



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS  
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**



**CAMILA SOUZA ALVES COSMO**

**ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DO TRANSTORNO DO DÉFICIT  
DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE:  
CONTRIBUIÇÃO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE  
CONTÍNUA NO CONTROLE INIBITÓRIO**

Salvador

2015

**CAMILA SOUZA ALVES COSMO**

**ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE  
ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE:  
CONTRIBUIÇÃO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE  
CONTÍNUA NO CONTROLE INIBITÓRIO**

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

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena

Salvador

2015

C834 Cosmo, Camila Souza Alves

Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: contribuição da estimulação transcraniana por corrente contínua no controle inibitório / Camila Souza Alves Cosmo. -- Salvador: UFBA / Instituto de Ciências da Saúde, 2015.

xxii, 215f., il.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pondé

Tese (doutorado) – UFBA / Instituto de Ciências da Saúde, 2015.

1. Transtorno do Déficit de atenção. 2. Hiperatividade. 3. Estimulação transcraniana por Corrente contínua. 4. Controle inibitório. 5. Redes corticais funcionais. 6. Córtex pré-frontal dorsolateral – Tese. I. Pondé, Eduardo. II. Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 612.82

**CAMILA SOUZA ALVES COSMO**

**ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE  
ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE:  
CONTRIBUIÇÃO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE  
CONTÍNUA NO CONTROLE INIBITÓRIO**

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

Salvador, 11 de fevereiro de 2015

**Banca Examinadora**

Eduardo Pondé de Sena– Orientador \_\_\_\_\_  
Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia  
Professor Associado Instituto de Ciências da Saúde  
Universidade Federal da Bahia

Edmundo José Nassri Câmara \_\_\_\_\_  
Doutor em Medicina Interna pela Universidade Federal da Bahia  
Professor Associado da Faculdade de Medicina da Bahia  
Universidade Federal da Bahia

Eduardo José Borges dos Reis \_\_\_\_\_  
Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia  
Professor Associado da Faculdade de Medicina da Bahia  
Universidade Federal da Bahia

Jose Garcia Vivas Miranda \_\_\_\_\_  
Doutor pela Universidade de La Coruna  
Professor Associado - Instituto de Física  
Universidade Federal da Bahia

Emilia Catiane Embiruçu de Araújo Leão \_\_\_\_\_  
Doutora em Neurologia pela Universidade de São Paulo  
Professora Adjunta da Universidade do Estado da Bahia

A Deus, o meu Senhor e Pai; a minha filha Victória, inspiração e sentido da minha existência; ao meu esposo William, por seu amor e cumplicidade; a minha mãe Sonildes, por sua dedicação incondicional; ao meu pai Paulo e minha família, por todo incentivo.

## **AGRADECIMENTOS**

Meu sincero e profundo agradecimento:

A Deus, por seu infinito e incomparável amor, que fortaleceu-me ao longo desta jornada.

Ao meu esposo William Cosmo, minha metade, por seu amor, cuidado, companheirismo e suporte espiritual.

A Victória, minha filhinha e amiga, presente de Deus, por tornar a vida mais doce, significativa e leve.

A Sonildes, minha amiga e mãe, por todo incentivo, ajuda, disponibilidade, dedicação, amor e orações.

Ao meu pai Paulo, por sua generosidade, por acreditar e sonhar para que eu pudesse realizar.

A minha irmã Cristiane, por sua dedicação a este projeto, e pela parceria na vida e na profissão.

Aos meus irmãos Paulo, Thiago e Cristina, pelo suporte e amor que ultrapassam quaisquer barreiras geográficas.

Aos meus cunhados, familiares e amigos, pelo incentivo e amizade.

À família Aprisco, pelo suporte espiritual.

Ao meu orientador prof. Dr. Eduardo Pondé, por sua generosidade, competência, simplicidade, disponibilidade e, principalmente, por ter acreditado neste projeto, dando liberdade e suporte para o meu desenvolvimento acadêmico.

Ao prof. Dr. Garcia Vivas, prof. Dr. Pedro Montoya e toda equipe do Instituto de Física da UFBA, pela colaboração e por todo conhecimento compartilhado.

Ao prof. Dr. Abrahão, por suas orientações e generosidade.

Ao prof. Dr. Roberto Paulo, por sua atenção, amizade e por ser um referencial profissional.

À Mônica, Mário, Raphael e demais estudantes de medicina, pela disponibilidade e participação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), representada por Valdete Lopes e Luzia Guimarães, por todas as orientações, investimento e suporte.

Ao prof. Felipe Fregni, pela oportunidade de integrar sua equipe no Centro de Neuromodulação do *Spaulding Rehabilitation Hospital/ Harvard Medical School*.

Aos meus “amigos-familiares”, em Boston, por todo suporte e amizade, em especial a Luanda Grecco, por seu incentivo.

Aos pacientes e voluntários participantes deste ensaio, pela disponibilidade e por acreditarem no nosso projeto.



Em especial, aos meus pacientes, por me inspirarem e motivarem a desenvolver com amor e competência estas missões representadas pela medicina e pela pesquisa clínica.

“Mesmo que eu possua o dom de profecia e conheça todos os mistérios e toda a ciência, e ainda tenha uma fé capaz de mover montanhas, se não tiver amor, nada serei.”

1 Coríntios 13: 2

COSMO, Camila Souza Alves. **Aspectos Neurobiológicos do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade: Contribuição da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua no Controle Inibitório**. 196 p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, 2015. Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena.

## RESUMO

Atuais abordagens terapêuticas para disfunções cognitivas em transtorno do déficit de atenção e hiperatividade ainda são limitadas e apresentam restrita eficácia. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma ferramenta promissora para otimizar o desempenho cognitivo em vários distúrbios neuropsiquiátricos. No entanto, ainda não há informações sobre a eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua na minimização de prejuízos cognitivos em pacientes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Neste contexto, procedeu-se um estudo paralelo, randomizado, duplo-cego, controlado por procedimento *sham*, para examinar a eficácia da estimulação transcraniana por corrente direta na modulação do controle inibitório em adultos com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Como objetivo secundário, investigou-se a excitabilidade cortical modulada por ETCC através de um modelo de redes corticais funcionais com base na atividade eletroencefalográfica, nesta população.

Os pacientes foram submetidos a registro de EEG durante 5 minutos, em repouso, seguido pela realização de tarefas *Go / no go*, antes e após uma única sessão de ETCC anodal (1 mA) sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, ou estimulação *sham*. O teste não paramétrico Wilcoxon *rank-sum* (Mann-Whitney) não revelou diferenças significativas entre os dois grupos no desempenho comportamental nas tarefas *Go/ no go*. Além disso, os tamanhos de efeito considerando as diferenças entre os grupos, após o tratamento, foram pequenos a moderados para as respostas corretas (d de Cohen= - 0,13; IC de 95%, - 0,5 a 0,25), erros de impulsividade (d de Cohen= - 0,47; IC de 95%, -0,84 a 0,09), e omissões (d de Cohen= 0,3; IC de 95%, -0,08 a 0,68). Comparando o

grau ponderado médio dos nós dentro dos grupos, pré e pós intervenção, o grupo ativo apresentou diferença significativa nos eletrodos localizados na área estimulada e correlatas, enquanto no grupo *sham* não foram detectados resultados significativos ( $P > 0,05$ ; teste de Wilcoxon para amostras pareadas). Não foram relatados eventos adversos associados à estimulação.

Embora estudos clínicos prévios tenham sugerido a estimulação transcraniana por corrente contínua como um método viável para o aprimoramento do desempenho cognitivo, os referidos resultados não suportam a estimulação anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo como uma abordagem viável para aprimoramento do controle inibitório, em pacientes com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. Outro importante aspecto evidenciado pelo presente ensaio clínico é a propagação da atividade moduladora da ETCC nestes indivíduos, contrariando alguns relatos anteriores de uma possível seletividade desta técnica. Este é o primeiro estudo clínico, segundo conhecimento, avaliando os efeitos cognitivos da estimulação transcraniana por corrente direta em indivíduos com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. Mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia clínica da estimulação transcraniana por corrente direta nessa população, assim como a distribuição e mecanismos fisiológicos associados aos efeitos modulatórios da ETCC.

**Palavras-chave:** transtorno do déficit de atenção e hiperatividade; estimulação transcraniana por corrente contínua; controle inibitório; redes corticais funcionais; córtex pré-frontal dorsolateral.

COSMO, Camila Souza Alves. **Neurobiological Aspects of Attention Deficit–Hyperactivity Disorder: Contribution of Transcranial Direct Current Stimulation on Inhibitory Control**. 196 p. Thesis (PhD) – Postgraduate Program of Interactive Process of Organs and Systems, Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, 2015. Supervisor: Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena.

