerando a visão de Janet quanto ao EPT, um estudo mais recente realizado por Latorre e

Vellisca<sup>194</sup> revelou pontuações mais altas de EPT e dissociação em um grupo de dezenove pessoas que relataram memórias de terem sido abduzidas por alienígenas. Estas pessoas foram comparadas a trinta e duas pessoas que compuseram o grupo controle. Uma bateria de testes foi aplicada para medir o EPT, a sugestionabilidade e a dissociação em todos os participantes. Além das altas pontuações de EPT e dissociação, o grupo de abduzidos obteve menor pontuação, que foi significativa para sugestionabilidade. Os autores finalizam indicando que pessoas com relatos de abdução apresentaram reações emocionais análogas ao EPT e que, independentemente se suas lembranças são verdadeiras ou falsas, o medo que estes indivíduos apresentam mostrou-se real.<sup>194</sup>

A experiência dissociativa é muito comum na epilepsia. Os sintomas dissociativos foram investigados com a EED em 98 indivíduos com epilepsia, do tipo generalizada ou focal, comparados a 60 CS. Esses indivíduos com epilepsia apresentaram scores significativamente maiores na EED do que os CS. Além disso, 28 pessoas do grupo com epilepsia foram diagnosticados com dissociação, e apenas oito no grupo de CS. Os autores observaram também que quanto maior o nível dissociativo, maior a frequência das crises epiléticas, reforçando a existência de maior susceptibilidade à dissociação entre os indivíduos com epilepsia do que os controles.<sup>195</sup> Os resultados do estudo de Hara e colegas<sup>196</sup> apontaram uma forte relação do transtorno dissociativo em pacientes com epilepsia com crises não epiléticas psicogênicas.<sup>196</sup> Além disso, a epilepsia, particularmente a forma focal que se origina no lobo temporal, pode resultar em sintomas ictais que se manifestam como experiências dissociativas, despersonalização, desrealização e um estado descrito como “estado de sonho”.<sup>197</sup> Outros fenômenos dissociativos ictais incluem autoscopia e experiências fora do corpo, que se acredita serem devidas a interrupções nas redes responsáveis pela integração do próprio corpo e do espaço extrapessoal e envolvem a junção temporoparietal e a ínsula posterior.<sup>197</sup>

A dissociação é um fenômeno presente em diferentes contextos e condições. Estudos têm demonstrado que também, tanto a esquizofrenia quanto a depressão, estão associadas a experiências de dissociação. Além disso, práticas como a meditação e o transe mediúnico também induzem estados dissociativos temporários, não patológicos, que são considerados muitas vezes, parte integrante dessas práticas. Uma substância que tem sido investigada quanto aos efeitos dissociativos é a ketamina, a qual pode induzir alterações na consciência e na percepção, promovendo estados de dissociação não patológica. Esses diferentes contextos demonstram a presença da dissociação como um fenômeno que transcende os limites de uma condição específica, enfatizando a importância de compreendê-la em diferentes contextos. A esquizofrenia, como visto, é normalmente associada a distúrbios dissociativos.<sup>83</sup> Ross<sup>198</sup> elucidou que a esquizofrenia dissociativa deveria ser encaixada em uma concepção mais ampla de transtornos dissociativos. O transtorno de identidade dissociativa e a

esquizofrenia são vistos como transtornos separados, o que gera dificuldade para decidir qual deles está presente, segundo Ross.<sup>198</sup> Ele enfatiza a importância dos especialistas na esquizofrenia em reconhecer a associação dos sintomas dissociativos, pois eles são comuns e devem também ser considerados no tratamento da esquizofrenia.<sup>198</sup> No TDM, por exemplo, pacientes apresentaram maior pontuação para a EED e também para absorção e imaginação quando comparados aos CS.<sup>100</sup> Os pesquisadores Berdzenishvili et al.<sup>199</sup> destacaram a importância de investigar a presença de sintomas dissociativos em indivíduos com depressão, uma vez que esses sintomas foram associados a deficiências sutis no funcionamento neurocognitivo e podem influenciar as respostas ao tratamento do TDM.<sup>199</sup>

Embora não sejam muito abordados os eventos adversos na meditação, a dissociação tem sido relatada como um desses estados que a meditação pode proporcionar. Como descrito no tópico **EACs Psicologicamente Espontâneos**, alguns estudos relataram a presença de despersonalização nas práticas meditativas.<sup>156,157,158</sup> Persinger<sup>200</sup> observou a presença de “intrusão ego-alienígena” em uma amostra populacional de 221 pessoas que aprenderam a meditar, comparadas a 860 não meditadores. Para ele, aprender uma técnica de meditação deve ser realizado com cautela em populações com personalidades limítrofes, esquizotípicas ou dissociativas.<sup>200</sup> Já os pesquisadores Deane et al.<sup>158</sup> trouxeram uma discussão fundamental para nos fazer refletir quanto aos aspectos das experiências de despersonalização durante os estados meditativos, uma vez que estes estados podem ser considerados patológicos, mas também, “estados iluminados de consciência”.<sup>158</sup>

Os sintomas dissociativos também estão presentes em médiuns e no transe mediúnico. Em 2015, Maraldi e Zangari<sup>171</sup> aplicaram escalas dissociativas e questionários em 1450 brasileiros (de 23 estados do Brasil), para investigar se a dissociação estava relacionada à crença religiosa ou era algo paranormal. Dentre as perguntas norteadoras, os autores se questionaram se “determinados religiosos, como os umbandistas e espíritas, os esotéricos e os católicos carismáticos e pentecostais seriam mais propensos à dissociação do que ateus, as pessoas sem afiliação definida ou outros religiosos mais tradicionais”. Os resultados demonstraram que não há diferenças significativas em termos de dissociação cognitiva entre os membros de religiões mediúnicas (umbandistas e espíritas), esotéricos e ocultistas, e indivíduos sem afiliação definida. No entanto, esses grupos pontuaram mais alto em comparação aos ateus e agnósticos e católicos e evangélicos. Quanto maior são esses fatores, maior é a tendência dos indivíduos em adotar uma visão sincretista das crenças religiosas e desenvolver uma religiosidade mais pessoal e individualizada. A média dos scores foi significativamente maior nas

religiões mediúnicas para dissociação somatoforme\*<sup>9</sup> e foi observada uma associação entre o nível de crença paranormal, dissociação e transliminaridade\*<sup>10</sup> e seu nível relatado de sincretismo religioso e religiosidade individual.<sup>171</sup> Moreira-Almeida e Cardeña<sup>201</sup> também indicaram que as experiências espirituais estão relacionadas às experiências dissociativas, além de psicóticas; porém estas dissociações não possuem caráter patológico. No artigo, os autores sugeriram algumas características que devem ser consideradas na classificação de um estado não patológico, quando envolvem experiências espirituais. As características são: ausência de sofrimento, falta de prejuízo funcional ou ocupacional, compatibilidade com o contexto cultural do paciente, aceitação da experiência por outros, ausência de comorbidades psiquiátricas, controle sobre a experiência e crescimento pessoal ao longo do tempo.<sup>201</sup> Outros pesquisadores também indicam que o transe mediúnico de fato produz experiências dissociativas, mas que não são patológicas.<sup>2,47,169</sup> Inclusive, os psiquiatras Suprakash e colegas<sup>202</sup> chamam a atenção para que os psiquiatras tenham uma visão holística das experiências paranormais que contribuem para os vários tipos de transe dissociativos e sejam competentes para alertar aos pacientes quando existir problemas que podem estar relacionados à espiritualidade, deixando de lado o tabu que existe nas pesquisas que envolvem possessão e dissociação.<sup>202</sup>

Esta tese também investiga o transtorno dissociativo nos médiuns participantes, uma vez que essas condições são frequentemente relacionadas aos EACs e quase todos os EACs discutidos neste estudo, com exceção da DMT, que é uma droga psicodélica,<sup>50</sup> apresentam aspectos dissociativos. Para acessar as experiências dissociativas dos médiuns e do grupo controle estudados aqui, foi aplicada a EED de acordo com Bernstein e Putnam,<sup>203</sup> adaptada para português do Brasil por Santo e Abreu.<sup>204</sup> Mais detalhes serão tratados na seção dos **Resultados**, nos artigos, em **EACs Psicologicamente Espontâneos**.

O estudo das experiências dissociativas, que ocorrem tanto em condições patológicas quanto não patológicas e que envolvem os estados alterados de consciência, têm sua relevância para o entendimento da complexidade da mente humana e suas capacidades adaptativas. Os aspectos dissociativos são caracterizados pela desconexão entre diferentes aspectos da consciência, incluindo a sensação de identidade, memória, percepção do corpo e da realidade. Além disso, esse conhecimento pode contribuir para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes para lidar com os transtornos dissociativos.

---

\*<sup>9</sup> Somatoforme: que apresenta sintomas conversivos e psicossomáticos.

\*<sup>10</sup> Transliminaridade: é uma medida realizada com a Escala de Transliminaridade e avalia uma “hipotética tendência para que um conteúdo psicológico atravesse fronteiras dentro e fora da consciência, trazendo uma medida de experiências místicas e de alteração da consciência”.

## 5.8 A ASSINATURA CEREBRAL (OU PADRÃO DE ATIVIDADE CEREBRAL)

O reconhecimento de pessoas através de medidas biológicas e comportamentais tem despertado interesse de importantes setores da sociedade, incluindo a segurança pública, a medicina, a tecnologia e a pesquisa científica. A ideia por detrás dessa abordagem é a procura de uma solução promissora para a autenticação segura e precisa de identidade, com aplicações variadas que vão desde o controle de acesso a sistemas de informação, até a investigação de crimes e aprimoramento da compreensão sobre o funcionamento do cérebro e do comportamento humano. Uma variedade de sinais pode ser usado como medidas biométricas, tal como reconhecimento facial, digital, escaneamento de íris e retina, reconhecimento de voz, dentre outros.<sup>205,206,207</sup> Segundo Fraschini e colaboradores,<sup>208</sup> um sistema biométrico é capaz de reconhecer padrões que autenticam ou identificam uma pessoa através de características individuais que podem ser fisiológicas e/ou comportamentais. Entretanto, para esses autores, nenhuma característica física ou comportamental é capaz de satisfazer todas as restrições necessárias que podem identificar ou autenticar os indivíduos na vida real.<sup>208</sup>

Considerando as diversas medidas que podem ser usadas na obtenção de dados para uso biométrico, aquelas que envolvem o registro da atividade cerebral, quer seja a nível funcional ou estrutural, têm se tornado uma abordagem promissora e avançada na identificação e autenticação de indivíduos. Em 2014, Wachinger e colegas,<sup>350</sup> pensando nas dificuldades que existem na identificação dos indivíduos por causa das mudanças cerebrais decorrentes do envelhecimento, criaram uma ferramenta chamada “BrainPrint”, capaz de capturar informações das estruturas cerebrais corticais e subcorticais através do operador Laplace-Beltrami 2D e 3D. Usando mais de 3.000 dados coletados com MRI de 700 pessoas com doença de Alzheimer acompanhadas por 36 meses, o BrainPrint classificou corretamente os dados com alta precisão, com mais de 99,8%, mostrando que as estruturas cerebrais são únicas para indivíduos e podem ser usadas para identificação, mesmo quando há alterações estruturais, como ocorre no Alzheimer.<sup>350</sup> Já Finn e colegas,<sup>6</sup> usando dados fisiológicos coletados com fMRI do Projeto Conectoma Humano (PCH) (*Human Connectome Project* (HCP), do inglês) demonstraram que os perfis de conectividade funcional podem atuar como uma “impressão digital”, e que serve para reconhecer com precisão um indivíduo em um grande grupo, mesmo entre condições de tarefa e descanso. Os autores usaram dados de 126 pessoas que passaram por seis sessões separadas em dois dias, os quais envolveram duas sessões de descanso (uma em cada dia), além de quatro sessões de tarefas (duas em cada dia). As sessões de tarefa envolveram atividades de memória de trabalho, emoção, motora e linguagem. Finn e colaboradores<sup>6</sup> observaram que cada

indivíduo tem seu próprio perfil de conectividade e que é algo intrínseco, capaz de diferenciá-lo de outras pessoas.

Outro estudo que também explorou o banco de dados do PCH foi conduzido por Liu et al.<sup>351</sup> com o objetivo de compreender como e se as propriedades dinâmicas do “cronectoma\*<sup>11</sup>” (*chronnectome*, do inglês) podem caracterizar a singularidade individual, tal como uma “impressão digital cerebral”. Os autores fizeram aquisições de imagens gradiente-eco-planar multibanda de todo o cérebro de 105 pessoas durante o repouso, que foi coletado em duas sessões. A avaliação destes dados foi realizada com uma abordagem dinâmica, o que revelou que os padrões espaciais dinâmicos da conectividade cerebral foram capazes de identificar os indivíduos com alta precisão, expondo como os cérebros individuais variam temporalmente de maneiras únicas.<sup>351</sup> Em mais um outro estudo que utilizou o banco de dados do PCH, especificamente o “S1200 Data Release” e com o objetivo de avaliar a identificação de indivíduos, os pesquisadores Cai et al.<sup>8</sup> investigaram a atividade cerebral por meio de fMRI em 862 participantes, utilizando o método de “autoencoder”<sup>\*12</sup>. Esses participantes foram submetidos a sessões de repouso e a diferentes tarefas cognitivas (memória de trabalho, motora, linguagem e emoção), as quais foram coletadas ao longo de dois dias. Entre os resultados obtidos, os pesquisadores observaram que os perfis refinados de conectividade funcional cerebral foram capazes de diferenciar com sucesso um indivíduo de um grupo populacional, alcançando uma alta precisão na identificação.<sup>8</sup>

Todos os estudos acima citados, cujo foco era a identificação individual por meio de medidas estruturais (MRI) e fisiológicas (fMRI) empregando diferentes métodos de avaliação, foram capazes de diferenciar com precisão os indivíduos, independentemente se estes estavam em repouso ou executando diferentes tarefas. Entretanto, outras medidas também demonstraram ser eficazes para identificação pessoal. Por exemplo, através de uma outra técnica de imagem cerebral, a espectroscopia funcional no infravermelho próximo (*Functional near-infrared spectroscopy* (fNIRS), do inglês), Ren et al.<sup>353</sup> investigaram se as RFCs baseadas em fNIRS poderiam revelar uma “impressão digital” que identificasse indivíduos. Os pesquisadores também usaram um banco de dados público, específico de fNIRS, composto por trinta pessoas que tiveram seus registros realizados durante três estados: repouso, batida com a mão direita e batida com o pé. Os achados mostraram uma

---

\*<sup>11</sup> Cronectoma é um termo cunhado em inglês, “*chronnectome*”, e refere-se a um novo conceito que surgiu para enfatizar as características dinâmicas da conectividade cerebral funcional, através das fibras neurais.

\*<sup>12</sup> Autoencoder é um tipo de rede neural artificial que é usada em aprendizado não supervisionado, com duas funções principais: uma de codificação que transforma os dados de entrada e uma função de decodificação que recria os dados de entrada da representação codificada.

boa bioespecificidade, além de propriedades de dificuldade de imitação, revelando a eficácia de dados com fNIRS e RFCs serem usados como biometria para a identificação de indivíduos.<sup>353</sup>

De modo similar ao observado com fMRI, o EEG e a magnetoencefalografia (MEG) também têm se mostrado promissores na identificação de pessoas. Alguns estudos iniciais usavam apenas um ou dois eletrodos para identificação biométrica e obtiveram resultados promissores. Atualmente, com as novas técnicas de avaliação e com o aprimoramento dos equipamentos, toda informação cerebral registrada tem sido usada. Por exemplo, em 2001, Paranjape e colaboradores<sup>205</sup> conduziram um estudo com o objetivo de investigar a viabilidade do uso de dados de EEG como biometria para a identificação de seres humanos. Eles analisaram os dados de EEG de quarenta voluntários, coletados com oito canais e 120 Hz, durante duas sessões distintas: com os olhos abertos (OA) e com os olhos fechados (OF). Os autores avaliaram o sinal de apenas um eletrodo, o P4, e aplicaram modelos autorregressivos de várias ordens. Os resultados mostraram que o EEG tem potencial biométrico significativo, já que foram capazes de identificar os indivíduos, ainda que usando apenas a informação de um eletrodo.<sup>205</sup> Riera et al.<sup>206</sup> apresentaram um método de autenticação rápido e discreto de indivíduos usando apenas dois eletrodos frontais (FP1 e FP2) e um referencial. Os autores usaram um banco de dados contendo 51 sujeitos que tiveram sua atividade cerebral registrada durante o relaxamento com OF, em quatro sessões, durante dias diferentes. Além desse, outro banco de dados com trinta e seis sujeitos em relaxamento de OF, mas com apenas um registro foi usado. A avaliação dos dados foi baseada na análise discriminativa de Fisher, e os achados mostraram taxa de erro de 3,4%, com taxa de aceitação verdadeira de 96,6% e taxa de aceitação falsa de 3,4%. Estes resultados revelaram um ótimo desempenho na identificação dos sujeitos.<sup>206</sup>

A pesquisa de Rocca et al.<sup>207</sup> propôs uma nova abordagem biométrica, que une conectividade entre as regiões cerebrais baseada na coerência espectral. Foi usado um banco de dados de EEG com 108 indivíduos em repouso de OF e OA, no qual combinaram informações de densidade espectral de potência e conectividade construída com a coerência espectral. A conectividade com a coerência usada pelos autores quantificou o nível de sincronia entre dois sinais estacionários em uma frequência específica. As descobertas exibiram que o uso da conectividade cerebral apresentou maior distinção em relação às medidas de espectro de potência, para OA e OF. Além disso, dentre os achados, houve maior precisão de reconhecimento (de 100%) em ambas as condições quando integraram a conectividade na região frontal. Isso sugere que a conectividade funcional melhora o desempenho da biometria usando EEG.<sup>207</sup> Uma outra métrica para investigar a organização da rede cerebral individual foi proposta por Fraschini e colegas.<sup>208</sup> Esta foi baseada na sincronização de fases aplicada a dados de EEG, registrados com 64 eletrodos e 160 Hz originados do banco de dados público da *physionet*.

O banco era composto de 109 indivíduos que executaram quatorze tarefas diferentes, mas apenas o repouso de OA e OF foi usado. As bandas de frequência foram separadas, e a conectividade funcional foi calculada através do índice de atraso de fase (*Phase Lag Index*, do inglês). Os autores construíram uma rede ponderada e calcularam a centralidade do autovetor do nó (*Eigenvector Centrality*, do inglês). Os achados mostraram que a banda gama apresentou as maiores taxas de reconhecimento, seguida pela banda beta baixa. Estes resultados indicaram que as RFCs no repouso fornecem melhor desempenho de classificação de sistemas biométricos baseados em EEG.<sup>208</sup>

Wu et al.<sup>209</sup> investigaram as características de impressões cerebrais individuais através de dados de MEG e EEG. Vários bancos de dados públicos e privados foram avaliados neste estudo, dentre eles o PCH, o *figshare* e o *kilthub*. Por exemplo, os dados do PCH tinham 77 pessoas que passaram por duas sessões, uma de repouso e uma de tarefa de memória de trabalho onde teriam que lembrar das imagens vistas anteriormente. Os dados de MEG do *figshare* envolveram tarefas em que quatro indivíduos viam faces que apareciam na tela. Os dados provenientes da Carnegie Mellon University envolveram quatro indivíduos que passaram por três sessões de leituras. Os resultados obtidos revelaram que as impressões cerebrais são capazes de identificar os indivíduos com alta precisão, mesmo ao longo de diferentes dias e tarefas, e quando são comparados entre dados de MEG e EEG.<sup>209</sup>

Numerosos estudos voltados ao reconhecimento individual por meio da atividade cerebral e utilizando EEG obtiveram êxito na identificação dos sujeitos. Muitos deles, como os estudos acima citados, vêm propondo novas formas de avaliação que empregam diferentes abordagens técnicas. Como exemplo, Ma et al.<sup>210</sup> mostraram que redes neurais convolucionais (RNC) (*Convolutional Neural Networks* (CNN), do inglês) aplicadas a dados de EEG em pessoas durante o repouso com OA e OF, revelaram um alto grau de precisão de identificação (88%). Além disso, foi observada uma diferença entre indivíduos para a frequência delta (0-2 Hz).<sup>210</sup> Min et al.<sup>211</sup> propuseram um método que avalia os padrões discriminativos de conectividade causal, *top-down*, através de EEG e obtiveram precisão máxima de 98,60%. Kong et al.<sup>212</sup> sugeriram um novo método para reconhecimento baseado em redes cerebrais através de EEG, que envolve a construção de RFC pela sincronização. O grau das RFCs foi calculado, e um novo vetor de características foi gerado. Os autores aplicaram uma análise discriminante linear para classificação e obtiveram a melhor precisão média de 0,993.<sup>212</sup> Já os autores Fraschini et al.,<sup>213</sup> analisaram o impacto de algumas métricas mais usadas para estimar a conectividade funcional e sua capacidade de revelar padrões individuais, através das interações entre os canais. Os achados indicaram que cada uma das métricas definem um perfil peculiar de conectividade, como, por exemplo, o índice de atraso de fase e o coeficiente de correlação tiveram melhor desempenho e robustez.<sup>213</sup>

Como foi explorado nesta seção, a concepção de uma biometria utilizando a atividade cerebral, através de dados provenientes de diversas medidas, tal como EEG, MEG, fMRI, MRI ou fNIRS, tem suscitado considerável interesse científico. Independentemente do método de avaliação empregado, todos estes procedimentos pareceram demonstrar êxito na discriminação de indivíduos dentro de um grupo específico, o que aponta para a existência de um padrão da atividade cerebral que é individual e pouco variável em estado de vigília. Essas evidências fortalecem a relevância do uso da atividade cerebral como uma fonte de informações biométricas rica, e nos faz questionar se estas peculiaridades individuais que compõem a “assinatura cerebral” é uma questão apenas neurobiológica. No entanto, os estudos acima mencionados focaram exclusivamente no estado de relaxamento ou na execução de tarefas. Embora alguns dos estudos tenham realizado medidas em diferentes dias, todos se concentraram no “nível normal de vigília”, deixando de explorar indivíduos durante os EACs. A avaliação dos diferentes níveis de consciência, como esses EACs, pode nos ajudar a compreender se os padrões da atividade cerebral são exclusivos a certos estados ou se transcendem a variabilidade dos estados de vigília.

Assim, o estudo da assinatura cerebral nos EACs abre um campo de exploração para compreensão não apenas da individualidade do ponto de vista neurobiológico, mas também dos processos cognitivos, da natureza intrincada da mente e da consciência que formam a singularidade individual, além de revelar novos insights sobre a interação entre mente e cérebro. Ao considerarmos a “consciência” como sendo um “estado normal de vigília”, e, se esse estado apresenta um padrão de atividade cerebral individual, as mudanças nesse padrão da atividade cerebral não deveriam negar sua existência, mas sim, sugerir a possibilidade de haver um novo padrão de consciência quando esta está alterada, que não seja o mesmo que ocorre no estado normal de vigília. Portanto, uma alteração na assinatura cerebral pode indicar a presença de um estado de consciência diferente, refletindo uma adaptação cerebral às novas condições ou experiências, neste caso, durante os EACs.

## 5.9 AVALIAÇÃO DINÂMICA CEREBRAL E AS REDES FUNCIONAIS

Nosso cérebro é um sistema complexo, e sua investigação através das RFCs permite-nos uma melhor compreensão da sua organização e dinâmica funcional. As RFCs representam medidas simétricas de associação, indicando uma dependência estatística entre as regiões cerebrais, em contraste com as Redes Cerebrais Estruturais (RCE), que são derivadas de associações físicas entre essas mesmas regiões.<sup>214</sup> O estudo do cérebro com redes dinâmicas revela múltiplos níveis organizacionais, comunicação e a integração de informações em todo o cérebro.<sup>214</sup> Analisar

estruturalmente as redes cerebrais nos possibilita entender a “arquitetura fundamental das conexões inter-regionais” e associar estas conexões através de sua funcionalidade, para entender como se dá a sustentação destas arquiteturas e sua dinâmica fisiológica. A teoria dos grafos pode ser aplicada tanto para avaliação cerebral estrutural quanto funcional, em que a análise de conectividade estrutural envolve conexões físicas ou estruturais que não determinam interações funcionais, enquanto a conectividade funcional captura padrões funcionais que são altamente dependentes do tempo.<sup>214</sup> As redes funcionais não detectam, segundo Sporns,<sup>214</sup> se o padrão dinâmico de conexão se deve à interação direta ou indireta, ou se é devido a influências externas, como um *input* compartilhado. Contudo, nesses casos, a conectividade efetiva construída a partir da conectividade funcional é capaz de estimar dependência e interações direcionadas das redes.<sup>214</sup>

A teoria dos grafos teve sua origem a partir dos sistemas complexos e, a princípio, segundo Albert e Barabasi,<sup>215</sup> tinha como foco os grafos regulares, que foram descritos como “grafos randomizados”, representando a realização mais simples e direta das redes complexas.<sup>215</sup> Contudo, através de estudos empíricos e de modelagem, foi observado que as “redes reais estão longe de serem randomizadas e apresentam princípios organizacionais bastante diferentes compartilhados pelo sistema”.<sup>215</sup> Essas “redes reais” são as redes dos “problemas reais”, como os planejamentos urbanos com rotas de tráfegos, comunicação eletrônica,<sup>214</sup> redes cerebrais, dentre outras.

Um grafo é uma representação matemática do mundo real ou de um sistema que contém elementos interconectados.<sup>214</sup> Ele é o conjunto de nós e arestas (formando uma rede), em que os nós representam os elementos fundamentais do sistema e as conexões entre esses nós, são representadas pelas arestas desse sistema.<sup>214</sup> Em nosso estudo, os nós representam os eletrodos posicionados no escalpo, e as arestas, as sincronizações entre os pares dos eletrodos. Estas arestas podem ou não conter a informação de direcionamento que representa o destino, podem ser binárias ou ponderadas, trazendo a informação de peso ou do tempo de conectividade, por exemplo.<sup>214</sup>

Para construir um grafo, podemos utilizar a matriz de adjacência,<sup>216</sup> um elemento importante na representação do grafo, denominado por Sporns<sup>214</sup> como a “matriz de conexão”. É essa matriz que vai definir a topologia do grafo, na qual as linhas representam os nós, e as colunas, as arestas (conexões). Em grafos não direcionados, o grau de um nó corresponde ao número de arestas conectadas a esse nó, enquanto, em grafos direcionados, o grau de entrada e saída dos nós representa o número de arestas de entrada e saída, respectivamente. Quando o grafo é ponderado, a força de um nó é calculada como a soma dos pesos de todas as arestas ligadas a ele.<sup>214</sup> Considerando o contexto das redes cerebrais, o grau e a força de um nó podem ser compreendidos como indicadores de

interação direta: nós com grau e força mais elevados insinuam uma ligação direta com diversos outros nós.<sup>214</sup>

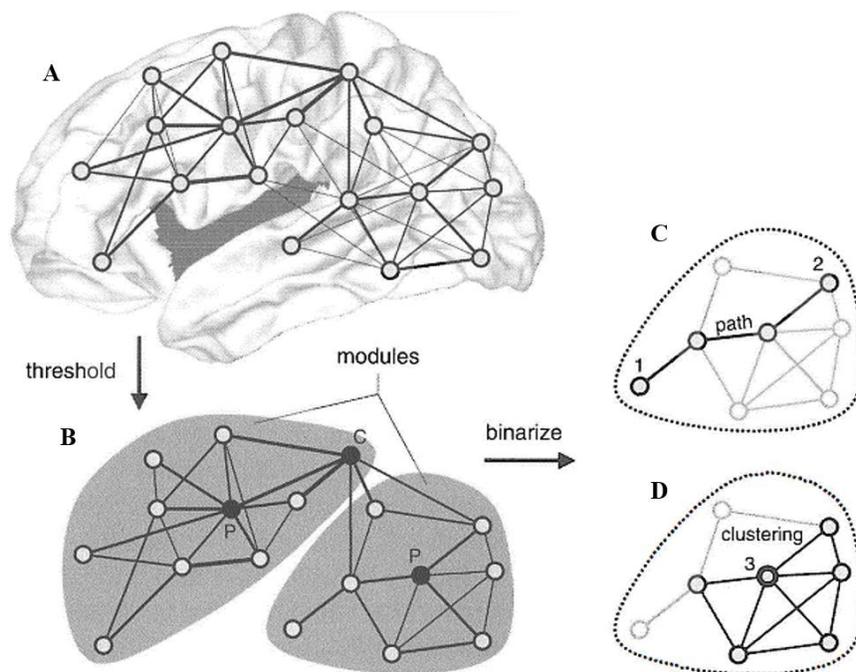
Os grafos variantes no tempo são a representação de uma sequência de janelas em que cada uma representa um instante de tempo que carrega a informação do estado da rede, naquele exato intervalo de tempo.<sup>217</sup> Esse “grafo temporal” ( $G_t^w$ ) mantém a ordenação temporal, ocorrências repetidas de conexões entre nós, tempo de interação / conexão ou a deleção de arestas.<sup>217</sup> Considerando um traçado de uma rede real, que começa em  $t_{min}$  e finaliza em  $t_{max}$ , os autores Tang et al.<sup>217</sup> definiram uma conexão entre os nós  $i, j$  em um determinado tempo  $s$  ( $R_{i,j}^s$ ). Então, a representação de um grafo temporal é feita por  $G_t^w(t_{min}, t_{max})$ , com  $N$  representando o número de nós em cada grafo no tempo  $G_{t_{min}}, G_{t_{min}+w}, \dots, G_{t_{max}}$ , em que  $w$  é o tamanho de cada janela em uma unidade de tempo (segundos, por ex.). Desta forma, segundo Tang et al.<sup>217</sup> e Daly e Haahr,<sup>218</sup>  $G_t$  simboliza um conjunto de nós  $V$  e um conjunto de arestas  $E$ , tais que  $i, j \in V$ , se e somente se existir  $R_{i,j}^s$  com  $t \leq s \leq t + w$ .<sup>217,218</sup>

A aplicação da teoria dos grafos tornou-se popular nos estudos da neurociência,<sup>219</sup> porque ela permite não apenas uma aplicação para exploração da arquitetura, mas também a compreensão do desenvolvimento e da análise da evolução das redes cerebrais.<sup>220</sup> Por exemplo, usando tanto coletas com EEG quanto com fMRI, a teoria dos grafos foi aplicada para a compreensão dos processos cerebrais na meditação,<sup>153,221</sup> para entender como as emoções e a dor alteram a atividade cerebral,<sup>222</sup> em pacientes com anemia falciforme,<sup>223</sup> para compreensão da reorganização das RFCs de doenças neurológicas e neurodegenerativas como o Alzheimer,<sup>224</sup> a epilepsia,<sup>225</sup> a afasia<sup>226</sup> e nas desordens mentais, como a esquizofrenia,<sup>16,227</sup> depressão,<sup>228,229</sup> dentre outros.

Na construção das RFCs (vide **Metodologia, Construção das Redes Funcionais Cerebrais**), após a sobreposição dos vários grafos provenientes da série temporal, por exemplo, do EEG, que contêm as informações de conectividade da rede ao longo do tempo, extraímos diversos índices para interpretação das características daquela rede, que carrega informações do dinamismo da atividade cerebral. Dentre os índices, temos o *grau do nó*, que é o número de conexões que liga ele ao resto da rede; o *clustering coefficient* (CC), que é quando os vizinhos de um nó estão conectados entre si e formam uma aglomeração. Por exemplo, o eletrodo F8 está conectado a F3, a C4 e P7. O eletrodo F3 está ligado a C4, que está conectado ao P7, ou seja, os nós vizinhos de F8 estão conectados entre si. Para Barabasi e Oltvai,<sup>230</sup> o CC mede as conexões entre os vizinhos do nó em foco, dividido pelo número máximo de conexões possíveis entre eles. Além destas propriedades, temos o *path length* (PL), que mede o comprimento do caminho, e indica o número mínimo de arestas que devem ser

atravessadas para ir de um nó a outro. O PL indica a eficiência no envio de informações;<sup>29,231</sup> os *hubs* indicam uma região (ou regiões) que desempenha um papel central e estratégico na rede, possuem um grande número de conexões com outros nós da rede, ou seja, tem um alto grau.<sup>227,232</sup> O índice que mede a *assortatividade* indica que os nós com alto grau tendem a se conectar com outros nós com graus semelhantes e, se nós de alto grau tendem a se conectar com nós de baixo grau, este índice mostra os nós “*desassortativos*”.<sup>233</sup> A *força do nó* é um índice usado em redes ponderadas e é calculado pela soma dos pesos das conexões de entrada e saída para todas as conexões anexadas ao dado nó,<sup>214</sup> como indicado anteriormente; já a *modularidade* ou *comunidade* são definidas como o nó (ou nós) que é altamente interconectado e que se sobrepõe em seus padrões de ligação externa,<sup>214</sup> e o *diâmetro* de uma rede é a medida da máxima distância finita entre qualquer par de nós.<sup>214</sup> Cada índice fornece informações valiosas sobre a estrutura e o funcionamento da rede, e a combinação de vários índices pode oferecer uma visão mais completa da rede. A representação do grafo e de alguns índices da rede pode ser vista na Figura 10.

**Figura 10:** *Conceitos básicos da teoria dos grafos.* A figura apresenta uma rede ponderada não direcionada antes em **A**, e depois da aplicação de um *threshold* (limiar), para remoção de conexões fracas em **B**. A representação de dois módulos, que está conectado por um nós hub conector (C), é vista em **B**, além de hub provincial (P) existente em cada módulo (*modules*). Além disso, a figura em **C** ilustra um *path length* (comprimento do caminho) com 3 passos saindo do nó 1 para o nó 2. Em **D**, temos o *clustering coefficient* (CC, coeficiente de aglomeração) do nó 3, que tem 5 vizinhos, e esses possuem 5 de 10 possíveis conexões não direcionadas entre eles, para um CC de 0,5. Binarize: Binarização.



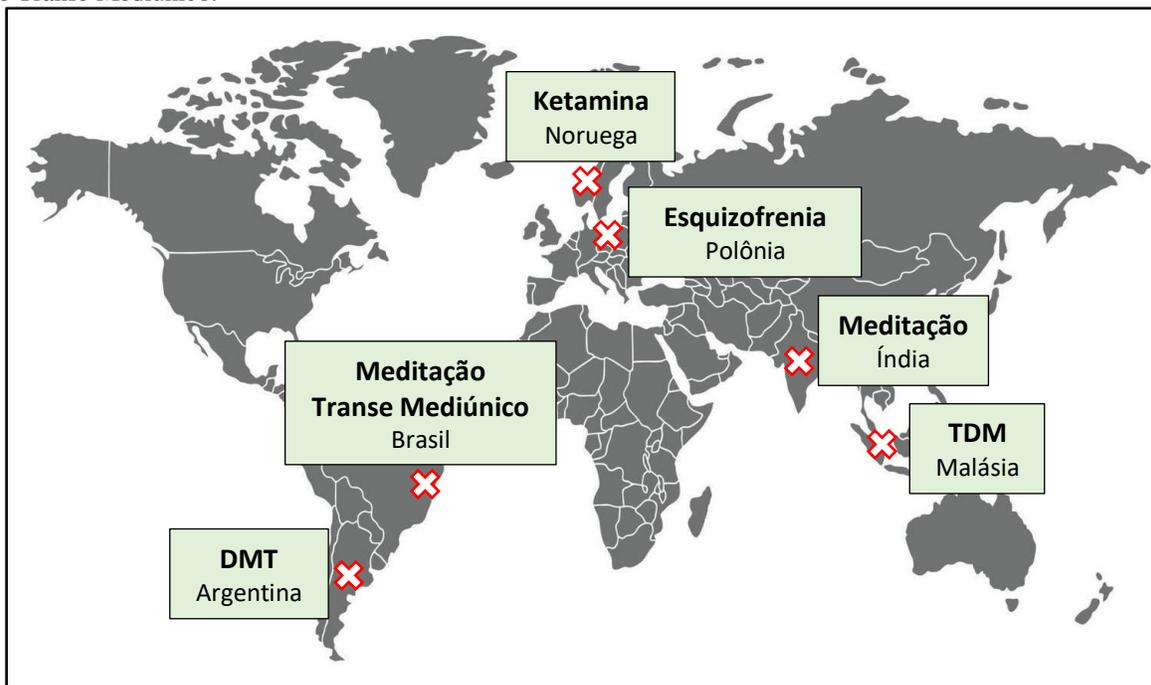
Fonte: Sporns.<sup>214</sup>

## 6. METODOLOGIA

### 6.1 PARTICIPANTES – BANCO DE DADOS

Neste estudo, foram usados cinco bancos de dados públicos de EEG, provenientes de diferentes países: Esquizofrenia (Polônia), TDM (Malásia), DMT (Argentina), Ketamina (Noruega) e Meditação (Índia). Além destes bancos de dados públicos, nós realizamos coleta com meditadores experientes e outra com médiuns psicógrafos durante o transe. A origem e a distribuição dos dados usados podem ser vistas na Figura 11. Os dados serão detalhadamente descritos nas próximas seções. Todavia, todos os pormenores referentes à aprovação em comitê de ética, cada conjunto de dados, participantes, protocolo, coleta e processamento, serão minuciosamente abordados nas respectivas seções de metodologia de cada artigo, que estão descritos nos “**Resultados**” desta tese.

**Figura 11:** Mapa Múndi apresentando os países de origem e a distribuição dos dados usados nesta tese. Esquizofrenia (Polônia), Transtorno Depressivo Maior (TDM) (Malásia), N, N, Dimetiltriptamina (DMT) (Argentina), Ketamina (Noruega) e Meditação (Índia). Os dados próprios foram coletados no Brasil: Meditação e Transe Mediúnico.



Fonte: A imagem do *Mapa Múndi* é uma versão gratuita do Vecteezy (<https://www.vecteezy.com>), disponível no Pinterest e pode ser acessado através do link: <https://br.pinterest.com/pin/801007483741448946/>.

- **Esquizofrenia**

O banco de dados de esquizofrenia é proveniente da Polônia e foi disponibilizado publicamente por Olejarczyk & Jernajczyk em 2017<sup>234</sup> em “Olejarczyk E, Jernajczyk W (2017) EEG in schizophrenia. RepOD. <https://doi.org/10.18150/repod.0107441>” e, pode ser encontrado através do link <https://repod.icm.edu.pl/dataset.xhtml?persistentId=doi:10.18150/repod.0107441>. Este banco é composto por 14 indivíduos com esquizofrenia (EQZ) e 14 controles saudáveis (CS) que tiveram sua atividade cerebral registrada com o EEG composto por 20 eletrodos, seguindo o sistema internacional (SI) 10 – 20. O eletrodo referência foi posicionado em FCZ, e a taxa amostral da coleta foi de 250 Hz. A atividade cerebral foi coletada por 5 minutos durante o repouso com OF (Figura 12 A), no Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, Polônia. Os EQZ foram diagnosticados com esquizofrenia paranoide (F20.0). Mais detalhes sobre esse banco de dados, os participantes, a coleta e o processamento dos dados podem ser encontrados na seção **Resultados, EACs Patológicos**, nos artigos intitulados “**Instabilidade Cerebral na Conectividade Dinâmica Funcional em Esquizofrenia**” e “**Interações Cerebrais Direcionadas ao Longo do Tempo: Uma Comparação de EEG em Estado de Repouso entre Esquizofrenia e Indivíduos Saudáveis**”.

- **Transtorno Depressivo Maior**

Este banco de dados de TDM é proveniente da Malásia e foi disponibilizado publicamente no Figshare por Wajid Mumtaz<sup>235</sup> em 2016 em “MDD Patients and Healthy Controls EEG Data (New), figshare. Dataset. (MUMTAZ, 2016)” e pode ser acessado através do link: [https://figshare.com/articles/dataset/EEG\\_Data\\_New/4244171/1](https://figshare.com/articles/dataset/EEG_Data_New/4244171/1). Este banco é composto de 58 pessoas, trinta com diagnóstico de TDM (pacientes do Hospital Universiti Sains Malaysia) e 28 CS, que tiveram sua atividade cerebral coletada durante três tarefas: OA (5 min), OF (5 min) e P300 (10 min) (Figura 12 B). A coleta foi realizada com EEG de 21 canais seguindo o SI 10 – 20, com referência no auricular e taxa amostral de 256 Hz. Mais detalhes sobre esse banco de dados, os participantes, a coleta, quais dados foram usados e o processamento dos dados podem ser encontrados na seção **Resultados, EACs Patológicos**, no artigo intitulado “**Redes Cerebrais Aleatórias Estáveis e Ineficientes no Transtorno Depressivo Maior**”.

- **N, N, Dimetiltriptamina**

O conjunto de dados de DMT é proveniente da Argentina e foi disponibilizado publicamente por Carla Pallavicini e colegas<sup>236</sup>, em 2020 no Zenodo, com DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.3992359>. Este banco pode ser acessado através do link: <https://zenodo.org/record/3992359>. O banco é composto por 35 pessoas saudáveis que tiveram sua atividade cerebral registrada com EEG de 24 canais, dispostos, segundo o SI 10-20, com eletrodo referencial entre FCz e AFz, e taxa amostral de 500 Hz. A coleta envolveu OA (5 min), OF (5 min) e consumo de DMT inalado com OF por  $6 \pm 1.4$  min (Figura 12 C). Cada participante consumiu 40 mg de DMT de base livre por inalação gradativa, preparada através da raiz da *Mimosa hostilis*. Mais detalhes sobre esse banco de dados, os participantes, a coleta e o processamento dos dados podem ser encontrados na seção **Resultados, EACs Induzidos Farmacologicamente**, no artigo intitulado “**Redes Funcionais Cerebrais Otimizadas e Eficientes no Uso de N, N Dimetiltriptamina (DMT) Inalado**”.

- **Ketamina**

O banco de dados de Ketamina foi disponibilizado publicamente por Nadine Farnes e colaboradores em 2020<sup>237</sup> no Zenodo, com DOI: <https://doi.org/10.5061/dryad.j9kd51c9q>, e pode ser acessado através do link <https://zenodo.org/record/4245091>. Este banco é composto por dez participantes saudáveis que passaram por critérios pré-estabelecidos pelos pesquisadores. Os dados com EEG foram disponibilizados pré-processados, cada um com tempo total de 2 minutos. O protocolo envolveu quatro etapas: 1 – 300 pulsos de TMS em repouso e em vigília com OA; após TMS, duas coletas de EEG foram realizadas, uma com OA e outra com OF; em seguida, houve administração de Ketamina intravenosa em doses subanestésica e, após atingir o efeito da droga, houve novamente estimulação com a TMS (com 300 pulsos) e, após a TMS, novamente realizou-se a coleta com EEG com OF (Figura 12 D). O aparelho de EEG era uma touca com 62 canais e foi disposto seguindo o SI 10-20, com eletrodo referencial posicionado na região frontopolar, e uma taxa amostral de 5000 Hz, reduzida para 250 Hz. Mais detalhes sobre esse banco de dados, os critérios de inclusão e de exclusão dos participantes, a coleta e o processamento dos dados podem ser encontrados na seção **Resultados, EACs Induzidos Farmacologicamente**, no artigo intitulado “**Alterações nos Padrões das Redes Funcionais Cerebrais Sob Efeito da Ketamina em Doses Subanestésica**”.

- **Meditação**

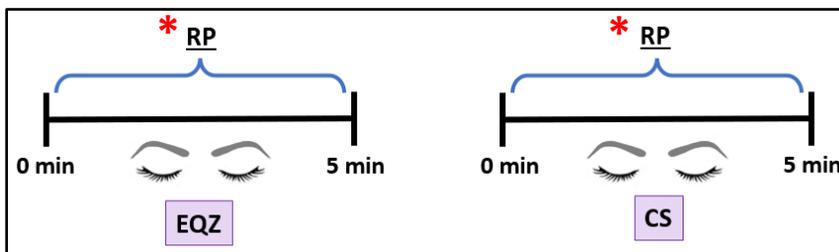
Este banco de dados é proveniente de Rishikesh na Índia e foi disponibilizado publicamente no OpenNeuro por Arnaud Delorme e Claire Braboszcz<sup>238</sup> em “Arnaud Delorme and Claire Braboszcz (2021). Meditation vs thinking task. OpenNeuro. [Dataset] doi: doi:10.18112/openneuro.ds003969.v1.0.0” através do DOI: <https://doi:10.18112/openneuro.ds003969.v1.0.0> e pode ser acessado através do link: <https://openneuro.org/datasets/ds003969/versions/1.0.0>. Este banco é composto por três grupos, cada um com expertise em uma modalidade de meditação: tradição Yoga do Himalaia (vinte e sete meditadores), tradição Vipassana (vinte meditadores) e tradição Isha Shoonya Yoga (vinte meditadores), além de um grupo controle (trinta e duas pessoas). Antes de iniciar a coleta com os meditadores, estes foram instruídos a se concentrar na respiração por 10 minutos. Os participantes tiveram sua atividade cerebral registrada em dois momentos, durante sua meditação tradicional (10 min) e durante pensamento ativo (10 min), com exceção dos controles que não meditavam, mas foram instruídos a manter a consciência na respiração no momento da coleta que corresponderia à meditação dos outros grupos (Figura 12 E). A coleta foi realizada com uma touca de EEG com 64 canais, seguindo o SI 10-20, referenciados para o mastoide direito e taxa amostral de 1024 Hz. Mais detalhes sobre esse banco de dados, os participantes, a coleta e os grupos de meditação usados neste estudo e o processamento dos dados podem ser encontrados na sessão **Resultados, EACs Psicologicamente Espontâneos**, no artigo intitulado “**Caracterização Cerebral por Conectividade Dinâmica Funcional de Diferentes Tradições Meditativas**”.

## Protocolos das Coletas de EEG – Bancos de Dados

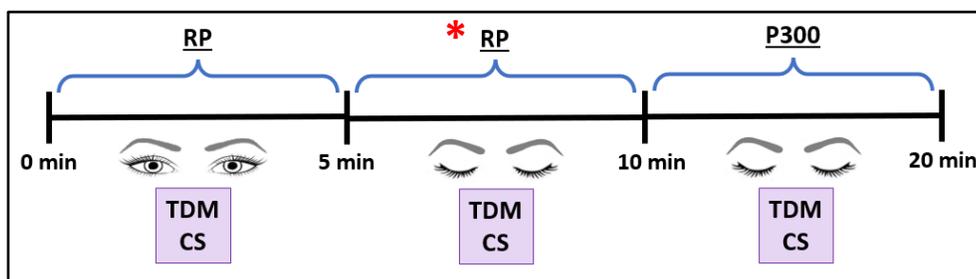
**Figura 12:** *Representação dos protocolos de coleta com EEG dos bancos de dados públicos.* Em **A**, Protocolo da coleta da pesquisa com esquizofrenia. A coleta foi realizada durante 5 min em estado de repouso (RP) com olhos fechados para os dois grupos, esquizofrenia (EQZ) e controle saudável (CS). Em **B**, protocolo de coleta do grupo com transtorno depressivo maior (TDM), que foi realizada por 5 min de olhos abertos, 5 min de olhos fechados e 10 min com P300, para os dois grupos, CS e TDM. Em **C**, protocolo de coleta com N, N, Dimetiltryptamina (DMT) que envolveu 5 min de olhos abertos e 5 min de olhos fechados sem DMT e, em seguida, administração de DMT inalado e coleta realizada por  $6 \pm 1,4$  min. Em **D**, protocolo da coleta com ketamina (KTM) que envolveu estimulação magnética transcraniana (EMT, TMS) e, em seguida, coleta com EEG de olhos abertos em vigília (VG) e olhos fechados (OF) por 2 min cada. Posteriormente, houve administração intravenosa de ketamina e novamente, estimulação com TMS. Após isso, a coleta com OF sob efeito da ketamina por 2 min foi realizada. Em **E**, protocolo de coleta da meditação (MD) que envolveu quatro grupos, três relacionados a diferentes tradições: tradição Yoga do Himalaia, Isha Shoonya Yoga e Vipassana e um grupo controle. Os grupos de MD realizaram sua prática típica por 10 min e o pensamento ativo (PA) por mais 10 min. Para o grupo controle, a MD foi substituída por foco na respiração (RES) e houve também o PA, cada

etapa durando 10 min. A ordem de execução se MD (ou RES) e PA foi randomizada, metade do grupo começando com a MD (ou RES) e outra metade com PA. \* Dados de EEG que foram usados nesta tese.

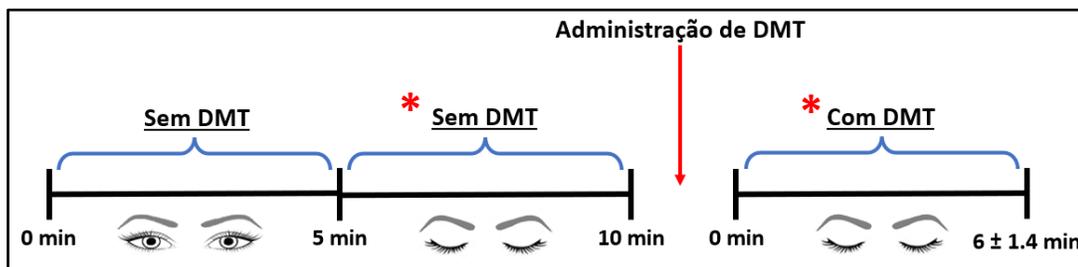
### A) Esquizofrenia



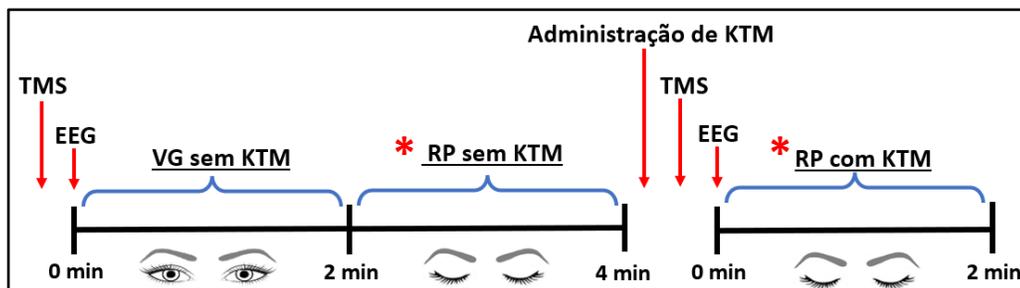
### B) Transtorno Depressivo Maior



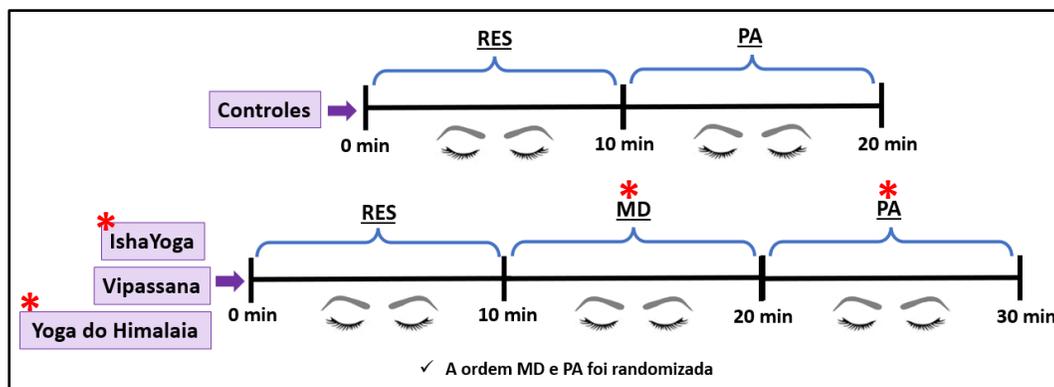
### C) N, N, Dimetilriptamina



### D) Ketamina



### E) Meditação (Tradições Yoga do Himalaia, Isha Shoonya Yoga, Vipassana e Controles)



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: \* Dados de EEG usados nesta tese.

## 6.2 COLETA DE DADOS PRÓPRIOS USADOS NESTA TESE

- **Meditação (Raja Yoga e Gurdjieff)**

Dois grupos de meditadores experientes da cidade de Salvador – Ba tiveram sua atividade cerebral registrada através do EEG com 30 canais, dispostos de acordo com o SI 10-20, com eletrodo referencial Cz e com taxa amostral de 600 Hz. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) em 27/07/2015, e as coletas foram realizadas no ICS, entre 2015 e 2016. Um grupo é proveniente da Brahma Kumaris e pratica a meditação Raja Yoga (quatorze meditadores) (<https://www.brahmakumaris.org/> e <https://www.brahmakumaris.org.br>) (Figura 13 A), e o outro segue os ensinamentos de Georgii Ivanovič Giurdžiev, mais conhecido como Gurdjieff (oito meditadores) (<https://www.gurdjieff.org/> e <https://www.gurdjieff.org.br>) (Figura 13 B). O protocolo de coleta com EEG envolveu três momentos: baseline (5 min), relaxamento (5 min) e a meditação típica (12 min) (Figura 13 C). Mais detalhes sobre a aprovação no comitê de ética, as meditações, a coleta, os dados usados e o processamento dos dados foram descritos na seção **Resultados, EACs Psicologicamente Espontâneos**, no artigo intitulado “**Caracterização Cerebral por Conectividade Dinâmica Funcional de Diferentes Tradições de Meditação**” na seção “**Metodologia**”.

- **O Transe Mediúnico e a Psicografia**

Este estudo foi aprovado pelo CEP da Escola de Enfermagem da UFBA. Dois grupos de voluntários participaram deste experimento, um grupo de médiuns psicógrafos experientes (GM)

(dez médiuns kardecistas), provenientes de diferentes estados do Brasil, e um grupo controle (GC) (dez pessoas) que foram pareados por idade, escolaridade e tempo de inserção na comunidade religiosa espírita kardecista. Todos os participantes passaram por avaliação psicológica na etapa 01, com uma psicóloga integrante da equipe, que realizou os testes no Instituto Hólton Clínica de Psicologia (Salvador – Ba), usando os seguintes instrumentos: entrevista clínica estruturada para os transtornos do DSM-5 (SCID-5), *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) e avaliação neuropsicológica breve (Neupsilin). Além desses instrumentos, foram aplicados dois questionários: entrevista introdutória semiestruturada e o questionário sociodemográfico. Os participantes que passaram nos testes psicológicos seguiram para a etapa 02, que envolveu a aplicação da EED (ANEXO I), e dos questionários pré-coleta (ANEXO II) e pós-coleta (restrito para grupo de médiuns) (ANEXO III), além de assinarem a autorização para fotos que foram realizadas durante o experimento (ANEXO IV). Na etapa 02, foram realizadas as coletas de EEG, as fotos com infravermelho, as medidas de frequência cardíaca e as cartas / textos produzidos durante o experimento. A coleta da etapa 02 foi realizada no Instituto Allan Kardec de Estudos Espíritas (IAKEE) em Salvador (BA), e a disposição da sala da coleta pode ser vista na Figura 14 A e na Figura 14 B, uma foto de um dos participantes após a coleta. O registro com EEG foi realizado com touca de 64 canais (*Neuvo 64-channel Amplifier – Compumedics*), seguindo o SI 10-20, com eletrodo referencial Cz e taxa amostral de 1000 Hz. O protocolo de coleta envolveu seis etapas, todas realizadas de OF: no baseline (**BL**), foi mostrada aos participantes a imagem de uma cruz, e eles deveriam olhar para ela e em seguida, após os comandos e de OF, imaginar esta cruz; no relaxamento (**RL**), os participantes foram indicados a relaxar; na escrita em vigília (**EV**), deveriam escrever uma carta de OF para alguém; na atividade cognitiva (**AC**), receberam o comando para realizar uma contagem regressiva; na atividade sensorial auditiva (**ASA**), os voluntários ouviram uma gravação de um texto fictício produzido pela nossa equipe, em que uma pessoa falecida supostamente enviava uma mensagem a sua família. O áudio pode ser acessado através do link:<sup>354</sup> <https://doi.org/10.5281/zenodo.8356795>. Na escrita mediúnica, ou seja, a psicografia (**PSIC**), tarefa realizada apenas pelos médiuns, após o comando, cada um deveria fazer sua preparação de costume para iniciar o transe e, conseqüentemente, a psicografia. Na escrita criativa (**EC**), tarefa realizada apenas pelo GC, os participantes deveriam imaginar que eram uma personalidade falecida, conhecida ou não, podendo ser alguém da sua família, um amigo ou alguém famoso (Figura 13 C).

Ao longo da coleta experimental, um único membro da equipe foi responsável por executar os comandos destinados a todas as tarefas mencionadas para todos os participantes, que foram os seguintes:

1. **BL** (4 min): “Olhe para esta cruz. Quando eu disser ‘já’, você vai fechar os olhos e visualizar esta cruz. Só abra os olhos novamente quando eu indicar para abrir”.
2. **RL** (4 min): “Quando eu disser ‘já’, você vai fechar os olhos e relaxar como de costume e só vai abrir os olhos quando eu indicar”
3. **EV** (5 min): (Foi dado um tempo para o voluntário pensar para quem ele direcionará a carta). “Agora você vai escrever uma carta direcionada a alguém (pode ser qualquer pessoa). O conteúdo da carta é livre. Quando eu disser ‘já’, você vai fechar os olhos e escrever a carta. Não se preocupe com as folhas de papel, pois eu vou te ajudar, caso precise de mais folhas. Permaneça escrevendo a carta até que eu indique para parar e abrir os olhos”.
4. **AC** (4 min): “Quando eu disser ‘já’, você vai fechar os olhos e começar uma contagem regressiva, a partir de 720 até um, de 3 em 3. Por exemplo: 720, 717, 714, 711... Não se preocupe se se atrapalhar ou errar, continue tentando até que eu indique para parar e abrir os olhos. Caso você termine a contagem antes de eu indicar para abrir os olhos, recomece a contagem”.
5. **ASA** (4 min): “Agora feche os olhos e ouça o áudio. Quando o áudio finalizar, aguarde meu comando para abrir os olhos novamente. Pode fechar os olhos”.

#### **PARA OS MÉDIUNS:**

6. **PSIC** (Tempo livre): “Agora é o momento da psicografia. Você vai realizar sua preparação habitual para psicografar. Pode tomar seu tempo para orar, se concentrar. Fique à vontade quanto à hora de iniciar a atividade psicográfica. Não se preocupe quanto à troca de papel, eu te ajudarei se necessário. Lembre-se de fechar os olhos e, quando finalizar, nos avise que terminou como preferir, falando, levantando a mão... Pode começar”.

#### **PARA O GRUPO CONTROLE**

6. **EC** (5 min): “Quando eu disser “já”, você vai fechar os olhos e escrever um texto como se fosse uma pessoa ou personalidade falecida. O texto pode ser uma carta ou qualquer outro gênero literário ou não-literário. A pessoa / personalidade também é de livre escolha. No final da carta, assine como se fosse a pessoa / personagem”.

Mais detalhes sobre a aprovação do CEP, protocolo, processamento e dados desta pesquisa, estão descritos na seção **Resultados, EACs Psicologicamente Espontâneos**, no artigo intitulado “**Caracterização do Transe Mediúnico durante a Psicografia com Redes Funcionais Cerebrais Dinâmicas**”.

## Protocolos das Coletas de EEG – Dados Próprios

**Figura 13:** Coleta e protocolo de EEG da meditação dos grupos Raja Yoga da Brahma Kumaris e Gurdjieff. Em **A**, montagem dos eletrodos em um participante do grupo Raja Yoga. Em **B**, registro do momento da meditação de um participante do grupo Gurdjieff. Em **C**, protocolo de coleta da meditação. O registro foi realizado com 5 min de baseline (BL), 5 min de relaxamento (RL) e 12 min de meditação (MD). As fotos apresentadas foram autorizadas.

### A) Montagem do EEG (Raja Yoga)



Foto: Joel Porto

### B) Participante do grupo Gurdjieff

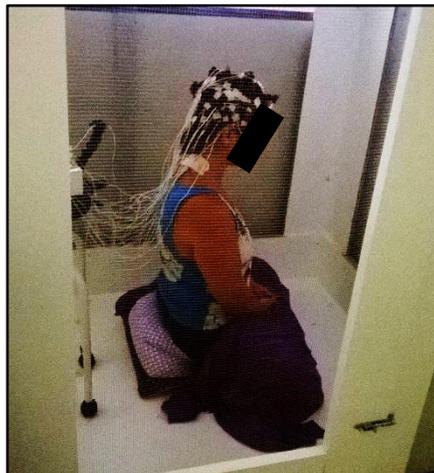
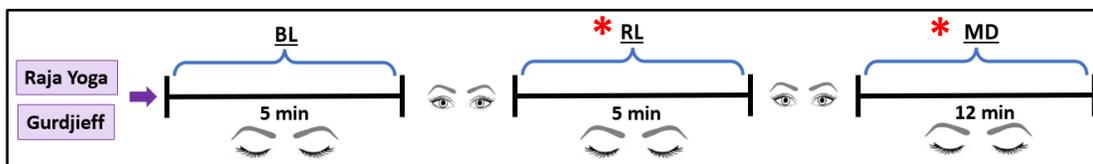


Foto: Thaise G. Toutain

### C) Protocolo da Meditação (Raja Yoga e Gurdjieff)



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: \* Dados de EEG usados nesta tese.

**Figura 14:** *Protocolo da coleta de EEG da pesquisa com médiuns psicógrafos.* Em **A**, foto da sala onde foram realizadas as coletas da etapa 02. Em **B**, foto com um dos participantes no final da coleta. Em **C**, protocolo de coleta com médiuns e controles, em que foi realizado o registro de baseline (BL) por 4 min, relaxamento (RL) por 4 min, escrita em vigília (EV) por 5 min, atividade cognitiva (AC) por 4 min, atividade sensorial auditiva (ASA) por 4 min, psicografia (PSIC) (apenas para médiuns; tempo livre) e escrita criativa (EC) (apenas para controles; 5 min). As fotos apresentadas foram autorizadas.

**A) Sala da coleta de EEG**



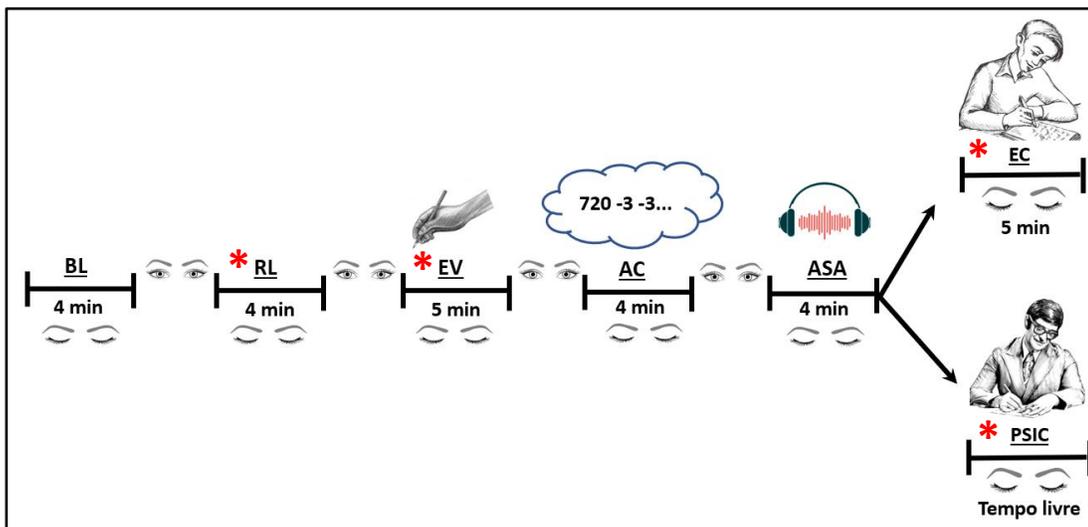
Foto: Thaise G. Toutain

**B) Foto de um dos participantes no final da coleta**



Foto Autorizada: Thaise G. Toutain

### C) Protocolo do Transe Mediúnico (Psicografia) e dos Controles



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: \* Dados de EEG usados nesta tese.

## 6.3 PROCESSAMENTO DOS DADOS

A seguir, será descrito todo o processamento realizado nos dados desde a limpeza, a construção das RFCs até a extração dos índices da rede. Uma importante consideração a ser destacada é que, em virtude do uso de dados de EEG provenientes de diferentes países e obtidos por meio de equipamentos diversos, foi imprescindível realizar a padronização de todos os registros, tanto no que se refere aos procedimentos de limpeza dos sinais quanto à definição dos parâmetros para a extração dos índices de conectividade funcional cerebral, a fim de viabilizar a comparação entre eles. Assim, todos os dados passaram exatamente pelos mesmos procedimentos metodológicos de processamento. Mais detalhes podem ser encontrados na seção “**Resultados**” da tese, em cada artigo específico.

### 6.3.1 Limpeza dos Dados de EEG

#### 6.3.1.1 Eletrodo Referência

Cada conjunto de dado foi coletado com diferentes eletrodos referenciais. Desta forma, nós optamos por re-referenciar todos os dados para o eletrodo Cz ou eletrodos próximos à linha média central, quando não houvesse o Cz. Por exemplo, os dados de EQZ foram coletados com a referência no eletrodo FCz, e nós mantivemos a referência original. Já os dados do TDM, foram coletados com referência nos auriculares, mas nós re-referenciamos para o eletrodo Cz. Os pormenores referentes à

referenciação de todos os dados podem ser encontrados na seção “**Resultados**” deste trabalho, nos respectivos artigos.

Foi observado que a escolha do eletrodo referencial tem forte influência na condução de volume. Por exemplo, o referenciamento para a técnica de padronização de eletrodo de referência (*Reference electrode standardization technique* (REST), do inglês) ou a referência média têm sido amplamente utilizados e são boas ferramentas para diminuir o problema da condução de volume. No entanto, nosso método de construção das redes dinâmicas usando a SM mostrou-se uma ferramenta promissora para excluir a condição de volume, uma vez que aplicamos o tempo de atraso ( $\tau$ ) como um dos principais parâmetros para a construção de RFCs. O tempo de atraso permite excluir as sincronizações que ocorreram abaixo da resolução temporal do instrumento (EEG), sendo a condução de volume conhecida por acontecer neste tempo. Outro fator importante é o número de eletrodos; a maioria dos dados têm poucos eletrodos, variando entre 19 e 22 canais, o que torna a presença da condução de volume menor em nossas avaliações.

O trabalho original de um dos bancos de dados usados nesta tese, o que disponibilizou o conjunto de dados de esquizofrenia,<sup>16</sup> aplicou diferentes métricas para construção de conectividade cerebral baseadas em grafos. Para isso, os pesquisadores usaram diferentes métodos para referenciar os dados, como o eletrodo de referência média (AR), REST e a referência original, o FCz. Segundo os autores, a decisão do eletrodo referencial depende de escolhas específicas e não existe um eletrodo de referência ideal.<sup>16</sup>

#### **6.3.1.2 Redução da Taxa Amostral**

Como alguns dos bancos de dados usados neste estudo apresentaram uma taxa amostral de 250 ou 256 Hz, os dados com taxas amostrais maiores tiveram suas taxas reduzidas para comparação geral entre os índices das RFCs, para cada EAC, através da função “EEG = pop\_resample” do EEGLAB do MATLAB®. Contudo, nós também avaliamos o efeito da redução da taxa amostral nas RFCs e como essas alterações interferem nos resultados estatísticos. Por exemplo, DMT com 256 Hz vs. DMT com 500 Hz. A redução da taxa amostral, para aqueles dados com taxas maiores, foi realizada antes de iniciar a limpeza dos dados.

#### **6.3.1.3 Redução do Número de Eletrodos**

Devido à variação do número de eletrodos nos bancos de dados, foi realizada uma padronização de acordo com o SI 10-20. Os dados que possuíam entre 19 e 22 eletrodos tiveram todos os eletrodos usados. Os que possuíam mais eletrodos foram divididos em dois dados, um com 22 canais de acordo

com o SI 10-20, para serem comparáveis com os outros bancos de dados com quantidade de eletrodos similar. No entanto, os dados coletados com um número maior de eletrodos (60 e 64), após a remoção dos eletrodos referenciais e daqueles contendo artefatos, também foram utilizados nas análises. Esses dados foram comparados com seus respectivos bancos de dados (por ex., KTM com 22 vs. KTM com 60), a fim de avaliar as possíveis diferenças que a quantidade de eletrodos pode acarretar para as medidas de RCFs e, por consequência, para as diferenças estatísticas resultantes.

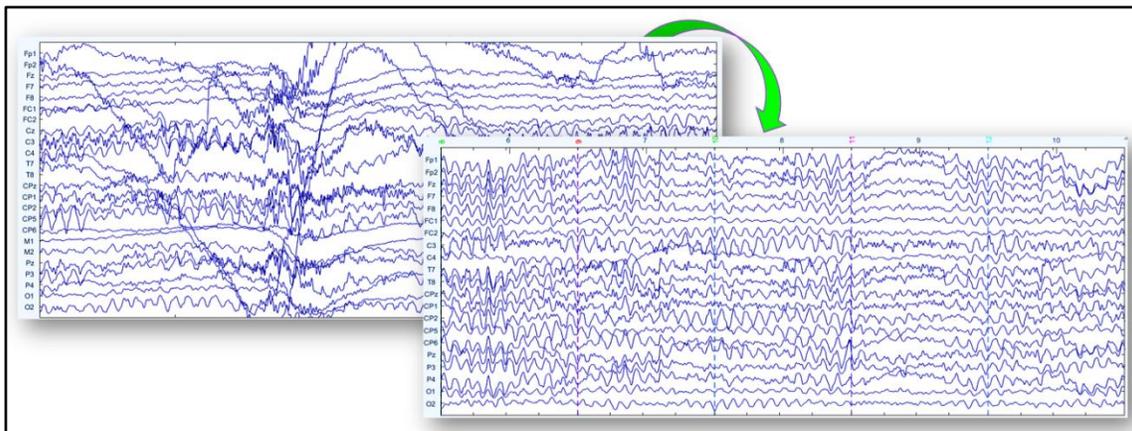
Tanto os eletrodos usados como referência original de coleta, quanto aqueles usados para re-referenciação, como Cz, FCz, mastoides (M1, M2) e auriculares, foram eliminados dos dados.

#### **6.3.1.4 Filtragem e Remoção de Artefatos**

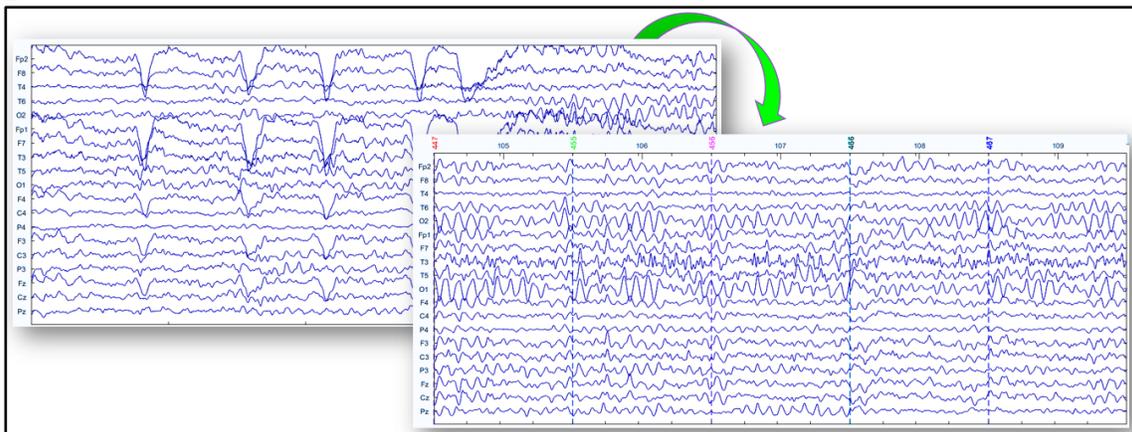
A limpeza dos dados foi realizada através do EEGLAB® (2022) (Arnaud Delorme & Scott Makeig, San Diego, California, USA), ferramenta do MATLAB® (Cleve Moler, New Mexico, USA). Inicialmente, foi realizada uma avaliação visual em cada dado de EEG de cada banco usado, para definir o valor de threshold que definisse um artefato para aquele sinal. O valor do threshold foi diferente para cada conjunto de dados, pois consideramos as características particulares do ganho de cada aparelho de EEG. Posteriormente, os dados foram separados em épocas de 1,05 segundos, e as que possuísem artefatos que ultrapassaram o limiar previamente definido foram eliminadas do traçado do EEG. Em seguida, aplicamos um filtro passa-banda de 0,5 a 48 Hz a todos os bancos de dados, exceto para os dados de KTM, uma vez que estes já foram disponibilizados limpos, e o filtro passa-banda aplicado foi de 0,5 a 45 Hz. Também foram removidos movimentação ocular, piscada de olho e artefatos de contração muscular. Após a conclusão do processo de limpeza dos dados, uma revisão visual adicional foi conduzida, e artefatos remanescentes, foram eliminados manualmente (Figura 15 A, B e C, e Tabela 01). Após filtragem, os dados de cada conjunto que ficaram com tempo mínimo de dois minutos foram incluídos para a construção das RCFs.

**Figura 15: Remoção de artefatos dos dados de EEG.** Em **A**, exemplo de artefato com eletrodos soltos em um dos dados de DMT e em **B**, exemplo de artefato ocular nos eletrodos FP1e FP2, contaminando outros canais como o F3, F4 e Fz, dos dados de esquizofrenia. Em ambas as condições de exemplo e nos outros conjuntos de dados, os traçados de EEGs foram divididos em épocas de 1,05 segundos, e as que continham artefatos foram removidas. Em **C**, o espectro de potência dos dados de esquizofrenia, antes e depois da filtragem com o filtro passa-banda de 0,5 a 48 Hz, representando a filtragem realizada com este filtro nessa faixa de frequência. Todo processamento dos dados foi realizado através das ferramentas do EEGLAB® do MATLAB®.

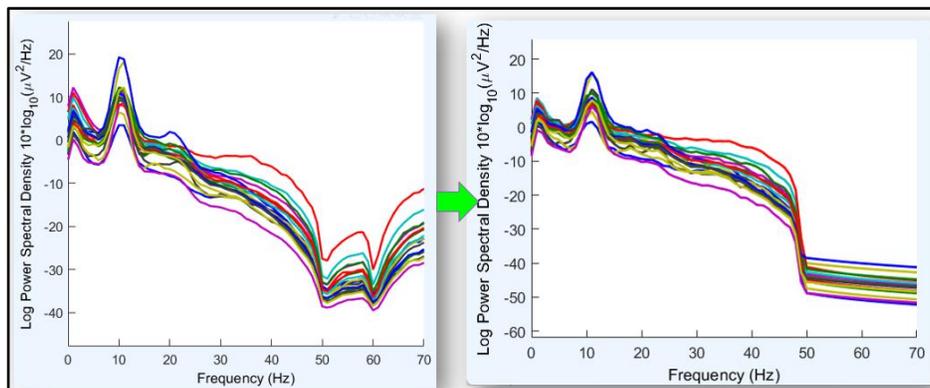
**A**



**B**



**C**



Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 01:** Parâmetros de limpeza usados para cada conjunto de dados de eletroencefalograma.

DADOS	TAXA AMOSTRAL	NÚMERO DE ELETRODOS	THRESHOLD	EPOCH SIZE	PASSA-BANDA
EQZ	250 Hz	19	$\pm 35\mu V$	1,05s	0,5 - 48Hz
TDM	256 Hz	19	$\pm 70 \mu V$	1,05s	0,5 - 48Hz
DMT	256 Hz	21	$\pm 150 \mu V$	1,05s	0,5 - 48Hz
DMT	500 Hz	21	$\pm 150 \mu V$	1,05s	0,5 - 48Hz
KTM	250 Hz	22	-	-	0,5 - 45Hz
KTM	250 Hz	60	-	-	0,5 - 45Hz
MD – RY	256 Hz	21	$\pm 750 \mu V$	1,05s	0,5 - 48Hz
MD – GD	256 Hz	21	$\pm 750 \mu V$	1,05s	0,5 - 48Hz
MD – TH	256 Hz	21	$\pm 120 \mu V$	1,05s	0,5 - 48Hz
MD – ISHA	256 Hz	21	$\pm 120 \mu V$	1,05s	0,5 - 48Hz
TRANSE – GM e CT	256 Hz	21	$\pm 100 \mu V$	1,05s	0,5 - 48Hz
TRANSE – GM e CT*	1000 Hz	60	$\pm 150 \mu V$	1,05s	0,5 - 48Hz

Fonte: Dados da pesquisa.

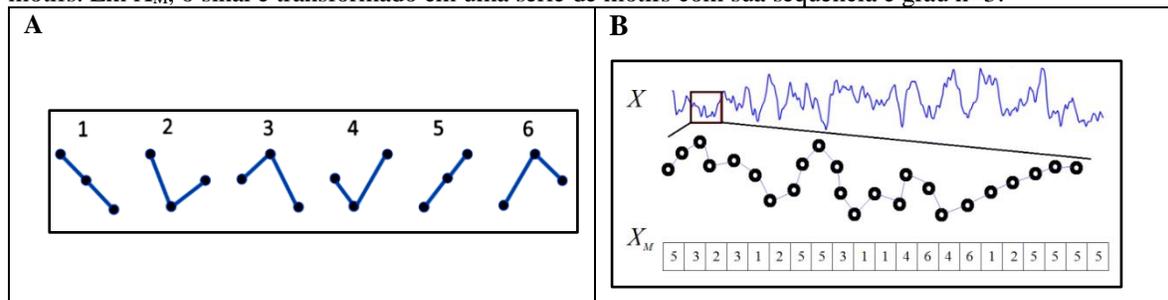
Legenda: Esquizofrenia (EQZ); Transtorno depressivo maior (TDM); N, N, Dimetilriptamina (DTM); Ketamina (KTM); Meditação (MD); Raja Yoga (RY); Gurdjieff (GD); tradição Yoga do Himalaia (TH); tradição Isha Shoonya Yoga (ISHA); Transe mediúnico, psicografia (TRANSE – GM) e controles (CT). TRANSE – GM e CT\*: Os dados com estes parâmetros foram usados apenas para avaliação da Assinatura Cerebral. Fonte: Dados da pesquisa.

## 6.4 CONSTRUÇÃO DAS REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS

As RFCs foram construídas através dos GVT<sup>239,240</sup> combinados com o método de sincronização por motifs (SM).<sup>184</sup> O método SM avalia os micropadrões de subida e descida do traçado do EEG através da comparação par a par entre os eletrodos. Segundo Rosário et al.,<sup>184</sup> os motifs de grau 3 são formados por 6 tipos (Figura 16 A e B).

segundo Rosário et al.<sup>184</sup>

**Figura 16:** Representação do método de sincronização por motifs e seus tipos. Em A, todos os seis tipos de motifs de grau 3. Em B, representação de um sinal temporal de EEG em X, decomposto em vários tipos de motifs. Em  $X_M$ , o sinal é transformado em uma série de motifs com sua sequência e grau  $n=3$ .



Fonte: Rosário et al.<sup>184</sup>

Para a construção das RFCs, uma janela de tempo foi definida no traçado do EEG, considerando a qualidade de cada conjunto de dados. Dentro desta janela, todos os eletrodos foram comparados par a par segundo o método de SM, que teve um limiar pré-definido para formação das sincronizações (arestas). Então, uma matriz de sincronização e uma de adjacência foram formadas, e um grafo foi gerado, os quais representam todas as sincronizações que ocorreram entre os eletrodos dentro daquela janela, cuja sincronização foi maior do que o limiar pré-definido. A janela deslizante foi aplicada em todo traçado do EEG e, em cada janela, um grafo foi construído incorporando todas as sincronizações daquela janela. Ao final do traçado, obtivemos vários GVT representando as sincronizações dinâmicas ocorridas em cada instante dos dados. Esses GVT foram sobrepostos, resultando na formação da rede estática agregada (REA) ponderada. A REA ponderada, embora seja uma rede estática, contém as informações dinâmicas das sincronizações das séries temporais do EEG, visto que a espessura de suas arestas indica a frequência com que as sincronizações ocorreram entre os pares de eletrodos durante o período avaliado, ou seja, representa o tempo em que aquelas duas regiões permaneceram sincronizadas. Na Figura 17, pode ser visto todo processo de construção das RFCs, como exemplo, usamos os dois dados de KTM com 22 e 60 eletrodos. Todos os bancos de dados seguiram os mesmos procedimentos descritos nesta imagem. Os parâmetros empregados na construção das RFCs são descritos a seguir e foram apresentados de forma detalhada na Tabela 02. Considerando as particularidades de cada conjunto de dados, esses parâmetros foram estabelecidos de maneira a garantir sua equivalência em todos eles.

A construção das RFCs foi realizada através do software desenvolvido pelo NITRE – LaBios, o Motif Synchronization (MoSyn).

#### 6.4.1 Parâmetros para Construção das Redes Funcionais Cerebrais

**Tamanho da Janela:** Para os dados de 250 Hz e 256 Hz, o tamanho da janela foi de 20 pontos; para os dados de 500 Hz, a janela foi de 40 pontos; para 600 Hz, uma janela de 50 pontos e, para 1000 Hz, a janela foi de 80 pontos. Todas as janelas, em cada conjunto de dados, têm duração aproximada de 80 ms.

**Motif Lag:** Representa o intervalo entre os pontos dos motifs.<sup>184</sup> O motif lag usado em todos os dados foi de 1.

**TVG step:** Representa o passo de movimentação da janela ao longo do traçado do EEG. O TVG step usado foi de 1.

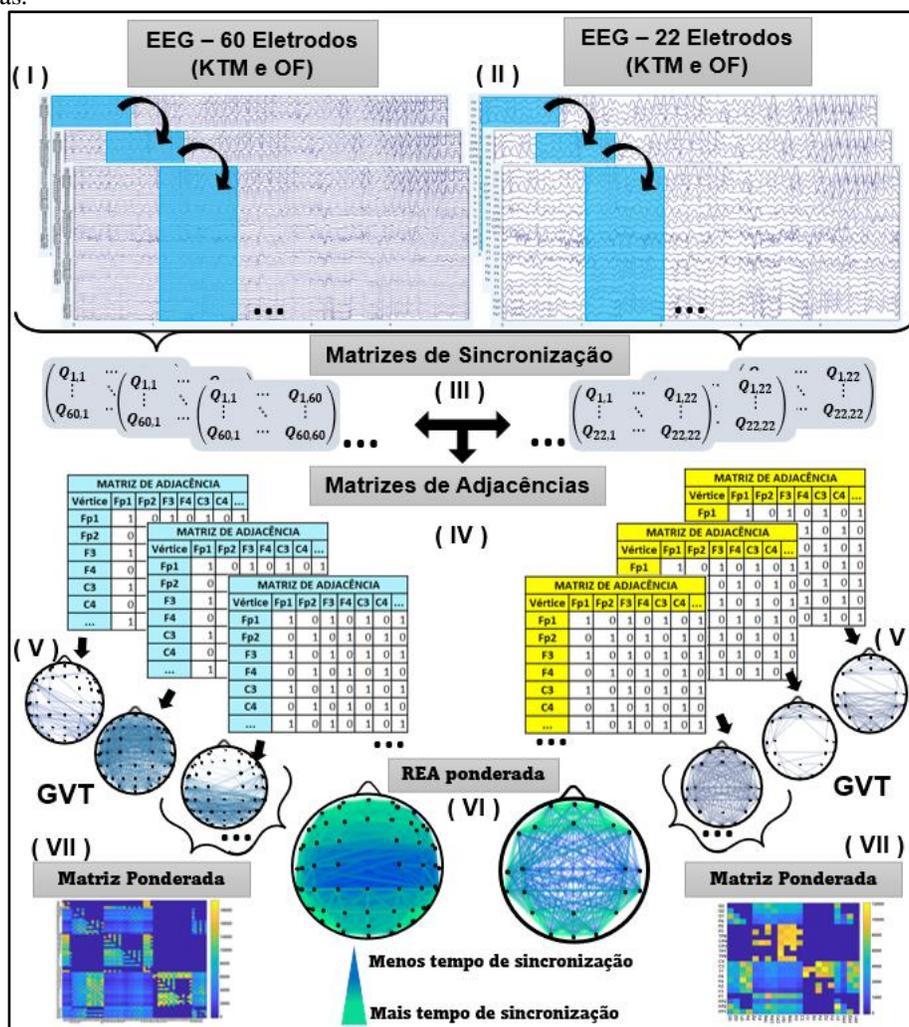
**Tau ( $\tau$ ):** O  $\tau$  é o tempo de atraso em que as sincronizações entre os eletrodos podem ocorrer. A introdução de um tempo de atraso  $\tau_0 = 1$  foi uma alternativa para evitar o efeito da condução de volume, pois as sincronizações entre as regiões cerebrais que ocorrem no tempo 0 são, em sua maioria, devidas a esse artefato. Para os dados de 250 e 256 Hz, o  $\tau_{\min}$  foi de 1 e  $\tau_{\max}$  de 5. Para os dados de 500 Hz, o  $\tau_{\min}$  foi de 2 e  $\tau_{\max}$  de 10. Os dados com 1000 Hz tiveram o  $\tau_{\min}$  de 4 e  $\tau_{\max}$  de 20. Todas estas variações de  $\tau$ , devido às taxas amostrais, são equivalentes a um tempo de atraso de 4 a 20 ms em todos os dados.

**Threshold da Sincronização por Motifs:** Nós definimos um *threshold* que representasse apenas 1% de chance de que as sincronizações por motifs fossem aleatórias. Usamos a técnica de aleatorização que consiste em embaralhar os dados (sinal do EEG) e determinar qual é o limiar cuja probabilidade de ser aleatório seja menor do que 1% de chance de ser ao acaso. Desta forma, com base no tamanho da janela, no motif lag, no  $\tau_{\min}$  e  $\tau_{\max}$ , e na porcentagem desejada de aleatorização (99%), cada dado teve seu valor de *threshold* ideal calculado. Por exemplo, para os dados de 250 e 256 Hz, o valor de *threshold* ideal é 0,75 (99%), contudo nós arredondamos para 0,8. Para dados de 500 Hz, o valor ideal é de 0,65 (99%), nós arredondamos para 0,7. Entretanto, após várias análises, nós observamos que quando comparamos os mesmos conjuntos de dados com taxa amostral diferente, a alteração do valor de *threshold* interfere significativamente na formação das RFCs e nos seus resultados. Por exemplo, o dado de DMT com 256 Hz, janela de 20 pontos e *threshold* de 0,8 comparado ao dado de DMT com 500 Hz, janela de 40 pontos e *threshold* de 0,7, apresentaram diferenças significativas em alguns índices da rede, como por exemplo no path length (PL). Enquanto os resultados com *threshold* de 0,8 indicaram menor PL, o de 0,7 apresentou maior PL. Vários testes foram realizados para compreender as origens das diferenças nos resultados, e observamos que o tamanho da janela é diferente em quantidades de pontos para os diferentes dados, contudo, quando consideramos a taxa amostral de cada dado, observamos que o tempo considerado é aproximadamente o mesmo (80ms). Desta forma, as redes avaliam os padrões de conexões que ocorrem em uma escala de tempo aproximadamente fixa. Obviamente, devemos considerar que as diferenças muito grandes nos tamanhos das janelas (especialmente para janela abaixo de 5 pontos) podem aumentar a chance de ocorrência de sincronizações simplesmente devido ao acaso, mas, para tamanhos aproximadamente iguais, o fator fisiológico do sinal relacionado à escala de tempo terá maior influência na determinação da ocorrência de sincronização. Ou seja, ao diminuirmos o limiar de sincronização pensando em corrigir as sincronizações pelo efeito da ocorrência de sincronizações aleatórias, na verdade estávamos apenas permitindo que padrões de baixa sincronização fossem considerados, fazendo com que as redes geradas a partir de diferentes taxas amostrais fossem

incomparáveis, especialmente para os índices que tivessem uma forte relação com a quantidade de arestas, como no caso do PL. Desta forma, nós padronizamos o *threshold* para todos os dados, independente da sua taxa amostral. Então, o valor de *threshold* usado foi de 0,8, que corresponde a 1% de chance de que as sincronizações formadas através da SM sejam fruto do acaso.

**Tempo de Construção das RFCs:** O tempo de construção das RFCs foi estabelecido em dois minutos de dados limpos, para cada conjunto de dados. Este tempo em pontos, equivale a: 250 Hz—30000; 256 Hz—30720; 500 Hz—60000 e 1000 Hz—99.896 (1m40s).

**Figura 17:** Representação da construção das redes funcionais cerebrais (RFCs). Em A, a janela de tempo dinâmica, deslizando sobre o traçado do EEG com 60 canais. Em A1, a janela deslizante no traçado de EEG com 22 canais. Este esquema é referente ao banco de dados da ketamina (KTM), em que foram geradas as RFCs dos dados tanto com 22 quanto com 60 eletrodos. Em cada janela, os eletrodos são comparados par a par, formando uma matriz de sincronização em B e, uma matriz de adjacência, em C. Em D, estão os grafos variantes no tempo (GVT) com as sincronizações de cada janela e em E, a sobreposição dos GVT formando a rede estática agregada (REA) ponderada, que considera o tempo de sincronização entre as regiões cerebrais. Por exemplo, quanto mais verde e mais espessa são as arestas na REA, mais tempo essas regiões estiveram sincronizadas.



Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 02:** Parâmetros empregados para a construção das redes funcionais cerebrais para cada dado.

DADO	THRESHOLD	TX. AMOSTRAL	TAU MIN	TAU MÁX	JANELA	TEMPO EM MS	FRAMES
EQZ	0,80 (99%)	250 Hz	1	5	20	≈ 80 ms	30000
TDM	0,80 (99%)	256 Hz	1	5	20	≈ 80 ms	30720
DMT	0,80 (99%)	256 Hz	1	5	20	≈ 80 ms	30720
DMT	0,80 (99%)	500 Hz	2	10	40	≈ 80 ms	60000
KTM	0,80 (99%)	250 Hz	1	5	20	≈ 80 ms	30000
MD-RY	0,80 (99%)	256 Hz	1	5	20	≈ 80 ms	30720
MD-GD	0,80 (99%)	256 Hz	1	5	20	≈ 80 ms	30720
MD-HT	0,80 (99%)	256 Hz	1	5	20	≈ 80 ms	30720
MD- ISHA	0,80 (99%)	256 Hz	1	5	20	≈ 80 ms	30720
TRANSE – GM e CT	0,80 (99%)	256 Hz	1	5	20	≈ 80 ms	30720
TRANSE – GM e CT*	0,80 (99%)	1000 Hz	4	20	80	≈ 80 ms	99.896

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: Esquizofrenia (EQZ); Transtorno depressivo maior (TDM); N, N, Dimetiltriptamina (DTM); Ketamina (KTM); Meditação (MD); Raja Yoga (RY); Gurdjieff (GD); tradição do Himalaia Yoga (TH); tradição Isha Shoonya Yoga (ISHA); Transe mediúico, psicografia (TRANSE – GM) e controles (CT). TRANSE – GM e CT\*: Os dados com estes parâmetros foram usados apenas para avaliação da Assinatura Cerebral, e apenas com 1m40s (99.896). ≈ aproximação.

## 6.5 Índices das Redes Funcionais Cerebrais usados na Caracterização dos EACs

### 6.5.1 Grau Ponderado no Tempo

O grau  $k_i(t)$  é a medida da conectividade do nó  $i$  no instante  $t$ . Este índice pode ser somado ao longo do tempo, gerando a *conectividade média temporal*  $Kp_i$  do nó, e são definidos por:

$$k_i(t) = \sum_{j=1}^N a_{ij}(t) \quad e \quad Kp_i = \sum_{t=1}^T k_i(t) \quad (1)$$

em que  $i$  é um nó da rede.  $a_{ij}(t)$  é um elemento da matriz de adjacência do GVT que representa a existência de sincronização entre os nós  $i$  e  $j$  no instante de tempo  $t$  (assume 1 caso exista sincronização e 0 caso não exista). O  $N$  é o número total de nós da rede e  $T$ , o tempo total do GVT (que equivale computacionalmente ao tempo total de aquisição menos o tamanho da janela, multiplicado pela taxa de amostral).

O grau ponderado médio é estimado a partir da média do grau ponderado para todos os eletrodos do escalpo, tanto no instante  $t$  ( $Kp_i(t)$ ,  $Kp$  do eletrodo  $i$  no instante  $t$ ) quanto em geral ( $Kp$ ),

$$Kp(t) = \frac{\sum_{i=1}^N Kp_i(t)}{N} \quad e \quad Kp = \frac{\sum_{i=1}^N Kp_i}{N}. \quad (2)$$

A conectividade média também foi estimada para regiões específicas do córtex, para isso propomos uma alteração da sua definição. Dado um conjunto de eletrodos pertencentes a uma região  $r$  (Ex.:  $r=\{FP1, F3, F7\}$ , região frontal esquerda), a conectividade média dessa região para cada instante de tempo  $t$  é definida por

$$Kp(r, t) = \frac{\sum_{i \in r} Kp_i(t)}{|r|}, \quad (3)$$

em que  $|r|$  é a quantidade de eletrodos da região  $r$ .

O mesmo pode ser feito para a conectividade temporal do nó (1),

$$Kp(r) = \frac{Kp(r, t)}{\sum_{t=1}^T \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N a_{ij}(t)}, \quad (4)$$

em que os somatórios no denominador representam o total de arestas do GVT. Este índice estima a conectividade relativa de cada região em relação à quantidade total de arestas que ocorreram no tempo. Ao dividirmos pela quantidade total de arestas eliminamos o efeito de aumento da conectividade geral dos indivíduos.

### 6.5.2 Estabilidade do Coeficiente de Aglomeração ( $CV_{AG}$ ) no Tempo

O *coeficiente de aglomeração*  $C_i^{241}$  mede quantos nós vizinhos a um nó  $i$  estão conectados entre si. Esse índice mostra quão aglomeradas estão as conexões de um nó. Para uma rede variante no tempo, esse índice também dependerá do tempo:

$$C_i(t) = \frac{2n_i(t)}{k_i(t)[k_i(t) - 1]}, \quad (5)$$

em que  $n_i(t)$  é o número de conexões existentes entre os vizinhos do nó  $i$  no instante de tempo  $t$  e  $k_i(t)$  é a quantidade de vizinhos do nó  $i$  no instante de tempo  $t$ . Quanto mais interconectados estes

nós vizinhos estão, maior será o  $C_i(t)$ . A média do coeficiente de aglomeração para todos os nós é o coeficiente de aglomeração do grafo.<sup>214</sup> Para um GVT, temos um coeficiente de aglomeração médio para cada instante de tempo  $\bar{C}(t) = 1/N \sum_{i=1}^N C_i(t)$ , que resulta em uma série temporal das flutuações do índice no tempo. O índice de estabilidade do coeficiente de aglomeração foi estimado a partir do cálculo do coeficiente de variação dessa série temporal, como proposto em Toutain et al.,<sup>153</sup>

$$CV_{AG} = \frac{\sigma[\bar{C}(t)]}{\bar{C}(t)} 100, \quad (6)$$

em que  $\sigma[\bar{C}(t)]$  e  $\bar{C}(t)$  são o desvio padrão e a média, do coeficiente de aglomeração médio no tempo, respectivamente. Da mesma forma que foi feito para a conectividade ( $\mathbf{KP}(r)$ ), este índice ( $CV_{AG}$ ) pode ser calculado para cada região, gerando um  $CV_{AG}(r)$ .

### 6.5.3 Estabilidade de Arestas ( $CV_A$ ) no Tempo

Utilizamos também o número de total de arestas da rede como medida da quantidade de sincronização no tempo. Estimamos a variabilidade deste índice a partir do coeficiente de variação no tempo da quantidade de arestas ( $E(t)$ ), definido em Toutain et al.,<sup>153</sup>

$$CV_A = \frac{\sigma[E(t)]}{\bar{E}(t)} 100, \quad (7)$$

onde  $\sigma[E(t)]$  e  $\bar{E}(t)$  são o desvio padrão e a média da quantidade de arestas no tempo, respectivamente. Da mesma forma que foi feito para a conectividade ( $\mathbf{KP}(r)$ ), este índice ( $CV_A$ ) pode ser calculado para cada região, gerando um  $CV_A(r)$ .

### 6.5.4 Probabilidade de Formação de Hubs (PFH) no Tempo

Os nós de uma rede que são altamente ou densamente conectados em comparação ao resto da rede facilitam a integração dos processos ou atuam na compensação quando ocorrem danos na rede.<sup>214</sup> Estes nós são chamados de hubs.<sup>240,242</sup> A identificação dos nós hubs pode ser feita a partir de diferentes critérios, como o grau, a centralidade ou participação na conectividade modular.<sup>214</sup> Nosso método de identificação de hubs utiliza o grau, contudo, diferentemente dos métodos convencionais, o índice calcula a probabilidade de que aquele nó (eletrodo) seja hub ao longo do tempo. Seu cálculo

consiste em duas etapas. Inicialmente, são determinados quais são os nós hubs para cada instante de tempo do GVT,

$$H_i(t) = \begin{cases} 1, & \text{if } k_i(t) \geq \bar{k}(t) + 2\sigma(t) \\ 0, & \text{else} \end{cases}, \quad (8)$$

em que  $H_i(t)$  indica se o nó  $i$  no tempo  $t$  foi hub,  $k_i(t)$  é o grau do nó  $i$  no tempo  $t$ ,  $\bar{k}(t)$  é o grau médio dos nós de uma rede no instante de tempo  $t$  e  $\sigma(t)$  é o desvio padrão do grau dos nós da rede no instante de tempo  $t$ . A partir de (8) a probabilidade de cada nó ser hub é dada por

$$PFH_i = \frac{\sum_{t=0}^T H_i(t)}{T}, \quad (9)$$

e o valor da  $PFH$  para uma região  $r$  vem definido por,

$$PFH(r) = \frac{\sum_{i \in r} PFH_i}{|r|}. \quad (10)$$

em que  $|r|$  representa o número de eletrodos que compõem a região  $r$ . Para o cálculo do  $PFH$  para todo o escalpo,  $r$  é o conjunto de todos os eletrodos utilizados.