## ***ABSTRACT***

Current standardized treatments for cognitive impairments in attention deficit–hyperactivity disorder are still narrow and have restricted effectiveness. Transcranial direct current stimulation is a promising tool for enhancing cognitive performance in several neuropsychiatric disorders. Nevertheless, there is still no information about the effectiveness of transcranial direct current stimulation for reducing cognitive impairments in attention deficit–hyperactivity disorder patients. In this context, it was conducted a parallel, randomized, double-blinded, sham-controlled trial to examine the efficacy of transcranial direct current stimulation on the modulation of inhibitory control in adults with attention deficit–hyperactivity disorder. Patients performed a Go/no go task before and after a single session of either active anodal stimulation (1mA) over the left dorsolateral prefrontal cortex or sham stimulation. As a secondary objective it was investigated a functional cortical networks model based on electroencephalographic activity for studying the cortical excitability modulated by tDCS, in this population.

Patients underwent EEG recording during 5 minutes, in a resting state, followed by Go/no go tasks before and after a single session of either active anodal stimulation (1mA) over the left dorsolateral prefrontal cortex or sham stimulation. A nonparametric two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test revealed no significant differences between the two groups on behavioral performance of the Go/no go tasks. Furthermore, the effect sizes of group differences after the treatment were small-to-moderate for correct responses (Cohen's  $d = -.13$ ; 95% CI,  $-.5$  to  $.25$ ), impulsivity errors (Cohen's  $d = -.47$ ; 95% CI,  $-.84$  to  $.09$ ), and omissions (Cohen's  $d = .3$ ; 95% CI,  $-.08$  to  $.68$ ). Comparing

the node-weighted degree within groups regarding the pre and post intervention, the active group presented a significant difference on the electrodes located on the target and correlated areas, while for the sham group it was not detected any significant result ( $P > 0.05$ ; Paired-sample Wilcoxon signed rank test). No adverse events due to the stimulation were reported.

Although previous clinical trials have already shown that transcranial direct current stimulation may be reliable for enhancement of cognitive performance, the present findings do not support anodal stimulation over left dorsolateral prefrontal cortex as an approach to enhance inhibitory control in attention deficit–hyperactivity disorder patients. Another important aspect evidenced by this trial is a spreading of the modulatory activity of tDCS in these subjects, contradicting some preceding reports about the possible selectivity of this technique. To our knowledge, this is the first clinical study assessing the cognitive effects of transcranial direct current stimulation in attention deficit–hyperactivity disorder subjects. Further research is necessary to assess clinical efficacy of transcranial direct current stimulation in this population as well as the distribution and physiological mechanisms under the modulatory effects of tDCS.

**Keywords:** attention deficit–hyperactivity disorder; transcranial direct current stimulation; inhibitory control; functional cortical networks; dorsolateral prefrontal cortex.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Córtex pré-frontal .....	37
Figura 2– Experimento através do qual Luigi Galvani descobriu o que denominou de “eletricidade animal” .....	42
Figura 3– Giovanni Aldini .....	42
Figura 4– Aparelho de ETCC e materiais.....	44
Figura 5– a) Janelas de tempo de deslocamento ao longo da série temporal do EEG; b) Matriz de correlação para cada janela de tempo; c) Após definição do limiar, a matriz de correlação foi alterada em uma matriz adjacente .....	63
Figura 6– Ilustração da posição do vértice e dos parâmetros anatômicos para sua localização.....	65
Figura 7– Montagem bifrontal. A: anodo; C: cátodo .....	66
Figura 8– Etapas do protocolo de estudo.....	67
Figura 9– Representação em grafos das redes corticais funcionais do indivíduo 08 do grupo ativo (IND 08), pré e pós-estimulação.....	68
Figura 10– Fluxograma do estudo.....	73

Figura 11- Gráfico box plot representando o grau ponderado médio dos nós dos grupos (ativo vs. *sham*), antes e após intervenções (pré vs. pós)..... 78

Figura 12- Ilustração do resultado por eletrodo do teste de Wilcoxon signed rank para amostras pareadas, comparando o grau ponderado médio dos nós, antes e após intervenções..... 78



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Resumo dos principais estudos em neurocognição.....	49
Tabela 2– Características demográficas e clínicas antes da intervenção.....	75
Tabela 3– Performance nas tarefas Go/No go antes e após intervenções.....	77

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABENEPI	Associação Brasileira de Neurologia, Psiquiatria e Profissões Afins
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANOVA	Análise de variância
APB	Associação Psiquiátrica da Bahia
ASN	<i>Added Static Network</i>
ASRS	<i>Adult Self-Report Scale</i>
AVE	Acidente vascular encefálico
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina
CID-10	Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados com a saúde- 10ª revisão
CPC-SSP	Centro de Pesquisas Clínicas do Sanatório São Paulo
CPF	Córtex pré-frontal
CPF DL	Córtex pré-frontal dorsolateral
DP	Doença de Parkinson
DSM-IV-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais- 4ª edição, revisão textual
EEG	Eletroencefalografia
EMT	Estimulação magnética transcraniana
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
GFI	Giro frontal inferior
LTD	<i>Long-term depression</i>
LTP	<i>Long-term potentiation</i>
M1	Córtex motor primário
mA	Miliampère
MEEM	Mini-exame do estado mental
MINI PLUS	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview Brazilian</i>
NMDA	N-metil D-aspartato
PME	Potencial motor evocado

RCF	Redes corticais funcionais
RSOC	Região supraorbital contralateral
RZC	Região zigomática contralateral
SNB	Sociedade de Neurologia da Bahia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TD	Transtorno depressivo
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TVG	<i>Time Varying Graph</i>

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO</b> .....	24
<b>2 INTRODUÇÃO</b> .....	27
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	33
3.1 TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH).....	34
3.1.1 Critérios diagnósticos e classificação.....	34
3.1.2 Dados epidemiológicos.....	35
3.1.3 Aspectos anátomo-fisiológicos.....	36
3.1.4 Controle inibitório.....	36
3.1.5 Desafios na abordagem terapêutica.....	38
3.2 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC).....	40
3.2.1 Breve histórico.....	41
3.2.2 Aspectos técnicos.....	43
3.2.3 Segurança na ETCC.....	45
3.2.4 Mecanismos de ação.....	46
3.2.5 Estudos em neurocognição.....	48
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	51
4.1 OBJETIVO GERAL.....	52
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	52

<b>5 HIPÓTESES.....</b>	<b>53</b>
<b>6 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>54</b>
6.1 DESENHO DO ESTUDO.....	56
6.2 POPULAÇÃO.....	56
6.2.1 Critérios de inclusão.....	56
6.2.2 Critérios de exclusão.....	57
6.2.3 Cálculo amostral.....	57
6.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	57
6.3.1 Variáveis dependentes.....	57
6.3.2 Variáveis independentes.....	58
6.4 COLETA DE DADOS.....	58
6.4.1 Instrumentos e técnicas de avaliação.....	58
6.4.2 Descrição dos Procedimentos.....	64
6.5 ANÁLISES.....	68
6.5.1 Análise das redes corticais funcionais.....	68
6.5.2 Análises estatísticas.....	68
6.6 CRITÉRIOS PARA FORMATAÇÃO E REDAÇÃO DA TESE.....	68
<b>7 ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>70</b>

<b>8 RESULTADOS</b> .....	72
8.1 PERFORMANCE COGNITIVA.....	76
8.1.1 Pré-intervenções.....	76
8.1.2 Pós-intervenções.....	76
8.2 REDES CORTICAIS FUNCIONAIS.....	77
8.3 INTEGRIDADE DO MÉTODO DE CEGAMENTO.....	79
<b>9 DISCUSSÃO</b> .....	80
<b>10 CONCLUSÕES</b> .....	87
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	90
<b>APÊNDICES</b> .....	106
APÊNDICE A- ROTEIRO DE ENTREVISTA PARA AVALIAÇÃO DO TDAH.....	107
APÊNDICE B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO....	113
APÊNDICE C- ARTIGO 1.....	116
APÊNDICE D- ARTIGO 2.....	141
APÊNDICE E- ARTIGO 3.....	173
APÊNDICE F- ARTIGO 4.....	179
APÊNDICE G- ARTIGO 5.....	188
APÊNDICE H- CAPÍTULO.....	194
<b>ANEXOS</b> .....	210

ANEXO A- MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM).....	211
ANEXO B- <i>ADULT SELF-REPORT SCALE</i> (ASRS).....	213
ANEXO C- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	214

## **1 APRESENTAÇÃO**



## **1 APRESENTAÇÃO**

Esta tese compreende como objetos centrais o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).