### 6.5.5 Sincronização Intra e Inter-hemisféricas (EI) no Tempo

Este índice foi chamado de “modelo de gerenciamento de crise” e foi proposto por Krackhardt & Stern.<sup>243</sup> Ele avalia a ligação entre os membros de uma organização, identificando ligações internas e externas às subunidades organizacionais. As ligações internas são ligações entre membros da mesma unidade e, ligações externas são ligações entre membros de diferentes unidades. Toutain et al.<sup>222</sup> aplicaram esse índice para o estudo da simetria cerebral, sendo neste, caso as ligações internas as sincronizações dentro de um mesmo hemisfério, e as externas, as que conectam hemisférios distintos.

O  $E-I$  índice de um nó  $i$  é dado por:

$$E-I_i = \frac{EL_i - IL_i}{EL_i + IL_i}, \quad (11)$$

em que  $EL_i$  é a quantidade de vezes ao longo do tempo que o nó  $i$  se conectou com os nós do hemisfério oposto (conexões externas) e  $IL_i$ , o número de ligações internas em que o nó  $i$  conectou-

se com os nós do mesmo hemisfério. O indicador do  $E-I$  varia entre -1 e 1. Se o índice é positivo, significa que as sincronizações ocorreram majoritariamente entre os hemisférios e são chamadas de inter-hemisféricas ou heterofílicas. Se os valores são negativos, estas sincronizações ocorreram majoritariamente entre eletrodos do mesmo hemisfério e são chamadas de intra-hemisféricas ou homofílicas. Quando o índice é zero, as conexões estão divididas.

O índice  $E-I$  foi calculado a partir da REA ponderada, e as subunidades foram definidas de três formas: global, dando-nos um valor que representa a média total das ligações entre e intra-hemisférios das RFCs de cada participante; hemisférica, as unidades foram os hemisférios direito e esquerdo; e as unidades representaram as regiões cerebrais direita e esquerda do frontal, centro-parietal, temporal e occipital.<sup>222,243</sup>

### 6.5.6 Tempo de Sincronização Completa (TSC)

Esse índice indica o tempo necessário para que uma sequência cumulativa de redes se torne aproximadamente completa. Ou seja, o tempo necessário para que 90% das possíveis arestas apareçam ao longo do tempo durante uma determinada tarefa.<sup>223</sup> O  $TSC$  é estimado para diferentes instantes de tempo ao longo do GVT, e o valor médio é registrado. Quanto maior seja esse índice, mais lentamente novas arestas surgiram na rede.

### 6.5.7 Interação entre as Regiões Cerebrais (IRC) no Tempo

Propomos nesta tese um novo índice, o  $IRC$ , com o objetivo de caracterizar a interação entre as regiões cerebrais ao longo do tempo. Dado um conjunto de eletrodos que pertencem a uma região  $s$  e outro conjunto à região  $r$ , por exemplo,  $s=\{F1, F2, FP1, FP2\}$  e  $r=\{O1, O2\}$ , o índice de interação entre regiões  $r$  e  $s$  vem dado por

$$IRC(s, r) = \frac{\sum_{t=0}^T \sum_{i \in r} \sum_{j \in s} a_{ij}(t)}{\sum_{t=0}^T \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N a_{ij}(t)} 100, \quad (12)$$

em que  $T$  é o tempo total da medida e  $N$  o total de eletrodos da rede. O numerador estima o total de conexões que ocorreram entre as regiões ao longo do tempo, e o denominador o total de conexões gerais do GVT. Desta forma, o índice  $IRC$  indica o percentual de importância de sincronização entre um par de regiões em uma determinada tarefa. Considera tanto as interações externas, ou seja, entre

regiões, quanto as interações internas, que ocorrem dentro de cada região, indicando também o direcionamento das interações no tempo, mas não causalidade. O *IRC* é dependente da quantidade de eletrodos que definem cada região, aumentando as chances de conexões entre regiões que contenham mais eletrodos. No entanto, o design estatístico de comparações pareadas entre grupos ou tarefas supera essa limitação, uma vez que essa tendência ocorrerá em ambos os grupos de forma sistemática.

### 6.5.8 Path Length (PL)

Nós calculamos o *PL* de acordo com Shim et al.<sup>231</sup> e Zhang et al.<sup>29</sup> Em nosso estudo, o *PL* foi medido a partir da média do *PL* no tempo, obtendo o caminho mínimo médio no tempo. Segundo os autores, valores baixos de *PL* indicam uma rede menos randomizada e mais integrada, que significa um rápido processamento de informação.<sup>29,231</sup> O *PL* é dado por

$$PL = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{\sum_{t=0}^T PL_i(t)}{T}, \quad (13)$$

em que  $PL_i(t)$  é o caminho mínimo médio do nó  $i$  no tempo  $t$ ;  $N$  o número de nós da rede e  $T$  o período total do TVG.

### 6.5.9 Padrão de Atividade Cerebral / Assinatura Cerebral

Nós usamos a proposta de Andrade et al.,<sup>244</sup> que define uma distância entre duas redes no espaço das matrizes de vizinhança com o mesmo número de nós. Segundo Andrade e colaboradores,<sup>244</sup> a métrica mensura uma distância euclidiana  $\delta(\alpha, \beta)$ , entre duas redes  $\alpha$  e  $\beta$ , somando o quadrado das diferenças entre os elementos das duas matrizes de vizinhança correspondentes  $\hat{M}_\alpha$  e  $\hat{M}_\beta$  como

$$\delta^2(\alpha, \beta) = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j=1}^N \left[ \frac{(\hat{M}_\alpha)_{i,j}}{D_\alpha} - \frac{(\hat{M}_\beta)_{i,j}}{D_\beta} \right]^2, \quad (14)$$

em que  $D_\alpha$  e  $D_\beta$  representam o diâmetro correspondente da rede;  $N$  é o número de nós da rede;  $M$  é a matriz de vizinhança com o diâmetro  $D$ . A distância  $\delta$  entre duas redes,  $\alpha$  e  $\beta$ , é feita a partir das diferenças entre os elementos das duas matrizes de vizinhança correspondentes.

A métrica  $\delta(\alpha, \beta)$  foi adaptada com o objetivo de identificar padrões cerebrais, como por exemplo, a topologia das RFCs, e então, empregamos para acessar a *assinatura cerebral*. Para isso,

nós utilizamos  $\delta(\alpha, \beta)$  para calcular a distância entre as REAs de todos os indivíduos sob os diferentes estímulos. A REA é uma rede ponderada, cujos pesos representam a quantidade de vezes em que cada aresta se repetiu ao longo do TVG, conseqüentemente, arestas com maiores pesos representam maior relevância na topologia desta rede. Uma vez que o algoritmo utilizado na construção das matrizes vizinhança ponderadas,<sup>245</sup>  $\widehat{M}_\alpha$  e  $\widehat{M}_\beta$ , atribui maior relevância às arestas de menores pesos, foi necessário normalizar e inverter os pesos REA gerados de forma que as arestas recorrentes agora apresentariam menores pesos a menos recorrentes os maiores.

## 6.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

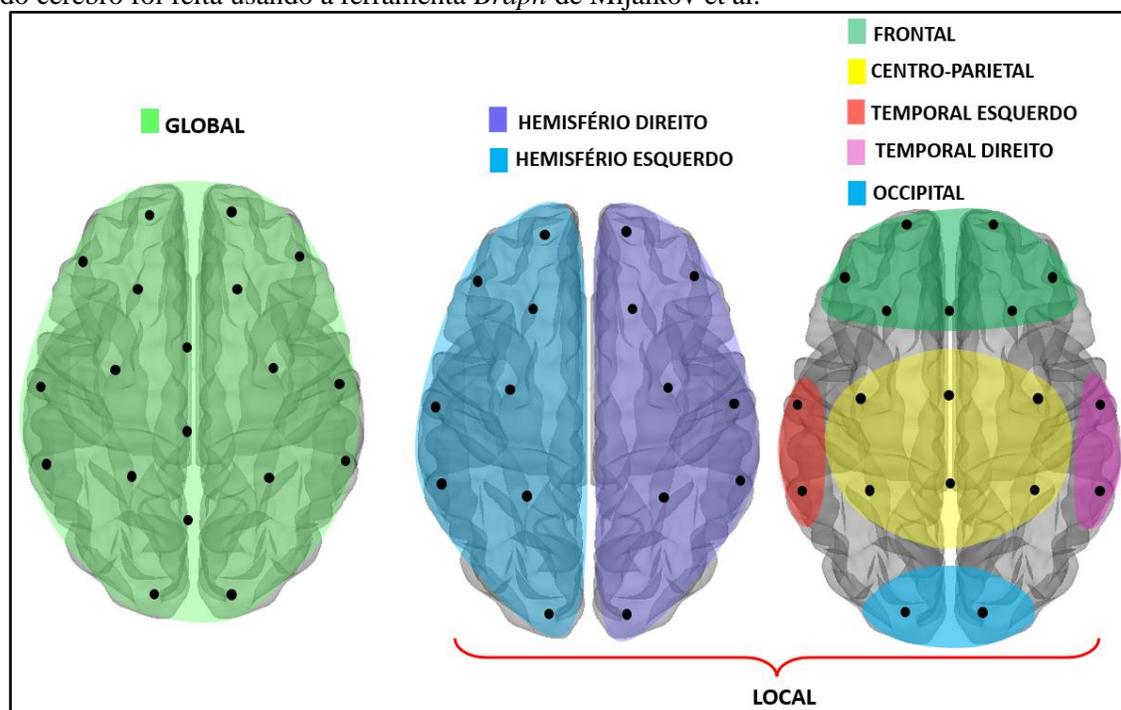
Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software SPSS® (IBM Corp, Armonk, NY, EUA). As comparações foram realizadas a nível global e local (Figura 18). A normalidade de cada conjunto de dados foi medida através do teste de Shapiro-Wilk. Quando assumida, para os conjuntos de dados cuja comparação foi a nível global ou local (para avaliações por hemisférios) e realizada entre sujeitos de um mesmo grupo (por ex., OF vs. DTM), nós utilizamos o Teste-T de Student pareado. Quando a comparação foi realizada entre dois grupos distintos, envolvendo um grupo controle (por ex., EQZ vs. CS), nós usamos o Teste-T de Student de amostra independente. Quando a normalidade foi rejeitada, o teste não-paramétrico de Wilcoxon pareado foi aplicado, para as avaliações entre sujeitos de um mesmo grupo (por ex., OF vs. DMT), ou através do teste U de Mann-Whitney quando as comparações foram realizadas para grupos envolvendo um grupo controle (por ex., TDM vs. CS). Para as comparações a nível local, considerando as regiões (e algumas vezes os hemisférios), foram usadas a ANOVA de medidas repetidas (General Linear Model) e suas devidas correções a partir dos resultados da esfericidade de Mauchly. Na Figura 19, é possível observar um resumo das avaliações pareadas e independentes para cada conjunto de dados.

As avaliações em escala global, considerando todos os eletrodos, foram realizadas através da média geral dos índices: **Kp**, **PFH**, **EI**, **CV<sub>Ag</sub>**, **CV<sub>A</sub>**, **PL**, **TSC**. As avaliações em escala local foram realizadas através da média de cada índice por hemisférios, incluindo apenas os eletrodos dos hemisférios direito e esquerdo, menos os eletrodos da linha Z: **Kp**, **PFH**, **EI**, **CV<sub>Ag</sub>** e **CV<sub>A</sub>**. Em um nível local considerando as áreas cerebrais, foi realizada uma média das regiões a partir dos eletrodos que a compõem: **Frontal** (FT), **Centro-Parietal** (CP), **Temporal Direito** (TD), **Temporal Esquerdo** (TE) e **Occipital** (OCC), e os índices avaliados foram o **Kp**, **PFH**, **EI**, **CV<sub>Ag</sub>**, **CV<sub>A</sub>** e **IRC**. Os agrupamentos dos eletrodos por hemisférios e por regiões cerebrais e por interação (IRC) foram

padronizados e podem ser encontrados na seção “**Resultados**” desta tese em “**Processamento de Dados**” de cada artigo.

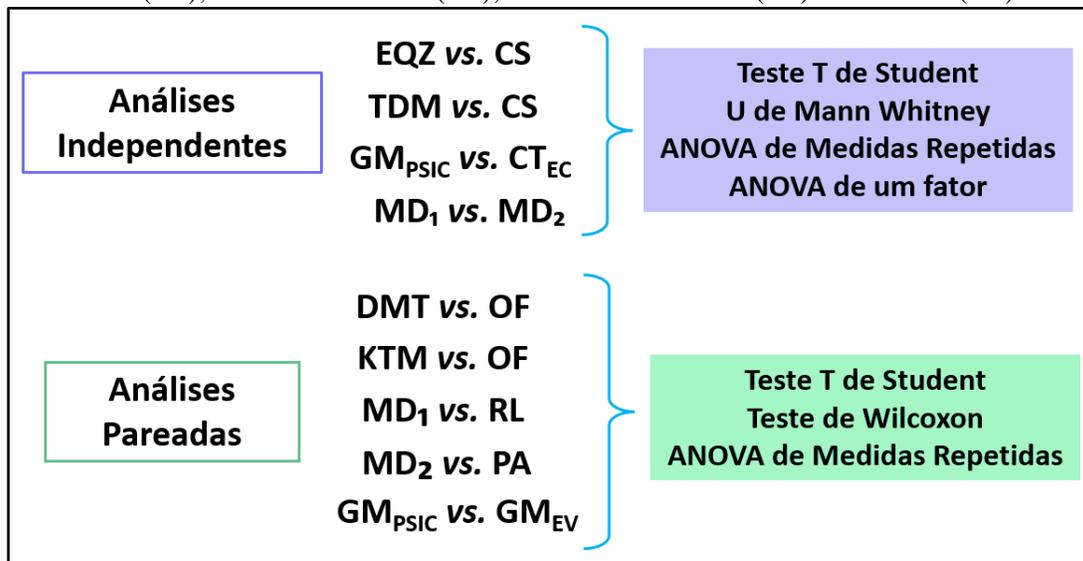
Para todas as comparações estatísticas realizadas, a correção de Bonferroni com 5% de significância foi aplicada. Por exemplo: comparações entre os índices por Hemisférios (Direito vs. Esquerdo), o alfa (0,05) foi dividido por 2:  $\alpha = 0,025$ , então, os  $p$  valores  $\leq 0,025$  foram considerados significativos. Quando comparamos Regiões (FT vs. CP vs. TD vs. TE vs. OCC), o alfa de 0,05 foi dividido por 5, e valores de  $p \leq 0,01$  foram considerados. Para o índice IRC,  $\alpha = 0,05 / 25 = p \leq 0,002$  foram apresentados.

**Figura 18:** Representação das comparações dos índices das RFCs a nível global e local. O global é representado pela média de cada índice de todos os eletrodos do escalpo. O local por hemisfério representa a média dos índices considerando apenas os eletrodos de cada hemisfério, sem a linha Z e por região, a média dos índices a partir do agrupamento dos eletrodos de cada região. A imagem do cérebro foi feita usando a ferramenta *Bragh* de Mijalkov et al.<sup>246</sup>



Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 19:** *Análises estatísticas pareadas e independentes realizadas.* Esquizofrenia (EQZ); Transtorno Depressivo Maior (TDM); Grupo de Médiuns (GM), Psicografia (PSIC), Escrita Criativa (EC) e Escrita em Vigília (EV); N, N, Dimetiltriptamina (DMT); Ketamina (KTM), Meditação Raja Yoga e Gurdjieff (MD1); Meditação das tradições Yoga do Himalaia e Isha Shoonya Yoga (MD2); Relaxamento (RL); Pensamento Ativo (PA); Controles Saudáveis (CS) e Controles (CT).



Fonte: Dados da pesquisa.

## 7. RESULTADOS

Nessa seção, serão apresentados os resultados obtidos a partir das análises realizadas nos bancos de dados públicos e nas coletas próprias, para responder aos objetivos desta tese. Esta seção está dividida em cinco blocos com os artigos produzidos, correspondentes aos EACs estudados e o estudo dos resultados gerais, avaliado com análise de componentes principais (PCA): **EAC Patológico, EAC Induzido Farmacologicamente, EAC Psicologicamente Espontâneo, Assinatura Cerebral e Análise de Componentes Principais.**

### 7.1 EACS PATOLÓGICOS

#### 7.1.1 ARTIGO 1

Este artigo cujo título em inglês é **Brain Instability in Dynamic Functional Connectivity in Schizophrenia**, foi publicado na revista *Journal of Neural Transmission*, A3 e fator de impacto 3,85, em dezembro de 2022, com doi: <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02579-1>

Journal of Neural Transmission <a href="https://doi.org/10.1007/s00702-022-02579-1">https://doi.org/10.1007/s00702-022-02579-1</a>	
PSYCHIATRY AND PRECLINICAL PSYCHIATRIC STUDIES - ORIGINAL ARTICLE	
<b>Brain instability in dynamic functional connectivity in schizophrenia</b>	
Thaise Grazielle L. de O. Toutain <sup>1,2</sup>  · José Garcia Vivas Miranda <sup>2</sup>  · Raphael Silva do Rosário <sup>2</sup>  · Eduardo Pondé de Sena <sup>1,3</sup> 	
Received: 18 July 2022 / Accepted: 19 December 2022 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2022	

## Instabilidade Cerebral na Conectividade Dinâmica Funcional na Esquizofrenia

Thaise G. L. de O. Toutain<sup>1</sup>, José Garcia V. Miranda<sup>2</sup>, Raphael S. do Rosário<sup>2</sup> & Eduardo Pondé de Sena<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil; <sup>2</sup> Departamento da Terra e do Meio Ambiente, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil; <sup>3\*</sup> Departamento de Biorregulação, Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

Autor correspondente: Eduardo Pondé de Sena, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia. – Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. Salvador—BA—CEP: 40110-100, Brazil. Tel: +55 71 32838908; E-mail: [eduponde@ufba.br](mailto:eduponde@ufba.br) OU [eduardoponedesena@gmail.com](mailto:eduardoponedesena@gmail.com)

### RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave, associado à alterações na conectividade das redes funcionais cerebrais (RFC). A abordagem dinâmica das RFCs permite a caracterização de novas estruturas funcionais, como é o caso dos padrões de estabilidade topológica, e da conectividade temporal, que não são possíveis ao utilizarmos métodos estáticos. O presente estudo utiliza essa abordagem para investigar os processos fisiológicos da conectividade cerebral na esquizofrenia. Foram utilizados dados de EEG com 20 canais e 250 Hz, durante o repouso de quatorze indivíduos com esquizofrenia e quatorze controles saudáveis. As RFCs dinâmicas foram construídas através dos grafos variantes no tempo combinados com o método de sincronização por motifs, e os índices foram avaliados em diferentes escalas usando as médias globais, por hemisférios, por regiões e por eletrodos para ambos os grupos. O grupo com esquizofrenia apresentou menor conectividade temporal, menor probabilidade de formação de hub, e menor quantidade de arestas nos lobos temporais direito e esquerdo ao longo do tempo, além de maior conectividade na região centro-parietal. Não foram observadas diferenças para o tempo de sincronização total das RFCs, nem para conexões intra e inter-hemisféricas entre os grupos. Esses resultados indicam que as RFCs da esquizofrenia exibem um padrão de flutuação dinâmica com aumentos abruptos na conectividade ao longo do tempo, para as regiões estudadas. Este achado elucidada uma tentativa de interação da área temporal com as outras regiões cerebrais (frontal, centro-parietal e occipital), que não é suficiente para manter um padrão de conectividade, em indivíduos com esquizofrenia que é semelhante ao de indivíduos saudáveis. Nossos resultados sugerem que mudanças na interação de conexões dinâmicas das RFCs, em esquizofrenia, podem ser melhor abordadas por análises dinâmicas, que permitem uma visão completa das mudanças cerebrais ao longo do tempo.

*Palavras-chave:* Esquizofrenia · Redes Funcionais Cerebrais · Conectividade Dinâmica · EEG · Psicose · Estabilidade Cerebral

## **ABSTRACT**

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder associated with altered connectivity of brain functional networks (BFNs). Researchers have observed a profound disruption in prefrontal–temporal interactions, damage to hub regions in brain networks and modified topological organization of BFNs in schizophrenia (SCZ) individuals. Assessment of BFNs with dynamic approaches allow the characterization of new functional structures, such as topological stability patterns and temporal connectivity, which are not accessible through static methods. In this perspective, the present study investigated the physiological processes of brain connectivity in SCZ. A resting-state EEG dataset of 14 SCZ individuals and 14 healthy controls (HC) was obtained at a sampling rate of 250 Hz. Dynamic BFNs were constructed using time-varying graphs combined with the motifs' synchronization method and the indexes were evaluated in different scales: global averages, by hemispheres, by regions, and by electrodes for both groups. The SCZ group exhibited lower temporal connectivity, lesser hub probability, and fewer number of edges in right and left temporal lobes over time, besides increased temporal connectivity in the central-parietal region. Neither differences for the full synchronization time of BFNs were observed, nor for intra- and inter-hemispheric connections between groups. These results indicate that SCZ BFNs exhibit a dynamic fluctuation pattern with abrupt increases in connectivity over time for the regions studied. This elucidates an attempted interaction of the temporal area with other regions (frontal, central-parietal, and occipital) that is not sufficient to maintain a connectivity pattern in schizophrenia individuals similar to that of healthy subjects. Our results suggest that changes in interaction of dynamic BFNs connections in SCZ can be better approached by dynamic analyses that enable a thorough glance at brain changes over time.

*Keywords:* Schizophrenia · Brain Functional Networks · Dynamic Connectivity · Psychosis · Brain Stability · Time-Varying Graphs

## **INTRODUÇÃO**

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico, de causa desconhecida. Os pacientes apresentam delírios, alucinações, pensamento, discurso e comportamento desorganizados ou anormal, despersonalização, déficits cognitivos como diminuição da memória declarativa e de trabalho, alterações na linguagem e nas funções executivas.<sup>48</sup>

Existem alterações neuroquímicas, anatômicas e funcionais cerebrais, que foram observadas na esquizofrenia, tanto através de dados de fMRI, quanto por EEG, incluindo tarefa ou repouso. Estas alterações foram vistas no lobo temporal,<sup>28</sup> na redução significativa do volume de massa cinzenta, do giro temporal superior esquerdo,<sup>85</sup> nas alterações no lobo frontal<sup>86,87</sup> e lobo parietal,<sup>87</sup> nos receptores de serotonina (5-HT),<sup>88</sup> na relação entre o temporal e outras regiões cerebrais,<sup>29</sup> e nas modificações das frequências cerebrais, com aumento de delta, teta e beta, e diminuição de alfa.<sup>89</sup>

Entretanto, estudos postulam cada vez mais que a esquizofrenia, é um distúrbio de organização da rede cerebral, ou seja, uma “síndrome de desconexão”. Estas alterações na esquizofrenia podem ser vistas por meio de cluster nas regiões temporal, e occipital direita, com anormalidades na conectividade funcional cerebral;<sup>90</sup> através de alterações nas redes hubs no pré-frontal, na rede límbica, no temporal e nos centros parietais;<sup>91</sup> na segregação e deficiência da conectividade de hubs, com modificações na organização topológica e comunicação interrompida.<sup>92</sup> Também foi observada redução acelerada na eficiência funcional e dos hubs, indicando uma degradação na conectividade que pode estar associada ao envelhecimento cerebral, que é acelerado neste transtorno.<sup>247</sup>

Outros pesquisadores observaram aumento da conectividade cerebral global, sugerindo um estado basal hiper-sincronizado na síndrome, o que pode dificultar a cognição.<sup>248</sup> As redes cerebrais dinâmica na esquizofrenia apresentaram também, anormalidades na flexibilidade da rede subjacente, com maior eficiência global, diminuição do agrupamento e menor conectividade.<sup>36</sup> Notou-se também desconexão entre o lobo parietal e outras regiões cerebrais, com menor conectividade estrutural na esquizofrenia, o que revela um papel fundamental nos sintomas de desorganização.<sup>249</sup> Até mesmo em estágios iniciais do transtorno, foi possível observar alterações na topologia das redes cerebrais funcionais, através dos hubs e sub-redes.<sup>250</sup>

Os estudos citados anteriormente, usaram tanto métodos estáticos<sup>248,250</sup> quanto dinâmicos,<sup>36,249</sup> para a construção das RFCs, e observaram alterações na conectividade em EQZ. Contudo, não está claro como ocorrem os processos fisiológicos da desconexão cerebral na esquizofrenia. Desta maneira, nosso objetivo foi compreender os padrões das flutuações da conectividade cortical, e da estabilidade das conexões em EQZ, comparados a CS, considerando a atividade cerebral ao longo do tempo. Aplicamos o método de sincronização por motivos (SM), para a construção dos grafos variantes no tempo (GVT), e avaliamos os índices de *clustering coefficient* (CC), probabilidade de formação de hub (PFH), grau ponderado (Kp), E-I índice (E-I) e tempo de sincronização completa (TSC). Nós acreditamos que a abordagem dinâmica pode revelar aspectos cerebrais não perceptíveis através dos métodos estáticos, elucidando assim, nuances das RFCs específicas da esquizofrenia.

## MÉTODOS

### Participantes

Participaram do estudo original, quatorze indivíduos diagnosticados com esquizofrenia paranoide (EQZ), (7 homens com idade média de  $27,9 \pm 3,3$ , e 7 mulheres com idade média de  $28,3 \pm 4,1$ ), e quatorze pessoas que formaram o grupo de controles saudáveis (CS) (7 homens com idade média de  $26,8 \pm 2,9$ , e 7 mulheres com idade média de  $28,7 \pm 3,4$ ) (para mais detalhes, acessar Olejarczyk e Jernajczyk, 2017)<sup>16</sup>. Este estudo obteve a aprovação do Comitê de Ética do Instituto de Psiquiatria e Neurologia (IPN), em Varsóvia Polônia. Os pacientes preencheram os critérios da Classificação Internacional de Doenças, ICD±10, para esquizofrenia paranoide (categoria F20.0), e foram hospitalizados no IPN. Todos os participantes assinaram o termo e consentimento informado. Para participar deste estudo, os pacientes deveriam atender aos critérios de inclusão: ter diagnóstico de CID-10 (F20.0), ser maior de 18 anos e não ter feito uso de medicamentos, com tempo mínimo de sete dias. Para o grupo de controle, eles deveriam ser saudáveis, e foram pareados com o grupo de EQZ por idade e sexo. Os critérios de exclusão foram: gravidez, estar no primeiro estágio da esquizofrenia, possuir outras doenças neurológicas, como ex. o Alzheimer e epilepsia.

### Coleta de dados

O banco de dados usado foi disponibilizado publicamente por Olejarczyk e Jernajczyk em 2017<sup>234</sup> em “Olejarczyk E, Jernajczyk W (2017) EEG in schizophrenia. RepOD. <https://doi.org/10.18150/repod.0107441>” e, pode ser acessado através do link <https://repod.icm.edu.pl/dataset.xhtml?persistentId=doi:10.18150/repod.0107441>. A atividade cerebral dos participantes foi coletada durante o repouso, com olhos fechados por 15 minutos através de um eletroencefalógrafo com 20 eletrodos (Fp1, Fp2, FCz, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 e O2), que foram dispostos seguindo o Sistema Internacional 10-20. O eletrodo usado como referência foi o FCz e a taxa amostral foi de 250 Hz. A coleta foi realizada no IPN.<sup>16</sup>

### Processamento de Dados

Os dados foram filtrados usando o filtro passa-banda, entre 0,5 à 48 Hz, através do EEGLAB® (Arnaud Delorme and Scott Makeig, San Diego, California, USA) ferramenta do MATLAB® (Cleve Moler, New Mexico, USA). O eletrodo FCz usado como referência, foi removido, totalizando ao final 19 eletrodos (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 e O2). Após filtragem, os dados foram divididos em épocas de 1,05s, e usando um limiar de  $\pm 35\mu\text{V}$ , os artefatos (movimento ocular ou atividade muscular) foram removidos automaticamente. Em seguida, foi realizada inspeção visual e então, extraídos os índices da rede funcional. Para avaliação estatística, os

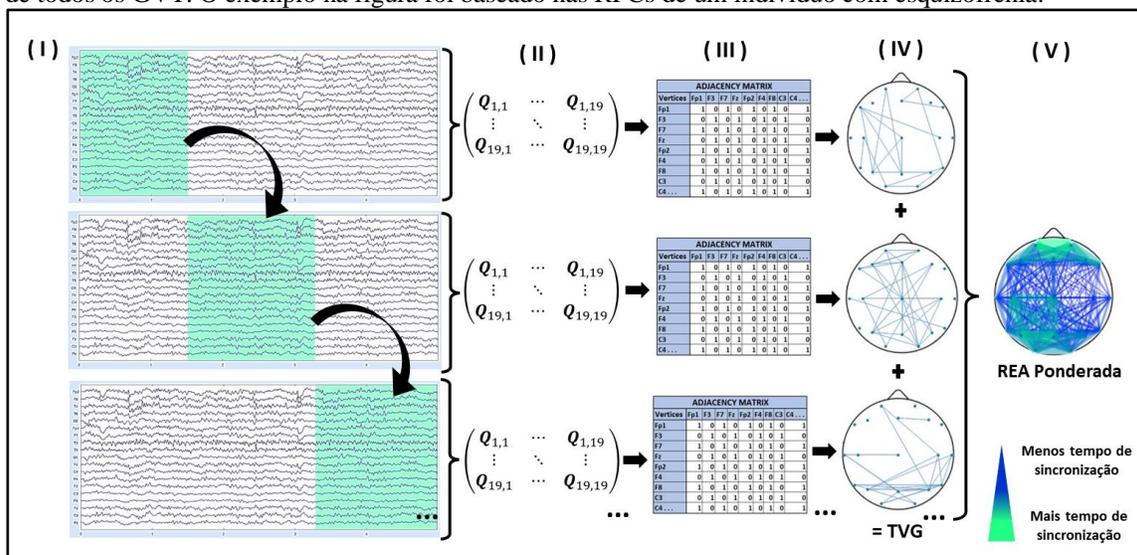
19 eletrodos foram agrupados da seguinte forma: **Média Global** (Todos os eletrodos)—Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 e O2. **Média local – Hemisférios:** *Direito*—Fp2, F4, F8, C4, T4, P4, T6 e O2; *Esquerdo*—Fp1, F7, F3, T3, C3, T5, P3 e O1. **Região:** *Frontal (FT)*—Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4 e F8; *Centro-Parietal (CP)*—C3, Cz, C4, P3, Pz e P4; *Temporal direito (TD)*—T4 e T6; *Temporal Esquerdo (TE)*—T3 e T5 e *Occipital (OCC)*—O1 e O2.

### **Construção das Redes Funcionais Cerebrais e dos Grafos Variantes no Tempo**

Utilizamos o método de sincronização por motivos<sup>184</sup> para a construção das RFCs. Consideramos os nós, as regiões onde os eletrodos estavam posicionados no escalpo, e as arestas, a existência de sincronizações entre as regiões, que estiveram acima do threshold definido. O threshold utilizado foi de 0,80, o que significa que para uma janela flutuante de 20 pontos (80ms), 80% dos padrões de flutuações (motifs) entre os pares de eletrodos são os mesmos. Comparando esse valor de threshold com redes produzidas a partir de dados aleatorizados, ele representa apenas 1% de chance de terem sido geradas ao acaso. A janela é deslizada ao longo do traçado do EEG e, para cada janela, uma matriz de sincronização e uma de adjacência são construídas, representando todos os pares de sincronizações entre os eletrodos, que ocorreram dentro daquela janela. Então obtemos um grafo para cada janela de tempo (Figura 20) e, ao final do traçado do EEG, todos os grafos são sobrepostos formando a rede estática agregada (REA) ponderada. Desta forma, o peso da REA representa a quantidade de vezes, ao longo do tempo, que um par de eletrodos esteve sincronizado.

Os parâmetros usados para a construção das RFCs foram: Threshold 0,80; Janela de 20 pontos; Lag Window 1;  $\tau_{\text{mín}}$  1;  $\tau_{\text{máx}}$  5, TVG step 1, motif lag 1, Taxa amostral de 250 Hz, Tempo total: 30.000 pontos (2 minutos).

**Figura 20:** Construção de redes funcionais cerebrais (Esquizofrenia). (I) Delimitação da janela de tempo no traçado do EEG (que desliza ao longo do tempo). Sincronização entre os canais feita a partir da (II) matriz de sincronização, e (III) da matriz de adjacência. Em IV, grafos variantes no tempo (GVT) representando as sincronizações dentro daquela janela. Em V, a rede estática agregada (REA) ponderada, formada pela soma de todos os GVT. O exemplo na figura foi baseado nas RFCs de um indivíduo com esquizofrenia.



Fonte: Dados da pesquisa.

Para avaliação das características dinâmicas das RFCs entre os grupos de EQZ e CS, foram usados os índices do grau ponderado da REA ( $K_p$ ), índice de estabilidade do coeficiente de aglomeração ( $CV_{AG}$ ) e da quantidade de arestas ( $CV_A$ ),<sup>153</sup> E-I,<sup>222</sup> probabilidade de formação de hubs (PFH),<sup>184</sup> e tempo de sincronização completa (TSC).<sup>223</sup>

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram testados para normalidade através do teste de Shapiro-Wilk. Para avaliar as diferenças no padrão de conectividade entre os grupos (EQZ e CS), nós usamos os índices das RFCs dinâmicas ( $K_p$ ,  $CV_{AG}$ ,  $CV_A$ , E-I, PFH e TSC), e comparamos através do Teste T para amostras independentes, quando assumiu a normalidade, ou U de Mann-Whitney, quando a normalidade não foi assumida. Os testes foram realizados no SPSS software (IBM Corp, Armonk, NY, USA). O Teste T foi usado para avaliação das médias dos índices  $K_p$ ,  $CV_A$ , PFH e E-I, para a escala global, por hemisférios e por região entre os grupos. Para o TSC, apenas de maneira global. Para avaliação da topologia ( $CV_{Ag}$ ) global, por hemisfério e por região e, para análise individual dos eletrodos dos índices  $K_p$ , EI e HP, usamos o teste de U de Mann-Whitney. O agrupamento dos eletrodos a nível global, por hemisfério e por região, para as avaliações estatísticas, estão descritos no item **Processamentos dos dados (Em Métodos)**. Os índices do  $K_p$ , PFH e o TSC foram normalizados, através da divisão por 30.000 (2

min). Para todas as comparações, os testes foram agrupados por escala, e a correção de Bonferroni com 5% de significância foi aplicada.

## RESULTADOS

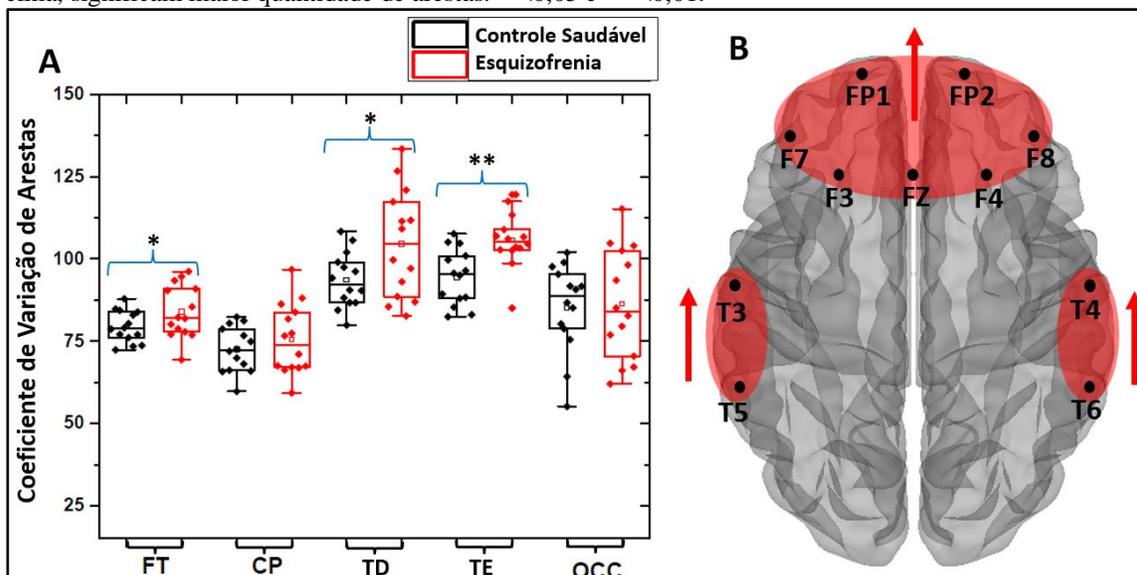
### Análise da Estabilidade Cortical

#### *Coefficiente de Variação da Aglomeração e da Quantidade de Arestas*

Para avaliar a estabilidade da sincronização cerebral entre os grupos, nós usamos o  $CV_{AG}$  e da quantidade de aresta ( $CV_A$ ). A nível global e por hemisfério, não encontramos diferenças significativas entre os grupos (**Global**— $CV_{AG}$   $U = 74,000$ ;  $p = 0,285$  e  $CV_A$   $t(26) = -1,812$ ;  $p = 0,084$ . **Local – Hemisférios: Direito**— $CV_{AG}$   $U = 74,000$ ;  $p = 0,285$  e  $CV_A$   $t(26) = -1,398$ ;  $p = 0,174$ . **Esquerdo**— $CV_{AG}$   $U = 77,000$ ;  $p = 0,352$  e  $CV_A$   $t(18,119) = -1,531$ ;  $p = 0,143$ ).

Não houve diferenças na topologia ( $CV_{AG}$ ) das redes para as regiões entre os grupos ( $CV_{AG}$ :  $U = 2.000,0$ ;  $p = 0,061$ ), mas sim para a quantidade de arestas ( $CV_A$ :  $t(123,467) = -2,462$ ;  $p = 0,015$ ). Três regiões cerebrais apresentaram diferenças significativas na variabilidade da quantidade de arestas. As regiões foram o FT ( $t(22,272) = 2,097$ ;  $p = 0,048$ ), TD ( $t(18,669) = -2,307$ ;  $p = 0,033$ ) e TE ( $t(26) = -3,655$ ;  $p = 0,001$ ), com média (desvio padrão: DP) maior para o grupo de EQZ (Controles: FT = 77,3, DP = 5,1; TD = 93,3, DP = 8,1; TE = 94,2, DP = 8,6 / Esquizofrenia: FT = 82,6, DP = 7,9; TD = 104,9 DP = 17; TE = 105,9, DP = 8,3) (Figura 21). Estes resultados indicaram que os grupos apresentaram diferença na estabilidade da sincronização, nas regiões FT, TD e TE, em que na EQZ, há uma maior variação na quantidade de arestas ao longo do tempo (instabilidade), em comparação com CS, que apresentou maior estabilidade.

**Figura 21:** Resultados para o Coeficiente de Variação da Quantidade de Arestas ( $CV_A$ ) para Esquizofrenia (EQZ). (A)  $CV_A$  por região, para os grupos controle e esquizofrenia. As regiões FT, TD e TE mostraram diferenças significativas (FT:  $p = 0,048$ ; RT:  $p = 0,037$ ; LT:  $p = 0,002$ ). As diferenças significativas para EQZ é representada em (B). Houve aumento da instabilidade da quantidade de arestas em FT, TD e TE. A imagem do cérebro foi adaptada através da ferramenta Braph de Mijalkov et al.<sup>246</sup> As setas vermelhas para cima, significam maior quantidade de arestas. \*  $<0,05$  e \*\*  $<0,01$ .



Fonte: Dados da pesquisa.

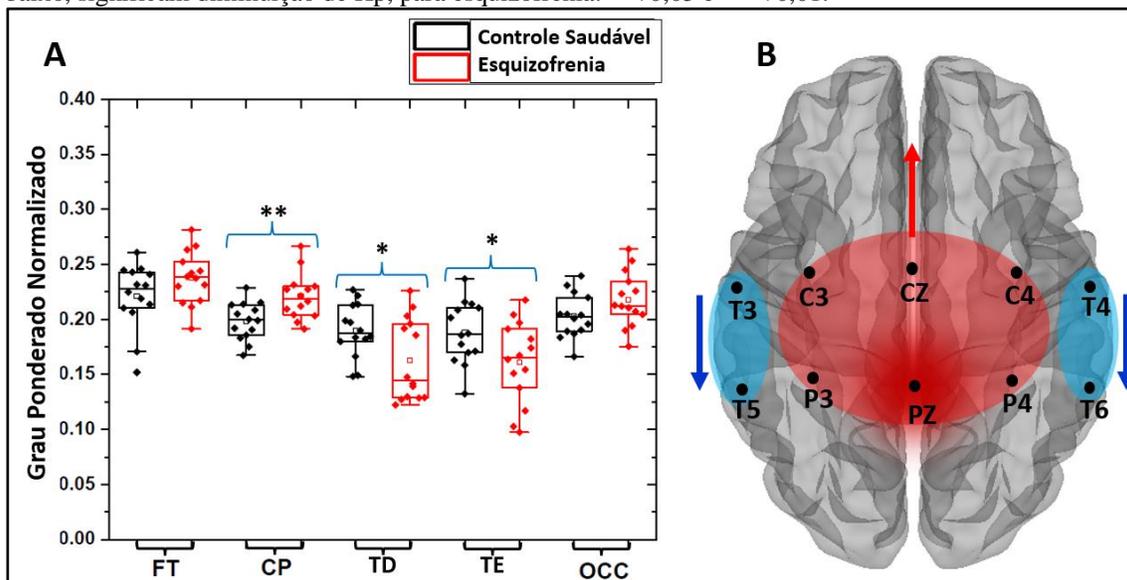
Legenda: Frontal: FT; Centro-parietal: CP; Temporal direito: TD; Temporal esquerdo: TE; Occipital: OCC.

## Análise dos Demais Índices Topológicos

### Conectividade temporal ( $K_p$ )

A comparação do  $K_p$  global e local (hemisférios) entre os grupos, não apresentou diferenças (**Global:**  $t(26) = -0,905$ ,  $p = 0,374$ ; **Local – Hemisférios:** *Direito* =  $t(22,731) = 0,229$ ,  $p = 0,821$ ; *Esquerdo* =  $t(22,731) = -0,229$ ,  $p = 0,821$ ). Para a avaliação das regiões entre os grupos, encontramos diferenças para três regiões: CP ( $t(26) = -3,110$ ;  $p = 0,005$ ), TD ( $t(22,487) = 2,258$ ;  $p = 0,033$ ) e TE ( $t(26) = 2,148$ ;  $p = 0,042$ ). A avaliação por eletrodos mostrou que PZ, apresentou conectividade significativamente maior no grupo de EQZ ( $U = 157,000$ ;  $p = 0,006$ ). Estes resultados revelaram que o grupo de EQZ tem maior conectividade temporal na região CP, comparado ao CS. Diferente da região temporal, onde EQZ têm menor conectividade nas regiões TD e TE, do que CS (Figura 22).

**Figura 22:** Em A, grau ponderado normalizado das regiões cerebrais entre os grupos de esquizofrenia e controles saudáveis. Diferenças foram encontradas para as regiões CP ( $p = 0,005$ ), TD ( $p = 0,033$ ) e TE ( $p = 0,042$ ). Em B, representação dos resultados mostrados em A. O eletrodo PZ apresentou maior conectividade (Kp) para o grupo de esquizofrenia, em relação ao controle. Os valores de Kp apresentados foram normalizados, pela divisão por 30.000 (2 min). A imagem do cérebro foi adaptada da ferramenta *Graph* de Mijalkov et al.<sup>246</sup> As setas vermelhas para cima significam aumento da conectividade e as setas azuis para baixo, significam diminuição de Kp, para esquizofrenia. \*  $< 0,05$  e \*\*  $< 0,01$ .



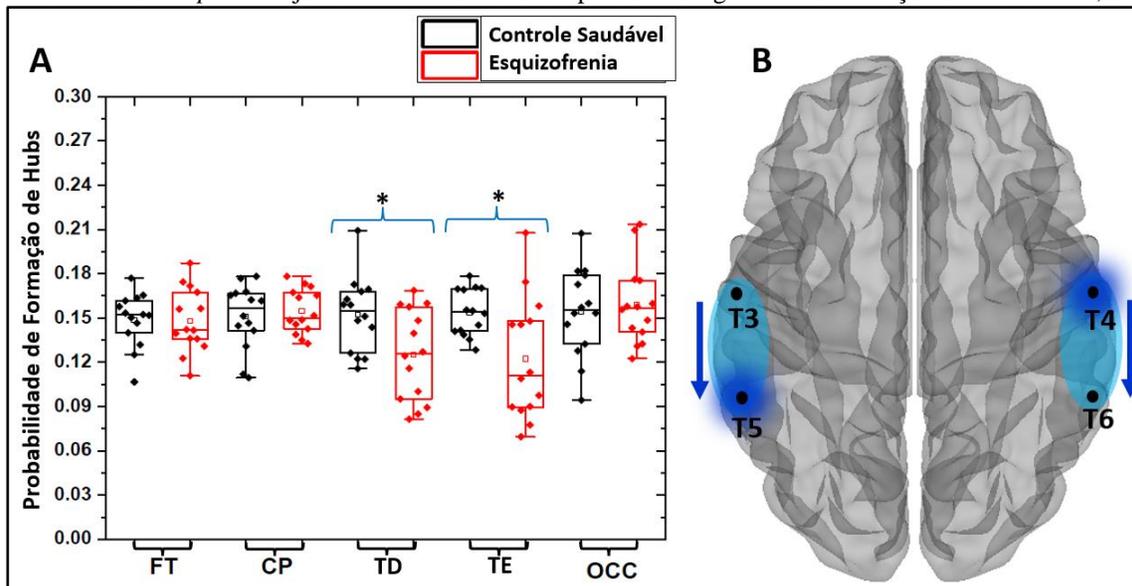
Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: Frontal: FT; Centro-parietal: CP; Temporal direito: TD; Temporal esquerdo: TE; Occipital: OCC.

### Comparação da Probabilidade de Formação de Hubs

De maneira global e local (entre os hemisférios), a comparação entre os grupos não revelou diferenças significativas (**Global:**  $t(26) = 0,845$ ;  $p = 0,406$ . **Local – Hemisférios:** *Direito*  $t(26) = 0,849$ ;  $p = 0,403$ ; *Esquerdo:*  $t(26) = 1,338$ ;  $p = 0,192$ ). Entretanto, quando analisamos a nível de região, observamos que, tanto o lobo TD quanto o lobo TE, apresentaram diferenças entre os grupos (TD:  $t(26) = 2,524$ ;  $p = 0,018$ , TE:  $t(16,778) = 2,661$ ;  $p = 0,017$ ) (Figura 23). O grupo de EQZ apresentou tanto para o TD quanto para o TE, medias de PFH menores do que os controles (Controle: TD = 0,152; DP = 0,025, TE = 0,153; DP = 0,015. Esquizofrenia: TD = 0,125; DP=0,031, TE= 0,122; DP 0,041). Os eletrodos que apresentaram diminuição da PFH em EQZ comparado ao grupo CS foram: T4 ( $U = 37,000$ ;  $p = 0,004$ ; mediana: CS = 0,156; EQZ = 0,123) e T5 ( $U = 41,000$ ;  $p = 0,008$ ; mediana: CS = 0,153; EQZ = 0,112).

**Figura 23:** Em A, comparação da probabilidade de formação de hubs entre os grupos controle e esquizofrenia, para as regiões cerebrais. Foram encontradas diferenças para TD ( $p = 0,018$ ) e TE ( $p = 0,017$ ) no grupo de esquizofrenia. Em B, representação dos resultados obtidos em A. Os eletrodos T5 e T4 apresentaram menor probabilidade de formação de hubs para o grupo esquizofrenia. Os valores do índice de hub apresentados foram normalizados, pela divisão por 30.000 (2 min). A imagem do cérebro foi adaptada da ferramenta *Braph* de Mijalkov et al.<sup>246</sup> Setas azuis para baixo significam diminuição dos hubs. \*  $<0,05$ .



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: Frontal: FT; Centro-parietal: CP; Temporal direito: TD; Temporal esquerdo: TE; Occipital: OCC.

#### *Avaliação da Sincronização Intra e Inter-hemisférica (E-I – index) e do Tempo de Sincronização completa (TSC)*

Não foram observadas diferenças no TSC entre os grupos ( $t(26) = 0,512$ ;  $p = 0,747$ ). Para o EI index, também não encontramos diferenças na avaliação **global** nem **local**: ( $t(26) = 1,088$ ;  $p = 0,287$ ), por hemisfério: *Direito* ( $t(17,868) = 0,171$ ;  $p = 0,867$ ) e *Esquerdo* ( $t(26) = 0,735$ ;  $p = 0,469$ ), nem por região: FT ( $t(26) = -0,945$ ;  $p = 0,353$ ), CP ( $t(26) = 0,652$ ;  $p = 0,520$ ), TD ( $t(19,365) = 0,855$ ;  $p = 0,403$ ), TE ( $t(26) = 1,394$ ;  $p = 0,175$ ) e OCC ( $t(26) = 1,377$ ;  $p = 0,180$ ). A comparação por eletrodos para o EI também não apresentou diferenças entre os grupos ( $U = 23.414$ ;  $p = 0,221$ ).

## DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro trabalho que utilizou GVT com SM, para avaliar como a estabilidade da conectividade funcional cerebral, na esquizofrenia, funciona ao longo do tempo. De forma geral, podemos resumir nossos resultados em duas abordagens: o efeito da escala ao agruparmos os eletrodos por região, hemisfério e global; e o efeito temporal, ao analisarmos os índices

de estabilidade das redes. Para a análise de escala, vimos que só foi possível diferenciar os grupos ao analisarmos os dados agrupados por região, ou utilizando os próprios eletrodos. Este resultado sugere que existe algum tipo de compensação entre as regiões, de forma que ao estimarmos a média para o hemisfério, ou de maneira global, a diferença entre os grupos desaparece. Este efeito pôde ser claramente observado para o índice  $K_p$ , onde as diferenças entre os grupos foram inversas para as regiões temporal e centro-parietal, o que fez com que as médias por hemisfério e globais, não apresentassem diferença.

Notamos que existe alteração da conectividade cerebral no grupo EQZ, e a abordagem dinâmica nos permitiu tecer uma caracterização mais detalhada desse fenômeno. Por exemplo, na região temporal direita e esquerda em EQZ, observamos uma diminuição da conectividade cortical, aumento da instabilidade, e diminuição da PFH. Foi também observado, aumento da conectividade na região centro-parietal, especialmente no eletrodo Pz, e aumento da instabilidade da quantidade de arestas na região frontal. A menor conectividade temporal ( $K_p$ ) encontrada para o TD e TE, para o grupo de EQZ, não implica necessariamente, em uma diminuição da conectividade para todas as redes ao longo do tempo, nestas regiões. De fato, há um aumento na variabilidade do  $CV_A$  para este grupo, nestas mesmas regiões. Estes resultados combinados, sugerem que a atividade dessas regiões cerebrais se mantêm, a maior parte do tempo, em baixa conectividade, contudo, apresentam aumentos abruptos de conectividade, o que leva a um incremento da variabilidade temporal. Este aumento de conectividade através de “bursts”, não é acompanhado pelo aumento da variabilidade do  $CV_{AG}$ , esse, é uma medida que depende da conectividade entre os eletrodos vizinhos. Desta forma, podemos concluir que, as alterações de conectividade ocorrem apenas para arestas, entre a região temporal (TD e TE) e as demais regiões, em especial a região frontal, onde também houve uma maior instabilidade. Desta forma, os “bursts” de conectividade ocorreram porque, os eletrodos do FT, TD e TE, estão se conectando com outros eletrodos em outras regiões, entretanto, os eletrodos destas outras regiões não estão conectados entre si, na EQZ. A menor PFH no TD e TE observada na EQZ, apoia a explicação anterior, uma vez que uma menor conectividade nessas regiões deve diminuir sua probabilidade de ocorrência de hubs, reforçando a hipótese de que estas regiões apresentam dificuldades em manter a sincronização, com as outras regiões no tempo.

Outros índices usados para sustentar nossos achados foram o TSC e E-I. Estes índices não apresentaram diferenças entre os grupos. A não diferença encontrada para o TSC, reforça a hipótese da existência de “bursts” de baixa frequência, na conectividade das regiões FT, TD e TE no grupo EQZ. A existência de “bursts” acelera o aparecimento de novas arestas, o que compensa a menor conectividade média nessas regiões.

As conexões intra e inter-hemisféricas também não apresentaram diferenças entre os grupos, mais uma vez, reforçando nossos achados. Os índices  $K_p$ ,  $CV_A$  e  $PFH$  com diferenças significativas para EQZ, trouxeram alterações cerebrais simétricas, vistas no FT, TE e TD e um aumento de conectividade ( $K_p$ ) na região CP. Se as alterações nas RFCs tivessem ocorrido assimetricamente, o E-I index apresentaria diferenças entre os grupos, o que não ocorreu.

Um estado hiper-sincronizado, com aumento de conectividade no pré-estímulo, comparado a uma atividade com um paradigma auditivo, foi observado para EQZ (comparado a CS), por Cea-Cañas et al.,<sup>248</sup> principalmente no parietal e frontal esquerdo. Nós observamos aumento de conectividade na região CP, especificamente para o eletrodo PZ, em EQZ. Cea-Cañas et al.<sup>248</sup> construíram redes através do valor de bloqueio de fase (*Phase-Locking Value*, do inglês), mas sem considerar a análise no tempo, com matrizes que foram geradas sem limiar, além de compararem o estado pré-estímulo à uma tarefa. Estes resultados, em parte, diferem dos nossos achados, e podem ser devido às diferenças metodológicas e dos estados comparados, já que nossas comparações foram realizadas entre o repouso do grupo CS e de EQZ, além de considerarmos o método da teoria dos grafos e o tempo, para a construção das RFCs. Os achados de Das et al.,<sup>249</sup> mostraram desconexão parietal, tanto estrutural quando funcional, com o lobo parietal esquerdo, indicando menor conectividade estrutural e variabilidade reduzida, na conectividade funcional em EQZ. Esta desconexão foi observada em transtornos psicóticos,<sup>249</sup> indicando gravidade dos sintomas de desorganização na esquizofrenia. Não encontramos desconexão na região parietal, mas aumento de conectividade em EQZ. A desconexão da conectividade registrada em nossos resultados, ocorreu através do  $K_p$  nas regiões do TD e TE. Estas comparações devem ser feitas com cautela, pois nossos achados são provenientes de dados de EEG, enquanto o dos autores Das et al.,<sup>249</sup> são através de fMRI e imagem de tensor de difusão. De maneira geral, notamos que a abordagem dinâmica pode promover melhores explicações funcionais, diferentes das encontradas com a abordagem estática.

A maior eficiência global, diminuição do CC (global e local), conectividade ponderada reduzida nas áreas FT, parietal e sensório-motora, além de aumento da força, ao redor dos lobos occipitais (um hub periférico), também foi visto em EQZ.<sup>36</sup> Nós observamos diminuição do  $K_p$  nas regiões temporais (direita e esquerda). Apesar dos autores Naim-Feil et al.<sup>36</sup> terem usado métodos dinâmicos para construção das RFCs, seu método difere do nosso, pois usa coeficiente de correlação de Pearson sobre cinco intervalos de tempo do EEG, gerando apenas cinco grafos sobre o EEG. Nós usamos sincronização por motifs para gerar cada grafo, em cada janela de tempo, que é deslizada dinamicamente ao longo do traçado do EEG, obtendo no total 30.000 grafos. Além disso, nossa avaliação foi apenas durante a condição de repouso, enquanto a dos autores, foi através da

comparação de uma tarefa de atenção a um baseline, entre os grupos controle e indivíduos com esquizofrenia.

A perda de volume de massa cinzenta cerebral vista por Wang et al.<sup>251</sup> em EQZ, pode contribuir para ineficiências locais na arquitetura da rede de memória. Os autores observaram que muitos hubs encontrados no grupo de esquizofrenia, estavam localizados em regiões cerebrais diferentes daquelas encontradas em indivíduos saudáveis.<sup>251</sup> Relacionado aos hubs, nós também observamos alterações, com diminuição na PFH para EQZ no lobo temporal (direito e esquerdo).

Jin e colaboradores<sup>90</sup> encontraram formação de cluster nas regiões temporal e occipital direita, tanto para estímulo fótico, quanto auditivo na EQZ,<sup>90</sup> sugerindo anormalidade na conectividade cerebral e disfunção na estrutura cortical, para a frequência alfa. Nós não avaliamos estímulos externos, mas ainda assim, encontramos perda de conectividade nas regiões temporais. Mesmo havendo interação entre as regiões temporais e outras regiões cerebrais (FT, CP e OCC) em forma de “bursts”, estas regiões não estão interagindo entre si, reforçando a hipótese de quebra de interação cerebral para este grupo (EQZ).

O lobo frontal é responsável por planejamento, cognição e está implicado no comportamento. Suas conexões acessam regiões tanto sensoriais, motoras,<sup>252</sup> quanto auditivas (lobo temporal).<sup>253</sup> As conexões entre o frontal e temporal foram relatadas por Lacruz e colaboradores<sup>254</sup> em um estudo com pacientes com epilepsia. Alterações no lobo frontal, estruturais, funcionais e metabólicas, também são descritas na esquizofrenia,<sup>86</sup> como exemplo, o afinamento cortical nestas regiões.<sup>253</sup>

Anormalidades na região do lobo temporal têm sido relacionadas não só à EQZ, mas também à doença de Alzheimer, epilepsia e depressão (por ex. Berron et al.<sup>255</sup>; Chauvière<sup>256</sup>; Ramezani et al.<sup>257</sup>). Os déficits da atividade no lobo temporal, foram correlacionados a sintomas positivos da esquizofrenia. Esta disfunção envolve uma rede que engloba o córtex cingulado anterior, e os córtices de associação sensorial.<sup>258</sup> As alterações encontradas nessa região, podem explicar muitas das características neuroquímicas, anatômicas e neuropsicológicas da esquizofrenia. Segundo Arnold<sup>259</sup> e Patel et al.,<sup>260</sup> o lobo temporal é responsável por aprendizagem, memória, percepção e produção da fala e audição. Esta região conecta-se com a amígdala e com o sistema límbico,<sup>260</sup> e problemas nestas conexões podem resultar em psicose.<sup>261</sup>

Além disso, nós observamos aumento da conectividade na região CP, região também relatada por apresentar alterações na esquizofrenia,<sup>262</sup> por ex. diminuição de volume.<sup>263</sup> O lobo parietal integra informações sensoriais, tátil, visual, auditiva, de memória, planejamento e controle motor, além de

estar envolvido em muitos processos cognitivos,<sup>262,264</sup> e seu comprometimento, contribui para déficits geralmente atribuídos à disfunção de outras regiões cerebrais.<sup>262,264</sup>

Vários estudos relataram alteração no volume cerebral em EQZ,<sup>251,263,265</sup> e naqueles indivíduos com o primeiro episódio, comparados ao grupo controle, principalmente nas regiões frontal, sensório-motora, cerebelar e límbica.<sup>265</sup> A rede auditiva-verbal, que engloba o tálamo, o córtex auditivo e a região pré-frontal, está relacionada às alucinações auditivas verbais (AAV) em EQZ.<sup>266</sup> No entanto, parece que a intensidade das AAV, é ocasionada pela rede interna do processamento da fala, com contribuição das áreas de linguagem do hemisfério direito para experiências mais complexas.<sup>267</sup>

Em suma, nossos resultados reforçam, mais uma vez, que alterações na interação das conexões das RFCs dinâmicas no tempo, estão fortemente implicadas no transtorno da esquizofrenia.

## **CONCLUSÃO**

A esquizofrenia apresenta-se como uma desordem da consciência, com alterações anatômicas e funcionais cerebrais, que podem ser observadas também, através das alterações nas redes funcionais cerebrais. Nós observamos uma disfunção nas RFCs dinâmicas, nos lobos temporais (direito e esquerdo) em EQZ, com maior instabilidade no  $CV_A$ , diminuição do  $K_p$  e da PFH ao longo do tempo. A instabilidade da quantidade de arestas também foi observada para a região frontal. Juntando nossos achados, nós formulamos a hipótese de que a dinâmica de flutuação da quantidade de arestas, na região temporal para esquizofrenia, ocorre na forma de “bursts” de baixa frequência. A região temporal conecta-se com outras regiões cerebrais, como a amígdala e sistema límbico, lobos frontal e parietal, e problemas nestas conexões, estão relacionadas às psicoses. Nossos resultados reforçam mais uma vez, que alterações na interação das conexões das RFCs dinâmicas, nos lobos FT, temporal e parietal, estão fortemente implicadas no transtorno da esquizofrenia. Contudo, a abordagem dinâmica, nos permitiu um detalhamento de como essas alterações se processam no tempo.

## **AGRADECIMENTOS**

Nós agradecemos a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pelo suporte financeiro (Número 307/2020 – Cota 2020; BOL0202/2020) e ao Laboratório de BioSistemas (LaBios) da Universidade Federal da Bahia, pela ajuda e desenvolvimento dos softwares para a construção das RFCs.

## 7.1.2 ARTIGO 2

### **Interações Cerebrais Direcionadas ao Longo do Tempo: Uma Comparação com EEG em Estado de Repouso entre Esquizofrenia e Indivíduos Saudáveis**

Thaise G. L. de O. Toutain<sup>1</sup>, José Garcia V. Miranda<sup>2</sup>, Raphael S. do Rosário<sup>2</sup> & Eduardo Pondé de Sena<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil; <sup>2</sup> Departamento da Terra e do Meio Ambiente, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil; <sup>3\*</sup> Departamento de Biorregulação, Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

Autor correspondente: Eduardo Pondé de Sena, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia. – Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. Salvador—BA—CEP: 40110-100, Brazil. Tel: +55 71 32838908; E-mail: [eduponde@ufba.br](mailto:eduponde@ufba.br) OU [eduardopondedesena@gmail.com](mailto:eduardopondedesena@gmail.com)

#### **RESUMO**

Compreender os mecanismos neurofisiológicos da esquizofrenia, é um dos grandes desafios da neurociência. Muitos estudos, tanto anatômicos quanto funcionais, têm apontado para problemas na conectividade cerebral em indivíduos com esquizofrenia (EQZ). Atualmente, existe uma lacuna significativa no conhecimento, sobre as relações entre regiões cerebrais específicas, e como as desconexões estão envolvidas na disfunção de conectividade na esquizofrenia. Com o intuito de responder a estes questionamentos, propomos uma nova abordagem de avaliação, que enfatiza as conexões entre as regiões cerebrais dinamicamente. Quatorze EQZ e quatorze controles saudáveis (CS) tiveram sua atividade cerebral registrada durante o repouso, com eletroencefalografia. Nós construímos redes funcionais cerebrais (RFCs) dinâmicas, usando os grafos variantes no tempo (GVT) combinado com o método de sincronização por motifs (SM). As RFCs foram avaliadas a partir do percentual de importância de sincronização entre um par de regiões (considerando tanto as interações externas quanto as interações internas). Encontramos diferenças nas interações direcionadas entre as regiões cerebrais em EQZ, comparados ao grupo de CS, com baixas interações direcionadas bilateralmente entre os lobos temporais em EQZ. Este resultado revela aspectos da

interação cerebral na EQZ, que podem ser chaves, e auxiliar na compreensão dos sintomas psicóticos observados na EQZ.

*Palavras-chave:* Esquizofrenia · Redes Funcionais Cerebrais · Conectividade Dinâmica · EEG · Psicose · Interações Cerebrais

## **ABSTRACT**

Understanding the neurophysiological basis of schizophrenia (SCZ) is one of the challenges of neuroscience. Many studies, both anatomical and functional, have pointed to problems in brain connectivity in SCZ individuals. However, not much is known about the relationships between specific brain regions and impairments in SCZ connectivity. In order to answer these questions, we propose a new assessment approach that dynamically emphasizes connections between brain regions. Fourteen SCZ individuals and 14 healthy controls had their brain activities examined from resting-state electroencephalographic recordings. We constructed dynamic brain functional networks (BFNs) using time-varying graphs combined with the motif synchronization method. BFNs were evaluated from the percentage of synchronization importance between a pair of brain regions (considering both external and internal interactions). We found differences in the directed interactions between brain regions in SCZ individuals, compared to the control group. Our method revealed low bilaterally directed interactions between the temporal lobes in SCZ individuals, compared to a control group, indicating aspects of brain interaction that can help in understanding psychotic symptoms, observed in SCZ.

*Keywords:* Schizophrenia · Functional Brain Network · Dynamic Connectivity · EEG · Psychosis · Brain Interactions

## **INTRODUÇÃO**

A esquizofrenia é um transtorno da consciência de causa desconhecida. Os indivíduos com esquizofrenia (EQZ) apresentam déficits cognitivos, de memória, alterações comportamentais, discurso desorganizado, alucinações auditivas e visuais, e alterações neurobiológicas.<sup>48</sup> Compreender os mecanismos neurofisiológicos da esquizofrenia é um dos desafios da neurociência, que vem cada vez mais, diversificando os métodos de avaliação da atividade cerebral e com isso, trazendo novas perspectivas para compreensão neuropatológica deste transtorno.

Atualmente, muitos estudos em EQZ têm apontado para problemas na conectividade cerebral, tanto anatômicas quanto funcionais. As redes funcionais cerebrais (RFCs) em EQZ são mais esparsas, com alterações na conectividade dos hub no córtex pré-frontal dorsomedial.<sup>268</sup> De Vico Fallani et al.<sup>269</sup> relataram aumento das conexões em EQZ, durante a realização de tarefa de memória, onde indivíduos com EQZ apresentaram mecanismo compensatório com aumento do número de conexões, ativando o lobo frontal esquerdo.<sup>269</sup> Desconexão entre o lobo frontal direito e o esquerdo também foram descritos para EQZ,<sup>270</sup> e além do frontal, as regiões temporal, parietal e occipital, têm mostrado alterações de conectividade em EQZ,<sup>90,91</sup> com a região parietal por exemplo, apresentando desconexão com outras regiões cerebrais.<sup>249</sup>

Embora alguns estudos falem de hiper-sincronização em EQZ comparado a controles,<sup>248</sup> outros apontam para um estado de hipo-sincronização, com uma baixa sincronização global<sup>271</sup> e hiper-segregação, com diminuição de módulos durante a realização de atividade cognitiva.<sup>272</sup> Além disso, foi visto conectividade funcional reduzida com aumento da eficiência local e diminuição global.<sup>273</sup> Hummer e colaboradores<sup>274</sup> observaram uma variação na interação entre cinco pares de redes funcionais distintas, com maior variabilidade de conectividade entre as regiões cerebrais para EQZ, que apresentou diminuição generalizada da conectividade nas redes de modo padrão e límbicas.<sup>274</sup>

As alterações na interação cerebral encontradas para EQZ, nos trabalhos anteriores, foram obtidas utilizando medidas indiretas da interação entre as regiões, mediante o uso de índices globais. Essa abordagem, apesar de muito utilizada, não permite uma avaliação detalhada da interação entre as regiões, indicando medidas relativas de aumento ou diminuição de conectividade, sem apontar as origens e os destinos. Desta forma, apesar de existirem algumas evidências a respeito da existência de alterações, na interação funcional cerebral para EQZ, pouco se sabe quanto às relações entre regiões específicas que estão envolvidas na disfunção da conectividade, associadas aos sintomas da esquizofrenia. Assim, com o objetivo de responder a estes questionamentos, propomos uma abordagem de avaliação cerebral, que enfatiza as conexões entre as regiões. Para tal, aplicamos um método dinâmico que avalia as RFCs, a partir do marco teórico dos grafos variantes no tempo, através do método de sincronização por motifs.<sup>184</sup>

## **METODOLOGIA**

### **Participantes**

Vinte e oito pessoas participaram deste estudo, quatorze indivíduos com EQZ que obteve diagnóstico de esquizofrenia paranoide (SZ): 7 homens com idade média, desvio padrão (DP) de  $27,9 \pm 3,3$  anos

e 7 mulheres com idade média (SD) de  $28.3 \pm 4.1$  anos e, quatorze controles saudáveis (CS), 7 homens:  $26.8 \pm 2.9$  anos e 7 mulheres:  $28.7 \pm 3.4$  anos. O grupo de EQZ estavam hospitalizados no *Institute of Psychiatry and Neurology* (IPN) in Warsaw, Poland. A aprovação do Comitê de Ética foi obtida no IPN, onde também foram realizadas as coletas de EEG. O grupo de EQZ preencheu os critérios da Classificação Internacional de Doenças CID-10 para esquizofrenia paranoide (categoria F20.0), e todos os participantes assinaram o termo e consentimento livre e esclarecido. O grupo de EQZ foi pareado com o grupo de CS, por idade e sexo. Os critérios de inclusão para o grupo de EQZ foram: ter diagnóstico do CID-10 (F20.0), ser maior de 18 anos e não ter usado medicamento, por no mínimo sete dias antes da pesquisa. Para o grupo controle, deveriam ser saudáveis. Os critérios de exclusão foram: gravidez, estar no primeiro estágio da esquizofrenia, apresentar outras doenças neurológicas, como ex. Alzheimer e epilepsia.

### **Coleta de dados**

Os dados foram coletados para os dois grupos durante o repouso, com olhos fechados por 15 minutos, usando eletroencefalografia (EEG) com 20 eletrodos (Fp1, Fp2, FCz, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 e O2), dispostos seguindo o Sistema Internacional 10-20. O eletrodo usado como referência foi o FCz, e a taxa amostral foi de 250 Hz. Para mais informações sobre os dados, acessar <https://doi.org/10.18150/repod.0107441>, RepOD, V1. (Olejarczyk & Jernajczyk, 2017).<sup>234</sup>

### **Processamento dos Dados**

Nós usamos o EEGLAB® (Arnaud Delorme and Scott Makeig, San Diego, California, USA) ferramenta do MATLAB® (Cleve Moler, New Mexico, USA) para o tratamento dos dados. Aplicamos o filtro passa-banda entre 0,5 e 48 Hz, removemos o eletrodo de referência (FCz) e trabalhamos com 19 eletrodos. Em seguida, os dados foram segmentados em épocas de 1,05s, os artefatos foram removidos a partir de um threshold de  $\pm 35\mu V$ , a atividade muscular ou movimento ocular, foram removidos automaticamente e em seguida, as RFCs foram construídas.

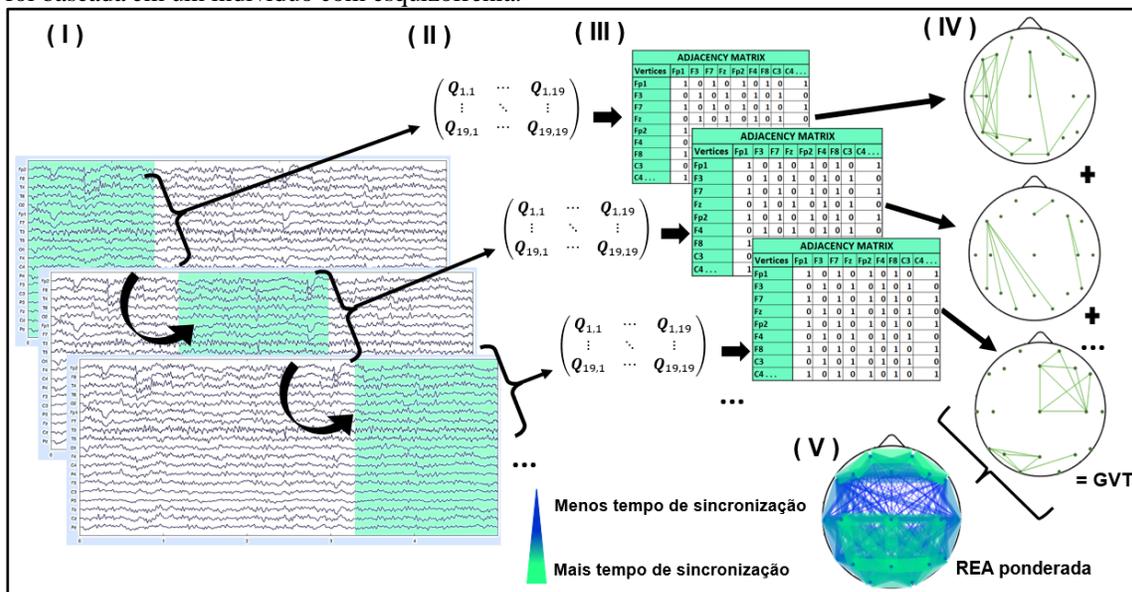
### **Construção das Redes Funcionais Cerebrais e dos Grafos Variantes no Tempo**

Nós construímos as RFCs aplicando dois métodos, os GVT combinados com a SM.<sup>184</sup> Para a construção dos grafos, os nós são representados pelas regiões onde os eletrodos estavam posicionados no escalpo. As arestas, são as sincronizações entre os nós. As RFCs foram construídas com os seguintes parâmetros: Threshold de 0,80; Janela de 20 pontos; Lag Window 1;  $\tau_{\min}$  1;  $\tau_{\max}$  5, TVG step 1, motif lag 1, Tempo final 30.000 pontos (2 minutos) e taxa amostral de 250 Hz. Ao utilizamos

$\tau_{\min} = 1$ , as regiões sincronizadas a tempo zero não são consideradas na rede, desta forma, todas as arestas são direcionadas, indicando uma relação de sequência devido ao atraso na sincronização.

A SM é um método que avalia o padrão de subida e descida do traçado do EEG, ao longo do tempo. No EEG, uma janela de tempo foi definida, onde todos os eletrodos são comparados par a par. O threshold utilizado de 0,80, garantiu que apenas as sincronizações com 1% de chance de serem aleatórias fossem consideradas. A janela (de 20 pontos) foi deslizada ao longo do traçado do EEG, e, para cada janela, uma matriz de sincronização e uma de adjacência foram construídas, com todas as sincronizações que ocorreram dentro daquela janela. Para cada janela de tempo, um grafo foi obtido e, ao final 30.000 grafos foram construídos. Todos os grafos foram sobrepostos no final do traçado do EEG, gerando a rede estática agregada (REA) ponderada (Figura 24).

**Figura 24:** Representação da construção das redes funcionais cerebrais para esquizofrenia. (I) EEG com uma janela de tempo definida que desliza ao longo do tempo. Em II, as matrizes de sincronização e em III, as matrizes de adjacências. (IV) os grafos gerados a partir das matrizes, formando os grafos variantes no tempo (GVT). Em V, o grafos sobrepostos geram uma rede estática agregada ponderada (REA). A ilustração foi baseada em um indivíduo com esquizofrenia.



Fonte: Dados da pesquisa.

### Índice da Interação entre regiões cerebrais (IRC)

Propomos neste trabalho um novo índice, com o objetivo de caracterizar a interação entre as regiões cerebrais ao longo do tempo. Dado um conjunto de eletrodos, que pertencem a uma região  $s$ , e outro conjunto a região  $r$ , por exemplo,  $s=\{F1, F2, FP1, FP2\}$  e  $r=\{O1, O2\}$ , o índice de interação entre regiões  $r$  e  $s$  vem dado por,

$$IRC(s, r) = \frac{\sum_{t=0}^T \sum_{i \in r} \sum_{j \in s} a_{ij}(t)}{\sum_{t=0}^T \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N a_{ij}(t)} \mathbf{100}, \quad (1)$$

em que  $T$ , é o tempo total da medida e  $N$ , o total de eletrodos da rede. O numerador estima o total de conexões que ocorreram entre as regiões ao longo do tempo, e o denominador, o total de conexões gerais do GVT. Desta forma, o índice indica o percentual de importância de sincronização entre um par de regiões em uma determinada tarefa. O IRC considera tanto as interações externas, ou seja, entre regiões, quanto as interações internas que ocorrem dentro de cada região, indicando também o direcionamento das interações no tempo, mas não causalidade. O índice definido em (1) é dependente da quantidade de eletrodos que definem cada região, contudo, o desenho estatístico de comparações pareadas entre grupos ou tarefas, supera essa limitação.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Usamos o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade dos dados. Para testar as diferenças no padrão da interação entre as regiões cerebrais, entre os grupos (CS e EQZ), um modelo misto de ANOVA de medidas repetidas (com correção de Bonferroni) foi realizado, (ANOVA, *general linear model* [GLM]), no SPSS 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA), ou seja, interações cerebrais (25) vs. grupos (2). Comparamos os seguintes pares de interações cerebrais entre os grupos—frontal (FT), centro-parietal (CP), temporal direito (TD), temporal esquerdo (TE) e occipital (OCC): FT→FT, FT→CP, FT→TD, FT→TE, FT→OCC, CP→FT, CP→CP, CP→TD, CP→TE, CP→OCC, TD→FT, TD→CP, TD→TD, TD→TE, TD→OCC, TE→FT, TE→CP, TE→TD, TE→TE, TE→OCC, OCC→FT, OCC→CP, OCC→TD, OCC→TE e OCC→OCC. Usamos o ajuste de Bonferroni, com 5% de significância, para todas as comparações.

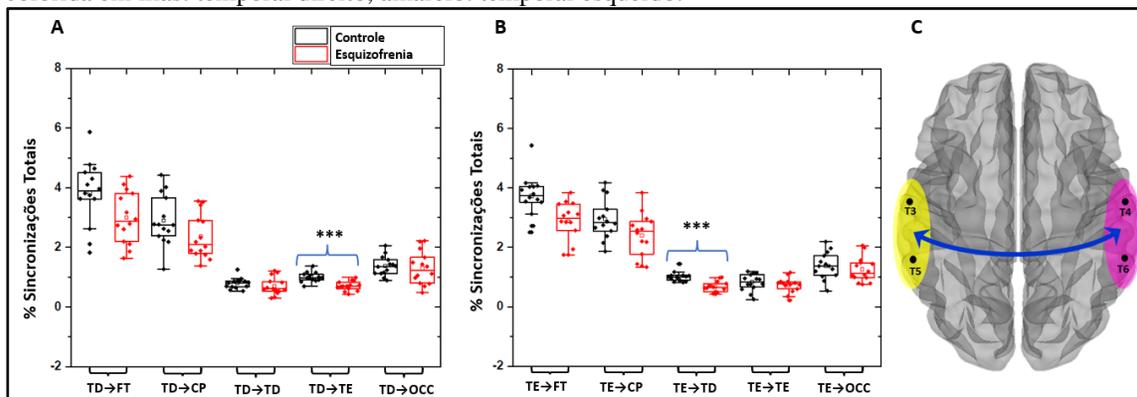
## RESULTADOS

Nosso objetivo foi investigar a interação entre as regiões cerebrais nos grupos de EQZ e CS, e acessar quais interações tiveram maior importância na disfunção da conectividade, que podem estar associadas aos sintomas da esquizofrenia. Para isso, extraímos o índice IRC das RFCs construídas através dos GVT, usando o método SM.<sup>184</sup>

### Interação entre as Regiões Cerebrais

Encontramos apenas diferenças significativas para interação entre os grupos (EQZ e CS), no lobo temporal direito ( $F(1, 26) = 5,884, p = 0,023$ ), e marginalmente significante para o lobo temporal esquerdo ( $F(1, 26) = 4,066, p = 0,054$ ). As diferenças encontradas para as comparações pareadas foram nas interações entre o TD→TE ( $p < 0,001$ ) e TE→TD ( $p < 0,001$ ). Indivíduos com EQZ apresentaram menor média percentual / desvio padrão (DP), da interação total do TD com o TE, e do TE com o TD, em comparação com os CS (EQZ = TD→TE: 0,70 (0,15) e TE→TD: 0,67 (0,2) CS = TD→TE: 1 (0,16) e TE→TD: 1 (0,16)) (Figura 25 A e B). Para todas as interações que foram diferentes significativamente, o grupo de EQZ apresentou porcentagens médias menores, mostrando que a interação entre as regiões do TD com TE, e vice-versa, são diferentes das interações cerebrais que ocorrem no grupo controle. A Figura 25 C apresenta um diagrama ilustrando as diferenças entre os grupos, retratando as interações que tiveram diminuição em EQZ.

**Figura 25:** Porcentagem de sincronização total do Temporal Direito e Esquerdo. As setas representam a interação direcionada. Em A, foram observadas diferenças significativas para o grupo de EQZ, com diminuição da interação entre TD→TE ( $p < 0,001$ ). Em B, diferenças significativas observadas para o grupo de EQZ, com diminuição da interação entre TE→TD ( $p < 0,001$ ). Em C, representação da diminuição da porcentagem de interação entre regiões cerebrais para o grupo de EQZ. A seta azul representa a diminuição da interação para TD→TE e TE→TD. A imagem do cérebro foi adaptada da ferramenta Braph de Mijalkov et al.<sup>246</sup> TD = Temporal direito; TE = Temporal esquerdo. Significância \*\*\*  $< 0,001$ . Região cerebral colorida em lilás: temporal direito; amarelo: temporal esquerdo.



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: FT = Frontal; CP= Centro-parietal; TD = Temporal direito; TE = Temporal esquerdo; OCC = Occipital.

## DISCUSSÃO

Investigamos possíveis disfunções na interação dinâmica entre regiões cerebrais em EQZ, em comparação com um grupo CS, durante o repouso. Segundo Rubinov e Bullmore,<sup>91</sup> alterações na interação cerebral podem ser a chave para a compreensão dos sintomas psicóticos na EQZ.

Nossos resultados revelaram diferenças na interação direcionada entre as regiões cerebrais em EQZ em comparação a CS, com menor interação ao longo do tempo entre as regiões temporais direita e esquerda (e vice-versa), para EQZ, sugerindo uma desconexão entre essas regiões. Normalmente, as alterações estruturais cerebrais e as disfunções das redes funcionais em EQZ, são amplamente relatadas, destacando as conexões das regiões frontotemporais.<sup>42,253,275</sup> Friston & Frith<sup>42</sup> apontaram anormalidades na interação entre os lobos frontal e temporal, contribuindo para alterações cognitivas e sensório-motoras, que estão presentes nos sintomas positivos da esquizofrenia.<sup>42</sup> Em outro estudo de neuroimagem com EQZ, observou-se que as regiões frontal, temporal direita e esquerda exibem afinamento cortical que progride ao longo do curso da esquizofrenia.<sup>253</sup> Mais recentemente, Stripeikyte et al.<sup>275</sup> mencionaram que a conectividade funcional fronto-temporal, é reduzida em pacientes psicóticos, que tiveram experiências de passividade (EP) em comparação com indivíduos sem EP. Os autores observaram alterações nas redes cerebrais em regiões ligadas a alucinações, como o giro de Heschl (giro transverso temporal), em indivíduos com sintomas de alucinações.<sup>275</sup> Em nosso estudo, não houve diferenças entre os grupos na interação direcionada entre as regiões frontal e temporal. As diferenças foram observadas apenas entre regiões temporais, com menor interação entre elas ao longo do tempo, ou seja, *inputs* alterados de conexões do lobo temporal direito para o esquerdo e vice-versa, revelando relações regionais que podem gerar prejuízos, e que são encontrados nos sintomas paranoides da esquizofrenia. Em outro estudo, Zhang et al.<sup>29</sup> detectaram uma eficiência nodal reduzida nas regiões temporais superiores bilateralmente em EQZ, comparados aos seus parentes não afetados pelo transtorno. Os autores associaram essas alterações no córtex temporal superior, a manifestações neuropatológicas do transtorno psicótico.<sup>29</sup>

Em comparação a CS, as pessoas com esquizofrenia precoce apresentaram hiperconectividade nas regiões do lobo temporal e baixa conectividade no cerebelo, cíngulo anterior e tálamo.<sup>276</sup> Indivíduos com síndrome de risco de psicose, também apresentaram hiperconectividade nos lobos temporais direito e esquerdo, e hipoconectividade apenas no cerebelo e nas regiões talâmicas.<sup>276</sup> Em contraste com esses achados, em nosso estudo com EQZ, houve uma porcentagem menor da interação entre as regiões temporais direita e esquerda quando comparados aos CS. Assim, uma maior conectividade, apresentada por Fryer et al.,<sup>276</sup> na região temporal pode estar relacionada ao aumento das interações com várias regiões externas, que podem não ter sido detectadas em nosso trabalho, devido ao baixo número de eletrodos utilizados.

Com base nas investigações em indivíduos com esquizofrenia, foram identificadas mudanças estruturais e funcionais cerebrais, o que nos leva a supor que o afinamento cortical no lobo temporal e/ou alterações nas dobras nas regiões temporais,<sup>277-279</sup> pode ser um dos fatores responsáveis pelos

problemas relacionados à baixa interação entre as regiões temporais em EQZ. Outro fator importante a ser mencionado, são as anormalidades microestruturais nas fibras da substância branca do corpo caloso, encontradas na EQZ.<sup>280</sup> Os autores<sup>280</sup> observaram que essas anormalidades, causam uma desconexão entre os córtices dos lobos temporais direito e esquerdo na esquizofrenia, que está associada a disfunções cognitivas, e sintomas negativos graves na EQZ.<sup>280</sup> Considerando esses estudos mencionados, as baixas porcentagens de interação bilateral observadas entre os lobos temporais, direito e esquerdo, encontradas em nosso estudo, possivelmente podem refletir os problemas microestruturais nas fibras do corpo caloso, o que gera uma desconexão entre esses lobos, levando a uma baixa interação cortical bilateralmente em EQZ.

As comparações entre os estudos acima mencionados com os nossos resultados, devem ser consideradas com cautela, uma vez que os métodos de avaliação e instrumentos utilizados nas coletas de dados foram diferentes (particularmente, esses estudos usaram fMRI em vez de EEG, como usado aqui). No entanto, os resultados obtidos em nosso estudo, parecem indicar fortemente uma disfunção nos *inputs* direcionados entre as regiões temporais direita e esquerda, que são áreas cerebrais amplamente relatadas na literatura, como sendo regiões com alterações funcionais e anatômicas na esquizofrenia.<sup>29,90,91,253,258</sup>

Nosso trabalho tem algumas limitações. A falta de informações mais detalhadas sobre os aspectos clínicos e sociodemográficos dos participantes do estudo original é uma das limitações. Nós apenas tivemos acesso ao laudo do diagnóstico de esquizofrenia paranoide e à informação do período de 7 dias sem medicamentos. O tamanho da amostra foi composto por apenas quatorze pessoas em cada grupo, em que a atividade cerebral foi registrada por EEG, em estado de repouso. Apesar dessas limitações, observamos algumas descobertas interessantes. A condição de repouso exibe alta variabilidade, o que se traduz em menor probabilidade de encontrar diferenças significativas, já que não há um paradigma de provocação. No entanto, ainda assim, encontramos diferenças significativas quando comparamos os grupos EQZ e CS.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, nosso método para avaliar a interação entre regiões cerebrais indicou significativas alterações para as interações direcionadas ao longo do tempo em EQZ, em comparação a CS. Estes achados, apontam para aspectos da interação cerebral, que podem ajudar na compreensão dos sintomas psicóticos na esquizofrenia. Notamos baixa interação bilateralmente direcionadas entre os lobos temporais (TD→TE e TE→TD) em EQZ. O cérebro humano é um sistema complexo que

funciona através de interações funcionais e efetivas entre regiões e circuitos. Se esta comunicação não acontece de forma satisfatória quando necessária, disfunções podem ocorrer, o que pode contribuir para os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. As baixas interações entre as regiões TD e TE, e vice-versa, podem estar relacionadas com alucinações auditivas e visuais e aos processos de psicose, normalmente observados na EQZ.

## **AGRADECIMENTOS**

Nós agradecemos a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pelo suporte financeiro (Número 307/2020 – Cota 2020; BOL0202/2020) e ao Laboratório de BioSistemas (LaBios) da Universidade Federal da Bahia, pela ajuda e desenvolvimento dos softwares para a construção das RFCs.

### 7.1.3 ARTIGO 3

## Redes Cerebrais Aleatórias, Estáveis e Ineficientes no Transtorno Depressivo Maior

Thaise Grazielle L. de O. Toutain<sup>1,2</sup> · Caroline L. Alves<sup>3,4</sup> · Naíma Loureiro<sup>1,2</sup> · José Garcia Vivas Miranda<sup>2</sup> · Raphael Silva do Rosário<sup>2</sup> · Joel A. Moura Porto<sup>3</sup> · Eduardo Pondé de Sena<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. <sup>2</sup> Laboratório de Biosistemas, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>3</sup> Universidade de São Paulo (USP), Instituto de Matemática e Ciências da Computação (IMCC), São Paulo, Brasil. <sup>4</sup> BioMEMS lab, Aschaffenburg University of Applied Sciences, Aschaffenburg, Alemanha. <sup>5</sup> Departamento de Biorregulação, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela, Salvador—BA—CEP: 40110-100, Brasil.

#### RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição psiquiátrica crônica, caracterizada por apresentar alterações de humor, sensação de vazio, irritabilidade, alterações cognitivas e somatizações. Atualmente, estudos têm apontado para alterações na organização das redes funcionais cerebrais (RFC) e estruturais, em indivíduos com TDM, com problemas tanto globais quanto locais. Nosso objetivo neste estudo foi avaliar as flutuações das RFCs dinâmicas no TDM, construídas com dados de EEG, aplicando o método de sincronização por motifs (SM) e os grafos variantes no tempo (GVT). Os indivíduos com TDM, foram comparados à controles saudáveis (CS) durante o repouso. Cinquenta e oito pessoas participaram deste estudo, trinta com TDM e vinte e oito CS. Nós encontramos alterações nas RFCs dos indivíduos com TDM, que apresentaram maior conectividade e sincronizações mais estáveis ao longo do tempo, tanto para topologia da rede quanto para a quantidade de arestas, comparadas ao grupo CS. O grupo com TDM apresentou maior path length, menor probabilidade de formação de hub e tempo de sincronização completa, comparado ao CS. O grupo com TDM também exibiu maior interação entre as regiões do temporal esquerdo → frontal, e do occipital → frontal, do que CS. Estes resultados apontam para a existência de redes com ineficiência na transferência de informação e tendência a aleatorização, que podem estar associadas aos problemas no processamento cognitivo e emocional. Este achado pode refletir na ruminação de pensamentos, alteração de humor, na baixa autoestima e sensação de vazio, que são observados nos indivíduos com TDM.

*Palavras-chave:* Transtorno Depressivo Maior · Redes Funcionais Cerebrais · Conectividade Dinâmica · Estabilidade Cerebral · Grafos Variantes no Tempo

## **ABSTRACT**

Major depressive disorder (MDD) is a chronic psychiatric condition, characterized by mood changes, feelings of emptiness, irritability, cognitive changes, and somatizations. Currently, studies have pointed to alterations in the brain functional networks (BNFs) and structural organizations in TDM individuals, both with global and local problems. Our aim was to evaluate the fluctuations of the dynamic BFNs of individuals MDD, constructed with EEG data using the motif synchronization (MS) method and time-varying graphs (TVGs). Individuals with MDD were compared to healthy controls (HC) during resting-state. Fifty-eight people participated in this study, thirty with MDD and twenty-eight HC. We found changes in BFNs of the MDD individuals, with higher connectivity and more stable synchronizations over time, both for network topology and number of edges, compared to the HC group. Greater path length, lower hub formation probability and full synchronization time, were observed in MDD group compared to HC. The MDD group also exhibited greater interaction between left temporal → frontal and occipital → frontal regions than HC. These results point to networks with inefficient information transfer, and a tendency to randomization, which may be associated with problems in cognitive and emotional processing, reflecting in rumination on memories, mood changes, low self-esteem and feeling of emptiness that are observed in MDD individuals.

*Keywords:* Disorder depressive major · Brain functional networks · Dynamic connectivity · Brain stability · Time-Varying Graphs

## **INTRODUÇÃO**

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição psiquiátrica crônica, caracterizado por alterações de humor, sensação de vazio e irritabilidade. Os pacientes frequentemente apresentam alterações cognitivas e somatizações, que interferem na sua capacidade funcional.<sup>48</sup>

A depressão apresenta heterogeneidade clínica e sua fisiopatologia e etiologia não é clara, o que levaram muitas pesquisadores a direcionarem à atenção para alterações neuroquímicas, neurobiológicas, neurofisiológicas, e aspectos estruturais e funcionais da conectividade cerebral. Atualmente, estudos têm apontado para alterações na organização das redes funcionais cerebrais (RFCs) e estruturais, com problemas tanto globais quanto locais.<sup>29,39,97-99,231,281-283</sup> Estes estudos

usaram diversas métricas, aplicadas tanto em dados eletroencefalográficos (EEG), quanto em ressonância magnética funcional por imagem (fMRI). Através de dados EEG, os pesquisadores identificaram que indivíduos com TDM apresentam alterações na rede de modo padrão (RMP) em repouso;<sup>97</sup> têm maior força e coeficiente de aglomeração (CA) a nível global, e maior CC no pré-cuneus direito a nível nodal<sup>39</sup> comparados à controles saudáveis (CS). Entretanto, Shim et al.,<sup>231</sup> encontraram também, alterações globais e nodais em indivíduos com TDM, mas com diminuição da força e no CC para as bandas teta e alfa, e maior eficiência e melhoramento do path length (PL) em alfa. O estudo de Ding et al.,<sup>281</sup> com dados de fMRI, comparou indivíduos com TDM à CS em repouso e seus resultados apontaram para interrupção na eficiência, na economia e no sistema de processamento de informações cerebrais para o TDM.<sup>281</sup> Além destes achados, outros pesquisadores encontraram influência da idade e de medicamentos, na organização da rede cerebral global, tanto estrutural quanto funcional. Por exemplo, foi visto alterações na conectividade funcional intra-modular da RMP e nas redes límbicas, com conectividade mais fraca em indivíduos com TDM, comparadas a CS.<sup>98</sup> Usando a teoria dos grafos e as redes ponderadas direcionadas, que foram aplicadas em dados de EEG, Hasanzadeh et al.<sup>99</sup> exploraram a ruptura dessas RFCs baseadas em entropia de transferência de fase. Os autores encontraram grau e força do nó maiores no grafo de conectividade diferencial direcionado em indivíduos com TDM, comparados à CS, indicando que as redes cerebrais em TDM tem uma estrutura mais aleatória.<sup>99</sup> Resultados similares foram vistos por Sun et al.,<sup>283</sup> e Zhang et al.,<sup>29</sup> em que as RFCs de indivíduos com TDM, exibiram características aleatórias comparadas à CS. Os autores também observaram que as redes de mundo pequeno são mais fracas em indivíduos com TDM,<sup>29</sup> e há deficiência funcional no hemisfério direito, com quebra de simetria<sup>283</sup> no TDM. Além disso, Shao et al.<sup>282</sup> observaram alteração na estrutura da rede cerebral dos hubs em indivíduos com TDM.

Os estudos acima mencionados empregaram métodos estáticos e dinâmicos para construção das RFCs, e notaram modificações na conectividade cerebral, em indivíduos com TDM. Entretanto, não está claro como as RFCs se comportam no TDM, e quais características funcionais dinâmicas geram as alterações e desconexões cerebrais, observadas no TDM. Desta forma, nosso objetivo foi avaliar as flutuações da conectividade cortical, relatar o comportamento da estabilidade das conexões, e avaliar como as regiões corticais interagem entre si ao longo do tempo, em indivíduos com TDM comparados à CS. Nós construímos as RFCs dinâmicas combinadas aos grafos variantes no tempo (GVT), através da sincronização por motifs (SM). Avaliamos o coeficiente de agrupamento (CC), probabilidade de formação de hub (PFH), grau ponderado (Kp), índice E-I (E-I), path length (PL), tempo de sincronização total (TSC) e a interação entre as regiões cerebrais (IRC). Acreditamos que

estes índices aplicados à abordagens dinâmicas, podem revelar aspectos cerebrais não perceptíveis por métodos estáticos, elucidando assim nuances das RFCs específicas do TDM.

## **METODOLOGIA**

### **Participantes**

Cinquenta e oito pessoas participaram deste estudo, trinta indivíduos com diagnóstico de depressão (TDM), com idade média e desvio padrão (DP) de 40 anos (DP  $\pm 12$ ), e vinte e oito sujeitos saudáveis (38 anos; DP  $\pm 15$ ) (CS). Os indivíduos com TDM eram pacientes do *Hospital Universiti Sains Malaysia* (HUSM), Malásia, e receberam o diagnóstico por psiquiatras seniores da HUSM. Para o grupo de sujeitos com depressão, foi solicitado que se abstivessem de qualquer medicamento durante duas semanas para que pudessem participar da pesquisa. Foi solicitado aos dois grupos que evitassem fumar ou consumir qualquer bebida estimulante, como caféina, para evitar quaisquer fatores que pudessem interferir na pesquisa. O critério de inclusão para o grupo com TDM foi ter o diagnóstico de depressão. Foram excluídos pacientes que apresentassem sintomas psicóticos, estivessem grávidas, alcóolicos, fumantes e com epilepsia. Para o grupo controle, não poderiam apresentar nenhuma doença física ou mental e para isso, foram rastreados no HUSM, e considerados aptos para participar deste estudo. Os indivíduos com TDM incluídos no estudo apresentaram níveis de depressão leve, moderado e severo. O comitê de ética do HUSM aprovou o estudo e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Mais detalhes são dados na publicação original e podem ser vistos em Mumtaz et al.<sup>284,285</sup>

### **Coleta de Dados**

O conjunto de dados de EEG usado neste estudo, foi obtido através do banco de dados público, figshare.com, “MDD Patients and Healthy Controls EEG Data (New), figshare. Dataset. (MUMTAZ, 2016).<sup>235</sup>” Este, é composto por três condições realizados pelos dois grupos (TDM e CS): olhos abertos (5 min), olhos fechados (5 min), e P300 (10 min). Para responder os objetivos deste estudo, foram usados apenas os dados de olhos fechados com 5 min, considerando que a atividade se assemelha a um repouso. Os dados foram coletados usando um eletroencefalógrafo com 21 canais (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, T3, T4, T5, T6, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, O1, O2, A1 e A2), dispostos seguindo o sistema internacional 10-20, com eletrodos auriculares usados como referência. Durante a coleta, foi usado um EEG com amplificador da *Brain Master Systems*, com taxa amostral de 256 Hz, filtro de 0,5 Hz a 70 Hz, com filtro notch de 50 Hz.

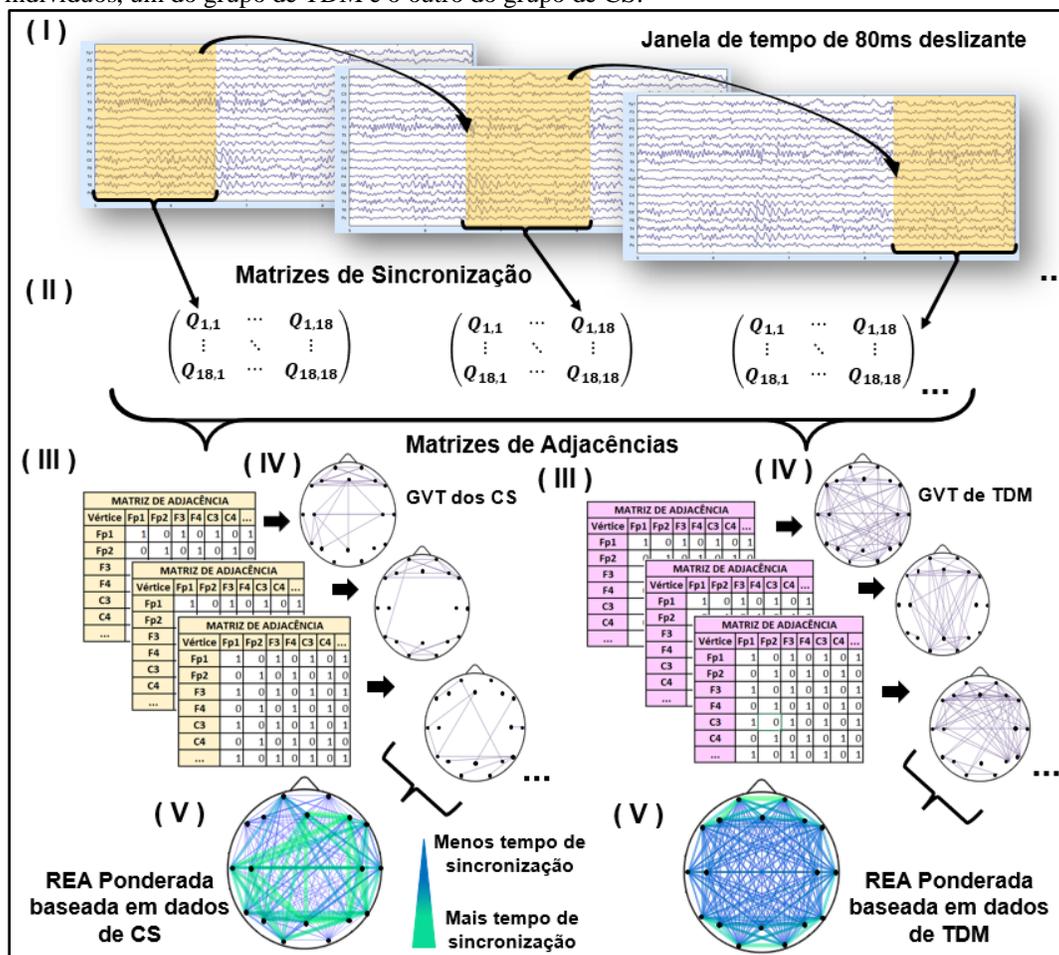
### **Processamento dos Dados**

Os dados foram processados através do EEGLAB® (Arnaud Delorme and Scott Makeig, San Diego, California, USA) ferramenta do MATLAB® (Cleve Moler, New Mexico, USA). Os eletrodos auriculares foram eliminados, restando 19 canais que foram re-referenciados para o eletrodo Cz, (que foi removido em seguida, restando 18 canais). Em seguida os dados foram filtrados entre 0,5 e 48 Hz e separados em épocas de 1,05 segundos. Os artefatos que ultrapassaram um threshold +/- 70  $\mu$ V (movimento ocular ou atividade muscular) foram eliminados automaticamente, e em seguida, foi realizado inspeção visual. Após filtragem, os dados ficaram com épocas com tamanho entre 168 e 286 (que equivalem à 2,56 segundos e 5 minutos).

### **Construção das Redes Funcionais Cerebrais**

As RFCs foram construídas usando 2 min dos dados filtrados, através do método de SM<sup>184</sup> e dos GVTs. Para as redes cerebrais, as regiões onde os eletrodos estavam posicionados no escalpo, formaram os nós e as arestas, as sincronizações entre os nós. A sincronização entre os pares de eletrodos, através da SM, foi definida usando um threshold de 0,80, que correspondente à 1% de chance de que as sincronizações entre os pares de eletrodos sejam frutos do acaso. No traçado do EEG, nós definimos uma janela de 20 pontos, correspondente à 80ms, que foi deslizada ao longo de todo o traçado. Em cada janela, os eletrodos foram comparados par a par, considerando os padrões de flutuação (motifs), para gerar as matrizes de sincronização e de adjacências, representando todos os pares de eletrodos sincronizados ao longo do tempo. Então, os grafos foram obtidos para cada janela de tempo e, ao final do traçado de EEG, todos os grafos foram sobrepostos, gerando as redes estáticas agregadas (REAs) ponderada, contendo toda informação do tempo em que cada par de eletrodo esteve sincronizado, dentro dos 2 min (Figura 26). As RFCs foram construídas usando os seguintes parâmetros, aplicados em de O Toutain et al., 2023:<sup>227</sup> janela de 20 pontos (80 ms); threshold 0,80; lag window 1;  $\tau_{\min}$  1;  $\tau_{\max}$  5; TVG step 1, motif lag 1 e tempo total de 30.720 pontos (2 minutos para 256 Hz). Apesar de termos um número pequeno de eletrodos, o que garante uma diminuição no registro da condução de volume, decidimos usar um Tau minimum ( $\tau_{\min}$ ) de 1 para assegurarmos ainda assim, que as sincronizações obtidas não teriam sido influenciadas pelo volume de condução.

**Figura 26:** Representação da construção das redes funcionais cerebrais para o transtorno depressivo maior (TDM) e controles saudáveis (CS). (I) EEG com uma janela de tempo definida que desliza ao longo do traçado do EEG. Em (II), as matrizes de sincronização, e em (III), as matrizes de adjacências. Em (IV), os grafos gerados a partir das matrizes, formando os grafos variantes no tempo (GVT) para TDM e CS. Em (V), todos os GVT sobrepostos, gerando a rede estática agregada ponderada (REA), para TDM e CS. A ilustração foi baseada em dois indivíduos, um do grupo de TDM e o outro do grupo de CS.



Fonte: Dados da pesquisa.

Nós avaliamos as RFCs através dos seguintes índices: grau ponderado ( $K_p$ ), coeficiente de aglomeração (CC), E-I index (E-I), probabilidade de formação de hubs (PFH), path length (PL), tempo de sincronização completa (TSC) e interação entre as regiões cerebrais (IRC). O  $K_p$  representa o tempo de conectividade em que dois nós estiveram sincronizados na rede.<sup>153,222,227</sup> Quanto maior o  $K_p$ , mais tempo duas regiões estiveram sincronizadas. Através do CC, foi calculado o coeficiente de variação, tanto da quantidade de arestas ( $CV_A$ ), quanto da topologia da rede ( $CV_{AG}$ ). Estas duas séries temporais obtidas ( $CV_A$  e  $CV_{AG}$ ), mostram as flutuações topológicas, e foram usadas para avaliar a

estabilidade das RFCs.<sup>153</sup> Se os valores de  $CV_A$  e  $CV_{AG}$  são baixos em um grupo, comparando ao outro grupo (TDM comparado ao CS, por exemplo), isto implica em flutuações mais estáveis ao longo do tempo. O E-I index foi proposto por Krackhardt e Stern,<sup>243</sup> e fornece o relacionamento entre ligações externas e internas. Nós adaptamos este índice em Toutain et al.,<sup>222</sup> usando o Kp para estimar a razão proporcional das sincronizações que ocorreram dentro do um mesmo hemisfério, e entre os hemisférios. Se o E-I index é positivo, implica em mais conexões fora do hemisfério ou da região avaliada, o qual chamamos de sincronizações inter-hemisféricas ou heterofílicas; se negativos, implica em mais conexões dentro do mesmo hemisfério, ou da região em foco, que foram chamadas de intra-hemisféricas ou homofílicas. A PFH foi calculada a partir do grau, como proposto por Rosário et al.,<sup>184</sup> mas o índice da PFH nos dá a probabilidade que um nó (eletrodo) tem, de ser um hub no tempo. Quanto maiores os valores, mais probabilidade aquele nó (ou região) tem, de ser hub ao longo do tempo. O PL foi calculado de acordo com Shim et al.<sup>231</sup> e Zhang et al.<sup>29</sup> Quanto menor o PL, mais integrada e menos randomizada a rede é, e conseqüentemente, a velocidade de processamento de informação é menor.<sup>29,231</sup> O TSC indica o tempo necessário para que uma sequência cumulativa de redes se torne aproximadamente completa, e foi calculado de acordo com Santana et al.<sup>355</sup> Para o cálculo do TSC, nós usamos um percentual de 0,9. Quanto maior for esse índice, mais lentamente novas arestas aparecem na rede. O IRC é um novo índice proposto em nosso estudo anterior (Toutain et al. 2023, submetido e sob revisão) que caracteriza a interação direcionada entre as regiões cerebrais ao longo do tempo. Quanto maior é a porcentagem de interação (sincronizações) entre as regiões cerebrais, maior é a importância entre aquele par de regiões cerebrais, em uma determinada tarefa.

### **Análises Estatísticas**

Os dados foram testados para normalidade através do teste de Shapiro-Wilk. Para dados com distribuição normal, foi usado o Teste T ou ANOVA de medidas repetidas mista. Quando a normalidade foi rejeitada, aplicamos o Teste U de Mann-Whitney. Os dados foram avaliados de maneira global e local, considerando os hemisférios e as regiões, para os índices Kp, E-I index, Hubs, CC ( $CV_A$ ,  $CV_{AG}$ ) e IRC. Os índices TSC e PL foram avaliados apenas de maneira global. Para as avaliações locais, os dados foram divididos em hemisférios direito e esquerdo, e calculado a média para cada um, ou por regiões: frontal (FT), centro-parietal (CP), temporal direito (TD), temporal esquerdo (TE) e occipital (OCC). Aplicamos o ajuste de Bonferroni, com 5% de significância, e os p valores apresentados passaram na correção de Bonferroni para múltiplas comparações (o p valor foi ajustado para  $0,05/2 = 0,025$  para Hemisférios (2) vs. Grupos (2); p valor de  $0,05/5 = 0,01$  para Região

(5) vs. Grupos (2), p valor de  $0,05/8 = 0,006$  para Regiões cerebrais direito e esquerdo (8) vs. Grupo (2) e p valor  $0,05/25 = 0,002$  para interações entre regiões cerebrais (25) vs. Grupo (2)).

## RESULTADOS

Nosso objetivo foi avaliar as flutuações da conectividade cortical em indivíduos com TDM, comparando o comportamento da estabilidade das conexões e, como as regiões corticais interagem entre si ao longo do tempo comparados ao grupo de CS. Nós construímos as RFCs dinâmicas, combinadas aos grafos variantes no tempo (GVT) através da sincronização por motivos (SM). Após a limpeza de artefatos, dois voluntários foram eliminados, um do grupo do CS e um do grupo de TDM, porque os dados ficaram com tempo menor do que dois minutos. Desta forma, o grupo de CS ficou com 27 e o de TDM com 29 indivíduos.

### Avaliação dos Índices das RFCs

#### *Grau Ponderado*

Os indivíduos com TDM apresentaram aumento do grau ponderado global comparado a CS ( $U = 594,000$ ;  $p = 0,001$ ) (Figura 27 A), por hemisférios (Figura 28 A) (Direito:  $U = 601,000$ ;  $p = 0,001$ ; Esquerdo:  $U = 594,000$ ;  $p = 0,001$ ) e por regiões (Figura 29 A) (FT:  $U = 603,000$ ;  $p = 0,001$  / CP:  $U = 557,000$ ;  $p = 0,007$  / TD:  $U = 589,000$ ;  $p = 0,001$  / TE:  $U = 621,000$ ;  $p < 0,001$  / OCC:  $U = 611,000$ ;  $p < 0,001$ ). Estes resultados indicam que o grupo com o TDM apresentou maior conectividade em todo o cérebro, durante o repouso, comparado a CS. Os valores de  $K_p$  apresentados foram normalizados, através da divisão por 30720 (2 min).

#### *Probabilidade de Formação de Hubs*

Nós encontramos menor PFH global para indivíduos com TDM comparado à CS ( $U = 220,000$ ;  $p = 0,005$ ) (Figura 27 B). A avaliação de PFH por hemisférios, revelou que o TDM tem menor porcentagem de formação de hubs ao longo do tempo no hemisfério direito ( $t(33,358) = 2,341$ ;  $p = 0,025$ ). Entretanto, apesar da correção de Bonferroni indicar que o hemisfério esquerdo dos indivíduos com TDM não tem diferenças significativas, comparado à CS ( $t(33,237) = 2,207$ ;  $p = 0,034$ ), sua distribuição é similar à do hemisfério direito, com menor PFH ao longo do tempo (Figura 28 B). A comparação da PFH nas regiões cerebrais entre os grupos revelou 4 regiões com menor PFH para TDM (Figura 29 B): CP ( $U = 224,000$ ;  $p = 0,006$ ), TD ( $U = 221,000$ ;  $p = 0,005$ ), TE ( $U = 240,000$ ;  $p = 0,013$ ) e OCC ( $U = 233,000$ ;  $p = 0,009$ ). Não houve diferença para a região frontal entre os grupos, entretanto, esta segue a mesma tendência das outras regiões, com menor porcentagem de

PFH ao longo do tempo. Os valores de PFH apresentados foram normalizados, através da divisão por 30720 (2 min).

#### *Tempo de Sincronização Completa*

O TSC em indivíduos com TDM é menor do que em CS ( $U = 59.000$ ;  $p < 0,001$ ), ou seja, as conexões cerebrais no TDM sincronizam-se mais rapidamente, completando todas as possíveis conexões em menos tempo do que no grupo CS (Figura 27 C). Para verificar a tendência de randomização das RFCs, um histograma dos pesos da REA foi construído para todos os sujeitos em ambos os grupos. Descobrimos que o grupo CS é mais propenso a ter pesos maiores do que o grupo com TDM, reforçando a hipótese de que o TDM tem a tendência à randomização das RFCs (Figura 29 E). Os valores do TSC apresentados foram normalizados, através da divisão por 30720 (2 min).

#### *Path Length*

Encontramos maior PL para o grupo de TDM em comparação ao grupo CS ( $U = 725.000$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 27 D). Este resultado sugere que, apesar dos indivíduos com TDM terem apresentado maior grau ponderado e maior estabilidade ( $CV_A$  e  $CV_{AG}$ ), como pode ser visto a seguir, suas RFCs exibem uma tendência a aleatorização (Figura 29 E), e baixa eficiência no envio da informação, comparada à CS.

### **Avaliação da Estabilidade**

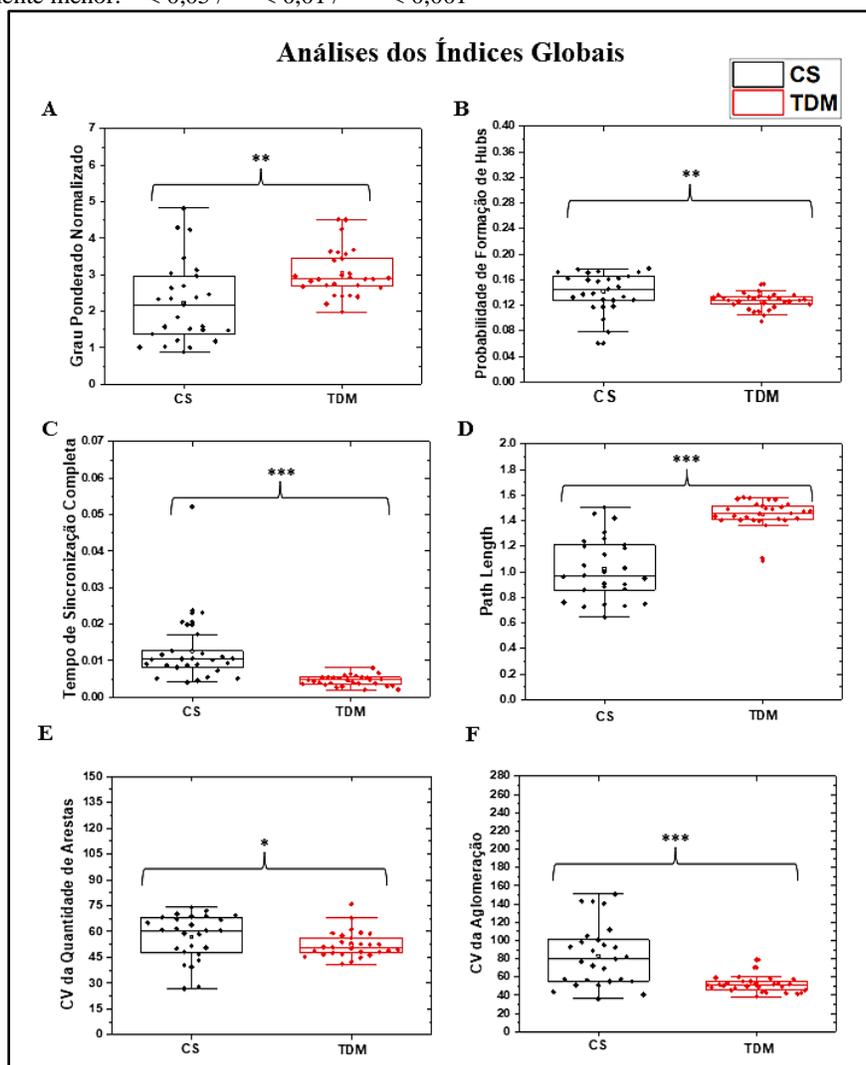
#### *Coefficiente de Variação da Quantidade de Arestas*

Os grupos apresentaram diferenças no  $CV_A$ , com aumento da estabilidade global para o TDM, em comparação ao CS ( $U = 266.000$ ;  $p = 0,040$ ) (Figura 27 E). A avaliação por hemisférios não apresentou diferenças entre os grupos, devido a correção para múltiplas comparações (Direito:  $U = 266.000$ ;  $p = 0,040$  / Esquerdo:  $U = 260.000$ ;  $p = 0,031$ ), entretanto, podemos observar na Figura 28 C, que há uma tendência para maior estabilidade cerebral em ambos os hemisférios para o TDM, em comparação ao CS. Quanto as regiões cerebrais, o  $CV_A$  exibiu maior estabilidade para o TDM, apenas para as regiões do TD ( $U = 204.000$ ;  $p = 0,002$ ), TE ( $U = 214.000$ ;  $p = 0,004$ ) e OCC ( $U = 211.000$ ;  $p = 0,003$ ) (Figura 32 C). Não houve diferença para a região CP ( $U = 277.000$ ;  $p = 0,060$ ) e, devido a correção aplicada para múltiplas comparações, a região FT também não apresentou diferenças ( $U = 253.000$ ;  $p = 0,023$ ). Entretanto, assim como as outras regiões, há uma tendência para maior estabilidade do  $CV_A$  no TDM, observada para FT e para CP (Figura 29 C). Nas figuras indicadas, é possível notar que o grupo de CS exibe maior variabilidade do  $CV_A$  em comparação ao TDM, que é mais homogêneo e com menor variabilidade, representando maior estabilidade.

### Coeficiente de Variação da Aglomeração

Encontramos maior estabilidade global da topologia das redes no grupo do TDM comparado à CS (U = 145.000;  $p < 0,001$ ) (Figura 27 F), para os hemisférios direito (U = 161.000;  $p < 0,001$ ) e esquerdo (U = 148.000;  $p < 0,001$ ) (Figura 28 D) e para todas as regiões cerebrais (FT: U = 105.000,  $p < 0,001$ ; CP: U = 190.000;  $p = 0,001$ ; TD: U = 179.000;  $p < 0,001$ ; TE: U = 183.000;  $p = 0,001$  e OCC: U = 195.000;  $p = 0,001$ ) (Figura 29 D). Novamente, observamos uma tendência a maior variabilidade no grupo de CS e uma diminuição sistemática da variabilidade no grupo com TDM, exibindo maior estabilidade da topologia das RFCs.

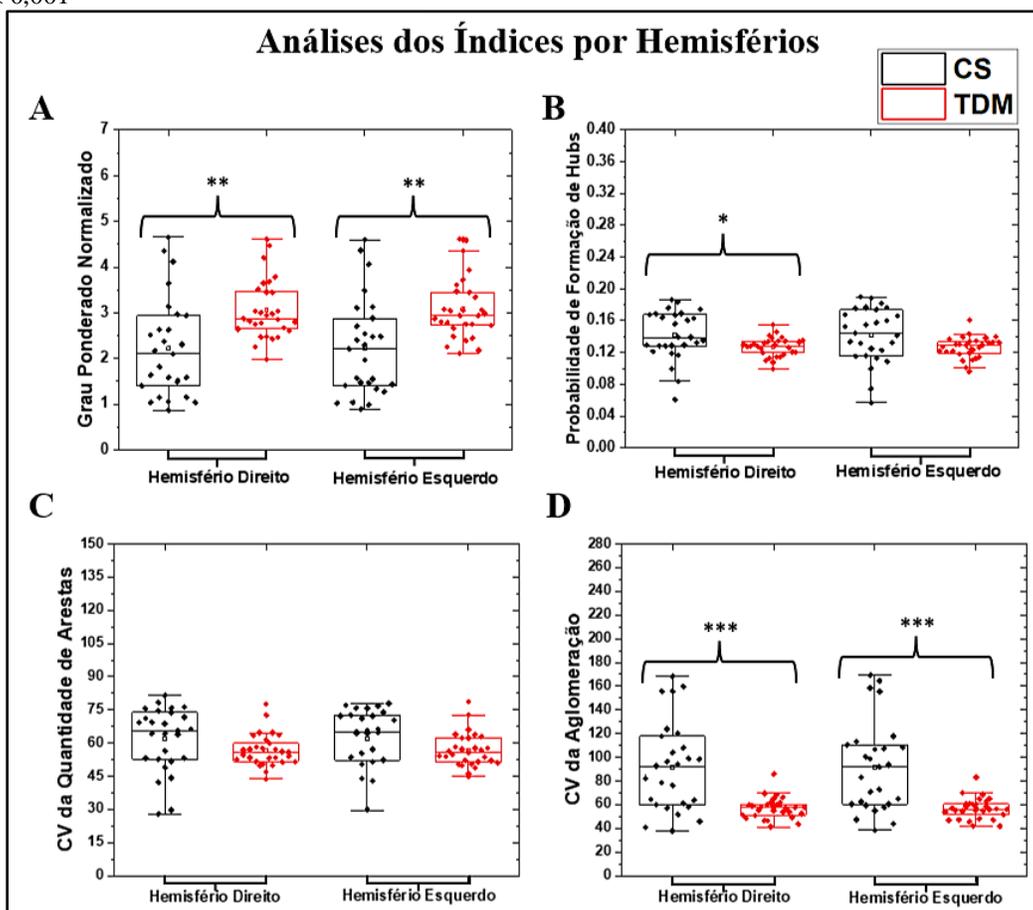
**Figura 27:** Resultados das análises dos índices globais das redes funcionais cerebrais, para o transtorno depressivo maior (TDM). Em A, o grau ponderado médio com aumento significativo para o grupo com TDM, comparado ao grupo de controle saudável (CS). Em B, diminuição significativa da probabilidade de formação de hubs para TDM. Em C, o tempo de sincronização completa é significativamente menor no grupo de TDM comparado a CS. Em D, o path length é significativamente maior no grupo de TDM. Em E, o coeficiente de variação (CV) da quantidade de aresta, é significativamente menor para TDM do que em CS, e em F, o CV da aglomeração para o TDM é significativamente menor. \*  $< 0,05$  / \*\*  $< 0,01$  / \*\*\*  $< 0,001$



Fonte: Dados da pesquisa.

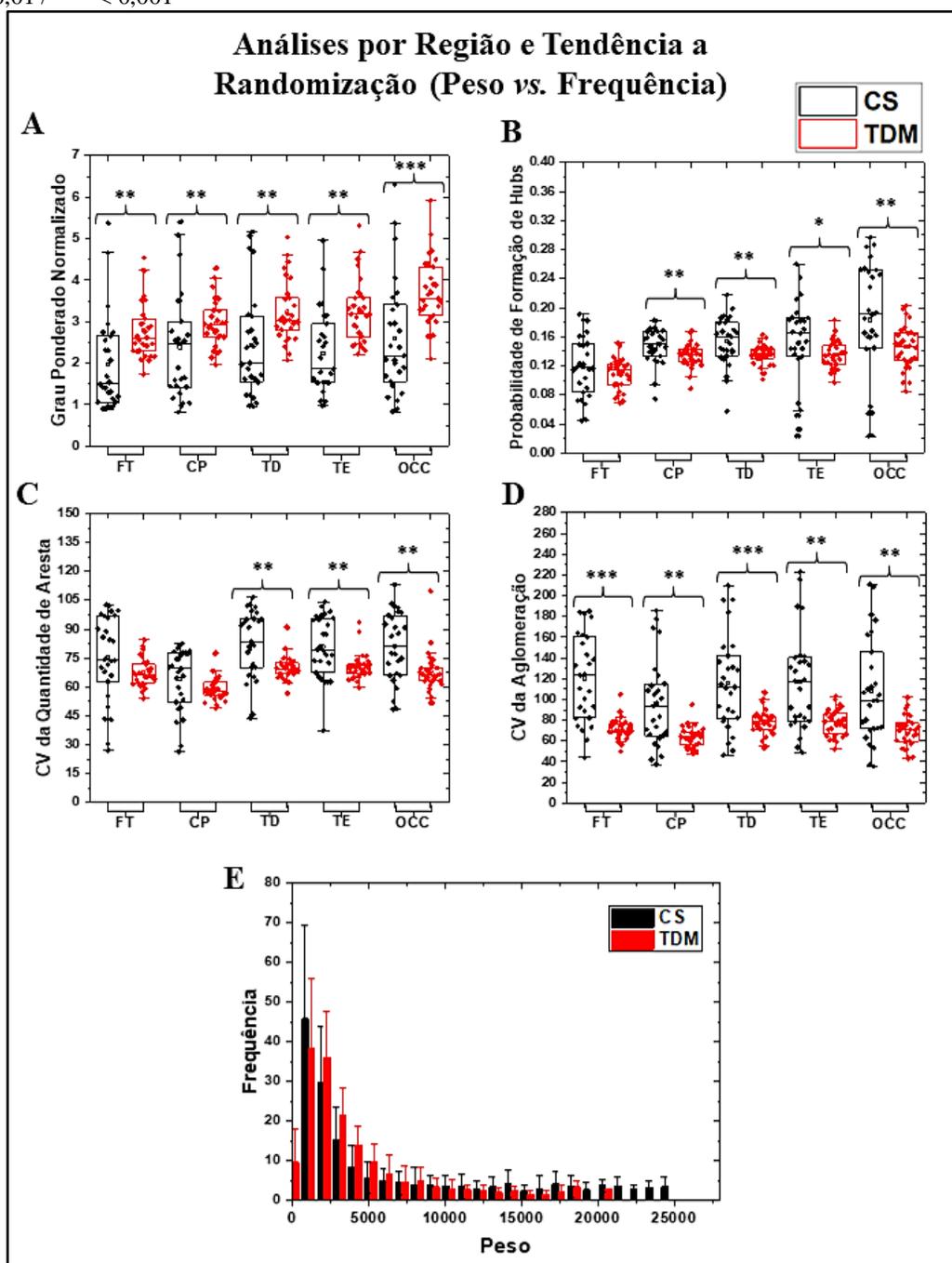
Legenda: Box-plots em vermelhos representam o grupo com TDM, e em preto, o grupo de CS.

**Figura 28:** Resultados das análises dos índices para avaliação local, por hemisférios, das redes funcionais cerebrais. Em A, o grau ponderado por hemisférios, mostrando aumento significativo para os dois hemisférios, para o grupo com transtorno depressivo maior (TDM), comparado aos controles saudáveis (CS). Em B, a probabilidade de formação de hubs com diferença significativa, exibindo diminuição para o hemisfério direito no TDM, embora exista a mesma tendência à diminuição no hemisfério esquerdo para o TDM, mas sem diferenças significativas por causa da correção de Bonferroni. Em C, o coeficiente de variação (CV) da quantidade de arestas, sem diferenças significativas entre os grupos para ambos os hemisférios, mas observa-se a tendência à estabilidade da quantidade de arestas no grupo com TDM. Em D, o CV da aglomeração com diferenças significativas, apresentando maior estabilidade topológica das redes funcionais cerebrais para o grupo com TDM, comparados aos CS, tanto no hemisfério direito quanto no esquerdo. \* < 0,05 / \*\* < 0,01 / \*\*\* < 0,001



Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 29:** Resultados das análises dos índices para avaliação local, por regiões, das redes funcionais cerebrais. Em A, o grau ponderado com diferenças significativas para o grupo com transtorno depressivo maior (TDM), apresentando aumento para todas as regiões, comparado à controles saudáveis (CS). Em B, resultado para a probabilidade de formação de hubs, com diminuição significativa para o centro-parietal (CP), temporal direito (TD), temporal esquerdo (TE) e occipital (OCC), no grupo com TDM. Em C, o coeficiente de variação (CV) da quantidade de arestas, com maior estabilidade para o grupo com TDM, nas regiões do TD, TE e OCC. Em D, maior estabilidade topológica através do CV da aglomeração para o grupo com TDM, em todas as regiões cerebrais. Em E, a distribuição dos pesos vs. frequência, em que o grupo de CS é mais propenso a ter pesos maiores do que o grupo com TDM, reforçando a hipótese de tendência à randomização para TDM. \* < 0,05 / \*\* < 0,01 / \*\*\* < 0,001



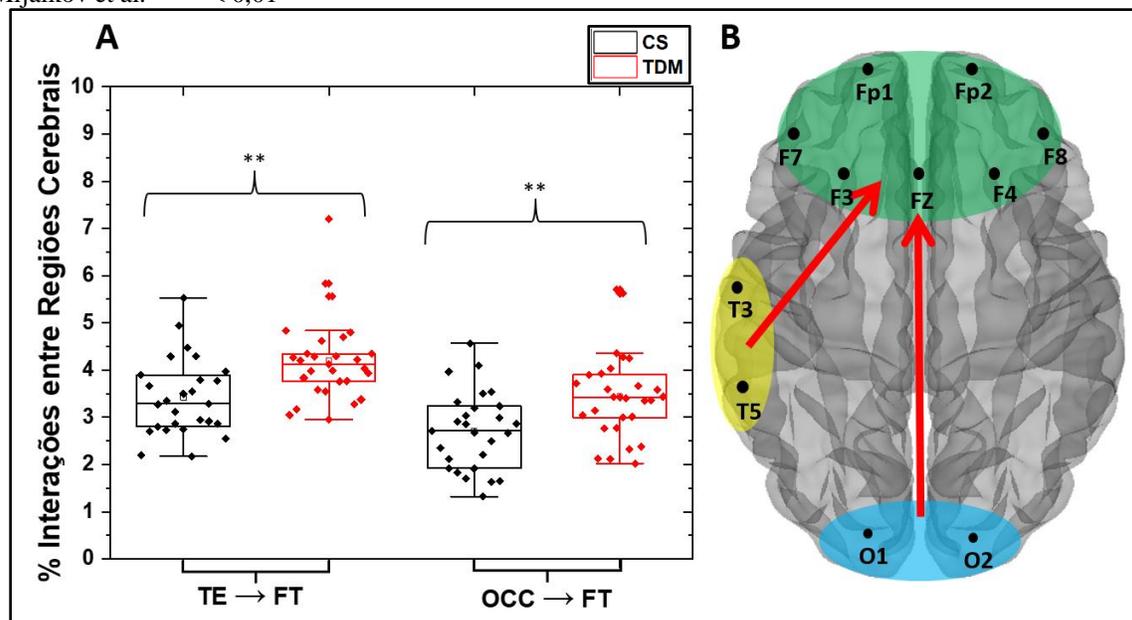
Fonte: Dados da pesquisa.

### Interação entre as Regiões Cerebrais

Encontramos diferenças entre os grupos para as interações direcionadas entre as regiões, com maior interação entre as regiões TE→FT ( $U = 600.000$ ;  $p = 0,001$ ), e entre OCC→FT ( $U = 576.000$ ;  $p = 0,002$ ) do grupo TDM, comparado ao CS. O grupo com TDM apresentou maior média, desvio padrão (DP) de interação do TE para o FT (TDM = 4,20 (0,08) / CS = 3,41 (0,08)) e do OCC para o FT (TDM = 3,43 (0,89) / CS = 2,71 (0,81)) (Figura 30 A e B). Estas diferenças indicam que as regiões do TE e o OCC direcionam com maior intensidade sua sincronização à região frontal, no grupo com TDM do que nos CS.

Todos os resultados deste estudo podem ser observados na Tabela 03.

**Figura 30:** Porcentagem de interações direcionadas entre as regiões cerebrais. Em A, a média das interações significativas, com aumento da região do temporal esquerdo (TE) para o frontal (FT) e, do occipital (OCC) para o FT, no grupo com transtorno depressivo maior (TDM), comparado aos controles saudáveis (CS). Em B, a representação dos achados em A. A imagem do cérebro utilizada foi adaptada através da ferramenta *Graph* de Mijalkov et al.<sup>246</sup>  $** < 0,01$



Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 03:** Resultados encontrados para TDM e CS para todos os índices avaliados, para os indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) e controles saudáveis (CS).

Índices	Comparação	TDM	CS	p Valor
Kp	Global	↑	↓	0,001
	Hemisférios	↑ ambos hemisférios	↓ ambos hemisférios	Direito: 0,001 Esquerdo: 0,001 FT: 0,001 CP: 0,007

	<i>Região</i>	↑ todas as regiões	↓ todas as regiões	TD: 0,001 TE: 0,000 OCC: 0,000
<b>E-I index</b>	<i>Global</i>	Sem diferença		0,083
	<i>Hemisférios</i>	Sem diferença		Direito: 0,087 Esquerdo: 0,210 FT D: 0,117 FT E: 0,539 CP D: 0,426 CP E: 0,337
	<i>Região</i>	Sem diferença		TD: 0,583 TE: 0,068 OCC D: 0,040 OCC E: 0,329
<b>CV<sub>A</sub></b>	<i>Global</i>	↑	↓	0,040
	<i>Hemisférios</i>	Sem diferença		Direito: 0,040 Esquerdo: 0,031 FT: 0,023 CP: 0,060
	<i>Região</i>	↑ TD, TE e OCC	↓ TD, TE e OCC	TD: 0,002 TE: 0,004 OCC: 0,003
<b>CV<sub>AG</sub></b>	<i>Global</i>	↑	↓	0,000
	<i>Hemisférios</i>	↑ ambos hemisférios	↓ ambos hemisférios	Direito: 0,000 Esquerdo: 0,000 FT: 0,000 CP: 0,001
	<i>Região</i>	↑ todas as regiões	↓ todas as regiões	TD: 0,000 TE: 0,001 OCC: 0,001
<b>PFH</b>	<i>Global</i>	↓	↑	0,005
	<i>Hemisférios</i>	↓ hemisfério direito	↑	Direito: 0,025 Esquerdo: 0,034 FT: 0,337 CP: 0,006
	<i>Região</i>	↓ CP, TD, TE e OCC	↑ CP, TD, TE e OCC	TD: 0,005 TE: 0,013 OCC: 0,009
<b>PL</b>	<i>Global</i>	↑	↓	0,000
<b>TSC</b>	<i>Global</i>	↓	↑	0,000
<b>IRC</b>	<i>TE → FT</i>	↑	↓	0,001
	<i>OCC → FT</i>	↑	↓	0,002

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: Grau Ponderado (Kp), Coeficiente de variação da quantidade de arestas (CVA), Coeficiente de variação da aglomeração (CVAg), Path length (PL), Tempo de sincronização completa (TSC) e Interação entre regiões cerebrais (IRC). Frontal (FT); Centro-parietal (CP); Temporal direito (TD); Temporal esquerdo (TE); Occipital (OCC). → = interação com direcionamento para; ↑ = maior; ↓ = menor. Fonte: Dados da pesquisa.

## DISCUSSÃO

Nós avaliamos o repouso de olhos fechados de indivíduos com TDM, que ficaram duas semanas sem medicação (*washout*), e comparamos a um grupo controle de indivíduos saudáveis. Encontramos que indivíduos com TDM apresentaram aumento da sincronização ( $K_p$ ) em todas as regiões cerebrais (global e local, em ambos os hemisférios e em todas as regiões), ao longo do tempo, sem alteração da simetria cerebral avaliada através das conexões intra e inter-hemisféricas (E-I). A estabilidade foi medida através de dois índices a partir do CC: o  $CV_A$  e, da topologia da rede, o  $CV_{AG}$ , ao longo do tempo. O grupo com TDM apresentou maior estabilidade do número de arestas ( $CV_A$ ) global, e por regiões, com o TD, TE e o OCC com maior estabilidade, comparado ao CS. O grupo com TDM também apresentou maior estabilidade topológica global ( $CV_{AG}$ ), por hemisférios e em todas as regiões avaliadas (FT, CP, TD, TE e OCC), comparado ao CS. A distribuição da PFH ao longo do tempo, indicou que o TDM exibiu menor probabilidade para formação de hubs a nível global, no hemisfério direito e, nas regiões do CP, TD, TE e OCC. Não houve diferenças para a região FT entre os grupos.

Os achados acima mencionados sugerem que o cérebro de indivíduos com TDM em repouso, é altamente conectado, com sincronizações estáveis ao longo do tempo, tanto para topologia da rede quanto para o número de arestas. Estas sincronizações tendem a ser aleatórias, uma vez que esta condição não permitiu a formação de hubs, gerando baixa PFH em indivíduos com TDM, comparado a CS. Outra evidência que reforça nossos achados é o PL ser maior em indivíduos com TDM do que em CS, indicando que as RFCs nestes pacientes, deixam de ser estruturadas tornando-se aleatórias, o que gera ineficiência na transferência de informação. Além disso, não houve diferenças nas conexões intra e inter-hemisféricas e o TSC foi menor para TDM, assinalando o aparecimento de arestas aleatórias na rede, o que aumenta as chances de o cérebro estar mais conectado ao longo do tempo, e consequentemente, expande as possibilidades da aleatoriedade das RFCs para o grupo com TDM.

Nossos achados também revelaram maior interação direcionada (IRC) entre as regiões do TE→FT e do OCC→FT para TDM, comparado à CS. Este resultado sugere que, apesar das RFCs indicarem um processo de aleatorização, com baixa eficiência neste grupo, ainda há uma ordenação das sincronizações direcionadas entre estas regiões (TE→FT e OCC →FT), que interagem com maior intensidade funcional, no grupo com TDM. Segundo Shao et al.,<sup>282</sup> o lobo FT é responsável pelo movimento, pela emoção e por funções executivas. Planejamento, a cognição e as questões associadas ao comportamento, também estão relacionadas ao lobo frontal.<sup>252</sup> O processamento de informações auditivas, a memória e as emoções foram relacionadas ao lobo temporal,<sup>282</sup> que é responsável pela percepção e pela produção da fala e aprendizado.<sup>259,260</sup> A alta interação direcionada encontrada em

nosso estudo, entre o TE→FT, pode estar relacionada à instabilidade emocional, problemas comportamentais e de planejamento, normalmente observados em indivíduos com TDM, e que também foram relatados por Shao et al.<sup>282</sup> O córtex occipitotemporal lateral alberga múltiplas fontes de informações, sendo capaz de perceber ações motoras, formar espaços representacionais e compreender como as ações mudam “os estados do mundo”, tornando nossa interação com o meio mais eficiente.<sup>286</sup> A ativação das regiões parieto-occipital e do córtex pré-frontal dorsal do hemisfério direito, e do córtex temporo-occipital do hemisfério esquerdo, córtex pré-frontal ventral e do estriado, foram observadas por Ventre-Dominey et al.<sup>287</sup> em tarefas espacial e não espacial. Esses resultados mostram a existência de uma dissociação domínio-específica com estes sistemas corticais, que estão envolvidos em funções de memória de trabalho espacial e não espacial.<sup>287</sup> Um outro estudo encontrou maior conectividade funcional e efetiva entre as regiões cerebrais, durante a busca visual, do córtex ventromedial prefrontal (vmPFC) e o córtex occipital lateral (LOC), mostrando interações neuronais fronto-occipitais específicas durante a tarefa de busca visual natural e complexa.<sup>288</sup> Apesar dos indivíduos com TDM do nosso estudo estarem em repouso e de olhos fechados, a alta interação direcionada encontrada entre os lobos OCC→FT, pode sugerir atenção interior (com foco visual), processamento cognitivo e emocional. Cheng et al.<sup>289</sup> sugeriram que o processo de ruminação na depressão estava associado ao aumento da conectividade no precuneus, junto ao sistema de memória de curto prazo do córtex pré-frontal. Apesar de não encontrarmos associação do precuneus com o FT, pelas limitações metodológicas do instrumento de coleta, as regiões do OCC e do TE interagiram intensamente com o FT. Nós propomos que estas regiões podem também estar envolvidas nas alterações de humor, baixa autoestima, sensação de vazio, e participam de lembranças e ruminação das memórias no TDM.

As RFCs construídas por Shim et al.,<sup>231</sup> usando phase-locking values, revelaram diminuição da força, do CC e da conectividade em todo o cérebro, para as redes de frequência teta e alfa e, redução da eficiência e aprimoramento do PL, para alfa no TDM comparado a CS.<sup>231</sup> Nós encontramos um aumento da conectividade e da estabilidade  $CV_A$  e  $CV_{AG}$  globalmente, indicando que indivíduos com TDM tinham maior conectividade e estabilidade ao longo do tempo, do que no grupo CS. Entretanto, o  $CV_A$  não apresentou diferenças entre os grupos para os hemisférios e, apenas as regiões do TD, TE e OCC apresentaram maior estabilidade de arestas no tempo, comparadas a CS. Nossa avaliação do PL revelou aumento para TDM, sugerindo tendência à uma condução da informação randomizada, aleatória e ineficiente, também observada através de um TSC menor para TDM, e na avaliação entre pesos e frequências, onde o grupo de CS foi mais propenso a ter pesos maiores, do que o grupo com TDM, reforçando a hipótese de tendência à randomização nesse grupo. Sun et al.<sup>283</sup> notaram uma deficiência funcional no hemisfério direito, com quebra de simetria no frontal (em teta) e temporal e

central (em alfa); predominância de hubs no hemisfério esquerdo e tendência à rede aleatória, confirmando interrupção da rede cerebral em indivíduos com TDM durante o repouso.<sup>283</sup> Nós não observamos diferenças na simetria, já que as distribuições das conexões intra e inter-hemisféricas em ambos os grupos foram similares. Notamos menor probabilidade de formação de hubs global, no hemisfério direito, e nas regiões do CP, TD, TE e OCC para TDM, comparado a CS. Entretanto, o hemisfério esquerdo apresentou tendência a diminuição da PFH, mas não foi significativo por causa do ajuste de Bonferroni aplicado. Vale notar que os indivíduos com TDM do estudo de Shim et al.,<sup>231</sup> estavam usando medicamentos como inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibidores da recaptação da norepinefrina ou outros (mirtazapina), enquanto os do estudo de Sun et al.,<sup>283</sup> fizeram duas semanas em *washout*, assim como os indivíduos com TDM do nosso estudo. Contudo, nossos resultados diferiram em vários aspectos.

Uma rede com alta eficiência global para a frequência beta, alta densidade, força e grau médio das conexões direcionadas, foi relacionada ao TDM no estudo de Hasanzadeh et al.,<sup>99</sup> mas nenhuma diferença nos hubs foi observada, comparado a CS.<sup>99</sup> Os autores também sinalizaram aumento da randomização nas redes cerebrais de indivíduos com TDM.<sup>99</sup> Nós observamos aumento do grau ponderado para o TDM, e apenas para a região FT não houve diferença entre os grupos. Ocorreu uma redução da PFH global, no hemisfério direito e nas regiões do CP, TD, TE e OCC para o TDM, o que não foi visto por Hasanzadeh et al.<sup>99</sup> A diminuição da formação de hubs no TDM também foi vista por Shao et al.,<sup>282</sup> entretanto, apenas para as frequências beta e teta, o que difere dos nossos resultados porque o método de SM aplicado, utiliza todas as frequências para a construção das sincronizações. O grupo de CS no estudo de Shao et al.,<sup>282</sup> apresentou hubs ativos na região frontal esquerda e no lobo temporal esquerdo para frequência beta, enquanto o grupo com TDM teve hubs ativos na região parieto-occipital, maior do que no grupo de CS.<sup>282</sup> Nós apenas notamos diminuição da PFH em todas as regiões estudadas, exceto para o FT para o qual, não houve diferenças entre os grupos.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, encontramos alterações nas RFCs em repouso de indivíduos com TDM, apresentando características de alta conectividade e sincronizações estáveis ao longo do tempo, tanto para a topologia da rede quanto para a quantidade de arestas, comparadas ao grupo de CS. As RFCs do TDM, exibiram baixa PHF, maior PL e menor TSC, o que revelou o aparecimento de arestas aleatórias na rede, resultando em um cérebro mais conectado, com baixa formação de hubs e a tendência à aleatorização ao longo do tempo. Estes aspectos apontam para as redes com menos eficiência na transferência de informação para o grupo com TDM. Apesar da tendência à aleatorização e da baixa eficiência, os indivíduos com TDM apresentaram maior interação entre as

regiões do TE→FT e do OCC→FT do que CS. Todos estes resultados podem refletir os problemas no processamento cognitivo e emocional, com ruminação de pensamentos, alteração de humor, de baixa autoestima, e sensação de vazio, que são normalmente observados no TDM.

### **AGRADECIMENTOS**

Nós agradecemos a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pelo suporte financeiro (Número 307/2020 – Cota 2020; BOL0202/2020) e ao Laboratório de BioSistemas (LaBios) da Universidade Federal da Bahia, pela ajuda e desenvolvimento dos softwares para a construção das RFCs.

---

## 7.2 EACS INDUZIDOS FARMACOLOGICAMENTE

---

### 7.2.1 ARTIGO 4

#### Redes Funcionais Cerebrais Otimizadas e Eficientes no Uso de N, N Dimetiltryptamina (DMT) Inalado

Thaise Grazielle L. de O. Toutain<sup>1,2</sup> · Caroline L. Alves<sup>3,4</sup> · Naíma Loureiro<sup>1,2</sup> · José Garcia Vivas Miranda<sup>2</sup> · Raphael Silva do Rosário<sup>2</sup> · Joel A. Moura Porto<sup>3</sup> · Eduardo Pondé de Sena<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. <sup>2</sup> Laboratório de Biosistemas, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>3</sup> Universidade de São Paulo (USP), Instituto de Matemática e Ciências da Computação (IMCC), São Paulo, Brasil. <sup>4</sup> BioMEMS lab, Aschaffenburg University of Applied Sciences, Aschaffenburg, Alemanha. <sup>5</sup> Departamento de Biorregulação, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela, Salvador—BA—CEP: 40110-100, Brasil.

#### RESUMO

A *N, N*-dimetiltryptamina (DMT) foi caracterizado como um neurotransmissor, conhecido por induzir efeitos psicodélicos e provocar estados alterados de consciência (EAC). O DMT é o princípio ativo encontrado na ayahuasca, uma bebida usada em cerimônias religiosas por indígenas da região Amazônica. Neste estudo, a atividade elétrica cerebral de 35 pessoas saudáveis, foi avaliada durante o uso do DMT inalado, coletadas com eletroencefalografia. Nosso primeiro objetivo foi avaliar as alterações que o uso do DMT causa nas redes funcionais cerebrais (RFCs) dinâmicas, aplicando os grafos variantes no tempo (GVT) combinado com a sincronização por motifs (SM). O segundo objetivo foi compreender como a taxa amostral pode influenciar nas RFCs e interferir nos resultados estatísticos. Nossos resultados indicaram que o uso da DMT diminuiu a conectividade global, aumentou o caminho mínimo médio e o tempo de sincronização completa global. Além disso, aumentou a probabilidade de formação de hubs no tempo nas regiões frontal (FT), centro-parietal (CP) e nos lobos temporais direito (TD) e esquerdo (TE). O uso do DMT aumentou as sincronizações inter-hemisféricas no CP e TD, e a interação direcionada entre as regiões do FT→CP e CP→Occipital.

Houve maior flutuação no tempo para a quantidade de arestas e do coeficiente de aglomeração, durante o DMT. As diferentes resoluções da taxa amostral também revelaram diferenças para alguns índices das RFCs avaliados. As alterações observadas sugerem que, as sincronizações inibidas pelo uso do DMT, não ocorrem de forma aleatória, mas aumentam a eficiência e otimização das RFCs no tempo, reorganizando as redes cerebrais e otimizando o gasto energético cerebral. Estas modificações nos padrões nas RFCs, encontrados durante o uso do DMT, refletem as alterações causadas na atividade cerebral, que estão associadas ao uso de psicodélicos que geram os EACs.

*Palavras-chave:* DMT • Redes funcionais cerebrais • Psicodélicos • Grafos variantes no tempo • Conectividade dinâmica

## **ABSTRACT**

*N, N-dimethyltryptamine* (DMT) has been characterized as a neurotransmitter known to induce psychedelic effects and cause altered states of consciousness (ASC). DMT is the active ingredient found in ayahuasca, a tea used in religious ceremonies by indigenous in the Amazonia region. In this study, the EEG brain activity of 35 healthy people was evaluated during the inhaled DMT. Our first goal was to evaluate the changes that DMT causes in the dynamic brain functional networks (BFNs), applying time-varying graphs, combined with motif synchronization. The second goal was understanding how the sample rate can influence the BFNs. Our results indicated that DMT decreased the global connectivity, increased the path length and the full synchronization time, and increased the probability of hub formation in the frontal (FT), central-parietal (CP) and right (RT) and left (LT) temporal regions. In addition, DMT increased interhemispheric synchronization in the CP and RT, and the interaction between FT→CP and CP→Occipital. There was an increase of the edge number fluctuation and of clustering coefficient in time during DMT. The sample rate resolution also revealed differences for some indices of the BFNs evaluated. The changes observed suggest that the synchronizations were inhibited by DMT use, and this did not occur randomly, but instead, increases the efficiency and optimization of the BFNs in time, by reorganizing networks and optimizing brain energy consumption. These modifications in the BFNs patterns found during DMT use, reflect changes caused in brain activity that are associated with psychedelic-induced ASC.

*Keywords:* DMT • Brain functional network • Psychedelics • Time-varying graphs • Dynamic connectivity

## INTRODUÇÃO

*N, N-dimetiltriptamine* (DMT) é um alcaloide indólico encontrado em uma variedade de plantas, além de ser um composto endógeno presente em animais e em humanos.<sup>290,291</sup> O DMT foi caracterizado como um neurotransmissor, conhecido por induzir efeitos psicodélicos ou ‘alterar o estado de consciência’; atuar no sistema nervoso central (SNC) em regiões envolvidas na percepção sensorial,<sup>112</sup> provocar alucinações e ser capaz de alterar a percepção, a cognição e o humor.<sup>292</sup> Além disso, o DMT altera o campo visual, as experiências corporais e emocionais / metacognitivas,<sup>293</sup> pode produzir experiência similar à de quase morte (EQMs),<sup>294</sup> e experiências místicas como sensação de unidade e transcendência do tempo e espaço.<sup>21</sup> Atualmente, muitas pesquisas com DMT e ayahuasca têm focado nos seus benefícios terapêuticos.<sup>120,295,296</sup>

A DMT é o princípio ativo encontrado na ayahuasca, uma bebida usada por indígenas da região amazônica e por tradições urbanas de cunho cerimonial/religioso, como a Barquinha, o Santo Daime e a União do Vegetal.<sup>105</sup> A ayahuasca é preparada através da decocção de duas plantas, a *Banisteriopsis caapi* (um cipó) e as folhas de *Psychotria viridis*, que contém DMT.<sup>120</sup> A presença de enzimas monoamina oxidase (MAO) no intestino, inativa o DMT quando ingerido por via oral, mas a presença de alcaloides  $\beta$ -carbolínicos (por exemplo, a harmina e a harmalina) das folhas *B. caapi*, inibem a degradação da DMT pela MAO, reversivelmente.<sup>117</sup>

A síntese da DMT por via endógena acontece através do triptofano. A partir da descarboxilação do triptofano em triptamina, que é transmetilada pela ação da enzima indoletilamina-N-metiltransferase (INMT), gera a N-metiltriptamina (NMT) e DMT.<sup>101</sup> Seus efeitos psicodélicos são mediados pelo receptor da serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, pelo qual tem alta afinidade.<sup>31,101</sup> Através de experimentos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais, Fontanilla e colaboradores<sup>114</sup> demonstraram que a DMT tem afinidades com outros receptores além daqueles da família 5-HT. Por exemplo, a DMT interage também com o receptor sigma-1; além disso, Carbonaro e Gatch<sup>101</sup> viram afinidades com receptores associados a aminas, conhecida como receptores associados a traço de amina (RATAs) (ou TAARs, do inglês, *Trace Amine-Associated Receptors*).

Alguns estudos recentes têm demonstrado alterações cerebrais decorrentes do uso da DMT fumado, inalado ou injetado por via intravenosa, tanto através de avaliação com eletroencefalografia (EEG), magnetoencefalografia (MEG), quanto por imagem por ressonância magnética (MRI) funcional (fMRI).<sup>21,22,118,119,293</sup> Através do uso inalado e por via intravenosa, a DMT alterou as potências das frequências cerebrais, tal como relatado por Pallavicini et al.<sup>21</sup> e Timmermann et al.,<sup>293</sup> que encontraram diminuição de alfa e aumento de delta. Entretanto, Timmermann e colaboradores<sup>293</sup>

também observaram diminuição da frequência beta e aumento de teta, enquanto Pallavicini e colaboradores<sup>21</sup> relataram aumento de gama e delta. A relação da diminuição de alfa e beta com aumento de delta e teta, foram correlacionados com o pico das experiências subjetivas provocadas pelo DMT.<sup>293</sup> As oscilações da frequência teta tanto na região frontal quanto nos temporais, foram inversamente correlacionados às experiências subjetivas místicas.<sup>22</sup> No estudo conduzido por Alamia e colaboradores,<sup>118</sup> além de encontrarem a redução da frequência alfa, foi também observado um padrão espaço-temporal de ativação cortical, semelhantes aos padrões encontrados em sujeitos com olhos abertos, ou seja, quando há estimulação visual. Este resultado é interessante, uma vez que os participantes do estudo que receberam a DMT, estavam de olhos fechados.<sup>118</sup> Em outro estudo usando MRI, conduzido por Bouso e colaboradores,<sup>119</sup> revelou que usuários de ayahuasca (no qual a DMT é seu princípio ativo) apresentaram afinamento cortical no córtex cingulado posterior, e sugeriram que o uso regular de drogas psicodélicas, pode alterar estruturalmente regiões cerebrais envolvidas por exemplo, na atenção e foco interior.<sup>119</sup>

Alguns estudos abordaram o efeito cerebral do uso da DMT utilizando redes e a conectividade funcional. Dentre eles, Alves e colaboradores<sup>298</sup> usando machine learning, encontraram que as correlações entre os córtices temporal (TP8) e central (C3), e entre o giro pré-central (FC5) e o córtex occipital lateral (T8), são as que melhor diferenciam os estados em que houve uso do DMT, daqueles que não tiveram uso da substância. Piervincenzi e colegas<sup>299</sup> avaliaram pacientes com esclerose múltipla remittente-recorrente, durante o tratamento com a DMT fumarato por 6 e 12 meses. Não foi encontrado alterações na conectividade funcional, para dados de MRI, contudo, notaram perda leve de volume cerebral. Houve também modificações funcionais na rede de modo padrão (RMP) durante o uso da ayahuasca, com diminuição da atividade na maior parte da RMP;<sup>300</sup> aumento da conectividade em redes de saliência (RS) no córtex cingulado anterior (CCA), diminuição no córtex cingulado posterior (CCP) na RMP, e aumento da conectividade entre essas redes (RS e RMP), um dia após a sessão com ayahuasca.<sup>301</sup> Dentre os principais resultados encontrados por Sampedro e colaboradores,<sup>302</sup> a redução da conectividade e da correlação negativa entre o CCP e CCA, foi observado no pós uso da ayahuasca, além de alteração na conectividade em áreas visuais (no lobo occipital), de negativa para positiva.<sup>302</sup>

As abordagens anteriores não levaram em consideração a avaliação cerebral dinâmica, e esta tem se mostrado promissora,<sup>153,222,227</sup> sendo capaz de revelar macro e micro-padrões cerebrais não detectáveis em abordagens convencionais. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que avaliou as RFCs dinâmicas, a partir da série temporal do EEG de pessoas saudáveis durante o uso da DMT inalado. Nosso principal objetivo foi avaliar dinamicamente, as alterações na conectividade cerebral

induzidas pelo uso da DMT, comparado ao baseline (sem DMT), aplicando os grafos variantes no tempo (GVT) combinado com o método de sincronização por motifs (SM).<sup>184</sup> Nosso segundo objetivo, foi compreender como a taxa amostral pode influenciar nas RFCs e interferir nos resultados estatísticos.

## **MÉTODOS**

### **Participantes**

O conjunto de dados usado neste estudo são provenientes do estudo original de Pallavicini et al.,<sup>21</sup> disponíveis publicamente no Zenodo através do DOI:10.5281/zenodo.3992359.<sup>236</sup> Trinta e cinco voluntários saudáveis participaram deste estudo, com idade entre 21 e 65 anos (média, desvio padrão (DP),  $33,1 \pm 6$  anos), dentre os quais 7 eram mulheres e 28 homens. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e passaram por consulta médica com a equipe do estudo, composto por um psicólogo clínico e psiquiatra. O estudo original foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Geral Jose Maria Ramos Mejia (Buenos Aires, Argentina). A pesquisa foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinki.

Os critérios de inclusão foram: estar dispostos a usar a DMT na presença dos membros da equipe de pesquisa; ter pelo menos duas experiências anteriores com ayahuasca ou DMT, e não ter consumido por pelo menos 24 horas antes do estudo qualquer droga psicoativa, como álcool, cafeína e tabaco. Foram excluídos do estudo as mulheres grávidas e os sujeitos que preencheram os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) para esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos, abuso ou dependência de substâncias, histórico de doenças neurológicas, dentre outros. Também, aqueles que relataram experiências com sequelas psicológicas negativas, ou tiveram reações que colocaram a si ou outros em risco, foram excluídos do experimento. Para mais informações, acessar o estudo original em Pallavicini et al.<sup>21</sup>

### **Coleta de EEG e Administração de DMT**

O conjunto de dados disponível incluiu dados de EEG de olhos abertos (OA), olhos fechados (OF) e de consumo de DMT (DMT). O registro da atividade cerebral de OA e OF, foi realizada com a duração de 5 minutos cada. O registro de EEG durante o consumo da DMT durou em torno de  $6 \pm 1,4$  min, e os participantes foram instruídos a permanecerem com os olhos fechados, relaxar e manter uma posição sentada e ereta para evitar artefatos no EEG.<sup>21</sup>

A atividade cerebral foi registrada com EEG de 24 canais, com eletrodos Ag/AgCl (mBrainTrain LLC, Belgrado, Sérvia; <http://www.mbraintrain.com/>), dispostos seguindo o sistema internacional

10–20 (Fp1, Fp2, Fz, F7, F8, FC1, FC2, Cz, C3, C4, T7, T8, CPz, CP1, CP2, CP5, CP6, Pz, P3, P4, O1, O2, M1 e M2). O eletrodo de referência foi posicionado entre FCz e AFz, a taxa amostral usada foi de 500 Hz, e um filtro passa-banda de 0–250 Hz foi usado na coleta.

Os participantes ficaram livres para criar seu ambiente preferido para o consumo da DMT, de acordo com seu uso habitual, incluindo a escolha de música, aromas e iluminação. Cada participante consumiu um tubo de 40 mg de DMT de base livre, por inalação gradativa, através das fumaças e vapores resultantes da combustão, recristalizado sobre folhas de plantas não psicoativas como a *Salvia apiana* e o *Jasminum officinale*. A DMT usada foi extraída da raiz da *Mimosa hostilis*, e a presença da DMT em cada tubo foi verificada por cromatografia líquida de alta eficiência, acoplada a espectrometria de massa para perfilagem e análise qualitativa.<sup>21</sup>

### **Processamento dos Dados**

Nós optamos por comparar apenas os conjuntos de dados de EEG com OF (usado como o baseline), e durante o uso da DMT, uma vez que estas duas condições estão mais próximas por terem sido registradas de OF.

Nós realizamos o processamento dos dados (DMT e OF) usando duas taxas amostrais: a original de 500 Hz, e com 256 Hz após diminuição da taxa amostral. Usamos o EEGLAB® (Arnaud Delorme and Scott Makeig, San Diego, California, USA) ferramenta do MATLAB® (Cleve Moler, New Mexico, USA) para processamento dos dados. O mesmo tratamento aplicado para os dados de 500 Hz foi repetido para o de 256 Hz. Os eletrodos M1 e M2 foram removidos, em seguida os dados foram re-referenciados para Cz, o qual foi removido ao final, restando 21 eletrodos. Os dados foram filtrados com filtro passa-banda entre 0,5 e 48Hz, então o traçado do EEG foi separado em épocas de 1,05 segundos. As épocas contendo artefatos, ou seja, com movimentação ocular ou contração muscular com limiar entre +/-150  $\mu$ V, foram eliminados automaticamente. Ao final, foi realizada uma inspeção visual e os dados que ficaram com o mínimo de 122 épocas (2 min e 07 s) permaneceram no estudo.

### **Construção das Redes Cerebrais Dinâmicas**

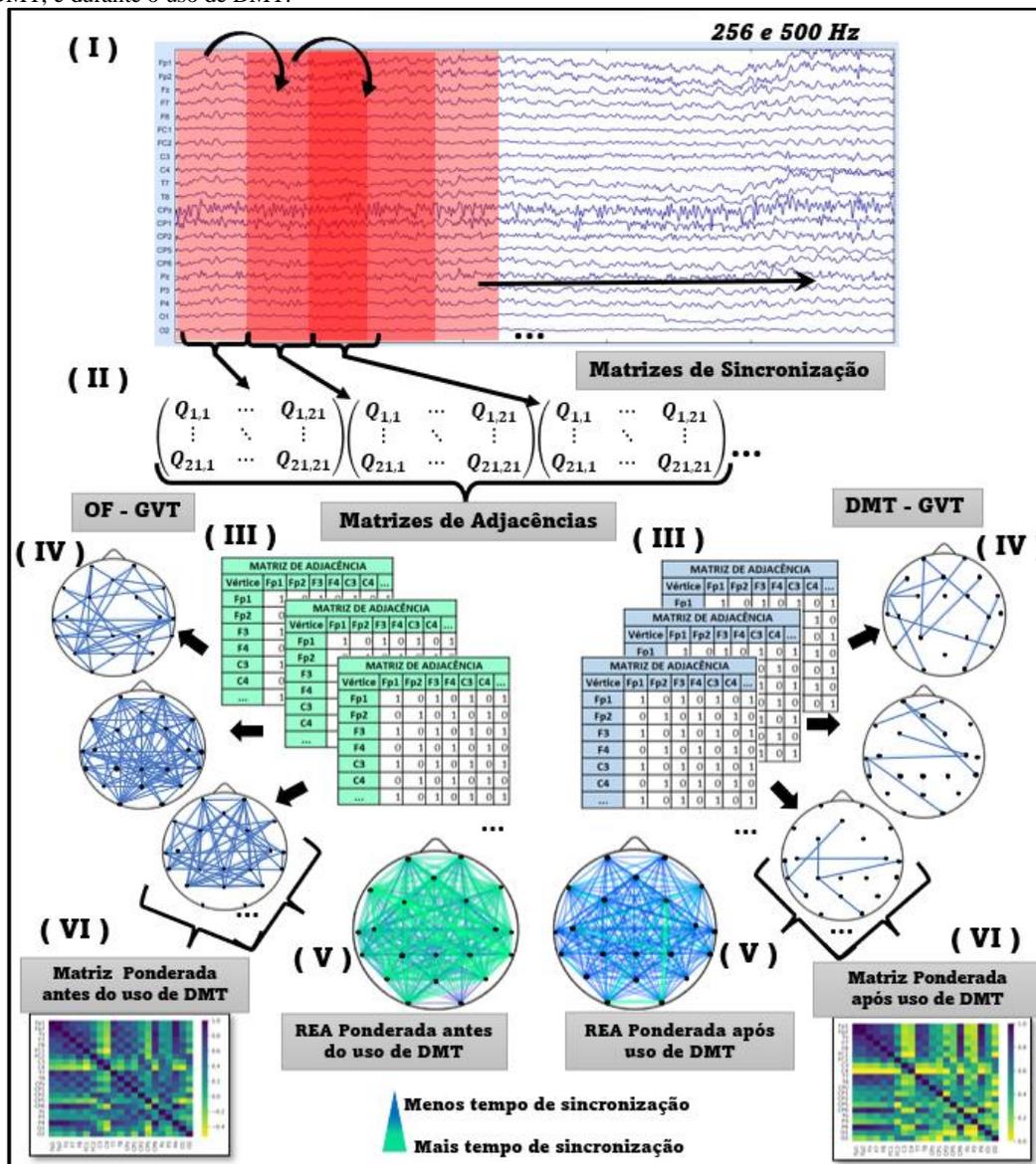
As RFCs foram construídas usando SM<sup>184</sup> e TVG. A SM é um método que avalia os padrões de flutuação de uma série temporal a partir da combinação de seis tipos de motifs de classe 3.<sup>184</sup> Para avaliação dos nossos dados, os motifs foram aplicados sobre o traçado do EEG considerando o efeito da sincronicidade das suas flutuações com todas as frequências (delta, teta, alfa, beta e gama), e os micro-padrões do sinal. Os eletrodos foram comparados par a par dentro de uma janela de tempo de

20 pontos para 256 Hz, ou 40 pontos, para 500 Hz. Nós usamos um threshold que corresponde a 99% de chance de que as sincronizações entre os pares de eletrodos, dentro de cada janela, não sejam aleatórias,<sup>227</sup> garantindo que apenas as altas similaridades entre os traçados, possam ser consideradas para a formação de uma aresta entre aquele par de eletrodos, dentro daquela janela. Para cada janela de tempo no traçado do EEG, uma matriz de sincronização e uma de adjacência foi gerada, e em seguida, um grafo foi construído representando todas as sincronizações que ocorreram dentro de cada janela. Um grafo é um conjunto de nós e arestas. Nós consideramos os nós, as regiões cerebrais onde estavam posicionados os eletrodos, e as arestas, as sincronizações (ou conexões) entre os pares de eletrodos (nós).

A janela foi deslizada ao longo de todo o traçado do EEG (Figura 31). Ao final, todos os grafos foram sobrepostos formando a rede estática agregada (REA) ponderada, contendo toda informação do tempo de sincronização entre cada par de eletrodo, em cada condição, para cada participante. Os parâmetros usados para construção das RFCs neste estudo, foram definidos a partir das características do conjunto de dados (256 Hz ou 500 Hz), e são similares aos aplicados em nosso estudo anterior.<sup>227</sup> Para os dados de 256 Hz: janela de 20 pontos, threshold 0,8,  $\tau_{\min}$  1,  $\tau_{\max}$  5, TVG step 1, motif lag 1 e tempo final 30.720 pontos (2 min). Para os dados de 500Hz: janela de 40 pontos, threshold 0.8,  $\tau_{\min}$  2,  $\tau_{\max}$  10, motif lag 1 e tempo final 60.000 pontos (2 min).

O Tau ( $\tau$ ) é um parâmetro que registra as sincronizações que acontecem com um certo tempo de atraso. Em nosso estudo, o  $\tau_{\max}$  de 5, para 256 Hz ou 10, para 500 Hz, indica que as sincronizações que ocorreram em 5 (ou 10) segundos em um momento adiante ao longo do tempo no EEG, foram considerados na avaliação. Tendo admitido um  $\tau_{\min}$  de 1 (256 Hz), ou 2 (500 Hz) na construção das RFCs, garantimos a interferência quase nula da condução de volume nas sincronizações.

**Figura 31:** Representação da construção das redes funcionais cerebrais para N, N-Dimetiltriptamina (DMT), com 256 Hz e 500 Hz. Em I, o traçado do EEG com uma janela que é deslizada ao longo do tempo. Em II, estão representadas as matrizes de sincronização e em III, as matrizes de adjacências. Os grafos variantes no tempo (GVT) gerados a partir das matrizes está representado em IV. Em V, todos os GVT sobrepostos gerando a rede estática agregada ponderada (REA) e, em VI, a matriz ponderada. A ilustração foi baseada em um dos voluntários durante os olhos fechados (OF), sem uso de DMT, e durante o uso de DMT.



Fonte: Dados da pesquisa.

### Índices Avaliados Extraídos das Redes Funcionais Cerebrais

O grau ponderado ( $K_p$ ) é um índice que estima o tempo em que dois ou mais eletrodos (nós), estiveram sincronizados ao longo do tempo. Quanto mais tempo sincronizados, mais espessa será a aresta entre os eletrodos. Este índice revela a importância das sincronizações entre os eletrodos, ou entre as regiões cerebrais ao longo do tempo, para determinada tarefa.<sup>153,222</sup> O *E-I index* foi usado em Toutain et al.,<sup>222</sup> para avaliar a simetria das sincronizações cerebrais. Este índice avalia as conexões

dentro e fora dos hemisférios cerebrais (ou das regiões em relação aos hemisférios). Seus valores variam entre -1 e 1; quando negativos, as sincronizações são mais intra-hemisféricas (ou homofílicas), quando positivos, as sincronizações são mais inter-hemisféricas (ou heterofílicas). O índice da *probabilidade de formação de hubs* (PFH) no tempo foi usado para avaliar a probabilidade que um nó (ou uma região cerebral) tem, de formar hubs ao longo do tempo.<sup>184</sup> Nós também usamos o *coeficiente de aglomeração* (CC) para avaliar a estabilidade das sincronizações ao longo do tempo, tanto da aglomeração, estimando a flutuação topológica das RFCs, quanto a flutuação da quantidade de aresta ao longo do tempo. Para isto, calculamos o coeficiente de variação da aglomeração ( $CV_{AG}$ ) e da quantidade de arestas ( $CV_A$ ) a partir do CC, como realizado em nossos estudos anteriores. Quanto menor o coeficiente de variação, maior a estabilidade.<sup>153,227</sup>

O *path length* (PL) foi calculado de acordo com Zhang et al.<sup>29</sup> e Shim et al.<sup>231</sup> Contudo, o PL em nosso estudo foi obtido a partir da média do PL no tempo. Segundo os autores, valores de PL mais baixos indicam uma rede menos randomizada e mais integrada, o que significa um processamento mais rápido de informação. O *tempo de sincronização completa* (TSC) é um índice que avalia o tempo em que todas as possíveis sincronizações ocorreram na RFC, e nós calculamos de acordo com Santana et al.<sup>355</sup> Quanto maior são os valores desse índice, mais lentamente novas arestas tendem a aparecer na rede. O índice de *interação entre as regiões cerebrais* (IRC), foi proposto em nosso estudo anterior (Toutain et al., 2023, submetido e sob revisão (Artigo 2)) e caracteriza a relação direcionada entre as regiões cerebrais. Este índice expressa a porcentagem de interação entre as regiões, considerando todas as interações e conseqüentemente, a importância entre elas em uma dada tarefa, ao longo do tempo. Os índices Kp, PFH e TSC foram normalizados, através da divisão dos seus valores por 30.720 (para 256 Hz) e 60.000 (500 Hz). Para mais informações acerca dos índices utilizados, eles foram descritos no material suplementar em de O Toutain et al.<sup>227</sup>

### **Análises Estatísticas**

A normalidade dos dados foi medida através do teste de Shapiro-Wilk. Quando assumida, utilizamos o Teste T de Student de amostra pareadas, e quando rejeitada, o teste não-paramétrico de Wilcoxon pareado foi aplicado. Para as múltiplas comparações entre Condição (DMT vs. OF) e Regiões (FT vs. CP vs. TD vs. TE vs. OCC), a ANOVA de medidas repetidas (*General Linear Model*) foi usada, com correção do épsilon de Greenhouse-Geisser. Nós avaliamos os dados a nível global, através da média geral dos índices, e a nível local, através da média por hemisférios e por regiões. Os índices TSC e PL foram avaliados apenas globalmente. Para avaliação estatística, os eletrodos foram agrupados com a seguinte disposição: *média global* (todos os eletrodos). *Hemisférios: direito* (D)—FP2, F8, FC2, C4, P4, CP2, CP6, T8 e O2; *esquerdo* (E)—FP1, F7, FC1, C3, P3, CP1, CP5, T7 e O1. *Regiões:*

*frontal* (FT)—FP2, F8, FP1, F7, FC1, FC2 e FZ; *centro-parietal* (CP)—C4, P4, C3, P3, PZ, CP1, CP2, CP5, CP6 e CPZ; *Temporal: direito* (TD)—T8 e *esquerdo* (TE)—T7 e *Occipital: (OCC)*—O2 e O1. Para o índice IRC, as interações foram: FT→FT, FT→CP, FT→TD, FT→TE, FT→OCC, CP→FT, CP→CP, CP→TD, CP→TE, CP→OCC, TD→FT, TD→CP, TD→TD, TD→TE, TD→OCC, TE→FT, TE→CP, TE→TD, TE→TE, TE→OCC, OCC→FT, OCC→CP, OCC→TD, OCC→TE e OCC→OCC.

Os p valores que passaram no teste de Bonferroni com 5% de significância, para múltiplas comparações, foram apresentados da seguinte forma: as comparações dos índices por Hemisférios (direito vs. esquerdo) vs. Condições (DMT vs. OF), o p valor de 0,05 foi dividido por 2 = p 0,025, então, os p valores  $\leq 0,025$  foram apresentados. Quando comparamos Regiões vs. Condições, o p valor de 0,05 foi dividido por 5 e os p valores  $\leq 0,01$  foram considerados. Para o índice IRC,  $p = 0,05 / 25 = p \leq 0,002$ , foram apresentados.

## RESULTADOS

Para caracterizar as RFCs dinâmicas dos participantes que usaram DMT inalado, os dados foram processados e as redes cerebrais foram construídas a partir de dois formatos: dados com taxa amostral original de 500 Hz, e com taxa amostral de 256 Hz. Após a limpeza, sete participantes foram eliminados restando vinte e oito pessoas, que foram incluídas para avaliação estatística. Nosso principal objetivo foi avaliar as mudanças dinâmicas na conectividade cerebral, através do uso da DMT, comparado a OF. Nosso segundo objetivo foi compreender como a taxa amostral pode influenciar as RFCs e interferir nos resultados.

### *Grau Ponderado*

Houve diminuição geral do Kp durante o uso da DMT, comparado a OF (256 Hz:  $Z = -4,600$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $Z = -4,623$ ;  $p < 0,001$ ) (Figure 32 A). Este resultado se repetiu quando avaliamos os hemisférios direito (256 Hz:  $Z = -4,600$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $Z = -4,577$ ;  $p < 0,001$ ) e esquerdo (256 Hz e 500 Hz:  $Z = -4,623$ ;  $p < 0,001$ ) (Figure 33 A), e para as Regiões vs. Condições (256 Hz:  $F(1,899, 51,262) = 13,333$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $F(1,877, 50,668) = 13,397$ ;  $p < 0,001$ ), em que todas as regiões apresentaram diferença significativa (todas com  $p < 0,001$ ) (Figure 34 A). O uso da DMT desencadeou uma diminuição sistemática das sincronizações das RFCs ao longo do tempo, comparado à condição OF, tanto para 256 Hz quanto 500 Hz.

### *E-I Index*

As sincronizações corticais entre os hemisférios cerebrais nas condições DMT e OF apresentaram diferenças significativas (256 Hz:  $Z = -2,186$ ;  $p = 0,029$ ; 500 Hz:  $Z = -2,300$ ;  $p = 0,021$ ), com características inter-hemisféricas, ou heterofílicas, em OF comparado a DMT (Figura 32 B). Não encontramos diferenças significativas nas conexões entre os hemisférios direito e esquerdo para as duas taxas amostrais (Figura 33 B). A avaliação entre Regiões vs. Condições apresentou diferença significativa (256 Hz:  $F(1,876; 50,661) = 4,066$ ;  $p = 0,025$  / 500 Hz:  $F(1,889; 51,003) = 3,600$ ;  $p = 0,001$ ). Considerando a correção de Bonferroni, apenas as regiões CP e TD apresentaram diferenças (256 Hz: CP ( $p = 0,002$ ), TD ( $p < 0,001$ ) / 500 Hz: CP ( $p = 0,010$ ), RT ( $p = 0,004$ )), com a condição OF exibindo mais sincronizações inter-hemisféricas do que DMT ao longo do tempo. Ou seja, o lobo TD exibiu mais sincronizações com o hemisfério esquerdo do que dentro do hemisfério direito, e o CP, cujos canais estão no hemisfério direito, sincronizou mais com o hemisfério esquerdo e, com os canais do CP do hemisfério esquerdo se conectando mais com o hemisfério direito, para a condição OF (Figura 34 B).

#### *Probabilidade de Formação de Hubs*

Foram observadas diferenças significativas na PFH entre DMT e OF global (256 Hz e 500 Hz:  $Z = -4,623$ ;  $p < 0,001$ ), com maior PFH ao longo do tempo, durante o uso da DMT (Figura 32 C). Este achado se repetiu para os hemisférios direito (256 Hz:  $t(27) = 5,319$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $t(27) = 5,483$ ;  $p < 0,001$ ) e esquerdo (256 Hz:  $t(27) = 8,065$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $t(27) = 8,354$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 33 C). A comparação entre Regiões vs. Condições apresentou diferenças (256 Hz:  $F(2,850; 76,952) = 12,508$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $F(2,580; 69,673) = 11,764$ ;  $p < 0,001$ ), com as regiões FT, CP, TD e TE (todas com  $p < 0,001$ ) exibindo diferenças entre DMT e OF, para 256 Hz e 500 Hz, com aumento da PFH para DMT. Apenas a região OCC não apresentou diferenças, considerando também as tuas taxas amostrais (Figura 34 C). A condição DMT provocou a um aumento da PFH no tempo, comparado a OF, e estes resultados foram iguais para as duas taxas amostrais.

#### *Path Length no Tempo*

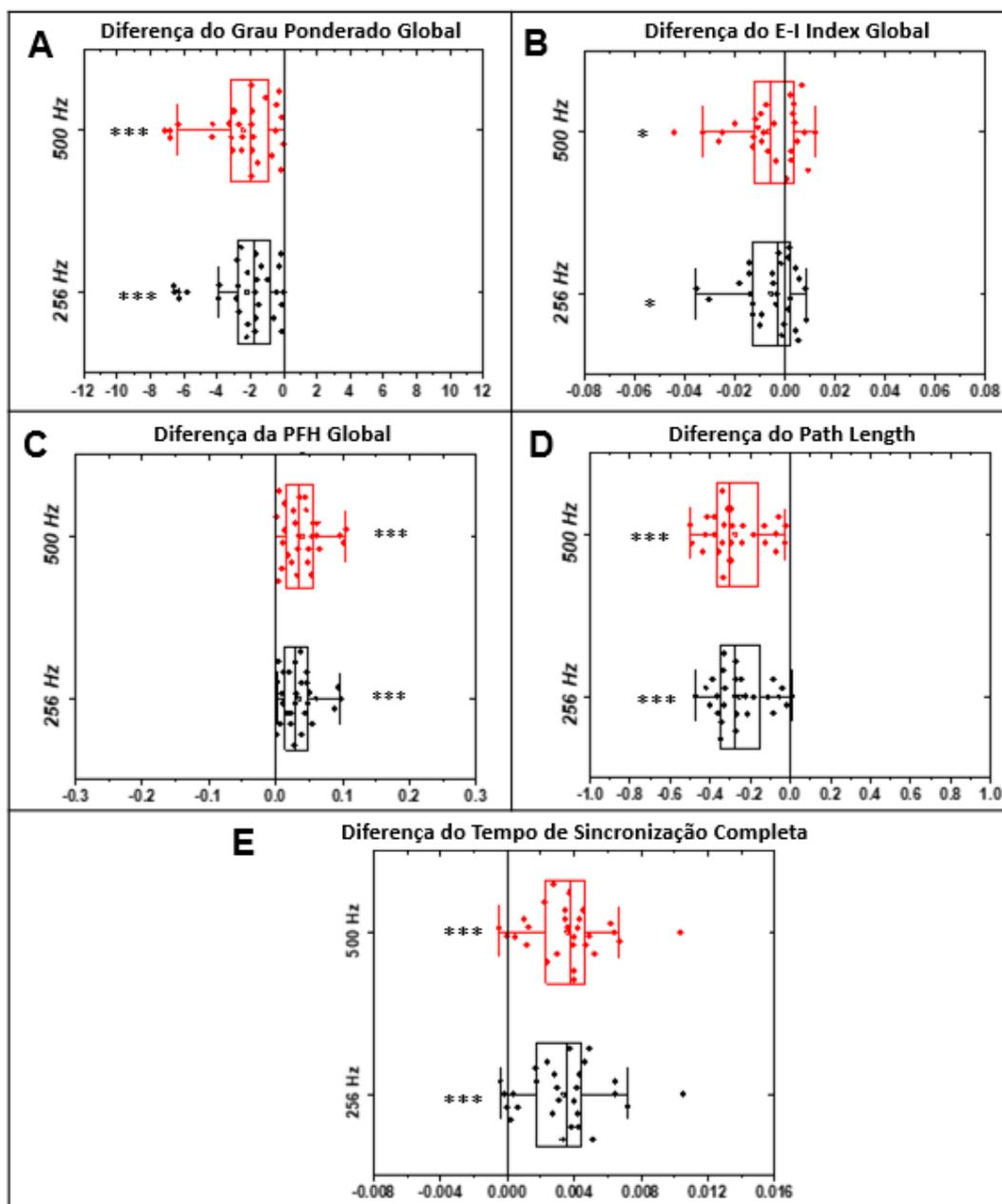
Houve diferença entre DMT e OF para o PL (256 Hz:  $t(27) = -10,046$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $t(27) = -10,549$ ;  $p < 0,001$ ), em que a condição DMT exibiu um PL menor do que OF ao longo do tempo, tanto para 256 Hz quanto para 500 Hz (Figura 32 D).

#### *Tempo de Sincronização Completa*

As condições DMT e OF apresentaram diferenças significativas, para as duas taxas amostrais igualmente: 256 Hz: ( $t(27) = 7,182$ ;  $p < 0,001$ ) e 500 Hz: ( $t(27) = 8,385$ ;  $p < 0,001$ ). Durante o DMT, há aumento do TSC em comparação com OF ao longo do tempo (Figura 32 E).

**Figura 32:** Gráficos das análises globais para *N, N* Dimetiltriptamina (DMT) e Olhos Fechados (OF), para as taxas amostrais de 256 Hz e 500 Hz. Em A, o grau ponderado global com diminuição para DMT. Em B, aumento das sincronizações inter-hemisféricas avaliados pelo E-I index global, para a condição de OF comparado a DMT. Em C, aumento da probabilidade de formação de hubs (PFH) global para DMT. Em D, estão os resultados para a condição DMT que apresentou diminuição do path length. O resultado para o tempo de sincronização completa é visto em E, onde a condição DMT apresentou aumento comparado a OF. Todos os gráficos foram realizados através dos valores médios de cada índice diminuindo a condição DMT da condição OF, pareadamente. \* < 0,05 / \*\*\* < 0,001

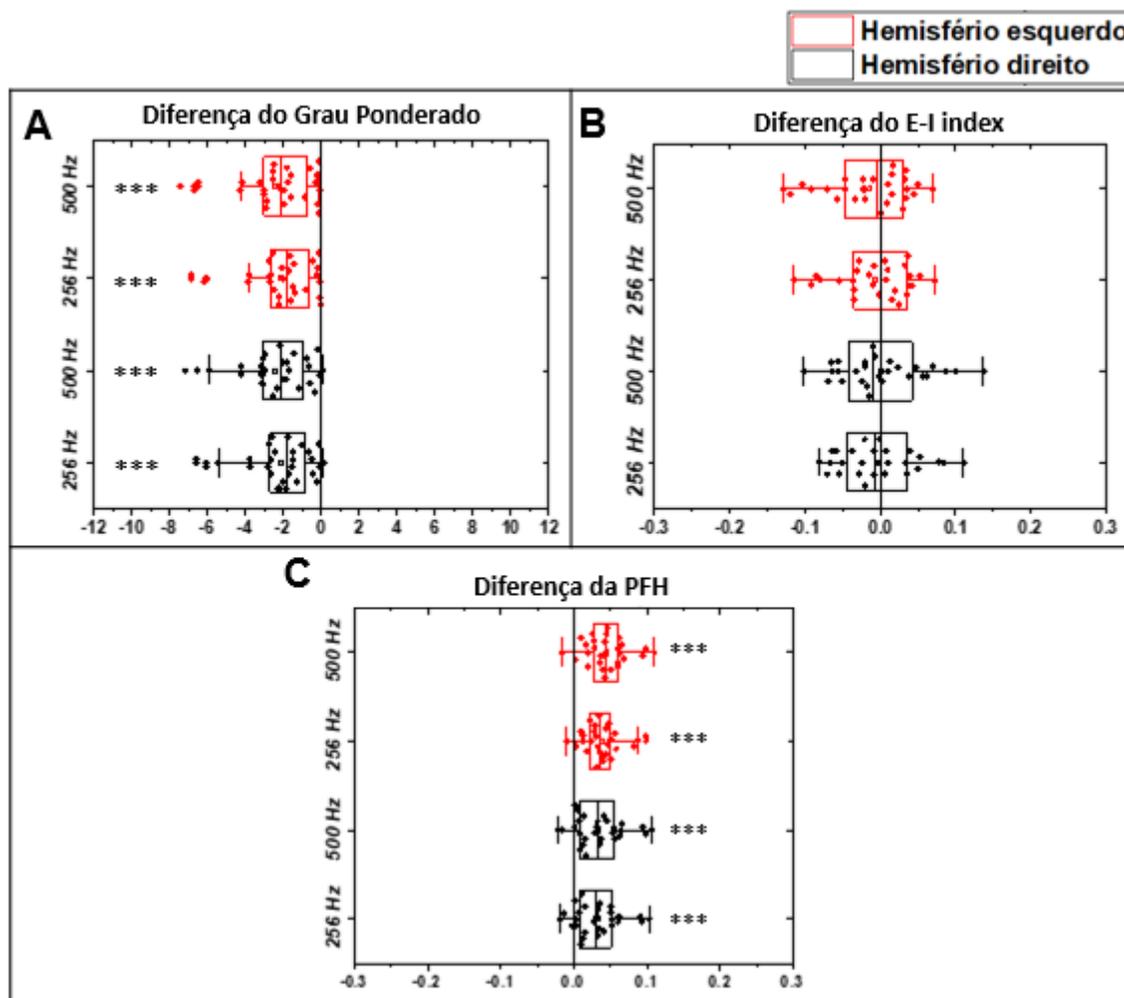
### Análises Globais – DMT menos OF



Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 33:** Gráficos das análises locais, por hemisférios cerebrais, para *N, N* Dimetilriptamina (DMT) e Olhos Fechados (OF), para as taxas amostrais de 256 Hz e 500 Hz. Em A, pode ser visto o grau ponderado por hemisférios, em que DMT exibiu diminuição da sincronização no tempo. Em B, estão dispostos os resultados das sincronizações entre os hemisférios, avaliados pelo E-I index para DMT menos OF, mas sem diferenças significativas. Em C, aumento da probabilidade de formação de hubs (PFH) nos dois hemisférios para DMT. Todos os gráficos foram realizados através dos valores médios de cada índice, diminuindo a condição DMT da condição OF, pareadamente. \*\*\* < 0,001

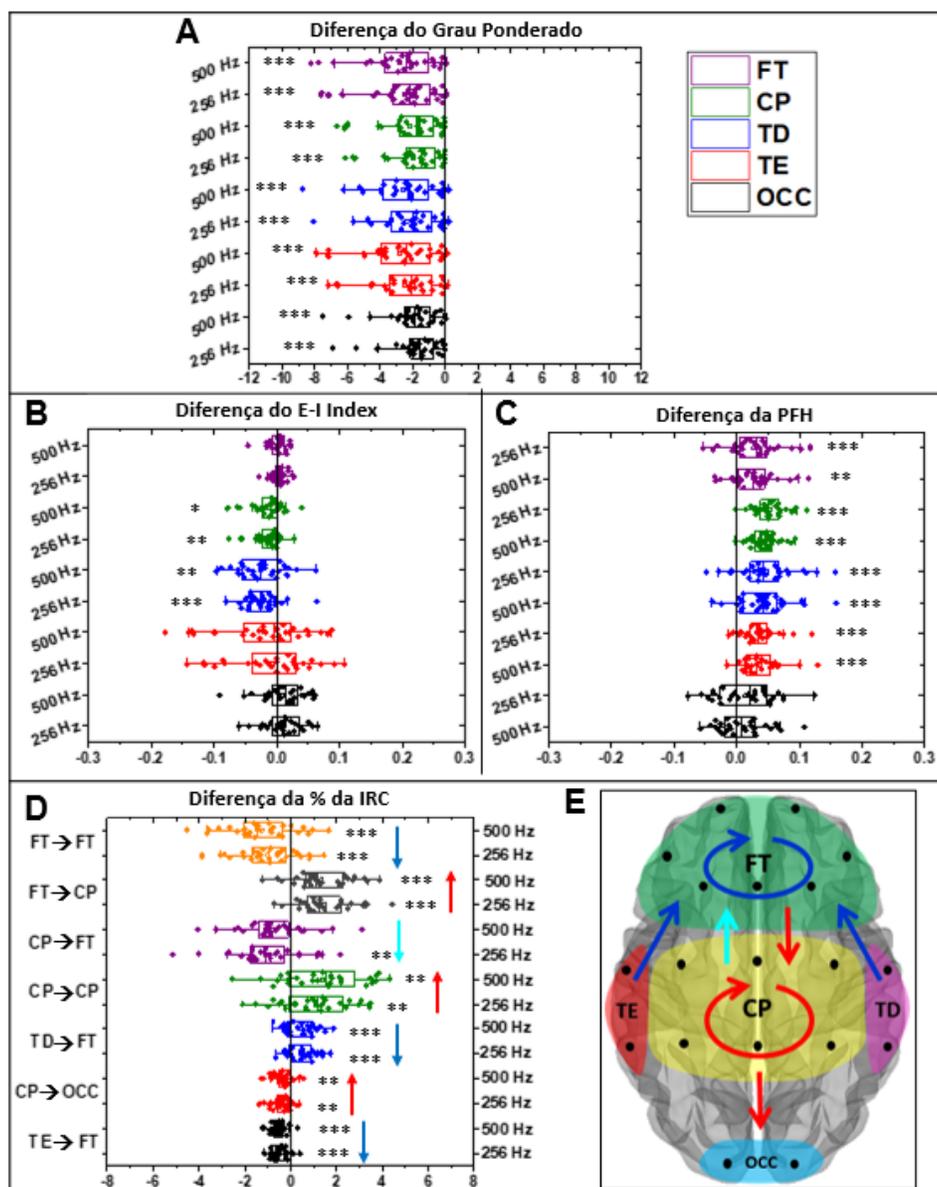
### Análises por Hemisférios Cerebrais – DMT menos OF



Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 34:** Gráficos das análises locais (por regiões cerebrais), para *N, N* Dimetiltriptamina (DMT) e Olhos Fechados (OF), para as taxas amostrais de 256 Hz e 500 Hz. Em A, o grau ponderado com diminuição para todas as regiões avaliadas, para a condição DMT. Em B, resultados das sincronizações entre os hemisférios, avaliados pelo E-I index, onde OF apresentou mais sincronizações inter-hemisféricas do que DMT, nas regiões CP e TD. Em C, aumento da probabilidade de formação de hubs (PFH) para todas as regiões, durante a DMT. Em D, resultados obtidos para avaliação da porcentagem de interação entre as regiões cerebrais (IRC), apenas para as interações com significância e que passaram na correção de Bonferroni. A interação entre o CP→FT só ocorreu para a taxa amostral de 256 Hz, mas não para 500 Hz. Em E, a representação do resultado de D, para IRC. Todos os gráficos foram construídos através dos valores médios de cada índice, para cada região, diminuindo as condições DMT de OF, pareadamente. A imagem do cérebro utilizada foi adaptada através da ferramenta *Braph* de Mijalkov et al.<sup>246</sup> \* < 0,05 / \*\* < 0,01 / \*\*\* < 0,001

### Análises por Regiões Cerebrais – DMT menos OF



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: As setas azuis para baixo no gráfico D, indicam diminuição da interação naquele par de regiões, para DMT. A seta azul claro em D e em E indicam a diminuição da interação encontrada entre o CP→FT, apenas

para 256 Hz. Setas vermelhas: aumento da interação. Frontal (FT), centro-parietal (CP), temporal direito (TD), temporal esquerdo (TE) e occipital (OCC). \* < 0,05 / \*\* < 0,01 / \*\*\* < 0,001

### *Interação entre as Regiões Cerebrais*

A porcentagem de interação entre as regiões cerebrais ao longo do tempo apresentou diferenças entre as condições (256 Hz:  $F(4,049; 109,330) = 16,820$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $F(3,826; 103,312) = 15,877$ ;  $p < 0,001$ ). As interações entre as regiões exibiram aumento ou diminuição durante o uso do DMT comparado a OF. Houve diminuição para DMT da interação em 256 Hz e 500 Hz no FT→FT ( $p < 0,001$ ), TD→FT ( $p < 0,001$ ) e TE→FT ( $p < 0,001$ ) e apenas para 256 Hz, entre as regiões CP→FT ( $p < 0,001$ ). A comparação entre CP→FT para 500 Hz, obteve um p valor de 0,009, mas não foi considerado por não passar na correção de Bonferroni, e neste caso, deveria ter um p valor igual ou abaixo de 0,002. Considerando os resultados obtidos para as duas taxas (256 e 500 Hz), houve aumento da interação durante o DMT em FT→CP ( $p < 0,001$ ), CP→CP ( $p = 0,001$ ) e CP→OCC ( $p = 0,001$ ) (Figura 34 D e E).

### *Avaliação da Estabilidade Cerebral no Tempo*

#### *Coefficiente de Variação da Quantidade de Aresta*

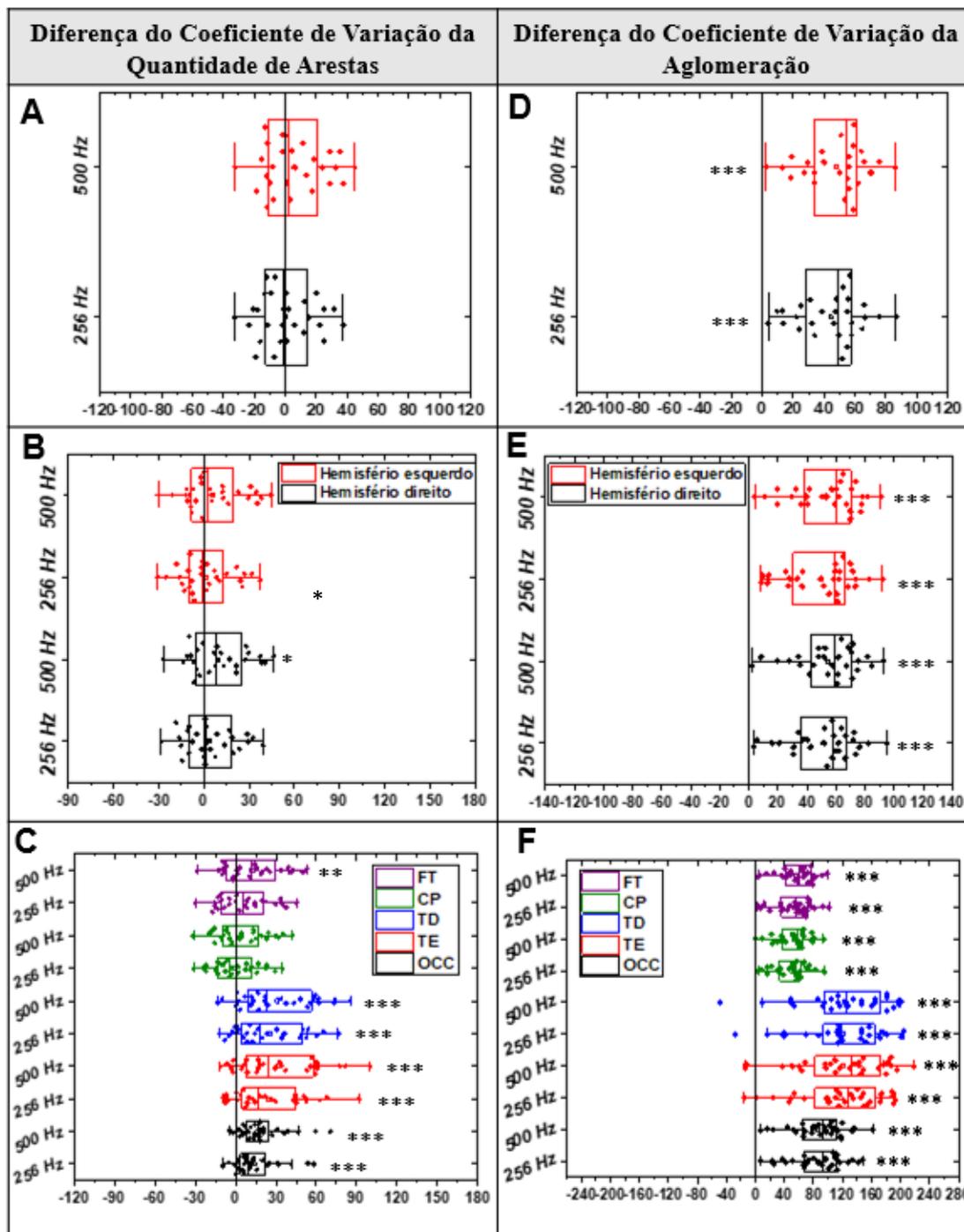
A avaliação da estabilidade de arestas a nível global, não revelou diferenças significativas. Para os hemisférios, encontramos diferença apenas no direito para 500 Hz ( $t(27) = 2,682$ ;  $p = 0,012$ ), durante o uso do DMT. As regiões cerebrais durante o uso de DMT revelaram maior instabilidade cerebral de  $CV_A$  (256 Hz:  $F(2,138, 57,717) = 41,612$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $F(1,990; 53,734) = 147,345$ ;  $p < 0,001$ ), nas regiões do TD, TE e OCC (256 Hz e 500 Hz: todos com  $p < 0,001$ ). A região FT apresentou diferença ( $p = 0,005$ ) apenas para 500 Hz (Figura 35 A, B e C).