Os referidos temas são discorridos na revisão de literatura, destacando-se os principais aspectos. Inicialmente, abordamos o conceito do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, e seus critérios diagnósticos segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais- 4º edição-revisão textual (DSM-IV-TR), destacando subsequentemente as modificações nestes critérios, apresentadas pela 5ª edição do referido manual. Uma breve revisão epidemiológica revela dados atuais sobre esta desordem no Brasil e no mundo. Em seguida, introduzimos o conceito de controle inibitório, e apresentamos os aspectos anátomo-fisiológicos que justificaram o protocolo de estimulação utilizado no presente estudo, cujo alvo foi o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo.

As seções subsequentes exibem os objetivos geral e específicos, além das hipóteses do presente ensaio clínico. Em material e métodos, descrevemos

todos os procedimentos realizados no desenho deste protocolo, na coleta dos dados e análise estatística. Ainda são especificadas as variáveis, os instrumentos aplicados e a população sob estudo.

Os aspectos éticos são descritos em seção homônima, reportando a data de aprovação no comitê de ética, além de registro em plataforma internacional.

O eixo seguinte da tese apresenta os resultados. Este tópico, assim como a discussão, é apresentado com base nos dois artigos originais submetidos, localizados nos apêndices da presente tese.

Subsequentemente, as conclusões são apresentadas em tópicos, resumindo brevemente os achados deste estudo.

Por fim, nos apêndices, encontram-se o roteiro de entrevista para registro de dados sociodemográficos e clínicos, o termo de consentimento livre e esclarecido, dois artigos originais, em vias de publicação, apresentando os dados desta tese, outro manuscrito introduzindo o protocolo do estudo, o qual foi submetido a jornal especializado, além de outras produções que versam sobre TDAH e neuromodulação, elaboradas durante o período de doutoramento. Como anexos são exibidos os instrumentos deste estudo e o parecer de aprovação do comitê de ética em pesquisa.

Este ensaio clínico tem uma natureza multidisciplinar, e como tal dispôs da colaboração de pesquisadores do Instituto de física da Universidade Federal da Bahia e do Instituto de Pesquisa em Ciências da Saúde da Universidade das Ilhas Baleares, na Espanha.

## **2 INTRODUÇÃO**

## 2 INTRODUÇÃO

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade é uma desordem do neurodesenvolvimento caracterizada por sintomas relacionados a um funcionamento anormal do córtex pré-frontal, como desatenção, impulsividade e hiperatividade (Lange, Reichl et al. 2010, Lundervold, Adolfsdottir et al. 2011, Ranby, Boynton et al. 2012). De acordo com estudos prévios, esta condição é observado em 5 a 9% das crianças, e estima-se que até 67% destes irão apresentar a sintomatologia na idade adulta. Uma das mais afetadas funções executivas em adultos com TDAH é o controle inibitório (Doyle 2006, Lange, Reichl et al. 2010), que corresponde à capacidade de inibir um comportamento inconveniente e/ou coibir respostas a estímulos distraidores (Arnsten and Li 2005, Doyle 2006). Estudos de imagem demonstraram que estes pacientes exibem hipoativação cortical em regiões pré-frontais, sugerindo um comprometido ou reduzido controle inibitório (Cubillo, Halari et al. 2011, Durston, van Belle et al. 2011). Considerando-se que a capacidade de inibição da resposta é essencial para atividades diárias e adaptação comportamental, é esperado que uma adequação do controle inibitório possibilite uma melhoria na qualidade de vida destes indivíduos (Agarwal, Goldenberg et al. 2012). No entanto, as abordagens terapêuticas direcionadas a uma mais apropriada inibição do comportamento, bem como outros sintomas cognitivos, são ainda um desafio em TDAH (Antshel, Hargrave et al. 2011).

Atuais abordagens terapêuticas para disfunções cognitivas, associadas ao TDAH, apresentam algumas limitações, tais como alto custo e presença de

eventos adversos significativos, o que restringe sua aplicabilidade clínica (Berman, Kuczenski et al. 2009, Antshel, Hargrave et al. 2011). Neste cenário, é urgente o desenvolvimento de novos tratamentos com perfil de segurança, eficácia e acessibilidade. Entre as técnicas de estimulação cerebral não-invasivas que modulam a excitabilidade neuronal, a estimulação transcraniana por corrente contínua destaca-se pelo seu baixo custo, segurança, viabilidade e simples aplicabilidade (Nitsche, Cohen et al. 2008). Esta técnica de estimulação cerebral consiste na aplicação de uma fraca corrente elétrica sobre o couro cabeludo usando eletrodos condutores. A estimulação transcraniana por corrente contínua pode modular a excitabilidade cortical de forma significativa e, por conseguinte, promover uma adequação das redes neurais envolvidas no controle das funções executivas (Nitsche, Cohen et al. 2008). Além disso, tem-se argumentado que a estimulação anódica pode facilitar a despolarização neuronal, aumentando a ativação cortical, enquanto a estimulação catódica pode induzir hiperpolarização promovendo uma diminuição da excitabilidade neuronal (Liebetanz, Nitsche et al. 2002, Nitsche, Nitsche et al. 2003).

Estudos clínicos têm investigado a potencial aplicação da ETCC para modulação da performance cognitiva em indivíduos saudáveis e em portadores de distúrbios neuropsiquiátricos (Ditye, Jacobson et al. 2012, Demirtas-Tatlidede, Vahabzadeh-Hagh et al. 2013). Hsu e colaboradores relataram que a estimulação anódica sobre áreas pré-frontais aumentaram o controle inibitório durante o desempenho de uma tarefa *stop-signal*, em indivíduos saudáveis (Hsu, Tseng et al. 2011). Em outro ensaio clínico, Boggio e coautores demonstraram uma melhora do desempenho cognitivo em uma tarefa *Go/ no go* após a aplicação de estimulação anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) esquerdo, em pacientes com depressão maior (Boggio, Berman et al. 2007). Melhora cognitiva também foi observada em ensaios clínicos administrando uma única sessão de ETCC anódica sobre o CPF DL esquerdo e cátodo posicionado sobre a mesma área contralateralmente (Kang, Baek et al. 2009, Oliveira, Zanao et al. 2013). Assim, por exemplo, verificou-se que estimulação transcraniana por corrente contínua pode provocar um aumento significativo da memória de

trabalho, como medido pelo desempenho em uma tarefa *n-back* (Oliveira, Zanao et al. 2013). Um estudo duplo-cego, controlado revelou ainda que pacientes com acidente vascular encefálico (AVE) melhoraram a atenção conforme evidenciado em uma tarefa *Go/ no go*, após uma única sessão de estimulação anódica (Kang, Baek et al. 2009). Em contrapartida, Loo e col revelaram que a ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo, comparada a estimulação *sham*, não promoveu diferenças significativas em diversas funções cognitivas em pacientes depressivos (Loo, Sachdev et al. 2010). Em estudo subsequente, no entanto, o mesmo autor verificou que a atenção e memória de trabalho poderiam ser melhorados através da aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua utilizando diferentes parâmetros (Loo, Alonzo et al. 2012).

Para explorar o potencial desta técnica como uma ferramenta terapêutica é importante compreender seus mecanismos de modulação da excitabilidade cortical. Aspectos fisiológicos desta ação modulatória foram examinados através de estudos em voluntários saudáveis e em portadores de distúrbios neuropsiquiátricos (Schlaug, Renga et al. 2008, Zheng, Alsop et al. 2011, Kessler, Turkeltaub et al. 2012, Pena-Gomez, Sala-Lonch et al. 2012, Pellicciari, Brignani et al. 2013). Nitsche e Paulus estudaram os efeitos da ETCC sobre o cérebro humano utilizando estimulação magnética transcraniana (EMT) como uma ferramenta para avaliar a excitabilidade cortical, de acordo com alterações no potencial motor evocado (PME) (Nitsche and Paulus 2001). Em um desenho de medidas repetidas, eles investigaram doze participantes saudáveis submetidos a ETCC, aplicando uma corrente de 1 miliampère (mA) sobre o córtex motor primário (M1) esquerdo, e observaram aumento nas amplitudes dos PMEs, expressando uma elevação da excitabilidade cortical na área estimulada (Nitsche and Paulus 2001). Alterações na atividade eletroencefalográfica têm também evidenciado os efeitos moduladores da estimulação transcraniana por corrente contínua. Em um estudo cruzado, controlado por *sham*, Jacobson e col observaram em indivíduos saudáveis uma diminuição na atividade da banda teta após 15 minutos de ETCC ativa a 1,5 mA, na área frontal sob o eletrodo anodal, em um registro de eletroencefalografia (EEG) em repouso (Jacobson, Ezra et al.

2012). Pacientes com transtorno depressivo maior receberam estimulação anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo durante 20 minutos a 2 mA, em um estudo duplo-cego e cruzado (Powell, Boonstra et al. 2014). Alterações na frequência teta foram observadas na área cortical medial frontal, revelando um efeito indireto da ETCC em vez de uma modulação direta da área estimulada- CPFDL esquerdo (Powell, Boonstra et al. 2014).

Outro aspecto importante sob investigação é exatamente a extensão dos efeitos da ETCC. Ensaio anteriores sugeriram a seletividade desta técnica (Wirth, Rahman et al. 2011, Jacobson, Ezra et al. 2012). Todavia, alguns estudos referem uma propagação dos efeitos moduladores da estimulação transcraniana por corrente contínua. Lauro e colaboradores notaram um aumento da conectividade cortical nos hemisférios alvo e contralateral, através do uso de estimulação magnética transcraniana e de EEG, após ETCC com intensidade de corrente de 0,75 mA durante 15 minutos (Romero Lauro, Rosanova et al. 2014).

Embora muitos ensaios já tenham evidenciado resultados positivos expressos pela melhoria da performance cognitiva em sujeitos saudáveis e indivíduos depressivos e com lesão cerebral adquirida, mais estudos são necessários para investigar seus efeitos sobre outras desordens neuropsiquiátricas e do desenvolvimento neurológico. Nota-se ainda a ausência de investigações clínicas que avaliem a atividade cortical, mecanismos fisiológicos e extensão dos efeitos modulatórios da ETCC (Nitsche and Paulus 2001, Schlaug, Renga et al. 2008, Bloch, Harel et al. 2010, Wirth, Rahman et al. 2011, Jacobson, Ezra et al. 2012, Kessler, Turkeltaub et al. 2012, Powell, Boonstra et al. 2014, Romero Lauro, Rosanova et al. 2014), em indivíduos com TDAH.

Desta forma, com a finalidade de responder alguns destes questionamentos e incentivar mais estudos sobre a aplicabilidade da ETCC em indivíduos com TDAH, esta tese foi desenvolvida com os seguintes objetivos principais: investigar a eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua na modulação do controle inibitório em adultos com TDAH; utilizar um modelo matemático-computacional de redes corticais funcionais, com base na

atividade eletroencefalográfica, para estudar a conectividade cortical modulada pela estimulação transcraniana por corrente contínua, nesta população.



### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1 TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)**

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade é uma desordem crônica do neurodesenvolvimento definida pela ausência ou redução da atenção sustentada, por manifestações de hiperatividade e impulsividade, presentes desde a infância (Owens and Hoza 2003, Steinau 2013).

##### **3.1.1 Critérios diagnósticos e classificação**

Os critérios diagnósticos consistem na presença dos sintomas comportamentais isoladamente ou combinados (Feldman and Reiff 2014). Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais- 4º edição-revisão textual, estas características deveriam ter início antes dos 7 anos (Owens and Hoza 2003, Lange, Reichl et al. 2010, Ranby, Boynton et al. 2012). Entretanto, na quinta edição do referido manual da Associação Americana de Psiquiatria, publicado em maio de 2013, este critério foi revisto, sem substanciais modificações, contudo fundamentando-se em estudos prévios em adultos com TDAH, a idade de apresentação dos sintomas foi estendida para antes dos 12

anos (Steinau 2013). O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, e previamente referia-se à presença de pelo menos seis sintomas entre nove possíveis, separados em dois domínios, em acordo com o DSM-IV-TR, entretanto na nova edição, a presença de cinco sintomas são suficientes para o diagnóstico em adultos (Steinau 2013). O primeiro domínio contém nove sintomas de desatenção e o segundo apresenta 6 manifestações de hiperatividade e 3 de impulsividade. Para definição diagnóstica é ainda necessária a presença frequente destas manifestações clínicas por um período mínimo de 6 meses. Além disto, os indivíduos devem apresentar prejuízo nas atividades diárias e na adaptação comportamental secundários aos sintomas, em pelo menos dois diferentes contextos sociais. Por fim, os sintomas comportamentais decorrentes do TDAH não devem ocorrer exclusivamente durante a presença de outros transtornos psiquiátricos maiores, ou serem decorrentes destes (Steinau 2013).

Segundo o DSM-IV-TR, o TDAH era classificado em três subtipos-predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/ impulsivo e combinado, de acordo com a predominância dos sintomas (Owens and Hoza 2003). Entretanto, esta classificação foi modificada na quinta edição, mantendo-se a divisão em três tipos, porém utilizando-se desde então a terminologia “apresentação”, e não mais “subtipo”, ao referir-se aos sintomas prevalentes no momento do diagnóstico, e em avaliações subsequentes, deixando de ser uma categorização estática (Steinau 2013, Volkow and Swanson 2013).

### 3.1.2 Dados epidemiológicos

Entre os distúrbios neurocomportamentais da infância, TDAH destaca-se como o mais prevalente (Feldman and Reiff 2014). Em estudos americanos, a prevalência observada varia entre 5 a 9% entre as crianças, principalmente em escolares (Lundervold, Adolfsdottir et al. 2011, Ranby, Boynton et al. 2012). Embora inicialmente tenha sido considerado um distúrbio exclusivamente da infância, estudos progressivamente revelaram sua persistência na vida adulta (Spencer, Biederman et al. 1998, Wender 1998, Biederman, Petty et al. 2012).

Entre as crianças com diagnóstico de TDAH, 67% mantêm a sintomatologia na vida adulta, repercutindo no desenvolvimento psicossocial, profissional e emocional (Lundervold, Adolfsdottir et al. 2011, Ranby, Boynton et al. 2012). Dados revelam ainda uma prevalência de 4,4% de casos de TDAH, entre adultos americanos (Kessler, Adler et al. 2006). No Brasil, Arruda e colaboradores observaram uma prevalência de TDAH entre crianças e adolescentes de 4,4%, em acordo com dados da literatura mundial (Arruda, Querido et al. 2015).

### 3.1.3 Aspectos anátomo-fisiológicos

O quadro clínico decorre supostamente de desordens no córtex pré-frontal (figura 1), e em suas conexões subcorticais (Arnsten and Li 2005, Lange, Reichl et al. 2010). Este distúrbio neurobiológico caracteriza-se por comprometimento funcional dos circuitos pré-frontais e estriatais (Dickstein, Bannon et al. 2006), além de déficit nos níveis de neurotransmissores, tais como dopamina, em tratos associados à atenção e motivação, e noradrenalina predominantemente em região cortical pré-frontal, resultando em disfunção executiva (Volkow and Swanson 2013). Em estudo publicado em 2012, Castellanos e Proal sugeriram o envolvimento não apenas destes circuitos na fisiopatologia do TDAH, mas também de redes corticais mais abrangentes como as conexões frontoparietais e parieto-occipitais (Castellanos and Proal 2012, Volkow and Swanson 2013). Os sintomas de impulsividade, dificuldade em inibir comportamentos distratores, em planejar e executar tarefas, em direcionar a atenção e manter a concentração, apresentados pelos portadores de TDAH, podem ser explicados por estes mecanismos neurofisiológicos, e expressam o comprometimento de importantes funções executivas (Arnsten and Li 2005, Haavik, Halmoy et al. 2010, Lundervold, Adolfsdottir et al. 2011, Ranby, Boynton et al. 2012).

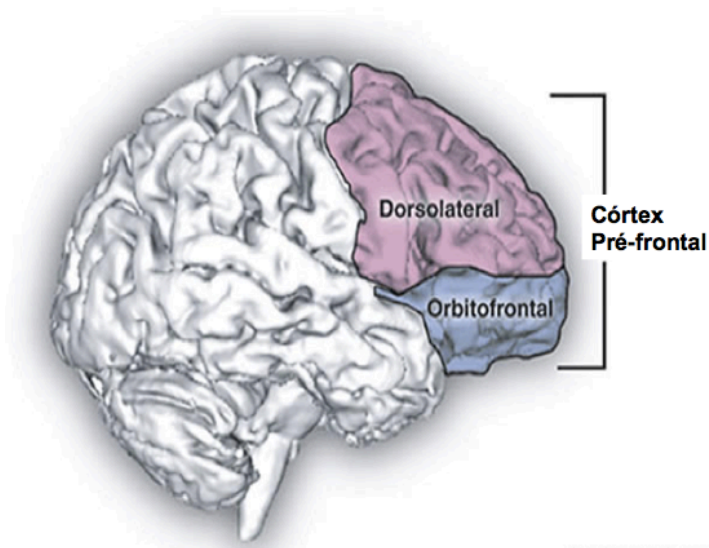


Figura 1. Córtex pré-frontal (adaptado de NeuroscienceNews.com).