#### *Coefficiente de Variação da Aglomeração*

A topologia ( $CV_{Ag}$ ) das RFCs na avaliação global, apresentou diferenças entre DMT e OF para todas as comparações, para as duas taxas amostrais: Global (256 Hz:  $t(27) = 11,272$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $t(27) = 12,626$ ;  $p < 0,001$ ) / hemisfério direito (256 Hz:  $t(27) = 11,983$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $t(27) = 12,985$ ;  $p < 0,001$ ) e esquerdo (256 Hz:  $t(27) = 11,472$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $t(27) = 13,373$ ;  $p < 0,001$ ) e para as regiões (256 Hz:  $F(1,633, 44,085) = 64,895$ ;  $p < 0,001$  / 500 Hz:  $F(1,835; 49,542) = 55,135$ ;  $p < 0,001$ ). Para todas as comparações, globais e locais, a condição DMT exibiu maior instabilidade temporal, com maior flutuação topológica das RFCs ao longo do tempo, comparado a OF. A comparação post hoc por regiões revelou que todas elas (FT, CP, TD, TE e OCC) apresentaram um  $p < 0,001$  (Figura 35 D, E e F).

**Figura 35:** Gráficos das análises da variação da quantidade de arestas ( $CV_A$ ), e da aglomeração ( $CV_{Ag}$ ) no tempo, globais e locais, por hemisférios e por regiões cerebrais, para *N, N* Dimetiltriptamina (DMT) e Olhos Fechados (OF), considerando as duas taxas amostrais (256 Hz e 500 Hz). Em A, B e C, os gráficos com os resultados para o  $CV_A$  global, por hemisférios e por regiões, respectivamente. Não foram encontrados diferenças para as avaliações do  $CV_A$  global e por hemisférios. Em D, E e F, os gráficos com os resultados para o  $CV_{Ag}$  global, por hemisférios e por regiões, respectivamente. \* < 0,05 / \*\* < 0,01 / \*\*\* < 0,001

### Análise da Estabilidade Cerebral - DMT menos OF



Fonte: Dados da pesquisa.

Todos os resultados obtidos neste estudo, podem ser visualizados nas tabelas 04 (256 Hz) e 05 (500 Hz), na sessão de **Material Suplementar** deste artigo.

## DISCUSSÃO

Nós avaliamos a atividade cerebral através das RFCs dinâmicas, de voluntários saudáveis que fizeram uso de DMT inalado, e comparamos à condição de OF, pareadamente. Consideramos tanto os dados com 500 Hz (da coleta original), quanto com 256 Hz, para avaliar também o impacto da taxa amostral sobre os resultados.

Trabalhos anteriores têm demonstrado que o uso do DTM pode alterar a atividade cerebral, por ex. Sampedro et al.,<sup>302</sup> de Araújo et al.,<sup>31</sup> Pallavicini et al.,<sup>21</sup> Alamia et al.,<sup>118</sup> Tagliazucchi et al.,<sup>22</sup> Timmermann et al.,<sup>293</sup> e Palhano-Fontes et al.<sup>300</sup> Utilizando uma abordagem dinâmica também encontramos alterações funcionais nos padrões de sincronização das RFCs. Nossos achados mostraram uma diminuição da conectividade (Kp) e do PL, além de um aumento no TSC e na PFH para DMT. Esses resultados, em conjunto, indicam uma reorganização na forma com que as regiões cerebrais se comunicam durante a experiência com DMT. As RFCs apesar de diminuírem a quantidade de sincronizações ao longo do tempo, têm a PFH aumentada, o que sugere que as sincronizações inibidas pelo uso do DMT, não ocorrem de forma aleatória, mas sim, na direção de possibilitar uma aprimoramento das RFCs. Este achado reflete os aspectos fisiológicos que podem estar relacionados à otimização do gasto energético cerebral. As regiões do FT, CP, TD e TE no DMT, tornaram-se concentradores de sincronizações no tempo (PFH).

A estabilidade das RFCs durante os efeitos do DMT foi alterada, com aumento da flutuação da quantidade de arestas nas regiões dos lobos FT, TD, TE e OCC e no hemisfério direito. Além disso, o DMT aumentou a proporção de sincronizações inter-hemisféricas de forma global, e mais especificamente nas regiões CP e TD.

Uma vez que a abordagem trazida neste trabalho envolve o tempo, foi importante estudarmos o efeito da resolução de amostragem temporal (256 Hz e 500 Hz) em nossos achados. Os resultados indicaram uma diferença para os índices  $CV_A$  e IRC. Ao aumentarmos a taxa amostral para 500 Hz, o índice  $CV_A$  continua aumentando, durante o uso do DMT (exibindo maior instabilidade no tempo), com isto, novas regiões apresentaram diferenças significativas: o hemisfério direito e a região do FT. Essa diferença indica que as flutuações de alta frequência, podem estar relacionadas à estas regiões. Para o índice IRC, o DMT exibiu diferenças em sete pares de interação entre as regiões cerebrais para 256 Hz e, apenas seis interações para 500 Hz, englobando as mesmas já encontradas em 256 Hz, com exceção da interação entre CP→FT. O índice da IRC calcula a porcentagem das interações entre os

pares de regiões cerebrais, considerando a porcentagem de interação entre todas as regiões e dentro das regiões. O fato de aparecerem mais arestas para 500 Hz, pode ter interferido na porcentagem da interação entre as regiões.

Em um trabalho anterior usando fMRI, Sampedro e col.<sup>302</sup> observaram um aumento da conectividade no efeito pós-agudo da ingestão de ayahuasca, no córtex parietal medial e no CCP, também entre as regiões do CCA com o sistema límbico, dentro do lobo temporal medial direito. Os autores também notaram um aumento da conectividade no lobo parietal esquerdo, e no lobo parietal medial. A região OCC apresentou um grande aglomerado nas áreas visuais no efeito pós-agudo. Outro estudo usando fMRI, encontrou aumento da atividade no córtex visual sob efeito da ayahuasca.<sup>297</sup> Apesar das diferenças metodológicas e de instrumentos de medida, nós também encontramos um aumento na fração de sincronizações inter-hemisféricas durante o uso do DMT, nas regiões corticais do CP e em TD, além de um aumento relativo entre as regiões FT→CP e entre CP→OCC. Contudo, de forma geral, o uso do DMT induziu uma diminuição da conectividade global das redes, o que sugere uma reestruturação do funcionamento, com efeito principal no aumento da sincronização entre essas regiões. Palhano-Fontes et al.,<sup>300</sup> também observaram diminuição da conectividade após ingestão da ayahuasca, dentro do CCP / Precuneus, além de diminuição da ativação da RMP.

Embora nossa abordagem metodológica tenha sido diferente daquela utilizada por Pallavicini et al.,<sup>21</sup> os dados utilizados aqui são provenientes do seu trabalho original. Em seu estudo, Pallavicini e colaboradores<sup>21</sup> encontraram diferenças entre os estados DMT e OF, para as frequências alfa e gama. Em nossas análises com RFCs, também fomos capazes de diferenciar claramente, a condição com DMT em comparação com a condição OF. Observamos alterações significativas nas propriedades dinâmicas das RFCs, como a conectividade, o path length no tempo, o índice TSC, na formação de hubs, na estabilidade das redes ( $CV_A$  e  $CV_{AG}$ ), indicando que o DMT, pode afetar a organização e a função das redes cerebrais. Nossos resultados, juntamente com os de Pallavicini et al.,<sup>21</sup> contribuem para uma compreensão mais completa dos efeitos do DMT no cérebro humano, destacando a importância de múltiplas abordagens metodológicas, para compreender completamente a complexidade desses efeitos.

Alamia e colaboradores<sup>118</sup> relataram mudanças na dinâmica cortical, no padrão espaço-temporal de ondas, durante o uso de DMT com OF, refletindo os mesmos padrões observados durante OA, e sob estimulação visual. Os autores relataram que psicodélicos alteram o equilíbrio da passagem de informações de “cima para baixo *versus* de baixo para cima”.<sup>118</sup> A pesquisa realizada por Boly et al.,<sup>71</sup> usando anestesia com propofol em pessoas saudáveis, revelou que a perda de consciência diminuiu a conectividade corticocortical retrógrada, do córtex frontal para o córtex parietal, mas a conectividade

tálamo-cortical permaneceu inalterada.<sup>71</sup> Outro resultado interessante encontrado em nosso estudo, observado durante o DMT, foi a diminuição geral da conectividade e da interação direcionada dentro da região FT (FT→ FT), e entre os lobos temporais direito e esquerdo com o FT (TE→ FT, TD→ FT), enquanto houve um aumento da interação direcionada entre as regiões FT→CP, CP→CP e CP→OCC. Este comportamento parece revelar uma demanda direcionada de informação anteroposterior entre as regiões corticais centrais, diferente dos achados por Alamia et al.<sup>118</sup> e Boly et al.,<sup>71</sup> uma vez que o FT diminuiu a interação dentro dele mesmo, enquanto aumentou com direcionamento ao CP; o CP por sua vez, aumentou a interação com ele mesmo e direcionou sua interação para o OCC. Este comportamento nos leva a inferir que não houve características cerebrais de perda de consciência durante o DMT, mas sim, uma alteração na consciência com uma maior eficiência na transferência de informação, entre as regiões do FT, CP e OCC.

Pomilio e colaboradores (1999)<sup>303</sup> detectaram compostos alucinógenos em amostras de urina de indivíduos saudáveis, após a ingestão de ayahuasca, mas não antes da ingestão. Esses autores também encontraram esses compostos, em amostras de pacientes psicóticos agudos não medicados. Dessa forma, é interessante fazermos uma comparação dos nossos achados, com os de indivíduos com esquizofrenia (EQZ), já que utilizamos os mesmos métodos e parâmetros de construção das RFCs aplicados neste estudo com DMT, para 256 Hz. Em nosso estudo anterior,<sup>227</sup> o método de SM foi aplicado em indivíduos com EQZ com sintomas positivos (do tipo paranoide, sintomas psicóticos e alucinações). Nós observamos nesse estudo anterior (com EQZ), um aumento da conectividade no CP e diminuição no TD e TE, diminuição da PFH no TD e TE, e maior variabilidade do CV<sub>A</sub> no FT, TD e TE. As alterações observadas no estudo com esquizofrenia nas conexões dinâmicas das RFCs nos lobos FT, TD, TE e CP foram fortemente implicadas no transtorno.<sup>227</sup> Considerando que o mesmo método foi utilizado e os mesmos índices foram calculados, foi possível compararmos os estudos, e notamos algumas semelhanças entre os resultados. Durante o uso de DMT, observou-se menor Kp para todas as regiões, não apenas nos temporais, como visto em EQZ. Além disso, houve maior instabilidade do CV<sub>A</sub> nas regiões do FT, TD e TE para DMT, como visto em EQZ, mas também para OCC e todo o hemisfério direito. Embora os sintomas psicóticos dessas condições tenham origens diferentes (uma patológica e outra induzida por substância), alguns índices das RFCs parecem carregar informações que se sobrepõem quanto à fisiologia para DMT e EQZ, e que podem estar associadas aos sintomas psicóticos / alucinações, que estão presentes nestas duas condições.

Estes padrões nas RFCs encontrados durante o uso do DMT, comparado a OF, parecem refletir as alterações causadas no SNC que geram os EACs, com as alucinações, os efeitos psicodélicos, mudanças na percepção sensorial, na cognição e no humor, uma vez que no estudo original,<sup>21</sup> os

participantes acessaram experiências de humor positivo, de imagens elementares, de bem-aventurança, de imagens complexas, espiritual e experiências fora do corpo. Um equivalente a 37% dos participantes acessaram uma experiência do tipo místico completa.<sup>21</sup> No estudo de Barsuglia et al.,<sup>304</sup> foi observado experiência mística completa em 75% dos participantes, após administração por vaporização de 5-Metoxi-N, N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT).

Com base nos resultados discutidos, podemos concluir que a DMT, assim como outras substâncias psicodélicas, pode induzir mudanças significativas nas RFCs. Nossos resultados mostraram que a DMT induziu alterações na conectividade funcional, e que essas mudanças, estão associadas a propriedades dinâmicas específicas, como a diminuição da conectividade temporal e do caminho mínimo médio, do aumento da flutuação das arestas e da topologia, da formação de hub, da interação entre os hemisférios, e do tempo de sincronização cerebral.

## CONCLUSÃO

A DMT é um neurotransmissor conhecido por induzir efeitos psicodélicos ou ‘alterar o estado de consciência’. O uso da DMT inalada foi capaz de modificar a atividade cerebral, gerando alterações nos padrões de flutuação dinâmica das RFCs, com diminuição sistemática da conectividade e do caminho mínimo médio, e aumento do tempo de sincronização completa e da formação de hubs, sugerindo uma otimização das RFCs no tempo. Houve também aumento das sincronizações inter-hemisféricas nas regiões corticais do CP e TD, além do aumento na IRC entre FT→CP e CP→OCC no DMT. A variação do  $CV_A$  e do  $CV_{AG}$  mostraram uma maior flutuação durante o DMT, diminuindo a estabilidade no tempo. A resolução da taxa amostral (256 Hz e 500 Hz) revelou diferenças para os índices  $CV_A$  e IRC: para 500Hz, enquanto aparecem novas regiões com diferenças significativas no  $CV_A$  comparando à 256Hz, diminuiu as regiões com aumento de interação no IRC, indicando que o aparecimento de mais sincronizações em 500 Hz, interferiu na porcentagem das interações entre as regiões. Estas modificações nos padrões nas RFCs encontradas, durante o uso do DMT comparado a OF, mostram que as sincronizações inibidas pelo uso do DMT, não ocorrem de forma aleatória, mas tornam as redes mais otimizadas, gerando modificações fisiológicas que podem estar relacionadas à otimização do gasto energético cerebral, aumentando a eficiência das redes. Estes resultados refletem as alterações causadas no SNC, que estão associadas ao uso de psicodélicos e que promovem as experiências de EACs.

## AGRADECIMENTOS

Nós agradecemos a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pelo suporte financeiro (Número 307/2020 – Cota 2020; BOL0202/2020) e ao Laboratório de BioSistemas (LaBios) da Universidade Federal da Bahia, pela ajuda e desenvolvimento dos softwares para a construção das RFCs.

## MATERIAL SUPLEMENTAR (Tabelas 04 e 05)

Artigo: *Redes Funcionais Cerebrais Otimizadas e Eficientes no Uso de N, N Dimetiltryptamina (DMT) Inalado*

**Tabela 04:** Todos os resultados para 256 Hz, para as comparações entre DMT e OF.

Índices	Comparações	p Valor (Wilcoxon, T-test, ou ANOVA)	Mediana ou média e DP	
<b>Kp</b>	<i>Global</i>	Z = -4,600; p < 0,001	DMT: 1,350 OF: 3,051	
	<i>Hemisférios</i>	D	Z = -4,600; p < 0,001	DMT: 1,354 OF: 3,123
		E	Z = -4,623; p < 0,001	DMT: 1,347 OF: 3,149
	<i>Regiões</i>	FT	p < 0,001	DMT: 1,562; DP: 0,345 OF: 4,056; DP: 2,220
		CP	p < 0,001	DMT: 1,387; DP: 0,255 OF: 3,345; DP: 1,826
		TD	p < 0,001	DMT: 1,4049; DP: 0,282 OF: 3,748; DP: 2,105
		TE	p < 0,001	DMT: 1,446; DP: 0,271 OF: 3,939; DP: 2,159
		OCC	p < 0,001	DMT: 1,319; DP: 0,283 OF: 3,132; DP: 1,742
		<i>Global</i>	Z = -2,186; p = 0,029	DMT: 0,067 OF: 0,068
	<b>E-I index</b>	<i>Hemisférios</i>	D	t(27) = -0,422; p = 0,676 DMT: 0,053; DP: 0,036 OF: 0,057; DP: 0,039
			E	t(27) = -0,773; p = 0,446 DMT: 0,079; DP: 0,034 OF: 0,086; DP: 0,038
		<i>Regiões</i>	FT	p = 0,190 DMT: 0,058; DP: 0,013 OF: 0,055; DP: 0,011
CP			p = 0,002 DMT: 0,064; DP: 0,026 OF: 0,077; DP: 0,031	
TD			p < 0,001 DMT: 0,089; DP: 0,050 OF: 0,113; DP: 0,054	
TE			p = 0,543 DMT: 0,081; DP: 0,453 OF: 0,088; DP: 0,051	
OCC	p = 0,040 DMT: 0,080; DP: 0,026			

			OF: 0,068; DP: 0,037
	<i>Global</i>	Z = -4,623; p < 0,001	DMT: 0,174 OF: 0,144
<b>PFH</b>	<i>Hemisférios</i>	D	t(27) = 5,319; p < 0,001 DMT: 0,164; DP: 0,010 OF: 0,132; DP: 0,030
		E	t(27) = 8,065; p < 0,001 DMT: 0,182; DP: 0,013 OF: 0,144; DP: 0,029
	<i>Regiões</i>	FT	p < 0,001 DMT: 0,172 DP: 0,012 OF: 0,145; DP: 0,035
		CP	p < 0,001 DMT: 0,174; DP: 0,012 OF: 0,129; DP: 0,027
		TD	p < 0,001 DMT: 0,189; DP: 0,026 OF: 0,146; DP: 0,034
		TE	p < 0,001 DMT: 0,174; DP: 0,021 OF: 0,138; DP: 0,035
		OCC	p = 0,176 DMT: 0,169; DP: 0,027 OF: 0,158; DP: 0,033
		<b>PL</b>	<i>Global</i>
<b>TSC</b>	<i>Global</i>	t(27) = 7,182; p < 0,001 DMT: 281,552; DP: 52,423 OF: 177,575; DP: 70,841	
<b>CV<sub>A</sub></b>	<i>Global</i>	t(27) = 0,173; p = 0,864 DMT: 74,720; DP: 13,390 OF: 74,131; DP: 12,568	
	<i>Hemisférios</i>	D	t(27) = 1,172; p = 0,251 DMT: 79,107; DP: 12,680 OF: 75,293; DP: 12,256
		E	t(27) = 0,421; p = 0,677 DMT: 76,408; DP: 13,153 OF: 75,016; DP: 12,318
	<i>Regiões</i>	FT	p = 0,103 DMT: 85,529; DP: 14,683 OF: 79,197; DP: 13,494
		CP	p = 0,803 DMT: 74,900; DP: 11,969 OF: 75,704; DP: 11,958
		TD	p < 0,001 DMT: 137,943; DP: 15,051 OF: 112,829; DP: 23,073
		TE	p < 0,001 DMT: 133,185; DP: 12,264 OF: 108,482; DP: 21,549
		OCC	p < 0,001 DMT: 109,328; DP: 9,164 OF: 95,297; DP: 13,812
<b>CV<sub>AG</sub></b>	<i>Global</i>	t(27) = 11,272; p < 0,001 DMT: 120,040; DP: 12,994 OF: 75,780; DP: 23,538	
	<i>Hemisférios</i>	D	t(27) = 11,983; p < 0,001 DMT: 131,331; DP: 15,986 OF: 79,774; DP: 27,129
		E	t(27) = 11,472; p < 0,001 DMT: 133,112; DP: 14,780 OF: 82,909; DP: 27,122
	<i>Regiões</i>	FT	p < 0,001 DMT: 140,415; DP: 16,476 OF: 86,797; DP: 28,697
		CP	p < 0,001 DMT: 130,821; DP: 14,441 OF: 81,220; DP: 26,815
		RT	p < 0,001 DMT: 273,811; DP: 39,366 OF: 152,908; DP: 72,331
		TD	p < 0,001 DMT: 261,808; DP: 41,137 OF: 144,537; DP: 65,534

	OCC	p < 0,001	DMT: 204,220; DP: 29,856 OF: 118,215; DP: 42,367
<b>IRC</b>	<i>FT</i> → <i>FT</i>	p < 0,001	DMT: 12,044; DP: 1,415 OF: 13,041; DP: 1,251
	<i>FT</i> → <i>CP</i>	p < 0,001	DMT: 15,963; DP: 1,015 OF: 14,483; DP: 1,604
	<i>CP</i> → <i>FT</i>	p = 0,001	DMT: 17,664; DP: 1,193 OF: 18,753; DP: 1,907
	<i>CP</i> → <i>CP</i>	p = 0,001	DMT: 20,337; DP: 1,347 OF: 19,261; DP: 1,743
	<i>CP</i> → <i>OCC</i>	p = 0,001	DMT: 4,214; DP: 0,392 OF: 3,769; DP: 0,723
	<i>TD</i> → <i>FT</i>	p < 0,001	DMT: 1,888; DP: 0,389 OF: 2,280; DP: 0,541
	<i>TE</i> → <i>FT</i>	p < 0,001	DMT: 1,938; DP: 0,244 OF: 2,464; DP: 0,358

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: Kp: Grau ponderado; E-I index; PL: Path length; PFH: Probabilidade de formação de Hubs; TSC: Tempo de sincronização completa; CV<sub>A</sub>: Coeficiente de variação da quantidade de arestas; CV<sub>AG</sub>: Coeficiente de variação da aglomeração; IRC: Interação entre Regiões Cerebrais; D: Hemisfério direito; E: Hemisfério esquerdo; FT: Frontal; CP: Centro-parietal; TD: Temporal direito temporal; TE: Temporal esquerdo; OCC: Occipital. DP: Desvio-padrão. DMT: N, N Dimetiltryptamina; OF: Olhos fechados sem DMT. → em direção à.

**Tabela 05:** Todos os resultados para 500 Hz, para as comparações entre DMT e OF. No índice IRC, a interação CP→FT\* para 500 Hz não passou no ajuste de Bonferroni (p = 0,009\*, deveria ser igual ou menor do que p = 0,002). Desta forma, não foi considerada diferença significativa para esta comparação, diferentes de 256 Hz cuja interação CP→FT obteve p = 0,001, em relação à condição OF.

Índices	Comparações	p Value (Wilcoxon, T-test, ou ANOVA)	Mediana ou média e DP	
<b>Kp</b>	<i>Global</i>	Z = -4,623; p < 0,001	DMT: 1,342 OF: 3,295	
	<i>Hemisférios</i>	D	Z = -4,577; p < 0,001	DMT: 1,344 OF: 3,373
		E	Z = -4,623; p < 0,001	DMT: 1,376 OF: 3,442
	<i>Regiões</i>	FT	p < 0,001	DMT: 1,565; SD: 0,397 OF: 4,369; SD: 2,406
		CP	p < 0,001	DMT: 1,424; SD: 0,293 OF: 3,637; SD: 1,996
		TD	p < 0,001	DMT: 1,407; SD: 0,311 OF: 4,044; SD: 2,303
		TE	p < 0,001	DMT: 1,409; SD: 0,305 OF: 4,212; SD: 2,360
		OCC	p < 0,001	DMT: 1,365; SD: 0,334 OF: 3,441; SD: 1,891
	<b>E-I index</b>	<i>Global</i>	Z = -2,300; p = 0,021	DMT: 0,066 OF: 0,067
		<i>Hemisférios</i>	D	t(27) = -0,095; p = 0,925 DMT: 0,057; SD: 0,041 OF: 0,055; SD: 0,041
E			t(27) = -1,438; p = 0,162 DMT: 0,068; SD: 0,039	

			OF: 0,083; SD: 0,039
		FT	p = 0,571 DMT: 0,056; SD: 0,014 OF: 0,055; SD: 0,011
		CP	p = 0,010 DMT: 0,062; SD: 0,025 OF: 0,075; SD: 0,030
	<i>Regiões</i>	TD	p = 0,001 DMT: 0,082; SD: 0,049 OF: 0,108; SD: 0,053
		TE	p = 0,134 DMT: 0,065; SD: 0,053 OF: 0,085; SD: 0,047
		OCC	p = 0,137 DMT: 0,077; SD: 0,025 OF: 0,67; SD: 0,036
	<i>Global</i>	Z = -4,623; p < 0,001	DMT: 0,177 OF: 0,142
	<i>Hemisférios</i>	D	t(27) = 5,483; p < 0,001 DMT: 0,163; SD: 0,011 OF: 0,128; SD: 0,032
		E	t(27) = 8,354; p < 0,001 DMT: 0,190; SD: 0,015 OF: 0,145; SD: 0,033
<b>PFH</b>		FT	p = 0,001 DMT: 0,165; SD: 0,013 OF: 0,137; SD: 0,038
		CP	p < 0,001 DMT: 0,184; SD: 0,015 OF: 0,130; SD: 0,031
	<i>Regiões</i>	TD	p < 0,001 DMT: 0,188; SD: 0,029 OF: 0,141; SD: 0,038
		TE	p < 0,001 DMT: 0,161; SD: 0,024 EC: 0,125; SD: 0,036
		OCC	p = 0,147 DMT: 0,179; SD: 0,033 OF: 0,166; SD: 0,039
<b>PL</b>	<i>Global</i>	t(27) = -10,549; p < 0,001	DMT: 0,886; SD: 0,082 OF: 1,161; SD: 0,154
<b>TSC</b>	<i>Global</i>	t(27) = 8,385; p < 0,001	DMT: 507,178; SD: 100,331 OF: 290,271; SD: 132,436
	<i>Global</i>	t(27) = 1,573; p < 0,127	DMT: 80,748; SD: 13,404 OF: 74,865; SD: 13,840
	<i>Hemisférios</i>	D	t(27) = 2,682; p = 0,012 DMT: 85,574; SD: 12,660 OF: 76,032; SD: 13,827
		E	t(27) = 1,697; p = 0,101 DMT: 81,617; SD: 13,261 OF: 75,433; SD: 13,583
<b>CV<sub>A</sub></b>		FT	p = 0,005 DMT: 92,715; SD: 14,867 OF: 80,241; SD: 15,267
		CP	p < 0,286 DMT: 79,939; SD: 12,143 OF: 76,105; SD: 13,100
	<i>Regiões</i>	TD	p < 0,001 DMT: 143,891; SD: 15,882 OF: 112,776; SD: 26,278
		TE	p < 0,001 DMT: 141,374; SD: 12,058 OF: 109,724; SD: 25,148
		OCC	p < 0,001 DMT: 112,881; SD: 9,057 OF: 93,231; SD: 15,125
	<i>Global</i>	t(27) = 12,626; p < 0,001	DMT: 118,865; SD: 13,820 OF: 70,806; SD: 23,994
<b>CV<sub>AG</sub></b>	<i>Hemisférios</i>	D	t(27) = 12,985; p < 0,001 DMT: 128,725; SD: 17,004 OF: 74,111; SD: 27,409
		E	t(27) = 13,373; p < 0,001 DMT: 131,139; SD: 15,988

			OF: 77,674; SD: 27,575
<i>Regiões</i>	FT	p < 0,001	DMT: 137,495; SD: 17,830 OF: 80,833; SD: 29,045
	CP	p < 0,001	DMT: 128,548; SD: 15,224 OF: 75,783; SD: 27,248
	RT	p < 0,001	DMT: 266,672; SD: 42,601 OF: 144,086; SD: 73,254
	TD	p < 0,001	DMT: 256,055; SD: 46,167 OF: 135,740; SD: 65,751
	OCC	p < 0,001	DMT: 195,413; SD: 31,003 OF: 109,032; SD: 41,706
<b>IRC</b>	<i>FT → FT</i>	p < 0,001	DMT: 11,599; SD: 1,608 OF: 12,865; SD: 1,282
	<i>FT → CP</i>	p < 0,001	DMT: 16,146; SD: 1,089 OF: 14,800; SD: 1,581
	<i>CP → FT</i>	p = 0,009*	DMT: 20,743; SD: 1,547 OF: 18,506; SD: 1,780
	<i>CP → CP</i>	p = 0,001	DMT: 20,743; SD: 1,547 OF: 19,357; SD: 1,812
	<i>CP → OCC</i>	p = 0,002	DMT: 4,332; SD: 0,425 OF: 3,910; SD: 0,777
	<i>TD → FT</i>	p < 0,001	DMT: 1,823; SD: 0,360 OF: 2,182; SD: 0,513
	<i>TE → FT</i>	p < 0,001	DMT: 1,792; SD: 0,242 OF: 2,331; SD: 0,344

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: Kp: Grau ponderado; E-I index; PL: Path length; PFH: Probabilidade de formação de Hubs; TSC: Tempo de sincronização completa; CV<sub>A</sub>: Coeficiente de variação da quantidade de arestas; CV<sub>AG</sub>: Coeficiente de variação da aglomeração; IRC: Interação entre Regiões Cerebrais; D: Hemisfério direito; E: Hemisfério esquerdo; FT: Frontal; CP: Centro-parietal; TD: Temporal direito temporal; TE: Temporal esquerdo; OCC: Occipital. DP: Desvio-padrão. DMT: N, N Dimetiltriptamina; OF: Olhos fechados sem DMT. → em direção à.

Fonte: Dados da pesquisa.

## 7.2.2 ARTIGO 5

### Alterações nos Padrões das Redes Funcionais Cerebrais Sob Efeito da Ketamina em Doses Subanestésica

Thaise Grazielle L. de O. Toutain<sup>1,2</sup> · Caroline L. Alves<sup>3,4</sup> · José Garcia Vivas Miranda<sup>2</sup> · Raphael Silva do Rosário<sup>2</sup> · Náima Loureiro<sup>1,2</sup> · Joel A. Moura Porto<sup>3</sup> · Eduardo Pondé de Sena<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. <sup>2</sup> Laboratório de Biosistemas, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>3</sup> Universidade de São Paulo (USP), Instituto de Matemática e Ciências da Computação (IMCC), São Paulo, Brasil. <sup>4</sup> BioMEMS lab, Aschaffenburg University of Applied Sciences, Aschaffenburg, Alemanha. <sup>5</sup> Departamento de Biorregulação, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela, Salvador—BA—CEP: 40110-100, Brasil.

#### RESUMO

A ketamina (KTM) é uma substância anestésica capaz de provocar “anestesia dissociativa”, proporcionar resposta analgésica e tem propriedades psicodélicas em doses subanestésicas, gerando transe com amnésia, alteração da percepção, experiências do tipo místicas, de desencarne ou fora do corpo, pesadelos, alucinações, relatos de sonhos longos e vívidos. Com o objetivo de compreender as alterações nas redes funcionais cerebrais (RFCs) provocadas pela KTM em doses subanestésicas, com efeitos psicomiméticos, comparadas à condição sem KTM, construímos RFCs dinâmicas a partir de dados de eletroencefalografia, aplicando o método de sincronização por motifs e os grafos variantes no tempo. Avaliamos tanto índices globais e quanto locais da rede, e consideramos a importância da análise das informações cerebrais espaciais com 22 e 60 eletrodos. Observamos que a KTM alterou as RFCs em comparação à condição sem KTM, diminuindo global e localmente as sincronizações. Houve aumento da sincronização intra-hemisférica a partir da região occipital com cada hemisfério, reduzindo as sincronizações entre os hemisférios, para KTM. Notamos também, aumento da flutuação topológica das RFCs, indicando maior instabilidade das redes, e aumento no tempo para que todas as possíveis sincronizações ocorressem durante a administração da KTM. Além disso, a KTM provocou uma leve fragmentação da rede. Estas alterações observadas nas RFCs, durante o efeito subanestésico da KTM, indicam uma reorganização nas estruturas das redes, onde a

KTM induziu uma quebra nos padrões de organização funcional, que podem estar relacionados aos efeitos anestésicos e psicodélicos, os quais promovem os estados alterados de consciência.

*Palavras-chave:* Ketamina • Redes funcionais cerebrais • Estado psicodélico • Grafos variantes no tempo • Dinâmica neural

## **ABSTRACT**

Ketamine (KTM) is an anesthetic substance which provokes "dissociative anesthesia", provides an analgesic response, and has psychedelic properties in subanesthetic doses, generating trance with amnesia, altering perception, provoking disembodiment experiences of the mystical kind, nightmares, hallucinations, and reports of long and vivid dreams. In order to understand the brain changes caused by KTM in subanesthetic doses with psychotomimetic effects, compared to the condition without KTM, we constructed dynamic brain functional networks (BFNs) using electroencephalography data, applying the motifs synchronization method and time-varying graphs. We evaluate global and local network indices and consider the importance of analyzing spatial brain information with 22 and 60 electrodes. We observed that KTM altered BFNs compared to the condition without KTM, decreasing global and local synchronizations. There was an increase in the intrahemispheric synchronizations from the occipital region with each hemisphere and reduced synchronizations between them. We also noticed that KTM caused an increase in topological fluctuation of the BFNs for the clustering coefficient and increased the time that all possible synchronizations to occur. Ketamine effects also caused a slight fragmentation of the BFNs. These changes observed in the BFNs during the subanesthetic effect of KTM, point to a reorganization of the BFN patterns, in which KTM provoked a break in the patterns of functional organizations of the network, which may be related to the anesthetic and hallucinogenic effects that generates altered states of consciousness.

*Keywords:* Ketamina • Brain functional network • Psychedelic state • Time-varying graphs • Neural dynamics

## INTRODUÇÃO

A 2-(2-clorofenil)-2-(metilamina)-ciclo-hexanona é uma substância conhecida como ketamina (CI-581), derivada de fenciclidina e utilizada clinicamente para induzir anestesia. A KTM provoca um estado de “anestesia dissociativa”.<sup>123,127</sup> A dissociação, é uma interrupção e/ou descontinuidade na integração normal e subjetiva da memória, identidade, consciência, percepção e controle motor.<sup>305</sup>

Além das propriedades anestésicas, a KTM proporciona resposta analgésica,<sup>306-308</sup> e apresenta propriedades psicodélicas em doses subanestésicas.<sup>309-312</sup> Além disso, ela induz a um transe com amnésia, altera a percepção levando a inconsciência, através da interrupção seletiva do sistema tálamo-cortical.<sup>123</sup> Adicionalmente, a anestesia dissociativa provocada pela KTM leva a um estado alterado de consciência<sup>129</sup> com experiências de desencarne, de estar fora do corpo, de transcendência do ego<sup>23</sup> e do tipo místicas.<sup>313</sup> Pode também provocar pesadelos, alucinações, alterações sensoriais<sup>130</sup> e relatos de sonhos longos e vívidos, que não estão relacionados ao ambiente externo, o que não foi observado, por exemplo, para outros anestésicos como propofol e xênon.<sup>131</sup>

A maioria dos estudos sobre a atuação da KTM em receptores, têm focado na sua ação antagonista às várias subunidades do *N*-Metil-d-aspartato (NMDA), promovendo a redução do tempo e frequência de abertura dos canais glutamatérgicos.<sup>123,155</sup> Contudo, outros estudos têm observado que há ativação do sistema opioide para tratamento antidepressivo,<sup>315</sup> inibição dos receptores nicotínicos de acetilcolina (nACh), em concentrações *in vivo* durante a anestesia,<sup>352</sup> e inibição da sinalização muscarínica através dos receptores muscarínicos m1.<sup>123</sup> Os efeitos hipnóticos causados pela KTM, segundo Sleigh e colaboradores,<sup>314</sup> estão associados à uma combinação de bloqueio dos canais NMDA e dos canais de nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN1).<sup>314</sup>

Muitas alterações cerebrais foram registradas durante a administração da ketamina, tanto em doses anestésica (DA) quanto subanestésica (DS). Em SA por exemplo, houve redução da potência alfa<sup>23</sup> e maior diversidade das medidas espontâneas de eletroencefalografia (EEG), após estimulação magnética transcraniana (EMT).<sup>135</sup> Em DA, encontraram *bursts* de frequência gama alternadas com oscilações de delta e teta.<sup>24</sup> Já Li e Mashour<sup>129</sup> elucidaram que as DS, induzem maior complexidade, enquanto as DA, alternam os níveis de baixa e alta complexidade até a estabilização.<sup>129</sup> Apesar da KTM ser um anestésico que induz a uma falta de resposta comportamental em DA, as respostas cerebrais dinâmicas espaço-temporal dos potenciais evocados (TEPs), induzidos por EMT durante a KTM, foram semelhantes ao estado de vigília, diferente dos observados com anestésicos propofol e xênon.<sup>131</sup>

Embora muitos estudos tenham avaliado o efeito da KTM na atividade cerebral, alguns poucos focaram nos efeitos na conectividade funcional cerebral. Sob efeito de DA, há uma redução da conectividade frontal-parietal na frequência alfa, tanto funcional quanto direcionada;<sup>38</sup> redução gradativa e inibição da conectividade de feedback, após a perda de consciência e, nenhuma alteração na conectividade entre os hemisférios;<sup>69</sup> quebra da conectividade na RMP e preservação da conectividade sensorial, e da rede sensório-motora.<sup>70</sup> Com KTM em DS, Curic et al.<sup>316</sup> relataram aumentos da sincronia local na banda gama e teta, enquanto Gärtner e colaboradores,<sup>317</sup> avaliando efeitos agudos da KTM, encontraram aumento da conectividade funcional (CF) do córtex cingulado anterior pregenual (pgACC) para o pólo frontal direito e, diminuição do pgACC para o córtex cingulado anterior médio (aMCC), giro frontal superior esquerdo, e no parietal superior esquerdo.<sup>317</sup>

Para compreender os efeitos cerebrais provocados pela ketamina, é fundamental empregar métodos temporais dinâmicos para a análise, pois eles permitem avaliar as alterações fisiológicas cerebrais no tempo, o que não é possível com métodos estáticos. Para tanto, neste estudo, construímos RFCs dinâmicas para avaliar pessoas saudáveis que receberam KTM em doses subanestésica, com efeitos psicotomiméticos (que produz efeitos psíquicos semelhantes ou associados a estados psicóticos, sem perda de consciência), usando eletroencefalografia (EEG), após EMT. Utilizamos dois métodos dinâmicos para construir as RFCs: os grafos variantes no tempo (GVT) e a sincronização por motivos (SM), conforme descrito em Rosário et al.<sup>184</sup> Foram avaliados índices globais e locais das redes, e foi considerada a importância da análise das informações cerebrais espaciais com 22 e 60 eletrodos.

## MÉTODOS

O banco de dados usados neste estudo foi disponibilizado publicamente por Farnes et al.<sup>237</sup> no Zenodo (<https://doi.org/10.5061/dryad.j9kd51c9q>) (<https://zenodo.org/record/4245091>). O estudo original foi aprovado pelo *Norwegian Regional Committees for Medical and Health Research Ethics* (2015/1520/REK Sør-Øst A) e o experimento foi realizado no *Intervention Centre at Oslo University Hospital*. Trinta e quatro participantes foram recrutados e avaliados através dos critérios de exclusão. Participantes menores de 18 anos ou que apresentassem alguma incompatibilidade com ressonância magnética, com administração de EMT e com a KTM foram excluídos. Além destes critérios, os participantes foram testados com a EMT no dia 1 e, se houvesse dificuldade para encontrar um limiar de repouso motor adequado e baixa qualidade do TEP, também foram eliminados, para garantir que apenas participantes com respostas fortes a EMT permanecessem no estudo.<sup>135</sup> Assim, apenas 10 participantes (7 homens e 3 mulheres, idade média de 27,5, faixa: 21–44 anos) passaram por todos estes critérios e foram incluídos na coleta experimental (dia 2), que ocorreu 6 dias após o dia 1.<sup>135</sup>

No dia 2, duas sessões de EMT-EEG e EEG espontâneo foram realizados em cada participante. Dois amplificadores (BrainAmp DC, Brain Products, Alemanha) foram conectados a uma touca de EEG compatível com EMT de 62 eletrodos para a coleta. O eletrodo referência foi posicionado na testa; a impedância dos eletrodos foi mantida abaixo de 10 k $\Omega$  e a taxa amostral usada foi de 5000 Hz.

As etapas experimentais ocorridas no dia 2 foram: **1** – 300 pulsos de EMT-EEG foram ministradas durante o estado de repouso e vigília com os olhos abertos, em cada participante. **2** – Após a estimulação com a EMT, duas coletas de EEG foram realizadas (EEG espontâneo), com os olhos abertos e depois com os olhos fechados. **3** – Após a etapa 2, foi realizada a administração intravenosa de doses subanestésicas de KTM. Segundo Farnes et al.,<sup>135</sup> quando o participante atingiu um estado de efeito perceptível da droga, houve novamente estimulação com a EMT, com outros 300 pulsos mantendo o alvo de estimulação igual ao anterior à administração de Ketamina. **4** – Novamente, após EMT, foi realizado a coleta de EEG espontâneo, com olhos abertos e depois com olhos fechados.<sup>135</sup>

Para este estudo, apenas os dados do EEG espontâneo, com olhos fechados (OF) sem administração da KTM e com olhos fechados com administração de KTM foram usados para avaliação.

### **Administração da Ketamina**

Segundo Farnes et al.,<sup>135</sup> os participantes abstiveram-se de comida durante 6 horas, antes do início da coleta no dia 2, e privaram-se de bebidas, 2 horas antes da administração da KTM. Um anesthesiologista ou uma enfermeira anestesista administrou a KTM racêmica de 10 mg/ml intravenosa (Ketalar1, Pfizer AS, Lysaker, Norway), de forma contínua em etapas crescentes (de 0,1 a 1,0 mg/kg/h), aumentando com 0,1 mg/kg/h a cada cinco minutos.<sup>135</sup> Quando a KTM fez efeito, a taxa de infusão contínua de KTM foi estabilizada para manter o efeito subjetivo em cada participante, de maneira que os participantes apresentaram efeitos psicotomiméticos sem perda de consciência. Para mais detalhes sobre o protocolo e procedimentos usados nesta coleta de dados, acessar Farnes et al.<sup>135</sup>

### **Processamento de Dados**

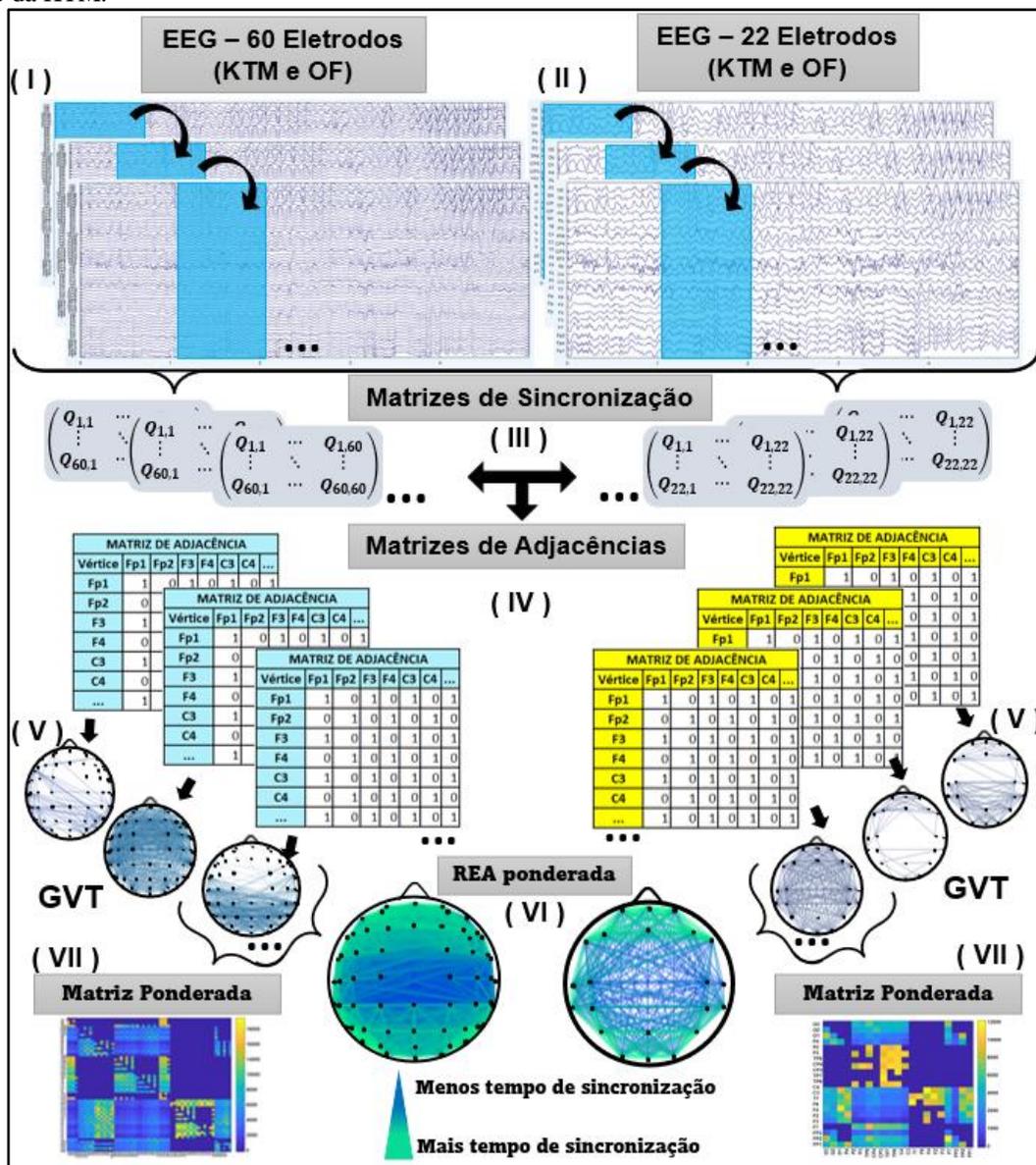
Os conjunto de dados de EEG disponível publicamente foram pré-processados através EEGLAB® do MATLAB® (R2016, The Mathworks). Os canais com artefato foram marcados, removidos e interpolados; os dados foram filtrados com filtro passa-alta de 0,5 Hz e passa-baixo de 45 Hz (Hamming window sinc FIR filter, default filter order value (3\*rate/2)). Foi realizado um down-sample para 250 Hz; em seguida, foram divididos em épocas de 8 segundos não sobreposto, e ao final, obtiveram 15 épocas por cada condição (OF e KTM), totalizando 120 segundos (2 minutos) para cada participante, em cada condição.<sup>135</sup> Para comparar os resultados desta avaliação, com resultados obtidos em nossos estudos anteriores com N, N, dimetiltriptamina (DMT), nós usamos o

EEGLAB® (2022) a partir do MATLAB® (2018) e re-referenciamos estes dados para Cz. Em seguida, selecionamos 22 eletrodos, seguindo o sistema internacional (SI) 10-20, mas também usamos os 60 eletrodos originais, excluindo o Iz e o Cz. Os 22 eletrodos usados foram: F8, F7, F4, Fz, F3, Fp2, Fpz, Fp1, CPZ, C4, P4, C3, P3, PZ, CP1, CP2, CP5, CP6, T8, T7, O2 e O1. Os 60 eletrodos usados foram: Fp2, Fpz, Fp1, FT8, FC6, FC4, FC2, AF8, FC1, FC3, FC5, FT7, F8, F6, F4, F2, Fz, F1, F3, F5, F7, AF4, AF7, AF3, TP10, TP8, CP6, CP4, CP2, CPZ, CP1, CP3, CP5, TP7, TP9, T8, T7, C6, C4, C2, C1, C3, C5, PO8, PO4, POZ, PO3, PO7, P8, P6, P4, P2, Pz, P1, P3, P5, P7, O2, OZ e O1.

### **Construção das Redes Funcionais Dinâmicas**

Após processamento dos dados, as redes de sincronização foram construídas com o método de SM<sup>184</sup> e os GVT. Redes, são um conjunto de nós e arestas, onde os eletrodos representaram os nós e as sincronizações entre os eletrodos, as arestas. O método de SM considera todas as frequências presentes no traçado do EEG (delta, teta, alfa, beta e gama) e seus micropadrões. No traçado do EEG, uma janela deslizante foi definida e os eletrodos foram comparados par-a-par dentro de cada janela. Se houvesse 99% de sincronização dos padrões de subida e descida (motifs) de cada eletrodo, uma aresta foi formada representando uma sincronização entre aquele par de eletrodos. A janela foi deslizada ao longo de todo o traçado do EEG e, para cada janela, uma matriz de sincronização, uma de adjacência e um grafo foram gerados, com todas as sincronizações ocorridas para cada janela de tempo. Para estes dados, foram construídos em torno de 30.000 grafos através dos seguintes parâmetros para as RFCs, os mesmos aplicados em de O. Toutain et al.:<sup>227</sup> threshold de 0,80; Janela de 20 pontos;  $\tau_{\min} = 1$ ;  $\tau_{\max} = 5$ , TVG step 1; motif lag 1 e tempo total de 2 min (Figure 36). Tal como em nosso estudo anterior,<sup>227</sup> nós usamos o  $\tau_{\min} = 1$  o qual não considera as sincronizações que ocorreram no tempo zero, para evitar a condução de volume. Ao final de cada dado de EEG, para as condições OF e KTM, obtivemos a rede estática agregada (REA) ponderada, de cada participante.

**Figura 36:** Representação da construção das redes funcionais cerebrais (RFC) para Ketamina (KTM) e sem ketamina, com olhos fechados (OF). Em I, o traçado do EEG para 60 eletrodos e sua janela de tempo, que vai deslizando no traçado do EEG. Em II, o traçado do EEG para 22 eletrodos e sua janela de tempo para deslizar. Em III, as matrizes de sincronização e em IV, as matrizes de adjacências. Em V, os grafos variantes no tempo (GVT) que representa todas as sincronizações por motivos ocorridas para aquela janela. Em VI, os GVT são sobrepostos formando as redes estáticas agregadas (REA) ponderada, ou também representado pela matriz ponderada (VII). As RFCs dos dados de KTM foram construídas com 60 e com 22 eletrodos. A ilustração foi baseada em um dos voluntários, para dados com 60 e com 22 eletrodos durante o uso da KTM.



Fonte: Dados da pesquisa.

## Índices Avaliados das Redes Funcionais Cerebrais

Nós usamos um conjunto de índices que nos permitiu acessar diversas informações fisiológicas através da conectividade cerebral, de maneira global e local, assim como no estudo anterior.<sup>227</sup> Estes

índices foram divididos em *índices de avaliação topológica* (i, ii, iii, iv, v e vi), *índices de estabilidade da redes cerebrais* (vii) e *índice de interação cerebral* (viii): (i) o *grau ponderado* ( $K_p$ ) representa o tempo em que as regiões cerebrais estiveram sincronizadas. Quanto maior o valor do  $K_p$ , mais importante são as sincronizações entre as determinadas regiões cerebrais que estão relacionadas àquela tarefa. (ii) o *E-I index* (E-I) foi proposto inicialmente por Krackhardt e Stern<sup>243</sup> para avaliar a relação de ligações internas e externas e foi conhecido como modelo de gerenciamento de crise. Nós adaptamos o E-I em trabalhos anteriores<sup>222</sup> para dados de EEG, com o objetivo de observarmos o comportamento das sincronizações dentro e fora dos hemisférios. Seus valores variam de -1 à 1, onde valores negativos indicam conexões corticais intra-hemisféricas (homofílicas), enquanto valores positivos apontam para sincronizações inter-hemisféricas (heterofílicas). (iii) calculamos a *probabilidade de formação de hubs* (PFH) a partir do grau,<sup>184,227</sup> para compreender quais regiões cerebrais tiveram mais probabilidade de formar hubs ao longo do tempo. Quanto maiores os valores, maior a probabilidade de que o nó (ou região) tem, de ser um hub ao longo do tempo. Como o  $K_p$ , a PFH também foi normalizado. (iv) o *path length* (PL) foi calculado para acessarmos a velocidade de transferência de informação da rede. Quando os valores de PL são altos, significa que a rede é menos integrada, mais randomizada e a velocidade de processamento é baixa.<sup>29,231</sup> (v) o *tempo de sincronização completa* (TSC) foi aplicado para obtermos o tempo requerido para que as sequências de redes cumulativas se tornem aproximadamente completas.<sup>223</sup> (vi) avaliamos o *clustering coefficient* (CC) no tempo, para quantificar o grau de agrupamento de um conjunto de nós na rede. Valores de CC altos indicam uma rede altamente conectada, enquanto valores baixos assinalam uma rede mais dispersa. (vii) calculamos o *coeficiente de variação da quantidade de arestas* ( $CV_A$ ) e o *coeficiente de variação da aglomeração* ( $CV_{AG}$ ).<sup>153,227</sup> O  $CV_A$  indica a variação do número de arestas no tempo enquanto o  $CV_{AG}$  exibe a variação da topologia das RFCs no tempo. (viii) o *índice da interação entre as regiões cerebrais* (IRC) é um índice que foi proposto em nossos trabalhos anteriores (de O. Toutain et al., 2023, submetido e sob revisão), e indica a porcentagem de interação entre as regiões cerebrais. O  $K_p$  e TSC foram normalizados para cada participante, a partir da divisão dos seus valores médios pelo tempo (30.000). Todos os índices acima citados ( $K_p$ , E-I, PFH, PL, TSC, CC,  $CV_A$ ,  $CV_{AG}$  e IRC) foram calculados ao longo do tempo. Para mais informações sobre os índices acima citados, acessar de O. Toutain et al.<sup>227</sup> e Toutain et al., 2023 (submetido e sob revisão).

### **Análises Estatísticas**

Nós usamos o software SPSS (IBM Corp, Armonk, NY, USA) para os testes estatísticos. Os dados foram verificados para normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, a partir da diferença das médias de cada índices entre as condições OF e KTM. Quando a normalidade foi assumida, o T-Test de Student

de amostras pareadas foi aplicado. Quando não, o Teste de Wilcoxon pareado foi usado. Para as avaliações por Regiões (FT vs. CP vs. TD vs. TE vs. OCC) vs. Condição (OF vs. KTM), a ANOVA de medidas repetidas foi usada. A correção de Bonferroni com 5% de significância foi aplicada, para os testes com múltiplas comparações, e os p valores apresentados, passaram na sua correção. Para comparações entre hemisférios, o  $p = 0,05$  foi dividido por 2, e consideramos apenas os p valores iguais ou menores do que 0,025; para comparações entre as regiões,  $p = 0,05 / 5$ , p valores iguais ou menores que 0,01 foram considerados. Para a avaliação do índice IRC,  $p = 0,05 / 25$ , p valores iguais ou menores do que 0,002, foram considerados.

## RESULTADOS

Nós avaliamos os índices das RFCs de voluntários saudáveis, que receberam aplicação intravenosa de ketamina numa dose que induz efeitos psicotomiméticos, ou seja, capaz de produzir efeitos psíquicos semelhantes ou associados a estados psicóticos, sem perda de consciência. Os dados foram divididos em 22 e 60 eletrodos e os resultados para ambas as comparações podem ser observados a seguir.

### *Índices de Avaliação Topológicas*

#### *Grau Ponderado*

A condição KTM induziu a uma diminuição tanto global quanto local do Kp em comparação a OF. Este resultado foi encontrado tanto para **22 eletrodos** (*Global*:  $t(9) = 4,965$ ;  $p = 0,001$  / *Hemisférios*: Direito— $t(9) = 5,612$ ;  $p < 0,001$  / Esquerdo—  $t(9) = 3,990$ ;  $p = 0,003$  / *Regiões*: Tarefa ( $F(25,436, 1,083) = 23,476$ ;  $p = 0,001$ ; FT— $p = 0,003$  / CP— $p = 0,001$  / TD— $p = 0,002$  / TE— $p = 0,016$  e OCC— $p < 0,001$ ) quanto para **60 eletrodos** (*Global*:  $t(9) = 5,086$ ;  $p = 0,001$  / *Hemisférios*: Direito— $t(9) = 5,527$ ;  $p < 0,001$  / Esquerdo— $t(9) = 4,265$ ;  $p = 0,002$  / *Regiões*: Tarefa ( $F(190,693, 7,776) = 24,523$ ;  $p = 0,001$ ; FT— $p = 0,003$  / CP— $p = 0,001$  / TD— $p = 0,002$  / TE— $p = 0,018$  e OCC— $p < 0,001$ ) (Figura 37 A, B e C).

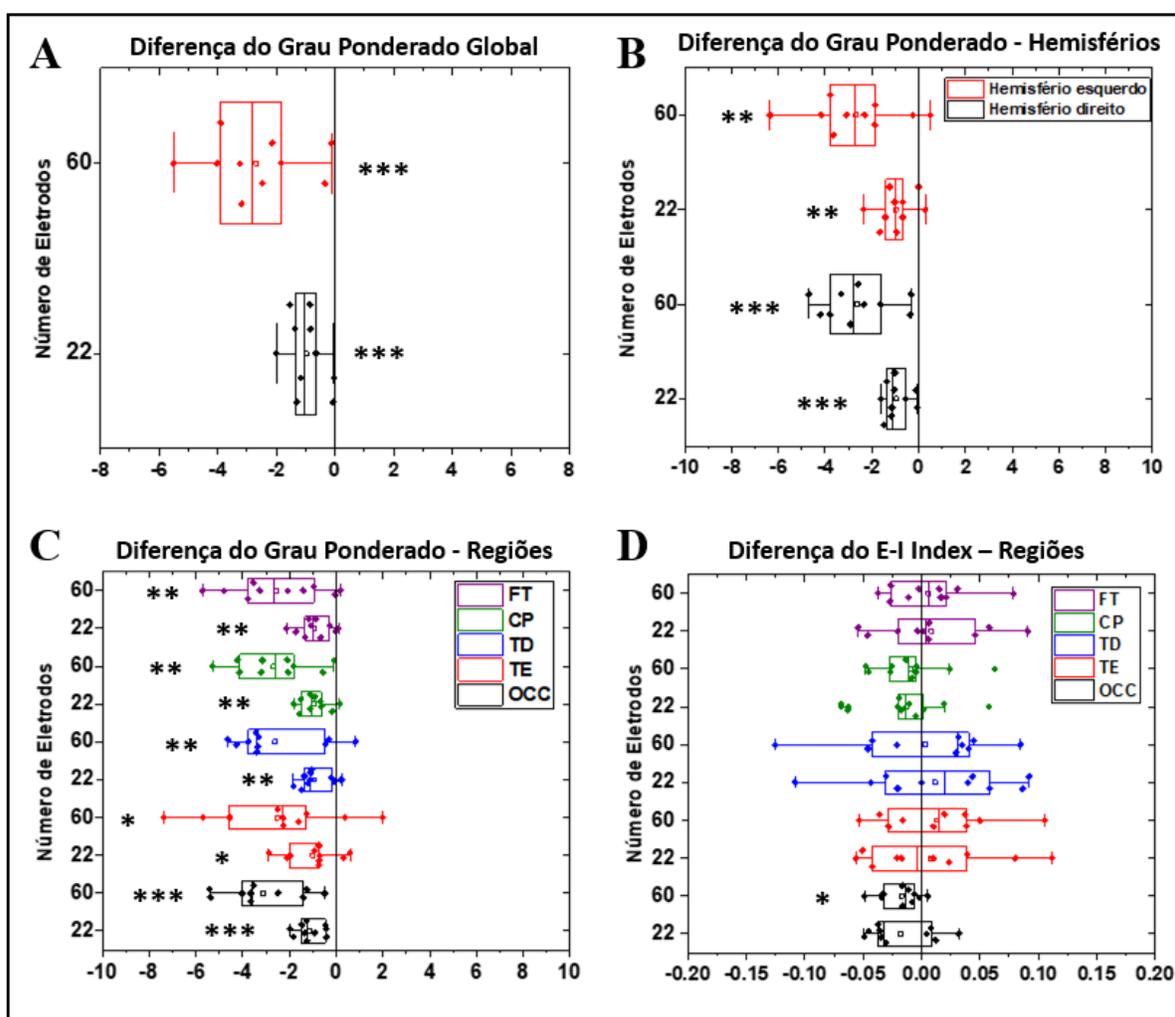
#### *E-I index*

Para **22 eletrodos**, a condição KTM não apresentou diferenças nas sincronizações intra e inter-hemisféricas em todas as comparações. Este resultado também foi observado para as comparações globais e por hemisférios para **60 eletrodos**, contudo, na comparação post hoc por região, houve diferença significativa apenas no OCC ( $p = 0,010$ ) para a KTM, com mais sincronizações intra-hemisféricas, ou seja, o eletrodo do lobo OCC relacionados com o hemisfério direito sincronizaram

mais com os eletrodos do hemisfério direito, enquanto o eletrodo do lobo OCC do hemisfério esquerdo, sincronizaram mais com os eletrodos do hemisfério esquerdo (Figura 37 D).

**Figura 37:** Resultados para o Grau Ponderado ( $K_p$ ) e E-I index para Ketamina (KTM), e Olhos Fechados (OF) sem ketamina, para 22 e 60 eletrodos. Os box-plots foram gerados a partir da diferença média de cada índice, KTM menos OF sem KTM. Em A, resultado para o  $K_p$  global, com diminuição para KTM para 22 e 60 eletrodos. Em B, os resultados do  $K_p$  por hemisférios, com diminuição para KTM em 22 e 60 eletrodos, tanto no hemisfério direito quanto no esquerdo. Em C, o  $K_p$  por regiões com diminuição sistematizada para KTM, em 22 e 60 eletrodos, em todas as regiões cerebrais. Já em D, os resultados para o E-I index, com aumento da sincronização cerebral intra-hemisférica para a condição KTM, apenas para 60 eletrodos. \* < 0,05 / \*\* < 0,01 / \*\*\* < 0,001

### Grau Ponderado e E-I index: KTM menos OF



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: FT: Frontal; CP: Centro-parietal; TD: Temporal direito; TE: Temporal esquerdo e OCC: Occipital.

### *Probabilidade de Formação de Hubs*

A administração da KTM não alterou a PFH no tempo, em comparação a OF, tanto geral quanto por hemisférios e por regiões cerebrais. Isto indica que não houve regiões cerebrais que concentraram sincronizações ao longo do tempo, para os participantes, durante a KTM.

### *Path Length, Clustering Coefficient e Número de Componentes Desconectados*

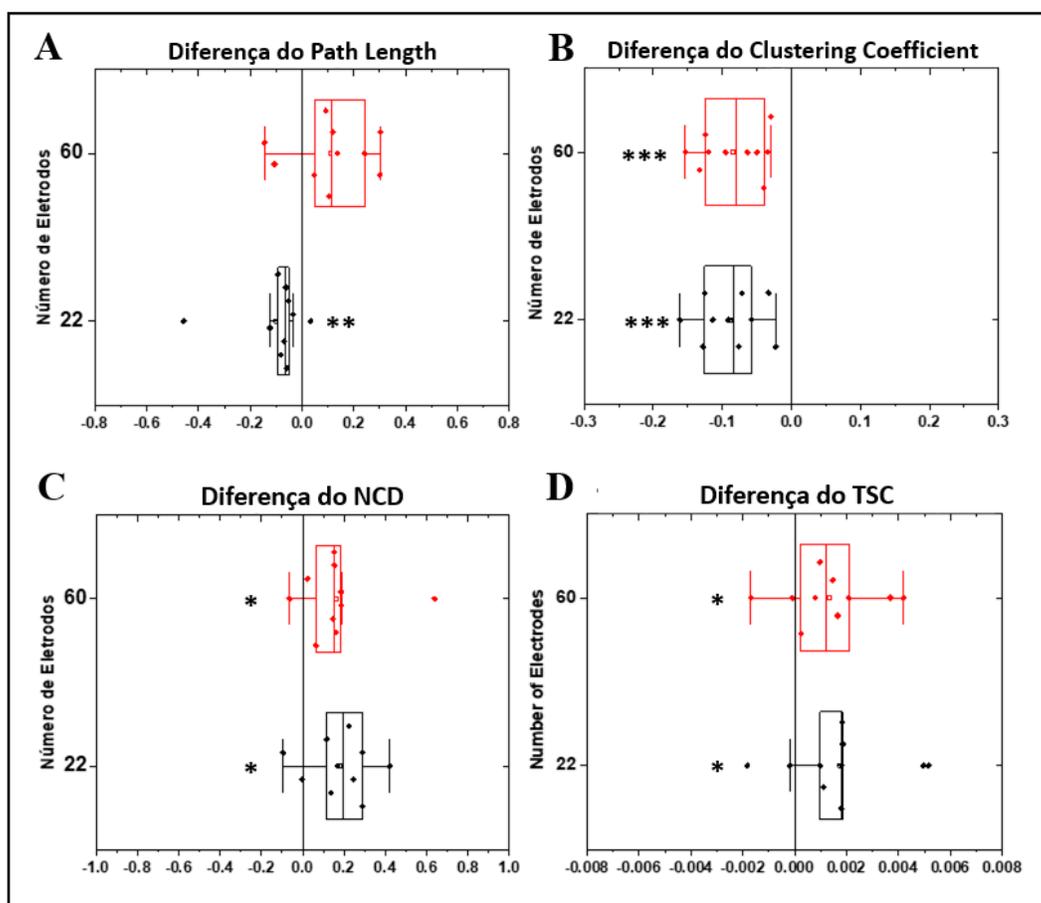
O PL diminuiu durante o efeito da KTM para **22 eletrodos** ( $Z = -2,701$ ;  $p = 0,007$ ), contudo, não encontramos diferença para avaliação com **60 eletrodos** comparados à OF ( $Z = -1,682$ ;  $p = 0,093$ ). Apesar de não observarmos diferenças no PL para a comparação com 60 eletrodos, as médias entre OF e KTM foram opostas às encontradas para avaliação com 22 eletrodos (Figura 38 A). Para entender melhor este resultado, nós calculamos o CC e o *número de componentes desconectados* (NCD) ao longo do tempo, para analisar os grupos de nós isolados na rede. O CC foi menor para KTM comparado a OF (**22 eletrodos**:  $t(9) = 6,291$ ;  $p < 0,001$  (OF: 0,324, SD 0,110 / KTM: 0,236, SD 0,122) **60 eletrodos**:  $t(9) = 5,763$ ;  $p < 0,001$  (OF: 0,392, SD 0,103 / KTM: 0,307, SD 0,117)) (Figura 38 B). O NCD exibiu diferenças entre OF e KTM (para ambas as comparações (22 e 60 eletrodos),  $Z = -2,497$ ;  $p = 0,013$ ), com maior número de componentes para KTM (mediana para 22 eletrodos: OF— 1,990; KTM— 2,235 / 60 eletrodos: OF— 1,857; KTM— 2,052) (Figura 38 C).

### *Tempo de Sincronização Completa*

O TSC aumentou tanto para **22 eletrodos** ( $p = 0,027$ ), quanto para **60 eletrodos** ( $p = 0,038$ ) durante KTM, comparado a OF (Figura 38 D).

**Figura 38:** Resultados para o Path Length, Clustering Coefficient, Número de Componentes Desconectados (NCD) e Tempo de Sincronização Completa (TSC) para Ketamina (KTM) e Olhos Fechados (OF) sem ketamina, para 22 e 60 eletrodos. Os box-plots foram gerados a partir da diferença média de cada índice, KTM menos OF sem ketamina. Em A, resultado para o PL, com diminuição para KTM visto apenas para 22 eletrodos. Em B, os resultados do CC, com diferenças para KTM que apresentou menor CC do que em OF, para 22 e 60 eletrodos. Em C, a KTM exibiu maior NCD do que OF, para 22 e 60 eletrodos. Já em D, estão os resultados para TSC, com aumento para KTM, em 22 e 60 eletrodos. O TSC foi normalizado para cada participante, a partir da divisão dos seus valores médios pelo tempo (30.000). \* < 0,05 / \*\* < 0,01 / \*\*\* < 0,001

### Análises Globais: KTM *menos* OF



Fonte: Dados da pesquisa.

### Índices de Estabilidade das Redes Funcionais Cerebrais

#### Coeficiente de Variação da Quantidade de Aresta

Não encontramos diferença significativa para o  $CV_A$  entre as condições KTM e OF, tanto para 22 quanto para 60 eletrodos, em todas as avaliações (geral, hemisférios e região).

### *Coefficiente de Variação da Aglomeração*

Nós encontramos diferenças para o  $CV_{AG}$  para 22 e 60 eletrodos durante a condição KTM. Para **22 eletrodos**, a KTM exibiu aumento da instabilidade em todo o cérebro ( $t(9) = -3,420$ ;  $p = 0,008$ ) e nos hemisférios direito ( $t(9) = -3,479$ ;  $p = 0,007$ ) e no esquerdo ( $t(9) = -3,663$ ;  $p = 0,005$ ). Na avaliação por regiões (Condição (KTM vs. OF):  $F(1,000, 9,000) = 13,355$ ;  $p = 0,005$ ) e no post hoc, apenas OCC não apresentou diferenças, considerando a correção de Bonferroni ( $p \leq 0,01$ ) (FT:  $p = 0,007$ ; CP:  $p = 0,007$ ; TD:  $p = 0,004$ ; TE:  $p = 0,013$ ; OCC:  $p = 0,022$ ), apresentando aumento da instabilidade durante a KTM. Para **60 eletrodos**, as diferenças foram vistas para avaliações global ( $t(9) = -2,305$ ;  $p = 0,047$ ) e apenas no hemisfério esquerdo ( $t(9) = -3,151$ ;  $p = 0,012$ ) (hemisfério direito,  $t(9) = -2,192$ ;  $p = 0,056$ ). Na avaliação por regiões (Condição KTM vs. OF:  $F(1,000, 9,000) = 11,562$ ;  $p = 0,008$ ), apenas os lobos FT ( $p = 0,010$ ), CP ( $p = 0,017$ ) e o TD ( $p = 0,009$ ) passaram na correção de Bonferroni. Todas estas regiões apresentaram aumento da instabilidade topológica das RFCs durante a KTM (Figure 39 A, B e C).

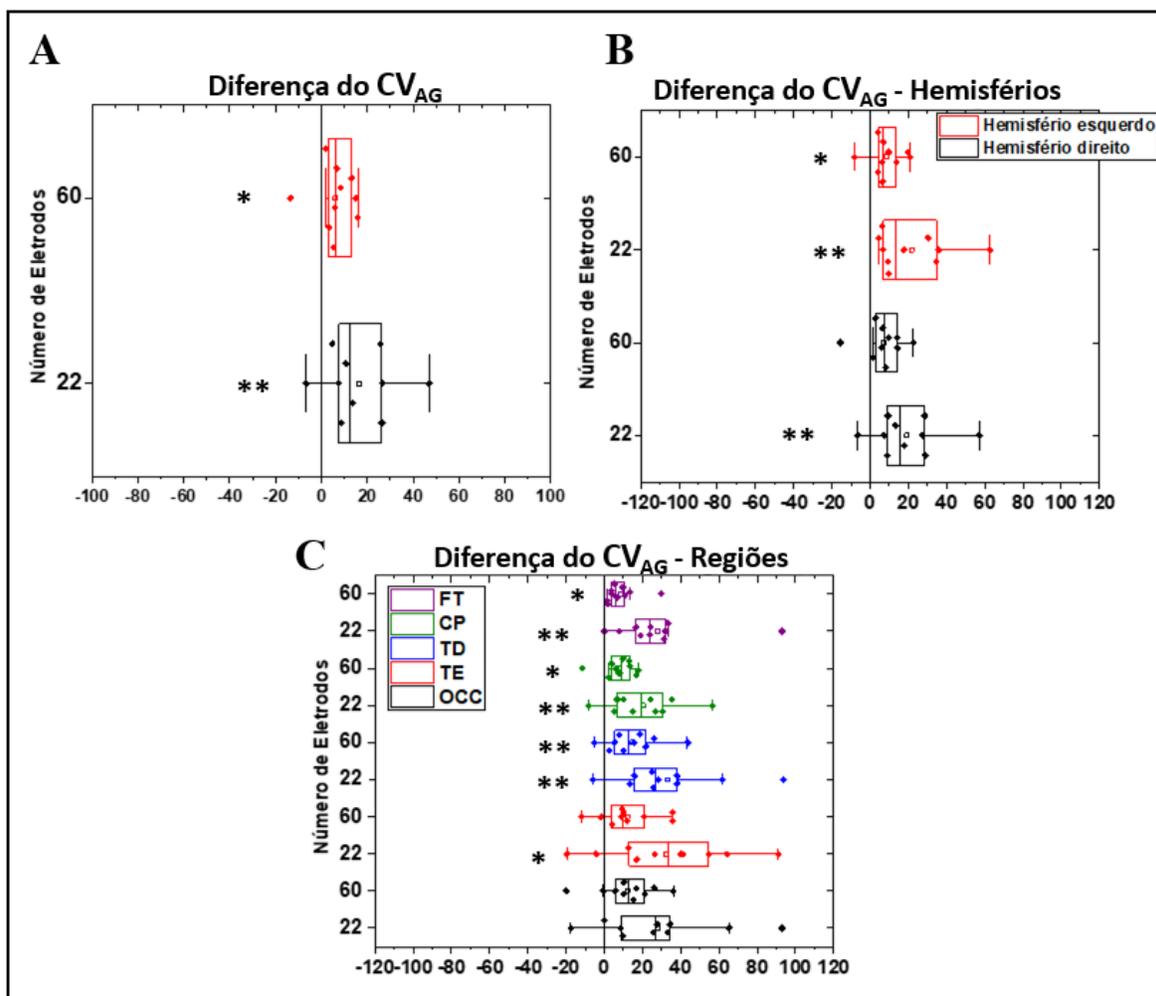
### *Interação entre Regiões Cerebrais*

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na porcentagem de interação direcionada entre as regiões cerebrais (IRC), nem para as comparações post hoc, para as condições KTM e OF, em 22 e 60 eletrodos (22 eletrodos:  $F(2,533, 22,789) = 1,302$ ;  $p = 0,296$  / 60 eletrodos:  $F(2,220, 19,983) = 1,546$ ;  $p = 0,237$ ).

Todas as comparações acima, seus respectivos p valores, medias e desvios-padrão, podem ser vistos nas tabelas 06 (22 eletrodos) e 07 (60 eletrodos) no **material suplementar** deste artigo.

**Figura 39:** Resultados para o Coeficiente de Variação da Aglomeração ( $CV_{AG}$ ) para Ketamina (KTM) e Olhos Fechados (OF) sem ketamina, para 22 e 60 eletrodos. Os box-plots foram gerados a partir da diferença média de cada índice, KTM menos OF sem KTM. Em **A**, resultado para o  $CV_{AG}$ , com aumento de instabilidade topológica global para KTM, para 22 e 60 eletrodos. Em **B**, o  $CV_{AG}$  para os hemisférios, onde o hemisfério direito apresentou maior instabilidade para 22 e 60 eletrodos, mas o esquerdo teve maior instabilidade topológica apenas para 22 eletrodos durante a KTM. Em **C**, os resultados obtidos para o  $CV_{AG}$  para as regiões cerebrais. As regiões do lobo FT, CP e o TD revelaram maior instabilidade durante a KTM, para 22 e 60 eletrodos. Contudo o TE exibiu instabilidade apenas para 22 eletrodos na KTM. \* < 0,05 / \*\* < 0,01

## Coeficiente de Variação da Aglomeração: KTM *menos* OF



## DISCUSSÃO

Nós avaliamos a atividade cerebral através das RFCs dinâmicas de pessoas saudáveis sob efeito da ketamina em doses subanestésicas após EMT, através de 22 e 60 eletrodos. Para as comparações em ambos dados, com os diferentes números de eletrodos, observamos uma diminuição da sincronização global e local para KTM comparado a OF. Este comportamento das RFCs aponta para um aspecto geral do cérebro sob influência da KTM, que pode estar associado a um efeito psicodélico, apesar da estimulação com EMT, já que observamos este mesmo comportamento nas RFCs em outro estudo com pessoas saudáveis, durante o efeito da DMT (Artigo 4, em processo de submissão).

Alguns autores aplicaram diferentes métodos para acessar a conectividade cerebral sob efeito da KTM a partir de EEG<sup>38,69</sup> e fMRI,<sup>70</sup> e encontraram diminuição da conectividade em DA, enquanto Curic et al.<sup>316</sup> com EEG e Gärtner et al.<sup>317</sup> a partir de fMRI, observaram aumento da conectividade em DS. Em DA, a KTM diminuiu a conectividade frontal-parietal funcional e direcionada para frequência alfa, e os autores Blain-Moraes e col.<sup>38</sup> relacionaram este resultado à falta de consciência. Todas as regiões cerebrais em nosso estudo diminuíram a sincronização (Kp), contudo, as porcentagens de interação entre as regiões (IRC) não exibiram diferenças (tanto para 22 quanto para 60 eletrodos). Nós esperávamos observar um padrão diferente do IRC na KTM comparado a OF, que se aproximasse do encontrado na literatura, como quebra de conectividade corticocortical frontoparietal ou até mesmo, uma conectividade corticocortical retrógrada preservada, observada através de dados de EEG,<sup>71</sup> mas, nenhuma diferença foi encontrada para as interações entre as regiões. Barnett et al.<sup>318</sup> usando magnetoencefalografia (MEG), encontraram uma diminuição global na potência espectral em todas as bandas de frequência e, uma diminuição global na conectividade funcional direcionada para três psicodélicos em DS (LSD, psilocibina e ketamina), que foram medidas pela causalidade de Granger. Esse achado revelou que os psicodélicos induzem a uma quebra nos padrões de organização funcional ou do fluxo de informações cerebral.<sup>318</sup>

Apenas a região do OCC (para 60 eletrodos) apresentou alteração na simetria das sincronizações entre os hemisférios, durante a KTM comparado a OF. Esta região tornou-se mais intra-hemisférica sob efeito da ketamina, com perda de sincronizações majoritariamente entre os hemisférios, e aumento dentro dos hemisférios. O lobo OCC compõe várias áreas visuais que ativam uma extensa rede durante o processamento de informações visuais.<sup>319</sup> A relação do aumento de sincronizações da parte direita do OCC com o hemisfério direito e da parte esquerda do OCC com o hemisfério esquerdo, considerando também a diminuição da sincronização entre os hemisférios, sugere uma possível interação do processamento visual, onde as regiões cerebrais sincronizadas com o OCC em cada hemisfério, foram requisitadas conjuntamente, sob efeito da KTM. No estudo de Lee e col.,<sup>69</sup> os autores usaram o método de entropia de transferência simbólica normalizada aplicados a dados de EEG, e observaram redução gradativa e inibição da conectividade direcionada anteroposterior, após a perda de consciência provocada por KTM. Contudo, nenhuma alteração na conectividade entre os hemisférios foi encontrada.<sup>69</sup> Apesar de métodos diferentes, a perda de sincronizações entre os hemisférios, e aumento da sincronização dentro de cada hemisfério a partir da região OCC vista em nosso estudo, pode estar relacionada à administração em DS da KTM, já que no estudo de Lee et al.,<sup>69</sup> foi usada uma DA e não usaram uma avaliação da atividade cerebral de forma dinâmica.

Através de dados de imagem por ressonância magnética (IRM), Vatansever e col.<sup>40</sup> encontraram que a sedação induzida por propofol, promove uma reorganização dos *hubness* e de *rich club*, que podem estar associados ao processamento consciente de informações. Nós não encontramos nenhuma alteração para a PFH no tempo, para DS de KTM e, apesar de serem anestésicos diferentes, isso sugere que os voluntários do nosso estudo, não exibiram uma reorganização das RFCs para hubs durante a KTM, ou seja, não houve regiões com concentração de sincronizações no tempo.

A diminuição da conectividade causada pela ketamina proporcionou dois efeitos gerais nas RFCs. O primeiro efeito foi uma leve fragmentação da rede cerebral, detectada pelo aumento do NCD médio das redes no tempo. Esse efeito de quebra da rede deveria gerar uma diminuição do PL, entretanto, o segundo efeito foi a diminuição do CC, que levaria a um aumento do PL nas RFCs para 60 eletrodos. Esses dois efeitos exibem uma relação compensatória, resultando em nenhuma diferença no PL durante a administração de KTM.

Houve aumento significativo do TSC na rede cerebral sob efeito da KTM, em comparação a OF, independentemente do número de eletrodos utilizados. Curiosamente, em nosso estudo anterior realizado com DMT (Artigo 4, em processo de submissão), nós também observamos um aumento do TSC sob efeito de DMT inalado, em comparação a OF. Considerando um aumento do TSC, estes resultados sugerem que a KTM diminui as chances de novas sincronizações surgirem ao longo do tempo, como ocorreu no uso de DMT. Este resultado aponta para um padrão de lentificação da dinâmica das sincronizações cerebrais sob efeito da KTM.

Tendo em vista que a KTM provoca sintomas clínicos similares aos de psicose, como os observados na esquizofrenia,<sup>320,321</sup> e que algumas hipóteses da etiologia da esquizofrenia envolvem o desequilíbrio glutamatérgico e os receptores de NMDA,<sup>322-325</sup> nós consideramos realizar a comparação dos resultados obtidos em nosso estudo anterior<sup>227</sup> com indivíduos com esquizofrenia, em que usamos os mesmos parâmetros aqui aplicados para construção das RFCs. Neste estudo, houve diminuição do  $K_p$  nas regiões temporais direita e esquerda e aumento na região CP; não foram observadas diferenças significativas no TSC, no E-I index, nem para o  $CV_{AG}$ , mas sim maior instabilidade do  $CV_A$  nos temporais direito e esquerdo. Tendo em vista os resultados obtidos para KTM, notamos que houve uma diminuição sistemática do  $K_p$ , alteração da simetria no OCC onde as sincronizações se tornam mais intra-hemisférica. Não houve diferença para o  $CV_A$ , porém, maior instabilidade da flutuação topológica ( $CV_{AG}$ ) e maior TSC. Comparando estes resultados, sustentamos que as alterações fisiológicas cerebrais causadas pela KTM em DS nas RFCs em indivíduos saudáveis, não são equivalentes às observadas em pacientes com esquizofrenia, apesar do

envolvimento do sistema glutamatérgico e dos receptores de NMDA em ambas as condições, e da KTM provocar sintomas clínicos semelhantes aos sintomas psicóticos encontrados na esquizofrenia.

A KTM também induziu a uma maior flutuação na topologia ( $CV_{AG}$ ) das RFCs no tempo, causando maior instabilidade nos padrões de conexão comparados ao OF, independentemente da quantidade de eletrodos. Essa instabilidade topológica das RFCs na KTM diferiu do encontrado, por exemplo, para meditadores experientes saudáveis,<sup>153</sup> que aumentam sua estabilidade global quando comparados ao estado de relaxamento, ou para pacientes com esquizofrenia, em que nenhuma diferença na estabilidade topológica foi encontrada.<sup>227</sup> Contudo, a instabilidade das RFCs na KTM foi similar ao resultado para DMT (Artigo 4, em processo de submissão). Interessantemente, uma maior flutuação topológica parece refletir um aspecto do estado alterado de consciência, sob efeito de substâncias psicodélicas em que há presença de alucinações, visões, sensação de saída do corpo ou de experiências místicas. Este resultado revelou uma reorganização das RFCs com maior flutuação para KTM, o que pode estar relacionado a seus efeitos anestésicos e psicodélicos.

No estudo original, Farnes et al.<sup>135</sup> sugeriram que o índice de complexidade perturbacional e diversidade de sinais espontâneos, refletem aspectos das alterações nas propriedades cerebrais associados aos estados alterados de consciência, induzidos pela KTM em DS. O estudo também mostrou que houve aumento da complexidade do conteúdo consciente da atividade cerebral, enquanto a capacidade de consciência não foi alterada. Além, disso, os autores também avaliaram as respostas dos voluntários ao questionário *11-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale* (11D-ASC), e as subescalas com maiores médias de pontuação, foram as sensação de desencarnação, de sentir estar fora do corpo, imagens complexas e elementares, enquanto a ansiedade apresentou menor média durante a ketamina.<sup>135</sup> A partir dos dados de EEG deste estudo original, nós extraímos as características das RFCs dinâmicas destes voluntários sob efeito subanestésico da ketamina, e avaliamos as possíveis alterações nas RFCs que a quantidade de eletrodos podem induzir. Esperamos que os resultados encontrados aqui, possam contribuir para uma melhor compreensão dos fenômenos psicodélicos, gerado pela ketamina em DS e dos estados alterados de consciência em geral.

## CONCLUSÃO

A ketamina é um anestésico peculiar, capaz de induzir anestesia dissociativa e de se comportar como uma droga psicodélica, provocando alucinações em doses subanestésicas. Nós caracterizamos as RFCs de pessoas saudáveis sob efeito da KTM, usando dois conjuntos de eletrodos seguindo o SI 10-20, (22 e 60). As maiores diferenças na quantidade de eletrodos foram encontradas para o E-I index com 60 eletrodos, em que a região OCC apresentou mais conexões intra-hemisféricas e, para o PL,

que quando aumentamos o número de eletrodos, não encontramos diferenças entre KTM e OF. O efeito da KTM diminuiu as conexões globais e locais, aumentou as sincronizações intra-hemisféricas do lobo OCC, mas não entre os hemisférios; aumentou o TSC e a instabilidade topológica das RFCs. As alterações encontradas indicam uma reorganizações dos padrões das RFCs sob efeito da KTM, gerando instabilidade topológica global e local, e uma lentificação fisiológica capaz de aumentar o tempo em que todas as possíveis conexões ocorram na rede. Estes achados estão relacionados aos efeitos anestésicos e psicodélicos que geram os estados alterados de consciência, induzidos sob efeito da KTM.

#### MATERIAL SUPLEMENTAR (Tabelas 06 e 07)

Artigo: *Alterações nos Padrões das Redes Funcionais Cerebrais Sob Efeito da Ketamina em Doses Subanestésica*

**Tabela 06:** Todos os resultados com seus p valores para comparações entre KTM e OF para 22 eletrodos.

Índices	Comparações	p Value (Wilcoxon, T-test, ou ANOVA)	Média e DP ou mediana	
<b>Kp</b>	<i>Global</i>	$t(9) = 4.965; p = 0,001$	KTM: 2,305; SD: 1,13 OF: 3,307; SD: 1,14	
	<i>Hemisférios</i>	D	$t(9) = 5.,612; p < 0,001$	KTM: 2,345; SD: 1,086 OF: 3,326; SD: 1,095
		E	$t(9) = 3.990; p = 0,003$	KTM: 2,402; SD: 1,276 OF: 3,399; SD: 1,276
	<i>Regiões</i>	Tarefa: $F(1, 9) = 23.476; p = 0,001$		
		FT	$p = 0,003$	KTM: 1,988; SD: 1,004 OF: 2,931; SD: 1,042
		CP	$p = 0,001$	KTM: 2,453; SD: 1,195 OF: 3,416; SD: 1,169
		TD	$p = 0,002$	KTM: 2,293; SD: 1,235 OF: 3,237; SD: 1,229
		TE	$p = 0,016$	KTM: 2,434; SD: 1,419 OF: 3,457; SD: 1,620
		OCC	$p < 0,001$	KTM: 2,859; SD: 1,419 OF: 4,031; SD: 1,360
	<b>E-I index</b>	<i>Global</i>	$t(9) = 0.197; p = 0,848$	KTM: -0,086; SD: 0,032 OF: -0,085; SD: 0,045
<i>Hemisférios</i>		D	$Z = -0.561; p = 0,575$	KTM: -0,107 OF: -0,096
		E	$Z = -0.051; p = 0,959$	KTM: -0,093 OF: -0,111
<i>Regiões</i>		Tarefa: $F(1, 9) = 0.003; p = 0,957$		
		FT	$p = 0,571$	KTM: -0,047; SD: 0,032 OF: -0,056; SD: 0,057
	CP	$p = 0,307$	KTM: -0,162; SD: 0,049 OF: -0,149; SD: 0,061	

		TD	$p = 0,575$	KTM: 0,116; SD: 0,048 OF: -0,127; SD: 0,066
		TE	$p = 0,676$	KTM: -0,123; SD: 0,059 OF: -0,130; SD: 0,059
		OCC	$p = 0,086$	KTM: 0,005; SD: 0,039 OF: 0,023; SD: 0,036
	<i>Global</i>		$t(9) = -1.375; p = 0,202$	KTM: 0,137; SD: 0,034 OF: 0,128; SD: 0,020
	<i>Hemisférios</i>	D	$t(9) = -1.683; p = 0,127$	KTM: 0,146; SD: 0,040 OF: 0,132; SD: 0,021
		E	$t(9) = -1.030; p = 0,330$	KTM: 0,142; SD: 0,038 OF: 0,133; SD: 0,038
		Tarefa: $F(1.000, 9.000) = 2.237; p = 0,169$		
<b>PFH</b>		FT	$p = 0,339$	KTM: 0,122; SD: 0,042 OF: 0,114; SD: 0,269
		CP	$p = 0,290$	KTM: 0,150; SD: 0,040 OF: 0,140; SD: 0,025
	<i>Regiões</i>	TD	$p = 0,143$	KTM: 0,139; SD: 0,045 OF: 0,121; SD: 0,023
		TE	$p = 0,368$	KTM: 0,142; SD: 0,052 OF: 0,129; SD: 0,022
		OCC	$p = 0,452$	KTM: 0,167; SD: 0,037 OF: 0,156; SD: 0,039
	<b>PL</b>	<i>Global</i>		$Z = -2.701; p = 0,007$
<b>TSC</b>	<i>Global</i>		$t(9) = -2.634; p = 0,027$	KTM: 209,233; SD: 70,584 OF: 156,882 SD: 65,009
<b>CC</b>	<i>Global</i>		$t(9) = 6.291; p < 0,001$	KTM: 0,236; SD: 0,122 OF: 0,324; SD: 0,110
<b>NCD</b>	<i>Global</i>		$Z = -2.497; p = 0,013$	KTM: 2,212; SD: 0,254 OF: 2,033; SD: 0,234
	<i>Global</i>		$t(9) = 0.257; p = 0,803$	KTM: 71,411; SD: 8,293 OF: 72,404; SD: 10,289
	<i>Hemisférios</i>	D	$t(9) = 0.295; p = 0,775$	KTM: 77,066; SD: 8,566 OF: 78,225; SD: 9,958
		E	$t(9) = -0.129; p = 0,900$	KTM: 79,280; SD: 8,668 OF: 78,802; SD: 9,911
		Tarefa: $F(1, 9) = 0.307; p = 0,593$		
<b>CV<sub>A</sub></b>		FT	$p = 0,773$	KTM: 96,823; SD: 13,362 OF: 98,197; SD: 11,208
		CP	$p = 0,921$	KTM: 78,974; SD: 6,459 OF: 79,308; SD: 10,115
	<i>Regiões</i>	TD	$p = 0,428$	KTM: 105,606; SD: 10,114 OF: 103,423; SD: 9,463
		TE	$p = 0,571$	KTM: 104,694; SD: 12,032 OF: 101,979; SD: 14,333
		OCC	$p = 0,283$	KTM: 91,869; SD: 12,124 OF: 86,844; SD: 13,308
<b>CV<sub>AG</sub></b>	<i>Global</i>		$t(9) = -3.420; p = 0,008$	KTM: 79,431; SD: 23,219 OF: 63,013; SD: 14,770
	<i>Hemisférios</i>	D	$t(9) = -3.479; p = 0,007$	KTM: 91,184; SD: 26,606

	E	t(9) = -3.663; p = 0,005	OF: 72,072; SD: 16,791 KTM: 95,395; SD: 30,471 OF: 73,618; SD: 18,314
Tarefa: F(1, 9) = 13.355; p = 0,005			
	FT	p = 0,007	KTM: 125,567; SD: 33,851 OF: 97,525; SD: 19,087
	CP	p = 0,007	KTM: 94,546; SD: 30,026 OF: 74,352; SD: 18,704
<i>Regiões</i>	TD	p = 0,004	KTM: 145,720; SD: 46,388 OF: 112,358; SD: 24,900
	TE	p = 0,013	KTM: 146,750; SD: 51,599 OF: 114,414; SD: 38,037
	OCC	p = 0,022	KTM: 111,496; SD: 45,924 OF: 83,471; SD: 23,358

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: Kp: Grau ponderado; E-I index; Probabilidade de formação de hubs (PFH); PL: Path length; TSC: Tempo de sincronização completa; CC: Clustering Coefficient; NCD: Número de componentes desconectados; CV<sub>AG</sub>: Coeficiente de variação da aglomeração; CV<sub>A</sub>: Coeficiente de variação da quantidade de arestas; D: Hemisfério direito; E: Hemisfério esquerdo; FT: Frontal; CP: Centro-parietal; TD: Temporal direito temporal; TE: Temporal esquerdo; OCC: Occipital. DP: Desvio-padrão. KTM: Ketamina, OF: Olhos fechados sem ketamina.

**Tabela 07:** Todos os resultados com seus p valores para comparações entre KTM e OF para 60 eletrodos.

Índices	Comparações	p Value (Wilcoxon, T-test, ou ANOVA)	Média e DP ou mediana
	<i>Global</i>	t(9) = 5,086; p = 0,001	KTM: 6,591; DP: 3,069 OF: 8,329; DP: 2,989
	<i>Hemisférios</i>		
	D	t(9) = 5,527; p < 0,001	KTM: 6,556; DP: 2,883 OF: 9,241; DP: 2,846
	E	t(9) = 4,265; p = 0,002	KTM: 6,648; DP: 3,347 OF: 9,397; DP: 3,188
Tarefa: F(1, 9) = 24,523; p = 0,001			
<b>Kp</b>	FT	p = 0,003	KTM: 5,620; DP: 2,851 OF: 8,226; DP: 2,832
	CP	p = 0,001	KTM: 7,037; DP: 3,276 OF: 9,773; DP: 3,208
<i>Regiões</i>	TD	p = 0,002	KTM: 6,549; DP: 3,212 OF: 9,227; DP: 3,190
	TE	p = 0,018	KTM: 6,910; DP: 3,779 OF: 9,492; DP: 4,345
	OCC	p < 0,001	KTM: 8,183; DP: 3,873 OF: 11,390; DP: 3,752
<b>E-I index</b>	<i>Global</i>	t(9) = 0,211; p = 0,837	KTM: -0,143; DP: 0,032 OF: -0,141; DP: 0,046
	<i>Hemisférios</i>		
	D	Z = -0,153; p = 0,878	KTM: -0,137 OF: -0,128
	E	Z = -0,051; p = 0,959	KTM: -0,133

			OF: -0,147
			Tarefa: $F(1, 9) = 0,010; p = 0,924$
<i>Regiões</i>	FT	$p = 0,607$	KTM: -0,099; DP: 0,033 OF: -0,105; DP: 0,043
	CP	$p = 0,412$	KTM: -0,199; DP: 0,041 OF: -0,190; DP: 0,056
	TD	$p = 0,876$	KTM: 0,159; DP: 0,044 OF: -0,162; DP: 0,064
	TE	$p = 0,419$	KTM: -0,156; DP: 0,052 OF: -0,169; DP: 0,060
	OCC	$p = 0,010$	KTM: -0,105; DP: 0,036 OF: 0,088; DP: 0,030
<i>Global</i>			$t(9) = -1,278; p = 0,233$ KTM: 0,129; DP: 0,031 OF: 0,121; DP: 0,018
<i>Hemisférios</i>	D	$t(9) = -1,816; p = 0,103$	KTM: 0,132; DP: 0,034 OF: 0,120; DP: 0,020
	E	$t(9) = -0,655; p = 0,529$	KTM: 0,126; DP: 0,031 OF: 0,121; DP: 0,017
			Tarefa: $F(1, 9) = 1,797; p = 0,213$
<b>PFH</b>	<i>Regiões</i>	FT	$p = 0,574$ KTM: 0,105; DP: 0,038 OF: 0,100; DP: 0,025
		CP	$p = 0,263$ KTM: 0,140; DP: 0,033 OF: 0,131; DP: 0,021
		TD	$p = 0,199$ KTM: 0,135; DP: 0,042 OF: 0,119; DP: 0,020
		TE	$p = 0,323$ KTM: 0,138; DP: 0,044 OF: 0,124; DP: 0,027
		OCC	$p = 0,684$ KTM: 0,165; DP: 0,036 OF: 0,159; DP: 0,038
<b>PL</b>	<i>Global</i>	$Z = -1,682; p = 0,093$	KTM: 2,279; DP: 2,175
<b>TSC</b>	<i>Global</i>	$t(9) = -2,423; p = 0,038$	KTM: 184,269; DP: 53,501 OF: 144,336; DP: 53,520
<b>CC</b>	<i>Global</i>	$t(9) = 5,763; p < 0,001$	KTM: 0,307; DP: 0,117 OF: 0,392; DP: 0,103
<b>NCD</b>	<i>Global</i>	$Z = -2,497; p = 0,013$	KTM: 2,062; DP: 0,252 OF: 1,898; DP: 0,232
<i>Global</i>			$t(9) = -0,392; p = 0,704$ KTM: 64,943; DP: 8,060 OF: 66,497; DP: 10,453
<i>Hemisférios</i>	D	$t(9) = 0,604; p = 0,560$	KTM: 70,889; DP: 8,199 OF: 73,366; DP: 10,264
	E	$t(9) = 0,102; p = 0,921$	KTM: 72,049; DP: 9,066 OF: 72,468; DP: 10,509
			Tarefa: $F(1, 9) = 0,042; p = 0,843$
<b>CV<sub>A</sub></b>	<i>Regiões</i>	FT	$p = 0,411$ KTM: 84,122; DP: 12,607 OF: 87,640; DP: 11,729
		CP	$p = 0,678$ KTM: 69,697; DP: 6,246 OF: 71,191; DP: 10,099
		TD	$p = 0,974$ KTM: 94,878; DP: 8,736 EC: 94,970; DP: 7,479
		TE	$p = 0,952$ KTM: 94,089; DP: 10,365

	OCC	$p = 0,566$	OF: 94,089; DP: 12,079 KTM: 80,237; DP: 7,974 OF: 77,875; SD: 12,724
	<i>Global</i>	$t(9) = -2,305; p = 0,047$	KTM: 49,035; DP: 9,511 OF: 42,872; DP: 8,499
	<i>Hemisférios</i>		
	D	$t(9) = -2,192; p = 0,056$	KTM: 55,492; DP: 11,388 OF: 48,501; DP: 9,432
	E	$t(9) = -3,151; p = 0,012$	KTM: 56,385; DP: 11,533 OF: 48,028; DP: 9,500
	Tarefa: $F(1, 9) = 11,562; p = 0,008$		
<b>CV<sub>AG</sub></b>	FT	$p = 0,010$	KTM: 68,916; DP: 10,878 OF: 60,337; DP: 7,581
	CP	$p = 0,017$	KTM: 55,530; DP: 11,668 OF: 74,352; DP: 10,268
	<i>Regiões</i>		
	TD	$p = 0,009$	KTM: 90,384; DP: 20,917 OF: 75,737; DP: 11,749
	TE	$p = 0,030$	KTM: 89,609; DP: 22,057 OF: 77,325; DP: 19,606
	OCC	$p = 0,035$	KTM: 66,107; DP: 20,798 OF: 54,019; DP: 14,146

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: Kp: Grau ponderado; E-I index; Probabilidade de formação de hubs (PFH); PL: Path length; TSC: Tempo de sincronização completa; CC: Clustering Coefficient; NCD: Número de componentes desconectados; CV<sub>AG</sub>: Coeficiente de variação da aglomeração; CV<sub>A</sub>: Coeficiente de variação da quantidade de arestas; D: Hemisfério direito; E: Hemisfério esquerdo; FT: Frontal; CP: Centro-parietal; TD: Temporal direito temporal; TE: Temporal esquerdo; OCC: Occipital. DP: Desvio-padrão. KTM: Ketamina; OF: Olhos fechados sem ketamina.