#### 3.1.4 Controle inibitório

O córtex pré-frontal é a principal área encefálica responsável pelas funções executivas (Puig and Gullledge 2011). Estas correspondem a competências neurocognitivas associadas ao planejamento e execução de ações intencionais e auto-organizadas (Arnsten and Li 2005, Spencer-Smith and Anderson 2009). Entre as funções executivas, o controle inibitório é um dos aspectos mais afetados no transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. O controle inibitório é definido como a habilidade em inibir um comportamento inconveniente ou inadequado e/ou coibir uma resposta à estímulos distraidores (Arnsten and Li 2005, Brown, Buckley et al. 2006). Portanto, uma desordem do controle inibitório pode prejudicar significativamente o desempenho social, afetivo e cognitivo de um indivíduo, seja por impossibilitar a cessação de uma ação inapropriada ou por não interromper um estímulo que descontinue respostas adequadas (Haavik, Halmoy et al. 2010, Lundervold, Adolfsdottir et al. 2011).

Há evidências de uma associação fisiológica entre o córtex pré-frontal e a modulação do controle inibitório (Arnsten and Li 2005, Brown, Buckley et al.

2006). Alterações nesta estrutura anatômica possivelmente são responsáveis por um prejuízo no controle inibitório, evidenciado comportamentalmente por ações que refletem inconsequência, imprevisibilidade, intolerância à espera, respostas rápidas e inconsistentes, eventuais exposições a situações de risco, e aceitação de múltiplas responsabilidades e tarefas, simultaneamente, com consequentes abandonos posteriores (Arnsten and Li 2005).

Esta possível relação anatômica e os mecanismos neurobiológicos correlatos compõem o arcabouço fisiológico que sustenta a hipótese de que a ativação da área pré-frontal poderá promover um maior e mais ajustado controle inibitório, minimizando as repercussões sócio-afetivas frequentemente associadas ao TDAH. Todavia, opções terapêuticas destinadas à modulação da atividade neuronal desta área, à adequação do comportamento inibitório, assim como de outras disfunções cognitivas, ainda representam um desafio no transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (Antshel, Hargrave et al. 2011).

### 3.1.5 Desafios na abordagem terapêutica

Atuais opções para o tratamento das disfunções cognitivas associadas ao TDAH, apresentam limitações como o alto custo e a presença de eventos adversos expressivos, restringindo eventualmente sua aplicabilidade clínica (Berman, Kuczenski et al. 2009, Antshel, Hargrave et al. 2011), apesar de estudos placebo controlados evidenciarem significativa melhora clínica da desatenção, impulsividade e hiperatividade após a administração de estimulantes, como metilfenidato, anfetaminas e derivados. Um dos prováveis mecanismos de ação destes fármacos estimulantes consiste na elevação da atividade dopaminérgica e noradrenérgica. Embora diversos estudos já tenham revelado a eficácia do tratamento medicamentoso em sujeitos com TDAH, os efeitos são mais significativos a curto prazo, sendo ainda limitados quando em uso prolongado ( $\geq 6$  meses) (Volkow and Swanson 2013). Por tratar-se de uma condição crônica, o que implica em uma abordagem terapêutica a longo termo,

outras investigações clínicas randomizadas controladas serão necessárias para esclarecer a eficácia da terapia por período prolongado.

Entre os eventos adversos mais comuns decorrentes do tratamento farmacológico, destacam-se a insônia- caracterizada pela dificuldade em iniciar o sono, e a inapetência (Feldman and Reiff 2014). Um importante efeito secundário pelo uso prolongado destas medicações é o aumento do risco cardíaco, sendo possivelmente mais prevalente em adultos do que em crianças (Okie 2006). As complicações cardiovasculares mais comuns são a elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial (Volkow and Swanson 2013). Como os riscos-benefícios do tratamento medicamentoso ainda não são completamente conhecidos, sua aplicabilidade torna-se restrita em alguns casos. Além dos eventos adversos referidos, observam-se também sialosquiese, perda de peso decorrente da inapetência, cefaléia, depressão e ansiedade (Volkow and Swanson 2013).

Outro aspecto que restringe a abordagem farmacológica é o custo do tratamento (Matza, Paramore et al. 2005). Estudos avaliam o “custo-eficácia” da intervenção terapêutica medicamentosa que corresponde a uma expressão econômica que examina a relação entre o custo estimado e efeito esperado, através de diferentes métodos, como por exemplo variáveis baseadas em indicadores de qualidade de vida, ou desempenho escolar (Torrance 1986, Gilmore and Milne 2001, Matza, Paramore et al. 2005). Tem-se observado um aumento contínuo do custo, enquanto a eficácia a longo prazo é incerta (Matza, Paramore et al. 2005).

A terapia comportamental também consiste em uma opção terapêutica para indivíduos com TDAH (Okie 2006, Volkow and Swanson 2013, Feldman and Reiff 2014). Estudos demonstram que sua aplicação isolada não é tão eficaz no controle dos sintomas quando comparada à combinação com tratamento medicamentoso, ou mesmo com o uso exclusivo de fármacos (1999). Da mesma forma, o uso isolado da medicação não necessariamente resulta em uma melhora nos contextos afetados, no desempenho social e/ou acadêmico. Desta forma, intervenções cognitivas comportamentais são recomendadas como terapia

adjuvante ao tratamento farmacológico em adultos com TDAH. Outras alternativas terapêuticas, como intervenção ambiental, estão sob investigação, todavia sua eficácia ainda não foi esclarecida (Feldman and Reiff 2014).

O planejamento da abordagem terapêutica dos sintomas de TDAH é essencial, e pode respaldar-se na observação direta do controle das manifestações comportamentais, através de tarefas e testes neurocognitivos, ou pela observação subjetiva da performance destes indivíduos nos diferentes contextos sociais (Feldman and Reiff 2014).

Este transtorno pode ser responsável por um significativo comprometimento social e econômico, com prejuízo funcional em diferentes contextos, como no desempenho acadêmico, nas relações interpessoais e afetivas, no trabalho, apresentando dificuldades em cumprir e focar em tarefas, atender a prazos, afetando também a auto-estima (Okie 2006, Volkow and Swanson 2013, Feldman and Reiff 2014). Tais inadequações podem resultar em uma maior predisposição ao abuso de substâncias psicoativas, como cigarro, álcool e drogas, e à presença de comorbidades psiquiátricas, tais como ansiedade e depressão (Okie 2006, Volkow and Swanson 2013, Feldman and Reiff 2014).

Neste contexto, a investigação de novas estratégias terapêuticas com perfil simples e seguro, e potencial eficácia, como a estimulação transcraniana por corrente contínua, é essencial e urgente.

### 3.2 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC)

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica neuromodulatória simples e bem conhecida (Stagg and Nitsche 2011, Brunoni, Nitsche et al. 2012), que utiliza correntes elétricas de baixa intensidade para elevar ou reduzir a excitabilidade neuronal da área estimulada, e regiões correlatas (DaSilva, Volz et al. 2011, Stagg and Nitsche 2011).



### 3.2.1 Breve histórico

Estudos investigando a aplicação da estimulação elétrica e sua consequente repercussão fisiológica foram iniciados no século XVIII por Luigi Galvani, posteriormente reconhecido como o pai da eletrofisiologia. Todavia, o uso de descargas elétricas como possível ferramenta terapêutica iniciou-se ainda antes da descoberta da eletricidade. Peixes elétricos (*torpedo fish*) foram utilizados no tratamento de cefaleia e outras condições como a gota, por médicos como Hipócrates, Scribonius Largus e Galeno, embora àquela época suas propriedades ainda fossem desconhecidas (Tsoucalas, Karamanou et al. 2014).

Já em 1786, Galvani revelou a possibilidade de produção de contração muscular através da condução elétrica pela estimulação de nervos da perna de rãs (Cajavilca, Varon et al. 2009, Okun 2014), como observado na figura 2, demonstrando a característica de excitabilidade do tecido neural, embora à época tenha estabelecido como causa a presença de um fluido invisível que denominou de eletricidade animal. Neste mesmo período, Alessandro Giuseppe Volta incentivado pelos achados de Galvani, e simultaneamente criticando e questionando os achados deste sobre a “eletricidade animal”, iniciou suas experimentações que culminaram, em 1800, com o desenvolvimento da pilha elétrica, ou pilha de Volta, que produzia eletricidade através de processos químicos (Volta, *apud* Parent 2004).