---

## 7.3 EACS PSICOLÓGICAMENTE ESPONTÂNEOS

---

### 7.3.1 ARTIGO 6

#### Caracterização Cerebral por Conectividade Dinâmica Funcional de Diferentes Tradições Meditativas

Thaise Grazielle L. de O. Toutain<sup>1,2</sup> · Naíma Loureiro<sup>1,2</sup> · Jéssica Silva Plácido<sup>3</sup> · Valéria Cristina<sup>4</sup> · Kleber Monteiro<sup>2,5</sup> · Raphael Silva do Rosário<sup>2</sup> · Caroline L. Alves<sup>6,7</sup> · Joel A. Moura Porto<sup>7</sup> · José Garcia Vivas Miranda<sup>2</sup> · Eduardo Pondé de Sena<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. <sup>2</sup> Laboratório de Biosistemas, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>3</sup> Faculdade Bahiana de Medicina, Salvador, Bahia, Brasil. <sup>4</sup> Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>5</sup> Programa de Pós-Graduação em Difusão do Conhecimento, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>6</sup> BioMEMS lab, Aschaffenburg University of Applied Sciences, Aschaffenburg, Alemanha. <sup>7</sup> Universidade de São Paulo (USP), Instituto de Matemática e Ciências da Computação (IMCC), São Paulo, Brasil. <sup>8</sup> Departamento de Biorregulação, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela, Salvador—Bahia—CEP: 40110-100, Brasil.

#### RESUMO

A meditação é uma prática mental que tem sido utilizada para alcançar benefícios na saúde e como fonte de conexão suprema com a espiritualidade. Existem diversas técnicas meditativas que podem ser classificadas de acordo com o objetivo de suas práticas, ou seja, usando um objetivo para manter a mente focada, ou não exercer esforço da mente para focar em um objetivo. A análise comparativa de várias técnicas meditativas através das RFCs dinâmicas, auxilia na compreensão dos EACs que são induzidos pela meditação, e de como as diferentes técnicas afetam o funcionamento cerebral. Nosso objetivo foi caracterizar quatro diferentes tipos de meditações (Raja Yoga (RY) da Brahma Kumaris, Gurdjieff (GD), Tradição Yoga do Himalaia (TH) e Tradição Isha Shoonya Yoga (ISHA)), através das RFCs, aplicando o método dos grafos variantes no tempo (GVT) e da sincronização por

motifs (SM). As meditações foram comparadas entre si e entre suas respectivas tarefas controles, o relaxamento (RL) para RY e GD, e o pensamento ativo (PA) para TH e ISHA. Dentre os principais resultados, observamos que GD comparado a RY, exibiu mais sincronizações intra-hemisféricas no temporal esquerdo (TE); ISHA e TH comparados a RY e GD apresentaram menor estabilidade na quantidade de arestas ( $CV_A$ ) no centro-parietal (CP), temporal direito (TD) e esquerdo (TE) e no occipital (OCC). ISHA e TH revelaram maior porcentagem de interação cerebral comparadas a RY e GD, entre as seguintes regiões: **FT→TD** e **FT→TE** (ISHA vs. GD), **CP→TE**, **TD→CP**, **TD→OCC**, **TE→CP** e **TE→OCC** (ISHA e TH vs. RY e GD); **OCC→TD** (ISHA e TH vs. RY; TH vs. GD) e **OCC→TE** (ISHA e TH vs. RY). As meditações RY comparado ao RL, e TH comparado ao PA, não apresentaram diferenças para os índices das RFCs avaliados. GD apresentou maior grau ponderado (Kp), maior clustering coeficiente (CC) e diminuição da probabilidade de formação de hubs (PFH) comparado ao RL. ISHA comparado a PA, exibiu características intra-hemisféricas para as regiões FT e OCC na meditação, e aumento da estabilidade global, por hemisférios e especificamente no FT e CP por região. Este estudo contribuiu para uma compreensão mais profunda dos efeitos cerebrais das diferentes práticas meditativas, caracterizadas através das RFCs.

*Palavras-chave:* Meditação • Estado alterado de consciência • Redes funcionais cerebrais • Dinâmica neural

## ABSTRACT

Meditation is a mental practice that has been used to achieve health benefits and as a source of supreme connection with spirituality. There are various techniques, and it can be classified according to the goal of its practice, i.e. using a goal to keep the mind focused, or not exerting effort on the mind to focus on a goal. The comparative analysis of various meditative techniques through dynamic BFNs helps to understand the EACs that are induced by meditation and how the different techniques affect brain functioning. Our aim was to characterize four different types of meditation (Brahma Kumaris' Raja Yoga (RY), Gurdjieff (GD), Himalayan Yoga Tradition (TH) and Isha Shoonya Yoga Tradition (ISHA)), through BFNs, applying the method of time-varying graphs (TVG) and motif synchronization (MS). The meditations were compared with each other and with their respective control tasks, relaxation (RL) for RY and GD, and active thinking (AT) for TH and ISHA. Among the main results, we observed that GD compared to RY exhibited more intra-hemispheric synchronizations in the left temporal (LT); ISHA and TH compared to RY and GD showed lower stability in the number of edges in the centro-parietal (CP), right temporal (RT), left temporal (LT) and occipital (OCC). ISHA and TH revealed a higher percentage of brain interaction compared to RY

and GD, between the following regions: **FT→TD** and **FT→TE** (ISHA vs. GD), **CP→TE**, **TD→CP**, **TD→OCC**, **TE→CP** and **TE→OCC** (ISHA and TH vs. RY and GD); **OCC→TD** (ISHA and TH vs. RY; TH vs. GD) and **OCC→TE** (ISHA and TH vs. RY). The RY compared to RL, and TH compared to PA, showed no differences in the BFNs indices evaluated. GD showed a higher weighted degree (WD), higher clustering coefficient (CC) and decreased probability of hub formation (PHF) compared to RL. ISHA compared to PA, exhibited intra-hemispheric characteristics for the FT and OCC regions in meditation, and increased global stability, by hemispheres and specifically in the FT and CP. This study contributed to a deeper understanding of the cerebral effects of different meditative practices characterized through BFNs.

*Keywords:* Meditation • Altered state of consciousness • Brain functional networks • Neural dynamics

## INTRODUÇÃO

A meditação é uma prática mental que tem sido empregada para alcançar relaxamento, atenção plena, clareza mental, saúde e principalmente, como uma forma de conexão suprema com a espiritualidade. Ela é considerada um dos estados alterados de consciência (EACs) mais estudados cientificamente, principalmente por seus potenciais benefícios para a saúde mental, emocional e física. Além disso, ela induz a um estado mental diferente do habitual, e isso fornece insights importantes sobre os correlatos cerebrais da consciência.

Existem diversas tradições e formas de práticas meditativas, como a Vipassana, Zen, Kundalini Yoga, Budista Tibetana, Yoga do Himalaia, Isha Shoonya, Raja Yoga de Patanjali, Raja Yoga da Brahma Kumaris, Gurdjieff, Kundalini Yoga, Mindfulness (atenção plena), Transcendental, dentre outras. Estes diferentes tipos de meditação exibem características distintas, mas ainda assim, é possível classificá-las em grupos, com base na forma e objetivo de suas práticas. Por exemplo, Bhajanananda<sup>137</sup> dividiu a meditação em dois tipos principais, a *upasana* (objetiva), que exige um esforço voluntário para manter a mente focada, concentrada em um objeto, e a *nididhyasana* ou *atma-vicara*, que não exige foco ou esforço da consciência.<sup>137</sup> Newberg e Iversen<sup>138</sup> dividiram as técnicas meditativas em duas categorias, a primeira exige limpar toda a mente, para alcançar um estado subjetivo de ausência de espaço, tempo e pensamento, enquanto a segunda, é como a ‘objetiva’ proposta por Bhajanananda,<sup>137</sup> que exige concentração e atenção em um objeto, que pode ser uma imagem, frase ou palavra.<sup>138</sup> No mecanismo da concentração, a mente foca em um objeto mental fixo, e o meditador está constantemente trazendo sua mente errante para se concentrar no objeto da meditação.<sup>136</sup>

A meditação induz à modificações na atividade cerebral em distintos níveis, conforme observado em múltiplos estudos empíricos.<sup>140-152</sup> Através da atividade cerebral coletada com EEG, estas alterações foram vistas por exemplo, em um menor *path length* (PL) e maior *clustering coefficient* (CC) para o grupo que fez um treinamento integrativo corpo-mente, comparado a um grupo que fez treinamento com o relaxamento. Este resultado indicou que a prática integrativa corpo-mente, induz a uma maior capacidade de especialização local e integração global de informações cerebrais.<sup>326</sup> Além disso, foi observado aumento das frequências teta e alfa;<sup>12,144</sup> aumento de frequência gama para em três práticas diferentes de meditação, Yoga do Himalaia, Isha Shoonya Yoga e Vipassana, na área parieto-occipital;<sup>13</sup> aumento de entropia encontrada para a Tradição Vipassana, comparado à Yoga do Himalaia e Isha Shoonya Yoga;<sup>151</sup> aumento da estabilidade topológica cerebral, vista através da abordagem da teoria dos grafos, a partir das redes funcionais cerebrais (RFCs) dinâmicas, para as meditações Raja Yoga (da Brahma Kumaris) e Gurdjieff, comparadas ao relaxamento;<sup>153</sup> aumento da rede de integração cerebral, com maior centralidade intermediária para frequência alfa em meditadores experientes, do que em novatos, indicando que a topologia de rede de alfa é melhor integrada em meditadores experientes do que em meditadores novatos,<sup>154</sup> e reorganização da rede cerebral extensa e dependente de hubs e de arestas para meditadores Taoístas.<sup>34</sup>

A caracterização da meditação por meio de ferramentas dinâmicas é fundamental para a compreensão aprofundada dos seus efeitos. A combinação dos métodos dos grafos variantes no tempo (GVT) e da sincronização por motivos (SM)<sup>184</sup> na construção das redes funcionais cerebrais (RFCs) permite capturar a dinâmica das sincronizações entre diferentes regiões cerebrais e sua evolução temporal durante a prática meditativa. Com isso, a análise comparativa de várias técnicas meditativas através das RFCs dinâmicas, auxilia na compreensão dos EACs induzidos pela meditação e de como as diferentes técnicas afetam o funcionamento cerebral. Aqui, nosso objetivo foi aplicar os GVT e a SM na construção das RFCs dinâmicas com o objetivo de avaliar quatro tipos diferentes de meditações: Raja Yoga (RY) da Brahma Kumaris, Gurdjieff (GD), Tradição Yoga do Himalaia (TH) e Tradição Isha Shoonya Yoga (ISHA), comparadas entre si e, em outra avaliação, compará-las entre suas respectivas tarefas controles, o relaxamento (RL) e o pensamento ativo (PA). Portanto, enquanto as Tradições RY, GD e a TH compartilham a característica de foco atencional durante a prática meditativa, apesar de seus propósitos e distintas tradições, a meditação ISHA se diferencia das outras três pelo emprego da técnica de monitoramento aberto. Nós esperamos encontrar similaridades nas características das RFCs entre as meditações com foco que devem ser diferentes da meditação ISHA, que pratica o monitoramento aberto. O estudo das diferentes técnicas de meditação com as RFCs

dinâmicas, é essencial para entendermos os efeitos mentais e neurais que podem estar associados aos EACs.

## **MÉTODOS**

### **Participantes**

Para este estudo, foram utilizados dados próprios e dados públicos. A seguir, detalhamos os conjuntos de dados usados.

#### ***Dados Próprios***

Os dados próprios envolveram a coleta com meditadores experientes de dois tipos de meditações diferentes, Raja Yoga (RY) da Brahma Kumaris, e meditadores que seguem os ensinamentos de George Ivanovitch Gurdjieff (GD). Este foi um estudo de corte transversal, não randomizado, sem grupo controle e obteve a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde (ICS), da Universidade Federal da Bahia (UFBA), sob Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 44457015.1.0000.5662 (ANEXO V). Quatorze meditadores RY participaram do estudo, onze mulheres (média / desvio padrão (DP): 50,72 / 17,4 anos) e três homens (média / DP: 41,33 / 10,5 anos), provenientes da casa Brahma Kumaris em Salvador – Ba. Do grupo GD, participaram oito meditadores, cinco mulheres (média / DP: 54,6 / 8,17 anos) e três homens (média / DP: 54,37 / 8,29 anos) provenientes do grupo Gurdjieff da cidade de Salvador – Ba. O tempo mínimo de prática meditativa para estes dois grupos foi de 6 anos e o tempo máximo foi de 35 anos. A média (DP) de tempo de meditação neste estudo foi de 15,5 (9,6) anos.

Todos os meditadores atenderam aos critérios de inclusão, que foram: ser indivíduos hígidos, ter idade acima de 18 anos e tempo mínimo de prática meditativa de 06 anos. Os critérios de exclusão foram: relatos de transtornos psiquiátricos (também na família); fazer uso de psicofármacos ou bebidas estimulantes (alcoólicas; café) e não ter seguido as recomendações indicadas para o dia da coleta que foram: ter tido uma boa noite de sono e não ter ingerido bebidas ou comidas estimulantes. No dia da coleta de dados, foram aplicados os questionários sociodemográfico e pré-coleta e todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em uma sala separada. Em seguida, foram encaminhados para a montagem dos eletrodos e coleta de EEG em outra sala.

#### ***Raja Yoga da Brahma Kumaris***

A técnica Raja Yoga da Brahma Kumaris é originária da *Rajyoga Education and Research Foundation* da *Brahma Kumaris World Spiritual University*. É uma organização não governamental localizada na Índia.<sup>327,328</sup> O objetivo da meditação RY da Brahma Kumaris, é proporcionar um encontro com o eu verdadeiro e possui uma conexão espiritual com a “Alma Suprema”.<sup>153,327</sup> Os meditadores RY meditam diariamente e sua prática meditativa possui cinco etapas: Relaxamento, Concentração, Contemplação, Realização e Meditação, que tem foco em um pensamento e a lembrança da identidade eterna.<sup>153,329</sup>

#### *Tradição de G. I Gurdjieff*

George I. Gurdjieff foi um mestre que deixou muitos ensinamentos de forma escrita, em música e movimentos, que têm correspondência com nosso intelecto, emoções e corpo físico. As indagações que o guiavam na vida, giraram em torno da compreensão de “Quem sou eu? Por que estou aqui? Qual é o propósito da vida, e da vida humana em particular?” Para ele, o ser humano deveria tornar-se harmonioso através do desenvolvimento das potencialidades latentes, a partir do "trabalho sobre si mesmo".<sup>330</sup> Os participantes do grupo Gurdjieff realizam uma meditação estática (sentado) entre cinco e sete vezes por semana. Durante a coleta com o EEG foi usado um método de auto-recordação,<sup>136</sup> fundamentada na busca do relaxamento corporal e na vigilância do estado físico, mental e emocional. Além disso, os membros deste grupo praticam regularmente outros exercícios, um deles por exemplo, é a meditação dinâmica, que inclui exercícios com movimentos e música, para o equilíbrio da atenção interior entre o corpo, a mente e os sentimentos.<sup>153</sup>

#### ***Banco de Dados Público***

Nós também usamos um banco de dados que foi disponibilizado publicamente através do OpenNeuro por Arnaud Delorme e Claire Braboszcz em “Arnaud Delorme and Claire Braboszcz (2021). Meditation vs thinking task. OpenNeuro. [Dataset] doi: doi:10.18112/openneuro.ds003969.v1.0.0”.<sup>238</sup> Este banco é composto por três grupos de meditadores, cada um com expertise em uma modalidade de meditação: tradição Yoga do Himalaia (TH) (vinte e sete meditadores), tradição Vipassana (TV) (com vinte meditadores) e tradição Isha Shoonya Yoga (ISHA) (com vinte meditadores), além de um grupo controle (com trinta e duas pessoas). Deste conjunto de dados, nós usamos apenas os dados dos grupos TH (com 17 homens e 7 mulheres) e ISHA (18 homens e 2 mulheres), já que estes dois tipos de meditações têm abordagens diferentes quando falamos de foco atencional (Figura 40).<sup>13</sup> O projeto obteve aprovação do comitê de ética indiano local, e pelo comitê de ética da Universidade da Califórnia em San Diego (projeto IRB nº 090731). Os voluntários que moravam perto do instituto receberam 10 dólares americanos e, os que

moravam mais distantes, 20 dólares. A média (DP) de idade do grupo TH foi de 50,66 (15,23) anos e de 38,4 (10,21) no grupo ISHA. O tempo de meditação para o TH foi de (média (DP)) 23 (15,75) anos e, para o ISHA, 7,5 (5,57) anos.

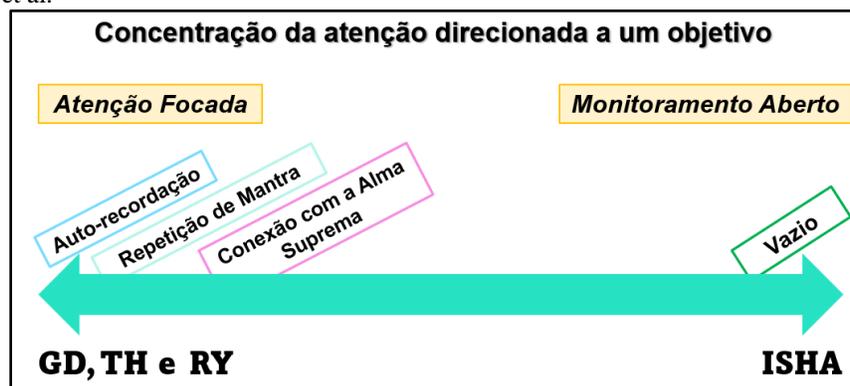
#### *Tradição Yoga do Himalaia*

A TH é uma antiga tradição que consiste em várias técnicas meditativas como o relaxamento profundo em “posição de cadáver” que conduz ao Yoga Nidra, ou sono do Yoga; a posição sentada com coluna ereta para meditar e praticar a respiração diafragmática; a consciência da respiração; a repetição de mantra mentalmente focando na respiração. Em meditadores já experientes, há uma técnica que usa a repetição de mantras, foco na respiração e nos chakras. O mantra também pode ser usado apenas como um pensamento sem consciência da respiração.<sup>13</sup>

#### *Tradição Isha Shoonya Yoga*

Segundo Braboszc et al.,<sup>13</sup> a meditação ISHA inclui posturas de yoga (Asanas), as técnicas específicas de respiração e posturas corporais (Kriyas), e a meditação sentada que incluem as meditações Shoonya e Samyama. Nesta prática, os meditadores focam na respiração e nas sensações corporais, além de manterem a consciência de seu processo de pensamento. Contudo, para o experimento de Braboszc e colaboradores,<sup>13</sup> esses meditadores foram convidados a praticar a meditação Shoonya. Esta técnica consiste em estar consciente de “não-fazer”, “vazio”, criando uma distância entre o eu, o corpo e a mente, sem responder a estímulos internos ou externos.

**Figura 40:** Representação da localização em uma seta, do foco atencional direcionado a um objetivo, praticado pelas meditações estudadas. Do lado esquerdo da seta, estão as meditações com atenção focada, como Gurdjieff (GD) que utiliza da auto-recordação, a tradição Yoga do Himalaia (TH) que usou mantras para focar a atenção, e a meditação Raja Yoga (RY) da Brahma Kumaris, que se concentra na conexão com a Alma Suprema. Do lado direito está a tradição Isha Shoonya Yoga (ISHA), que tem como um dos tipos de prática, o monitoramento aberto, como utilizado na técnica Shoonya, cujo qual foi praticado durante o experimento, com foco em “não-fazer”, “vazio”, distanciando o eu, o corpo e a mente. A figura foi adaptada de Braboszc et al.<sup>13</sup>



Fonte: Dados da pesquisa.

## Coleta de Dados

### *Coleta de EEG dos Meditadores RY e GD*

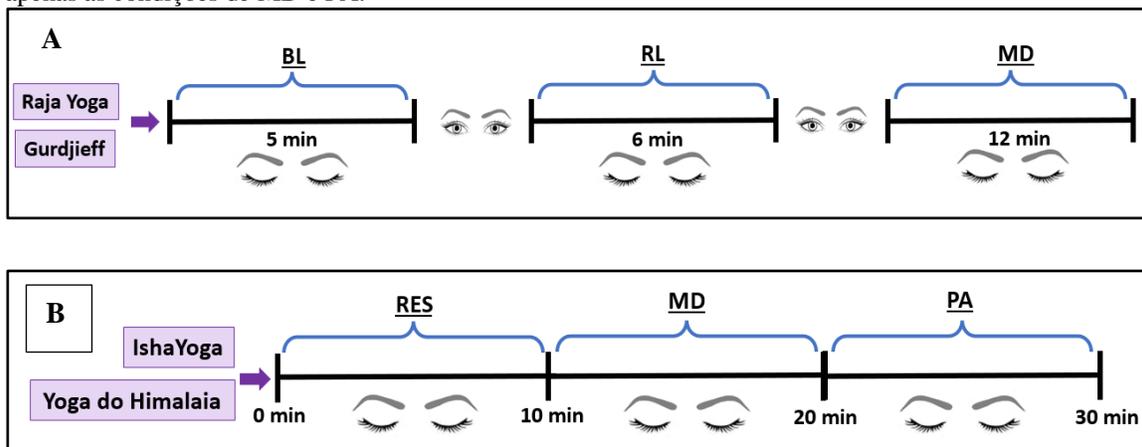
A coleta de dados foi realizada no Laboratório de Eletroestimulação Funcional (LEF), do Núcleo de Estudos em Saúde e Funcionalidade (NESF) do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) – UFBA. A coleta de EEG foi realizada dentro da gaiola de Faraday, com os meditadores sentados numa cadeira confortável com encosto, entretanto alguns meditadores preferiram sentar-se no chão em posição de lótu. Utilizamos o eletroencefalógrafo da BrainNet BNT 36 – EEG (EMSA – Instrumentos Médicos, Brasil), com 26 eletrodos—22 principais, dispostos no escalpo seguindo o sistema internacional (SI) 10 - 20; dois usados para captar atividade ocular que ficaram dispostos na região supra e infraorbital do olho direito e dois eletrodos posicionados no músculo trapézio superior do lado direito. Os eletrodos usados no escalpo foram o F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, C3, C4, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz, Pz, Oz, Fp1 e Fp2, mais 2 intermediários FT7, FT8. A aquisição da atividade elétrica cerebral foi monopolar, com o eletrodo Cz de referência e taxa amostral de 600 Hz. A impedância foi mantida abaixo de 50k $\Omega$ . O protocolo de coleta envolveu três etapas (Figura 41 A), o *Baseline (BL)* – 05 min, em que os meditadores foram orientados a olhar para uma cruz que estava na parede à sua frente, na altura dos olhos, durante 30 segundos. Em seguida, sob comando, fecharam os olhos e imaginaram a cruz até receberem o comando para abrir os olhos novamente; o *Relaxamento (RL)* – 06 min, após o BL, em torno de 1 minuto com olhos abertos, os voluntários receberam a instrução para fecharem os olhos, relaxarem, mas não meditarem, até receberem o comando para abrir os olhos e, após uma pausa de 1 minuto, realizamos a coleta da *Meditação (MD)* – 10 min, cuja instrução foi para fecharem os olhos e meditarem como de costume. Embora os meditadores estejam habituados a meditar com os olhos abertos (ou entreabertos), solicitamos que o fizessem de os olhos fechados para reduzir artefatos oculares. Ao final da meditação, lhes foi perguntado se esta condição interferiu na meditação, e todos os meditadores indicaram que não, e que conseguiram meditar como habitualmente.

### *Coleta de EEG dos meditadores TH e ISHA*

As coletas de EEG foram realizadas no *Meditation Research Institute (MRI)* em Rishikesh, Índia. Segundo Braboszc et al.,<sup>13</sup> os participantes escolheram sentar-se em uma cadeira ou no chão. Sua atividade cerebral foi registrada através de um sistema de amplificador Biosemi Active-Two de 64 + 8 canais, com touca padrão de 64 canais, em dois momentos: durante sua *meditação tradicional* (10 min) e durante *pensamento ativo (PA)* (10 min) (Figura 41 B). O eletrodo usado de referência foi disposto no osso mastoide direito, a taxa amostral foi de 1024 Hz e a impedância foi mantida abaixo de 50k $\Omega$ . Inicialmente, antes das práticas meditativas ou do pensamento ativo, os meditadores foram

instruídos a prestar atenção em sua respiração para se preparar para a prática de meditação, por 10 min. Em seguida, a depender da randomização, os meditadores foram instruídos a começar com sua meditação tradicional ou com o pensamento ativo. Para o PA, foi solicitado que recordassem eventos autobiográficos que abrangessem desde a infância até o passado mais recente. No entanto, foram orientados de forma explícita a evitar evocar lembranças ligadas a eventos emocionalmente carregados. Todas as etapas foram realizadas de olhos fechados. Para mais detalhes sobre esse banco de dados, os participantes, a coleta e os grupos de meditação, acessar Braboszc et al.<sup>13</sup>

**Figura 41:** Protocolos de coleta de EEG das meditações estudadas: Raja Yoga, Gurdjieff, tradições Yoga do Himalaia e Isha Shoonya Yoga. Em A, o protocolo de coleta das meditações Raja Yoga e Gurdjieff, que envolveram 5 min de baseline (BL), 6 min de relaxamento (RL) e 12 min de meditação (MD) típica de cada grupo, de olhos fechados. Nós usamos apenas as condições de MD e RL. Em B, o protocolo de coleta das meditações Isha Shoonya Yoga e Yoga do Himalaia, que envolveram 10 min de respiração focada (RES), 10 min de MD e 10 min de pensamento ativo (PA). As condições MD e PA foram randomizadas. Nós usamos apenas as condições de MD e PA.



Fonte: Dados da pesquisa.

### Processamento dos Dados

Usamos o EEGLAB® (Arnaud Delorme and Scott Makeig, San Diego, California, USA) ferramenta do MATLAB® (Cleve Moler, New Mexico, USA) para processamento dos dados. Nós homogeneizamos o tratamento dos dois conjuntos de dados, a fim de viabilizar uma comparação entre os resultados e, com os outros estudos realizados na tese. Para os dados de meditação Raja Yoga e Gurdjieff, nós realizamos um *downsample* para 256 Hz, os eletrodos supra e infra-orbital e o Cz (usado como referência) foram removidos, restando 21 eletrodos (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, FT7, FT8, C3, C4, P3, P4, Pz, O1, O2 e Oz). Os dados foram filtrados usando o filtro passa-banda 0,5 – 48 Hz e divididos em épocas de 1,05 segundos. A rejeição dos artefatos como eletrodo solto, movimento ocular, possível atividade muscular com threshold  $\pm 750\mu V$ , foram

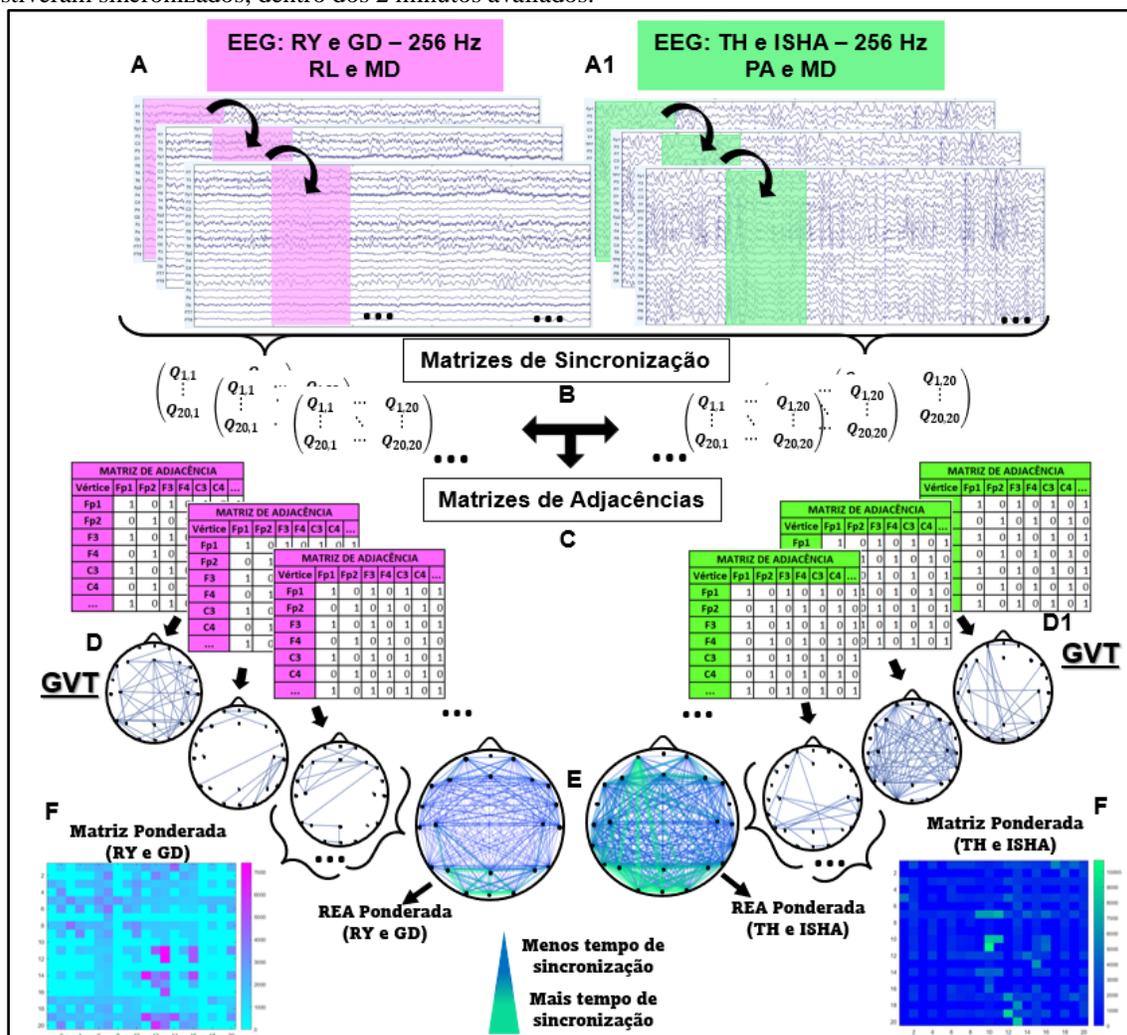
automaticamente eliminados. Em seguida, foi realizada uma inspeção visual em todos os dados, e caso necessário, removemos possíveis artefatos manualmente.

Os dados públicos das meditações TH e ISHA foram tratados como os dados de RY e GD, ou seja, nós realizamos um *downsample* para 256 Hz, selecionamos os 22 eletrodos de interesse equivalentes ou similares aos dos dados de RY e GD. Em seguida, nós re-referenciamos os dados para o eletrodo Cz que foi removido logo após, restando 21 canais: FP1, FP2, F7, F3, FZ, F4, F8, T7, C3, CZ, C4, T8, TP7, TP8, P3, P7, PZ, P4, P8, O1, Oz e O2. Depois, os dados foram filtrados com passa-banda 0,5 – 48 Hz; segmentados em época de 1,05 segundos e foi definido um threshold de +/-120  $\mu$ V onde as épocas com artefatos foram removidos. Assim, como nos dados de RY e GD, realizamos inspeção visual e caso necessário, removemos possíveis artefatos manualmente.

#### *Construção dos Grafos Variantes no Tempo (GVT)*

O grafo é um conjunto de nós e arestas. Neste estudo, os nós representam as regiões onde estão posicionados um ou mais eletrodos e as arestas, a existência de sincronizações significativas entre as regiões. O GVT neste trabalho é um conjunto de grafos que representa uma dinâmica temporal de sincronização cerebral que aqui denominamos como rede funcional cerebral (RFC) dinâmica. Para a construção das RFCs, usamos o método de sincronização por motifs (SM).<sup>184</sup> O método utiliza como entrada as séries temporais da voltagem de cada eletrodo a partir de uma janela deslizante, e compara o nível de sincronização entre elas ao longo do tempo. A sincronização é estimada a partir dos padrões de subida e descida do traçado do EEG. Os parâmetros utilizados para a construção das RFCs para os dois conjuntos de dados (RY, DG e TH, ISHA) foram: janela de 20 pontos; threshold 0,8; lag 1;  $\tau_{\min}$ :1 e  $\tau_{\max}$ : 5; motif Lag 1; tempo total de 30.720 frames (2 minutos). Dentro de cada janela no traçado do EEG, os eletrodos foram comparados par a par, e caso o valor da sincronização fosse maior ou igual ao valor do threshold, uma aresta (sincronização) foi criada entre eles. Esta janela foi deslizada ao longo do tempo até o final do traçado do EEG, e para cada janela, uma matriz de sincronização e uma de adjacências foram geradas, e conseqüentemente, um grafo foi formado, com todas as sincronizações daquela janela. Ao sobrepormos todos os grafos somando todas as arestas no tempo, obtemos um grafo ponderado chamado de rede estática agregada (REA) ponderada. O peso das arestas na REA traz informação da quantidade de vezes que uma sincronização ocorreu entre pares de nós ao longo do tempo. Podemos visualizar a importância de cada nó, através da espessura das arestas que se ligam à estes nó: quanto mais espessa, mais tempo de sincronizações significativas ocorreram. Todos os passos da construção das RFCs podem ser vistos na Figura 42.

**Figura 42:** Representação da construção das redes funcionais cerebrais (RFCs) para as meditações (MD), relaxamento (RL) e pensamento ativo (PA). Em A, temos a construção das RFCs para Raja Yoga (RY) e Gurdjieff (GD), e em A1, a construção das RFCs para as Tradições Yoga do Himalaia (TH) e Isha Shoonya Yoga (ISHA). Em B, estão as matrizes de sincronização e em C, as matrizes de adjacências para os dois conjunto de dados. Em D, temos os grafos variantes no tempo (GVT) representado por um dos meditadores do grupo RY durante a meditação e em D1, os GVT de um dos meditadores ISHA. Em E, temos representado a Rede Estática Agregada (REA) ponderada para as duas representações dos GVT, ou seja, do lado esquerdo, RY e do direito, ISHA. Em F, as matrizes ponderadas. As representações das RFCs foram baseadas em um meditador do grupo RY e um do grupo ISHA. Quanto mais verde é a aresta, mais tempo aquelas duas regiões (ou eletrodos) estiveram sincronizados, dentro dos 2 minutos avaliados.



Fonte: Dados da pesquisa.

### Índices das RFCs Avaliados

Para caracterização das RFCs das meditações estudadas, construídas com os GVT e a SM, nós usamos os seguintes índices proposto em nossos estudos anteriores.<sup>153,222,227</sup> O grau ponderado (Kp), mede o tempo de sincronização entre as regiões cerebrais, ou seja, quando mais espessa é uma aresta entre um par de eletrodos, mais tempo eles estiveram sincronizados, considerando o tempo avaliado. O Kp

foi normalizado para cada participante, a partir da divisão dos seus valores médios pelo tempo (30.720). O *E-I-index* (E-I) foi adaptado de Krackhardt e Stern<sup>243</sup> para dados de EEG, com o intuito avaliar o comportamento das sincronizações dentro e fora dos hemisférios.<sup>222</sup> Seus valores podem variar entre -1 e 1, onde valores negativos indicam conexões corticais intra-hemisféricas (ou homofílicas), e valores positivos indicam sincronizações inter-hemisféricas (ou heterofílicas).<sup>222</sup> O índice da *probabilidade de formação de hubs* (PFH) foi calculado a partir do grau<sup>184,227</sup> e exhibe as regiões cerebrais que ao longo do tempo, concentraram mais sincronizações, formando hubs. Valores altos da PFH indicam maior probabilidade de formação de hub para aquele nó (região) no tempo. Assim como  $K_p$ , o índice da PFH foi normalizado. O *tempo de sincronização completa* (TSC)<sup>223</sup> revela o tempo requerido para que todas as sincronizações possíveis ocorra numa rede. Nós calculamos o *coeficiente de variação da quantidade de arestas* ( $CV_A$ ) e o *coeficiente de variação da aglomeração* ( $CV_{AG}$ ) de acordo com nossos estudos anteriores.<sup>153,227</sup> Enquanto o  $CV_A$  sinaliza a variação do número de arestas no tempo, o  $CV_{AG}$  indica a variação da topologia das RFCs ao longo do tempo. O *path length* (PL) foi usado de acordo com Zhang et al.<sup>29</sup> e Shim et al.<sup>231</sup> para avaliar a velocidade de transferência de informação da rede. Entretanto, nosso PL foi calculado considerando o tempo. De acordo com os autores, valores altos de PL demonstram uma rede menos integrada, mais randomizada e a baixa velocidade de processamento.<sup>29,231</sup> O índice da *interação entre as regiões cerebrais* (IRC) *interaction between brain regions* (IBR) foi proposto em nossos trabalhos anteriores,<sup>227</sup> e revela a porcentagem das interações entre as regiões cerebrais. Para mais informações sobre os índices acima citados, acessar de O. Toutain et al.<sup>227</sup> e Toutain et al.<sup>222</sup>

### **Avaliação Estatística**

Os dados foram testados para normalidade através do software SPSS (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Para as comparações entre os grupos de meditação, nós usamos ANOVA mista de um fator e no post hoc, consideramos a correção de Bonferroni. Para comparações entre os grupos e suas respectivas condições controles, quando a normalidade foi assumida, usamos o Teste T de Student pareado, quando não, o Wilcoxon pareado. Para as múltiplas comparações (MD vs. RL (ou PA) vs. regiões cerebrais), a ANOVA de medidas repetidas, modelo linear geral foi aplicado. As avaliações foram realizadas de maneira global, através da média geral de cada índice, ou local, através das médias por hemisférios ou por regiões cerebrais. A divisão dos eletrodos para avaliação, global e local (hemisférios e região) foram:

**RY e GD** → *Global*: Fp1, Fz, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, FT7, FT8, C3, C4, P3, Pz, P4, O1, Oz e O2. *Hemisférios*: **Direito** = Fp2, F4, F8, T4, T6, C4, P4, O2 e FT8; **Esquerdo** = F3, F7, T3, T5,

C3, P3, O1, Fp1 e FT7. *Regiões cerebrais*: **FT** = F8, F7, F4, F3, FP2, FZ, FP1, FT8, FT7; **CP** = C4, C3, P4, PZ, P3; **TD** = T4, T6; **TE** = T3, T5; **OCC** = O1, OZ, O2.

**HT e ISHA** → *Global*: FP1, FP2, F8, F7, F4, FZ, F3, C4, C3, P4, P7, PZ, P3, P8, T8, TP8, T7, TP7, O2, OZ e O1. *Hemisférios*: **Direito** = FP2, F8, F4, C4, P4, P8, T8, TP8 e O2; **Esquerdo** = FP1, F7, F3, C3, P7, P3, T7, TP7 e O1. *Regiões cerebrais*: **FT** = F8, F7, F4, FZ, F3, FP2, FP1; **CP** = C4, C3, P4, P7, PZ, P3, P8; **TD** = T8, TP8; **TE** = T7, TP7; **OCC** = O1, OZ, O2.

As comparações entre regiões cerebrais através do IRC foram: FT→FT, FT→CP, FT→TD, FT→TE, FT→OCC, CP→FT, CP→CP, CP→TD, CP→TE, CP→OCC, TD→FT, TD→CP, TD→TD, TD→TE, TD→OCC, TE→FT, TE→CP, TE→TD, TE→TE, TE→OCC, OCC→FT, OCC→CP, OCC→TD, OCC→TE e OCC→OCC.

A correção de Bonferroni com 5% de significância foi aplicada em todas as múltiplas comparações (por hemisfério ou por regiões). Por exemplo, comparações entre condição (MD, RL ou PA) vs. hemisférios ou regiões cerebrais, foram considerados os seguintes p valores: por hemisférios,  $p = 0,05 / 2$ , consideramos iguais ou inferiores à 0,025; para comparações entre regiões,  $p = 0,05 / 5$ , p valores iguais ou menores do que 0,01. Para a avaliação do índice IRC,  $p = 0,05 / 25 = 0,002$ .

## RESULTADOS

### Comparações entre as Meditações RY, GD, TH e ISHA

#### *E – I index*

Encontramos diferenças para o E-I no FT ( $F(3, 58) = 4,749$ ;  $p = 0,005$ ) e TE ( $F(3, 58) = 3,778$ ;  $p = 0,015$ ). Contudo, apenas o lobo TE passou no teste de homogeneidade das variâncias de Levene ( $p = 0,222$ ). Assim, na comparação post hoc, as diferenças foram observadas entre RY e GD para o lobo TE ( $p = 0,008$ ) (média (desvio padrão (DP)) = RY: -0,057 (0,095); GD: -0,176 (0,103)), onde os dois grupos apresentam uma distribuição das sincronizações intra-hemisférica no lobo TE, porém o lobo TE no grupo GD faz mais sincronizações dentro do hemisfério esquerdo do que o lobo TE do grupo RY (Figura 43 A).

#### *Probabilidade de Formação de Hubs*

Apesar de ter passado no teste de homogeneidade das variâncias de Levene ( $p = 0,345$ ), as diferenças encontradas entre os grupos não passaram na correção de Bonferroni (CP ( $F(3, 58) = 3,111$ ;  $p = 0,033$ ))

entre ISHA e GD ( $p = 0,049$ ) (Média, Desvio padrão (DP): ISHA = 0,168 (0,026); GD = 0,137 (0,034)), e TH e GD ( $p = 0,038$ ) (0,047) (TH = 0,169 (0,019); GD = 0,137 (0,034)).

#### *Tempo de Sincronização Completa*

Apesar de ter um  $p$  valor de 0,015 ( $F(3, 58) = 3,808$ ), os grupos não passaram no teste de homogeneidade das variâncias de Levene ( $p = 0,009$ ).

#### *Coefficiente de Variação da Quantidade de Arestas*

Para avaliação do  $CV_A$ , apenas as comparações das regiões cerebrais entre os grupos de meditadores passaram no teste de Levene (CP:  $F(3, 58) = 6,038$ ;  $p = 0,001$ ); TD ( $F(3, 58) = 8,791$ ;  $p = 0,000$ ), TE ( $F(3, 58) = 9,487$ ;  $p = 0,000$ ) e OCC ( $F(3, 58) = 8,903$ ;  $p = 0,000$ ). As comparações post hoc, considerando a correção de Bonferroni, revelaram diferenças entre os seguintes Grupos vs. Regiões, para o  $CV_A$  para ISHA e TH: **CP**—ISHA vs. GD ( $p = 0,002$ ); **TD**—ISHA vs. RY ( $p = 0,002$ ), ISHA vs. GD ( $p = 0,002$ ). TH vs. RY ( $p = 0,011$ ) e TH vs. GD (0,007). Para o lobo **TE**, encontramos diferenças para ISHA e TH, entre ISHA vs. RY ( $p = 0,003$ ), ISHA vs. GD ( $p = 0,001$ ), TH vs. RY ( $p = 0,007$ ) e TH vs. GD ( $p = 0,002$ ). Para o lobo **OCC**, as diferenças foram novamente para ISHA e TH, entre ISHA vs. RY ( $p = 0,002$ ), ISHA vs. GD ( $p < 0,001$ ) e TH vs. GD ( $p = 0,025$ ). Para todas as comparações, ISHA e TH exibiram maior valor de  $CV_A$ , e conseqüentemente, menor estabilidade da quantidade de arestas no tempo comparados a RY e GD. Estes resultados podem ser vistos na Figura 43 B, C, D, E e F.

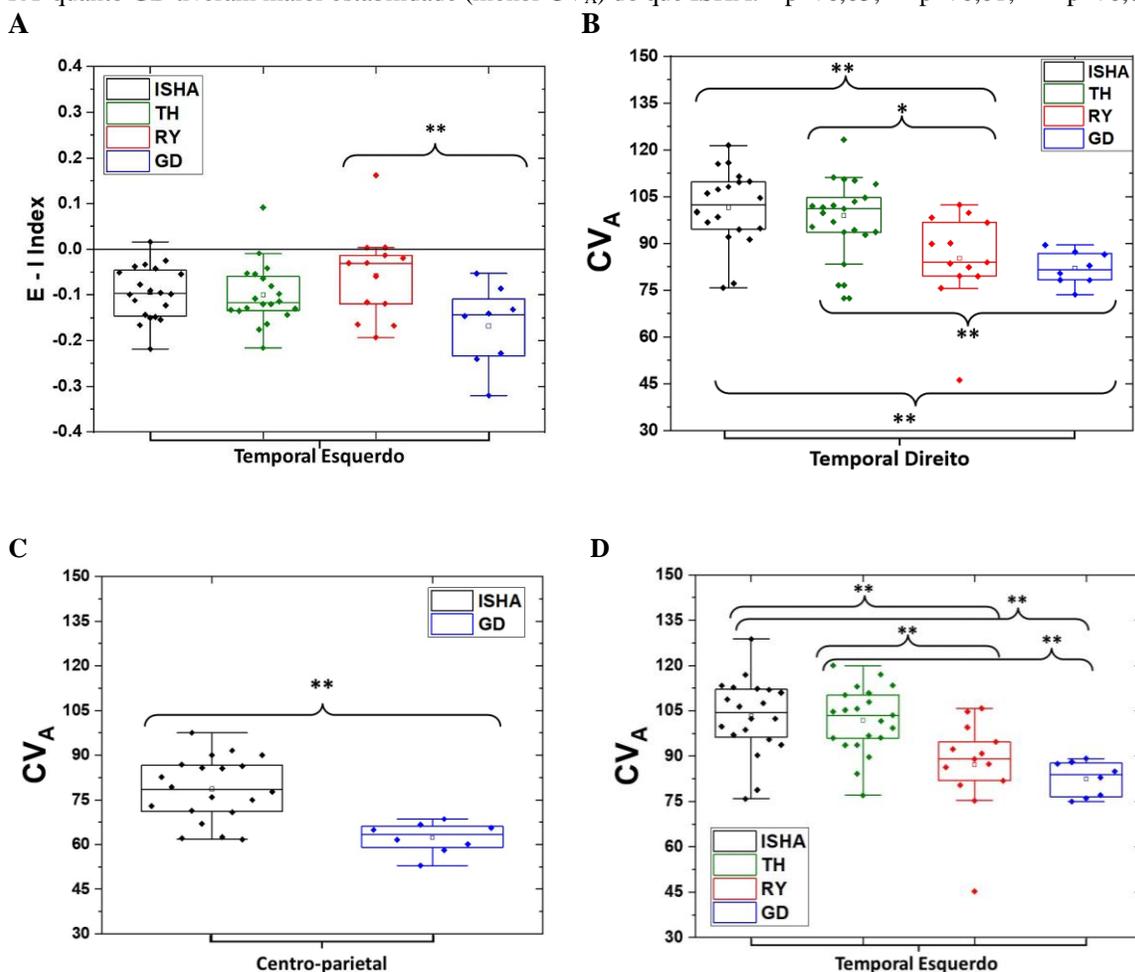
#### *Interação entre Regiões Cerebrais*

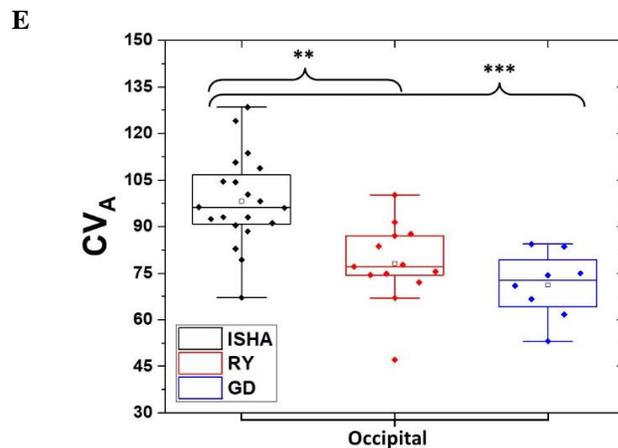
Nós consideramos as interações que passaram no teste de Levene com significância na ANOVA, e foram as seguintes interações: FT→TD, FT→TE, CP→TE, TD→CP, TD→OCC, TE→CP, TE→OCC, OCC→TD e OCC→TE.

As comparações post hoc com correção de Bonferroni, que passaram no teste de homogeneidade das variâncias de Levene, indicaram que para o **FT**→**TD**, as diferenças foram vistas apenas para ISHA vs. GD ( $p = 0,022$ ); **FT**→**TE** para ISHA vs. GD ( $p = 0,018$ ); **CP**→**TE** para ISHA vs. RY ( $p < 0,001$ ), ISHA vs. GD ( $p < 0,001$ ), TH vs. RY ( $p < 0,001$ ), TH vs. GD ( $p < 0,001$ ). Para interação entre **TD**→**CP**, temos ISHA vs. RY ( $p < 0,001$ ), ISHA vs. GD ( $p < 0,001$ ), TH vs. RY ( $p < 0,001$ ) e TH vs. GD ( $p < 0,001$ ). Para o **TD**→**OCC**, ISHA vs. RY ( $p = 0,008$ ), ISHA vs. GD ( $p = 0,012$ ), TH vs. RY ( $p < 0,001$ ), TH vs. GD ( $p < 0,001$ ). Para as interações entre **TE**→**CP**, ISHA vs. RY ( $p < 0,001$ ), ISHA vs. GD ( $p < 0,001$ ), TH vs. RY ( $p < 0,001$ ), TH vs. GD ( $p < 0,001$ ). Para **TE**→**OCC**, ISHA vs.

RY ( $p = 0,001$ ), ISHA vs. GD ( $p = 0,001$ ), TH vs. RY ( $p < 0,001$ ) e TH vs. GD ( $p < 0,001$ ). Para **OCC→TD**, ISHA vs. RY ( $p = 0,003$ ), TH vs. RY ( $p < 0,001$ ), TH vs. GD ( $p = 0,003$ ). Já para **OCC→TE**, ISHA vs. RY ( $p = 0,018$ ) e TH vs. RY ( $p = 0,003$ ). Estas comparações podem ser vistas na Figura 44 A, B, C, D e E. As média e DP referente a estes resultados, indicando aumento ou diminuição destas interações, para cada grupo, estão na Tabela 08.

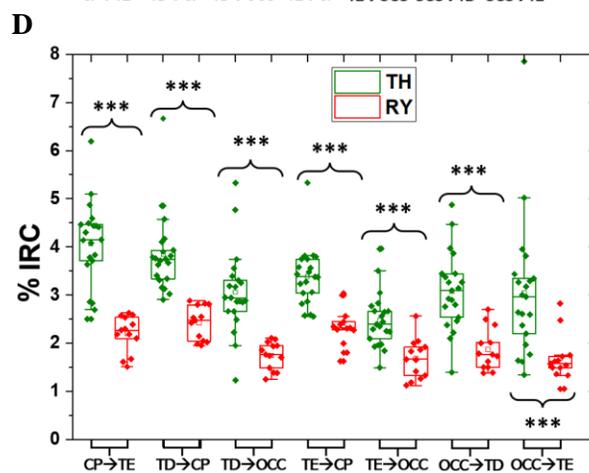
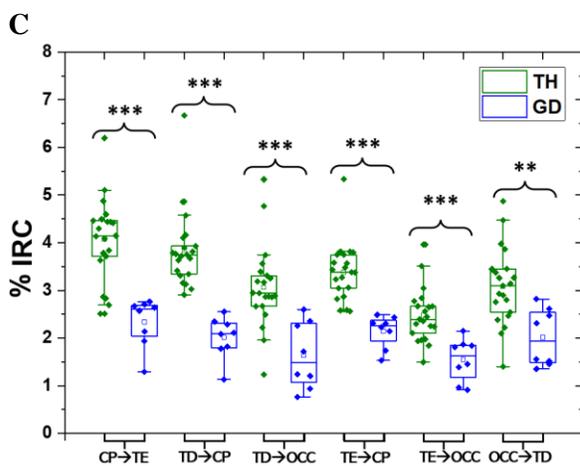
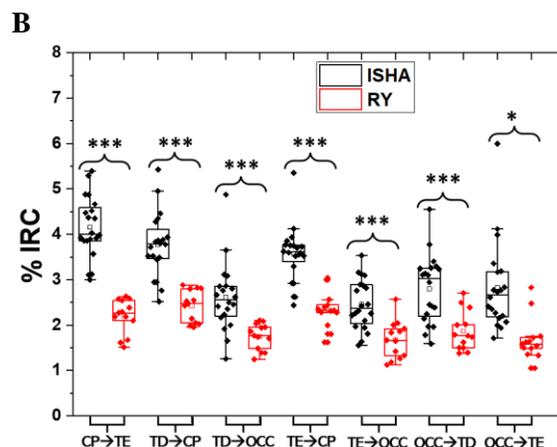
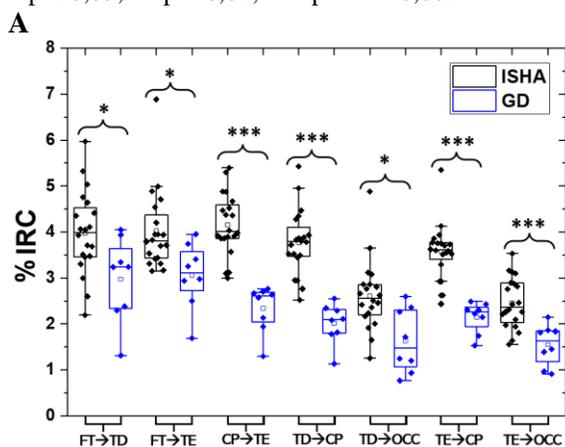
**Figura 43:** Diferenças significativas encontradas para o E-I index (E-I) e o Coeficiente de Variação da Quantidade de Aresta ( $CV_A$ ) para as tradições Isha Shoonya Yoga (ISHA), Yoga do Himalaia (TH), Raja Yoga (RY) e Gurdjieff (GD). Em **A**, a diferença significativa para o E-I encontrada entre RY e GD, onde GD apresentou mais sincronizações dentro do hemisfério esquerdo do que RY. O gráfico mostra que os quatro grupos têm tendência a sincronizações intra-hemisféricas. Em **B**, diferenças entre ISHA, TH, RY e GD para o temporal direito, onde RY e GD comparados a ISHA apresentam maior estabilidade do  $CV_A$  no tempo e RY e GD, comparados a TH, apresentaram mais estabilidade do  $CV_A$  no temporal direito do que TH. Em **C**, diferenças entre ISHA vs. GD para a região centro-parietal, onde GD apresentou mais estabilidade do  $CV_A$  do que ISHA. Em **D**, o resultado do  $CV_A$  encontrado para o temporal esquerdo onde RY tem maior estabilidade comparado a ISHA e a TH, e o mesmo pode ser visto para GD, que tem maior estabilidade comparado a ISHA e TH. Em **E**, as comparações significativas encontradas entre ISHA vs. RY e ISHA vs. GD. Novamente, tanto RY quanto GD tiveram maior estabilidade (menor  $CV_A$ ) do que ISHA. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$



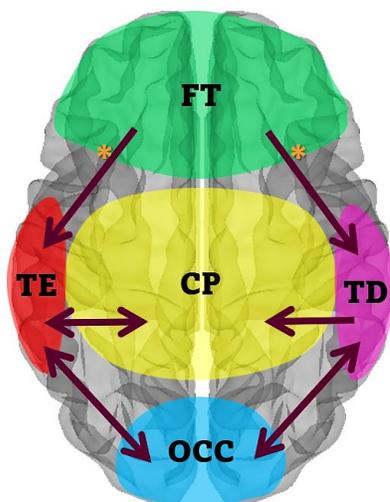


Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 44:** Gráficos com os resultados das porcentagens das interações entre as regiões cerebrais (IRC) das comparações significativas entre as tradições Isha Shoonya Yoga (ISHA), Yoga do Himalaia (TH), Raja Yoga (RY) e Gurdjieff (GD). Em **A**, comparações entre ISHA vs. GD, onde GD tem menor interação entre as regiões indicadas. Em **B**, comparações entre ISHA vs. RY, em que RY tem menor interação entre as regiões indicadas. Em **C**, estão as comparações entre TH vs. GD, e novamente, GD apresentou menor interação comparadas a TH, para as regiões indicadas, e em **D**, as comparações para TH vs. RY, e RY tem menor interação comparadas a TH. Em **E**, todas as interações ocorridas com aumento significativo entre as regiões cerebrais para ISHA e TH comparado a RY e GD. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .



E



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: \* Aumento das interações encontradas apenas para as comparações entre ISHA e GD.

**Tabela 08:** Todas as comparações para as interações entre as regiões cerebrais (IRC) e os diferentes tipos de meditação: RY, GD, TH e ISHA.

Região → Região	Comparações	Média (DP)	P Valor
<b>FT→TD</b>	ISHA vs. GD	ISHA: 3,977 (0,909) GD: 2,974 (0,920)	p = 0,022
<b>FT→TE</b>	ISHA vs. GD	ISHA: 4,019 (0,870) GD: 3,057 (0,720)	p = 0,018
<b>CP→TE</b>	ISHA vs. RY	ISHA: 4,154 (0,677) RY: 2,197 (0,380)	p < 0,001
	ISHA vs. GD	ISHA: 4,154 (0,677) GD: 2,339 (0,515)	
	TH vs. RY	TH: 4,074 (0,867) RY: 2,197 (0,380)	
<b>TD→CP</b>	TH vs. GD	TH: 4,074 (0,867) GD: 2,339 (0,515)	p < 0,001
	ISHA vs. RY	ISHA: 3,771 (0,707) RY: 2,419 (0,352)	
	ISHA vs. GD	ISHA: 3,771 (0,707) GD: 2,012 (0,440)	
	TH vs. RY	TH: 3,838 (0,808) RY: 2,419 (0,352)	
<b>TD→OCC</b>	TH vs. GD	TH: 3,838 (0,808) GD: 2,012 (0,440)	p < 0,001
	ISHA vs. RY	ISHA: 2,613 (0,759) RY: 1,746 (0,699)	
	ISHA vs. GD	ISHA: 2,613 (0,759) GD: 4,213 (0,816)	
	TH vs. RY	TH: 4,175 (0,756) RY: 1,746 (0,699)	

	TH vs. GD	TH: 4,175 (0,756) GD: 4,213 (0,816)	p < 0,001
<b>TE→CP</b>	ISHA vs. RY	ISHA: 3,578 (0,605) RY: 2,339 (0,399)	p < 0,001
	ISHA vs. GD	ISHA: 3,578 (0,605) GD: 2,146 (0,338)	
	TH vs. RY	TH: 3,385 (0,612) RY: 2,339 (0,399)	
	TH vs. GD	TH: 3,385 (0,612) GD: 2,146 (0,338)	
<b>TE→OCC</b>	ISHA vs. RY	ISHA: 2,460 (0,552) RY: 1,683 (0,414)	p < 0,001
	ISHA vs. GD	ISHA: 2,460 (0,552) GD: 1,546 (0,445)	
	TH vs. RY	TH: 2,474 (0,566) RY: 1,683 (0,414)	
	TH vs. GD	TH: 2,474 (0,566) GD: 1,546 (0,445)	
<b>OCC→TD</b>	ISHA vs. RY	ISHA: 2,800 (0,748) RY: 1,868 (0,431)	p = 0,003
	TH vs. RY	TH: 3,081 (0,803) RY: 1,868 (0,431)	p < 0,001
	TH vs. GD	TH: 3,081 (0,803) GD: 2,010 (0,599)	p = 0,003
<b>OCC→TE</b>	ISHA vs. RY	ISHA: 2,832 (0,986) RY: 1,685 (0,472)	p = 0,018
	TH vs. RY	TH: 3,041 (1,418) RY: 1,685 (0,472)	p = 0,003

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: Frontal (FT); Centro-parietal (CP); Temporal direito (TD); Temporal esquerdo (TE); Occipital (OCC). Raja Yoga (RY), Gurdjieff (GD), Tradição Yoga do Himalaia (TH) e Isha Shoonya Yoga (ISHA).

#### *Grau Ponderado, Path Length, Clustering Coefficient e Coeficiente de Variação da Aglomeração*

Não foram encontradas diferenças significativas para as comparações dos índices Kp, PL, CC e CV<sub>AG</sub>, global, por hemisférios e por regiões cerebrais entre os grupos das quatro tradições estudadas.

#### **Comparações entre as Meditações RY, GD vs. Relaxamento e TH e ISHA vs. Pensamento Ativo**

##### *Grau Ponderado*

Nós só encontramos diferenças significativas para o grupo GD, que teve um aumento global do Kp na MD comparado ao RL ( $t(7) = -2,438$ ;  $p = 0,045$ ) (Figura 45 A). As meditações RY comparado ao RL e TH e ISHA comparados ao PA não exibiram diferenças.

##### *E – I index*

A diferença foi encontrada apenas para a tradição ISHA, com diminuição das interações intra-hemisféricas durante a MD, comparado a PA ( $t(19) = 2,774$ ;  $p = 0,012$ ). As regiões FT ( $p = 0,013$ ) e OCC ( $p = 0,016$ ) também revelaram diferenças para ISHA, com o FT tornando-se menos intra-hemisférico e o OCC mais intra-hemisférico durante a MD, comparado a PA (Figura 45 B e C). As meditações RY e GD comparado ao RL e TH comparados ao PA não exibiram diferenças.

#### *Probabilidade de Formação de Hubs*

Apenas a tradição GD exibiu diferenças para a PFH global ( $t(7) = 2,533$ ;  $p = 0,039$ ), revelando uma diminuição na MD comparado ao RL (Figura 45 D). As meditações RY comparado ao RL e TH e ISHA comparados ao PA não exibiram diferenças.

#### *Path Length*

Não houve diferenças para RY e GD comparados ao RL e para TH e ISHA comparados ao PA.

#### *Clustering Coefficient*

Apenas a tradição GD apresentou diferenças para avaliação do CC ( $t(7) = -2,796$ ;  $p = 0,027$ ), aumentando a aglomeração durante a MD comparado ao RL (Figura 45 E). As meditações RY comparado ao RL e TH e ISHA comparados ao PA não exibiram diferenças.

#### *Tempo de Sincronização Completa*

Nenhuma das tradições exibiram alterações para TSC entre MD e RL ou PA.

#### *Coefficiente de Variação da Quantidade de Arestas*

Encontramos diferenças no  $CV_A$  para a tradição ISHA comparado ao PA, para a avaliação global ( $t(19) = -0,707$ ;  $p = 0,001$ ) e por hemisférios (direito:  $t(19) = -4,083$ ;  $p = 0,001$ ); esquerdo:  $t(9) = -3,570$ ;  $p = 0,002$ ). Além disso, a avaliação por regiões indicou diferenças para os lobos FT ( $p = 0,003$ ) e CP ( $p = 0,003$ ) (Figura 46 A, B e C). Todas estas diferenças mostraram menor  $CV_A$  para ISHA, ou seja, aumento da estabilidade topológica no tempo. As meditações RY e GD comparadas ao RL e TH comparadas ao PA não exibiram diferenças.

#### *Coefficiente de Variação da Aglomeração*

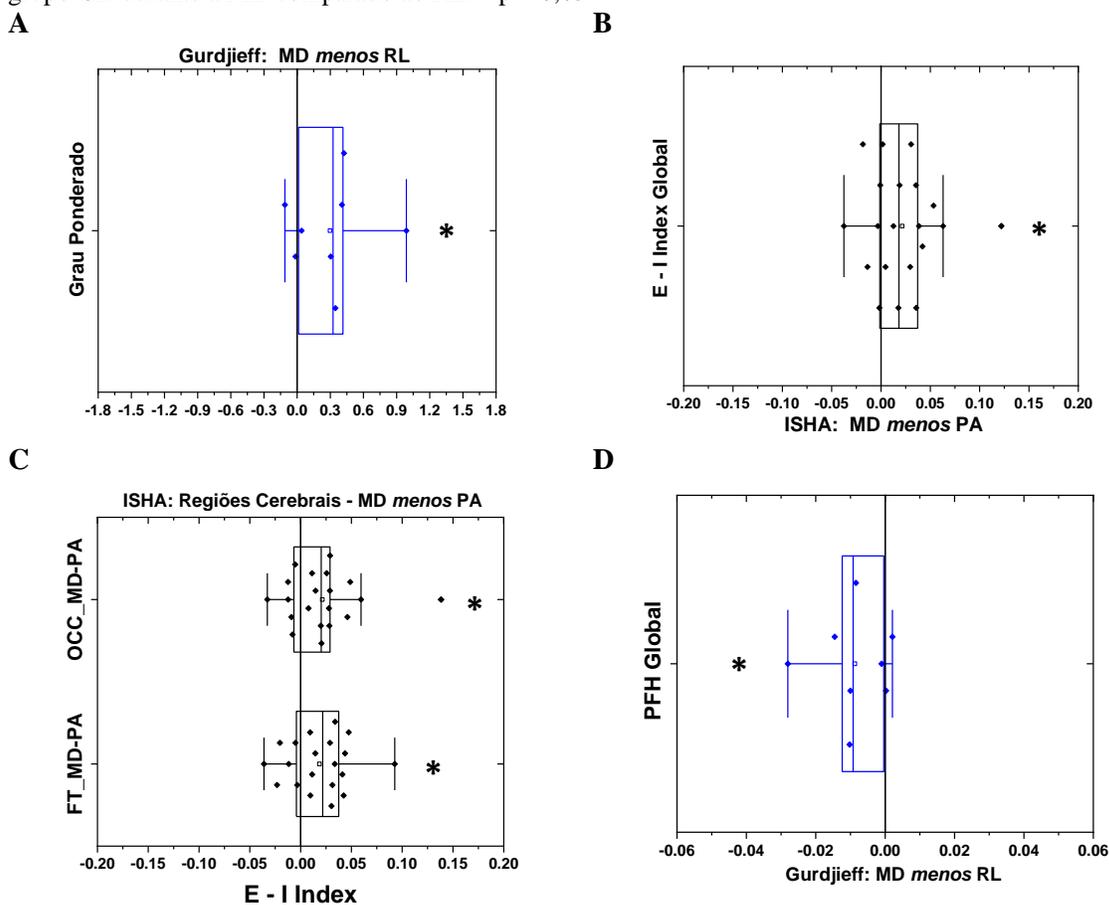
Os grupos não exibiram diferenças significativas, tanto RY e GD comparados ao RL, quanto TH e ISHA comparados ao PA.

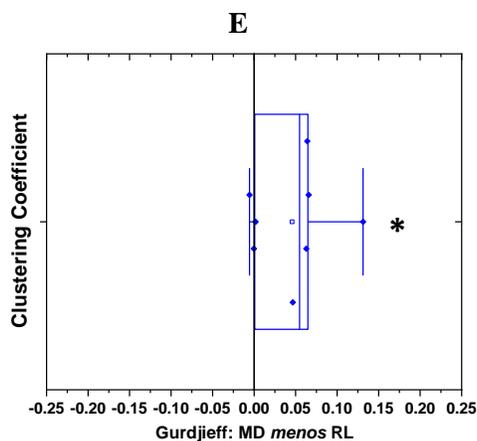
### Interação entre Regiões Cerebrais

Não foram observadas diferenças significativas para IRC para nenhum dos grupos, comparados aos respectivos estados controles.

Todos os resultados para comparação entre as meditações e as tarefas controles podem ser observados nas tabelas 09 (RY), 10 (GD), 11 (ISHA) e 12 (TH), no **Material Suplementar**.

**Figura 45:** Gráficos com os resultados significativos obtidos para as comparações das tradições meditativas vs. Condições controles: Raja Yoga (RY) da Brahma Kumaris e Gurdjieff (GD) vs. Relaxamento (RL) e tradições Yoga do Himalaia (TH) e Isha Shoonya Yoga (ISHA) vs. Pensamento Ativo (PA). Todos os gráficos foram construídos subtraindo o valor médio da meditação (MD) (global ou local) da sua condição controle pareada, o RL (RY e GD) ou o PA (ISHA e TH). Em **A**, resultado encontrado para o grupo Gurdjieff para o grau ponderado, onde há aumento durante a MD comparado ao relaxamento. Em **B**, resultado significativo do E-I Index para ISHA comparado à condição PA. As duas condições apresentaram sincronizações intra-hemisféricas, contudo, há diminuição das interações intra-hemisféricas durante a MD para ISHA. Em **C**, resultados significativos do E-I Index para ISHA, com o Frontal (FT) tornando-se menos intra-hemisférico e Occipital (OCC) mais intra-hemisférico durante a MD, comparado a PA. Em **D**, resultados para a probabilidade de formação de hubs (PFH) cujo diferença foi vista para o grupo GD, que diminui o PFH na MD comparado ao RL. Em **E**, resultados para o clustering coefficient que aumentou no grupo GD durante a MD comparado ao RL. \*  $p < 0,05$

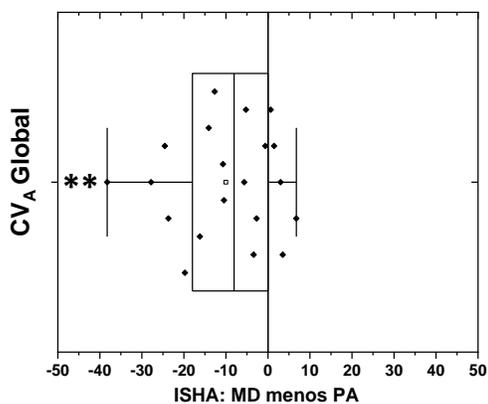




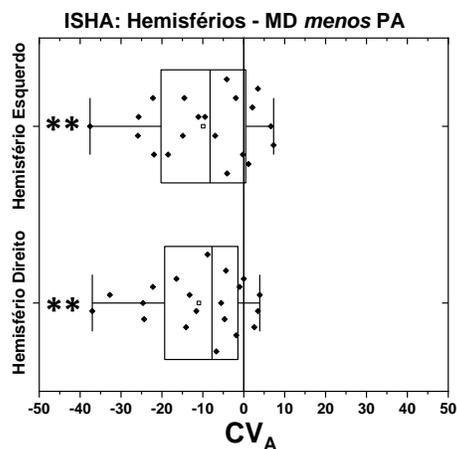
Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 46:** Resultados para o coeficiente de variação da quantidade de arestas ( $CV_A$ ) para a meditação (MD) da tradição Isha Shoonya Yoga (ISHA) vs. pensamento ativo (PA). Em **A**, os resultados para o  $CV_A$  global. Em **B**, os resultados para as comparações por hemisférios e em **C**, por regiões cerebrais, onde as diferenças foram vistas durante a MD, apenas no FT e CP. Para todos estes resultados, ISHA apresentou maior estabilidade (com menor  $CV_A$ ) durante a meditação comparado ao PA.  $** p < 0,01$

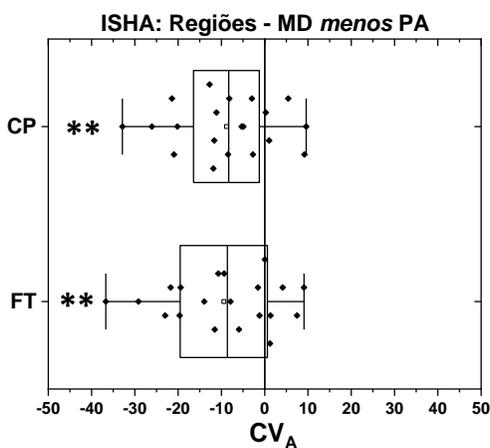
**A**



**B**



**C**



Fonte: Dados da pesquisa.

## DISCUSSÃO

Nós construímos RFCs dinâmicas através dos GVT e a SM, com o objetivo de caracterizar quatro tipos diferentes de meditações, que compartilham aspectos semelhantes nas práticas, como o foco atencional, apesar de seus distintos objetivos, que foram: Raja Yoga da Brahma Kumaris, Gurdjieff, Tradição Yoga do Himalaia, enquanto a Tradição Isha Shoonya Yoga, se diferencia das demais por empregar uma técnica de monitoramento aberto durante a meditação. Para Goleman,<sup>136</sup> no mecanismo de concentração, a mente se concentra em um objeto mental fixo e o meditador está constantemente trazendo sua mente para a concentração no objeto de meditação. Nós avaliamos estes conjuntos de dados de duas formas: na primeira apenas comparamos as quatro meditações entre si, com o intuito de observar as características que pudessem diferenciar sua ação sobre a atividade cerebral, e na segunda, comparamos as meditações às suas respectivas condições controles, ou seja, RY e GD foram comparados ao relaxamento, e ISHA e TH ao pensamento ativo.

### Comparação entre as Quatro Tradições (RY, GD, ISHA e TH)

As principais diferenças foram observadas para os índices E-I, CVA e IRC. Para o E-I, encontramos que GD comparado a RY, apresentou mais sincronizações intra-hemisféricas no lobo TE, ou seja, o lobo TE conecta-se mais com o hemisfério esquerdo (HE) do que com o direito durante a meditação. O lobo temporal está envolvido nos processos de linguagem, audição, memórias e emoções.<sup>331-333</sup> Khalsa et al.<sup>142</sup> encontraram aumento do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) no TD e no giro cingulado posterior, além de reduções do FSC nos giros parieto-temporal e occipital esquerdos, durante a meditação Kirtan Kriya, quando comparada ao repouso.<sup>142</sup> Tomljenović et al.,<sup>334</sup> dentre seus principais resultados, observaram alterações cerebrais na meditação transcendental (MT), principalmente para a frequência teta, com diminuição da interação no hemisfério esquerdo, o que não aconteceu no direito. Os autores sugerem que o HE é mais sensível à prática meditativa.<sup>334</sup> Apesar destes estudos trazerem abordagens distintas de avaliação, eles indicam alterações na meditação no HE ou no TE como observado em nosso estudo, para a meditação GD. Isso sugere que o aumento da interação do lobo TE com o HE durante a meditação GD, pode estar relacionada à prática da auto-recordação usada pelo grupo GD.

Notamos menor estabilidade da quantidade de arestas medido pelo CV<sub>A</sub> para as meditações ISHA e TH, e conseqüentemente, maior estabilidade para RY e GD. Mais especificamente, ISHA exibiu menor estabilidade no lobo CP do que GD; já nos lobos do TD e TE, ISHA e TH obtiveram menor estabilidade do que RY e GD, e no lobo OCC, ISHA apresentou menor estabilidade do que RY e GD, enquanto TH, menor estabilidade do que GD. De uma maneira geral, ISHA e TH comparados a

RY e GD exibiram menor estabilidade na dinâmica das sincronizações, ou seja, na quantidade de arestas para as regiões acima indicadas, enquanto RY e GD apresentaram maior estabilidade para estas regiões. Em um estudo anterior, nós observamos maior estabilidade da topologia da rede ( $CV_{AG}$ ) nas meditações RY e GD comparadas ao relaxamento, mas nenhuma diferença foi encontrada para o  $CV_A$ .<sup>153</sup> ISHA é uma meditação que utiliza a técnica do “vazio” com monitoramento aberto, diferente de TH, que usou como foco, um mantra mental, mas nenhuma diferença foi encontrada entre estas meditações para o  $CV_A$ . As meditações RY e GD, apesar de usarem a técnica do foco atencional, diferiram da TH que também é uma meditação focada. Possivelmente, o índice  $CV_A$  pode não ter sido capaz de discernir as sutis variações cognitivas observadas entre as diferentes tradições, apesar de ele ser calculado usando a variação da quantidade de arestas, o que é uma normalização, ou pode refletir particularidades dos dispositivos de coleta de EEG. Uma outra possibilidade é que este resultado esteja relacionado a uma característica inerente à atividade cerebral, associada aos grupos populacionais distintos, considerando que RY e GD pertencem à grupos brasileiros, enquanto ISHA e TH têm origem indiana.

O índice IRC revelou que as tradições ISHA e TH apresentaram maior interação cerebral entre as regiões a seguir, comparadas com RY ou GD: **FT→TD** e **FT→TE** (ISHA vs. GD), **CP→TE**, **TD→CP**, **TD→OCC**, **TE→CP** e **TE→OCC** (ISHA e TH vs. RY e GD); **OCC→TD** (ISHA e TH vs. RY; TH vs. GD) e **OCC→TE** (ISHA e TH vs. RY). Coincidentemente, para estes pares de interações entre estas regiões, ISHA e TH tiveram sistematicamente maior porcentagem média de interação entre as regiões indicadas, como podemos ver nas Figuras 47 A, B, C e D. Contudo, para alguns outros pares de interações entre as regiões cerebrais, RY e GD apresentaram maior % média comparados a ISHA e TH, mas elas ou não passaram no teste de homogeneidade das variâncias de Levene, ou na correção de Bonferroni no post hoc. Isso indica que o aumento sistemático observado para ISHA e TH comparados a RY e GD, não pode ser considerado efeitos da aparelhagem de coleta, uma vez que este índice é normalizado e, é provável que estas interações podem estar associadas a um efeito fisiológico específico das tradições, que diferenciam ISHA e TH de RY e GD, independentemente se praticam com foco ou se é monitoramento aberto. As maiores interações encontradas foram nas regiões FT com TD e TE, TD com CP e OCC, TE com CP e OCC e OCC com TD e TE (Figura 47 E). Este resultado pode sugerir que essas tradições enfatizem ou induzem estados mentais particulares, que promovem uma maior cooperação entre as áreas cerebrais envolvidas, consequentemente, a observação de um aumento sistemático nas interações cerebrais específicas para ISHA e TH indica que essas práticas, podem ter efeitos únicos e diferenciados na RFC em comparação com RY e GD. As práticas de meditação podem afetar o cérebro de maneiras complexas

e interconectadas, às vezes transcendendo as diferenças de técnica em direção à efeitos cerebrais convergentes.

### **Comparações entre RY e GD vs. RL e ISHA e TH vs. PA**

As tradições RY e TH não diferiram em nenhum dos índices avaliados quando comparadas ao RL ou PA, respectivamente. Este resultado nos leva a inferir que o relaxamento e a meditação RY, e TH comparado ao PA têm similaridades neurofisiológicas refletidas em semelhanças, vistas nas RFCs. Uma análise mais abrangente, incluindo outras possíveis características das amostras, é fundamental para uma interpretação precisa desses resultados. Brewer et al.<sup>32</sup> observaram que a longa prática meditativa encontrada em meditadores experientes pode alterar o estado de relaxamento tornando-o similar ao meditativo, e isto pode ser mais evidente em determinadas técnicas meditativas do que em outras. Além disso, Kaundinya e Kaundinya<sup>335</sup> relataram que uma das coordenadoras da Brahma Kumaris na Índia, Janaki Dadi, com 97 anos, recebeu a certificação de ter a “mente mais estável do mundo”, após participar de uma pesquisa realizada por neurologistas nos Estados Unidos e Austrália.<sup>336</sup> Estes aspectos podem refletir na prática diária realizada pelo grupo RY da Brahma Kumaris, em manter-se em estado meditativo e em conexão com a Alma Suprema, influenciando no estado de relaxamento, além da longa experiência na prática meditativa, característica também compartilhada pelo grupo da TH.

Apenas as tradições GD (comparado ao RL) e ISHA (comparado ao PA) apresentaram diferenças significativas. Mais especificamente, GD exibiu maior Kp, aumento do CC e diminuição da PFH no tempo na MD. Esse resultado sugere que durante a prática meditativa de GD, há aumento da sincronização entre diferentes regiões cerebrais, possivelmente refletindo uma maior integração e comunicação entre as áreas. O CC aponta para um maior agrupamento destas conexões, mas uma diminuição da PFH, apesar do aumento do CC, indica uma redução das conexões altamente sincronizadas no tempo, o que sugere uma redistribuição de importância em algumas conexões entre as regiões cerebrais, durante a meditação GD. Em conjunto, essas mudanças podem refletir uma reorganização da atividade cerebral durante a meditação, possivelmente relacionada ao estado de concentração, não observado no RL. Xue et al.<sup>326</sup> também observaram maior CC para pessoas que iniciaram um treinamento integrativo mente-corpo, comparado a um grupo que só fez o relaxamento, visto para dados de EEG. Já os autores Jao et al.<sup>34</sup> encontraram maior reorganização da rede cerebral e dependente de hubs e de arestas, para meditadores taoístas comparados ao repouso, que foram avaliados com ressonância magnética funcional e a teoria dos grafos. Os autores notaram diminuição de hubs na MD e menor conectividade.<sup>34</sup> A MD Taoísta tem prática diferente da realizada por GD, e

apresenta mais semelhança com a meditação ISHA (“não fazer nada e de não pensar em nada” durante a meditação). Contudo, nós observamos maior Kp e CC como Xue et al.,<sup>326</sup> mas uma menor PFH como Jao et al.<sup>34</sup> Em nosso estudo anterior, tanto GD quanto RY tiveram maior Kp e CV<sub>AG</sub> durante a meditação, comparado ao relaxamento.<sup>153</sup> Entretanto, nossa avaliação anterior foi realizada considerando os dois grupos em conjunto e aqui, nós avaliamos os grupos separadamente.

A meditação ISHA comparada ao PA exibiu características intra-hemisféricas (E-I) para as regiões FT e OCC na MD. Porém, os eletrodos do lobo FT esquerdo sincronizaram mais com os eletrodos do hemisfério direito (HD), e os eletrodos do lobo FT direito, sincronizaram mais com os eletrodos do HE durante a MD. Contudo, no OCC ocorre o inverso, ou seja, apesar de ter características intra-hemisféricas, na maioria das conexões, os eletrodos do lobo OCC, localizado no HD sincronizam com outros eletrodos do mesmo hemisfério (direito), e o mesmo ocorre com os eletrodos que estão no OCC no HE. O córtex pré-frontal é responsável por raciocínio, decisões, expressão da personalidade, manutenção da adequação social e outros comportamentos cognitivos complexos.<sup>337</sup> Já o lobo occipital é o centro de processamento de informações visuais em humanos.<sup>331</sup> Um estudo realizado por Kurth et al.<sup>338</sup> avaliou se a assimetria hemisférica está alterada em meditadores (de diferentes tradições), e se está relacionada com o tempo de prática, comparado a controles. Os autores usaram IRM, focando na matéria cinzenta, através da anisotropia fracionada. Houve diminuição da assimetria para a direita no precuneus, em meditadores, e uma assimetria mais forte foi vista para a esquerda, perto do sulco intraparietal posterior, que foi associada ao tempo de prática meditativa. Os autores sugeriram que ocorre uma adaptação na rede de modo padrão (RMP) em meditadores, e a assimetria próxima ao sulco intraparietal posterior, indica que a MD é acompanhada por alterações no processamento da atenção.<sup>338</sup> Essa relação cruzada que nós encontramos para ISHA entre os hemisférios a partir do FT, pode estar relacionada aos processos de integração e balanceamento entre funções cognitivas e emocionais, o que pode ser uma característica de EACs, e da concentração profunda, que são alcançados durante a meditação. Já o padrão diferente observado no OCC, pode ter implicações específicas na percepção visual e processamento de informações visuais, sugerindo um foco mais direcionado, possivelmente relacionado a estados de concentração visual interna ou processos introspectivos, e podem ter relação com o tempo de prática meditativa.

Adicionalmente, foi observado que a meditação ISHA exibiu uma maior estabilidade do CV<sub>A</sub> em comparação ao PA, tanto globalmente, quanto por hemisférios e por regiões (FT e CP). O córtex parietal está relacionado à percepção, sensação e integração de informações sensoriais com o sistema visual, e é responsável por receber informações sensoriais contralaterais.<sup>331</sup> O CV<sub>A</sub> se refere à quantidade de sincronizações ou interações nas áreas cerebrais, e o aumento da estabilidade destas

sincronizações durante a meditação ISHA, sugere que a comunicação cerebral permaneceu consistente e regulada durante essa prática. Além disso, a maior estabilidade nas arestas pode refletir uma maior consistência na organização das redes funcionais durante a meditação. Brewer et al.<sup>32</sup> compararam vários tipos de MDs (Concentração, Bondade Amorosa, Consciência sem Escolha) e os resultados indicaram que os córtices pré-frontal medial e cíngulo posterior (que compõem a RMP) estavam desativados em meditadores experientes em todos os tipos de meditação. Quanto à conectividade funcional, houve um acoplamento mais forte em meditadores experientes entre o cíngulo posterior, o cíngulo anterior dorsal e os córtices pré-frontais dorsolaterais, que são regiões implicadas no automonitoramento e no controle cognitivo.<sup>32</sup>

## CONCLUSÃO

Nós avaliamos quatro diferentes tradições meditativas através das RFCs dinâmicas: Raja Yoga da Brahma Kumaris, Gurdjieff, tradição Yoga do Himalaia (focadas) e a tradição Isha Shoonya Yoga (com monitoramento aberto), que foram comparadas entre si e entre suas respectivas tarefas controles (RY e GD comparadas ao RL e ISHA e TH comparadas ao PA). Para a comparação entre as meditações, as principais diferenças se destacaram nos índices E-I, CVA e IRC avaliados no tempo. No E-I, a comparação entre RY e GD exibiu mais sincronizações intra-hemisféricas no lobo TE onde GD teve mais sincronizações do lobo TE para o HE durante a MD do que RY. De uma maneira geral, a estabilidade da quantidade de arestas, revelou que ISHA e TH comparados a RY e GD exibiram menor estabilidade na dinâmica das sincronizações para as regiões CP, TD, TE e OCC, enquanto RY e GD, apresentaram maior estabilidade para estas regiões. O resultado encontrado para IRC mostrou que ISHA e TH, apesar de serem técnicas diferentes, podem induzir a estados mentais particulares que promovem uma maior cooperação entre as áreas cerebrais envolvidas (**FT→TD** e **FT→TE** (ISHA vs. GD), **CP→TE**, **TD→CP**, **TD→OCC**, **TE→CP** e **TE→OCC** (ISHA e TH vs. RY e GD); **OCC→TD** (ISHA e TH vs. RY; TH vs. GD) e **OCC→TE** (ISHA e TH vs. RY)). Consequentemente, a observação de um aumento sistemático nas porcentagens médias de interações específicas para ISHA e TH indicam que essas práticas podem ter efeitos únicos e diferenciados na RFC em comparação com RY e GD. Além disso, podem afetar o cérebro de maneiras complexas e interconectadas, às vezes transcendendo as diferenças de técnica em direção a efeitos cerebrais convergentes.

A comparação entre as práticas meditativas e suas tarefas controles, revelou diferenças apenas entre GD e RL e ISHA e PA. As Tradições RY e TH não diferiram em nenhum dos índices avaliados quando comparadas ao RL ou PA, o que nos leva a inferir que o relaxamento e a meditação RY e, TH

comparado ao PA, têm similaridades neurofisiológicas refletidas em semelhanças, vistas nas RFCs. Além disso, a falta de diferença significativa pode refletir da longa prática meditativa, já que em meditadores experientes o estado de relaxamento torna-se similar ao meditativo, e isto pode ser mais evidente em determinadas técnicas meditativas do que em outras. O grupo GD exibiu maior Kp, aumento do CC e diminuição da PFH no tempo na MD, refletindo em uma reorganização da atividade cerebral durante a meditação, possivelmente relacionada ao estado de concentração, não observado no RL. ISHA comparado a PA exibiu características intra-hemisféricas (E-I) para as regiões FT e OCC na MD e aumento da estabilidade ( $CV_A$ ) global, por hemisférios e especificamente no FT e CP. Essa relação cruzada entre os hemisférios a partir do FT indica processos de integração e balanceamento entre funções cognitivas e emocionais, o que pode ser uma característica de EACs e concentração profunda, enquanto o padrão menos intra-hemisférico observado no OCC, pode ter implicações específicas na percepção e no processamento de informações visuais. A interação aumentada entre as regiões FT e OCC, pode estar ligada a um estado de maior conexão entre funções cognitivas e perceptivas, possivelmente indicando um estado de transcendência. Adicionalmente, o aumento da estabilidade sugere que a comunicação cerebral permaneceu consistente, e reguladas durante essa prática. Além disso, uma maior estabilidade nas arestas pode refletir uma maior consistência na organização das redes funcionais, durante a meditação ISHA.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

Artigo: *Caracterização Cerebral entre Diferentes Tradições de Meditação por Conectividade Dinâmica Funcional.*

Resultados das comparações em tabelas, entre as meditações e as tarefas controle.

**Tabela 09:** Todos os resultados para as comparações entre MD e RL para Tradição Raja Yoga da Brahma Kumaris.

Índices	Comparações	p Valor (Wilcoxon, T-test, ou ANOVA)	Média e Desvio Padrão ou Mediana	
Kp	Global	Z = -0,524; p = 0,600	MD: 1,402 RL: 1,675	
	Hemisférios	D	Z = -0,245; p = 0,807	MD: 1,403 RL: 1,477
		E	Z = -0,594; p = 0,552	MD: 1,354 RL: 1,674
	Regiões	Tarefa vs. Região: F(1,991, 23,895) = 716; p = 0,498		
		FT	p = 0,403	MD: 2,058; DP: 1,977

			RL: 1,587; DP: 0,525
	CP	p = 0,410	MD: 2,190; DP: 1,872
			RL: 1,763; DP: 0,544
	TD	p = 0,448	MD: 2,118; DP: 1,895
			RL: 1,726; DP: 0,702
	TE	p = 0,516	MD: 2,118; DP: 1,949
			RL: 1,768; DP: 0,799
	OCC	p = 0,346	MD: 2,478; DP: 1,942
			RL: 2,000; DP: 0,710
	<i>Global</i>	Z = -0,734; p = 0,463	MD: -0,052
			RL: 0,077
	<i>Hemisférios</i>		
	D	t(12) = -0,700; p = 0,497	MD: -0,086; DP: 0,070
			RL: -0,095; DP: 0,069
	E	t(12) = -0,753; p = 0,466	MD: -0,073; DP: 0,071
			RL: -0,088; DP: 0,080
		Tarefa vs. Região F(2,170, 26,037) = 0,453; p = 0,657	
<b>E-I index</b>	FT	p = 0,702	MD: -0,083; DP: 0,073
			RL: -0,090; DP: 0,075
	<i>Regiões</i>		
	CP	p = 0,605	MD: -0,119; DP: 0,081
			RL: -0,127; DP: 0,090
	TD	p = 0,307	MD: -0,093; DP: 0,082
			RL: -0,110; DP: 0,070
	TE	p = 0,316	MD: -0,057; DP: 0,095
			RL: -0,082; DP: 0,103
	OCC	p = 0,190	MD: 0,000; DP: 0,061
			RL: -0,016; DP: 0,053
	<i>Global</i>	Z = -0,454; p = 0,650	MD: 0,153
			RL: 0,155
	<i>Hemisférios</i>		
	D	Z = -0,245; p = 0,807	MD: 0,152
			RL: 0,154
	E	Z = -1,013; p = 0,311	MD: 0,152
			RL: 0,153
		Tarefa vs Região F (2,012, 24,147) = 0,456; p = 0,641	
<b>Hubs</b>	FT	p = 0,344	MD: 0,129; DP: 0,027
			RL: 0,136; DP: 0,012
	<i>Regiões</i>		
	CP	p = 0,321	MD: 0,155; DP: 0,036
			RL: 0,166; DP: 0,018
	TD	p = 0,405	MD: 0,145; DP: 0,029
			RL: 0,153; DP: 0,018
	TE	p = 0,195	MD: 0,142; DP: 0,031
			RL: 0,156; DP: 0,017
	OCC	p = 0,849	MD: 0,178; DP: 0,051
			RL: 0,181; DP: 0,027
<b>PL</b>	<i>Global</i>	Z = -0,175; p = 0,861	MD: 1,085
			RL: 1,109
<b>CC</b>	<i>Global</i>	Z = -0,594; p = 0,552	MD: 0,135
			RL: 0,148
<b>TSC</b>	<i>Global</i>	t(12) = 0,040; p = 0,969	MD: 0,008; DP: 0,003
			RL: 0,008; DP: 0,002

<b>CV<sub>A</sub></b>	<i>Global</i>	Z = -1,782; p = 0,075	MD: 48,095 RL: 55,579	
	<i>Hemisférios</i>	D	Z = -1,642; p = 0,101	MD: 53,854 RL: 61,438
		E	Z = -1,642; p = 0,101	MD: 52,743 RL: 59,482
	Tarefa vs. Região: F(4, 48) = 1,971; p = 0,114			
	<i>Regiões</i>	FT	p = 0,103	MD: 64,224; DP: 16,334 RL: 70,388; DP: 17,253
		CP	p = 0,227	MD: 67,715; DP: 13,183 RL: 71,555; DP: 12,414
		TD	p = 0,095	MD: 85,207; DP: 14,568 RL: 92,590; DP: 10,843
		TE	p = 0,381	MD: 87,220; DP: 15,488 RL: 90,977; DP: 8,408
		OCC	p = 0,224	MD: 78,129; DP: 12,979 RL: 82,247; DP: 10,588
<b>CV<sub>AG</sub></b>	<i>Global</i>	Z = -0,804; p = 0,422	MD: 88,457 RL: 83,457	
	<i>Hemisférios</i>	D	Z = -1,083; p = 0,279	MD: 106,728 RL: 104,223
		E	Z = -0,664; p = 0,507	MD: 107,393 RL: 101,564
	Tarefa vs. Região: F(2,224, 26,689) = 0,656; p = 0,543			
	<i>Regiões</i>	FT	p = 0,648	MD: 112,225; DP: 34,778 RL: 116,724; DP: 19,557
		CP	p = 0,578	MD: 113,222; DP: 36,726 RL: 117,838; DP: 25,377
		RT	p = 0,665	MD: 158,624; DP: 56,146 RL: 163,701; DP: 40,390
		TD	p = 0,910	MD: 165,253; DP: 60,486 RL: 166,742; DP: 51,942
		OCC	p = 0,318	MD: 123,063; DP: 40,606 RL: 131,605; DP: 30,747

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: **Kp**: Grau ponderado; **PL**: Path length; **TSC**: Tempo de sincronização completa; **CV<sub>AG</sub>**: Coeficiente de variação da aglomeração; **CV<sub>A</sub>**: Coeficiente de variação da quantidade de arestas; **D**: Hemisfério direito; **E**: Hemisfério esquerdo; **FT**: Frontal; **CP**: Centro-parietal; **TD**: Temporal direito; **TE**: Temporal esquerdo; **OCC**: Occipital. **MD**: Meditação. **RL**: Relaxamento.

**Tabela 10:** Todos os resultados para as comparações entre MD e RL para Tradição Gurdjieff

Índices	Comparações	p Valor (Wilcoxon, T-test, ou ANOVA)	Média (DP) ou Mediana	
<b>Kp</b>	<i>Global</i>	t(7) = -2,438; p = 0,045	MD: 2,121; DP: 0,837 RL: 1,823; DP: 0,580	
	<i>Hemisférios</i>	D	t(7) = -2,387; p = 0,048	MD: 2,107; DP: 0,866 RL: 1,754; DP: 0,487
		E	t(7) = -1,986; p = 0,087	MD: 2,080; DP: 0,773 RL: 1,842; DP: 0,664
	<i>Regiões</i>	Tarefa (1,000, 7,000) = 5,900; p = 0,045		

Tarefa vs. Região: $F(4, 28) = 1,172; p = 0,344$				
	FT	$p = 0,059$	MD: 2,151; DP: 0,915 RL: 1,892; DP: 0,678	
	CP	$p = 0,036$	MD: 2,084; DP: 0,698 RL: 1,781; DP: 0,488	
	TD	$p = 0,055$	MD: 2,030; DP: 0,751 RL: 1,714; DP: 0,478	
	TE	$p = 0,100$	MD: 2,036; DP: 0,777 RL: 1,709; DP: 0,627	
	OCC	$p = 0,061$	MD: 2,206; DP: 1,015 RL: 1,777; DP: 0,571	
<i>Global</i>			$t(7) = -0,799; p = 0,451$	MD: -0,096; DP: 0,064 RL: -0,109; DP: 0,070
<i>Hemisférios</i>	D	$Z = -0,420; p = 0,674$	MD: -0,103 RL: -0,103	
	E	$Z = 0,000; p = 1,000$	MD: -0,059 RL: -0,086	
Tarefa: $F(4, 28) = 0,843; p = 0,510$				
<b>E-I index</b>	<i>Regiões</i>	FT	$p = 0,943$	MD: -0,072; DP: 0,062 RL: -0,073; DP: 0,061
		CP	$p = 0,231$	MD: -0,110; DP: 0,088 RL: -0,142; DP: 0,107
		TD	$p = 0,774$	MD: -0,176; DP: 0,103 RL: -0,182; DP: 0,120
		TE	$p = 0,602$	MD: -0,168; DP: 0,088 RL: -0,184; DP: 0,088
		OCC	$p = 0,082$	MD: 0,009; DP: 0,072 RL: -0,041; DP: 0,058
<i>Global</i>			$t(7) = 2,533; p = 0,039$	MD: 0,131; DP: 0,021 RL: 0,140; DP: 0,014
<i>Hemisférios</i>	D	$t(7) = 0,734; p = 0,487$	MD: 0,130; DP: 0,022 RL: 0,134; DP: 0,029	
	E	$t(7) = 1,440; p = 0,193$	MD: 0,131; DP: 0,024 RL: 0,141; DP: 0,006	
Tarefa vs. Região $F(4, 28) = 1,820; p = 0,153$				
<b>Hubs</b>	<i>Regiões</i>	FT	$p = 0,044$	MD: 0,124; DP: 0,022 RL: 0,139; DP: 0,017
		CP	$p = 0,321$	MD: 0,137; DP: 0,034 RL: 0,142; DP: 0,028
		TD	$p = 0,623$	MD: 0,136; DP: 0,025 RL: 0,133; DP: 0,027
		TE	$p = 0,479$	MD: 0,130; DP: 0,022 RL: 0,136; DP: 0,014
		OCC	$p = 0,932$	MD: 0,130; DP: 0,028 RL: 0,130; DP: 0,030
<b>PL</b>	<i>Global</i>	$t(7) = -2,199; p = 0,064$	MD: 1,239; DP: 0,221 RL: 1,160; DP: 0,195	
<b>CC</b>	<i>Global</i>	$t(7) = -2,796; p = 0,027$	MD: 0,243; DP: 0,135 RL: 0,197; DP: 0,097	
<b>TSC</b>	<i>Global</i>	$t(7) = -0,580; p = 0,579$	MD: 0,011; DP: 0,004	

			RL: 0,011; DP: 0,004	
	<i>Global</i>	$t(7) = 1,523; p = 0,172$	MD: 54,100; DP: 2,395 RL: 57,110; DP: 4,040	
	<i>Hemisférios</i>	D	$t(7) = 1,851; p = 0,107$ MD: 58,846; DP: 2,203 RL: 62,854; DP: 4,505	
		E	$t(7) = 1,347; p = 0,220$ MD: 59,354; DP: 2,964 RL: 61,815; DP: 3,948	
<b>CV<sub>A</sub></b>	Tarefa vs. Região: $F(1,812, 12,684) = 2,461; p = 0,128$ Tarefa: $F(1,000, 7,000) = 5,45; p = 0,052$			
	<i>Regiões</i>	FT	$p = 0,151$	MD: 60,901; DP: 2,759 RL: 63,611; DP: 5,158
		CP	$p = 0,121$	MD: 62,304; DP: 5,163 RL: 65,530; DP: 2,613
		TD	$p = 0,032$	MD: 82,043; DP: 5,399 RL: 88,023; DP: 4,785
		TE	$p = 0,070$	MD: 82,611; DP: 5,754 RL: 87,078; DP: 5,845
		OCC	$p = 0,059$	MD: 71,218; DP: 10,614 RL: 78,019; DP: 4,034
			<i>Global</i>	$t(7) = 2,002; p = 0,085$
	<i>Hemisférios</i>	D	$t(7) = 2,317; p = 0,054$ MD: 88,017; DP: 31,558 RL: 79,774; DP: 22,395	
		E	$t(7) = 2,300; p = 0,055$ MD: 88,274; DP: 32,297 RL: 97,165; DP: 27,059	
<b>CV<sub>Ag</sub></b>	Tarefa vs. Região: $F(4, 28) = 2,454; p = 0,108$ Tarefa: $F(1,000, 7,000) = 6,184; p = 0,042$			
	<i>Regiões</i>	FT	$p = 0,067$	MD: 92,144; DP: 32,047 RL: 99,954; DP: 26,160
		CP	$p = 0,023$	MD: 98,147; DP: 34,940 RL: 110,029; DP: 28,975
		RT	$p = 0,042$	MD: 134,268; DP: 53,285 RL: 150,916; DP: 41,821
		TD	$p = 0,070$	MD: 136,359; DP: 51,611 RL: 150,000; DP: 46,997
		OCC	$p = 0,050$	MD: 114,583; DP: 46,823 RL: 131,246; DP: 32,861

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: **Kp**: Grau ponderado; **PL**: Path length; **TSC**: Tempo de sincronização completa; **CV<sub>Ag</sub>**: Coeficiente de variação da aglomeração; **CV<sub>A</sub>**: Coeficiente de variação da quantidade de arestas; **D**: Hemisfério direito; **E**: Hemisfério esquerdo; **FT**: Frontal; **CP**: Centro-parietal; **TD**: Temporal direito; **TE**: Temporal esquerdo; **OCC**: Occipital. **MD**: Meditação. **RL**: Relaxamento.