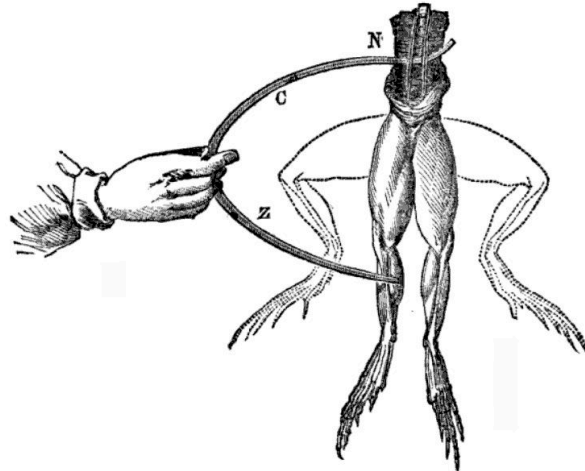


Figura 2. Experimento através do qual Luigi Galvani descobriu o que denominou de “eletricidade animal” (adaptado de WELLS, 1859).

A primeira aplicação aberta no córtex cerebral humano foi realizada por Giovanni Aldini (Figura 3), sobrinho e assistente de Galvani, em 1802 na Itália, quando estimulou a superfície cortical de cadáveres observando contração da musculatura facial contralateral (Parent 2004, Zago, Ferrucci et al. 2008). Embora não se saiba se a contração facial produzida tenha sido de fato decorrente da estimulação cortical, seus experimentos são considerados a base do desenvolvimento de diferentes técnicas de eletroterapia (Parent 2004).



Figura 3. Giovanni Aldini (fonte: arquivo histórico da Universidade de Bolonha).

Embora suas descobertas não tenham sido inicialmente reconhecidas, Aldini prosseguiu seus experimentos e investigou a aplicação transcraniana de corrente elétrica para o tratamento de distúrbios de personalidade (Aldini, *apud* Parent 2004). Com o sucesso obtido em suas intervenções, foram originadas hipóteses de que a corrente galvânica poderia ser eficaz no tratamento de desordens neuropsiquiátricas, resultando no desenvolvimento e aplicação crescentes desta técnica (Parent 2004).

Mais recentemente, em meados da década de 60, estudos em modelos animais objetivavam investigar os mecanismos fisiológicos desta técnica e duração de seus efeitos (Bindman, Lippold et al. 1964, Purpura and McMurtry 1965). A ação polaridade específica da estimulação transcraniana foi investigada neste período em experimentos realizados em gatos. Foi evidenciado um aumento da excitabilidade espontânea através das despolarização neuronal após a aplicação de estimulação anódica, enquanto a corrente catódica promoveu hiperpolarização, e conseqüente redução da atividade cortical.

Ainda na década de 60, estudos utilizando corrente direta não-invasiva em humanos, com parâmetros mais bem controlados, investigaram o tratamento de desordens neuropsiquiátricas (Costain, Redfearn et al. 1964, Carney 1969). Entretanto, estes estudos só foram reiniciados e aprofundados no fim do século XX, inicialmente por um grupo de pesquisadores italianos, seguidos por Nitsche e Paulus que investigaram em humanos o efeito associado à polaridade da estimulação (Priori, Berardelli et al. 1998, Nitsche and Paulus 2000).

### 3.2.2 Aspectos técnicos

A estimulação transcraniana por corrente contínua é reconhecida como um método tecnicamente simples (Brunoni, Amadera et al. 2011, Stagg and Nitsche 2011), que consiste na aplicação de uma fraca corrente galvânica sobre o escalpo que desloca-se do eletrodo anódico (pólo positivo) em direção ao cátodo (pólo negativo), compondo o circuito elétrico. A estimulação promove uma modulação da atividade neuronal espontânea, aumentando ou reduzindo a

excitabilidade cortical através da despolarização neuronal ou hiperpolarização, respectivamente (Nitsche and Paulus 2000, Brunoni, Amadera et al. 2011, Stagg and Nitsche 2011).

Eletrodos de borracha são inseridos em esponjas, embebidas em solução salina, e posicionados na área em estudo, e então conectados através de cabos a um aparelho de corrente constante (DaSilva, Volz et al. 2011). Além destes dispositivos, fitas elásticas e pinos são necessários para fixar os eletrodos no escalpo, além da fita métrica para medida da cabeça e preciso posicionamento dos eletrodos (Figura 4), de acordo com as áreas a serem estimuladas (DaSilva, Volz et al. 2011).



Figura 4: Aparelho de ETCC e materiais (adaptado de DaSilva e col, 2011).

Os efeitos polaridade específicos da ETCC em humanos são amplamente estudados e postulados conforme evidenciado por experimento prévio em animais, citado acima. A estimulação anodal pode promover o aumento da excitabilidade cortical pela despolarização neuronal, enquanto a intervenção catodal tende a induzir hiperpolarização, e conseqüente redução da atividade neuronal (Nitsche and Paulus 2000, Liebetanz, Nitsche et al. 2002, Nitsche, Nitsche et al. 2003). Entretanto, Nitsche e Paulus em ensaio clínico publicado em 2000 afirmaram que o posicionamento espacial neuronal e a direção da corrente podem modificar estes efeitos polaridade dependentes (Nitsche and Paulus 2000).

Outro relevante aspecto refere-se à focalidade dos efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua. O tamanho do eletrodo e o tipo de montagem estão associados à extensão destes efeitos (Nitsche, Cohen et al. 2008). Desta forma, eletrodos menores podem induzir efeitos mais restritos à área estimulada (Nitsche, Cohen et al. 2008), assim como montagens cefálicas (com eletrodo estimulatório e de referência situados no escalpo) promovem uma modulação mais extensa (Nitsche, Cohen et al. 2008).

ETCC destaca-se dentre as demais técnicas de estimulação cerebral, como estimulação magnética transcraniana e estimulação cerebral profunda, por modular a atividade espontânea neuronal, não induzindo potenciais de ação (Nitsche and Paulus 2000, Liebetanz, Nitsche et al. 2002, Nitsche, Nitsche et al. 2003, Nitsche, Cohen et al. 2008, Brunoni, Amadera et al. 2011). Outras características favoráveis a este método de estimulação, em comparação com os demais, referem-se ao seu baixo custo, técnica simples e indolor, e perfil de segurança (Nitsche and Paulus 2000, Liebetanz, Nitsche et al. 2002, Nitsche, Nitsche et al. 2003, Nitsche, Cohen et al. 2008, Brunoni, Amadera et al. 2011).

### 3.2.3 Segurança na ETCC

A ETCC é uma técnica não-invasiva e segura, possuindo eventos adversos pouco frequentes e inexpressivos, caracterizados por leve desconforto

local, prurido, parestesia e/ou cefaleia, de curta duração (DaSilva, Volz et al. 2011). Em uma revisão sistemática sobre os efeitos adversos associados ao ETCC, foram referidos leves sintomas, tanto em estudos com indivíduos saudáveis quanto em portadores de comorbidades (Brunoni, Amadera et al. 2011). Entretanto, os autores observaram que a maior parte das informações sobre a segurança da técnica são reportados em estudos com uma única sessão, e sugerem futuras investigações.

Importantes aspectos associados à segurança da estimulação correspondem à densidade de corrente e duração da ETCC. O primeiro expressa a relação entre a intensidade da corrente aplicada e o tamanho do eletrodo, significando a força do campo elétrico gerado (Nitsche, Cohen et al. 2008). Em experimentos com animais, a densidade de corrente limítrofe, abaixo da qual não são produzidas lesões teciduais no cérebro, é de  $25\text{mA}/\text{cm}^2$  (Bindman, Lippold et al. 1964). Em humanos, segundo nosso conhecimento, não há um limite definido para a densidade de corrente utilizada, todavia, os protocolos mais comuns optam por densidades de corrente no valor de 0,029 a 0,080 (Mattai, Miller et al. 2011, Batsikadze, Moliadze et al. 2013). O tempo de estimulação, considerando uma mesma densidade de corrente, está associada à duração dos efeitos, assim como possível ocorrência de eventos adversos (Nitsche, Liebetanz et al. 2003, Nitsche, Cohen et al. 2008). Esta compõe o cálculo de um outro relevante parâmetro de segurança definido como carga total. Este corresponde à intensidade de corrente dividida pelo tamanho do eletrodo, sendo esta fração multiplicada pelo tempo de estimulação (Nitsche, Liebetanz et al. 2003). Até o presente momento, o tempo de estimulação mais utilizado nos protocolos publicados variam entre 10 e 30 minutos (Antal, Nitsche et al. 2004, Boggio, Ferrucci et al. 2006, Gandiga, Hummel et al. 2006, Fecteau, Pascual-Leone et al. 2007, Lang, Siebner et al. 2007, Ohn, Park et al. 2008, Ragert, Vandermeeren et al. 2008), e revelam ser seguros quando aplicados com densidades de corrente dentro dos limites toleráveis.