**Tabela 11:** Resultados com p valores para todos os índices e comparações estatísticas para Tradição Yoga ISHA Yoga.

Índices	Comparações	p Valor (T-test or ANOVA)	Média e Desvio Padrão	
<b>Kp</b>	<i>Global</i>	t(19) = -0,415; p = 0,683	MD: 2,351; DP: 1,251 PA: 2,453; DP: 0,969	
	<i>Hemisférios</i>	D	t(19) = -0,480; p = 0,637	MD: 2,365; DP: 1,260 PA: 1,000; DP: 1,002
		E	t(19) = -0,300; p = 0,767	MD: 2,380; DP: 1,329 PA: 2,461; DP: 1,014
	<i>Regiões</i>	Tarefa vs. Região: F(1,641, 31,187) = 0,254; p = 0,733		
		FT	p = 0,891	MD: 2,006; DP: 1,132 PA: 2,034; DP: 0,772
		CP	p = 0,600	MD: 2,442; DP: 1,249 PA: 2,575; DP: 1,066
		TD	p = 0,682	MD: 2,636; DP: 1,659 PA: 2,760; DP: 1,258
		TE	p = 0,740	MD: 2,472; DP: 1,603 PA: 2,570; DP: 2,570
		OCC	p = 0,617	MD: 2,672; DP: 1,428 PA: 2,863; DP: 1,181
	<b>E-I index</b>	<i>Global</i>	t(19) = 2,774; p = 0,012	MD: -0,059; DP: 0,032 PA: -0,080; DP: 0,032
<i>Hemisférios</i>		D	t(19) = 1,841; p = 0,081	MD: -0,063; DP: 0,072 PA: -0,089; DP: 0,069
		E	t(19) = 1,455; p = 0,162	MD: -0,055; DP: 0,048 PA: -0,072; DP: 0,060
<i>Regiões</i>		Tarefa vs. Região: F(2,109, 40,066) = 0,275; p = 0,773		
		Tarefa: F(1000, 19000) = 7,159; p = 0,015		
		FT	p = 0,013	MD: -0,033; DP: 0,029 PA: -0,051; DP: 0,025
		CP	p = 0,019	MD: -0,088; DP: 0,042 PA: -0,114; DP: 0,043
		TD	p = 0,135	MD: -0,112; DP: 0,073 PA: -0,139; DP: 0,071
		TE	p = 0,469	MD: -0,095; DP: 0,058 PA: -0,107; DP: 0,076
OCC		p = 0,016	MD: -0,039; DP: 0,055 PA: -0,017; DP: 0,031	
<b>Hubs</b>	<i>Global</i>	t(19) = -0,052; p = 0,959	MD: 0,154; DP: 0,022 PA: 0,154; DP: 0,017	
	<i>Hemisférios</i>	D	t(19) = -0,116; p = 0,909	MD: 0,157; DP: 0,023 PA: 0,157; DP: 0,018
		E	t(19) = -0,382; p = 0,706	MD: 0,154; DP: 0,023 PA: 0,152; DP: 0,019
	<i>Regiões</i>	Ratefa vs. Região: F(2,580, 49,028) = 0,014; p = 0,955		
		Tarefa: F(1000,19000) = 0,009; p = 0,926		
	FT	p = 0,983	MD: 0,135; DP: 0,033 PA: 0,135; DP: 0,028	

	CP	$p = 0,981$	MD: 0,168; DP: 0,026 PA: 0,168; DP: 0,019
	TD	$p = 0,849$	MD: 0,162; DP: 0,034 PA: 0,163; DP: 0,026
	TE	$p = 0,895$	MD: 0,152; DP: 0,027 PA: 0,153; DP: 0,023
	OCC	$p = 0,942$	MD: 0,162; DP: 0,054 PA: 0,161; DP: 0,041
<b>PL</b>	<i>Global</i>	$t(19) = -0,785; p = 0,442$	MD: 1,074; DP: 0,126 PA: 1,088; DP: 0,109
<b>TSC</b>	<i>Global</i>	$t(19) = 1,320; p = 0,202$	MD: 0,007; DP: 0,002 PA: 0,006; DP: 0,002
<b>CC</b>	<i>Global</i>	$t(19) = -0,431; p = 0,671$	MD: 0,207; DP: 0,119 PA: 0,216; DP: 0,093
	<i>Global</i>	$t(19) = -0,707; p = 0,001$	MD: 72,620; DP: 11,411 PA: 82,642; DP: 11,992
	<i>Hemisférios</i>		
	D	$t(19) = -4,083; p = 0,001$	MD: 78,646; DP: 11,524 PA: 89,617 DP: 11,749
	E	$t(9) = -3,570; p = 0,002$	MD: 79,403; DP: 12,170 PA: 89,329; DP: 11,892
		Tarefa: $F(1000, 19000) = 8,134; p = 0,010$ Tarefa vs. Região: $F(1,830, 34,779) = 0,696; p = 0,493$	
<b>CV<sub>A</sub></b>	FT	$p = 0,003$	MD: 84,872; DP: 13,317 PA: 94,300; DP: 13,787
	<i>Regiões</i>		
	CP	$p = 0,003$	MD: 78,616; DP: 10,633 PA: 87,414; DP: 10,876
	TD	$p = 0,036$	MD: 101,505; DP: 11,984 PA: 108,665; DP: 11,832
	TE	$p = 0,020$	MD: 103,227; DP: 12,664 PA: 110,337; DP: 9,981
	OCC	$p = 0,240$	MD: 98,147; DP: 14,585 PA: 103,342; DP: 13,262
	<i>Global</i>	$t(19) = -0,098; p = 0,923$	MD: 88,870; DP: 23,723 PA: 89,255; DP: 20,437
	<i>Hemisférios</i>		
	D	$t(19) = 0,182; p = 0,857$	MD: 101,860; DP: 28,109 PA: 101,063; DP: 24,126
	E	$t(19) = 0,047; p = 0,807$	MD: 103,742; DP: 28,817 PA: 102,582; DP: 24,012
		Tarefa: $F(1000, 19000) = 1,010; p = 0,328$ Tarefa vs. Região: $F(3034, 57645) = 1,673; p = 0,182$	
<b>CV<sub>Ag</sub></b>	FT	$p = 0,743$	MD: 119,289; DP: 31,135 PA: 117,699; DP: 28,451
	<i>Regiões</i>		
	CP	$p = 0,640$	MD: 104,014; DP: 30,011 PA: 101,751 DP: 25,126
	TD	$p = 0,153$	MD: 151,465; DP: 55,446 PA: 138,608; DP: 41,214
	TE	$p = 0,315$	MD: 158,323; DP: 54,139 PA: 149,948; DP: 48,996
	OCC	$p = 0,414$	MD: 129,828; DP: 39,530

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: **Kp**: Grau ponderado; **PL**: Path length; **TSC**: Tempo de sincronização completa; **CV<sub>AG</sub>**: Coeficiente de variação da aglomeração; **CV<sub>A</sub>**: Coeficiente de variação da quantidade de arestas; **IRC**: Interação entre regiões cerebrais; **D**: Hemisfério direito; **E**: Hemisfério esquerdo; **FT**: Frontal; **CP**: Centro-parietal; **TD**: Temporal direito; **TE**: Temporal esquerdo; **OCC**: Occipital. **MD**: Meditação; **PA**: Pensamento ativo.

**Tabela 12:** Resultados com p valores para todos os índices e comparações estatísticas para Tradição Yoga do Himalaia.

Índices	Comparações	p Valor (T-test, Wilcoxon ou ANOVA)	Média e Desvio Padrão ou Mediana	
<b>Kp</b>	<i>Global</i>	t(20) = 1,038; p = 0,312	MD: 2,311; DP: 1,419 PA: 2,174; DP: 1,219	
	<i>Hemisférios</i>	D	t(20) = 1,443; p = 0,165	MD: 2,279; DP: 1,371 PA: 2,090; DP: 1,146
		E	t(20) = 0,716; p = 0,483	MD: 2,327; DP: 1,478 PA: 2,227; DP: 1,290
	<i>Regiões</i>	Tarefa: F(1000, 20000) = 1,310; p = 0,266 Tarefa vs. Região: F(2641, 52817) = 0,347		
		FT	p = 0,351	MD: 1,781; DP: 0,915 PA: 1,696; DP: 0,770
		CP	p = 0,477	MD: 2,488; DP: 1,632 PA: 2,376; DP: 1,373
		TD	p = 0,102	MD: 2,546; DP: 1,678 PA: 2,211; DP: 1,409
		TE	p = 0,444	MD: 2,294; DP: 1,615 PA: 2,140; DP: 1,447
		OCC	p = 0,385	MD: 2,991; DP: 2,169 PA: 2,820; DP: 1,890
	<b>E-I index</b>	<i>Global</i>	t(20) = -1,300; p = 0,208	MD: -0,059; DP: 0,048 PA: -0,046; DP: 0,043
<i>Hemisférios</i>		D	Z = -1,338; p = 0,181	MD: -0,048 PA: -0,018
		E	Z = -0,087; p = 0,931	MD: -0,061 PA: -0,055
<i>Regiões</i>		Tarefa: F (1000, 20000) = 1,675; p = 0,210 Tarefa vs. Região: F(2010, 40207) = 0,548; p = 0,583		
		FT	p = 0,161	MD: -0,025; DP: 0,043 PA: -0,012; DP: 0,039
		CP	p = 0,330	MD: -0,091; DP: 0,062 PA: -0,080; DP: 0,058
		TD	p = 0,200	MD: -0,105; DP: 0,111 PA: -0,079; DP: 0,075
		TE	p = 0,504	MD: -0,101; DP: 0,065 PA: -0,088; DP: 0,073
		OCC	p = 0,451	MD: -0,024; DP: 0,041 PA: -0,029; DP: 0,033
<i>Global</i>		t(20) = -0,493; p = 0,628	MD: 0,154; DP: 0,024	

			PA: 0,155; DP: 0,020
	<i>Hemisférios</i>	D	t(20) = -0,502; p = 0,621 MD: 0,155; DP: 0,027 PA: 0,153; DP: 0,025
		E	t(20) = -1,002; p = 0,328 MD: 0,154; DP: 0,025 PA: 0,157; DP: 0,020
			Tarefa: F(1000,20000) = 0,029; p = 0,867 Tarefa vs. Região: F(2448, 48960) = 0,610; p = 0,580
<b>Hubs</b>		FT	p = 0,776 MD: 0,130; DP: 0,037 PA: 0,131; DP: 0,033
	<i>Regiões</i>	CP	p = 0,089 MD: 0,169; DP: 0,019 PA: 0,174; DP: 0,020
		TD	p = 0,299 MD: 0,162; DP: 0,035 PA: 0,156; DP: 0,037
		TE	p = 0,926 MD: 0,149; DP: 0,039 PA: 0,149; DP: 0,034
		OCC	p = 0,844 MD: 0,173; DP: 0,041 PA: 0,172; DP: 0,035
<b>PL</b>	<i>Global</i>		t(20) = -0,738; p = 0,469 MD: 1,062; DP: 0,125 PA: 1,043; DP: 0,119
<b>TSC</b>	<i>Global</i>		t(20) = -0,704; p = 0,489 MD: 0,007; DP: 0,002 PA: 0,008; DP: 0,002
<b>CC</b>	<i>Global</i>		t(20) = -0,653; p = 0,521 MD: 0,204; DP: 0,125 PA: 0,196; DP: 0,117
	<i>Global</i>		t(20) = 1,353; p = 0,191 MD: 68,332; DP: 9,212 PA: 64,999; DP: 8,542
	<i>Hemisférios</i>	D	t(20) = 1,202; p = 0,244 MD: 74,460; DP: 9,428 PA: 71,326 DP: 8,179
		E	t(20) = 1,392; p = 0,179 MD: 74,688; DP: 9,643 PA: 71,199; DP: 8,890
			Tarefa: F(1000,20000) = 0,925; p = 0,348 Tarefa vs. Região: F(3121, 62413) = 1,040; p = 0,383
<b>CV<sub>A</sub></b>		FT	p = 0,330 MD: 79,385; DP: 10,954 PA: 76,895; DP: 11,786
	<i>Regiões</i>	CP	p = 0,230 MD: 74,582; DP: 9,633 PA: 71,782; DP: 7,636
		TD	p = 0,962 MD: 98,898; DP: 11,759 PA: 99,040; DP: 8,197
		TE	p = 0,158 MD: 101,907; DP: 10,852 PA: 98,562; DP: 9,009
		OCC	p = 0,409 MD: 89,124; DP: 16,239 PA: 87,144; DP: 12,625
	<i>Global</i>		t(20) = -0,207; p = 0,838 MD: 86,386; DP: 23,401 PA: 87,003; DP: 22,611
<b>CV<sub>Ag</sub></b>	<i>Hemisférios</i>	D	t(20) = -0,595; p = 0,559 MD: 101,071; DP: 27,433 PA: 103,196; DP: 27,304
		E	t(20) = -0,167; p = 0,869 MD: 100,996; DP: 28,290 PA: 101,637; DP: 28,515
	<i>Regiões</i>		Tarefa: F(1000, 20000) = 0,886; p = 0,358

---

Tarefa vs. Região:  $F(2464, 49276) = 1,770$ ;  $p = 0,174$

FT	$p = 0,620$	MD: 118,663; DP: 26,503 PA: 120,670; DP: 25,308
CP	$p = 0,798$	MD: 101,472; DP: 29,756 PA: 102,544 DP: 30,301
TD	$p = 0,138$	MD: 149,705; DP: 49,568 PA: 162,976; DP: 52,808
TE	$p = 0,470$	MD: 161,227; DP: 51,638 PA: 167,495; DP: 56,836
OCC	$p = 0,532$	MD: 125,732; DP: 49,144 PA: 129,269; DP: 49,864

---

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: **Kp**: Grau ponderado; **PL**: Path length; **TSC**: Tempo de sincronização completa; **CV<sub>AG</sub>**: Coeficiente de variação da aglomeração; **CV<sub>A</sub>**: Coeficiente de variação da quantidade de arestas; **IRC**: Interação entre regiões cerebrais; **D**: Hemisfério direito; **E**: Hemisfério esquerdo; **FT**: Frontal; **CP**: Centro-parietal; **TD**: Temporal direito; **TE**: Temporal esquerdo; **OCC**: Occipital. **MD**: Meditação; **PA**: Pensamento ativo.

## 7.3.2 ARTIGO 7

### Caracterização do Transe Mediúnico durante a Psicografia com Redes Funcionais Cerebrais Dinâmicas

Thaise Grazielle L. de O. Toutain<sup>1,3</sup> · Jéssica Silva Plácido<sup>2</sup> · José Garcia Vivas Miranda<sup>3</sup> · Valéria Cristina<sup>4</sup> · Kleber Monteiro<sup>3,5</sup> · Naíma Loureiro<sup>1,3</sup> · Raphael Silva do Rosário<sup>3</sup> · Hugo Saba<sup>5,7</sup> · Murilo Machioro<sup>8</sup> · Eduardo Pondé de Sena<sup>1,9</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. <sup>2</sup> Faculdade Bahiana de Medicina, Salvador, Bahia, Brasil. <sup>3</sup> Laboratório de Biosistemas, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>4</sup> Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>5</sup> Programa de Pós-Graduação em Difusão do Conhecimento, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>7</sup> Universidade do Estado da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>8</sup> Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, Brasil. <sup>9</sup> Departamento de Biorregulação, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela, Salvador—Bahia—CEP: 40110-100, Brasil.

#### RESUMO

O transe mediúnico é considerado um estado alterado de consciência em que uma pessoa, chamada de médium, relata conectar-se com entidades espirituais ou outras formas de consciência não física. Nós avaliamos a atividade cerebral de médiuns durante a psicografia (PSIC), ou seja, em transe, o médium escreve uma carta sob influência de uma entidade espiritual, e comparamos com a escrita em vigília (EV). Além disso, nós comparamos atividades cerebrais de um grupo controle sob as mesmas condições, com exceção da psicografia que foi substituída pela escrita criativa (EC). Nós usamos a escala de experiência dissociativa (EED) para acessar a dissociação e os subcomponentes nos grupos. Participaram dez médiuns saudáveis (GM) e dez controles (CT) inseridos nas mesmas práticas religiosas. As coletas foram realizadas com eletroencefalografia de 64 canais, e taxa amostral de 1000 Hz. Foram selecionados 21 eletrodos seguindo o sistema internacional 10-20, e a taxa amostral foi reduzida para 256 Hz. As redes funcionais cerebrais (RFCs) dinâmicas foram construídas usando os grafos variantes no tempo, e a sincronização por motifs. Encontramos para EED, apenas dois participantes do GM pontuaram para dissociação não patológica e, nenhum do CT. Para os subcomponentes da EED, um participante do GM exibiu pontuação para despersonalização; três para absorção e dois para distratibilidade, enquanto no CT, apenas três participantes tiveram pontuação

para distratibilidade. Para os índices das RFCs, nós observamos para o GM um aumento do *clustering coefficient*, e diminuição do *path length*, além de uma maior estabilidade da quantidade de arestas no tempo, tanto global quanto no hemisfério direito e, na região centro-parietal (CP) durante o transe na PSIC. Além disso, houve instabilidade na topologia das RFCs, global, em ambos os hemisférios, e nas regiões CP e occipital (OCC) para o GM. A interação entre as regiões cerebrais indicou que o OCC diminui a interação com o lobo temporal direito durante a PSIC. Não foram encontrados diferenças para o grupo CT. O transe durante a psicografia, alterou a fisiologia cerebral, modificando o padrão das RFCs, distanciando-o do padrão habitual. O transe exige uma demanda fisiológica cerebral distinta relacionada às características específicas desse estado alterado de consciência.

*Palavras-chave:* Redes funcionais cerebrais • Estado alterado de consciência • Transe mediúnico • Psicografia • Escrita mediúnica

## ABSTRACT

Mediumistic trance is an altered state of consciousness in which a person called a mediumistic, connects with spiritual entities, deceased persons, or other forms of non-physical consciousness. We evaluate the brain activity of mediums during psychography (PSYC), i.e. a letter written under the influence of a spiritual entity and compared it to writing in wakefulness (WW). In addition, we compared the brain activities of a control group under the same conditions, except for psychography, which was replaced by creative writing (CW). We used the dissociative experience scale (DES) to access dissociation phenomenon, and its subcomponents in the groups. Ten healthy mediumistic (HM) and ten controls (CT) who were involved in the same religious practices, participated in the study. The data were collected using 64-channel electroencephalography with a sample rate of 1000 Hz. Twenty-one electrodes were selected following the international 10-20 system, and we down sampled the data to 256 Hz. Dynamic brain functional networks (BFNs) were constructed using time-varying graphs, and motif synchronization. For DES, only two participants from GM scored for non-pathological dissociation and none from CT. For the DES subcomponents, one GM participant scored for depersonalisation; three for absorption and two for distractibility, while in CT, only three participants scored for distractibility. For the BFNs indices, we observed for the HM an increase in the clustering coefficient and a decrease in the path length, as well as greater stability in the number of edges over time, both globally and in the right hemisphere, and in the central-parietal region (CP) during the PSYC trance. In addition, there was instability in the topology of BFNs, globally in both hemispheres, and in the CP and occipital (OCC) regions for HM. The interaction between the brain regions indicated that the OCC lobe decreases the interaction towards to the right temporal during

PSYC in the HM. No differences were found for the CT group. The trance during psychography altered brain physiology, changing the pattern of BFNs away from the usual pattern. Mediumistic trance demands a distinct cerebral physiology related to the specific characteristics of this altered state of consciousness.

*Keywords:* Brain functional networks • Altered state of consciousness • Mediumistic trance • Psychography • Mediumistic writing

## INTRODUÇÃO

O transe mediúnico é considerado um estado alterado de consciência (EAC) no qual uma pessoa, chamada de médium, entra, com o propósito de se conectar com entidades espirituais, que podem ser guias, pessoas desencarnadas, ancestrais ou outras formas de consciência não física.<sup>4</sup> O médium, neste caso, tem a capacidade de adquirir informações diversas, por exemplo, sobre pessoas falecidas que normalmente não poderia acessar por meios convencionais. Essas informações são obtidas durante o EAC, que é capaz de alterar a relação mente-cérebro.<sup>174</sup> O transe tem relevância social e espiritual;<sup>1</sup> produz experiência de dissociação (não patológica),<sup>2,47,169</sup> de canalização,<sup>170</sup> de estados místicos<sup>171</sup> e estados de possessão.<sup>169</sup>

As experiências de transe mediúnico têm sido confundidas com transtornos psicóticos e dissociativos patológicos, tal como discutido por Almeida e Lotufo Neto.<sup>175</sup> Para Peres et al.,<sup>2</sup> estas experiências são geralmente dissociativas, como automatismos motores, sensoriais ou cognitivos. Contudo, Bastos Jr et al.<sup>183</sup> observaram que a experiência prática da mediunidade está relacionada a boa saúde mental, e Spindola-Rodrigues et al.<sup>178</sup> relataram que médiuns brasileiros possuem uma saúde cognitiva igual ou superior, ao valor médio considerado normal para a população brasileira, independentemente do nível de experiência, seja com ampla ou pouca vivência.<sup>178</sup>

Um escasso número de pesquisas conduziu avaliações da atividade cerebral durante o transe dos mais diversos tipos, por ex. com EEG: Flor-Henry et al.,<sup>181</sup> Kawai et al.,<sup>15</sup> Delorme et al.,<sup>14</sup> e Bastos Jr et al.,<sup>183</sup> com tomografia computadorizada por emissão de fóton único: Peres et al.,<sup>2</sup> através de ressonância magnética funcional por imagem (fMRI): Hove et al.,<sup>26</sup> Mainieri et al.<sup>27</sup> e Rogerson et al.<sup>182</sup> Considerando exclusivamente os resultados encontrados para as alterações cerebrais, as principais modificações relatadas durante o fenômeno, apontam para as regiões do córtex cingulado posterior (CCP) e da via auditiva com maior ativação,<sup>26,27</sup> ativação da região frontal e parietal direita e ativação negativa do córtex orbitofrontal,<sup>182</sup> ativação do temporal, do giro temporal e maior

conectividade no lobo temporal esquerdo.<sup>2,27,185</sup> Além disso, foi observado ativação do córtex orbitofrontal e do córtex pré-frontal,<sup>27</sup> além do córtex cingulado anterior (CCA), do giro pré-central, do cílmen esquerdo, do hipocampo e giro inferior occipital esquerdo.<sup>2</sup> Levando em conta esses resultados, as regiões cerebrais que mais se destacaram durante o processo mediúnico, foram o CCP, o córtex orbitofrontal, que apesar de Rogerson et al.<sup>182</sup> terem encontrado ativação negativa, Mainieri et al.<sup>27</sup> observaram maior ativação. Isto indica que embora sejam resultados opostos, esta região apresenta uma resposta frente ao fenômeno estudado. Além destas áreas cerebrais, as regiões frontal, pré-frontal e o lobo temporal, apresentaram concordância em dois estudos independentes<sup>2,27</sup> e esses achados sugerem uma relação entre essas áreas cerebrais e o fenômeno da mediunidade.

O primeiro estudo que avaliou a atividade elétrica cerebral de médiuns, usando a abordagem dinâmica com redes funcionais cerebrais (RFCs), combinado ao método de sincronização por motivos (SM),<sup>184</sup> foi proposto por Silva et al.<sup>185</sup> Nesse estudo, os autores usaram dados de EEG de médiuns durante a psicofonia comparados a controles saudáveis. Dentre os principais resultados, durante o transe, os médiuns exibiram menor probabilidade de formação de hubs (PFH) no hemisfério esquerdo. Para RFCs por frequência, a potência delta exibiu maior grau ponderado (Kp) geral e nos hemisférios direitos e esquerdos; em teta, os médiuns tiveram aumento de Kp geral e no hemisfério esquerdo. Para a frequência alfa, houve mais conexões do hemisfério esquerdo com o hemisfério direito (inter-hemisféricas). A nível local, o lobo temporal esquerdo apresentou maior conectividade com as regiões do hemisfério esquerdo (intra-hemisféricas) do que com o hemisfério direito.<sup>185</sup>

Diferente da psicofonia, a psicografia é uma prática realizada por médiuns psicógrafos, que relatam escrever durante o transe sob a influência de um ser ou uma entidade já falecida. A escassez de estudos sobre as alterações neurofisiológicas, provenientes do transe mediúnico durante a psicografia, ressalta ainda mais a importância de conduzir pesquisas nessa área, para preencher essa lacuna e lançar luz sobre esse fenômeno ainda pouco compreendido. Desta forma, nosso objetivo foi caracterizar a atividade cerebral durante a psicografia, através das RFCs dinâmicas, aplicando os grafos variantes no tempo (GVT) e a SM.<sup>184</sup> Foram coletados com EEG, a atividade cerebral de um grupo de médiuns psicógrafos experientes durante o transe com produção de psicografia (PSIC), e comparamos ao estado sem transe durante a escrita em vigília (EV). Também comparamos o grupo de controle durante a escrita criativa e a EV. Ao explorar a atividade cerebral durante o transe mediúnico, podemos avançar na compreensão dos processos cognitivos e neurológicos subjacentes à esse estado, gerar novas perspectivas, expandir nosso entendimento da mente humana e dos EACs, além de contribuir para a formação de bases sólidas para futuras investigações, explorando a interação mente-cérebro e sobre a natureza da consciência e dos seus EACs.

## MÉTODOS

### Comitê de Ética e Participantes do Estudo

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia (UFBA), sob nº de CAAE 24603119.3.0000.5531 (ANEXO VI). A amostra foi obtida por conveniência devido à dificuldade de acesso à população de médiuns. Participaram 20 pessoas, dez do grupo de médiuns psicógrafos experientes (7 homens e 3 mulheres) com idade média (desvio padrão (DP)) de 45 (11) anos, provenientes de diferentes estados do Brasil), e dez do grupo controle (7 homens e 3 mulheres), com média de 46 (12) anos. Os grupos foram pareados por sexo, idade e escolaridade. Os critérios de **inclusão** foram: Indivíduos hígidos acima de 18 anos, saudáveis, que passarem na entrevista com o psicólogo nas aplicações dos testes neuropsicológicos; que tenham nível de escolaridade atestando capacidade de escrita, e assinem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Para o **Grupo de Médiuns (GM)**, os participantes deveriam ter no mínimo cinco anos de experiência mediúnica e ter prática de psicografia, produzindo textos escritos durante o estado de transe. O **Grupo Controle (CT)** foi formado por indivíduos não-médiuns, inseridos em atividades de cunho religioso/espiritual como os médiuns (espírita kardecista), que foi pareado por sexo e idade aos indivíduos do GM, porém com exceção da atividade de escrita mediúnica. Os critérios de **exclusão** foram: participantes que fizessem uso de qualquer tipo de droga, cigarro ou psicotrópicos ou apresentem transtornos mentais.

### Coleta de Dados – Avaliação Psicológica e Registro de EEG

Primeiramente, todos os participantes passaram pela **1º etapa** da coleta de dados, que foi realizada no Instituto Hólton Clínica de Psicologia (Salvador – Ba, Brasil) onde foram submetidos a avaliação psicológica, realizada por uma psicóloga da equipe. Nesta avaliação, foram usados os seguintes instrumentos: entrevista introdutória semiestruturada; questionário sociodemográfico; entrevista clínica estruturada para os transtornos do DSM-5 (SCID-5); *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS); avaliação neuropsicológica breve (Neupsilin) e escala de experiência dissociativa (EED). Em seguida, atendidos os critérios estabelecidos para avaliação neuropsicológica, os participantes foram encaminhados para a **2ª etapa**, que ocorreu no Instituto Allan Kardec de Estudos Espíritas (IAKEE) em Salvador – Ba, Brasil.

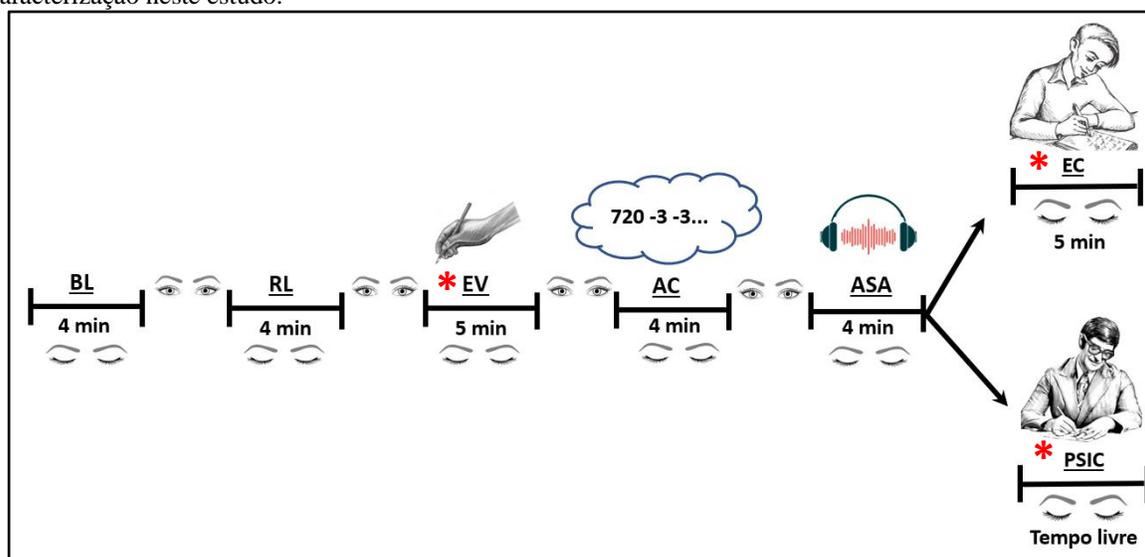
Na segunda etapa, foram respondidos os questionários pré (GM e CT) e pós-coleta (apenas para o GM) e realizados os registros da atividade cerebral por meio do EEG com touca de 64 canais (*Neuvo 64-channel Amplifier – Compumedics*), com eletrodo Cz de referência, 1000 Hz e impedância abaixo

de 50 k $\Omega$ . A avaliação da frequência cardíaca e das informações das fotos infravermelhas serão investigadas a posteriori.

O protocolo da coleta do EEG teve as seguintes tarefas (Figura 47):

- **Momento 01 - Grupo de Médiuns e Grupo Controle:** Coleta com o EEG.
  - Baseline (BL) (Olhos Fechados (OF))** – 04 min: Os participantes receberam o comando para olhar para uma cruz, e em seguida, fechar os olhos e imaginar a cruz, até novo comando.
  - Relaxamento (RL)** – 04 min: Os participantes foram informados para relaxarem de OF.
  - Escrever em vigília (EV)** – 05 min: Os participantes receberam o comando para escrever uma carta para alguém, de OF.
  - Atividade cognitiva (AC)** – 04 min: Os participantes foram informados a realizar uma contagem regressiva de três em três, a partir de 720, de OF.
  - Atividade sensorial auditiva (ASA)** – 04 min: Os participantes ouviram um áudio com a leitura de uma carta fictícia. O áudio pode ser acessado através do link: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8356795>
- **Momento 02 - Somente para o GM - Psicografia (PSIC)** – Tempo livre. Foi solicitado ao médium que realizasse sua preparação habitual antes de iniciar o transe e se preparasse para a psicografia.
- **Momento 02 – Somente para o CT: Escrita criativa (EC)** – 5 min: Os participantes foram instruídos a escrever uma carta simulando ser uma pessoa ou personalidade já falecida.

**Figura 47:** Protocolo da coleta de EEG com médiuns psicógrafos (GM) e controles (CT). Foi realizado o registro do baseline (BL) por 4 min, do relaxamento (RL) por 4 min, da escrita em vigília (EV) por 5 min, da atividade cognitiva (AC) por 4 min, da atividade sensorial auditiva (ASA) por 4 min, da psicografia (PSIC) (apenas para médiuns; tempo livre) e da escrita criativa (EC) (apenas para controles; 5 min). \* Dados de EEG usados para caracterização neste estudo.



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: \* Dados usados para caracterização.

## Processamento dos Dados

Nós usamos o EEGLAB® (Arnaud Delorme and Scott Makeig, San Diego, California, USA) ferramenta do MATLAB® (Cleve Moler, New Mexico, USA) para realizar o processamento dos dados de EEG. A taxa amostral foi reduzida para 256 Hz, e selecionamos apenas os eletrodos principais, seguindo o sistema internacional (SI) 10-20, ficando com 22 eletrodos (Fp1, Fz, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, FT7, FT8, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, O1, Oz e O2). O eletrodo usado como referência (Cz) foi removido, restando 21 canais usados para avaliação. Então, filtramos os dados com um filtro passa-banda entre 0,5 e 48 Hz, e separamos em épocas de 1,05 segundos. Foi definido um *threshold* de +/- 100  $\mu$ V, para remoção de artefatos de movimento ocular ou atividade muscular, e as épocas contendo artefatos foram eliminados automaticamente. Em seguida, foi realizada inspeção visual.

## Construção das Redes Funcionais Cerebrais

Nós usamos 2 minutos dos dados limpos para a construção das RFCs, que foram realizadas através dos GVT e da SM.<sup>184</sup> Na rede, os eletrodos representaram os nós e as arestas, as conexões (sincronizações) entre estes nós. Os parâmetros para a construção das RFCs foram: *threshold* de 0.80 referente a sincronização dos motifs entre os pares de eletrodos. Este *threshold* representa à 1% de chance de que as sincronizações entre os pares de eletrodos fossem frutos do acaso. Uma janela de tempo de 20 pontos foi estabelecida no traçado do EEG. Esta janela é correspondente à 80ms, e foi deslizada ao longo de todo o traçado. Em cada janela, os eletrodos foram comparados par a par, com base nos padrões de flutuação (motifs), e para cada janela, as matrizes de sincronização e de adjacências foram criadas. Essas matrizes representam todos os pares de eletrodos que estiveram sincronizados ao longo do tempo analisado (2 min), formando um grafo. Todos os grafos obtidos (GVT) para cada janela de tempo foram sobrepostos gerando a rede estática agregada (REAs) ponderada, contendo toda informação do tempo em que cada par de eletrodo esteve sincronizado (Figura 48). As RFCs foram construídas usando os parâmetros de acordo com nosso estudo anterior:<sup>227</sup> janela de 20 pontos (80 ms); *threshold* 0.80; *lag window* 1;  $\tau_{\min}$  1;  $\tau_{\max}$  5; TVG *step* 1, *motif lag* 1 e tempo total de 30.720 pontos (2 minutos para 256 Hz). Apesar de termos um número pequeno de eletrodos, o que garante uma diminuição no registro do volume de condução, nós decidimos usar um Tau mínimo ( $\tau_{\min}$ ) de 1, com a finalidade de garantir que as sincronizações obtidas não estivessem sujeitas a influências do volume de condução.

## Índices das RFCs avaliados no Tempo

Nós avaliamos os mesmos índices de nossos trabalhos anteriores:<sup>227</sup> *grau ponderado* (Kp) que mede o tempo de sincronização entre as regiões cerebrais; o *E-I index* (E-I)<sup>222,243</sup> que avalia as ligações internas e externas entre regiões cerebrais; a *probabilidade de formação de hubs* (PFH) cujo qual mede a probabilidade que um nó tem em formar hubs no tempo; o *clustering coeficiente* (CC) que mede a aglomeração da rede e, o *coeficiente de variação da quantidade de arestas* (CV<sub>A</sub>) e da *aglomeração* (CV<sub>AG</sub>),<sup>153,227</sup> para avaliação da estabilidade das RFCs ao longo do tempo. Além destes índices, avaliamos o *path length* (PL) segundo Zhang et al.<sup>29</sup> e Shim et al.,<sup>231</sup> mas nós calculamos a partir da média do PL no tempo. O PL indica a eficiente na transferência de informação da rede. O *tempo de sincronização completa* (TSC) foi calculado de acordo com Santana et al.,<sup>355</sup> e avalia o tempo em que todas as possíveis conexões ocorreram nas RFCs. Já o índice da *interação entre as regiões cerebrais* (IRC), foi proposto em nossos trabalhos anteriores (Artigo 2, submetido e sob revisão) e caracteriza a porcentagem de relações direcionadas entre as regiões cerebrais.

### Análises Estatísticas

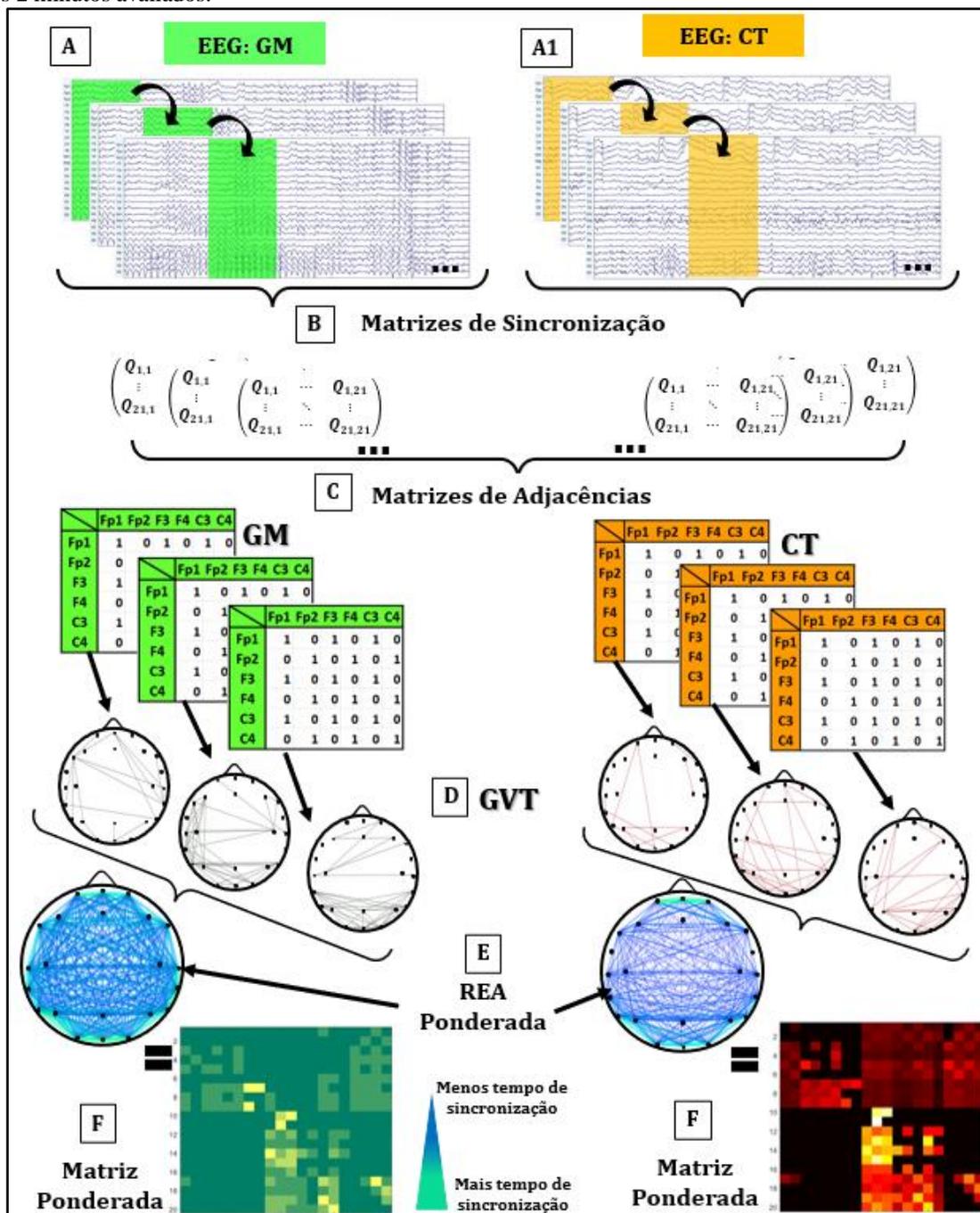
*Comparações: GM (EV) vs. GM (PSIC); CT (EV) vs. CT (EC).*

Foram usadas as seguintes separações para as comparações globais e locais: *Global*: Fp1, Fz, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, FT7, FT8, C3, C4, P3, Pz, P4, O1, Oz e O2. *Hemisférios: Direito* (HD) = Fp2, F4, F8, T4, T6, C4, P4, O2 e FT8; *Esquerdo* (HE) = F3, F7, T3, T5, C3, P3, O1, Fp1 e FT7. *Regiões cerebrais: FT* = F8, F7, F4, F3, FP2, FZ, FP1, FT8, FT7; *CP* = C4, C3, P4, PZ, P3; *TD* = T4, T6; *TE* = T3, T5; *OCC* = O1, OZ, O2.

Nós usamos a ANOVA de medidas repetidas para as comparações, considerando a correção de Greenhouse-Geisser para comparações intragrupos e a correção de Bonferroni (5%) para as comparações post hoc.

Para o índice IRC, as comparações foram realizadas dentro de cada grupo, através da ANOVA de medidas repetidas. Os pares das regiões comparados para cada grupo foram: FT→FT, FT→CP, FT→TD, FT→TE, FT→OCC, CP→FT, CP→CP, CP→TD, CP→TE, CP→OCC, TD→FT, TD→CP, TD→TD, TD→TE, TD→OCC, TE→FT, TE→CP, TE→TD, TE→TE, TE→OCC, OCC→FT, OCC→CP, OCC→TD, OCC→TE e OCC→OCC.

**Figura 48:** Representação da construção das redes funcionais cerebrais (RFCs) para o grupo de médiuns (GM) e controles (CT), para a escrita em vigília (EV), psicografia (PSIC) e escrita criativa (EC). Em A, o traçado do EEG para o GM e em A1, o traçado para o grupo controle cujo qual está representado a janela de tempo. Em B, estão as matrizes de sincronização e em C, as matrizes de adjacências para ambos os conjunto de dados. Em D, estão representados os grafos variantes no tempo (GVT), construídos com um dado de um dos participantes do GM, e outro para o grupo CT. Em E, está representado a Rede Estática Agregada (REA) ponderada para as duas representações dos GVT, ou seja, do lado esquerdo, GM e do direito, CT. Em F, as matrizes ponderadas. Quanto mais verde é a aresta, mais tempo aquelas duas regiões (ou eletrodos) estiveram sincronizados dentro dos 2 minutos avaliados.



Fonte: Dados da pesquisa.

## RESULTADOS

### AVALIAÇÕES PSICOMÉTRICAS E NEUROPSICOLÓGICAS

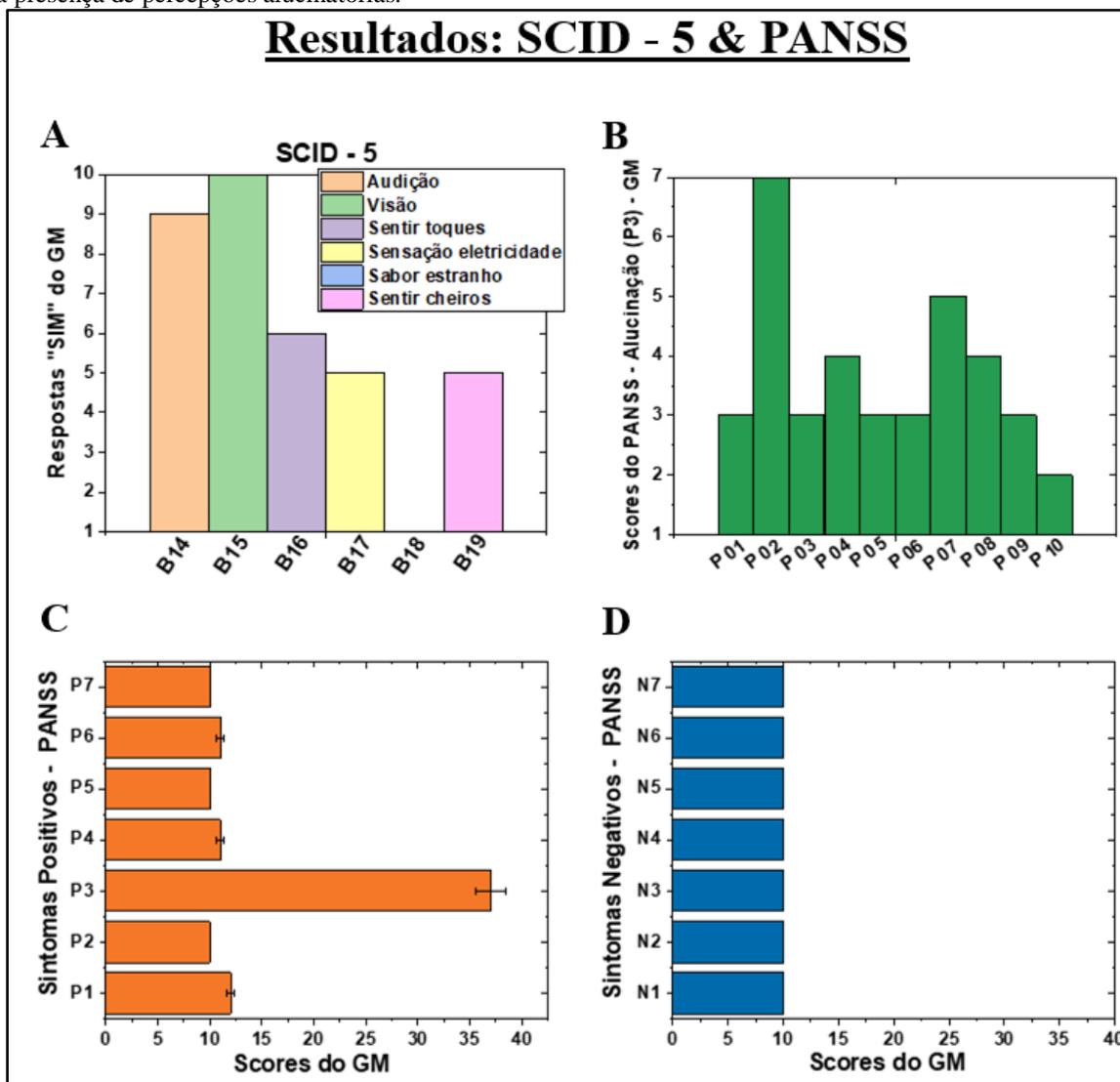
#### *Neupsilin, SCID-5 e PANSS*

Segundo o Neupsilin, a PANSS e o SCID-5, os participantes de ambos os grupos GM e CT obtiveram resultados positivos nos testes, atestando que os dois grupos têm as funções neuropsicológicas e cognitivas saudáveis, e não apresentam problemas cognitivos, nem transtornos mentais. Para o teste do SCID-5 do DMS-5, foi observado um resultado interessante para GM. No módulo B, que avalia alterações para o transtorno da esquizofrenia e suas variações, a maioria dos participantes responderam “sim” para as perguntas de B14 ao B19 que estão relacionadas às alucinações, ou seja, “experiências de percepção sensorial sem estimulação de órgão sensorial relevante”, de acordo com o SCID-5-CV,<sup>341</sup> e normalmente não são percebidas por outras pessoas ao redor: alucinações do tipo auditivas (B14: 09), visuais (B15: 10) e perceptivas, como sentir o toque (B16: 06), sensação de eletricidade na pele (B17: 05), sabor estranho em alimentos (B18: 0) e sentir cheiros desagradáveis (B19: 05). Essas informações podem ser vistas com detalhes na Figura 49 A. Contudo, apesar do GM apresentar características alucinatórias, as perguntas deste módulo que rastreiam sintomas de delírios (perguntas do B1 ao B13), ou seja, alterações de pensamento em que há “uma falsa crença pessoal com base em uma inferência incorreta acerca da realidade externa, e que é fortemente sustentada, apesar de provas incontestáveis e óbvias em contrário”, foram respondidas com “não” pelos médiuns, indicando que não há delírios neste grupo.

Além disso, na escala PANSS que avalia sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, a pergunta P3 exhibe a gradação destas percepções “alucinatórias”. O GM obteve média (desvio padrão) de 4 (1), numa escala que varia de 1 à 7. Um voluntário indicou score 2, cinco indicaram score 3, dois indicaram score 4, um indicou score 5 e um, score 7 (1= ausente, 2= mínimo, 3= leve, 4= moderado, 5= moderadamente significativo, 6= significativo, 7= extremamente significativo). Estes resultados podem ser vistos nas Figuras 49 B.

De uma maneira geral, os scores do GM para sintomas positivos (P1 ao P7, figura 49 C) e negativos (N1 ao N7, figura 49 D) da esquizofrenia, foram pontuados com 1 (ausente) por cada voluntário, totalizando 10 pontos ou em torno de 10 pontos para todo o grupo, mostrando que o GM não apresenta transtorno esquizofrênico, apesar de pontuarem para a pergunta P3, que é a presença de percepções alucinatórias.

**Figura 49:** Resultados para os testes SCID-5 e PANSS. Em A, o gráfico representando as respostas do grupo de médiums (GM) para as perguntas do módulo B, que avalia as alterações para o transtorno da esquizofrenia e suas variações, especificamente do B14 ao B19 que estão relacionadas aos tipos de alucinações. Em B, os scores para a pergunta 3 (P3) do PANSS, que avalia sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, especificamente a P3 que está relacionado as percepções “alucinatorias”, e o gráfico exibe a gradação das respostas de cada participante (P1 ao P10) do GM, com média 4 numa escala de 1 a 7. Em C e D, estão os gráficos dos scores do GM para sintomas positivos (P1 ao P7) e negativos (N1 ao N7) da esquizofrenia. Note que a maioria dos participantes pontuaram “1” (ausente), o que totaliza 10 pontos ou em torno de 10 pontos para todo o grupo, mostrando que o GM não apresenta transtorno esquizofrênico, apesar de pontuarem para a pergunta P3, que é a presença de percepções alucinatorias.



Fonte: Dados da pesquisa.

### *Escala de Experiência Dissociativa*

A EED é uma ferramenta usada para avaliar a presença e a intensidade de experiências dissociativas, que envolvem um desligamento ou desconexão da realidade. Ela também rastreia os subcomponentes da dissociação em quatro fatores, como a absorção, a desrealização-despersonalização e as alterações

de memória e de personalidade.<sup>171</sup> Segundo Bernstein e Putnam<sup>203</sup> e Santo e Abreu,<sup>204</sup> a despersonalização – desrealização (fator 1) é a experiências de sentir-se desconectado, distante de si mesmo, de seu corpo e das outras pessoas; a absorção (fator 2) se refere às experiências de imersão completa em uma atividade, memória ou fantasia, com um desligamento temporário do ambiente, sendo capaz de ignorar a dor; a distratibilidade (fator 3) engloba a experiências de perda parcial de informações sobre eventos, a descoberta de coisas que não se recorda de ter produzido e confusão em relação a memórias e, o fator 4, problemas de memória, que envolvem esquecimentos graves.<sup>203,204</sup>

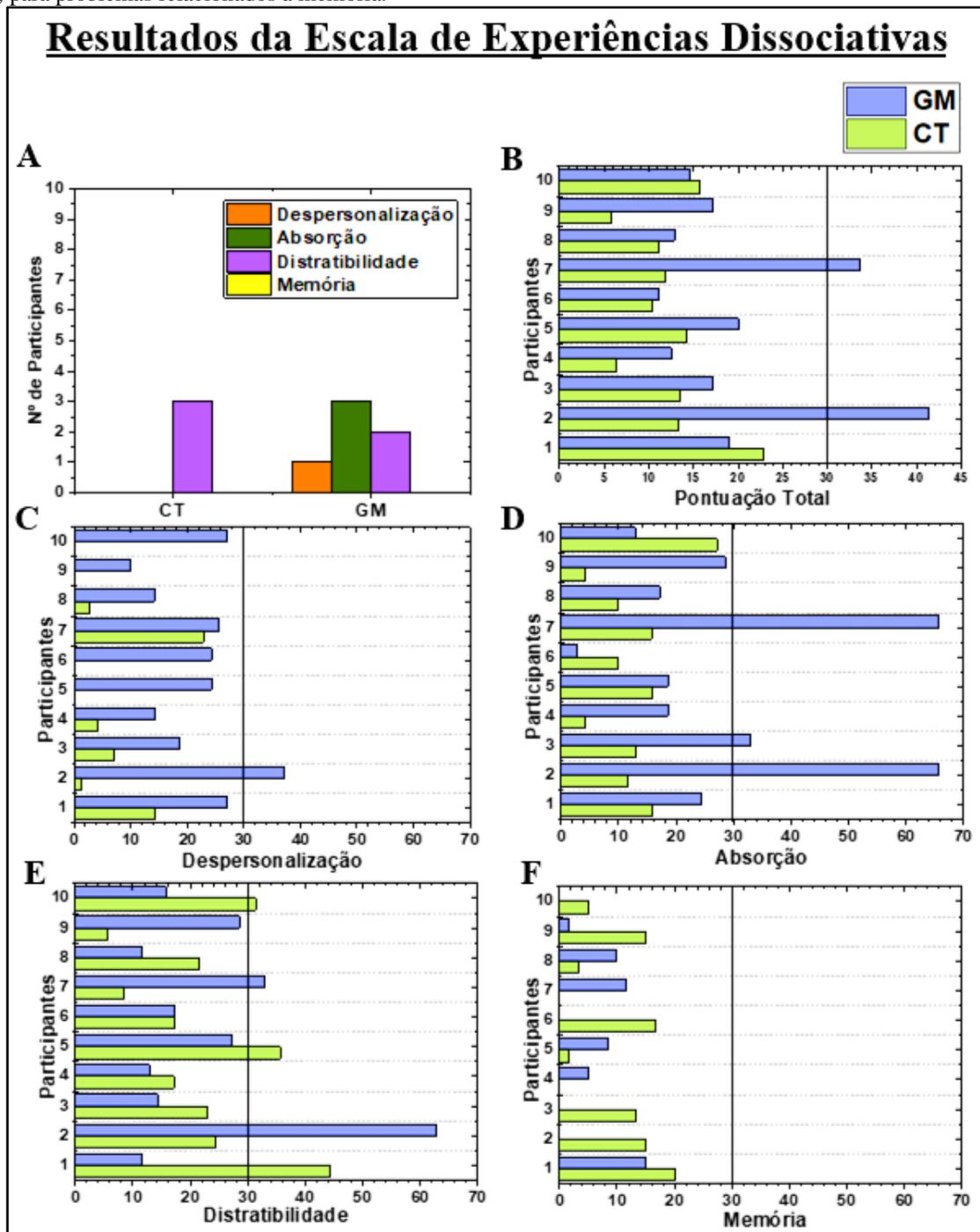
O ponto de corte da EED é 30, mas não é usada para diagnóstico, apenas detecta a presença do fenômeno dissociativo.<sup>171</sup> Porém, segundo Carlson e Putnan,<sup>342</sup> os scores acima de 20 devem também ser investigados e utilizados como tendência à dissociação.<sup>171,342</sup> Para avaliação da EED entre os participantes, nós consideramos que eles apresentam fenômenos dissociativos através do ponto de corte de 30.

Através do score total, nenhum participante do grupo CT apresentou dissociação e, dois do GM pontuaram para dissociação não-patológica. Considerando as avaliações dos subcomponentes da EED, no grupo CT apenas três participantes pontuaram para distratibilidade, enquanto no GM, um pontuou para despersonalização, três para absorção, dois para distratibilidade e nenhum para perturbações de memória (Figura 50 A). As Figuras 50 B, C, D e D exibem estes resultados separados, considerando as pontuações obtidas para cada grupo e para cada participante, tanto para a pontuação total quanto separados por subcomponentes da EED.

### ***Questionário Pós-Coleta***

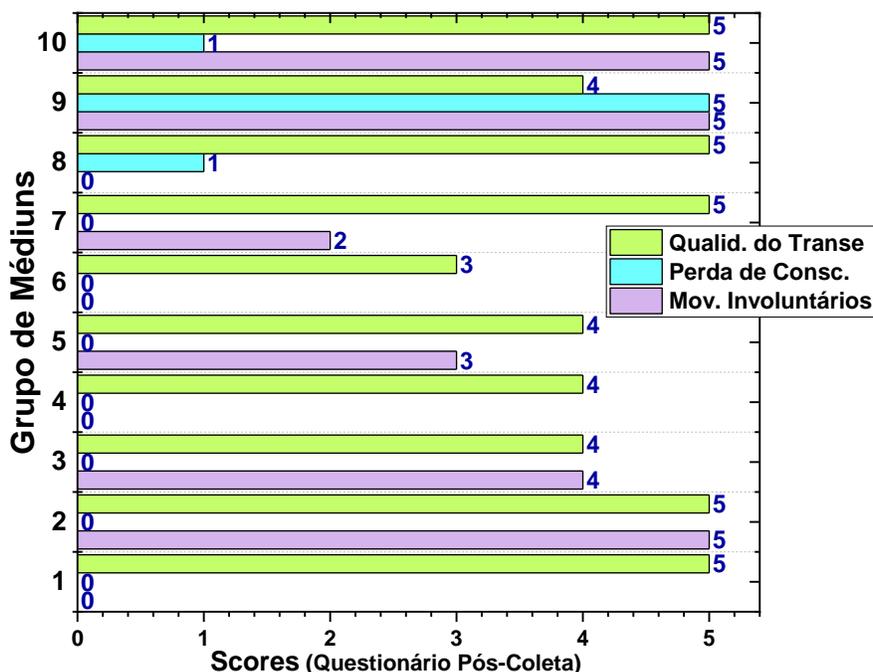
O questionário pós-coleta (ANEXO III) teve como objetivo, avaliar a qualidade do transe mediúnico durante a psicografia em nosso estudo, e foi respondido apenas pelos médiuns ao final da segunda etapa. Os médiuns pontuaram cinco perguntas com scores que variaram de 0 a 5, onde 0 significava: Completamente desconfortável / Não sentiu presença de espíritos / Não houve movimentos voluntários / Não houve perda de consciência / Péssima qualidade do transe, e 5: Completamente confortável / Sensações constantes da presença de espíritos / Constantes movimentos involuntários / Perda completa da consciência / Qualidade do transe excelente. Estes resultados estão dispostos no Material Suplementar deste artigo, Tabela 13. Na Figura 51, podemos ver por exemplo, a gradação dos scores para movimentos involuntários, perda de consciência e qualidade do transe, durante a pesquisa.

**Figura 50:** Resultados da escala de experiências dissociativas (EED) para os grupos de médiums (GM) e para o CT. Em A, o gráfico representa o número de participantes que apresentaram tendência para as características dos subcomponentes da EED, como exemplo temos três participantes do grupo CT que pontuaram para distratibilidade e dois do GM. Em B, está representado cada participante em ambos os grupos e seus respectivos scores para a EED com a pontuação total. Note que o ponto de corte usado foi de 30, e desta forma, apresentaram tendência à dissociação dois participantes do GM e nenhum do CT. Em C, o gráfico com os scores para a despersonalização de cada participante; em D, a representação para a absorção; em E, para distratibilidade e em F, para problemas relacionados à memória.



Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 51:** Gradação das respostas do grupo de Médiuns para três das cinco perguntas do questionário pós-coleta, referente ao transe psicográfico: movimentos involuntários, perda de consciência e qualidade do transe.



Fonte: Dados da pesquisa.

## AVALIAÇÕES DOS ÍNDICES DAS REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS

Durante a coleta da psicografia, oito dos dez médiuns escreveram mais de uma carta durante o transe mediúnico, de seres / entidades diferentes. Para a avaliação das RFCs, nós definimos usar os dados de EEG apenas do primeiro transe.

### *Grau Ponderado, E-I Index, Probabilidade de Formação de Hubs e Tempo de Sincronização Completa no Tempo*

Não foram observadas diferenças significativas para o  $K_p$ , o E-I, a PFH, nem o TSC, global ou local (hemisférios e regiões), entre as tarefas EV e EC ou PSIC.

### *Clustering Coefficient*

Observamos diferenças significativas para a comparação do CC, com  $F(1,000, 18,000) = 7,796$ ;  $p = 0,012$ ). No post hoc considerando a correção de Bonferroni, o grupo GM apresentou menor CC durante a PSIC ( $p = 0,044$ ), comparado a EV (EV: 0,180 (0,059); PSIC: 0,161 (0,074)) (Figura 52 A). Curiosamente, apesar de não encontramos diferenças para o CT, houve uma inversão do CC, que é menor durante a EV e aumenta na EC (CT, EV: 0,119 (0,051); EC: 0,134 (0,066)).

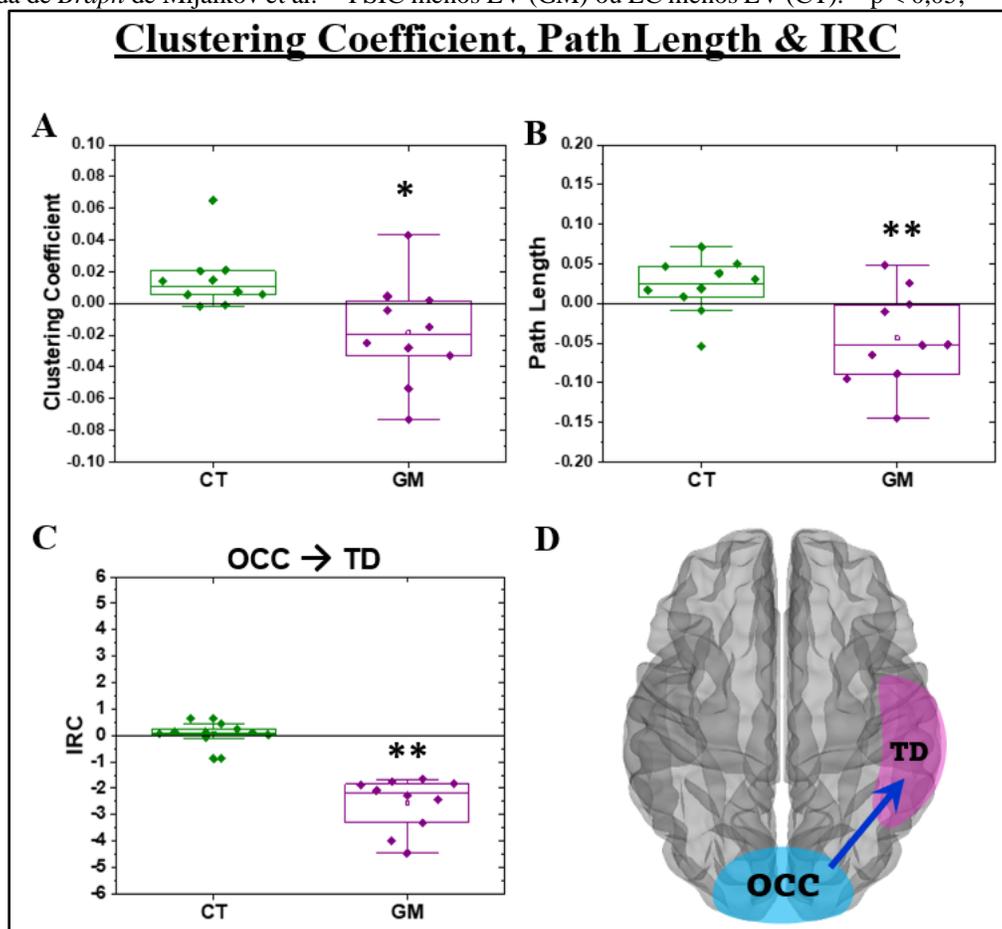
### *Path Length*

O GM exibiu diferenças entre EV e PSIC ( $F(1,000, 18,000) = 8,987$ ;  $p = 0,008$ ), com aumento do PL durante a PSIC comparado a EV ( $p = 0,011$ ; **EV**: 1,056 (0,111); **PSIC**: 1,012 (0,122)) (Figura 52 B). Novamente, apesar de não ter significância, o CT teve uma inversão, com tendência a um aumento do PL durante a EC (CT, **EV**: 0,957 (0,085); **EC**: 0,979 (0,104)).

#### Interação entre as Regiões Cerebrais

Apenas o GM apresentou diferenças significativas para a interação direcionada e, considerando a correção de Bonferroni, esta diferença foi encontrada entre  $OCC \rightarrow TD$  ( $p = 0,001$ ), durante o transe, na PSIC (Figura 52 C e D). Ocorreu uma diminuição da interação do OCC com o TD (**EV**: 2,919 (0,843); **PSIC**: 2,640 (0,863)), o que não ocorreu no sentido inverso.

**Figura 52:** Resultados para o clustering coefficient (CC), path length (PL) e interação entre regiões cerebrais (IRC) para o grupo de médiuns (GM) e para o grupo controle (CT). Em A, resultado para CC e em B, para o PL onde o GM apresentou menor CC e PL durante a psicografia (PSIC). Em C e D, estão os resultados da IRC, com diminuição da interação do OCC direcionada para o TD, também para o GM na PSIC. Todos os gráficos foram construídos através da subtração das médias dos índices pareadamente. A imagem do cérebro foi adaptada de *Bragh* de Mijalkov et al.<sup>246</sup> PSIC menos EV (GM) ou EC menos EV (CT). \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .



Fonte: Dados da pesquisa.

### *Medidas de Estabilidade Cerebral*

#### *Coefficiente de Variação da Quantidade de Arestas*

Para avaliação do  $CV_A$  global, observamos diferenças na interação Tarefa vs. Grupos ( $F(1,000, 18,000) = 6,001$ ;  $p = 0,025$ ), onde o GM apresentou maior estabilidade do  $CV_A$  durante a PSIC comparado a EV ( $p = 0,011$ ; **EV**: 66,307 (8,850); **PSIC**: 61,956 (9,407)). Não houve diferenças na comparação intergrupos (Figura 53 A).

A nível local, por hemisfério, apenas a interação Tarefa vs. Grupos apresentou diferenças ( $F(1,000, 18,000) = 5,530$ ;  $p = 0,030$ ). O post hoc revelou que no GM, apenas o HD aumentou a estabilidade na PSIC comparado a EV ( $p = 0,008$ ; **HD - EV**: 72,190 (9,097); **PSIC**: 67,755 (8,867)) (Figura 53 B).

Referente as comparações por regiões cerebrais, não houve diferenças nas interações, contudo, no post hoc, a comparação entre Grupos vs. Tarefa vs. Regiões revelou que o GM apresentou maior estabilidade no **FT** ( $p = 0,024$ ) e no **CP** ( $p = 0,013$ ). Contudo, apenas o CP passou na correção de Bonferroni. As médias no CP foram: GM – CP: **EV**: 73,661 (6,837); **PSIC**: 70,890 (7,050) (Figura 53 C). Não foram observadas diferenças intergrupos para as avaliações com o  $CV_A$ .

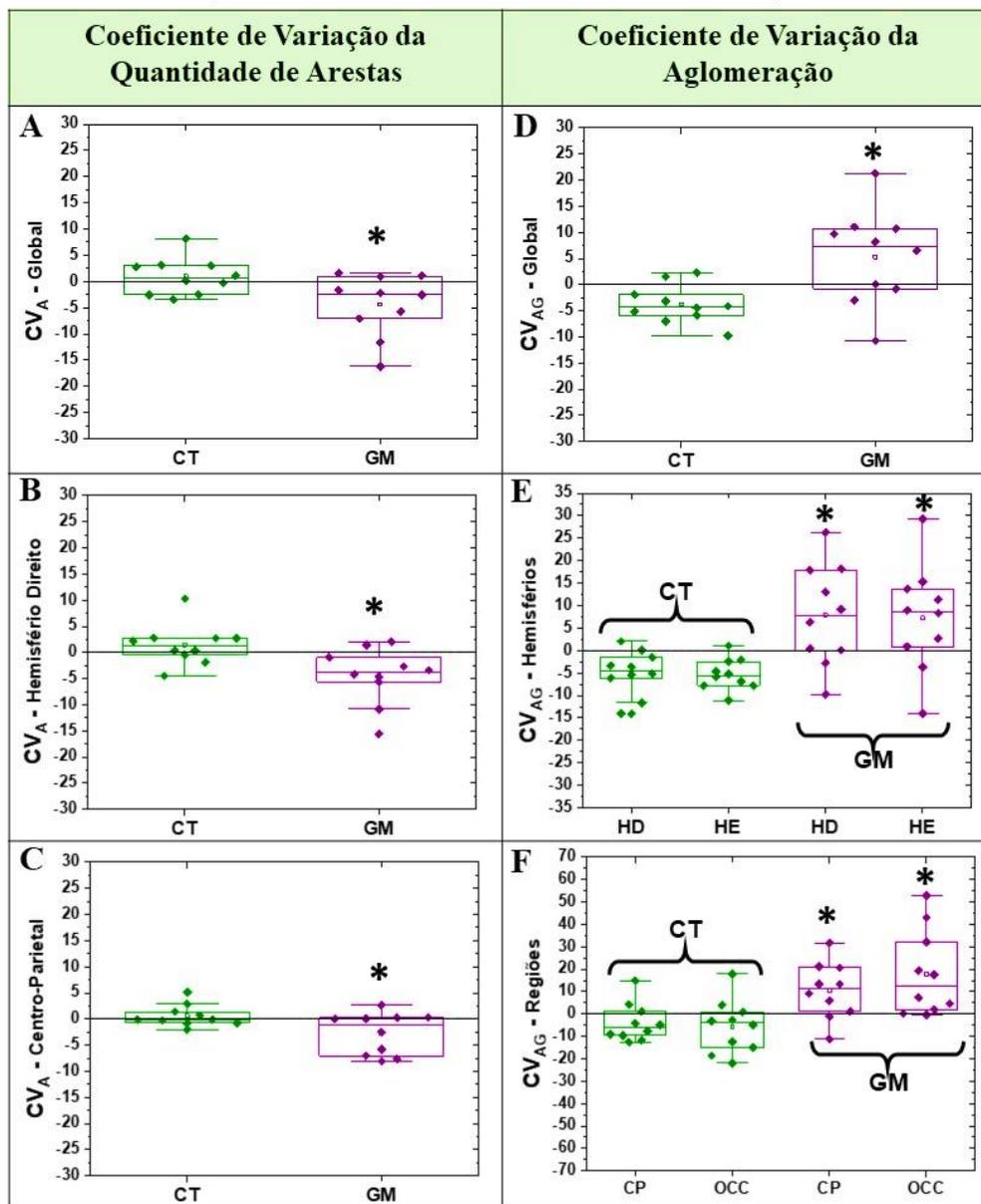
#### *Coefficiente de Variação da Aglomeração*

Para avaliação global, não foram encontrados diferenças intergrupos, mas em intragrupos, notamos diferenças na interação entre Tarefa vs. Grupos ( $F(1,000, 18,000) = 8,638$ ;  $p = 0,009$ ), e o post hoc exibiu maior  $CV_{AG}$  ou seja, menor estabilidade topológica para o GM durante a PSIC ( $p = 0,026$ ; GM – EV: 85,853 (16,886); **PSIC**: 91,144 (22,064)) (Figura 53 D). A avaliação local, por hemisférios exibiu diferenças para interação entre Tarefa vs. Grupos ( $F(1,000, 18,000) = 11,025$ ;  $p = 0,004$ ). O post hoc revelou que tanto o HD ( $p = 0,010$ ) quanto o HE ( $p = 0,016$ ) para o GM, aumentou o  $CV_{AG}$ , exibindo maior instabilidade topológica durante a PSIC (GM – HD, **EV**: 100,522 (19,968); **PSIC**: 108,402 (27,267) / HE, **EV**: 101,922 (21,113); **PSIC**: 109,198 (26,950)) (Figura 53 E).

A comparação por regiões cerebrais, não apresentou diferenças intergrupos, mas sim intragrupos, com a interação entre Tarefa vs. Grupos ( $F(1,000, 18,000) = 10,814$ ;  $p = 0,004$ ) e entre Tarefa vs. Regiões vs. Grupos ( $F(1,000, 18,000) = 3,458$ ;  $p = 0,036$ ) indicando diferenças significativas. As comparações post hoc demonstraram que o GM apresentou maior  $CV_{AG}$  para o **CP** ( $p = 0,006$ ) e **OCC** ( $p = 0,002$ ), indicando que estas nos lobos CP e OCC, perdem a estabilidade topológica durante a PSIC, comparados a EV (CP, **EV**: 104,954 (22,793); **PSIC**: 115,419 (31,313) / OCC, **EV**: 127,142 (31,545); **PSIC**: 145,029 (45,358)) (Figura 53 F).

**Figura 53:** Resultados para a análise da estabilidade cerebral, tanto do coeficiente de variação da quantidade de arestas ( $CV_A$ ) quanto da aglomeração ( $CV_{AG}$ ) para o grupo de médiuns (GM) e para o grupo controle (CT). Em A, o resultado do  $CV_A$  global, em B para o hemisfério direito e em C, para o centro-parietal, todos apresentando maior estabilidade para o GM durante a psicografia (PSIC). Em D, resultados para o  $CV_{AG}$  global, em E, para ambos os hemisférios e em F, para as regiões do CP e OCC, todos apresentando maior instabilidade topológica durante a PSIC. Todos os gráficos foram construídos através da subtração dos índices pareadamente, PSIC menos EV (GM) e, EC menos EV (CT). \*  $p < 0,05$ .

### Análise da Estabilidade Cerebral



Fonte: Dados da pesquisa.

## DISCUSSÃO

Nós acessamos as informações das experiências dissociativas de médiuns psicógrafos através da EED e avaliamos com RFCs dinâmicas, sua atividade cerebral durante o transe mediúnico na produção de

psicografia, uma atividade em que uma mensagem de um ser ou uma entidade já falecida é passada através da escrita pelo médium, durante o transe. Nós comparamos a atividade cerebral dos médiuns em duas atividades e também, a um grupo CT. As comparações foram realizadas entre a EV (realizada pelos dois grupos) e a psicografia (GM) ou a EC (apenas para o CT). Nós não observamos a presença de dissociação e os subcomponentes para os GM. Para as RFCs, encontramos diferenças significativas para os índices durante a psicografia, o que não ocorreu para o CT comparando EV e EC.

### ***Escala de Experiência Dissociativa***

Apenas 2 participantes do GM atingiram a pontuação que sugere apresentar fenômenos dissociativos não patológicos e, nenhum do CT. A avaliação dos subcomponentes revelou que no GM, 1 participante exibiu pontuação para despersonalização; 3 para absorção e 2 para distratibilidade, enquanto no CT, apenas 3 participantes tiveram pontuação para distratibilidade.

A despersonalização é a sensação de estar distante de si mesmo, onde o indivíduo experimenta um distanciamento da própria mente ou do corpo, e apresenta experiências de irrealidade.<sup>48</sup> Um médium e nenhum CT apresentou tendência à despersonalização. Já o processo de absorção foi proposto por Luhrmann et al.,<sup>176</sup> como sendo um mecanismo religioso envolvido nas práticas de oração cristã evangélica em que, aquelas pessoas que têm uma tendência maior à absorção, são mais propensas a “relatar imagens mentais mais nítidas, apresentam maior foco e experiências espirituais mais incomuns”, e o grau de absorção pode variar de indivíduo para indivíduo.<sup>176</sup> Segundo os autores Luhrmann et al.,<sup>176</sup> a absorção é a “capacidade mental que é comum ao transe, hipnose, dissociação e muitas outras experiências espirituais”, e que prende o indivíduo às suas ideias, imagens ou fascinações.<sup>176</sup> Entretanto, apenas 3 pessoas do GM pontuaram para a absorção, o qual não sustenta a hipótese de que o GM tem uma maior capacidade de absorção, e que as experiências de transe neste grupo, estariam relacionadas a capacidade de absorção. Maraldi e Zangari<sup>171</sup> observaram que a absorção e envolvimento imaginativo estão presente nas práticas mediúnicas. Além disso, ritmos de tambores, luz baixa, a monotonia hipnótica dos movimentos, expectativas frente ao ritual, dentre outros, podem influenciar no transe ou na dissociação, principalmente naqueles indivíduos que possuem predisposição, os chamados “médiuns ostensivos”.<sup>171</sup> Este fenômeno da absorção também foi indicado por Bastos Jr et al.,<sup>183</sup> por ocorrer durante o transe e que pode ter um papel mecanicista em experiências sensoriais anômalas, como a mediunidade e os processos de controle cognitivo durante as experiências sensoriais anômalas.<sup>183</sup> Nossos achados não estão de acordo com os relatos acima mencionados, visto que apenas 3 médiuns tiveram pontuação para absorção, o que não faz do GM estudado, um grupo com capacidade absorptiva. Apesar dos achados dos autores acima mencionados, em nosso estudo, o número de voluntários do GM que pontuaram para dissociação, e

para as experiências de absorção, parecem indicar que este questionário pode não ser aplicável para o grupo de médiuns psicógrafos. Molina-Serrano et al.<sup>100</sup> observaram que pacientes com transtorno depressivo maior também obtiveram uma pontuação média maior para absorção e imaginação, comparados a controles saudáveis.<sup>100</sup> O GM estudado é saudável e pontuou ausente para a PANSS (Escala de Psicopatologia Geral, G6), que rastreia a presença de depressão. A distratibilidade é a experiências de perder parte da informação de acontecimentos ou encontrar coisas que não se lembra de produzir, por exemplo. Este fenômeno é normalmente relatado durante os transe mediúnicos, em que o médium descreve ter nenhum acesso ou parcial à informação passada pelo ser / entidade durante o transe e frequentemente lembram apenas de fragmentos, mas apenas 2 médiuns pontuaram para este subcomponente. Quanto aos problemas relacionados à memória, nenhum participante dos dois grupos pontuaram para este subcomponente.

### *Índices das RFCs*

A comparação entre a PSIC e a EV para o GM, revelou que a atividade cerebral durante o transe, tende a formar menos agrupamentos na rede cerebral, gerando uma maior integração entre as diferentes regiões. Contudo, nós também observamos uma diminuição do PL, e isso sugere uma reorganização da rede que favorece uma maior eficiência na comunicação entre as diferentes regiões cerebrais. Apesar das regiões vizinhas estarem menos propensas a formar agrupamentos funcionais, a rede cerebral dos médiuns na PSIC parece exibir uma interação global em que a rede se torna mais integrada, e a distância funcional entre regiões cerebrais diminuiu, facilitando uma comunicação mais rápida e eficaz.<sup>29,231</sup> Para entender melhor este resultado, calculamos o *número de componentes desconectados* para os dois grupos no EV, na PSIC e na EC, contudo, não foram observados diferenças intergrupos nem intragrupos ( $F(1,000, 18,000) = 4,390$ ;  $p = 0,051$ ; CT:  $p = 0,377$  / GM:  $p = 0,055$ ). Este resultado é interessante porque nós esperávamos um aumento do PL já que houve uma diminuição de *clustering* no tempo. Desta forma, o transe mediúnico na PSIC induziu a uma fisiologia cerebral diferente do estado habitual esperado (EV), e pode estar relacionado a uma resposta cerebral frente a uma demanda cognitiva, permitindo que diferentes regiões colaborem de forma mais dinâmica para realizar diferentes tarefas ou processos cognitivos.

Além disso, nós também observamos um menor  $CV_A$  global, no hemisfério direito e no CP durante a PSIC comparado a EV, o que reflete uma consistência e estabilidade das conexões global e local. Contudo, houve maior  $CV_{AG}$  global, refletindo uma maior instabilidade da topologia das RFCs, por hemisférios e especificamente nas regiões do CP e OCC. Estes resultados apontam para variações na organização da rede ao longo do tempo, possivelmente associadas ao estado cognitivo que difere do

habitual (EV), e do transe com realização da tarefa de psicografia. Flor-Henry et al.<sup>181</sup> observaram uma dominância do hemisfério direito durante o transe de um indivíduo da tradição xamânica mongol, além de mudanças na região pré-frontal.<sup>181</sup> Os pesquisadores Rogerson et al.<sup>182</sup> investigaram o transe de um médium da tradição Sangoma, através de fMRI, que entrou em transe ouvindo uma música específica da sua tradição. Além da ativação no córtex auditivo bilateralmente no transe, os resultados mostraram uma dominância de ativação das regiões cerebrais do lado direito, como no parietal direito e frontal direito.<sup>182</sup> Apesar destes estudos terem sido realizados com o transe de diferentes tradições, ainda assim podemos encontrar algumas similaridades entre eles, como uma dominância do lado direito e a região CP. Em nosso estudo, apesar do CP apresentar maior estabilidade na quantidade de arestas, a topologia nesta região cerebral muda constantemente no tempo, e este achado pode também estar associado com um novo padrão não só cognitivo, como também sensorial-perceptivo, que foi induzido durante o transe na psicografia. É reconhecido que o lobo parietal desempenha um papel central na integração de informações sensoriais de natureza tátil, visual e auditiva, bem como na coordenação de processos relacionados à memória, o planejamento e controle motor. Além disso, este lobo desempenha um papel multifuncional em diversos processos cognitivos.<sup>262,264</sup> Já a região OCC, em que apresentou aumento da instabilidade topológica durante o transe, é o lobo associado ao processamento da informação visual.<sup>343</sup> Os médiuns psicógrafos do nosso estudo realizaram todas as tarefas do protocolo com os olhos fechados, o que conseqüentemente, aumentaria a atividade da frequência alfa nesta região. Contudo, a topologia das redes construídas através dos motifs a partir de todas as frequências presentes nesta região nas duas tarefas (PSIC e EV), revelou diferenças no comportamento da conformação topológica cerebral ao longo do tempo para PSIC, ainda que as duas tarefas tenham ocorrido sob as mesmas condições, ou seja, OF, com a diferença da presença do transe. Além disso, as regiões do córtex parietal têm sido associadas à percepção visuo-espacial, à atenção e a funções cognitivas, pois que está intimamente relacionado com o OCC.<sup>344</sup> Estes achados nos levam a inferir que no transe mediúnico durante a psicografia, há alterações fisiológicas tanto no CP quanto no OCC, que podem estar associados às percepções visuais sem estimulação dos órgãos sensoriais externos durante o transe.

Um outro ponto interessante a discutir, são os achados de Jin et al.<sup>90</sup> e Rubinov e Bullmore.<sup>91</sup> Seus estudos indicaram que as regiões temporal, parietal e occipital têm mostrado alterações na conectividade em indivíduos com esquizofrenia, com a região parietal apresentando desconexão com outras regiões cerebrais.<sup>249</sup> Sabe-se que o processo mediúnico apresenta diversos aspectos sensoriais e até comportamentais, que podem ser confundidos com os sintomas presentes na esquizofrenia, como as alucinações visuais, auditivas e táteis e a presença, por exemplo, de um ser ou personagem que

conversa com o indivíduo. Considerando que os nossos achados para o GM relevaram que eles pontuaram no teste SCID-5 para alguns aspectos da esquizofrenia, mas os outros testes como o Neupsilin e o PANSS confirmaram que o GM têm as funções neuropsicológicas e cognitivas saudáveis, e não apresentam problemas cognitivos, nem transtornos mentais, as alterações observadas nos lobos CP e OCC não podem ser relacionadas aos problemas encontrados nestas regiões para a esquizofrenia. Em nosso estudo anterior com indivíduos com esquizofrenia (EQZ),<sup>227</sup> no qual os dados de EEG foram tratados e as RFCs geradas sob os mesmos parâmetros aplicados aqui, nós observamos dentre os principais achados, maior conectividade (Kp) no CP, diminuição da PFH nos TD e TE e aumento da CV<sub>A</sub> no FT e TD e TE, revelando instabilidade da quantidade de arestas nesta região para EQZ, comparado a um grupo de controles saudáveis. O comportamento das RFCs observados para o GM não apresentou resultados comparativos ou similares aos encontrados para EQZ, o que reforça a hipótese de que, apesar de existirem algumas características semelhantes entre os aspectos mediúnicos do transe e da EQZ, estes estados / condições, são completamente diferentes, embora tenham algumas características semelhantes. Além do exposto, as mudanças de conformação das RFCs para o GM nos lobos CP e OCC, um maior CC e um menor PL, podem estar relacionadas principalmente à integração e eficiência de informações sensoriais de natureza tátil, visual e auditiva, além da percepção da existência de uma “outra realidade”, que estão seguramente implicadas em um novo processamento cognitivo evocado durante o transe, o qual pode ser exigido dos médiuns durante a experiência na produção da psicografia. Adicionalmente, os médiuns apresentaram alta capacidade de produção de texto, coerência no processo de pensamento e fala, o que normalmente é deficiente em indivíduos com EQZ.<sup>345</sup>

Um outro resultado interessante, encontrado em nosso estudo está relacionado a uma redução significativa da interação direcionada entre o OCC com o TD. As estruturas localizadas no lobo temporal medial e anterior direito, têm conexões com regiões associadas à semântica, ao conhecimento geral e à cognição social, e estão envolvidas na construção de um significado coeso e contextualmente relevante.<sup>346</sup> O lobo temporal também é associado à memória, aprendizado<sup>347</sup> e memória verbal, função que pode estar associada ao fascículo longitudinal inferior.<sup>348</sup> Este lobo TD também foi associado à memória autobiográfica e está envolvido na recuperação de memórias de alta intensidade com valência negativa.<sup>348</sup> Em uma revisão conduzida por Lingnau e Downing,<sup>286</sup> os autores revelaram que o córtex occipitotemporal lateral (COTL) é responsável por visão de alto nível, conceitos, cognição social e apraxia. Esta região captura o conhecimento perceptual, semântico e motor e as mudanças que ocorrem no ambiente, além de ter íntima ligação com áreas implicadas no movimento biológico, na linguagem e na seleção, planejamento e controle de movimentos.<sup>286</sup> A

diminuição da interação do lobo OCC com o TD durante a PSIC, parece refletir em menor acesso, ou mesmo um “bloqueio” às memórias autobiográficas do médium, de ordem cognitiva, verbal e emocional, reforçando que durante a psicografia, as memórias e experiências pessoais dos médiuns, foram minimamente requisitadas.

O único estudo encontrado na literatura que avaliou a atividade cerebral de médiuns psicógrafos e sua natureza dissociativa foi conduzido por Peres e colaboradores.<sup>2</sup> Os autores usaram a tomografia computadorizada por emissão de fóton único para registro da atividade cerebral de médiuns, e muitas regiões ativadas durante o transe estavam localizadas no hemisfério esquerdo (cúlmén esquerdo, hipocampo esquerdo, giro occipital inferior esquerdo, CCA esquerdo). Contudo, foi observado ativação do giro temporal superior direito, e do giro pré-central direito durante o transe, quando comparado à escrita sem o transe.<sup>2</sup> Nós observamos alterações fisiológicas tanto na região temporal direita quanto na região central (CP), além da OCC. A região central engloba a área do giro pré-central cuja ativação foi também vista por Peres et al. (2012)<sup>2</sup>, apesar das diferenças nos instrumentos de medidas. A região central envolve tanto os córtices motor quanto o somatossensorial e são normalmente ativados durante tarefa motora e escrita, além do controle de movimentos voluntários. O córtex somatossensorial primário está também envolvido nas imagens cognitivas, produção motora na ausência de sensação ou na sensação esperada.<sup>349</sup>

Já o estudo de Mainieri et al.<sup>27</sup> revelou que o transe está relacionado a estados parecidos ao da introspecção. Através do fluxo sanguíneo cerebral, estes autores diferenciaram o momento do transe ao do “transe imaginário” em que os médiuns foram solicitados a imaginar que estavam em transe. As regiões cerebrais ativadas durante o transe foram o CCP, o temporal, o giro temporal médio e o córtex orbitofrontal e, houve maior conectividade dentro da rede auditiva e da rede sensório-motora de repouso, comparados ao repouso e ao transe imaginário.<sup>27</sup> Apesar das diferenças com nosso estudo, é importante notar que a atividade cerebral e as RFCs na EV, foram claramente diferentes da PSIC. Além disso, nós também encontramos alterações na região temporal, reforçando que esta região está associada ao transe.

O primeiro estudo que avaliou a atividade cerebral de médiuns de psicofonia, usando a abordagem dinâmica com RFCs e a sincronização por motifs<sup>184</sup> foi proposto em nosso estudo anterior por Silva et al.<sup>185</sup> As RFCs foram construídas não só separadas por frequências (delta, teta, alfa e beta) como através da junção de todas elas. Os médiuns apresentaram menor PFH no hemisfério esquerdo. Com as RFCs separadas por frequências, os médiuns obtiveram maior Kp geral e nos hemisférios direitos e esquerdos para delta; em teta, maior Kp geral e no hemisfério esquerdo, e para alfa, a comparação

entre as regiões cerebrais apontaram para o temporal esquerdo, que tem maior conectividade dentro do hemisfério esquerdo do que com o hemisfério direito (E-I).<sup>185</sup> Nós não observamos alterações no  $K_p$ , nem no PFH e E-I index como observado por Silva et al.<sup>185</sup> Esta discrepância nos achados, apesar de usarmos os mesmos métodos de construção das RFCs, pode estar associada com ao tipo de transe estudado (psicofonia vs. psicografia).

## CONCLUSÃO

Nós avaliamos a atividade cerebral através do EEG de um grupo de médiuns psicógrafos durante o transe comparado à escrita sem transe. Além disso, comparamos os resultados do GM a um grupo CT que realizou as mesmas tarefas dos médiuns, com exceção da psicografia que foi substituída pela escrita criativa. Avaliamos as respostas do GM e CT quanto à EED e um participante pontuou para despersonalização, três para absorção e dois para distratibilidade. Os resultados indicaram que o transe provocou alterações no padrão das RFCs dos médiuns em comparação com a escrita normal sem transe (EV). Essas mudanças sugerem uma maior eficiência na comunicação neural durante o transe, evidenciada pela diminuição do *path length* e pelo aumento do *clustering coefficient*, o que aponta para uma rede cerebral mais integrada durante esse EAC. Além disso, observou-se maior estabilidade do  $CV_A$  no tempo, tanto globalmente quanto no hemisfério direito e, um aumento da instabilidade topológica ( $CV_{AG}$ ) das RFCs, tanto a nível global quanto nos hemisférios cerebrais, com destaque para as regiões CP e OCC. Essas mudanças podem estar associadas a uma atividade cognitiva de alto nível, que é exibida durante o transe na psicografia e nos levam a inferir que as alterações fisiológicas nestas áreas cerebrais, podem estar associadas às percepções visuais sem estimulação dos órgãos sensoriais externos. As mudança nestas regiões, além de um maior CC e um menor PL, podem estar relacionadas principalmente, à integração e eficiência de informações sensoriais de natureza tátil, visual e auditiva. Além disso, a percepção de uma “outra realidade” pelo GM que está seguramente implicada em um novo processamento cognitivo, que é evocado durante o transe.

Nós também notamos uma diminuição da interação do lobo OCC com o TD durante a psicografia, e este achado parece refletir em um “bloqueio” às memórias autobiográficas do médium, de ordem cognitiva, verbal e emocional, reforçando que durante a psicografia, as memórias e experiências dos médiuns, foram requisitadas minimamente, diferente da ativação visual encontrada no lobo OCC.

O transe modifica a atividade cerebral, distanciando-a do padrão habitual, e demanda uma fisiologia cerebral distinta, adaptada às exigências e características específicas desse estado alterado de consciência. Reforçamos que os médiuns participantes do nosso estudo, apesar de apresentarem algumas características semelhantes à esquizofrenia, como as percepções alucinatórias, auditivas, táteis e visuais, eles não apresentam déficits cognitivos nem transtornos mentais, sendo neuropsicologicamente saudáveis.

### AGRADECIMENTOS

Nós agradecemos a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pelo suporte financeiro (Número 307/2020 – Cota 2020; BOL0202/2020) e ao Laboratório de BioSistemas (LaBios) da Universidade Federal da Bahia, pela ajuda e desenvolvimento dos softwares para a construção das RFCs. Nós agradecemos imensamente todos os participantes desta pesquisa, tanto os médiuns quanto os participantes do grupo controle, pelo carinho e dedicação na participação deste estudo.

### MATERIAL SUPLEMENTAR – Artigo 07 (Caracterização do Transe Mediúnico durante a Psicografia com Redes Funcionais Cerebrais Dinâmicas)

**Tabela 13:** Scores do questionário pós-coleta respondido pelo grupo de médiuns no final da segunda etapa, referente a qualidade do transe mediúnico durante a psicografia.

MÉDIUNS	SENSAÇÃO DE CONFORTO	SENTIU A PRESENÇA DE ESPÍRITOS	MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS	PERDA DE CONSCIÊNCIA	QUALIDADE DO TRANSE
1	5	5	0	0	5
2	4	5	5	0	5
3	5	5	4	0	4
4	5	5	0	0	4
5	5	5	3	0	4
6	5	5	0	0	3
7	5	5	2	0	5
8	5	5	0	1	5
9	5	5	5	5	4
10	5	5	5	1	5

Fonte: Dados da pesquisa.

---

## 7.4 ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS DOS EACs

---

### 7.4.1 Explorando Estados Alterados de Consciência: Um Enfoque Multivariado por Meio da Análise de Componentes Principais através da Conectividade Cerebral

Os fenômenos dos EACs são complexos e podem variar consideravelmente entre si, mas há algumas similaridades gerais observadas entre eles, apesar das diferenças em causa, duração, intensidade e experiência. Conforme apontado por Tart,<sup>9</sup> os EACs conduzem o indivíduo a um estado cognitivo divergente do seu estado habitual, resultando em modificações no pensamento, variações na percepção da realidade em diversos graus, alterações nos processos mentais e transformações nas características formais do pensamento. Ludwig<sup>10</sup> afirma que existe um conjunto de características fundamentais que a maioria desses estados compartilham, apesar das experiências subjetivas.<sup>10</sup> Estas experiências podem se encaixar tanto em quadros patológicos como os já conhecidos “transtornos da consciência”, quanto os não patológicos, que podem ocorrer de forma induzida, ou espontânea. Independentemente de serem transtornos da consciência, estados emocionais como a depressão, o uso de substâncias psicoativas como a ketamina e a DMT, ou práticas espirituais como a meditação e o transe mediúnico, esses estados têm em comum a alteração profunda da experiência consciente.

Dentre as similaridades observadas nos EACs, encontramos as alterações de pensamento, a percepção de tempo, espaço e realidade; mudanças na consciência e no processamento cognitivo; presença de alucinações visuais e auditivas; alterações emocionais e de humor; experiências dissociativas; transliminaridade; estados místicos; comunicação com ‘entidades’ ou formas espirituais; sensação de conexão ampliada com o ambiente ou consigo mesmo; sensação de separação ou desligamento do corpo físico e transcendência do ego; relatos de sonhos longos e vívidos, dentre outros (por ex. Wallach;<sup>112</sup> Kelmendi et al.;<sup>292</sup> Timmermann et al.<sup>293</sup>).

Uma das maiores lacunas nas pesquisas do campo dos EACs é a falta de uma caracterização abrangente que reconheça e integre as semelhanças subjacentes entre elas. A aplicação de uma abordagem dinâmica com RFCs, GVT e SM, que é algo relativamente emergente em neurociência, para a avaliação destes estados, pode auxiliar tanto a macro quanto a micro compreensão desses fenômenos. Através de um enfoque integrativo e holístico, é possível identificar padrões e semelhanças entre eles, construindo pontes e relações, o que uma abordagem fragmentada não permite. Sendo assim, através da avaliação com RFCs e das comparações entre os índices dinâmicos das redes, avaliamos, previamente, cada conjunto individual de dados de EEG correspondente a um tipo de EAC e comparamos a seus respectivos controles. Aqui, de uma maneira exploratória, nosso objetivo foi identificar os padrões e as similaridades entre os grupos através dos índices das RFCs, para encontrar suas relações e compreender como se separam ou se sobrepõem no espaço de componentes principais.

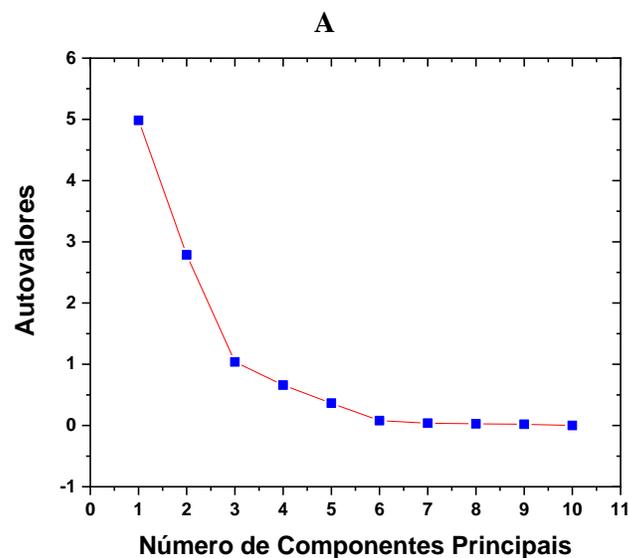
Nós realizamos duas análises de componentes principais (PCAs, *Principal Component Analysis*, do inglês), separando primeiramente os grupos patológicos (**EQZ e TDM**) e depois com todos os grupos juntos (**EQZ, TDM, DMT, KTM, MD (RY, GD, ISHA e TH) e GM**), para avaliar as similaridades e diferenças entre eles. Nós usamos as médias dos índices globais das redes: **Kp, PFH, E-I, CVA, CVAg, PL, CC, TSC**, além do Grau (**K**) e Edges (**EDG**), que foram organizados da seguinte maneira: nas linhas, os indivíduos de cada grupo e sua respectiva condição em EAC, e nas colunas, as variáveis médias de cada índice para cada indivíduo. As premissas foram testadas através do IBM SPSS®, e o PCA foi realizado através do OriginPro 2018-64 Bit®. Primeiro, considerando apenas os grupos de EQZ e TDM, e aplicando os testes das premissas, encontramos significância através da análise da correlação pelo Teste de Esfericidade de Bartlett ( $p < 0,001$ ), e a adequação da amostra através do teste Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) com um p-valor de 0,654. Os parâmetros aplicados para o PCA foram: a matriz de correlação, excluindo os valores faltantes por *pairwise* e a rotação varimax. Inicialmente, a escolha dos PCAs foi realizada de acordo com o critério do joelho (Figura 54 A) e, então, consideramos o PC1, cujo autovalor da matriz de correlação foi de 4,984, com percentagem de variação de 49,84%; o PC2, com autovalor correspondente a 2,787 e percentagem de variância de 27,88% e 77,72% de cumulativo, e o PC3 com autovalor correspondente a 1,038 com percentagem de 10,39% e cumulativo de 88,11%. A distribuição dos índices e dos grupos através dos PC1, PC2 e PC3 podem ser vistos nas Figuras 54 B, C e D. Em seguida, nós selecionamos apenas os três índices mais representativos dos PC1, PC2 e PC3 (Tabela 14) (TSC, CV<sub>AG</sub>, PL, CC, K, EDG, PFH e E-I) e realizamos um novo PCA com os mesmos parâmetros (Tabela 15; Figura 55).

**Tabela 14:** Autovetores extraídos do PC1, PC2 e PC3 para todos os índices globais da Esquizofrenia e do Transtorno Depressivo Maior.

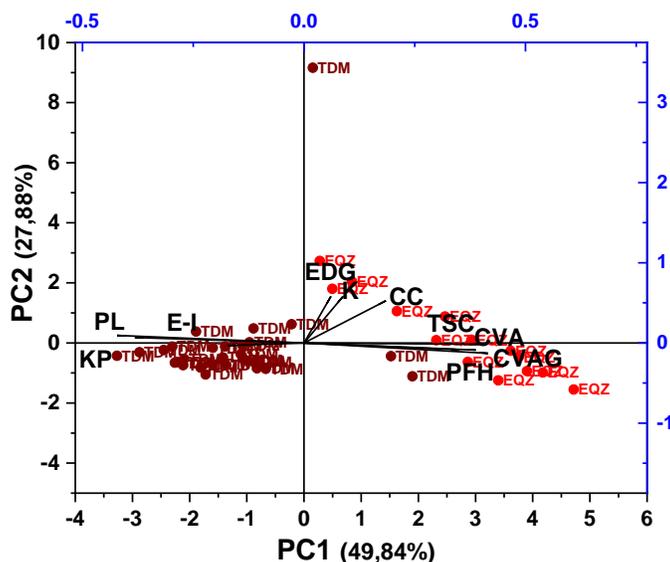
	PC1	PC2	PC3
<b>KP</b>	-0,38169	0,06734	-0.08453
<b>PFH</b>	0,38773	-0,08802	0.27556
<b>TSC</b>	0,39307	-0,01715	-0.26099
<b>CVA</b>	0,35108	-0,08429	0.13789
<b>CVAG</b>	0,41562	-0,12964	0.19012
<b>E-I</b>	-0,17263	-0,03219	0.86104
<b>PL</b>	-0,42193	0,09364	0.02631
<b>CC</b>	0,18485	0,52666	-0.12653
<b>K</b>	0,08827	0,58121	0.1139
<b>EDG</b>	0,06074	0,58183	0.15027

Fonte: Dados da pesquisa.

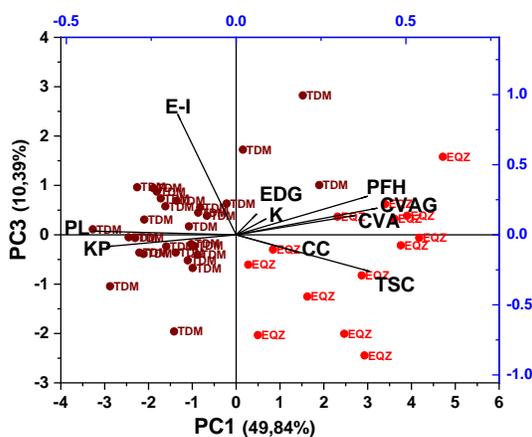
**Figura 54:** Análise de componentes principais para comparação entre os grupos de estados alterados de consciência patológicos: esquizofrenia (EQZ) e transtorno depressivo maior (TDM). Em **A**, gráfico com o número de componentes principais e os autovalores. Através do critério do joelho, selecionamos o PC1, o PC2 e o PC3. Em **B**, gráfico com a distribuição dos índices das redes funcionais cerebrais, os grupos EQZ e TDM e sua distribuição para o PC1 e PC2. Em **C**, gráfico com a distribuição dos índices para o PC1 e o PC3 e em **D**, o gráfico com a distribuição dos índices para os grupos EQZ e TDM para PC2 e PC3.



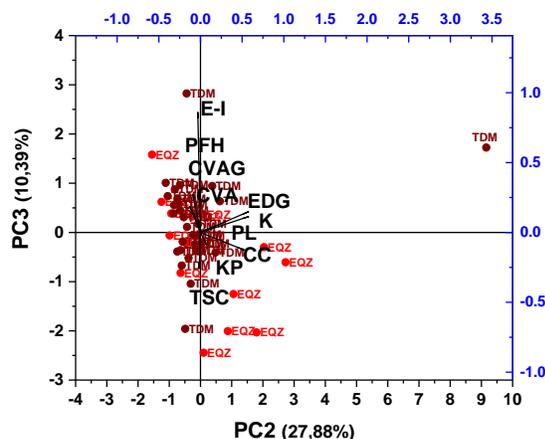
B



C



D



Fonte: Dados da pesquisa.

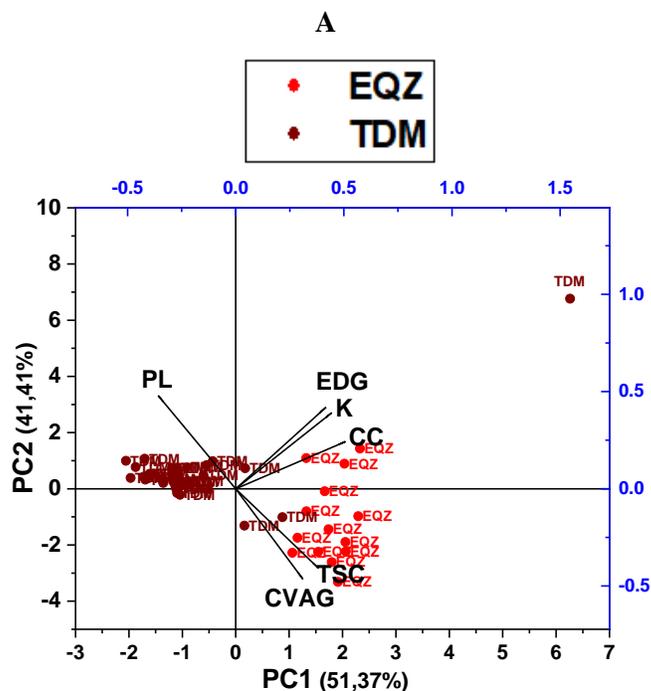
Com o novo PCA, obtivemos um PC1 de 46,35%, um PC2 com 33,93% e cumulativo de 80,28% e um PC3 com 12,51% e cumulativo de 92,80%. Com a intenção de obter os índices que configurassem um cumulativo mais representativo em um número reduzido de PCs, selecionamos os três índices mais representativos apenas do PC1 e PC2. Desta forma, encontramos um cumulativo tão representativo quando o PCA anterior (que foi de 92,80%), ou seja, um PC1 com 51,37% e um PC2 com 41,21% que juntos têm um cumulativo de 92,78% (TSC, CV<sub>AG</sub>, PL, CC, K e EDG, Tabela 15; Figura 55 A). A seguir, a título exploratório, apresentamos alguns dos gráficos com os índices que mais separaram / uniram os grupos de EQZ e TDM (Figura 55 B e C).

**Tabela 15:** Autovetores extraídos do PC1, PC2 e PC3 para Esquizofrenia e o Transtorno Depressivo Maior, referente ao PCA anterior, representado na Figura 54 e Tabela 14, com os índices mais representativos.

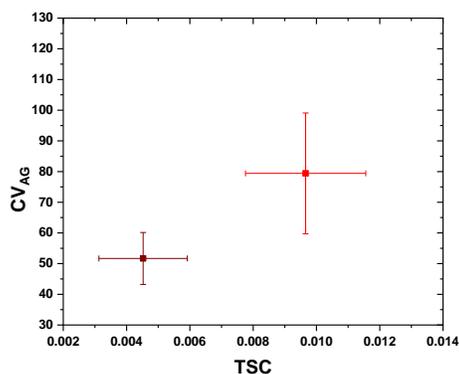
	PC1	PC2	PC3
<b>TSC</b>	0.45264	-0.13384	-0.19895
<b>CVAG</b>	0.44127	-0.23947	0.26057
<b>PL</b>	-0.46178	0.21009	-0.03648
<b>CC</b>	0.30824	0.46776	-0.12232
<b>K</b>	0.20044	0.55425	0.10597
<b>EDG</b>	0.16802	0.56337	0.13903
<b>PFH</b>	0.41404	-0.18962	0.3518
<b>E-I</b>	-0.22871	0.03566	0.84965

Fonte: Dados da pesquisa.

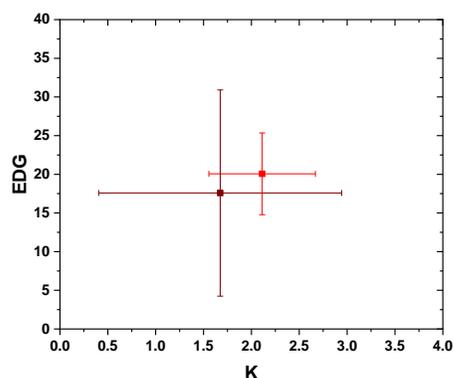
**Figura 55:** Nova análise de componentes principais com os três índices mais representativos para comparação entre os grupos patológicos: esquizofrenia (EQZ) e transtorno depressivo maior (TDM). Em **A**, gráfico com os três índices mais representativos do PC1 e PC2 com cumulativo de 92,78%, para EQZ e TDM. Em **B**, o gráfico *biplot* com a distribuição dos dois índices mais importantes do PC1, o coeficiente de variação da aglomeração (CV<sub>AG</sub>) e do tempo de sincronização completa (TSC) para EQZ e TDM. Em **C**, gráfico *biplot* com a distribuição dos dois índices mais importantes do PC2, com a distribuição dos índices das arestas médias no tempo (EDG) e grau médio no tempo (K) para EQZ e TDM.



B



C



Fonte: Dados da pesquisa.

Notamos que os grupos EQZ e TDM apresentaram poucas similaridades entre eles, considerando os índices que mais influenciaram nas diferenças (Figura 55 A): o TSC,  $CV_{AG}$  e o PL, enquanto os índices CC, EDG e K proporcionaram mais similaridades entre eles. Por exemplo, na Figura 55 B, EQZ e TDM tiveram características opostas para o  $CV_{AG}$  e o TSC, em que o TDM apresentou menor  $CV_{AG}$  e TSC em comparação com EQZ. Já na Figura 55 C, os grupos de EQZ e TDM tiveram valores similares para os índices EDG e o K, apesar das barras de erro.

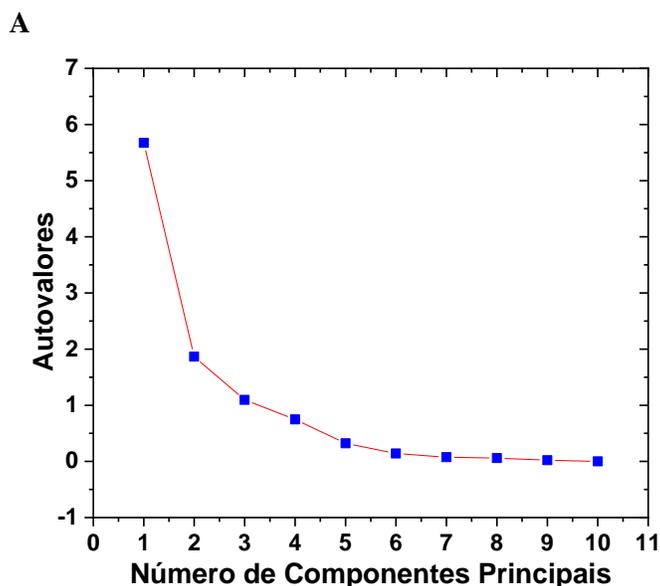
Com o propósito de avaliar as semelhanças e diferenças entre todos os grupos, realizamos um novo PCA, considerando todos eles em seus respectivos EACs, e repetimos a avaliação anterior. Para testar as premissas para realização do PCA, a análise de correlação entre as variáveis foi efetuada pelo teste de Esfericidade de Bartlett e obtivemos um  $p < 0,001$ , indicando significância. A avaliação da medida de adequação das amostras foi realizada pelo Teste KMO e obtivemos um p-valor de 0,764, que indica que a amostra foi considerada adequada para a realização do PCA. Nós avaliamos todos os grupos de interesse, sem os grupos controle (ou as tarefas controle para as avaliações pareadas, sem a presença de EAC) da **EQZ, TDM, DMT, KTM, MD (RY, GD, ISHA e TH) e GM**. Para esta análise, usamos os mesmos parâmetros anteriores (matriz de correlação, excluindo os valores faltantes por *pairwise* e a rotação varimax). A escolha dos PCAs foi realizada de acordo com o critério do joelho (Figura 56 A) e, então, consideramos o PC1, cujo autovalor da matriz de correlação foi de 5,672, com percentagem de variação de 56,73% e cumulativo de 56,73% e, o PC2, com autovalor correspondente a 1,865, percentagem de variância de 18,66% e 75,39% de cumulativo. Desta forma, os dois componentes principais (PC1 e PC2) explicam 75,39% da variância dos dados. A Figura 56 B representa os resultados principais do PC1 e PC2 para todos os índices e os grupos avaliados. Com base no PC1 e o PC2, na Tabela 16, temos os seguintes autovetores extraídos:

**Tabela 16:** Autovetores extraídos do PC1 e PC2 para todos os índices globais.

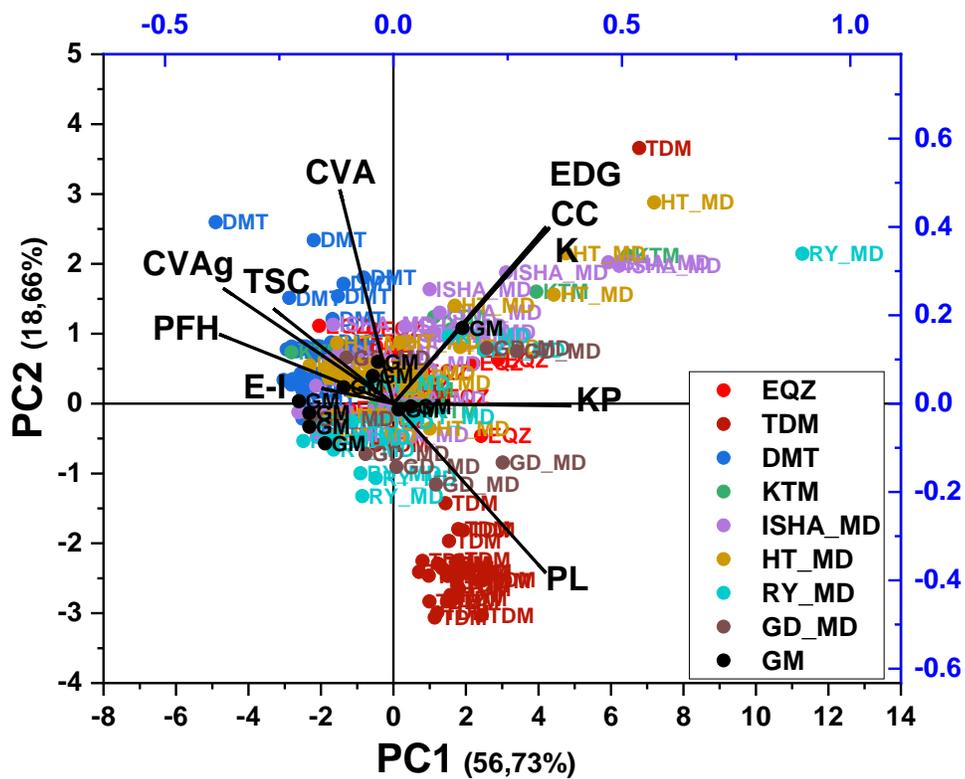
	PC1	PC2
<b>KP</b>	0,38881	-0,00519
<b>PFH</b>	-0,38146	0,15683
<b>TSC</b>	-0,26308	0,21519
<b>CV<sub>A</sub></b>	-0,11777	0,48451
<b>CV<sub>AG</sub></b>	-0,37303	0,26092
<b>E-I</b>	-0,15751	0,03457
<b>PL</b>	0,33338	-0,38348
<b>CC</b>	0,33447	0,40042
<b>K</b>	0,34184	0,39951
<b>EDG</b>	0,34119	0,39755

Fonte: Dados da pesquisa.

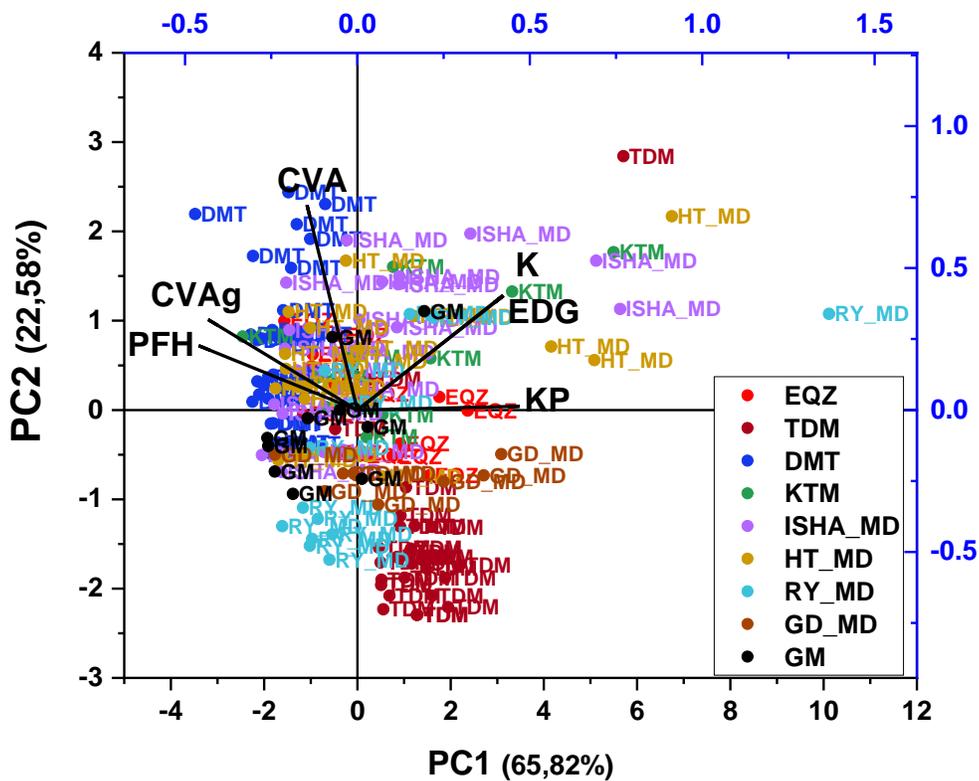
**Figura 56.** Análise de componentes principais para comparação entre todos os grupos de estados alterados de consciência: esquizofrenia (EQZ), transtorno depressivo maior (TDM), pessoas sob efeito de N, N, Dimetiltryptamina (DMT) e Ketamina (KTM) e durante as meditações (ISHA - tradição do Yoga ISHA; TH – tradição do Yoga do Himalaia; RY – Raja Yoga da Brahma Kumaris e GD – tradição Gurdjieff) e o transe mediúnico (GM). Em **A**, gráfico com o número de componentes principais e os autovalores. Nós usamos o critério do joelho e desta forma, selecionamos o PC1 e o PC2. Em **B**, o gráfico biplot com a distribuição dos índices das redes funcionais cerebrais, os grupos estudados e sua distribuição no PC1 e PC2. Em **C**, gráfico biplot com a distribuição dos três índices das RFCs mais representativos do PC1 e do PC2.



B



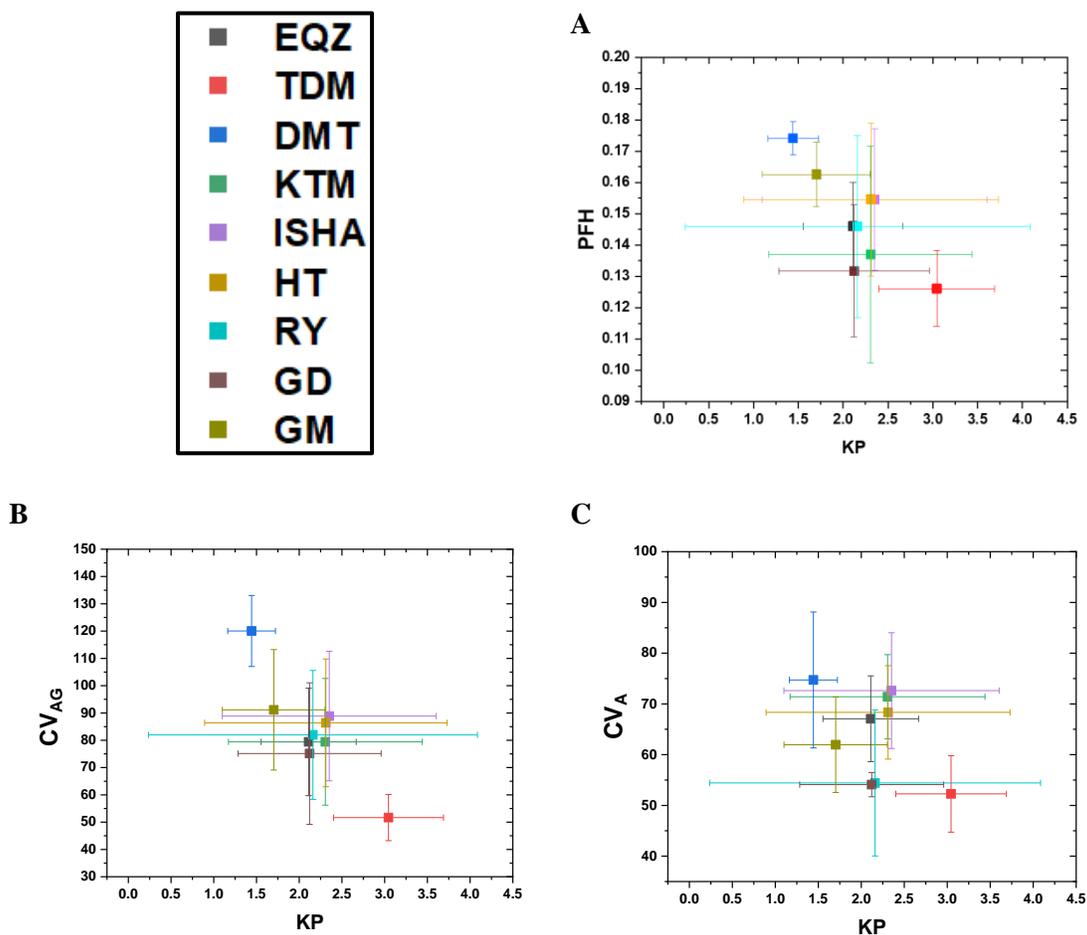
C



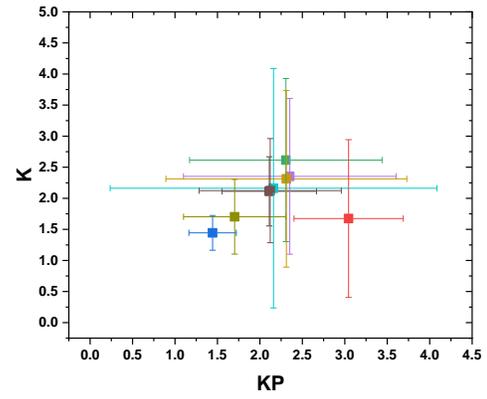
Fonte: Dados da pesquisa.

Em seguida, selecionamos os três índices das RFCs que tiveram os valores mais representativos dos autovetores de cada eixo, que exibiram maior robustez nos resultados (**PC1**—Kp, PFH e CV<sub>AG</sub>; **PC2**—CV<sub>A</sub>, K e EDG) e construímos um gráfico *biplot* (Figura 56 C). Nesta nova representação do PCA, o PC1 representou 65,82% e o PC2, 22,58%, totalizando 88,46% das variâncias dos dados. Além disso, nós dispomos estes achados em gráficos comparando os grupos através dos índices par a par usando a média geral de cada grupo na Figura 57 nas letras **A** (Kp vs. PFH), **B** (Kp vs. CV<sub>AG</sub>), **C** (Kp vs. CV<sub>A</sub>), **D** (Kp vs. K), **E** (Kp vs. EDG), **F** (PFH vs. CV<sub>AG</sub>), **G** (PFH vs. CV<sub>A</sub>), **H** (PFH vs. K), **I** (PFH vs. EDG), **J** (CV<sub>AG</sub> vs. CV<sub>A</sub>), **L** (CV<sub>AG</sub> vs. K), **M** (CV<sub>AG</sub> vs. EDG), **N** (CV<sub>A</sub> vs. K), **O** (CV<sub>A</sub> vs. EDG) e **P** (K vs. EGD).

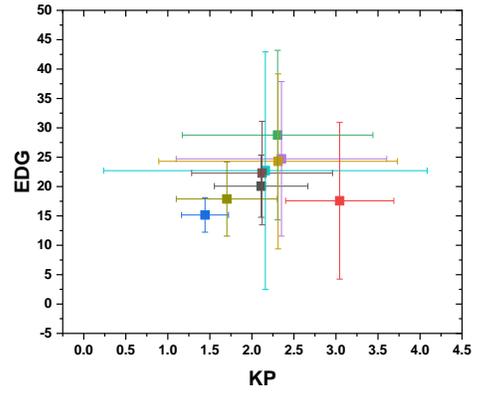
**Figura 57.** Gráficos de dispersão- Disposição dos índices mais representativos dos autovetores que melhor explicam a variabilidade através da média geral dos grupos. Considerando os maiores valores, no **PC1**—Kp, PFH, CV<sub>AG</sub> e no **PC2**—CV<sub>A</sub>, K e EDG temos em: **A** (Kp vs. PFH); **B** (Kp vs. CV<sub>AG</sub>), **C** (Kp vs. CV<sub>A</sub>), **D** (Kp vs. K), **E** (Kp vs. EDG), **F** (PFH vs. CV<sub>AG</sub>), **G** (PFH vs. CV<sub>A</sub>), **H** (PFH vs. K), **I** (PFH vs. EDG), **J** (CV<sub>AG</sub> vs. CV<sub>A</sub>), **L** (CV<sub>AG</sub> vs. K), **M** (CV<sub>AG</sub> vs. EDG), **N** (CV<sub>A</sub> vs. K) **O** (CV<sub>A</sub> vs. EDG) e **P** (K vs. EGD).



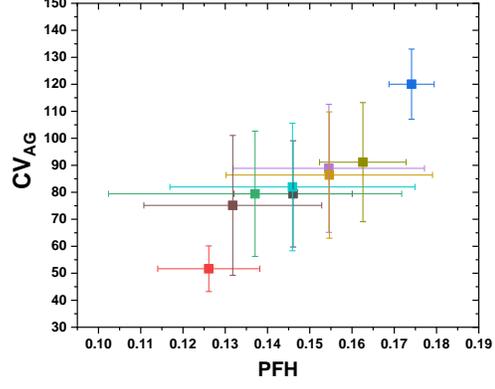
**D**



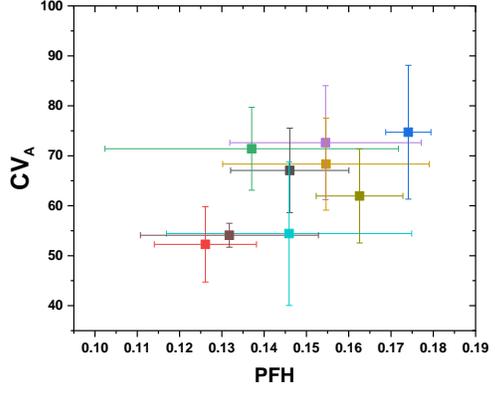
**E**



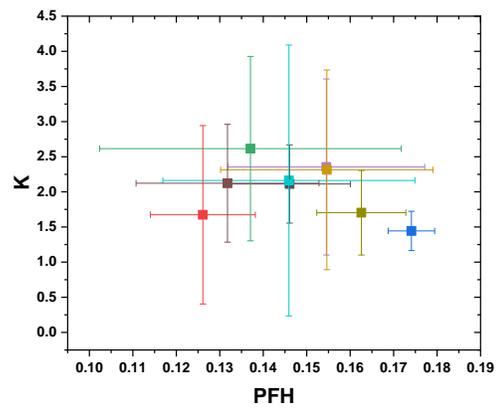
**F**



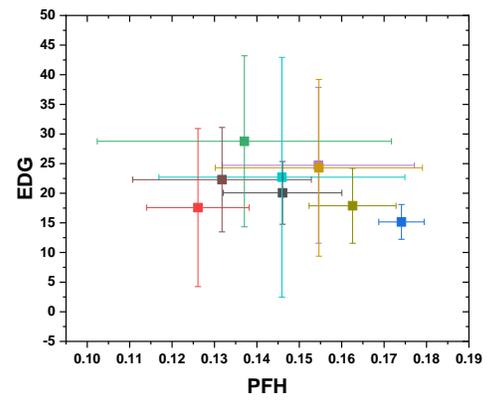
**G**

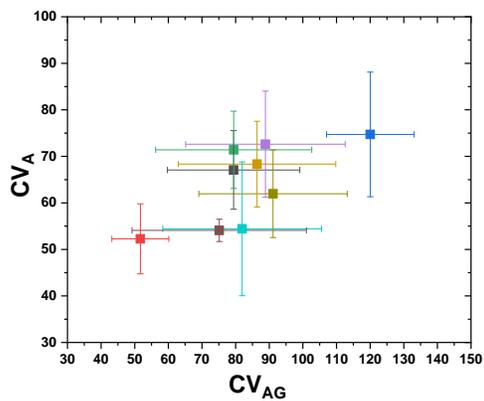
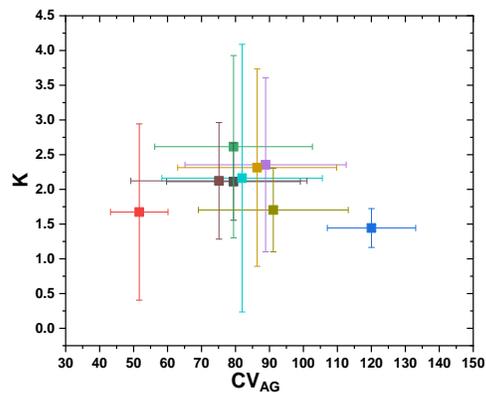
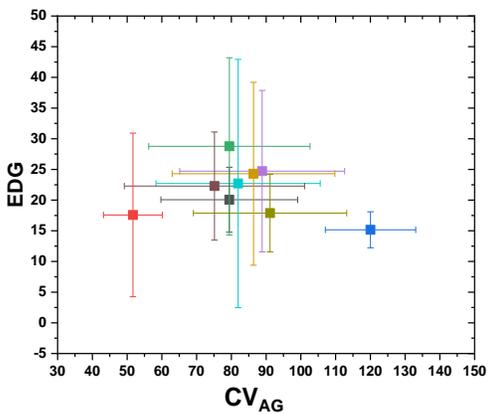
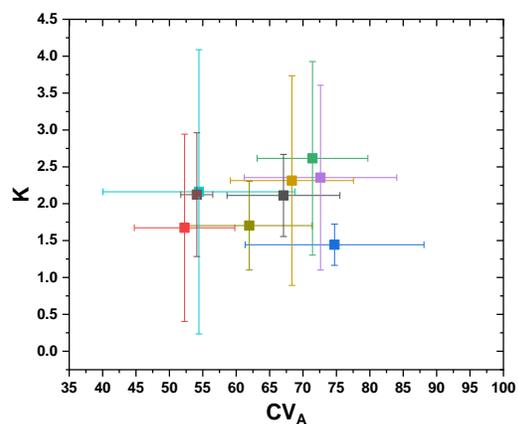
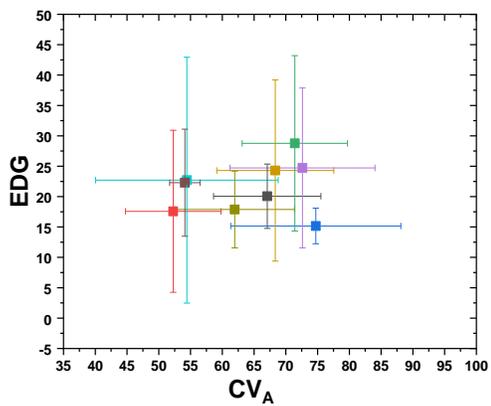
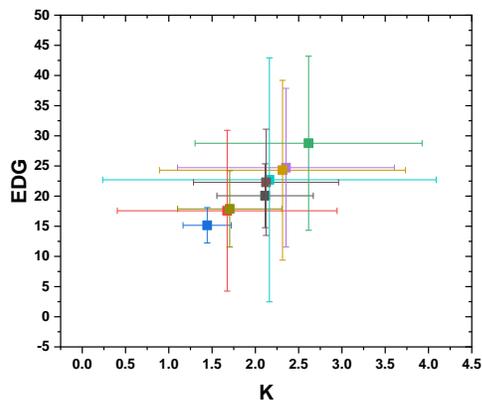


**H**



**I**



**J****L****M****N****O****P**

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: **Kp**: Grau Ponderado; **PFH**: Probabilidade de Formação de Hubs; **CV<sub>AG</sub>**: Coeficiente de variação da Aglomeração; **CV<sub>A</sub>**: Coeficiente de Variação da Quantidade de Arestas; **K**: Grau médio; **EDG**: Arestas média.

De uma maneira exploratória, nós observamos que a disposição entre os índices  $K_p$  e PFH na Figura 57 (A), indicou que os grupos DMT, GM e TDM são diferentes para estes dois índices. Enquanto DMT e GM apresentam alta PFH e baixa sincronização ( $K_p$ ), ou seja, a atividade cerebral destes grupos sincronizou menos no tempo, e formou menos hubs quando comparamos ao grupo de TDM, o TDM teve baixa PFH, e apresentou mais sincronização cerebral no tempo. Em B, a relação entre  $K_p$  e  $CV_{AG}$  mostrou que os grupos DMT e TDM são diferentes, com o grupo de TDM tendo mais sincronizações no tempo, e maior estabilidade topológica das RFCs, enquanto o grupo DMT, apresentou instabilidade topológica e menos sincronizações no tempo comparado ao TDM. Os outros grupos avaliados estão mais próximos entre si, embora as barras de erros mostrem alta variabilidade entre eles. Em C, na distribuição entre os índices  $K_p$  e  $CV_A$ , embora TDM e DMT mantenham as diferenças entre eles, apresentando um distanciamento para estes índices, todos os outros grupos apresentaram valores muito próximos entre si, e grandes barras de erro, o que não parece refletir em uma diferença visível entre os grupos. Em D e E, para os índices  $K_p$  e K, e  $K_p$  e EDG, todos os grupos apresentaram uma distribuição similar, ou seja, as médias para os dois índices são muito próximas e as barras de erros são grandes. No gráfico F, a disposição dos grupos para a comparação entre os índices da PFH e  $CV_{AG}$ , mostraram novamente que tanto DMT, quanto TDM, estão distantes entre si. Enquanto DMT tem instabilidade topológica, e alta PFH no tempo, TDM exibiu menor PFH e mais estabilidade topológica das RFCs. Mais uma vez, os outros grupos permaneceram exibindo valores similares para cada índice, apesar das altas barras de erro. Em G, apesar de visualizarmos que tanto o grupo DMT quanto o GM estão próximos, exibindo menor  $CV_A$ , ou seja, mais estabilidade da quantidade de arestas e baixa PFH e, o grupo de DMT permanece distante entre eles, apresentando alta PFH e alto  $CV_A$ , todos os grupos estão próximos entre si, uma vez que apresentam altas barras de erro, e isso não nos permite inferir diferenças. Para o gráfico H, temos as comparações entre K e PFH. Apesar de DMT e TDM terem menor grau médio no tempo (K), as diferenças para a PFH exibem padrões divergentes na atividade cerebral, para este índice. Todos os outros grupos permanecem próximos entre si para K e PFH, com altas barras de erro. A disposição observada no gráfico H, é similar ao gráfico I, para comparação entre EDG e a PFH, contudo, enquanto TDM e DMT exibem valores semelhantes para EDG, divergem para a PFH, que é baixo em TDM e alto em DMT. Em J, observamos que tanto o grupo de TDM, quanto o GM e o RY têm menor  $CV_A$ , comparando com os outros grupos, DMT apresentou alto  $CV_A$  e alto  $CV_{AG}$ . Considerando estes grupos, DMT tem maior instabilidade para a quantidade de arestas e para a topologia das RFCs em comparação com TDM, GM e RY. Em L, vemos novamente padrões diferentes para TDM e DMT quanto ao  $CV_{AG}$ , mas similaridades para o K no tempo. Os outros grupos não diferiram entre si para o K. Estes resultados são também observados para M com relação ao  $CV_{AG}$ , mas são similares para

EDG nos grupos de TDM e DMT. Em **N**, as médias gerais de todos os índices estão próximos entre si e as barras de erro são altas, para comparação entre os índices  $CV_A$  e **K**. Em **P** e **Q**, não foi possível observar diferenças significativas entre os grupos, pois as médias entre eles são muito próximas entre si, e contém altas barras de erro na comparação entre os índices  $CV_A$  e EGD, e entre EGD e **K**.

Com base nas análises das médias dos índices mais representativos entre os grupos, foi possível inferir com cautela, que os grupos TDM e DMT apresentaram uma menor similaridade das RFCs entre si e, para alguns índices ( $CV_A$  e PFH), o GM apresentou certa similaridade com o grupo de TDM. No entanto, os demais grupos (EQZ, KTM, MD—ISHA, TH, RY e GD—e o transe mediúnico com o GM), demonstraram médias mais próximas na maioria dos índices analisados, sugerindo uma maior homogeneidade entre eles. Tais achados parecem propor que, embora esses EACs possuam diferenças em termos de patologia, duração, fenômenos observados e experiências subjacentes, as características fenomenológicas compartilhadas, tais como alucinações visuais e auditivas, dissociação, alterações do pensamento, do humor e as experiências transcendentais, podem ter desempenhado um papel crucial na determinação de uma fisiologia cerebral mais similar entre esses grupos. Esta homogeneidade na fisiologia cerebral pode, por sua vez, refletir no comportamento dos índices das RFCs com padrões similares entre esses grupos de EACs (EQZ, KTM, MD—ISHA, TH, RY e GD—e o transe mediúnico com o GM).

Um outro ponto importante a ser discutido é que, na maioria dos índices que foram avaliados, os grupos de TDM e DMT demonstraram características cerebrais significativamente diferentes entre si. Isso sugere que, quando analisados por meio dos índices específicos, os padrões de conectividade cerebral, atividade elétrica ou outros aspectos fisiológicos cerebrais nesses dois grupos se distinguem um do outro. Essa diferença entre esses grupos pode ter implicações importantes e pode refletir em como esses EACs alteram a função cerebral. Apesar de considerarmos que esta interpretação deve ser feita com cautela, pois outros fatores, como a heterogeneidade dos dados ou características individuais dos participantes podem influenciar essas diferenças observadas, os achados para estes dois grupos (TDM e DTM) parecem direcionar nossa atenção para um potencial alvo terapêutico de interesse, o DMT, seja isoladamente ou como componente ativo da ayahuasca.<sup>120,295,296</sup>

A DMT demonstrou alterar as características cerebrais de forma diferente ao observado para o TDM, abrindo possibilidades de que a DMT, devido às suas propriedades psicoativas e capacidade de alterar estados de consciência e as RFCs, possa ser usado como intervenção terapêutica promissora no tratamento do TDM. Como exemplo, em nossos achados, enquanto o TDM exibiu um alto  $K_p$ , baixa PFH, maior estabilidade topológica e de arestas no tempo, o grupo sob efeito da DMT apresentou

baixo Kp, alta PFH, menor estabilidade topológica e de arestas no tempo, ao contrário do observado para TDM. Além disso, outros índices não avaliados no PCA como o *path length*, mostraram ser maiores para TDM comparados a controles e menores para DMT, comparados ao momento sem o uso da DMT, indicando que a DMT aumenta a eficiência de transferência de informação nas RFCs. Essa hipótese abre espaço para investigações mais aprofundadas, ensaios clínicos controlados e estudos de neurociência que envolvam abordagem dinâmicas para explorar os potenciais efeitos do uso da DMT no tratamento da depressão (como, por exemplo, Domínguez-Clavé et al.;<sup>120</sup> Palhano-Fontes et al.;<sup>295</sup> Rossi et al.<sup>296</sup>).

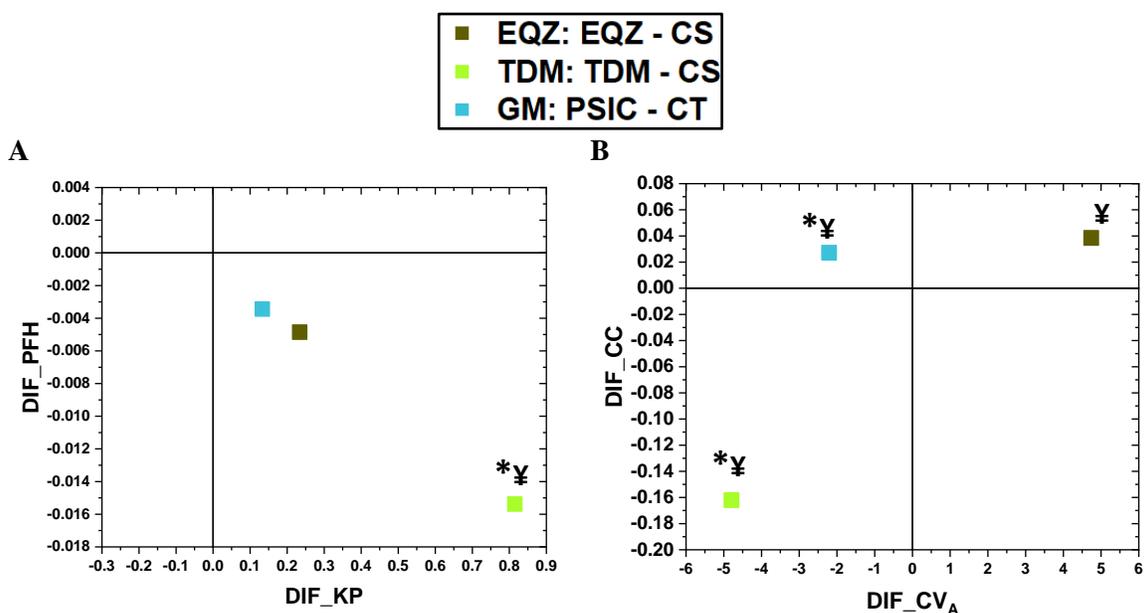
É imprescindível destacar as limitações inerentes a este estudo. Uma das principais limitações reside na heterogeneidade dos dados de EEG, coletados em diferentes países e utilizando equipamentos diversos, o que potencialmente pode introduzir variabilidades nos resultados. Não obstante, é relevante enfatizar que, apesar dessas limitações, foram adotados parâmetros uniformes para o pré-processamento dos dados e sua limpeza, bem como para a construção das RFCs. Esta abordagem foi implementada com o objetivo primordial de mitigar os possíveis efeitos adversos decorrentes da heterogeneidade dos dados coletados, com o intuito de obter uma maior confiabilidade e validade das análises realizadas.

Além disso, com a tentativa de amenizar estas limitações, adotamos uma outra estratégia através da análise dos dois índices que melhor destacaram a variabilidade entre os grupos, tanto do PC1 (Kp e PFH) quanto do PC2 (CC e CV<sub>A</sub>). Por exemplo, nós subtraímos a média geral de cada índice dos grupos que foram comparados com grupos controles, como, por exemplo os grupos patológicos, EQZ e TDM, *menos* seu respectivo grupo de controles saudável (CS) (por ex., Kp global: EQZ *menos* CS) (Figura 58 A e B), e adicionamos em outros gráficos, o GM (PSIC) *menos* CT (EC) junto com os grupos de EQZ e TDM a título exploratório, que pode ser visto na Figura 59 C e D. Depois, nós aplicamos este mesmo procedimento para os outros EACs: DMT *menos* Sem DMT, KTM *menos* Sem KTM, ISHA *menos* PA, TH *menos* PA, RY *menos* RL, GD *menos* RL e GM: PSIC *menos* EV. Estes resultados foram apresentados na Figura 56 A e B. Nos gráficos a seguir, os grupos que estão posicionados no mesmo quadrante representam o compartilhamento das mesmas características e apontam para a mesma direção ou tendência em relação ao grupo controle (ou em relação às tarefas controles sem efeito do transe), ou seja, apresentam a mesma variação para os dois índices do gráfico.

Ainda assim, esta avaliação apresenta certas limitações devido à utilização de diferentes tipos de baselines. Contudo, cada baseline foi compatível a um EACs, por exemplo, o PA e o RL são baselines similares que foram utilizados para as comparações com as meditações; a EC foi comparada a EV

para o grupo controle, e a PSIC foi comparada a EV para o grupo de médiuns, ou seja, as tarefas são equiparáveis. Quanto aos EACs patológicos (EQZ e TDM), estes foram comparados aos seus respectivos grupos controles, ambos em repouso. Além disso, todos estes estados, tanto os EACs quando seus baselines, foram coletados com olhos fechados. Na tentativa de diminuir o efeito dos diferentes baselines, foi realizada a subtração dos valores de cada índice: *baseline menos* seu respectivo EAC, como indicado acima. Ao empregar essa estratégia que considera o baseline específico de cada EAC e sua subtração, nos foi permitida uma avaliação direcionada aos efeitos inerentes desses estados, eliminando os ruídos e focando nos efeitos específicos de cada estado alterado.

**Figura 58.** Resultados das diferenças entre os principais índices do PC1 e PC2 para os grupos patológicos (Esquizofrenia: EQZ; Transtorno Depressivo Maior: TDM) e para o grupo de médiuns (GM). Em **A**, a diferença média para os três grupos (EQZ, TDM e GM) Kp e PFH do PC1. Em **B**, a diferença média para os grupos EQZ, TDM e GM para os índices CV<sub>A</sub> e CC do PC2. A diminuição foi realizada a partir dos índices de cada grupo patológico *menos* o grupo de controles saudáveis (CS) e, para o GM, foi realizado entre a psicografia (PSIC) *menos* a escrita criativa do grupo controle (CT).



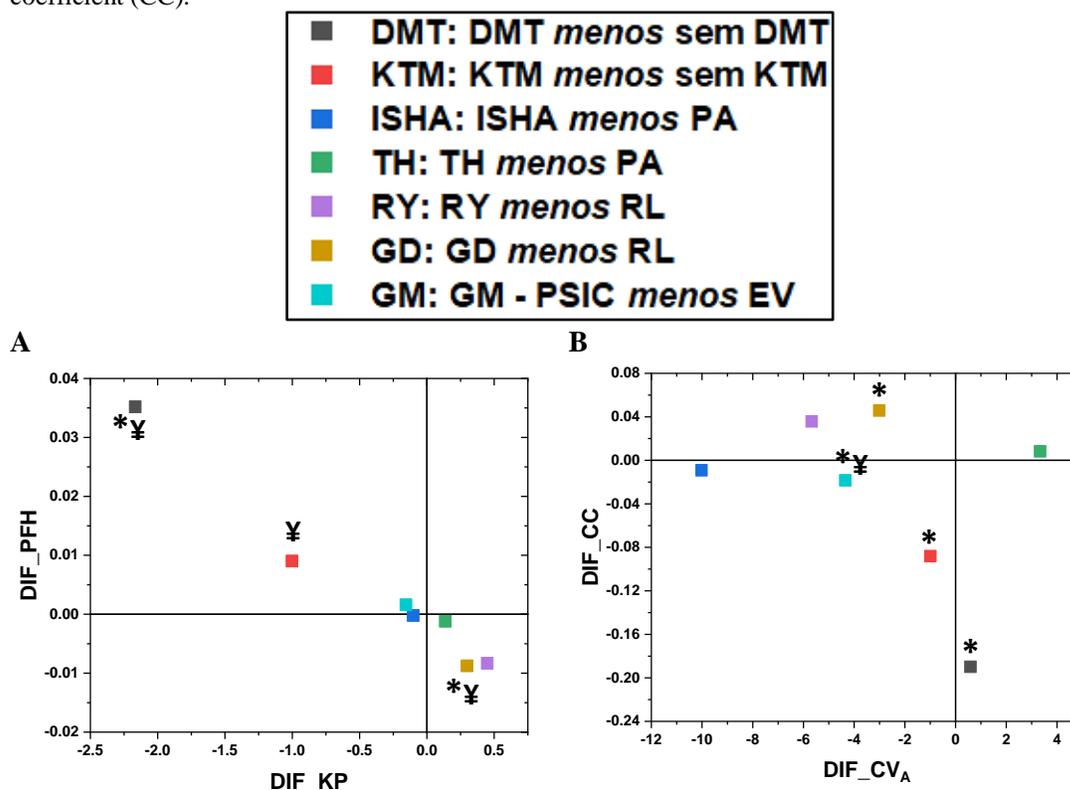
Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: \*, diferença significativa na comparação entre os grupos, para os índices PFH e CC. †, diferença significativa na comparação entre os grupos, para os índice Kp e CV<sub>A</sub>.

Com esta nova abordagem, foi possível identificar, de maneira exploratória, algumas características funcionais cerebrais compartilhadas entre os grupos, considerando os resultados do PC1 e PC2. Podemos observar, na Figura 58 A, que os grupos (EQZ, TDM e GM) apresentaram aumento do Kp e uma diminuição da PFH, quando comparados aos seus respectivos grupos controles. Estes dois índices têm relação entre si, ou seja, quando o Kp aumenta, consequentemente, a PFH deve diminuir e este fenômeno já é esperado para RFCs. Apesar disso, os grupos EQZ, TDM e GM têm traços

comuns observados para os índices Kp e PFH, sendo que os GM e EQZ parecem exibir mais similaridades entre si do que com TDM. Contudo, apenas para o TDM foram observadas diferenças significativas. Já na Figura 58 B, na comparação com os índices CC e CV<sub>A</sub>, a alta aglomeração das RFCs presente tanto na EQZ quanto no GM sugerem que as características em comum encontradas nestes dois tipos de EACs, por ex., a alucinação, quer seja auditiva ou visual, podem estar associadas a um aumento do CC. Além disso, o GM também compartilhou características de maior estabilidade de arestas no tempo com o grupo de TDM, e as características em comum entre estes dois grupos podem estar relacionadas às alterações da consciência, como distorção da realidade, despersonalização e alterações na percepção do tempo, por exemplo.

**Figura 59.** Resultados das diferenças entre os principais índices do PCI e PC2 para os grupos de N, N, Dimetiltriptamina (DMT), Ketamina (KTM), Grupo de Médiums na psicografia (GM) e as meditações: Raja Yoga (RY) da Brahma Kumaris e Gurdjieff (GD) e tradições Yoga do Himalaia (TH) e Isha Shoonya Yoga (ISHA). A diminuição foi realizada a partir dos índices de cada grupo menos a condição pareada (DMT menos Sem DMT; KTM menos Sem KTM; RY e GD menos relaxamento (RL); TH e ISHA menos pensamento ativo (PA) e GM: psicografia (PSIC) menos escrita em vigília (EV). Em **A**, a distribuição da variabilidade dos grupos em EACs para a diferença dos índices grau ponderado (Kp) e probabilidade de formação de hubs (PFH). Em **B**, a distribuição da variabilidade dos grupos em EACs para a diferença dos índices coeficiente de variação da quantidade de arestas (CV<sub>A</sub>) e clustering coefficient (CC).



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: \*, diferença significativa na comparação entre os grupos, para o índice PFH em **A** e, CC em **B**. †, diferença significativa na comparação entre os grupos, para o índice Kp em **A** e, CV<sub>A</sub> em **B**.

Na avaliação dos outros grupos dos EACs, visualizamos na Figura 59 A, que os grupos que têm mais similaridades, apresentando maior PFH e  $K_p$ , são DMT, KTM e GM. Estas similaridades parecem refletir as características por ex., alucinatórias, que estão associadas a estas condições. Porém, apesar do GM estar posicionado no mesmo quadrante dos grupos KTM e DTM, e seguir a mesma tendência, este está próximo a zero, e exibiu diferenças pequenas entre PSIC e EV, e não foram diferentes estatisticamente. As meditações (RY, GD e TH) exibiram proximidade, com aumento de  $K_p$  e diminuição da PFH, mas ISHA apresentou menos similaridades com as outras meditações. Este resultado é interessante uma vez que ISHA é a única meditação que é praticada sem uso do foco, ou seja, através de monitoramento aberto, enquanto RY, GD e TH, são meditações focadas. Considerando os índices CC e  $CV_A$  da Figura 59 B, o grupo GD compartilhou características das RFCs de aumento do CC com os grupos RY e TH. Este aspecto pode estar relacionado a um estado mental em que há presença de foco, já que estas meditações apresentam utilizam o foco como aspecto em comum, resultado que não foi possível observar quando realizamos as comparações entre os grupos e as tarefas controles no **Artigo 6**. Além disso, o resultado para o GM (PSIC *menos* EV), visto na Figura 59 B, revelou um aumento da estabilidade da quantidade de arestas, uma propriedade que é compartilhada com KTM e ISHA. Associando as características encontradas para o GM e a KTM, os traços em comuns podem estar relacionados às alterações na percepção sensorial e cognitiva, por exemplo. Talvez, o aspecto que relacione o GM e ISHA consista na experiência do “vazio”, um atributo da meditação ISHA que se reflete em uma distância entre o eu, o corpo e a mente, sem responder a estímulos interno ou externo, que pode acontecer no transe, no GM. Já o grupo DMT, por sua vez, compartilhou as características da diminuição do CC junto com o GM, ISHA e KTM, mas apresentou instabilidade da quantidade de arestas, como TH.

## Conclusão

A avaliação por meio da PCA revelou que os EACs, como o transe experienciado pelo GM, a EQZ, DMT e KTM, compartilharam características das RFCs em comum. Essas características refletem traços perceptivos e comportamentais similares, sugerindo que esses estados, induzem padrões fisiológicos cerebrais que podem estar relacionados, através das alterações na percepção, no comportamento, na sensopercepção e na cognição, que são compartilhados entre eles. Ademais, esta avaliação permitiu a identificação de similaridades e diferenças entre as meditações, com foco e sem foco, indicando que diferentes práticas meditativas podem ter impactos distintos nas RFCs cerebrais, e que estão possivelmente relacionados aos diferentes objetivos, e às técnicas envolvidas nas meditações. Adicionalmente, os resultados obtidos corroboraram achados prévios na literatura que não foram vistos a nível comparativo, referentes à atividade cerebral. Esses resultados estão

associados às características perceptivas e comportamentais vistas na esquizofrenia, que são constantemente associadas à mediunidade. Apesar das limitações encontradas e das comparações exploratórias, nós destacamos aspectos das RFCs similares entre o transe mediúnico, a esquizofrenia e o TDM, sem o GM, no entanto, apresentarem características patológicas associadas. Essa observação sugere que, embora compartilhem algumas características dos padrões de conectividade cerebral, o transe mediúnico não deve ser equiparado a um estado patológico. A aproximação dos resultados entre os grupos de EQZ e GM, também abre diversas possibilidades exploratórias para um estudo mais aprofundado da esquizofrenia, associando suas características perceptivas, neurológicas, dissociativas,<sup>83,198</sup> e comportamentais, que podem não estar associadas a uma patologia, mas também, a um fenômeno que ocorre na mediunidade. Estas duas condições apresentam similaridades de características e fenômenos, mas, na mediunidade, o indivíduo experiencia uma vida social saudável e não apresenta alterações neuropsicológicas associadas, enquanto na condição da esquizofrenia, não, o que o coloca, dentre outras características, em uma posição patológica. Desta forma, encontramos semelhanças (e diferenças) entre os EACs estudados, e encorajamos os pesquisadores a continuarem explorando essas áreas de pesquisa, promovendo o diálogo e a colaboração para aprofundar nossa compreensão dos EACs e suas implicações, para ampliar a compreensão do cérebro e da consciência humana.

---

## 8. ASSINATURA CEREBRAL

---

### 8.1 ARTIGO 8

#### Assinatura Cerebral através das Redes Funcionais Cerebrais em Estados Alterados de Consciência

Thaise Grazielle L. de O. Toutain<sup>1,2</sup> · Raphael Silva do Rosário<sup>2</sup> · José Garcia Vivas Miranda<sup>2</sup> · Kleber Monteiro<sup>2,5</sup> · Náima Loureiro<sup>1,2</sup> · Valéria Cristina Fernandes<sup>3</sup> · Jéssica Silva Plácido<sup>5</sup> · Hugo Saba<sup>5,7</sup> · Beatriz Fonseca Cravo Teixeira<sup>2</sup> · Caroline A. Lourenço<sup>8</sup> · Murilo Machioro<sup>9</sup> · Eduardo Pondé de Sena<sup>1,10</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. <sup>2</sup> Laboratório de BioSistemas, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>3</sup> Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>4</sup> Faculdade Bahiana de Medicina, Salvador, Bahia, Brasil. <sup>5</sup> Programa de Pós-Graduação em Difusão do Conhecimento, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>7</sup> Universidade do Estado da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil. <sup>8</sup> BioMEMS lab, Aschaffenburg University of Applied Sciences, Aschaffenburg, Alemanha. <sup>9</sup> Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, Brasil. <sup>10</sup> Departamento de Biorregulação, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela, Salvador—Bahia—CEP: 40110-100, Brasil.

#### RESUMO

**Introdução:** A investigação dos padrões cerebrais / assinatura, emerge como uma abordagem recente para a compreensão dos padrões individuais cerebrais, e que também pode nos revelar particularidades dos diferentes níveis de consciência. Nosso objetivo foi avaliar as alterações nos padrões da atividade cerebral de médiuns em transe com produção de psicografia e em um grupo controle (CT). **Metodologia:** Nós investigamos a atividade cerebral coletada com o eletroencefalograma nos grupos de médiuns (GM) e CT, que passaram pelas seguintes tarefas: relaxamento (RL), escrita em vigília (EV), escrita criativa (EC, para o CT) e a psicografia (PSIC, para o GM). Empregamos a métrica que mensura a distância euclidiana  $\delta(\alpha, \beta)$  entre duas redes  $\alpha$  e  $\beta$ , a partir das matrizes ponderadas, para avaliar as diferenças entre as distâncias intra e entre-indivíduos e entre as tarefas. **Resultados:** Encontramos maior identificação para o CT entre as diferentes tarefas de escrita (EV e EC) comparadas ao RL, diferente do GM, o que sugere que neste grupo, há um novo padrão de consciência, que modifica o padrão de vigília normal na PSIC. O CT apresentou menores distâncias intra-indivíduos, enquanto o GM teve menor homogeneidade nos padrões intra-indivíduos. **Conclusão:** Esses resultados sugerem que sob a influência de fatores que alteram a consciência, como um estado alterado de consciência (EAC) que ocorre no GM, os padrões da atividade cerebral podem se distanciar dos padrões intra-indivíduos previamente identificados. Estes achados abrem

possibilidades para avaliações mais detalhadas dos padrões cerebrais individuais nos EACs para melhor compreensão do fenômeno da assinatura cerebral e os EACs.

**Palavras-chave:** Assinatura cerebral • Padrão cerebral • Estado alterado de consciência • Psicografia

## ABSTRACT

**Introduction:** The investigation of brain patterns / signatures has emerged as a recent approach to understanding individual brain patterns, which can also reveal particularities of different levels of consciousness. Our aim was to evaluate changes in brain activity patterns in healthy mediums (HM) producing psychography, and in a control group (CT). **Methodology:** We investigated the brain activity recorded with an electroencephalogram in the HM and CT groups, which underwent the following tasks: relaxation (RL), writing in wakefulness (WW), creative writing (CW, for CT) and psychography (PSIC, for HM). We used the metric that measures the Euclidean distance  $\delta(\alpha, \beta)$  between two networks  $\alpha$  and  $\beta$ , based on weighted matrices, to assess the differences between intra- and inter-individual distances and between tasks. **Results:** We found greater identification for CT between the different writing tasks (WW and CW) compared to RL, unlike HM, suggesting that in this group there is a new pattern of consciousness, which modifies the normal wakefulness pattern during PSYC. The CT group showed smaller intra-individual distances; HM had less homogeneity in intra-individual patterns. **Conclusion:** These results suggest that under the influence of factors that alter consciousness, such as an altered state of consciousness (ASC) that occurred in HM, brain activity patterns can deviate from previously identified intra-individual patterns. These findings open possibilities for new investigations, more detailed assessments of individual brain patterns in ASCs in order to better understand this brain patterns phenomenon in the ASCs.

*Keywords:* Brain signature • Brain pattern • Altered state of consciousness • Psychography

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, houve um aumento significativo no interesse pelo reconhecimento de indivíduos com base em medidas biológicas e comportamentais, com o objetivo de encontrar uma solução promissora para autenticação de identidade de forma segura e precisa. As medidas biométricas usadas envolvem o reconhecimento facial, digital, escaneamento de íris e retina, o reconhecimento de voz, a atividade cerebral, dentre outros.<sup>6,205-207</sup>

Na recente pesquisa neurocientífica, cientistas têm empreendido esforços na busca de uma assinatura cerebral distintiva, valendo-se de diferentes métodos de avaliação aplicados a uma ampla gama de dados de eletroencefalografia (EEG),<sup>205-207, 210-212</sup> magnetoencefalografia (MEG),<sup>209</sup> ressonância magnética (MRI),<sup>351</sup> ressonância magnética funcional (fMRI)<sup>6,8,352</sup> e espectroscopia funcional de infravermelho próximo (fNIRS),<sup>353</sup> dentre outros. Estes estudos demonstraram êxito na discriminação de indivíduos dentro de um grupo específico, o que sugere a existência de um padrão da atividade cerebral que é individual e pouco variável em estado de vigília.

Concentrando-se em algumas das pesquisas com EEG, Rocca e colaboradores,<sup>207</sup> propuseram uma nova abordagem biométrica, empregando a conectividade entre as regiões cerebrais baseada na coerência espectral. Os autores obtiveram uma precisão de reconhecimento de 100% tanto em OA quanto em OF, quando integraram a conectividade na região frontal.<sup>207</sup> Uma outra métrica proposta por Frascini e colegas<sup>208</sup> baseada na sincronização do índice de atraso de fase foi aplicada às bandas de frequência dos dados de EEG. Seus resultados indicaram que a banda gama obteve as maiores taxas de reconhecimento, seguida pela banda beta baixa. Além disso, as RFCs em repouso forneceram melhor desempenho de classificação de sistemas biométricos baseados em EEG.<sup>208</sup> Um dos estudos mais recentes realizados por Wu et al.,<sup>209</sup> examinaram as características das impressões cerebrais individuais com dados de MEG e EEG. Os resultados revelaram que as impressões cerebrais são capazes de identificar os indivíduos com alta precisão, mesmo ao longo de diferentes dias e tarefas e, quando são comparados entre dados de MEG e EEG.<sup>209</sup> No entanto, os estudos acima mencionados focaram exclusivamente no estado de relaxamento ou na execução de tarefas, todos se concentraram no “nível normal de vigília”, deixando de explorar indivíduos durante os EACs.

A emergência dos estudos sobre a assinatura cerebral tem permitido a identificação de padrões distintos de atividade cerebral que estão associados a diferentes estados mentais, que revelam características cerebrais únicas que são específicas e personalizadas para cada indivíduo. Nesse contexto, os padrões funcionais individuais nos permitem explorar tanto os estados permanentes quanto os transitórios da consciência,<sup>79</sup> mais profundamente, como os EACs. Dentre esses estados, o transe mediúnico promove experiências de canalização,<sup>170</sup> de estados místicos,<sup>171</sup> de alucinações tanto auditivas quanto visuais e estados de possessão<sup>169</sup> e “incorporação”.<sup>172</sup> Com base em estudos que relatam a existência de experiência dissociativa em médiuns e, durante o transe mediúnico,<sup>2,47,169,171,201</sup> este estado de transe se destaca também, pelos relatos dos médiuns de que há uma interação com uma "consciência não física" que supostamente assume o controle durante o transe, o que neste caso, resultaria em uma modificação na atividade cerebral, resultando em um novo padrão.

Sendo assim, nosso objetivo foi avaliar as possíveis alterações nos padrões da atividade cerebral de médiuns em transe psicográfico (PSIC), e compará-lo com a escrita em vigília (EV) e o relaxamento (RL). Foram também comparados os mesmos estágios do grupo controle (CT), entre a escrita criativa (EC), EV e RL. Portanto, se a suposta interação com uma outra mente durante a PSIC promove uma alteração na “consciência”, que sai de um “estado normal de vigília”, para um “novo padrão da vigília”, esta alteração deve sugerir que há um novo padrão de consciência, alterado, capaz de produzir textos coerentes, mesmo quando esta está alterada. Desta forma, uma alteração na assinatura

cerebral pode indicar a presença de um estado de consciência diferente, refletindo uma adaptação cerebral à nova experiência.

## **METODOLOGIA**

### **Amostra e Protocolo**

A amostra foi composta por 20 pessoas, dez médiuns (grupo de médiuns psicógrafos experientes (GM)) e dez controles (CT). O GM foi composto por 7 homens e 3 mulheres (idade média (desvio padrão (DP)) de 45 (11) anos), provenientes de diferentes estados do Brasil. O grupo CT também foi composto por 7 homens e 3 mulheres (com média de 46 (12) anos). Os dois grupos foram pareados por sexo, idade e escolaridade. Os participantes saudáveis com mais de 18 anos, que passaram na entrevista com psicólogo, onde foram aplicados os testes neuropsicológicos, e que possuísem nível de escolaridade adequado para escrever e que assinassem o TCLE, foram incluídos no estudo. Para compor o GM, foi exigido experiência mediúnica mínima de cinco anos e prática de psicografia, envolvendo a produção de textos durante estados de transe. O grupo CT consistiu em indivíduos não médiuns, envolvidos em atividades religiosas/espirituais semelhantes ao GM (espíritas kardecistas). Os critérios de exclusão envolveram o uso de drogas, cigarros, psicotrópicos, ou que apresentassem transtornos mentais.

O protocolo de coleta envolveu seis etapas (Baseline – BL; Relaxamento – RL; Escrita em vigília – EV; Atividade cognitiva – AC; Atividade sensorial auditiva – ASA; Escrita criativa – EC (CT) e Psicografia – PSIC (GM)), porém apenas o RL, EV, EC e PSIC foram usados aqui. Mais detalhes podem ser acessados no **Artigo 7, Caracterização do Transe Mediúnico durante a Psicografia com Redes Funcionais Cerebrais Dinâmicas, em Metodologia, Figura 50.**

### **Construção das Redes Funcionais Cerebrais e obtenção das Redes Estáticas Agregadas Ponderadas**

Nós empregamos a mesma metodologia de limpeza e construção das RFCs, com GVT e da SM,<sup>184</sup> que foi aplicado em nosso estudo anterior,<sup>227</sup> para os grupos CT e GM, mas adaptamos os parâmetros para limpeza e para construção das RFCs, equivalentes para uma taxa amostral de 1000Hz. Foram usados 50 eletrodos: Fp1, Fpz, Fp2, AF3, AF4, F11, F5, F3, F1, F2, F4, F6, F12, FC5, FC3, FCz, FC4, FC6, T7, C5, C3, C1, C2, C4, C6, T8, TP7, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, TP8, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, O1, Oz e O2. Foram construídos em torno de 100.000 grafos através dos seguintes parâmetros: janela de 80 pontos; *threshold* 0.80; *lag window* 1;  $\tau_{\min} = 4$ ;  $\tau_{\max} = 20$ ; *GVT step* 1, *motif lag* 1 e tempo total de 99.896 pontos (1min e 40s).

Utilizamos a proposta de Andrade et al.<sup>244</sup> e Dijkstra,<sup>245</sup> para avaliação da distância entre as matrizes, porém adaptadas para o uso de matrizes ponderadas (REAs), que foram obtidas a partir da sobreposição de todos os grafos de cada indivíduo em cada tarefa. Mais detalhes podem ser acessados em **6.5.9 Padrão de Atividade Cerebral / Assinatura Cerebral**. Para mais informações do processamento dos dados e a construção das RFCs e REAs geradas, acessar **Artigo 7, Caracterização do Transe Mediúnico durante a Psicografia com Redes Funcionais Cerebrais Dinâmicas**.

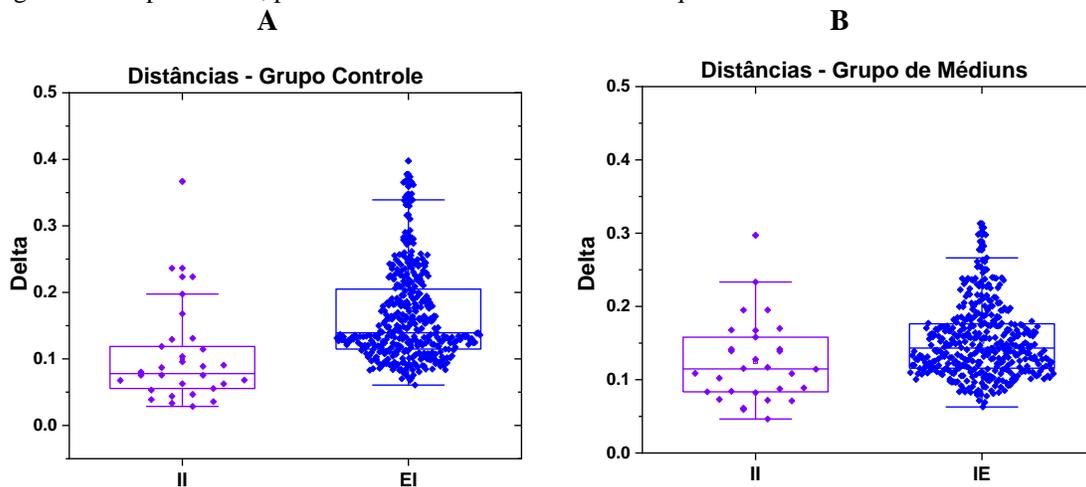
## RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram calculados os deltas através das diferenças entre as REAs ponderadas, considerando as seguintes comparações: **GM**: RL vs. EV, RL vs. PSIC e EV vs. PSIC; **CT**: RL vs. EV, EC vs. EV e RL vs. EC. Também foram realizadas as comparações pareadas para as mesmas tarefas (RL vs. RL, EC vs. EC, PSIC vs. PSIC).

### Comparações Intra e Entre-Indivíduos

Uma matriz com as distâncias foi gerada para as comparações entre os indivíduos e as tarefas, para cada grupo. Para as comparações entre o mesmo indivíduo (por ex., indivíduo A) e as mesmas tarefas (PSIC vs. PSIC), o delta resultante foi zero. Desta forma, quanto mais próximo o delta é de zero, menos diferenças estas matrizes apresentaram, ou seja, caso a hipótese da existência da assinatura seja verdadeira, o delta médio entre-indivíduos deve ser maior do que o delta médio intra-indivíduo (mesmo indivíduo e diferentes tarefas), uma vez que as variações na topologia da rede nas comparações entre-indivíduos, devem ser maiores do que as intra-indivíduo. Um teste de normalidade (Shapiro-Wilk) foi aplicado e a distribuição de deltas de cada grupo foi normal. Em seguida um Test-T foi realizado com os deltas das comparações, através do Bootstrap com 100 testagens comparativas. A realização do Bootstrap foi necessária já que a quantidade de comparações intra-indivíduos é muito menor do que as comparações entre-indivíduos. Os resultados para os grupos podem ser vistos na Figura 60 A e B. Para o grupo CT, 100% dos testes do Bootstrap com os deltas médios intra-indivíduos foram significativamente diferentes dos entre-indivíduos, ou seja, os deltas médios intra-indivíduos são menores do que os deltas entre-indivíduos. Já o GM obteve 74% dos p valores significativos, ou seja, 26% das amostras do Bootstrap apresentaram deltas médios intra-indivíduos que não foram significativamente diferentes dos deltas médios entre-indivíduos, sugerindo que para este grupo, o padrão cerebral não é tão individual e se assemelhou aos resultados dos deltas entre-indivíduos. Este resultado sugere a existência de tarefas que tenham alterado a assinatura, e indica que o comportamento desses padrões cerebrais entre os grupos GM e CT não são os mesmos.

**Figura 60:** Boxplot dos deltas nas comparações intra-indivíduos (II) e entre-indivíduos (EI) para o grupo controle (CT) e o grupo de médiums (GM). Em A, 100% dos p valores dos testes Bootstrap foram significativamente diferentes para o CT, indicando que as distâncias entre os deltas médios foram menores nas comparações II do que nas comparações EI. Em B, 74% dos p valores dos testes Bootstrap foram significativos para o GM, para uma menor distância entre II do que em EI.



Fonte: Dados da pesquisa.

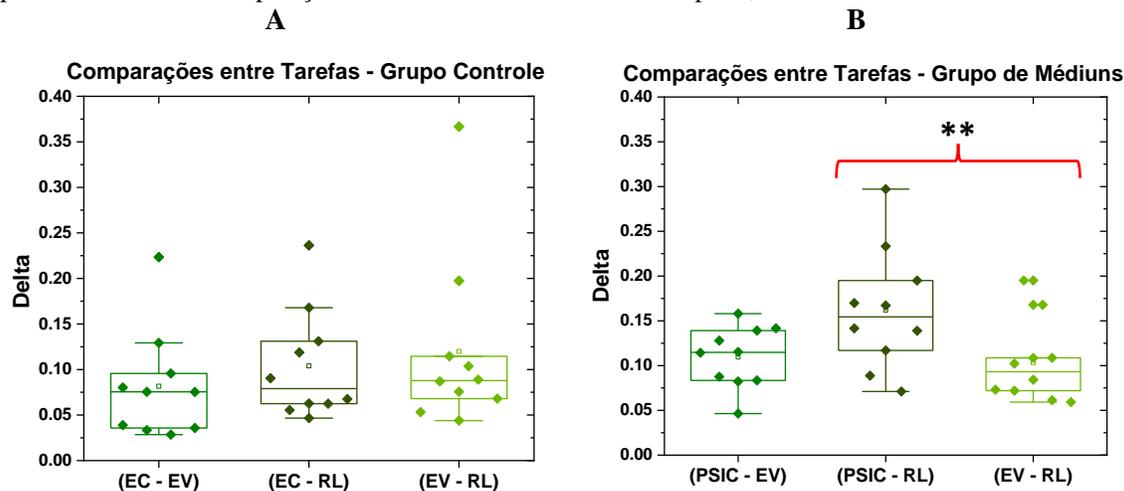
### Comparações entre as Tarefas

Para as comparações entre as tarefas para cada grupo, nós realizamos uma ANOVA de medidas repetidas (GLM) com correção de Bonferroni com 5% de significância para múltiplas comparações. Para o grupo **CT**, a esfericidade de Mauchly foi assumida ( $F(2, 18) = 3,982$ ;  $p = 0,037$ ) mas não foram observadas diferenças significativas entre os deltas das comparações entre tarefas, indicando que elas não alteram tão substancialmente o padrão cerebral entre si ((EC vs. RL) – (EC vs. EV):  $p = 0,101$ ; (EV vs. RL) – (EC vs. EV):  $p = 0,102$ ; (EV vs. RL) – (EC vs. RL):  $p = 1$ ; Figura 61, A). Ao contrário do grupo **CT**, observamos diferença para o **GM** ( $F(2,18) = 8,140$ ;  $p = 0,003$ ). As comparações entre as tarefas exibiram significância apenas entre as tarefas PSIC vs. EV, comparadas ao RL: (EV vs. RL) – (PSIC vs. RL):  $p = 0,001$ , ((PSIC vs. RL) – (PSIC vs. EV):  $p = 0,060$ ; (EV vs. RL) – (PSIC vs. EV):  $p = 1$ ) (Figura 61, B). Considerando os resultados obtidos para o GM, podemos ver que a média das comparações entre PSIC vs. RL é alta em comparação com EV vs. RL que é menor. Neste contexto estamos comparando o RL com duas atividades de escritas, uma em vigília (EV) e outra em EAC (PSIC). Então, observamos que na PSIC, a diferença foi significativamente maior do que na vigília (neste caso, o RL). Ou seja, os dois padrões de escritas foram comparadas com o RL, mas apenas a escrita mediúnica (a PSIC) foi diferente do RL. Este achado reforça nossa hipótese de que a PSIC ocorre sob um EAC, ou seja, há alteração do padrão de “vigília normal”, o que não acontece durante a EV e no RL. Na Figura 61 B, a média para as comparações entre PSIC vs. EV ficou entre as duas comparações anteriores (letra B e C).

## Percentual de Identificação

Nós geramos um percentual de identificação que indica quantas vezes o menor delta na comparação entre todos os indivíduos e tarefas ( $3 \times 10 = 30$  dados) ocorreu para mesmos indivíduos. Ou seja, para cada indivíduo/tarefa calculamos o delta em relação a todos os demais indivíduos/tarefas do grupo. Quando o menor valor de delta for referente ao mesmo indivíduo em uma tarefa distinta, consideramos que houve uma identificação. No grupo CT foi possível identificarmos 77% (23 de 30) dos indivíduos e para o grupo GM apenas 47% (14 de 30). Para sabermos se existe uma tarefa que mais afeta na identificação, dividimos cada conjunto de identificação pelos seus devidos pares de tarefas. Assim, para o grupo CT, encontramos 61% de identificação (14 de 23) entre os indivíduos nas tarefas EC vs. EV. Isso indica que em 61% dos indivíduos/tarefas identificadas, foram devido ao delta EC vs. EV. Já entre EC vs. RL, apenas 22% (5 de 23) foram similares, e entre EV vs. RL apenas 17% (4 de 23). Para o GM, encontramos 36% (5 de 14) entre PSIC vs. EV, 7% (1 de 14) entre PSIC vs. RL, e 57% (8 de 14) de similaridade entre EV vs. RL. Este resultado para o GM é interessante, pois mostra que onde houve a maior diferença da atividade cerebral, a identificação foi menor (PSIC vs. RL, 7%). O comportamento das RFCs entre o GM (PSIC vs. RL) e o grupo CT (EC vs. RL) foram diferentes.

**Figura 61:** Resultados da distância do delta para os grupos controle (CT) e de médiums (GM), entre as tarefas (Relaxamento (RL); Escrita em vigília (EV); Escrita criativa (EC) e Psicografia (PSIC)). Em A, comparações entre as tarefas para o CT e em B, para o GM. As diferenças observadas foram encontradas para o GM entre as comparações PSIC vs. RL e EV vs. RL. \*\* =  $p < 0,01$



Fonte: Dados da pesquisa.

De acordo com nossos achados, observamos que o grupo CT apresentou maior percentual de identificação (60%) para as tarefas de escrita (EC vs. EV) enquanto o GM teve 35% (PSIC vs. EV) e 22% entre EC vs. RL no grupo CT comparado a 7% entre PSIC vs. RL no GM. Isso indica que durante o transe mediúnico psicográfico, a identificação entre os sujeitos cai, em comparação ao CT, e este

resultado pode estar relacionado à existência de um ‘padrão de consciência’ diferente, ou seja, um EAC que altera o padrão de ‘vigília normal’ na tarefa PSIC.

Nas comparações gerais da distância entre os deltas, encontramos que em 100% dos testes de Bootstrap apresentaram os p valores foram significativos para o grupo CT, para as comparações intra-indivíduos, exibindo uma distância do delta menor. A importância desse resultado é que ele pode ser o indício de que existe um padrão individual que é próximo a uma ‘assinatura’ cerebral, sugerindo que por mais que tenhamos estímulos diferentes, as distâncias do padrão cerebral intra-indivíduos são menores quando comparamos esses mesmos padrões entre-indivíduos. Nos achados para o GM, houve uma diminuição dos p valores significativos (74%). Com as menores distâncias para comparações intra-indivíduos, o percentual de identificação de 36% (entre as tarefas PSIC vs. EV) e 7% (entre as tarefas PSIC vs. RL) neste grupo, parecem reforçar nossa hipótese de que no transe mediúnico, a consciência dos médiuns é modificada e esta alteração provoca um distanciamento dos padrões cerebrais desses indivíduos quando comparados a EV. Este achado é diferente do observado para o grupo CT, que obteve 61% do percentual de identificação entre EV e EC, apontando para maiores similaridades entre estas tarefas para esse grupo (CT).

A maioria dos estudos têm observado a existência de um padrão cerebral, que permanece sem alteração independente se o indivíduo está em repouso ou durante a realização de tarefas, e ao longo de diferentes dias.<sup>6,8,210-213,351,353</sup> Como exemplo, Ma et al.<sup>210</sup> encontrou um alto grau de precisão de identificação (88%), em pessoas no repouso de OA e OF, através de redes neurais convolucionais.<sup>210</sup> Min et al.<sup>211</sup> propuseram um método que avalia os padrões discriminativos de conectividade causal, *top-down*, através de EEG em que os participantes realizaram uma tarefa com “paradigma de potencial evocado visual de estado estacionário” e obtiveram precisão máxima de 98,60%. Ao analisar os resultados obtidos em nossa pesquisa, notamos semelhanças com estes achados, mesmo quando empregamos métodos distintos dos estudos anteriores (77% de identificação observado no grupo CT), apesar de considerarmos que estas comparações devem ser feitas com cautela, pelas diferentes técnicas usadas. Há uma convergência entre estes estudos e o nosso, que sugere a existência de um padrão cerebral robusto intra-indivíduos, destacando consistências nas respostas cerebrais. Contudo, para o GM ao adicionarmos uma nova tarefa que altera o padrão de ‘vigília normal’, neste caso o EAC, nossa análise apontou uma queda para 47% de identificação neste grupo, destacando uma distinção na dinâmica cerebral nesse contexto. O resultado das comparações entre as tarefas para este grupo, reforça estes achados, onde a atividade cerebral no GM nas tarefas de escrita (EV e PSIC), tiveram comportamentos diferentes frente ao RL, com EV apresentando um delta similar ao RL e a

PSIC não. Este resultado é diferente do observado para o grupo CT, que não teve diferenças nas comparações entre as tarefas EV, EC e RL.

Desta forma, sob influência de fatores que alteram a consciência, o padrão de atividade cerebral pode se afastar do padrão intraindividual previamente identificado. Além disso, estes achados para o GM não estão relacionados a dissociação não patológica, uma vez que, no grupo estudado, apenas dois participantes pontuaram para dissociação. As descobertas aqui registradas ressaltam a importância de investigações mais aprofundadas, para discernir as sutilezas dessas variações nos padrões cerebrais individuais, nos diferentes EACs.

## **CONCLUSÃO**

Estudar a assinatura cerebral demonstrou ser uma interessante oportunidade para a compreensão da individualidade entre os indivíduos, que transcende o âmbito meramente biológico, e abre um campo de exploração para compreensão também dos processos cognitivos, da natureza intrincada da mente e da consciência, que formam a singularidade individual. Neste estudo, nossos achados revelam diferenças entre os grupos CT e GM durante tarefas de escrita no contexto da EC e da PSIC. A atividade cerebral do grupo CT demonstrou uma maior identificação entre as diferentes tarefas de escrita e o RL. Já os achados para o GM sugerem a existência de um padrão de consciência (EAC) diferente, que modifica o padrão de vigília normal observado durante a PSIC. As comparações gerais entre os deltas, indicam que o grupo CT apresentou significativamente menores distâncias intraindivíduos, apontando para a existência de padrões cerebrais mais consistentes e semelhantes, indicando a existência de uma assinatura cerebral, enquanto o GM teve menor homogeneidade nos padrões intraindivíduos. A presença do EAC no GM foi corroborada pelo comportamento diferenciado nas tarefas de escrita EV vs. PSIC e RL vs. PSIC em relação ao grupo CT. Esses resultados sugerem que sob a influência de fatores que alteram a consciência, como um EAC, os padrões da atividade cerebral podem se distanciar dos padrões intraindividuais previamente identificados. Essa descoberta destaca a necessidade de investigações mais profundas, para compreender as variações nos padrões cerebrais individuais, durante diferentes estados alterados de consciência.

## **AGRADECIMENTOS**

Nós agradecemos a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pelo suporte financeiro (Número 307/2020 – Cota 2020; BOL0202/2020) e ao Laboratório de BioSistemas (LaBios) da Universidade Federal da Bahia, pela ajuda e desenvolvimento dos softwares para a construção das RFCs. Nós agradecemos imensamente todos os participantes desta pesquisa, tanto os

médiuns quanto os participantes do grupo controle, pelo carinho e dedicação na participação deste estudo.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo de décadas, um corpus substancial de teorias tem emergido com o propósito de explicar a natureza e a origem da consciência, que gerou uma dicotomia no enfoque adotado para sua análise, com abordagens materialistas e não-materialistas. Esta dicotomia, por sua vez, tem suscitado a necessidade de investigações mais profundas, visando desvendar a intrincada complexidade subjacente a este fenômeno. Da mesma forma que os estudos da consciência, as pesquisas sobre os EACs nos desafiam a questionar as concepções tradicionais de identidade, percepção e realidade, ou seja, a concepção científica pré-estabelecida. Estes fenômenos fornecem oportunidades de investigação da natureza, dos limites e dos mecanismos subjacentes à consciência. Pesquisas nessa área são intrigantes e desafiadoras, devido à sua natureza subjetiva, à diversidade de experiências e à complexidade de sua avaliação e compreensão.

A análise da atividade cerebral por meio de métodos dinâmicos, representa um avanço importante na neurociência contemporânea, e é capaz de proporcionar percepções de relevância sobre a dinâmica funcional cerebral. A aplicação destes métodos mostrou-se aqui, essencial no contexto dos estudos dos EACs, dada a complexidade e a transitoriedade que são inerentes a tais fenômenos. Um outro ponto importante a ser considerado, é a padronização dos dados de EEG, como a limpeza de artefatos, a filtragem, a adequação da taxa amostral, da quantidade de eletrodos e a normatização dos parâmetros para construção das redes. Esse passo foi essencial para garantir a confiabilidade e a comparabilidade dos dados, permitindo que os resultados encontrados aqui sejam robustos. Considerando que os EACs estudados aqui (de natureza patológica—esquizofrenia e TDM; psicologicamente espontâneos—meditação e transe mediúnico; e os induzidos farmacologicamente—DMT e KTM) apresentam uma série de características similares,<sup>10</sup> independentemente de sua etiologia, nós obtivemos êxito na execução tanto dos objetivos gerais, quanto dos específicos, o que evidencia a adequação da metodologia empregada para a análise da atividade cerebral nos EACs, e na obtenção dos resultados almejados.

Em nossa **primeira hipótese**, nós acreditávamos que havia a “*existência de padrões comuns nas RFCs dinâmicas nos diferentes tipos de EACs, que refletiam às alterações fisiológicas cerebrais decorrentes destes estados*”. Nossos **primeiro objetivo** foi “*caracterizar as RFCs de indivíduos em diferentes tipos de EACs comparando a seus respectivos grupos (ou condição) controle e correlacioná-los, para encontrar as similaridades e diferenças entre eles*”. Através da análise com o PCA, observamos que alguns dos tipos de EACs estudados aqui, apresentaram semelhanças nas características de alguns índices das redes, mas diferiram em outros. Por exemplo, apesar da

associação ser exploratória, a EQZ, TDM e GM tiveram maior Kp e diminuição do PFH comparados aos seus respectivos grupos controles, mas EQZ e GM parecem exibir maior similaridades entre eles do que com TDM. Para CC, houve maior aglomeração para EQZ e GM, mas não para o TDM, e isso indica que algumas das características comuns presentes na EQZ e no GM, como alucinação, quer seja auditiva ou visual, podem estar associadas a uma maior aglomeração das RFCs. O GM compartilhou características de maior estabilidade de arestas no tempo com o grupo de TDM, e as características entre estes dois EACs, podem estar associadas às alterações da consciência, como a distorção da realidade, despersonalização e, alterações na percepção do tempo. Considerando os outros tipos de EACs estudados sem grupo controle (GM, DMT, KTM, MD (ISHA, TH, RY e GD)), conseguimos identificar que DMT, KTM e GM tiveram maior similaridade para Kp e PFH, e, nestes estados, as alucinações e a dissociação por exemplo, são características comuns. Entretanto, o GM não teve pontuação na EED que indicasse que este fenômeno ocorre neste grupo. Outro resultado interessante foi observado para as meditações, em que RY, GD e TH, que são meditações com foco, estão próximas entre si, com aumento do Kp e diminuição do PFH diferente da tradição ISHA, uma meditação que foi praticada com monitoramento aberto. O GM, também apresentou características com o grupo KTM e com ISHA, para a estabilidade da quantidade de arestas. Os traços comuns entre estes tipos de EACs podem ser, por exemplo, as alterações sensoriais e cognitivas, experiência de “vazio”, ou seja, uma sensação da existência de uma distância entre o eu, o corpo e a mente, em que o indivíduo não responde a estímulos internos ou externos. O grupo DMT, por sua vez, compartilhou a diminuição do CC com os grupos GM, ISHA e KTM, mas apresentou instabilidade da quantidade de arestas como TH. Desta forma, os resultados relacionados ao *primeiro objetivo específico (hipótese 1)*, indicam que os EACs desencadeiam tanto padrões fisiológicos cerebrais diferentes, quanto similares, e esses podem estar associados às alterações observadas na percepção, no comportamento, na sensopercepção e cognição. Além disso, apesar das limitações encontradas, nós ressaltamos que o transe mediúnico não deve ser equiparado a um estado patológico como a EQZ, uma vez que o GM estudado, não teve características patológicas associadas, como destacado pelos testes neuropsicológicos aplicados aos médiuns psicógrafos.

Nossas **segunda e terceira hipóteses** indicavam que “*havia diferenças na interação entre as regiões cerebrais nos distintos tipos de EACs em comparação aos respectivos grupos controles*”. Para testar essas hipóteses, nós criamos um novo índice que avalia a interação entre as regiões cerebrais (IRC) e exibe a porcentagem de importância das interações entre elas. Comparando aos seus respectivos grupos (ou condições) controles, para EQZ, nós observamos uma redução da interação entre os lobos temporais direito e esquerdo; para TDM, aumento da interação tanto do lobo occipital

quanto do temporal esquerdo com o frontal. Durante o uso do DMT inalado, observamos aumento da interação cerebral anteroposterior, com o frontal aumentando a interação com o centro-parietal, e o centro-parietal aumentando a interação entre seus eletrodos e com o lobo occipital. Além disso, notamos diminuição da interação entre os lobos temporais, tanto direito quanto esquerdo com o frontal, e dentro do próprio frontal. Durante a administração da KTM, nós não encontramos diferenças na interação entre as regiões cerebrais. Na literatura, normalmente é relatada diminuição da conectividade anteroposterior na administração de substância anestésica, tal como o propofol e a ketamina, contudo, em doses subanestésica como em nosso estudo, não observamos alterações da interação entre as regiões para KTM. A comparação entre as meditações RY, GD vs. RL e ISHA e TH vs. PA não apresentaram diferenças para as interações cerebrais. Porém, quando comparamos apenas as meditações entre si (RY vs. GD vs. ISHA vs. TH), estas revelaram que no geral, há aumento da interação em ISHA e TH comparados à RY e GD. As principais interações com aumento foram entre TD→CP e TD→OCC; CP→TE; TE→CP e TE→OCC; OCC→TE e OCC→TD. Apenas na análise entre ISHA vs. GD, ISHA apresentou aumento da interação do frontal com os temporais direito e esquerdo. Esses achados sugerem que as meditações ISHA e TH, comparadas a RY e GD induzem estados mentais particulares que promovem uma maior cooperação entre as áreas cerebrais envolvidas no aumento de interação. Já para o GM, quando comparamos o transe (PSIC) com o EV, houve diminuição da interação entre o lobo occipital e o temporal direito no transe. Sendo assim, corroboramos a **segunda hipótese** na qual encontramos diferenças na interação das regiões cerebrais durante os fenômenos dos EACs, com exceção da KTM. Entretanto, a **terceira hipótese** carece de respaldo quando examinada em detalhes, já que não encontramos similaridades nas interações cerebrais entre os diferentes tipos de EAC, e, portanto, a ideia de uniformidade nas interações cerebrais em todos os EACs não é compatível.

Nossa **quarta hipótese** indicava que o “*grupo de médiuns apresentaria scores da escala dissociativa que apontasse para experiências de dissociação*”, e nosso **objetivo** era “*descrever as informações da EED*”. Os resultados da EED mostraram que apenas dois participantes do GM apresentaram pontuação para a dissociação não-patológica. Desta forma, esta hipótese não foi corroborada. Além disso, nós também avaliamos os subcomponentes da EED, e encontramos um participante do GM com pontuação para despersonalização, três para absorção, e dois para distratibilidade. Este resultado foi intrigante uma vez que, alguns estudos<sup>171, 176</sup> indicaram que médiuns têm tendência à dissociação e à absorção. Entretanto, em nosso grupo de médiuns psicógrafos, poucos participantes apresentaram pontuações para a EED, o que sugere que esta escala, pode não ser aplicável a esta população, ou, o nosso número amostral precisa ser maior para

identificarmos a dissociação e absorção neste grupo. O estudo das experiências dissociativas nos EACs tem sua relevância para o entendimento da complexidade da mente humana, já que os aspectos dissociativos são caracterizados pela desconexão entre diferentes aspectos da consciência, incluindo a sensação de identidade, memória, percepção do corpo e da realidade.

Nossa **quinta e última hipótese** sugeria que, durante o transe psicográfico, o padrão da atividade cerebral dos médiuns, conhecido como “assinatura cerebral”, se alterava para um padrão diferente, se distanciando do seu estado de vigília. Os resultados indicaram diferenças entre os grupos CT e GM nas tarefas de escrita, evidenciando no GM a presença de um padrão de consciência (EAC) diferente durante a PSIC, o que não foi observado para o grupo CT, que não apresentou diferenças entre as tarefas EC, EV e RL. O grupo CT obteve menores distâncias nas comparações gerais dos deltas intra-indivíduos, mostrando que, para este grupo, há padrões cerebrais consistentes que não se alteram entre diferentes tarefas, exibindo a existência de padrões cerebrais, ou assinaturas. Este achado foi diferente para o GM, que exibiu menor homogeneidade nas distâncias nos padrões intra-indivíduos. Este achado é interessante, pois neste grupo, houve um EAC que promoveu um comportamento diferenciado da atividade cerebral nas tarefas de escrita: EV vs. PSIC e RL vs. PSIC em relação ao grupo CT, apontando para a influência de fatores que alteram a consciência, capaz de distanciá-la dos padrões habituais, já previamente identificados. Assim, esta descoberta abre oportunidades de investigações mais aprofundadas dos diferentes tipos EACs, visando compreender as nuances nas variações dos padrões cerebrais individuais e os diferentes estados de consciência.