#### 3.2.4 Mecanismos de ação

Os mecanismos fisiológicos associados aos efeitos induzidos pela ETCC ainda não são completamente conhecidos. A despolarização ou hiperpolarização da membrana neuronal secundárias à ação da corrente elétrica no córtex modulam a excitabilidade cerebral espontânea, não sendo intensos o suficiente para induzir potenciais de ação (Nitsche, Cohen et al. 2008, Brunoni, Nitsche et al. 2012). Aproximadamente, 50% da corrente aplicada atravessa a calota craniana e estimula o cérebro (Dymond, Coger et al. 1975, Nitsche, Cohen et al. 2008). Esta modificação do potencial de repouso da membrana isoladamente não esclarece os efeitos a longo prazo (Nitsche, Cohen et al. 2008). A potenciação de longa duração (*long-term potentiation*- LTP) e depressão de longa duração (*long-term depression*- LTD) são mecanismos provavelmente relacionados ao prolongado efeito da ETCC (Nitsche, Cohen et al. 2008). LTP é compreendida como mecanismo de excitabilidade persistente que potencializa a neurotransmissão sináptica e sua eficácia, enquanto LTD enfraquece esta transmissão, principalmente ao modificar os níveis de cálcio na célula pós-sináptica e os níveis intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), sendo ambos processos associados ao aprendizado e memória (Collingridge, Peineau et al. 2010, Bliss and Cooke 2011). A estimulação transcraniana por corrente contínua regula ainda a produção de proteínas, além da alteração de proteínas transmembranas, também associadas a mecanismos de LTP e LTD (Collingridge, Peineau et al. 2010, Bliss and Cooke 2011) (Nitsche, Cohen et al. 2008).

Alguns estudos sugerem a modulação de receptores N-metil D-aspartato (NMDA) através da aplicação de ETCC (Nitsche, Doemkes et al. 2007). A ativação destes receptores por agonistas glutamatérgicos está associada a uma maior excitabilidade neuronal e maior plasticidade sináptica (Nitsche, Doemkes et al. 2007, Mattson 2008). Ensaios farmacológicos revelaram aumento da excitabilidade cortical, através da administração de um agonista parcial dos receptores NMDA como potencializador da estimulação anódica (Lang, Nitsche et al. 2004). O oposto foi observado em um estudo que entre os principais objetivos investigou os efeitos da aplicação da ETCC concomitantemente com

dextrometorfana, antagonista do receptor NMDA. Este fármaco anulou os efeitos da estimulação, reiterando a provável modulação dos receptores NMDA como um dos mecanismos subjacentes à ação da ETCC (Liebetanz, Nitsche et al. 2002).

### 3.2.5 Estudos em neurocognição

A eficácia da ETCC na modulação da performance cognitiva têm sido investigada através de ensaios clínicos *sham* controlados (Ditye, Jacobson et al. 2012, Demirtas-Tatlidede, Vahabzadeh-Hagh et al. 2013). Boggio e coautores observaram que estimulação anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral, durante 20 minutos, promoveu uma melhora na memória de trabalho quando administrada à uma intensidade de corrente de 2mA (Boggio, Ferrucci et al. 2006). Em outro estudo, Boggio e col investigaram o efeito da estimulação anódica sobre o CPFDL em pacientes com transtorno depressivo, e notaram uma melhora no desempenho em uma tarefa do tipo Go/ no go (Boggio, Berman et al. 2007). Em ensaio randomizado controlado com sujeitos saudáveis, examinou-se a aplicação de estimulação anódica e catódica sobre o córtex pré-frontal e córtex motor, comparando com *sham*. Foi observada uma melhora no controle inibitório, conforme evidenciado por uma tarefa *stop-signal*, nos grupos submetidos à estimulação pré-frontal (Hsu, Tseng et al. 2011). Indivíduos depressivos receberam ETCC à 1 mA, com anodo sobre o CPFDL esquerdo e cátodo sobre a região supraorbital contralateral, resultando em melhora na memória de trabalho, quando comparado à intervenção *sham* (Fregni, Boggio et al. 2006). Fecteau e colaboradores demonstraram a redução do comportamento de risco após estimulação a uma intensidade de 2mA, em uma montagem bifrontal com posicionamento do anodo à direita ou esquerda, o que não foi observado no grupo *sham* (Fecteau, Knoch et al. 2007). Outros estudos utilizando a mesma montagem bipolar também evidenciaram melhora cognitiva (Tabela 1) (Kang, Baek et al. 2009, Oliveira, Zanao et al. 2013).

Em contrapartida, Loo e colaboradores não observaram resultados significantes na performance em diferentes domínios cognitivos após ETCC



anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, quando comparado à estimulação *sham* (Loo, Sachdev et al. 2010). Posteriormente, em outro ensaio randomizado, Loo e coautores revelaram melhora na atenção e memória de trabalho após administração de ETCC em protocolo com similar montagem, porém com maior número de sessões e intensidade de corrente (Loo, Alonzo et al. 2012).

Tabela 1- Resumo dos principais estudos em neurocognição

Estudos	População (n)	Protocolo de estimulação			Resultados
		Montagem	Duração	Intensidade	
Boggio e col (2006)	Indivíduos com DP (18)	A- CPFDL A- M1 R- RSOC	20 min	1 or 2 mA	Melhora na memória de trabalho evidenciada pela tarefa <i>3-back working memory</i> , após estimulação do CPFDL à 2mA
Boggio e col (2007)	Indivíduos com TD (26)	A- CPFDL A- CO R- RSOC	20 min	2 mA	A estimulação anódica do CPFDL resultou em melhor desempenho em uma tarefa do tipo <i>Go/ no go</i>
Ditye e col (2012)	Indivíduos saudáveis (22)	A: GFI R- RSOC	15 min	1,5 mA	Estimulação ativa, combinada com treino cognitivo, resultaram em melhora na inibição de respostas mais significativamente do que o treino isolado
Fecteau e col (2007)	Indivíduos saudáveis (36)	A- CPFDL C- CPFDL	15 min	2 mA	Redução do comportamento de risco após estimulação anodal à direita
Fregni e col (2006)	Indivíduos com TD (18)	A- CPFDL R- RSOC	20 min	1 mA	Melhora na memória de trabalho, comparado à intervenção <i>sham</i>
Hsu e col (2011)	Indivíduos saudáveis (28)	A/C- CPF A/C- M1 R- RZC	10 min	1,5 mA	Significativa melhora na performance em uma tarefa <i>stop-signal</i> , após estimulação pré-frontal, sugerindo maior controle inibitório

Tabela 1 (continuação)

Estudos	População (n)	Protocolo de estimulação			Resultados
		Montagem	Duração	Intensidade	
Kang e col (2009)	Indivíduos com AVE e saudáveis (20)	A- CPFDL R- RSOC	20 min	2 mA	No grupo ativo observou-se melhora da atenção evidenciada por uma tarefa Go/ No go
Loo e col (2010)	Indivíduos com TD (40)	A- CPFDL C- RSOC	20 min	1 mA	Não foram observadas diferenças significantes nas avaliações cognitivas, entre os grupos
Loo e col (2012)	Indivíduos com TD (64)	A- CPFDL C- RSOC	20 min	2 mA	Anodal ETCC resultou em melhora na atenção e memória de trabalho
Oliveira e col (2013)	Indivíduos com TD (28)	A- CPFDL C- CPFDL	30 min	2 mA	Maior memória de trabalho, segundo uma tarefa n-back, após estimulação ativa

DP- Doença de Parkinson; TD- transtorno depressivo; AVE- acidente vascular encefálico; CPFDL- córtex pré-frontal dorsolateral; A- estimulação anódica; C- estimulação catódica; R- eletrodo de referência; M1- córtex motor primário; RSOC- região supraorbital contralateral; CPF- córtex pré-frontal; RZC- região zigomática contralateral; GFI- giro frontal inferior; min- minutos; mA- miliampère.

Diversos ensaios clínicos têm evidenciado resultados positivos expressos pela melhoria do desempenho cognitivo em sujeitos saudáveis e indivíduos com distúrbios neuropsiquiátricos. Tais achados suportam a estimulação transcraniana por corrente contínua como uma promissora abordagem terapêutica das disfunções cognitivas associadas ao TDAH.

## **4 OBJETIVOS**

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar os aspectos neurobiológicos associados ao transtorno do déficit de atenção e hiperatividade a partir da contribuição da estimulação transcraniana por corrente contínua na adequação do controle inibitório.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a contribuição da estimulação transcraniana por corrente contínua, comparando-a com intervenção *sham*, na modulação do controle inibitório em adultos com TDAH através de tarefas Go / No go.
- Realizar a reconstrução das redes corticais funcionais de cada participante, analisando-as por grupos, com base nos dados do EEG através de modelagem matemático-computacional.