# ATIVIDADES E PRODUÇÕES REALIZADAS NO DECURSO DO DOUTORADO (2020 – 2023)

## Artigos Publicados

- Alves, C. L., TOUTAIN, T. G. L. O., Porto, J. A. M., Aguiar, P. M. C., de Sena, E. P., Rodrigues, F. A., Pineda, A. M., & Thielemann, C. (2023). **Analysis of functional connectivity using machine learning and deep learning in different data modalities from individuals with schizophrenia.** *Journal of neural engineering*, v. 20(5). <https://doi.org/10.1088/1741-2552/acf734>
- DE O. TOUTAIN, THAISE GRAZIELE L.; Miranda, José Garcia Vivas; Do Rosário, Raphael Silva; De Sena, Eduardo Pondé. **Brain Instability in Dynamic Functional Connectivity in Schizophrenia.** *Journal of Neural Transmission*, v. 130, p. 171-180, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02579-1>
- Alves, C.; TOUTAIN, THAISE GRAZIELE; Aguiar, P.D.C.; Pineda, A.M.; Thielemann, C.; Porto, J.A.M.; Rodrigues, F.A. **Diagnosis of Autism Spectrum Disorder Based on Functional Brain Networks and Machine Learning.** *Scientific Reports*, v. 13, p. 8072, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34650-6>
- Alves, C. L., Toutain, THAISE GRAZIELE L. de O., Porto, J. A. M., Aguiar, P. M. C., de Sena, E. P., Rodrigues, F. A., Pineda, A. M., & Thielemann, C. **Analysis of Functional Connectivity Using Machine Learning and Deep Learning in Different Data Modalities From Individuals with Schizophrenia.** *Journal of Neural Engineering*, 20(5), 2023. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/acf734>
- Cosmo, C.; Zandvakili, A.; Petrosino, N.J.; TOUTAIN, THAISE GRAZIELE L. DE O.; Miranda, J.G.V.; Philip, N.S. **Examining the Neural Mechanisms of rTMS: A Naturalistic Pilot Study of Acute and Serial Effects in Pharmacoresistant Depression.** *Frontiers in Neural Circuits*, v. 17, p. 1161826, 2023. <https://doi.org/10.3389/fncir.2023.1161826>

- Pineda, A. M.; Alves, C. A.; Möckel, M.; **TOUTAIN, THAISE GRAZIELE L. DE O.**; Porto, J.A.M.; Rodrigues, F. A. **Analysis of quantile graphs in EGC data from elderly and young individuals using machine learning and deep learning.** *Journal of Complex Networks*, v 11, Issue 5, cnad030, 2023. <https://doi.org/10.1093/comnet/cnad030>
  
- **TOUTAIN, THAISE GRAZIELE L. DE O.**; Alba, G.; Miranda, J.G.V.; Do Rosário, R.S.; Munõz, M.; De Sena, E.P. **Brain Asymmetry in Pain Affective Modulation.** *Pain Medicine*, v. 1, p. 1-11, 2022. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab232>
  
- **TOUTAIN, THAISE GRAZIELE**; Baptista, A.F; Japyassú, H.F.; Rosário, R.S.; Porto, J.A.; Campbell, F.Q.; Miranda, J.G.V. **Does meditation lead to a stable mind? Synchronous stability and time-varying graphs in meditators.** *Journal of Complex Networks*, v. 8, p. 1-14, 2021. <https://doi.org/10.1093/comnet/cnaa049>
  
- Costa, N.L.S.; **TOUTAIN, THAISE GRAZIELE**; Miranda, J.G.V.; Baptista, A.F.; Sena, E.P. **Frequência Alfa na Meditação Gurdjieff.** *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 19, p. 531-536, 2020. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v19i4.42666>
  
- Sousa, R.A.; Lula-Rocha, V.N.A.; **TOUTAIN, THAISE.**; Rosário, R.S.; Cambui, E.C.B.; Miranda, J.G.V. **Preferential Interaction Networks: A Dynamic Model For Brain Synchronization Networks.** *Physica A-Statistical Mechanics and its Applications*, v. 554, p. 124259, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2020.124259>

## Artigos Sob Revisão, em Finalização ou em Construção para Publicação

- (Aceito) **Dynamics of Alpha Frequency Brain Networks in Schizophrenia** (Thaise Graziele L. de O. Toutain; Naíma Loureiro; José Garcia Vivas Miranda; Raphael Silva do Rosário; Maria de Fátima Dias Costa & Eduardo Pondé de Sena) - *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*.
  
- (Revisão) **Directed Brain Interactions Over Time: A Resting-State EEG Comparison Between Schizophrenia and Healthy Individuals** (Thaise G.L. de O. Toutain; José Garcia V. Miranda; Raphael S. do Rosário & Eduardo Pondé de Sena) - *Psychiatry Research: Neuroimaging*.

- (Em construção) “**Alpha Brain Networks and Inner Visions: Insights from Ayahuasca - Induced States** (Thaise G. Toutain, Fernanda Palhano-Fontes, Isabel Wiessner, José Garcia Vivas Miranda; Raphael S. do Rosário & Draulio B. de Araujo) – Parceria entre UFBA e UFRN.

## Prêmios

- ❖ **1º lugar** na categoria oral na **VII NEUROCOR - III PRÊMIO CUSHING E PAZZANESE** da Universidade de Marília (SP), em 2022. Título do trabalho: “**Redes Funcionais Cerebrais Aleatórias no Transtorno Depressivo Maior**”.
  - <https://www.youtube.com/watch?v=H8Z8UeE4Et4&t=2248s>
- ❖ **1º melhor trabalho** com **Menção Honrosa**, na apresentação oral, da Área Temática: Saúde e Meio Ambiente da Universidade Federal de Sergipe (SE), SEBITA (Semana de Biologia de Itabaiana), em 2021. Título do trabalho: “**Estabilidade Cerebral na Modulação Afetiva da Dor**”.
  - <https://www.youtube.com/watch?v=cqH2Y0HArrU>
- ❖ **1º lugar** na apresentação oral no **SIPNeuro 2021**, Universidade Federal de Santa Catarina (SC). “**Assimetria Cerebral na Modulação Afetiva da Dor**”
  - Divulgação do prêmio: [https://www.youtube.com/watch?v=JD\\_40R1Mw6U&t=6824s](https://www.youtube.com/watch?v=JD_40R1Mw6U&t=6824s)
  - Apresentação: <https://www.youtube.com/watch?v=7dXG0bzbzXyo>

## Apresentações, Participações e Organização de Eventos

### Apresentações de trabalhos: 18

- Conference on Complex Systems, SENAI-CIMATEC, 2023.
- 8th Brain Congress, UNICAMP, 2022.
- SIEC - I Simpósio Internacional de Emoções e Complexidade, Universidade Federal da Bahia, 2021.

- VII Semana de Biologia de Itabaiana. Universidade Federal de Sergipe, 2021.
- CONBRANATU - Congresso Brasileiro de Naturologia: Inovando o Diálogo entre Saberes Ancestrais e Modernos para os Desafios Contemporâneos, 2021.
- Congresso Virtual UFBA, 2021.
- VI International Symposium of Neurochemistry and Pathophysiology of the Glial Cell, UFBA, 2021.
- Simpósio Integrado do Programa de Pós-Graduação em Neurociências - Universidade Federal de Santa Catarina, SIPNeuro 2021.
- XVI Semana de Biologia. UFBA, 2021
- Congresso Virtual UFBA, 2020.
- Integrative Medicine Network Forum 2020. Osher Center for Integrative Medicine, HARVARD Medical School and Brigham and Woman's Hospital.

#### **Palestras e Mesas-Redondas: 2**

- VII Semana de Biologia de Itabaiana. Terapias Alternativas / Complementares na Saúde Mental: Mesa-redonda - Saúde Mental no Contexto Escolar. Universidade Federal de Sergipe, 2021.
- Zumbido e Neuroplasticidade Cerebral: A Meditação como Tratamento Alternativo. Mesa Temática. Universidade Federal da Bahia, Congresso Virtual, 2021.

#### **Participação: 13**

- Conference on Complex Systems, SENAI-CIMATEC, 2023.
- Participação no III CONGRESSO DE NEURO-FISIOLOGIA. Universidade Federal de Pernambuco. 2023.
- II Ciclo de Palestras da FisioTox, do Programa de Pós-Graduação em Farmácia (Fisiopatologia e Toxicologia) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, 2021
- I Simpósio de Medicina Integrativa. 2021.
- I Simpósio Gaúcho de Pesquisa e Prática em Neuromodulação. 2021.
- Simpósio de Fisiologia e Fisiopatologia da LAFIM. 2021.
- VII Semana de Biologia de Itabaiana. 2021.
- VI Simpósio da Liga Acadêmica de Fisiologia e Fisiopatologia Humana. 2021.
- SEMBIO – UFBA, 2021

- Congresso Virtual UFBA, 2021.
- 6th Congress of the European Academy of Neurology - Virtual. 2020.
- Congresso Virtual UFBA, 2020.
- I Ciclo de palestra da Liga de Neurologia e Neurocirurgia, 2020.
- WEBRAINCOMS - Brazilian Internacional Congress of Medical Students, 2020.

## Organização de Eventos

- I Seminário Internacional Emoções e Complexidade - SIEC. UFBA, 2021.
- Exploring the brain complexity – International Conference of Complex Systems, SENAI – CIMATEC, 2023

## Participação em Bancas de Trabalho de Conclusão de Curso

- Trabalho de Conclusão de Curso, Graduação em Fisioterapia - Universidade Federal de Sergipe, 2021.
- Trabalho de Conclusão de Curso, Graduação em Ciências da Computação – Universidade Federal da Bahia, 2023.

## Projeto de Extensão e Capítulo de Livro Publicado

- **Curso de Extensão:** Neurofisiologia e Avaliação Dinâmica Cerebral (PROEXT-UFBA).
- **Capítulo de Livro:** TOUTAIN, THAISE G; Baptista, A. F.; Sena, Eduardo Pondé De; Miranda, José Garcia V; Cardoso, H. S. P. *Assimetria Cerebral e sua Detecção por Redes Funcionais Cerebrais*. In: Hugo Saba; Eduardo Manuel de Freitas Jorge; Claudio Reynaldo B. de Souza; Márcio Luis Valença Araújo. (Org.). Pesquisa Aplicada & Inovação. 1ed.Salvador: EDUFBA, 2021, v. 3, p. 11-385.

## REFERÊNCIAS

1. Almeida AM de, Neto FL. Diretrizes metodológicas para investigar estados alterados de consciência e experiências anômalas. *Archives of Clinical Psychiatry*. 2003; 30(1), 21–28. <https://doi:10.1590/s0101-60832003000100003>
2. Peres JF, Moreira-Almeida A, Caixeta L, Leao F, Newberg A. Neuroimaging during trance state: a contribution to the study of dissociation. *PloS One*. 2012; 7(11), e49360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049360>
3. Peres JFP, Newberg A. Neuroimagem e mediunidade: uma promissora linha de pesquisa. *Archives of Clinical Psychiatry*. 2013; 40(6), 225–232. <https://doi.org/10.1590/s0101-60832013000600004>
4. Moreira-Almeida A. Pesquisa em mediunidade e relação mente-cérebro: revisão das evidências. *Archives of Clinical Psychiatry*. 2013; 40 (6), 233–240. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832013000600005>
5. Campisi P, La Rocca D. Brain waves for automatic biometric-based user recognition. *IEEE Transactions on Information Forensics and Security*. 2014; 9(5), 782–800. <http://doi:10.1109/tifs.2014.2308640>
6. Finn ES, Shen X, Scheinost D, Rosenberg MD, Huang J, Chun MM, Papademetris X, Constable RT. Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nature neuroscience*. 2015; 18(11), 1664–1671. <https://doi.org/10.1038/nn.4135>
7. Wang M, Hu J, Abbass HA. BrainPrint: EEG Biometric Identification based on Analyzing Brain Connectivity Graphs. *Pattern Recognition*. 2020; 107381. <https://doi:10.1016/j.patcog.2020.107381>
8. Cai B, Zhang G, Zhang A, Xiao L, Hu W, Stephen JM, Wilson TW, Calhoun VD, Wang YP. Functional connectome fingerprinting: Identifying individuals and predicting cognitive functions via autoencoder. *Human brain mapping*. 2021; 42(9), 2691–2705. <https://doi.org/10.1002/hbm.25394>
9. Tart CT. *Altered States of Consciousness*. Third edition. First Harper Collins edition. 1990.
10. Ludwig AM. Altered states of consciousness. *Archives of General Psychiatry*. 1966; 15(3), 225–234. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1966.01730150001001>
11. Aftanas LI, Golocheikine SA. Human anterior and frontal midline theta and lower alpha reflect emotionally positive state and internalized attention: high-resolution EEG investigation of meditation. *Neuroscience letters*. 2001; 310(1), 57–60. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)02094-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)02094-8)
12. Lagopoulos J, Xu J, Rasmussen I, Vik M, Gin S, Eliassen CF, Arntsen IE, Saether JG, Hollup S, Holen A, Davanger S, Ellingsen Ø. Increased Theta and Alpha EEG Activity During Nondirective Meditation. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2009; 15(11), 1187–1192. <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0113>
13. Braboszcz C, Cahn BR, Levy J, Fernandez M, Delorme A. Increased Gamma Brainwave Amplitude Compared to Control in Three Different Meditation Traditions. *PloS one*. 2017; 12(1), e0170647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170647>
14. Delorme A, Beischel J, Michel L, Boccuzzi M, Radin D, Mills PJ. Electrocranial activity associated with subjective communication with the deceased. *Frontiers in psychology*. 2013; 4, 834. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00834>
15. Kawai N, Honda M, Nishina E, Yagi R, Oohashi T. Electroencephalogram characteristics during possession trances in healthy individuals. *Neuroreport*. 2017; 28(15), 949–955. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000857>
16. Olejarczyk E, Jernajczyk W. Graph-based analysis of brain connectivity in schizophrenia. *PloS one*. 2017; 12(11), e0188629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188629>
17. Koshiyama D, Miyakoshi M, Tanaka-Koshiyama K, Joshi YB, Sprock J, Braff DL, Light GA. Abnormal phase discontinuity of alpha- and theta-frequency oscillations in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2021; 231, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.03.007>
18. Suzuki H, Mori T, Kimura M, Endo S. Quantitative EEG Characteristics of the State of Depressive Phase and the State of Remission in Major Depression. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 1996; 98, 363.

19. Don NS, McDonough BE, Moura G, Warren CA, Kawanishi K, Tomita H, Tachibana Y, Böhlke M, Farnsworth NR. Effects of Ayahuasca on the human EEG. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 1998; 5(2), 87–96. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(98\)80003-2](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(98)80003-2)
20. Stuckey DE, Lawson R, Luna LE. EEG gamma coherence and other correlates of subjective reports during ayahuasca experiences. *Journal of psychoactive drugs*. 2005; 37(2), 163–178. <https://doi.org/10.1080/02791072.2005.10399798>
21. Pallavicini C, Cavanna F, Zamberlan F, de la Fuente LA, Ilksoy Y, Perl YS, Arias M, Romero C, Carhart-Harris R, Timmermann C, Tagliazucchi E. Neural and subjective effects of inhaled N, N-dimethyltryptamine in natural settings. *Journal of psychopharmacology*. 2021; 35(4), 406–420. <https://doi.org/10.1177/0269881120981384>
22. Tagliazucchi E, Zamberlan F, Cavanna F, de la Fuente L, Romero C, Sanz Perl Y, Pallavicini C. Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. *Front Psychiatry*. 2021; 12:720066. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.720066>
23. Vlisides PE, Bel-Bahar T, Nelson A, Chilton K, Smith E, Janke E, Tarnal V, Picton P, Harris RE, Mashour GA. Subanaesthetic ketamine and altered states of consciousness in humans. *British journal of anaesthesia*. 2018; 121(1), 249–259. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.03.011>
24. Akeju O, Song AH, Hamilos AE, Pavone KJ, Flores FJ, Brown EN, Purdon PL. Electroencephalogram signatures of ketamine anesthesia-induced unconsciousness. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(6), 2414–2422. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.03.005>
25. Hölzel BK, Carmody J, Vangel M, Congleton C, Yerramsetti SM, Gard T, Lazar SW. Mindfulness Practice Leads To Increase In Regional Brain Gray Matter Density. *Psychiatry research*. 2011; 191(1), 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.08.006>
26. Hove MJ, Stelzer J, Nierhaus T, Thiel SD, Gundlach C, Margulies DS, Van Dijk KR, Turner R, Keller PE, Merker B. Brain Network Reconfiguration and Perceptual Decoupling During an Absorptive State of Consciousness. *Cerebral cortex*. 2016; 26(7), 3116–3124. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv137>
27. Mainieri AG, Peres JFP, Moreira-Almeida A, Mathiak K, Habel U, Kohn N. Neural correlates of psychotic-like experiences during spiritual-trance state. *Psychiatry research: Neuroimaging*. 2017; 266, 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.006>
28. Kaur A, Basavanagowda DM, Rathod B, Mishra N, Fuad S, Noshier S, Alrashid ZA, Mohan D, Heindl SE. Structural and Functional Alterations of the Temporal lobe in Schizophrenia: A Literature Review. *Cureus*. 2020; 12(10):e11177. <https://doi.org/10.7759/cureus.11177>
29. Zhang W, Lei D, Keedy SK, Ivleva EI, Eum S, Yao L, Tamminga CA, Clementz BA, Keshavan MS, Pearlson GD, Gershon ES, Bishop JR, Gong Q, Lui S, Sweeney JA. Brain gray matter network organization in psychotic disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2020; 45(4), 666–674. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0586-2>
30. Zhang FF, Peng W, Sweeney JA, Jia ZY, Gong QY. Brain Structure Alterations In Depression: Psychoradiological Evidence. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2018; 24(11), 994–1003. <https://doi.org/10.1111/cns.12835>
31. de Araujo DB, Ribeiro S, Cecchi GA, Carvalho FM, Sanchez TA, Pinto JP, de Martinis BS, Crippa JA, Hallak JE, Santos AC. Seeing with the eyes shut: neural basis of enhanced imagery following Ayahuasca ingestion. *Human Brain Mapping*. 2012; 33(11), 2550–2560. <https://doi.org/10.1002/hbm.21381>
32. Brewer JA, Worhunsky PD, Gray JR, Tang YY, Weber J, Kober H. Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108(50), 20254–20259. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112029108>

33. Garrison KA, Zeffiro TA, Scheinost D, Constable RT, Brewer JA. Meditation leads to reduced default mode network activity beyond an active task. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*. 2015; 15(3), 712–720. <https://doi.org/10.3758/s13415-015-0358-3>
34. Jao T, Li CW, Vértes PE, Wu CW, Achard S, Hsieh CH, Liou CH, Chen JH, Bullmore ET. Large-Scale Functional Brain Network Reorganization During Taoist Meditation. *Brain connectivity*. 2016; 6(1), 9–24. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0318>
35. Liu T, Zhang J, Dong X, Li Z, Shi X, Tong Y, Yang R, Wu J, Wang C, Yan T. Occipital Alpha Connectivity During Resting-State Electroencephalography in Patients With Ultra-High Risk for Psychosis and Schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*. 2019; 10, 553. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00553>
36. Naim-Feil J, Rubinson M, Freche D, Grinshpoon A, Peled A, Moses E, Levit-Binnun N. Altered Brain Network Dynamics in Schizophrenia: A Cognitive Electroencephalography Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018; 3(1):88-98. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.03.017>
37. Craig MM, Masic B, Pappas I, Adapa RM, Menon DK, Stamatakis EA. Propofol sedation-induced alterations in brain connectivity reflect parvalbumin interneurone distribution in human cerebral cortex. *Br J Anaesth*. 2021;126(4):835-844. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.11.035>
38. Blain-Moraes S, Lee U, Ku S, Noh G, Mashour GA. Electroencephalographic effects of ketamine on power, cross-frequency coupling, and connectivity in the alpha bandwidth. *Frontiers in systems neuroscience*. 2014; 8, 114. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00114>
39. Kim S, Baek JH, Shim SH, Kwon YJ, Lee HY, Yoo JH, Kim JS. Alteration of cortical functional networks in mood disorders with resting-state electroencephalography. *Sci Rep*. 2022; 12(1):5920. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10038-w>
40. Vatansever D, Schröter M, Adapa RM, Bullmore ET, Menon DK, Stamatakis EA. Reorganisation of Brain Hubs across Altered States of Consciousness. *Scientific Reports*. 2020; 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60258-1>
41. López-González A, Panda R, Ponce-Alvarez A, Zamora-López G, Escrichs A, Martial C, Thibaut A, Gosseries O, Kringelbach ML, Annen J, Laureys S, Deco G. Loss of consciousness reduces the stability of brain hubs and the heterogeneity of brain dynamics. *Communications biology*. 2021; 4(1), 1037. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02537-9>
42. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome?. *Clinical Neuroscience* 1995; 3(2), 89–97.
43. Zhu J, Wang C, Liu F, Qin W, Li J, Zhuo C. Alterations of Functional and Structural Networks in Schizophrenia Patients with Auditory Verbal Hallucinations. *Frontiers in human neuroscience*. 2016; 10, 114. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00114>
44. Zhang, Y., Xu, L., Hu, Y., Wu, J., Li, C., Wang, J., & Yang, Z. Functional Connectivity Between Sensory-Motor Subnetworks Reflects the Duration of Untreated Psychosis and Predicts Treatment Outcome of First-Episode Drug-Naïve Schizophrenia. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*. 2019; 4(8), 697–705. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.04.002>
45. Noirhomme Q, Soddu A, Lehembre R, Vanhaudenhuyse A, Boveroux P, Boly M, Laureys S. Brain connectivity in pathological and pharmacological coma. *Front Syst Neurosci*. 2010; 4:160. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00160>
46. Ellis R, Seal ML, Adamson C, Beare R, Simmons JG, Whittle S, Allen NB. Brain connectivity networks and longitudinal trajectories of depression symptoms in adolescence. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017; 28;260:62-69. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016>
47. Júnior AM, Moreira-Almeida A. Differential diagnosis between spiritual experiences and mental disorders of religious content / O diagnóstico diferencial entre experiências espirituais e transtornos mentais de conteúdo religioso. *Rev Psiq Clín*. 2009;36(2):69-76. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832009000200006>
48. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. American Psychiatric Association; Washington, DC; 2014.

49. Boveroux P, Bonhomme V, Boly M, Vanhaudenhuyse A, Maquet P, Laureys S. Brain Function in Physiologically, Pharmacologically, and Pathologically Altered States of Consciousness. *International Anesthesiology Clinics*. 2008; 46(3), 131–146. <https://doi.org/10.1097/aia.0b013e318181a8b3>
50. Chao YS, Horton J. Psychedelic-Assisted Psychotherapy for Post-Traumatic Stress Disorder, Anxiety Disorders, Mood Disorders, or Substance Use Disorders. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584544/>
51. Descartes R. A discourse on the method of correctly conducting one's reason and seeking truth in the sciences. Edited by Ian Maclean. New York: Oxford University Press; 2006.
52. Edelman GM. Bright air, brilliant fire – On the Matter of the Mind. New York; Basic Books, A division of HarperCollins Publishers; 1992.
53. Locke J. An essay concerning human understanding. New York: Oxford University Press; 1689.
54. Kant I. On the relation of understanding to objects. Chapter I. On the paralogisms of pure reason A, 417, A351. The Cambridge Edition of the Works of Immanuel Kant; 1998.
55. James W. The Principles of Psychology. American Science Series-Advanced Course. Vol. I and Vol. II, New York, Henry Hol J And Company; 1931.
56. Freud S. (1923). The Ego and the Id. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume XIX. The Ego and the Id and Other Works; 1926. [https://www.sas.upenn.edu/~cavitch/pdf-library/Freud\\_SE\\_Ego\\_Id\\_complete.pdf](https://www.sas.upenn.edu/~cavitch/pdf-library/Freud_SE_Ego_Id_complete.pdf)
57. Freud S. The Unconscious. General Psychological Theory Papers on Metapsychology (pp. 116-150). Macmillan Publishing Company, New York: Collier Books; 1915. [https://www.sas.upenn.edu/~cavitch/pdf-library/Freud\\_Unconscious.pdf](https://www.sas.upenn.edu/~cavitch/pdf-library/Freud_Unconscious.pdf)
58. Jung CG. On the Nature of the Psyche. Collected Works (Vol. 8). Princeton, New Jersey: Princeton University Press; 1947.
59. Jung CG. The Structure and Dynamics of the Psyche (R. F. C. Hull, Trans.) (Vol. 8). 3. Edição. 1<sup>o</sup> edição 1960. Princeton University Press; 1975.
60. Searle JR. The rediscovery of the mind. Cambridge, MA: MIT Press; 1992.
61. Searle JR. Consciousness. Annual review of neuroscience, 2000; 23, 557–578. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.557>
62. Chalmers DJ. The Conscious Mind – In Search of a Fundamental Theory. Philosophy of mind serie. Oxford University Press, New York; 1996
63. Eccles JC. Animal consciousness and human self-consciousness. *Experientia*. 1982; 38(12), 1384–1391. <https://doi.org/10.1007/bf01955747>
64. Eccles JC. Do Mental Events Cause Neural Events Analogously to the Probability Fields of Quantum Mechanics? *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, vol. 227, no. 1249; 1986.
65. Crick F, Koch C. Toward a neurobiological theory of consciousness. *Seminars in the Neurosciences*. 1990; 2:263-275. <http://resource.nlm.nih.gov/101584582X469>
66. Voss U, Holzmann R, Hobson A, Paulus W, Koppehele-Gossel J, Klimke A, Nitsche MA. Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity. *Nature neuroscience*. 2014; 17(6), 810–812. <https://doi.org/10.1038/nn.3719>
67. Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nature reviews. Neuroscience*. 2016; 17(5), 307–321. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.22>
68. Tononi G. An information integration theory of consciousness. *BMC neuroscience*. 2004; 5, 42. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-5-42>
69. Lee U, Ku S, Noh G, Baek S, Choi B, Mashour GA. Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane. *Anesthesiology*. 2013; 118(6), 1264–1275. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31829103f5>
70. Bonhomme V, Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Bruno MA, Jaquet O, Bahri MA, Plenevaux A, Boly M, Boveroux P, Soddu A, Brichant JF, Maquet P, Laureys S. Resting-state Network-specific

- Breakdown of Functional Connectivity during Ketamine Alteration of Consciousness in Volunteers. *Anesthesiology*. 2016; 125(5), 873–888. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001275>
71. Boly M, Moran R, Murphy M, Boveroux P, Bruno MA, Noirhomme Q, Ledoux D, Bonhomme V, Brichant JF, Tononi G, Laureys S, Friston K. Connectivity changes underlying spectral EEG changes during propofol-induced loss of consciousness. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2012; 32(20), 7082–7090. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3769-11.2012>
  72. van Lommel P, van Wees R, Meyers V, Elfferich I. Near-death experience in survivors of cardiac arrest: a prospective study in the Netherlands. *Lancet*. 2001; 358(9298), 2039–2045. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)07100-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07100-8)
  73. Grigg MM, Kelly MA, Celesia GG, Ghobrial MW, Ross ER. Electroencephalographic activity after brain death. *Archives of neurology*. 1987; 44(9), 948–954. <https://doi.org/10.1001/archneur.1987.00520210048018>
  74. Xu G, Mihaylova T, Li D, Tian F, Farrehi PM, Parent JM, Mashour GA, Wang MM, Borjigin J. Surge of neurophysiological coupling and connectivity of gamma oscillations in the dying human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2023; 120(19), e2216268120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2216268120>
  75. Tart CT. *Altered States of Consciousness*. University of California, Davis, Library of Congress Catalog Card Number. 69-16040; SBN 471 845604; 1969.
  76. Tart CT. *Consciousness, Altered States, and Worlds of Experience*. *The Journal of Transpersonal Psychology*, Vol. 18, No.2; 1986.
  77. Tart CT. *Body, Mind, Spirit—Exploring the Parapsychology of Spirituality*. Hampton Roads Publishing Company, Charlottesville, VA; 1997.
  78. Vaitl D, Birbaumer N, Gruzelier J, Jamieson GA, Kotchoubey B, Kübler A, Lehmann D, Miltner WH, Ott U, Pütz P, Sammer G, Strauch I, Strehl U, Wackermann J, Weiss T. Psychobiology of altered states of consciousness. *Psychological bulletin*. 2005; 131(1), 98–127. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.1.98>
  79. Cofré R, Herzog R, Mediano PAM, Piccinini J, Rosas FE, Sanz Perl Y, Tagliazucchi E. Whole-Brain Models to Explore Altered States of Consciousness from the Bottom Up. *Brain sciences*. 2020; 10(9), 626. <https://doi.org/10.3390/brainsci10090626>
  80. Revonsuo A, Kallio S, Sikka P. What is an altered state of consciousness?, *Philosophical Psychology*. 2009; 22:2, 187-204. <https://doi.org/10.1080/09515080902802850>
  81. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. Schizophrenia. [Updated 2023 Mar 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
  82. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 01/2023) Geneva: WHO; 2019 [cited 2019 Aug 20]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/405565289> [Acesso em 21/06/2023].
  83. Touskova TP, Bob P, Pec O, Lysaker P. Dissociative symptoms in schizophrenia spectrum disorders: Historical links and future research perspectives. *Schizophr Res*. 2022;248:206-207. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.09.006>
  84. Bob P, Mashour GA. Schizophrenia, dissociation, and consciousness. *Consciousness and cognition*, 2011; 20(4), 1042–1049. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.04.013>
  85. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med*. 1992; 327:604–612. <https://doi.org/10.1056/NEJM199208273270905>
  86. Mubarik A, Tohid H. Frontal lobe alterations in schizophrenia: a review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2016; 38:198–206. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2015-0088>

87. Akbari H, Ghofrani S, Zakalvand P, Sadiq MT. Schizophrenia recognition based on the phase space dynamic of EEG signals and graphical features. *Biomed Signal Process Control*. 2021; 69:102917. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102917>
88. Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and metaanalysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 45:233–245. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.005>
89. Begić D, Hotujac L, Jokić-Begić N. Quantitative EEG in schizophrenic patients before and during pharmacotherapy. *Neuropsychobiology*. 2000; 41:166–170. <https://doi.org/10.1159/000026650>
90. Jin SH, Ham BJ, Kim SY. Functional clustering in EEG photic and auditory driving in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*. 2005; 56(3), 249–259. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.12.009>
91. Rubinov M, Bullmore E. Schizophrenia and abnormal brain network hubs. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013; 15:339–349. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.3/mrubinov>
92. Van Den Heuvel MP, Fornito A Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 2014; 24:32–48. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9248-7>
93. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
94. Gray JP, Müller VI, Eickhoff SB, Fox PT. Multimodal Abnormalities of Brain Structure and Function in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Neuroimaging Studies. *The American journal of psychiatry*. 2020; 177(5), 422–434. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19050560>
95. Lemke H, Romankiewicz L, Förster K, Meinert S, Waltemate L, Fingas SM, Grotegerd D, Redlich R, Dohm K, Leehr EJ, Thiel K, Enneking V, Brosch K, Meller T, Ringwald K, Schmitt S, Stein F, Steinsträter O, Bauer J, Heindel W, ... Dannlowski U. Association of disease course and brain structural alterations in major depressive disorder. *Depression and anxiety*. 2022; 39(5), 441–451. <https://doi.org/10.1002/da.23260>
96. Bastiaanssen TFS, Cusotto S, Claesson MJ, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Gutted! Unraveling the Role of the Microbiome in Major Depressive Disorder. *Harvard review of psychiatry*. 2020; 28(1), 26–39. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000243>
97. Kabbara A, Robert G, Khalil M, Verin M, Benquet P, Hassan M. An electroencephalography connectome predictive model of major depressive disorder severity. *Sci Rep*. 2022; 12(1):6816. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10949-8>
98. Yun JY, Kim YK. Graph theory approach for the structural-functional brain connectome of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 111:110401. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110401>
99. Hasanzadeh F, Mohebbi M, Rostami R. Graph theory analysis of directed functional brain networks in major depressive disorder based on EEG signal. *J Neural Eng*. 2020; 17(2):026010. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab7613>
100. Molina-Serrano A, Linotte S, Amat M, Souery D, Barreto M. Dissociation in major depressive disorder: a pilot study. *J Trauma Dissociation*. 2008;9(3):411–421. <https://doi.org/10.1080/15299730802139311>
101. Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain research bulletin*. 2016; 126(Pt 1), 74–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.04.016>
102. Manske RHF. A synthesis of the methyltryptamines and some derivatives. *Canadian Journal of Research*. 1931; 5(5), 592–600. <https://doi.org/10.1139/cjr31-097>
103. Szara S. Dimethyltryptamin: its metabolism in man; the relation to its psychotic effect to the serotonin metabolism. *Experientia*. 1956; 12(11), 441–442. <https://doi.org/10.1007/BF02157378>
104. Barbic D, Fernandes J, Eberdt C, Chakraborty A. N, N-Dimethyltryptamine: A brief case series of DMT-induced psychosis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.090>

105. Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE, Andrade EN, Andrade EO, Mash DC. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *Journal of ethnopharmacology*. 1999; 65(3), 243–256. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00168-8](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00168-8)
106. Murray RM, Oon MC, Rodnight R, Birley JL, Smith A. Increased excretion of dimethyltryptamine and certain features of psychosis: a possible association. *Archives of general psychiatry*. 1979; 36(6), 644–649. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780060034003>
107. Spatz N, Spatz H, Mesones Arroyo HL, Rosan T, Brengio F. Eliminación de N,N-dimetiltriptamina por la orina [Elimination of N,N-dimethyltryptamine by urine]. *Acta psiquiatrica y psicologica de America Latina*. 1993; 39(3), 212–216.
108. Barker SA, McIlhenny EH, Strassman R. A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. *Drug testing and analysis*, 2012; 4(7-8), 617–635. <https://doi.org/10.1002/dta.422>
109. Vinhos Bastos, MA, Haidamus Oliveira Bastos PR, Santos ML, Iandoli D, Portella RB, Lucchetti G. Comparing the detection of endogenous psychedelics in individuals with and without alleged mediumistic experiences. *EXPLORE*. 2018; 14(6), 448-452 <https://doi.org/10.1016/j.explore.2018.04.013>
110. Christian ST, Harrison R, Quayle E, Pagel J, Monti J. The in vitro identification of dimethyltryptamine (DMT) in mammalian brain and its characterization as a possible endogenous neuroregulatory agent. *Biochemical medicine*. 1977; 18(2), 164–183. [https://doi.org/10.1016/0006-2944\(77\)90088-6](https://doi.org/10.1016/0006-2944(77)90088-6)
111. Barker SA, Monti JA, Christian ST. N,N-Dimethyltryptamine: An Endogenous Hallucinogen. *International Review of Neurobiology*. 1981; 22, 83–110. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(08\)60291-3](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)60291-3)
112. Wallach JV. Endogenous hallucinogens as ligands of the trace amine receptors: a possible role in sensory perception. *Medical hypotheses*. 2009; 72(1), 91–94. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.07.052>
113. Castelhana J, Lima G, Teixeira M, Soares C, Pais M, Castelo-Branco M. The Effects of Tryptamine Psychedelics in the Brain: A meta-Analysis of Functional and Review of Molecular Imaging Studies. *Frontiers in pharmacology*. 2021; 12, 739053. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.739053>
114. Fontanilla D, Johannessen M, Hajipour AR, Cozzi NV, Jackson MB, Ruoho AE. The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science*. 2009; 323(5916), 934–937. <https://doi.org/10.1126/science.1166127>
115. Nichols DE. N, N-dimethyltryptamine and the pineal gland: Separating fact from myth. *Journal of Psychopharmacology*. 2017; 32(1), 30–36. <https://doi.org/10.1177/0269881117736919>
116. McKenna DJ, Towers GH, Abbott F. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *Journal of ethnopharmacology*. 1984; 10(2), 195–223. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(84\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(84)90003-5)
117. Tófoli LF, de Araujo DB. Treating Addiction: Perspectives from EEG and Imaging Studies on Psychedelics. *International review of neurobiology*. 2016; 129, 157–185. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2016.06.005>
118. Alamia A, Timmermann C, Nutt DJ, VanRullen R, Carhart-Harris RL. DMT alters cortical travelling waves. *Elife*. 2020;e59784. <https://doi.org/10.7554/eLife.59784>. Erratum in: *Elife*. 2020; 09;9.
119. Bousso JC, Palhano-Fontes F, Rodríguez-Fornells A, Ribeiro S, Sanches R, Crippa JA, Hallak JE, de Araujo DB, Riba J. Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(4):483-92. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.01.008>
120. Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M, Pascual JC, Álvarez E, de la Fuente Revenga M, Friedlander P, Feilding A, Riba J. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain research bulletin*. 2016; 126 (Pt 1), 89–101. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.03.002>

121. Rodrigues AV, Almeida FJ, Vieira-Coelho MA. Dimethyltryptamine: Endogenous Role and Therapeutic Potential. *Journal of psychoactive drugs*. 2019; 51(4), 299–310. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1602291>
122. Palhano-Fontes F, Soares BL, Galvão-Coelho NL, Arcoverde E, Araujo DB. Ayahuasca for the Treatment of Depression. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2022; 56, 113–124. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2021\\_277](https://doi.org/10.1007/7854_2021_277)
123. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handbook of experimental pharmacology*. 2008; (182), 313–333. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_15)
124. Le Daré B, Pelletier R, Morel I, Gicquel T. Histoire de la kétamine : une molécule ancienne qui a toujours la cote [History of Ketamine: An ancient molecule that is still popular today]. *Annales pharmaceutiques francaises*. 2022; 80(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.04.005>
125. Kalmoe MC, Janski AM, Zorumski CF, Nagele P, Palanca BJ, Conway CR. Ketamine and nitrous oxide: The evolution of NMDA receptor antagonists as antidepressant agents. *Journal of the neurological sciences*. 2020; 412, 116778. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116778>
126. Orhurhu VJ, Vashisht R, Claus LE, et al. Ketamine Toxicity. [Updated 2023 Jan 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541087/>
127. Domino EF. Taming the ketamine tiger. 1965. *Anesthesiology*. 2010; 113(3), 678–684. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2>
128. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic Effects Of Ci-581, A New Dissociative Anesthetic, In Man. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1965; 6, 279–291. <https://doi.org/10.1002/cpt196563279>
129. Li D, Mashour GA. Cortical dynamics during psychedelic and anesthetized states induced by ketamine. *NeuroImage*. 2019; 196, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.03.076>
130. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet*. 2017; 390(10091), 267–275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31467-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31467-8)
131. Sarasso S, Boly M, Napolitani M, Gosseries O, Charland-Verville V, Casarotto S, Rosanova M, Casali AG, Brichant JF, Boveroux P, Rex S, Tononi G, Laureys S, Massimini M. Consciousness and Complexity during Unresponsiveness Induced by Propofol, Xenon, and Ketamine. *Current biology: CB*. 2015; 25(23), 3099–3105. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.014>
132. Dakwar E, Anerella C, Hart CL, Levin FR, Mathew SJ, Nunes EV. Therapeutic infusions of ketamine: do the psychoactive effects matter?. *Drug and alcohol dependence*. 2014; 136, 153–157. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.12.019>
133. Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrough JW, Mathew SJ, Iosifescu DV, Fava M. Efficacy of Esketamine Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2020; 81(4), 19r12889. <https://doi.org/10.4088/JCP.19r12889>
134. Zhornitsky S, Tourjman V, Pelletier J, Assaf R, Li CR, Potvin S. Acute effects of ketamine and esketamine on cognition in healthy subjects: A meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2022; 118, 110575. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110575>
135. Farnes N, Juel BE, Nilsen AS, Romundstad LG, Storm JF. Increased signal diversity/complexity of spontaneous EEG, but not evoked EEG responses, in ketamine-induced psychedelic state in humans. *PloS one*. 2020; 15(11), e0242056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242056>
136. Goleman D. The Buddha on meditation and states of consciousness. Part II: A typology of meditation techniques. *J. Transpers. Psychol*. 1972; 4, 151–210. (pp. 151 – 155)
137. Bhajananda S. Types of meditation – I. Prabuddha Bharata, Calcutta, Ed. Vedanta Athenas, Grécia, v. 86, n. 5, p. 1 – 21; pp 19 – 21. 1981.

138. Newberg AB, Iversen J. The neural basis of the complex mental task of meditation: neurotransmitter and neurochemical considerations. *Medical hypotheses*. 2003; 61(2), 282–291. [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(03\)00175-0](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(03)00175-0)
139. Fox KC, Dixon ML, Nijeboer S, Girn M, Floman JL, Lifshitz M, Ellamil M, Sedlmeier P, Christoff K. Functional neuroanatomy of meditation: A review and meta-analysis of 78 functional neuroimaging investigations. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2016; 65, 208–228. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.021>
140. Davidson RJ, Kabat-Zinn J, Schumacher J, Rosenkranz M, Muller D, Santorelli SF, Urbanowski F, Harrington A, Bonus K, Sheridan JF. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosomatic medicine*. 2003; 65(4), 564–570. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000077505.67574.e3>
141. Lazar SW, Kerr, CE, Wasserman RH, Gray JR, Greve DN, Treadway MT, McGarvey M, Quinn BT, Dusek JA, Benson H, Rauch SL, Moore CI, Fischl B. Meditation experience is associated with increased cortical thickness. *Neuroreport*. 2005; 16(17), 1893–1897. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000186598.66243.19>
142. Khalsa DS, Amen D, Hanks C, Money N, Newberg A. Cerebral blood flow changes during chanting meditation. *Nuclear medicine communications*. 2009; 30(12), 956–961. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832fa26c>
143. Vestergaard-Poulsen P, van Beek M, Skewes J, Bjarkam CR, Stubberup M, Bertelsen J, Roepstorff A. Long-term meditation is associated with increased gray matter density in the brain stem. *Neuroreport*. 2009; 20(2), 170–174. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328320012a>
144. Baijal S, Srinivasan N. Theta activity and meditative states: spectral changes during concentrative meditation. *Cognitive processing*. 2010; 11(1), 31–38. <https://doi.org/10.1007/s10339-009-0272-0>
145. Newberg AB, Wintering N, Waldman MR, Amen D, Khalsa DS, Alavi A. Cerebral blood flow differences between long-term meditators and non-meditators. *Consciousness and cognition*. 2010; 19(4), 899–905. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.05.003>
146. Wang DJ, Rao H, Korczykowski M, Wintering N, Pluta J, Khalsa DS, Newberg AB. Cerebral blood flow changes associated with different meditation practices and perceived depth of meditation. *Psychiatry research*. 2011; 191(1), 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.09.011>
147. Luders E, Kurth F. The neuroanatomy of long-term meditators. *Current opinion in psychology*. 2019; 28, 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2018.12.013>
148. Babu MGR, Kadavigere R, Koteswara P, Sathian B, Rai KS. Rajyoga meditation induces grey matter volume changes in regions that process reward and happiness. *Scientific reports*. 2020; 10(1), 16177. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73221-x>
149. Dobrakowski P, Blaszkiewicz M, Skalski S. Changes in the Electrical Activity of the Brain in the Alpha and Theta Bands during Prayer and Meditation. *International journal of environmental research and public health*. 2020; 17(24), 9567. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249567>
150. 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 reports*. 2020; 9, 290–301. <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2020.10.006>
151. Martínez Vivot R, Pallavicini C, Zamberlan F, Vigo D, Tagliazucchi E. Meditation Increases the Entropy of Brain Oscillatory Activity. *Neuroscience*. 2020; 431, 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.01.033>
152. Śliwowski M, Jastrzębska P, Holas P, Żygierewicz J, Suffczyński P. Brain activity during meditation in first-time meditators. *The International journal of neuroscience*. 2023; 133(3), 238–247. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1909010>
153. Toutain TG, Baptista AF, Japyassú HF, Rosário RS, Porto JA, Campbell FQ, Miranda JGV. Does meditation lead to a stable mind? Synchronous stability and time-varying graphs in meditators. *Journal of Complex Networks*. 2020; 8(6), 1, cnaa049, <https://doi.org/10.1093/comnet/cnaa049>

154. van Lutterveld R, van Dellen E, Pal P, Yang H, Stam CJ, Brewer J. Meditation is associated with increased brain network integration. *NeuroImage*. 2017; 158, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.071>
155. Zhang Y, Ye F, Zhang T, Lv S, Zhou L, Du D, Lin H, Guo F, Luo C, Zhu S. Author Correction: Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors. *Nature*. 2021; 598(7882), E3. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04038-5>
156. Kennedy RB Jr. Self-induced depersonalization syndrome. *The American journal of psychiatry*. 1976; 133(11), 1326–1328. <https://doi.org/10.1176/ajp.133.11.1326>
157. Castillo RJ. Depersonalization and meditation. *Psychiatry*. 1990; 53(2), 158–168. <https://doi.org/10.1080/00332747.1990.11024497>
158. Deane G, Miller M, Wilkinson S. Losing Ourselves: Active Inference, Depersonalization, and Meditation. *Frontiers in Psychology*. 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.539726>
159. Van Gordon W, Shonin E, Dunn TJ, Sheffield D, Garcia-Campayo J, Griffiths MD. Meditation-Induced Near-Death Experiences: a 3-Year Longitudinal Study. *Mindfulness*. 2018; 9(6), 1794–1806. <https://doi.org/10.1007/s12671-018-0922-3>
160. Farias M, Maraldi E, Wallenkampf KC, Lucchetti G. Adverse events in meditation practices and meditation-based therapies: a systematic review. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2020; 142(5), 374–393. <https://doi.org/10.1111/acps.13225>
161. Araújo RV, Fernandes AFC, Campelo RCV, Silva RA, Nery IS. Effect of Raja Yoga Meditation on the Distress and Anxiety Levels of Women with Breast Cancer. *Religions*. 2021; 12(8), 590. <https://doi.org/10.3390/rel12080590>
162. Saeed SA, Cunningham K, Bloch RM. Depression and Anxiety Disorders: Benefits of Exercise, Yoga, and Meditation. *American family physician*. 2019; 99(10), 620–627.
163. González-Valero G, Zurita-Ortega F, Ubago-Jiménez JL, Puertas-Molero P. Use of Meditation and Cognitive Behavioral Therapies for the Treatment of Stress, Depression and Anxiety in Students. A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*. 2019; 16(22), 4394. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224394>
164. Wachholtz AB, Malone CD, Pargament KI. Effect of Different Meditation Types on Migraine Headache Medication Use. *Behavioral medicine*. 2017; 43(1), 1–8. <https://doi.org/10.1080/08964289.2015.1024601>
165. Tseng AA. Scientific Evidence of Health Benefits by Practicing Mantra Meditation: Narrative Review. *International journal of yoga*. 2022; 15(2), 89–95. [https://doi.org/10.4103/ijoy.ijoy\\_53\\_22](https://doi.org/10.4103/ijoy.ijoy_53_22)
166. Pokorski M, Suchorzynska A. Psychobehavioral Effects of Meditation. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018; 1023, 85–91. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2017\\_52](https://doi.org/10.1007/5584_2017_52)
167. Ball EF, Nur SMSE, Franklin G, Rogozińska E. Does mindfulness meditation improve chronic pain? A systematic review. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2017; 29(6), 359–366. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000417>
168. Ponte Márquez PH, Feliu-Soler A, Solé-Villa MJ, Matas-Pericas L, Filella-Agullo D, Ruiz-Herrerias M, Soler-Ribaudi J, Roca-Cusachs Coll A, Arroyo-Díaz JA. Benefits of mindfulness meditation in reducing blood pressure and stress in patients with arterial hypertension. *Journal of human hypertension*. 2019; 33(3), 237–247. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0130-6>
169. Seligman R, Kirmayer LJ. Dissociative Experience and Cultural Neuroscience: Narrative, Metaphor and Mechanism. *Culture, Medicine and Psychiatry*. 2008; 32(1), 31–64. <https://doi.org/10.1007/s11013-007-9077-8>
170. Hughes DJ, Melville NT. Changes In Brainwave Activity During Trance channeling: A pilot study. *Journal of Transpersonal Psychology*. 1990; 22(2), 175–189.
171. Maraldi EO, Zangari W. "Em transe": um estudo quali-quantitativo sobre o papel das experiências dissociativas e somatoformes nas crenças e rituais religiosos. *Bol. - Acad. Paul. Psicol.* 2015; 35(89), 382-408. [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-711X2015000200009&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-711X2015000200009&lng=pt&nrm=iso).

172. Neto EFS. Reflexões acerca do transe religioso e sua relação com as religiões afro-brasileiras. *Numen: revista de estudos e pesquisa da religião*. 2019; 22 (1), 261-281. <https://doi.org/10.34019/2236-6296.2019.v22.29620>
173. Maraldi EO, Machado FR, Zangari W. Importance of a psychosocial approach for a comprehensive understanding of mediumship. *Journal of Scientific Exploration*. 2010; 24(2), 181 – 196.
174. Kelly EW, Arcangel D. An investigation of mediums who claim to give information about deceased persons. *The Journal of nervous and mental disease*. 2011; 199(1), 11–17. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31820439da>
175. Almeida AM, Lotufo Neto F. A mediunidade vista por alguns pioneiros da área mental. *Mediumship Seen by Some Pioneers of Mental Health*. *Rev. Psiq. Clin.* 2004; 31 (3); 132-141. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832004000300003>
176. Luhrmann TM, Nusbaum H, Thisted R. The absorption hypothesis: learning to hear God in evangelical Christianity. *Ann Anthropol.* 2010; 112:66-78. <https://doi.org/10.1111/j.1548-1433.2009.01197.x>
177. Bastos Jr MAV, Bastos PRHO, Gonçalves LM, Osório IHS, Lucchetti G. Mediumship: review of quantitative studies published in the 21st century. *Arch Clin Psychiatry.* 2015;42(5):129-38. <https://doi.org/10.1590/0101-608300000000063>
178. Spindola-Rodrigues KC, Reis RC, de Carvalho CM, de Siqueira SDNLL, Rocha Neto AV, Almeida KJ. Cognitive Health and Differential Cortical Functioning in Dissociative Trance: An Explorative Study About Mediumship. *Front. Psychol.* 2022; 13:874720. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.874720>
179. Ludwig AM. The trance. *Comprehensive psychiatry.* 1967; 8(1), 7–15. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(67\)80009-9](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(67)80009-9)
180. Kardec A. O livro dos médiuns, ou, guia dos médiuns e dos evocadores: Espiritismo experimental / por Allan Kardec; [tradução de Guillon Ribeiro a partir da 49a edição francesa]. – 81. ed. – 9. imp. (Edição Histórica) – Brasília: FEB, 446 p. 2020; pp. 171 – 189. Acesso em 05/07/2023: <https://www.febnet.org.br/wp-content/uploads/2012/07/WEB-Livro-dos-Mediuns-Guillon-1.pdf>
181. Flor-Henry P, Shapiro Y, Sombrun C. Brain changes during a shamanic trance: Altered modes of consciousness, hemispheric laterality, and systemic psychobiology. *Cogent Psychology.* 2017; 4(1). <https://doi.org/10.1080/23311908.2017.1313522>
182. Rogerson RG, Barnstaple RE, DeSouza JF. Neural Correlates of a Trance Process and Alternative States of Consciousness in a Traditional Healer. *Brain sciences.* 2021; 11(4), 497. <https://doi.org/10.3390/brainsci11040497>
183. Bastos Jr MAV, Bastos PRHO, Osório IHS, Muass KARC, Iandoli Jr D, Lucchetti G. Frontal electroencephalographic (EEG) activity and mediumship: a comparative study between spiritist mediums and controls. *Archives of Clinical Psychiatry.* 2016; 43(2), 20–26. <https://doi.org/10.1590/0101-608300000000076>
184. Rosário RS, Cardoso PT, Muñoz MA, Montoya P, Miranda JGV. Motif-synchronization: A new method for analysis of dynamic brain networks with EEG. *Phys. A. Stat. Mech. Appl.* 2015; 439, 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2015.07.018>
185. Silva JP. Caracterização funcional do transe mediúnico: eletroencefalografia e redes funcionais cerebrais. Salvador. Tese [Doutorado em Difusão do Conhecimento] - Programa de Doutorado Multi-Institucional em Difusão do Conhecimento, 2022.
186. Wahbeh H, Cannard C, Okonsky J, Delorme A. A physiological examination of perceived incorporation during trance. *F1000Research.* 2019; 8, 67. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17157.2>
187. Bastos MAV, Oliveira Bastos PRH, Foscaches Filho GB, et al. Corpus callosum size, hypnotic susceptibility and empathy in women with alleged mediumship: a controlled study. *EXPLORE.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2021.01.001>
188. Gajwani AK, Sukerkar NV. Characteristics of automatic writing during a state of trance. *Forensic science.* 1974; 3(2), 129–134. [https://doi.org/10.1016/0300-9432\(74\)90021-1](https://doi.org/10.1016/0300-9432(74)90021-1)

189. Gomide M, Wainstock BC, Silva J, Mendes CG, Moreira-Almeida A. Controlled semi-naturalistic protocol to investigate anomalous information reception in mediumship: Description and preliminary findings. *Explore*. 2022; 18(5), 539–544. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2021.08.011>
190. Saad M, Medeiros R. Signatures in mediumnic automatic writing - a pilot exploration of the resemblance with the deceased's handwriting. *Qeios*. 2022. <https://doi.org/10.32388/ONVGAY>
191. Mitra P, Jain A. Dissociative Identity Disorder. [Updated 2023 May 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568768/>
192. Van der Hart O, Horst R. The dissociation theory of Pierre Janet. *Journal of Traumatic Stress*. 1989; 2(4), 397–412. <https://doi.org/10.1002/jts.2490020405>
193. Scalabrini A, Mucci C, Esposito R, Damiani S, Northoff G. Dissociation as a disorder of integration - On the footsteps of Pierre Janet. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2020; 101, 109928. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109928>
194. Latorre JI, Vellisca MY. Post-traumatic stress disorder, suggestibility, and dissociation related to alleged alien abductions. *Explore*. 2022; 18(5), 519–522. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2021.10.003>
195. Özdemir O, Cilingir V, Özdemir PG, Milanlioglu A, Hamamci M, Yilmaz E. Dissociative experiences in patients with epilepsy. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2016; 74(3), 189–194. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160045>
196. Hara K, Adachi N, Akanuma N, Ito M, Okazaki M, Matsubara R, Adachi T, Ishii R, Kanemoto K, Matsuura M, Hara E, Kato M, Onuma T. Dissociative experiences in epilepsy: effects of epilepsy-related factors on pathological dissociation. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2015; 44, 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.018>
197. Cassady M, Baslet G. Dissociation in patients with epilepsy and functional seizures: A narrative review of the literature. *Seizure*. 2023; 110, 220–230. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.06.020>
198. Ross CA. Dissociative Schizophrenia. *Psychosis, Trauma and Dissociation*. 2018; 321–333. <https://doi.org/10.1002/9781118585948.ch20>
199. Berdenishvili E, Tcheishvili G, Sinitsa M. Dissociative symptoms are associated with neurocognitive dysfunction in patients with MDD, *European Psychiatry*. 2017;41,S353. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.334>
200. Persinger MA. Enhanced incidence of "the sensed presence" in people who have learned to meditate: support for the right hemispheric intrusion hypothesis. *Perceptual and motor skills*. 1992; 75(3 Pt 2), 1308–1310. <https://doi.org/10.2466/pms.1992.75.3f.1308>
201. Moreira-Almeida A, Cardeña E. Diagnóstico Diferencial Entre Experiências Espirituais E Psíquicas Não Patológicas E Transtornos Mentais: Uma Contribuição De Estudos Latino-americanos Para O Cid-11. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2011; 1(33), s21-s28. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462011000500004>
202. Suprakash C, Kumar S, Kumar S, Kiran C. Dissociative trance disorder: a clinical enigma. *Unique J Dent Sci*. 2013;1:12-22.
203. Bernstein EM, Putnam FW. Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1986; 174(12), 727–735. <https://doi.org/10.1097/00005053-198612000-00004>
204. Santo HE, Abreu, JLP. Portuguese validation of the Dissociative Experiences Scale (DES). *Journal of trauma & dissociation: the official journal of the International Society for the Study of Dissociation (ISSD)*. 2009; 10(1), 69–82. <https://doi.org/10.1080/15299730802485177>
205. Paranjape RB, Mahovsky J, Benedicenti L, Koles Z. The electroencephalogram as a biometric. *Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering Conference Proceedings*. 2001. <https://doi.org/doi:10.1109/ccece.2001.933649>

206. Riera A, Soria-Frisch A, Caparrini M, Grau C, Ruffini G. Unobtrusive Biometric System Based on Electroencephalogram Analysis. *EURASIP J. Adv. Signal Process.* 2008; 143728. <https://doi.org/10.1155/2008/143728>
207. Rocca DL, Campisi P, Vegso B, Cserti P, Kozmann G, Babiloni F, Fallani FDV. Human Brain Distinctiveness Based on EEG Spectral Coherence Connectivity. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 2014; 61(9), 2406–2412. <https://doi.org/10.1109/tbme.2014.2317881>
208. Fraschini M, Hillebrand A, Demuru M, Didaci L, Marcialis GL. "An EEG-Based Biometric System Using Eigenvector Centrality in Resting State Brain Networks," in *IEEE Signal Processing Letters.* 2015; 22 (6) 666-670. <https://doi.org/10.1109/LSP.2014.2367091>
209. Wu S, Ramdas A, Wehbe L. Brainprints: identifying individuals from magnetoencephalograms. *Commun Biol.* 2022; 22;5(1):852. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03727-9>
210. Ma L, Minett JW, Blu T, Wang WS. Resting State EEG-based biometrics for individual identification using convolutional neural networks. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference.* 2015; 2848–2851. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318985>
211. Min B-K, Suk HI, Ahn MH, Lee MH, Lee SW. Individual Identification Using Cognitive Electroencephalographic Neurodynamics. *IEEE Transactions on Information Forensics and Security.* 2017;12(9), 2159-2167. <https://doi.org/10.1109/TIFS.2017.2699944>
212. Kong W, Fan Q, Wang L, Jiang B, Peng Y, Zhang Y. Task-Free Brainprint Recognition Based on Degree of Brain Networks. In: Liu, D., Xie, S., Li, Y., Zhao, D., El-Alfy, ES. (eds) *Neural Information Processing. ICONIP 2017. Lecture Notes in Computer Science.* 2017;10635. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-70096-0\\_72](https://doi.org/10.1007/978-3-319-70096-0_72)
213. Fraschini M, Pani SM, Didaci L, Luca Marcialis G. Robustness of functional connectivity metrics for EEG-based personal identification over task-induced intra-class and inter-class variations. *Pattern Recognition Letters.* 2019; 125, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2019.03.025>
214. Sporns O. *Networks of the Brain.* The MIT Press, Institute of Technology, Massachusetts, USA. 2011.
215. Albert R, Barabasi A-L. Statistical mechanics of complex networks. *Rev Mod Phys.* 2002;74:47-97. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.74.47>
216. Sporns O, Honey CJ, Kötter R. Identification and Classification of Hubs in Brain Networks. *PLoS ONE.* 2007; 2(10): e1049. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001049>
217. Tang, J.K., Musolesi, M., Mascolo, C., & Latora, V. (2009). Temporal distance metrics for social network analysis. *Workshop on Online Social Networks.* 10.1145/1592665.1592674
218. Daly EM, Haahr M. Social Network Analysis for Information Flow in Disconnected Delay-Tolerant MANETs. in *IEEE Transactions on Mobile Computing.* 2009; 8(5), 606-621. <https://doi.org/10.1109/TMC.2008.161>
219. Telesford Q, Burdette J, Laurienti P. An exploration of graph metric reproducibility in complex brain networks. *Frontiers in Neuroscience.* 2013; 7. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00067>
220. Sporns O. Graph theory methods: applications in brain networks. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2018; 20, 111 - 121. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.2/osporns>
221. Panda R, Bharath R, Upadhyay N, Mangalore S, Chennu S, Rao S. Temporal Dynamics of the Default Mode Network Characterize Meditation-Induced Alterations in Consciousness. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2016; 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00372>
222. Toutain TGL de O, Alba G, Miranda JGV, do Rosário RS, Muñoz M, de Sena EP. Brain Asymmetry in Pain Affective Modulation. *Pain Med.* 2022; 23:686–696. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab232>
223. McKenna DJ, Towers GH, Abbott F. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *Journal of ethnopharmacology.* 1984; 10(2), 195–223. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(84\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(84)90003-5)
224. Minati L, Varotto G, D'Incerti L, Panzica F, Chan D. From brain topography to brain topology: relevance of graph theory to functional neuroscience. *NeuroReport.* 2013; 24, 536–543. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283621234>

225. Sone D, Watanabe M, Maikusa N, Sato N, Kimura Y, Enokizono M, Okazaki M, Matsuda H. Reduced resilience of brain gray matter networks in idiopathic generalized epilepsy: A graph-theoretical analysis. *PLoS ONE*. 2019; 14(2): e0212494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212494>
226. Tao Y, Ficek B, Rapp B, Tsapkini K. Different patterns of functional network reorganization across the variants of primary progressive aphasia: a graph-theoretic analysis. *Neurobiology of Aging*. 2020; 96, 184-196. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.09.007>
227. de O Toutain TGL, Miranda JGV, do Rosário RS, de Sena EP. Brain instability in dynamic functional connectivity in schizophrenia. *Journal of neural transmission*. 2023; 130(2), 171–180. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02579-1>
228. Yang S, Hua P, Shang X, Cui Z, Zhong S, Gong G, Humphreys G. A significant risk factor for poststroke depression: the depression-related subnetwork. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2015; 40(4), 259-68. <https://doi.org/10.1503/JPN.140086>
229. Lu Y, Shen Z, Cheng Y, Yang H, He B, Xie Y, Wen L, Zhang Z, Sun X, Zhao W, Xu X, Han D. Alternations of White Matter Structural Networks in First Episode Untreated Major Depressive Disorder with Short Duration. *Frontiers in Psychiatry*. 2017; 8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00205>
230. Barabási AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature reviews. Genetics*. 2004; 5(2), 101–113. <https://doi.org/10.1038/nrg1272>
231. Shim M, Im CH, Kim YW, Lee SH. Altered cortical functional network in major depressive disorder: A resting-state electroencephalogram study. *NeuroImage. Clinical*. 2018; 19, 1000–1007. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.06.012>
232. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews. Neuroscience*. 2009; 10(3), 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
233. Yang D, Pan L, Zhou T. Lower bound of assortativity coefficient in scale-free networks.. *Chaos*. 2016; 27(3), 033113. <https://doi.org/10.1063/1.4976030>
234. Olejarczyk, Elzbieta; Jernajczyk, Wojciech, 2017 (a), "EEG in schizophrenia", <https://doi.org/10.18150/repod.0107441>, RepOD, V1
235. Mumtaz Wajid (2016) MDD Patients and Healthy Controls EEG Data (New). figshare. Dataset. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.4244171.v2>
236. Pallavicini C, Cavanna F, Zambelan F, et al (2020) Neural and subjective effects of inhaled DMT in natural settings (1.0) [Data set]. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3992359>
237. Farnes, Nadine et al. (2020), Increased signal diversity/complexity of spontaneous EEG, but not evoked EEG responses, in ketamine-induced psychedelic state in humans, Dryad, Dataset, <https://doi.org/10.5061/dryad.j9kd51c9q>
238. Arnaud Delorme and Claire Braboszcz (2021). Meditation vs thinking task. OpenNeuro. [Dataset] doi: doi:10.18112/openneuro.ds003969.v1.0.0
239. Casteigts A, Flocchini P, Quattrociocchi W, Santoro N. Time-varying graphs and dynamic networks. *International Journal of Parallel, Emergent and Distributed Systems*. 2012;27(5), 387–408. <http://doi.org/10.1080/17445760.2012.668546>
240. Lehnertz K, Geier C, Rings T, Stahn K. Capturing time-varying brain dynamics. *EPJ Nonlinear Biomed. Phys*. 2017; 5, 2. <https://doi.org/10.1051/epjnbp/2017001>
241. Watts D, Strogatz S. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*. 1998; 393:440–442. <https://doi.org/10.1038/30918>
242. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10:186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
243. Krackhardt, D, Stern, RN. Informal networks and organizational crises: An experimental simulation. *Soc Psychol Q*. 1998; 123-40. <https://doi.org/10.2307/2786835>
244. Andrade RFS, Miranda JGV, Pinho STR, Lobão TP. Measuring distances between complex networks. *Physics Letters A*. 2008; 372(32), 5265–5269. <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2008.06.04>

245. Dijkstra EW. A note on two problems in connexion with graphs. *Numer. Math.* 1959; 1, 269–271. <https://doi.org/10.1007/BF01386390>
246. Mijalkov M, Kakaei E, Pereira JB, Westman E, Volpe G. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. BRAPH: A graph theory software for the analysis of brain connectivity. *PLoS One.* 2017; 12(8):e0178798 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0178798>
247. Sheffield JM, Repovs G, Harms MP, Carter CS, Gold JM, MacDonald AW, Ragland JD, Silverstein SM, Godwin D, Barch DM. Evidence for Accelerated Decline of Functional Brain Network Efficiency in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin.* 2016; 42(3), 753–761. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv148>
248. Cea-Cañas B, Gomez-Pilar J, Núñez P, Rodríguez-Vázquez E, de Uribe N, Díez Á, Pérez-Escudero A, Molina V. Connectivity strength of the EEG functional network in schizophrenia and bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 2020; 98, 109801. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109801>
249. Das TK, Kumar J, Francis S, Liddle PF, Palaniyappan L. Parietal lobe and disorganisation syndrome in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: A bimodal connectivity study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2020; 30; 303: 111139. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2020.111139>
250. Rikandi E, Mäntylä T, Lindgren M, Kiesepä T, Suvisaari J, Rajj TT. Functional network connectivity and topology during naturalistic stimulus is altered in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2022; 241:83-91. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.01.006>
251. Wang L, Metzack PD, Honer WG, Woodward TS. Impaired Efficiency of Functional Networks Underlying Episodic Memory-for-Context in Schizophrenia. *Journal of Neuroscience.* 2010; 30(39), 13171–13179. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3514-10.2010>
252. Catani M. The anatomy of the human frontal lobe. *Handb Clin Neurol.* 2019; 163:95-122. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00006-9>
253. Cobia DJ, Smith MJ, Wang L, Csernansky JG. Longitudinal progression of frontal and temporal lobe changes in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012; 139(1-3):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.002>
254. Lacruz ME, García Seoane JJ, Valentin A, Selway R, Alarcón G. Frontal and temporal functional connections of the living human brain. *Eur J Neurosci.* 2007; 26(5):1357-70. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05730.x>
255. Berron D, van Westen D, Ossenkoppele R, Strandberg O, Hansson O. Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease. *Brain.* 2020;143(4):1233-1248. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa068>. Erratum in: *Brain.* 2021;22;144(9):e84.
256. Chauvière L. Potential causes of cognitive alterations in temporal lobe epilepsy. *Behav Brain Res.* 2020; 27;378:112310. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112310>
257. Ramezani M, Johnsrude I, Rasouljan A, Bosma R, Tong R, Hollenstein T, Harkness K, Abolmaesumi P. Temporal-lobe morphology differs between healthy adolescents and those with early-onset of depression. *Neuroimage Clin.* 2014; 6:145-55. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.08.007>
258. Gallinat J, Mulert C, Bajbouj M, Herrmann WM, Schunter J, Senkowski D, Moukhtieva R, Kronfeldt D, Winterer G. Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia. *Neuroimage.* 2002;17(1):110-27. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1213>
259. Arnold SE. The medial temporal lobe in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997; 9(3):460-70. <https://doi.org/10.1176/jnp.9.3.460>
260. Patel A, Biso GMNR, Fowler JB. Neuroanatomy, Temporal Lobe. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519512/>
261. Allen P, Moore H, Corcoran CM, Gilleen J, Kozuharova P, Reichenberg A, Malaspina D. Emerging Temporal Lobe Dysfunction in People at Clinical High Risk for Psychosis. *Front Psychiatry.* 2019; 13; 10:298. <https://doi:10.3389/fpsy.2019.00298>

262. Yildiz M, Borgwardt SJ, Berger GE. Parietal lobes in schizophrenia: do they matter?. *Schizophrenia research and treatment*. 2011; 581686. <https://doi.org/10.1155/2011/581686>
263. Bellani M, Ferro A, Brambilla P. The potential role of the parietal lobe in schizophrenia. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2010; 19(2), 118-119. <https://doi.org/10.1017/S1121189X00000816>
264. Chieffi S, Ilardi CR, Iavarone A. Parietal Lobe Dysfunction in Schizophrenia: A Review. *Current Psychiatry Reviews*. 2018; 14, 71-83. <https://doi.org/10.2174/1573400514666180703150804>
265. Premkumar P, Kumari V, Corr PJ, Sharma T. Frontal lobe volumes in schizophrenia: effects of stage and duration of illness. *J Psychiatr Res*. 2006; 40(7):627-37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.05.009>
266. Huang J, Zhuo C, Xu Y, Lin X. Auditory verbal hallucination and the auditory network: From molecules to connectivity. *Neuroscience*. 2019; 410:59-67. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.04.051>
267. Vercammen A, Knegtering H, Bruggeman R, Aleman A. Subjective loudness and reality of auditory verbal hallucinations and activation of the inner speech processing network. *Schizophr Bull*. 2011; 37(5):1009-16. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq007>
268. Bitsch F, Berger P, Nagels A, Falkenberg I, Straube B. Characterizing the theory of mind network in schizophrenia reveals a sparser network structure. *Schizophr. Res*. 2021; 228, 581-589. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.11.026>
269. De Vico Fallani F, Maglione A, Babiloni F, Mattia D, Astolfi L, Vecchiato G, De Rinaldis A, Salinari S, Pachou E, Micheloyannis S. Cortical network analysis in patients affected by schizophrenia. *Brain Topogr*. 2010; 23(2):214-20. <http://doi.org/10.1007/s10548-010-0133-2>
270. Higashima M, Takeda T, Kikuchi M, Nagasawa T, Koshino Y. Functional connectivity between hemispheres and schizophrenic symptoms: a longitudinal study of interhemispheric EEG coherence in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Clin. EEG Neurosci*. 2006; 37(1), 10-5. <https://doi.org/10.1177/155005940603700104>
271. Dimitriadis SI. Multiplexity and Graph Signal Processing of EEG Dynamic Functional Connectivity Networks as Connectomic Biomarkers for Schizophrenia Patients: A Whole Brain Breakdown. *bioRxiv*. 2019; 551671. <https://doi.org/10.1101/551671>
272. Gomez-Pilar J, Lubeiro A, Poza J, Hornero R, Ayuso M, Valcárcel C, Haidar K, Blanco JA, Molina V. Functional EEG network analysis in schizophrenia: Evidence of larger segregation and deficit of modulation. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017; 76, 116-123. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.004>
273. Ganella EP, Bartholomeusz CF, Seguin C, Whittle S, Bousman C, Phassouliotis C, Everall I, Pantelis C, Zalesky A. Functional brain networks in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2017; 184, 73-81. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.008>
274. Hummer TA, Yung MG, Goñi J, Conroy SK, Francis MM, Mehdiyoun NF, Breier A. Functional network connectivity in early-stage schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2020; 218, 107-115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.01.023>
275. Stripeikyte G, Potheegadoo J, Progin P, Rognini G, Blondiaux E, Salomon R, Griffa A, Hagmann P, Faivre N, Do KQ, Conus P, Blanke O. Fronto-Temporal Disconnection Within the Presence Hallucination Network in Psychotic Patients With Passivity Experiences, *Schizophrenia Bull*. 2020; 47(6) 1718–1728. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab031>
276. Fryer SL, Ferri JM, Roach BJ, Loewy RL, Stuart BK, Anticevic A, Ford JM, Mathalon DH. Thalamic dysconnectivity in the psychosis risk syndrome and early illness schizophrenia. *Psychological Medicine*. 2021; 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0033291720004882>
277. Besteher B, Gaser C, Spalthoff R, Nenadić I. Associations between urban upbringing and cortical thickness and gyrification. *Journal of psychiatric research*. 2017; 95, 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.08.012>

278. Sugihara, G., Oishi, N., Son, S., Kubota, M., Takahashi, H., & Murai, T. Distinct Patterns of Cerebral Cortical Thinning in Schizophrenia: A Neuroimaging Data-Driven Approach. *Schizophrenia bulletin*. 2017;43(4), 900–906. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw176>
279. Takayanagi Y, Sasabayashi D, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Nakamura M, Noguchi K, Suzuki M. Reduced Cortical Thickness in Schizophrenia and Schizotypal Disorder. *Schizophr Bull*. 2020; 26;46(2):387-394. <https://doi:10.1093/schbul/sbz051>
280. Ohoshi Y, Takahashi S, Yamada S, Ishida T, Tsuda K, Tsuji T, Terada M, Shinosaki K, Ukai S. Microstructural abnormalities in callosal fibers and their relationship with cognitive function in schizophrenia: A tract-specific analysis study. *Brain Behav*. 2019; 9(8):e01357. <https://doi.org/10.1002/brb3.1357>
281. Ding YD, Yang R, Yan CG et al (2021) Disrupted hemispheric connectivity specialization in patients with major depressive disorder: Evidence from the REST-meta-MDD Project. *J Affect Disord* 284:217-228. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.02.030>
282. Shao X, Sun S, Li J, Kong W, Zhu J, Li X, Hu B. Analysis of Functional Brain Network in MDD Based on Improved Empirical Mode Decomposition With Resting State EEG Data. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2021; 29:1546-1556. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2021.3092140>
283. Sun S, Li X, Zhu J, Wang Y, La R, Zhang X, Wei L, Hu B. Graph Theory Analysis of Functional Connectivity in Major Depression Disorder With High-Density Resting State EEG Data. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2019; 27(3):429-439. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2019.2894423>
284. Mumtaz W, Xia L, Ali SSA, Yasin MAM, Hussain M, Malik AS. Electroencephalogram (EEG)-based computer-aided technique to diagnose major depressive disorder (MDD). *Biomedical Signal Processing and Control*. 2017; 31: 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2016.07.006>.
285. Mumtaz W, Qayyum A. A deep learning framework for automatic diagnosis of unipolar depression. *Int J Med Inform*. 2019; 132:103983. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.103983>
286. Lingnau A, Downing PE. The lateral occipitotemporal cortex in action. *Trends in cognitive sciences*. 2015; 19(5), 268–277. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.03.006>
287. Ventre-Dominey J, Bailly A, Lavenne F, Lebars D, Mollion H, Costes N, Dominey PF. Double dissociation in neural correlates of visual working memory: a PET study. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005; 25(3):747-59. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.09.004>
288. Pantazatos SP, Yanagihara TK, Zhang X, Meitzler T, Hirsch J. Frontal-occipital connectivity during visual search. *Brain Connect*. 2012; 2(3):164-75. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0072>
289. Cheng W, Rolls ET, Qiu J, Yang D, Ruan H, Wei D, Zhao L, Meng J, Xie P, Feng J. Functional Connectivity of the Precuneus in Unmedicated Patients With Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018; 3(12):1040-1049. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.07.008>
290. Barker SA, McIlhenny EH, Strassman R. A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. *Drug testing and analysis*. 2012; 4(7-8), 617–635. <https://doi.org/10.1002/dta.422>
291. Barker SA. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Frontiers in neuroscience*. 2018; 12, 536. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00536>
292. Kelmendi B, Kaye AP, Pittenger C, Kwan AC. Psychedelics. *Current biology : CB*. 2022; 32(2), R63–R67. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.12.009>
293. Timmermann C, Roseman L, Schartner M, Milliere R, Williams LTJ, Erritzoe D, Muthukumaraswamy S, Ashton M, Bendrioua A, Kaur O, Turton S, Nour MM, Day CM, Leech R, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Scientific reports*. 2019; 9(1), 16324. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51974-4>
294. Timmermann C, Roseman L, Williams L, Erritzoe D, Martial C, Cassol H, Laureys S, Nutt D, Carhart-Harris R. DMT Models the Near-Death Experience. *Frontiers in psychology*. 2018; 9, 1424. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01424>
295. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, Mota-Rolim SA, Osório FL, Sanches R, Dos Santos RG, Tófoli LF, de Oliveira Silveira G, Yonamine M, Riba J,

- Santos FR, Silva-Junior AA, Alchieri JC, Galvão-Coelho NL, Lobão-Soares B, Hallak JEC, ... Araújo DB. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological medicine*. 2019; 49(4), 655–663. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>
296. Rossi GN, Guerra LTL, Baker GB, Dursun SM, Saiz JCB, Hallak JEC, Dos Santos RG. Molecular Pathways of the Therapeutic Effects of Ayahuasca, a Botanical Psychedelic and Potential Rapid-Acting Antidepressant. *Biomolecules*, 2022;12(11), 1618. <https://doi.org/10.3390/biom12111618>
297. Araújo AM, Carvalho F, Bastos MdeL, Guedes de Pinho P, Carvalho M. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Archives of toxicology*. 2015; 89(8), 1151–1173. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1513-x>
298. Alves CL, Toutain GLOT, Porto JAM, Pineda AM, Sena EP, Rodrigues FA, Thielemann C, Ciba, M. medRxiv. 2022; 06.14.22276410 <https://doi.org/10.1101/2022.06.14.22276410>
299. Piervincenzi C, Sbardella E, Altieri M, Ianniello A, Pantano P, Pozzilli C, Petsas N. No Changes in Functional Connectivity After Dimethyl Fumarate Treatment in Multiple Sclerosis. *Neurology and therapy*. 2022; 11(1), 471–479. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00328-w>
300. Palhano-Fontes F, Andrade KC, Tofoli LF, Santos AC, Crippa JA, Hallak JE, Ribeiro S, de Araujo DB. The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PLoS One*. 2015; 10(2), e0118143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118143>
301. Pasquini L, Palhano-Fontes F, Araujo DB. Subacute effects of the psychedelic ayahuasca on the salience and default mode networks. *J Psychopharmacol*. 2020; 34(6): 623–635. <https://doi.org/10.1177/0269881120909409>
302. Sampedro F, de la Fuente Revenga M, Valle M, Roberto N, Domínguez-Clavé E, Elices M, Luna LE, Crippa JAS, Hallak JEC, de Araujo DB, Friedlander P, Barker SA, Álvarez E, Soler J, Pascual JC, Feilding A, Riba J. Assessing the Psychedelic "After-Glow" in Ayahuasca Users: Post-Acute Neurometabolic and Functional Connectivity Changes Are Associated with Enhanced Mindfulness Capacities. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2017; 20(9), 698–711. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx036>
303. Pomilio, A. B., Vitale, A. A., Ciprian-Ollivier, J., Cetkovich-Bakmas, M., Gómez, R., & Vázquez, G. (1999). Ayahuasca: an experimental psychosis that mirrors the transmethylation hypothesis of schizophrenia. *Journal of ethnopharmacology*, 65(1), 29–51. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00163-9](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00163-9)
304. Barsuglia J, Davis AK, Palmer R, Lancelotta R, Windham-Herman AM, Peterson K, Polanco M, Grant R, Griffiths RR. Intensity of Mystical Experiences Occasioned by 5-MeO-DMT and Comparison With a Prior Psilocybin Study. *Frontiers in psychology*. 2018; 9, 2459. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02459>
305. Spiegel D, Lewis-Fernández R, Lanius R, Vermetten E, Simeon D, Friedman M. Dissociative disorders in DSM-5. *Annual review of clinical psychology*. 2013; 9, 299–326. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185531>
306. Erhan OL, Göksu H, Alpay C, Beştaş A. Ketamine in post-tonsillectomy pain. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2007; 71(5), 735–739. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.01.008>
307. Ahern TL, Herring AA, Stone MB, Frazee BW. Effective analgesia with low-dose ketamine and reduced dose hydromorphone in ED patients with severe pain. *The American journal of emergency medicine*. 2013; 31(5), 847–851. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.02.008>
308. Frey TM, Florin TA, Caruso M, Zhang N, Zhang Y, Mittiga MR. Effect of Intranasal Ketamine vs Fentanyl on Pain Reduction for Extremity Injuries in Children: The PRIME Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics*. 2019; 173(2), 140–146. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4582>
309. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology*. 1998; 88(1), 82–88. <https://doi.org/10.1097/0000542-199801000-00015>

310. Zou L, Tian SY, Quan X, Ye TH. Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2009; 31(1), 68–72.
311. Niesters M, Khalili-Mahani N, Martini C, Aarts L, van Gerven J, van Buchem MA, Dahan A, Rombouts S. Effect of subanesthetic ketamine on intrinsic functional brain connectivity: a placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study in healthy male volunteers. *Anesthesiology*. 2012; 117(4), 868–877. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31826a0db3>
312. Olofsen E, Kamp J, Henthorn TK, van Velzen M, Niesters M, Sarton E, Dahan A. Ketamine Psychedelic and Antinociceptive Effects Are Connected. *Anesthesiology*. 2022; 136(5), 792–801. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004176>
313. Rothberg RL, Azhari N, Haug NA, Dakwar E. Mystical-type experiences occasioned by ketamine mediate its impact on at-risk drinking: Results from a randomized, controlled trial. *Journal of psychopharmacology*. 2021; 35(2), 150–158. <https://doi.org/10.1177/0269881120970879>
314. Sleigh J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2014; 4(2-3), 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2014.03.002>
315. Williams NR, Heifets BD, Blasey C, Sudheimer K, Pannu J, Pankow H, Hawkins J, Birnbaum J, Lyons DM, Rodriguez CI, Schatzberg AF. Attenuation of Antidepressant Effects of Ketamine by Opioid Receptor Antagonism. *The American journal of psychiatry*. 2018; 175(12), 1205–1215. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18020138>
316. Curic S, Andreou C, Nolte G, Steinmann S, Thiebes S, Polomac N, Haaf M, Rauh J, Leicht G, Mulert C. Ketamine Alters Functional Gamma and Theta Resting-State Connectivity in Healthy Humans: Implications for Schizophrenia Treatment Targeting the Glutamate System. *Frontiers in psychiatry*. 2021; 12, 671007. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.671007>
317. Gärtner M, Weigand A, Scheidegger M, Lehmann M, Wyss PO, Wunder A, Henning A, Grimm S. Acute effects of ketamine on the pregenual anterior cingulate: linking spontaneous activation, functional connectivity, and glutamate metabolism. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2022; 272(4), 703–714. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01377-2>
318. Barnett L, Muthukumaraswamy SD, Carhart-Harris RL, Seth AK. Decreased directed functional connectivity in the psychedelic state. *NeuroImage*. 2020; 209, 116462. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116462>
319. Grill-Spector K. Occipital Lobe. In: Aminoff MJ and Daroff RB (eds) *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. Academic Press. 2003; 653-660. <https://doi.org/10.1016/B0-12-226870-9/00793-0>
320. Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, Elman I, Clifton A, Pickar D, Breier A. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1997; 17(3), 141–150. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00036-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00036-5)
321. Frohlich J, Van Horn JD. Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2014; 28(4):287–302. <https://doi.org/10.1177/0269881113512909>
322. Javitt DC. Glutamate and Schizophrenia: Phencyclidine, N-Methyl-d-Aspartate Receptors, and Dopamine–Glutamate Interactions. *Int Rev Neurobiol*. 2007; 69:108. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(06\)78003-5](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(06)78003-5)
323. Coyle JT. NMDA receptor and schizophrenia: a brief history. *Schizophr Bull*. 2012; 38(5):920–926. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs076>
324. Rubio MD, Drummond JB, Meador-Woodruff JH. Glutamate receptor abnormalities in schizophrenia: implications for innovative treatments. *Biomolecules & therapeutics*. 2012; 20(1), 1–18. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.1.001>
325. Kruse AO, Bustillo JR. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Translational psychiatry*. 2022; 12(1):500. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02253-w>
326. Xue SW, Tang YY, Tang R, Posner MI. Short-term meditation induces changes in brain resting EEG theta networks. *Brain and cognition*. 2014; 87, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.02.008>

327. Kiran U, Behari M, Venugopal P, Vivekanandhan S, Pandey RM. The effect of autogenic relaxation on chronic tension headache and in modulating cortisol response. *Indian J. Anaesth.* 2005; 49, 474–478.
328. Ramesh MG, Sathian B, SSinu E, Kiranmai RS. Efficacy of rajayoga meditation on positive thinking: an index for self-satisfaction and happiness in life. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7, 2265–2267.
329. Brahma Kumaris. “How to Meditate”. (2017). <http://www.brahmakumaris.org/meditation/how-to-meditate> (Acesso em 21/08/2023).
330. Loy, G. M. Gurdjieff international review. 2018. <http://www.gurdjieff.org/> (Acesso em 21/08/2023)
331. Javed K, Reddy V, Lui F. Neuroanatomy, Cerebral Cortex. [Updated 2023 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023a. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537247/>
332. Javed K, Reddy V, M Das J, et al. Neuroanatomy, Wernicke Area. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023b. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533001/>
333. Bui T, M Das J. Neuroanatomy, Cerebral Hemisphere. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549789/>
334. Tomljenović H, Begić D, Maštrović Z. Changes in trait brainwave power and coherence, state and trait anxiety after three-month transcendental meditation (TM) practice. *Psychiatr Danub.* 2016; 28(1):63-72.
335. Kaundinya, Surekha D; Kaundinya Dilip V. Meditation [Dhyan] Versus Relaxation - A Review With Comprehensive Bibliography. *International Journal of Basic and Applied Physiology.* 2013.
336. Patel, G. Positive health-Rajayoga meditation for stress-free, peaceful and healthy life. Publisher, Prajapita Brahma Kumaris Ishwariya Vishwa Vidyalaya. Delhi, India, p. 69-71. 1981.
337. El-Baba RM, Schury MP. Neuroanatomy, Frontal Cortex. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554483/>
338. Kurth F, MacKenzie-Graham A, Toga AW, Luders E. Shifting brain asymmetry: the link between meditation and structural lateralization. *Social cognitive and affective neuroscience.* 2015; 10(1), 55–61. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu029>
339. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6089, N,N-Dimethyltryptamine. Acesso em 23/06/2023 from [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N\\_N-Dimethyltryptamine](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N_N-Dimethyltryptamine)
340. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5202, Serotonin. Acesso em 23/06/2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin>
341. First MB, Williams JB, Karg RS, Spitzer RL. Entrevista clínica estruturada para os transtornos do DSM-5: SCID-5-CV versão clínica. Artmed Editora. 2017.
342. Carlson EB, Putnam FW. An update on the Dissociative Experiences Scale. *Dissociation: Progress in the Dissociative Disorders.* 1993; 6(1), 16–27.
343. Todorov OS, de Sousa AA. Evolution of the Occipital Lobe. *Digital Endocasts.* 2017; 259–273. [https://doi.org/10.1007/978-4-431-56582-6\\_17](https://doi.org/10.1007/978-4-431-56582-6_17)
344. Constantinidis C, Bucci DJ, Rugg MD. Cognitive functions of the posterior parietal cortex [Editorial]. *Frontiers in Integrative Neuroscience.* 2013; 7, 35. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00035>
345. Mota NB, Vasconcelos NA, Lemos N, Pieretti AC, Kinouchi O, Cecchi GA, Copelli M, Ribeiro S. Speech graphs provide a quantitative measure of thought disorder in psychosis. *PloS one.* 2012;7(4), e34928. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034928>
346. Lomlondjian C, Múnera CP, Low DM, Terpiluk V, Solís P, Abusamra V, Kochen S. The right hemisphere’s contribution to discourse processing: A study in temporal lobe epilepsy. *Brain and Language.* 2017; 171, 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.04.001>

347. Kennepohl S, Sziklas V, Garver KE, Wagner DD, Jones-Gotman M. Memory and the medial temporal lobe: hemispheric specialization reconsidered. *NeuroImage*. 2007; 36(3), 969–978. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.049>
348. Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R. Memories for emotional autobiographical events following unilateral damage to medial temporal lobe. *Brain : a journal of neurology*. 2006; 129(Pt 1), 115–127. <https://doi.org/10.1093/brain/awh672>
349. Jafari, M., Aflalo, T., Chivukula, S., Kellis, S., Salas, M., Norman, S., Pejisa, K., Liu, C., & Andersen, R. (2020). The human primary somatosensory cortex encodes imagined movement in the absence of sensory information. *Communications Biology*, 3. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01484-1>
350. Wachinger C, Golland P, Reuter M. BrainPrint: identifying subjects by their brain. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2014;17(Pt 3):41-8. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-10443-0\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-10443-0_6)
351. Liu J, Liao X, Xia M, He Y. Chronnectome fingerprinting: Identifying individuals and predicting higher cognitive functions using dynamic brain connectivity patterns. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(2):902-915. <https://doi.org/10.1002/hbm.23890>
352. Yamakura T, Chavez-Noriega LE, Harris RA. Subunit-dependent inhibition of human neuronal nicotinic acetylcholine receptors and other ligand-gated ion channels by dissociative anesthetics ketamine and dizocilpine. *Anesthesiology*. 2020; 92(4):1144-1153. <https://doi:10.1097/00000542-200004000-00033>
353. Ren H, Zhou S, Zhang L, Zhao F, Qiao L. Identifying Individuals by fNIRS-Based Brain Functional Network Fingerprints. *Front Neurosci*. 2022; 11;16:813293. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.813293>
354. Toutain TG, Silva J, Loureiro N, Monteiro K, Fernandes VC, Vivas JG. (2023). Psychographed letter narrated. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8356795>
355. Santana JERS, Baptista AF, Lucena R, Lopes TDS, do Rosário RS, Xavier MR, Fonseca A, Miranda JGV. Altered Dynamic Brain Connectivity in Individuals with Sickle Cell Disease and Chronic Pain Secondary to Hip Osteonecrosis. *Clin EEG Neurosci*. (2021); 13:15500594211054297. doi: <https://doi.org/10.1177/15500594211054297>

# ANEXOS

## ANEXO I – Escala de Experiência Dissociativa

### Dissociative Experiences Scale – DES

Bernstein, E. M., & Putnam, F. W. (1986) Versão Portuguesa: Espírito-Santo, H., & Pio-Abreu, J. L. (2008)

Este questionário é constituído por 28 questões sobre experiências que pode ter na sua vida diária. Nós pretendemos saber com que frequência é confrontado/a com essas experiências.

Entretanto é importante que as suas respostas mostrem qual a frequência destas experiências sem estar sob influência de álcool ou de drogas.

Para responder às questões, diga qual o grau da vivência descrita na questão que se aplica a si e que marque com um círculo a percentagem adequada.

**Exemplo:**

0%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100%	
(Nunca)											(Sempre)

<p>1. Algumas pessoas têm a experiência de guiar ou de andar de carro (ou autocarro ou comboio) e de repente notam que não se lembram do que aconteceu durante parte ou toda a viagem. Indique a percentagem de tempo em que isso lhe acontece com um círculo à volta do número.</p>
--

0%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100%	
(Nunca)											(Sempre)

<p>2. Algumas pessoas notam que por vezes estão a ouvir alguém a falar e subitamente reparam que não ouviram parte ou o total do que foi dito. Indique a percentagem de tempo em que isso lhe acontece com um círculo à volta do número.</p>
--

0%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100%	
(Nunca)											(Sempre)

<p>3. Algumas pessoas têm a experiência de se encontrar num sítio sem ter ideia de como lá foram parar. Indique a percentagem de tempo em que isso lhe acontece com um círculo à volta do número.</p>
---

0%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100%	
(Nunca)											(Sempre)

<p>4. Algumas pessoas têm a experiência de estarem vestidas com roupas que não se lembram de ter vestido. Indique a percentagem de tempo em que isso lhe acontece com um círculo à volta do número.</p>
---

0%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100%	
(Nunca)											(Sempre)

<p>5. Algumas pessoas têm a experiência de encontrar coisas novas entre os seus haveres, sem se lembrarem de as ter comprado. Indique a percentagem de tempo em que isso lhe acontece com um círculo à volta do número.</p>
---

0%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100%	
(Nunca)											(Sempre)





26. Algumas pessoas por vezes encontram escritos, desenhos ou anotações entre as suas coisas que elas próprias devem ter feito, mas que não se lembram de ter feito. Indique a percentagem de tempo em que isso lhe acontece com um círculo à volta do número.

0%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100%
(Nunca)										(Sempre)

27. Algumas pessoas por vezes notam que ouvem vozes dentro da sua cabeça que lhes dizem para fazer coisas ou que comentam as coisas que estão a fazer. Indique a percentagem de tempo em que isso lhe acontece com um círculo à volta do número.

0%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100%
(Nunca)										(Sempre)

28. Algumas pessoas por vezes sentem como se olhassem para o mundo através de nevoeiro de forma que as pessoas e os objectos lhes parecem distantes ou pouco nítidos. Indique a percentagem de tempo em que isso lhe acontece com um círculo à volta do número.

0%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100%
(Nunca)										(Sempre)

For portuguese psychometric properties, please follow the link: <http://anp.sagepub.com/content/43/3/270.abstract>  
 For more informations, please contact: [espírito-santo@ismt.pt](mailto:espírito-santo@ismt.pt)

## ANEXO II - QUESTIONÁRIO PRÉ-COLETA



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE FÍSICA  
NÚCLEO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM REABILITAÇÃO**

**CARACTERIZAÇÃO FUNCIONAL DO TRANSE MEDIÚNICO:  
ELETROENCEFALOGRAFIA, REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS E REDES DE  
PALAVRAS**

### QUESTIONÁRIO PRÉ-COLETA

Leia as frases afirmativas abaixo e marque as respostas “SIM” ou “NÃO”. Responda com sinceridade.

Eu dormi pelo menos 08h na noite anterior.	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
Eu tomei café ou outra bebida estimulante hoje.	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
Eu me sinto apto a participar da coleta hoje.	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
Estou confortável para participar da coleta hoje.	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
Eu assinei o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>

## ANEXO III - Questionário Pós-Coleta



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE FÍSICA  
NÚCLEO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM REABILITAÇÃO**

**CARACTERIZAÇÃO FUNCIONAL DO TRANSE MEDIÚNICO:  
ELETROENCEFALOGRAFIA, REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS E REDES DE  
PALAVRAS**

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

**QUESTIONÁRIO PÓS-COLETA**

Após concluir a coleta de dados, sobre a sua percepção do transe mediúnico que ocorreu durante a coleta, responda os 05 itens abaixo conforme a sua avaliação do transe, seguindo a escala sugerida para cada item, que varia de 0 a 5.

**Questionário de avaliação de características do transe**

Sensação de conforto e confiança	Completamente desconfortável 0 ○	1 ○	2 ○	3 ○	4 ○	Completamente confortável 5 ○
Sentiu a presença de espíritos	Não houve 0 ○	1 ○	2 ○	3 ○	4 ○	Constantes sensações 5 ○
Movimentos involuntários	Não houve movimentos involuntários 0	1 ○	2 ○	3 ○	4 ○	Constantes movimentos involuntários 5

	○					○
Perda de consciência	Não houve 0 ○	1 ○	2 ○	3 ○	4 ○	Perda completa da consciência 5 ○
No geral, como foi a qualidade do transe comparada a sua experiência habitual?	Péssimo 0 ○	1 ○	2 ○	3 ○	4 ○	Excelente 5 ○

**Agora responda as questões:**

Você conseguiu identificar o gênero da pessoa falecida que se comunicou?

( ) Sim ( ) Não consegui identificar

Se sim: ( ) Homem ( ) Mulher

**Você conseguiu identificar a identidade da pessoa falecida que se comunicou?**

( ) Sim ( ) Não consegui identificar

Se sim: Qual é a identidade da pessoa falecida que se comunicou?

---

Você tem algo mais a acrescentar sobre a sua experiência de transe mediúnico que não foi questionado nos itens anteriores?

---



---



---



---



---



---

**ANEXO IV – Autorização para Foto com Infravermelho****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE FÍSICA  
NÚCLEO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM REABILITAÇÃO – NITRE****AUTORIZAÇÃO PARA FOTO COM INFRAVERMELHO**

Eu \_\_\_\_\_ autorizo à equipe do projeto intitulado **“Caracterização Funcional do Transe Mediúnico: Eletroencefalografia, Redes Funcionais Cerebrais e Redes de Palavras”** a realizarem três fotos minhas durante a pesquisa.

Estas fotos ocorrerão antes, durante e depois do experimento. Além destas fotos, uma foto teste foi realizada antes das coletas começarem para que eu tenha uma noção e avalie a assinatura desta autorização.

Salvador, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_.

Nome do participante:

\_\_\_\_\_

Assinatura do participante:

\_\_\_\_\_

## ANEXO V – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Meditação)

Artigo: *Caracterização Cerebral entre Diferentes Tradições de Meditação por Conectividade Dinâmica Funcional*

“Estudo da Conectividade Cerebral em Estado Alterado de Consciência: Meditação”.

Thaise Toutain - Pesquisador | V3.8.2  
Sua sessão expira em: 39min 48

Cadastros

---

**DETALHAR PROJETO DE PESQUISA**

**DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: **Estudo da Conectividade Cortical em Estado Alterado de Consciência: Meditação**  
 Pesquisador Responsável: Abrahão Fontes Baptista  
 Área Temática:  
 Versão: 3  
 CAAE: 44457015.1.0000.5662  
 Submetido em: 27/07/2015  
 Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia  
 Situação da Versão do Projeto: **Aprovado**  
 Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável  
 Patrocinador Principal: Universidade Federal da Bahia - UFBA



Comprovante de Recepção:  PB\_COMPROVANTE\_RECEPCAO\_474374

---

**DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA**

- Versão em Tramitação (E1) - Versão 4
    - Emenda (E1) - Versão 4
      - Currículo dos Assistentes
      - Documentos do Projeto
        - Folha de Rosto - Submissão 1
        - Outros - Submissão 1
        - Projeto Detalhado / Brochura Investigac
        - TCE / Termo de Assesmentamento /

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações

## ANEXO VI - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Mediunidade)

Artigo: *Caracterização do Transe Mediúnico durante a Psicografia com Redes Funcionais Cerebrais Dinâmicas*

### “Caracterização Funcional do Transe Mediúnico: Eletroencefalografia, Redes Funcionais Cerebrais e Redes de Palavras”

Thaise Toutain - Pesquisador | V3.8.2  
Sua sessão expira em: 39min 50

Cadastros

**DETALHAR PROJETO DE PESQUISA**

**DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: **Caracterização Funcional do Transe Mediúnico: Eletroencefalografia, Redes Funcionais Cerebrais e Redes de Palavras**  
 Pesquisador Responsável: José Garcia Vivas Miranda  
 Área Temática:  
 Versão: 2  
 CAAE: 24603119.3.0000.5531  
 Submetido em: 27/12/2019  
 Instituição Proponente: Instituto de Física- UFBA  
 Situação da Versão do Projeto: **Aprovado**  
 Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável  
 Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB\_COMPROVANTE\_RECEPCAO\_1388264

**DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA**

- Versão em Tramitação (E1) - Versão 3
    - Emenda (E1) - Versão 3
      - Curriculo dos Assistentes
      - Documentos do Projeto
        - Comprovante de Recepção - Submissã
        - Folha de Rosto - Submissão 1
        - Outros - Submissão 1
        - Projeto Detalhado / Brochura Investigac

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações
-------------------	----------	---------	----------	-------