## **5 HIPÓTESES**

## 5 HIPÓTESES

- A estimulação anódica aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo aumentará o controle inibitório em adultos com TDAH, em comparação à estimulação *sham*.
- Uma única sessão de ETCC anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, à uma intensidade de 1 mA durante 20 minutos, aumentará a conectividade cortical, quando comparado com o grupo *sham*, em adultos com TDAH.

## **6 MATERIAIS E MÉTODOS**

## 6 MATERIAIS E MÉTODOS

### 6.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo paralelo, randomizado, duplo-cego, *sham* controlado conduzido no Laboratório de Eletroestimulação Funcional do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, de maio de 2013 a abril de 2014.

### 6.2 POPULAÇÃO

Pacientes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade foram recrutados através de carta e e-mail para a Associação Psiquiátrica da Bahia (APB), Sociedade de Neurologia da Bahia (SNB) e Associação Brasileira de Neurologia, Psiquiatria e Profissões Afins (ABENEPI)-capítulo Bahia. Também foram contactados, através de correspondência e telefone, profissionais especialistas em TDAH, sendo convidados a encaminhar prováveis pacientes ao estudo. Foram ainda publicados anúncios em Internet e redes sociais em uma abordagem de recrutamento mais ampla.

#### 6.2.1 Critérios de inclusão

- Habilidade para entender e assinar o termo de consentimento informado;
- Diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, fundamentado no DSM-IV-TR e *Adult Self-Report Scale* (ASRS);



- Residentes na Bahia;
- Maiores de 18 anos.

### 6.2.2 Critérios de exclusão

- Transtornos psiquiátricos maiores, tais como esquizofrenia e transtorno bipolar;
- Incapacidade de compreensão dos questionários utilizados (comprometimento cognitivo- score  $\leq 24$  no Mini Exame do Estado Mental) ou não alfabetizados;
- Abuso de substâncias psicoativas ou álcool, exceto nicotina e cafeína, nos últimos 12 meses.

### 6.2.3 Cálculo amostral

Trata-se de amostra randomizada de indivíduos com TDAH, cujo tamanho amostral foi calculado estimando-se uma diferença de proporção entre o grupo ativo e controle de 40%, na modificação do desempenho na tarefa Go/No go, antes e após as intervenções.

Para o cálculo, utilizamos o programa estatístico Stata versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA), considerando um erro alfa de 0,05 e um poder de 0,80, obtendo-se uma amostra de 25 sujeitos em cada grupo (intervenção e controle). Considerando possíveis fatores inesperados, assumimos uma taxa de desistência de 20%, alcançando uma amostra final de 60 indivíduos.

## 6. 3 VARIÁVEIS DO ESTUDO

### 6.3.1 Variáveis dependentes

As seguintes variáveis foram avaliadas:

- Desempenho nas tarefas neuropsicológicas (Go/ No go) considerando como parâmetros o número de respostas corretas, erros por impulsividade e erros por omissão;

- Redes corticais funcionais estabelecidas através do cálculo do grau ponderado médio dos nós.

### 6.3.2 Variáveis independentes

Estimulação transcraniana por corrente contínua e procedimento *sham*.

## 6.4 COLETA DE DADOS

Todos os dados foram coletados no Laboratório de Eletroestimulação Funcional do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, no período descrito acima.

### 6.4.1 Instrumentos e técnicas de avaliação

Os seguintes instrumentos e técnicas foram aplicados neste estudo:

- **Mini-exame do estado mental (MEEM)**: este instrumento de rastreio é comumente aplicado em estudos clínicos para avaliação de funções cognitivas. Os seguintes domínios cognitivos são avaliados: orientação (temporal e espacial), memória imediata, atenção e cálculo, memória evocada, linguagem, e função visuoespacial (Anexo A). O escore mínimo é zero, correspondendo a completo comprometimento cognitivo, e a pontuação máxima equivale a 30 pontos, representando melhor performance cognitiva. Diferentes pontos de corte foram estabelecidos de acordo com a escolaridade. Escores  $\leq 24$  sugerem comprometimento cognitivo em indivíduos alfabetizados, enquanto em sujeitos não alfabetizados o ponto de corte é 17 pontos (Murden, McRae et al. 1991).

Este teste de triagem cognitiva foi primeiro publicado em 1975, por Folstein e col, e em 1994 foi traduzido e validado para o português por Bertolucci e colaboradores (Folstein, Folstein et al. 1975, Bertolucci, Brucki et al. 1994).

- ***Mini International Neuropsychiatric Interview Brazilian (MINI PLUS)***: este questionário é um instrumento breve para entrevista psiquiátrica, baseado no DSM-IV e na Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados com a saúde- 10ª revisão (CID-10), para investigação dos principais transtornos do Eixo I (Sheehan, Lecrubier et al. 1998, Amorim 2000). Cada bloco de questões é identificado por letras e refere-se a um diagnóstico específico. Todas as perguntas são formuladas com precisão, e as respostas para estas são dicotômicas- “sim” ou “não”. Seus índices psicométricos revelam, em geral, satisfatórias sensibilidade e especificidade, respectivamente  $\geq 0,64$  e  $\geq 0,71$  (Amorim 2000). Neste estudo, todas as entrevistas foram realizadas por um psiquiatra experiente.

- ***Adult Self-Report Scale (ASRS)***: conforme o nome refere, esta é uma escala auto-aplicável, composta por dois domínios, cada um contendo nove perguntas. O primeiro bloco contempla questões referentes aos sintomas de desatenção, enquanto o segundo é formado por seis perguntas associadas à hiperatividade, e três a manifestações de impulsividade (Anexo B). Estes sintomas devem estar presentes por um período mínimo de seis meses, e ser referidos como frequentes ou muito frequentes em pelo menos seis itens em um dos domínios, de acordo com o DSM-IV-TR (Sheehan, Lecrubier et al. 1998, Kessler, Adler et al. 2005). Mais recentemente, na última edição do manual (DSM-V), a presença de cinco sintomas passou a ser considerada suficiente para o diagnóstico em adultos (Stein 2013).

- **Roteiro de entrevista para avaliação do TDAH:** este roteiro de avaliação é um instrumento com base nos critérios de diagnóstico do TDAH, baseado no DSM-IV-TR, e consiste em questões epidemiológicas e clínicas (Apêndice A).

- **Registro de eletroencefalografia (EEG):** esta técnica possibilita a análise da atividade elétrica espontânea cerebral, através de registros gráficos. Para este ensaio clínico, foram utilizados 32 canais, referenciados contra o eletrodo Cz, usando EEG (BrainNet 36, EMSA Brasil). Eletrodos em copo de cobre banhados a ouro foram dispostos em concordância com o Sistema Internacional 10-20, com eletrodos adicionais localizados em FC3, FC4, CP3, CP4, FT7, FT8, TP7, TP8 e Oz. A análise dos registros foi realizada através do EEGLAB/ MATLAB (The Mathworks, Inc.).

- **Tarefa do tipo Go/ no go:** nesta tarefa o indivíduo é apresentado a estímulos, e diante destes deve rapidamente adotar uma de duas possíveis condutas: sinalizar o estímulo alvo (Go), ou inibir esta ação quando outros estímulos são apresentados (No go). Para este estudo, duas tarefas do tipo Go/ no go foram desenvolvidas, adaptadas da versão original. Na primeira, uma letra (X) foi definida como alvo, e na segunda, uma fruta (maçã). Todas as imagens de frutas foram apresentadas em preto e branco com as mesmas proporções. Para evitar o efeito de aprendizagem, cinco sequências diferentes foram desenvolvidas para cada tipo de tarefa, e foram aplicadas aleatoriamente antes e após as intervenções.

Nas duas tarefas, as condições "Go" e "No go" foram apresentadas em série, cada uma durante 1,65 segundo- 650 milissegundos de apresentação do estímulo e 1.000 milissegundos de intervalo entre os estímulos. Uma vez o estímulo-alvo era apresentado, os participantes deveriam pressionar o botão esquerdo do mouse do computador, fixado no

braço da cadeira, devendo inibir esta ação durante a exibição dos estímulos distratores. A condição controle "Go" foi exibida 80% do tempo, e os estímulos experimentais, 20%. Ao final dos experimentos, as respostas corretas, os erros por impulsividade (identificar como alvo um estímulo distrator) e os erros por omissão (não sinalizar o estímulo alvo) foram computados.

- **Redes corticais funcionais (RCF):** O modelo de redes corticais funcionais, com base na atividade eletroencefalográfica, foi utilizado nesta tese para avaliação dos efeitos agudos da ETCC. Estas redes consistem na transformação de sinais elétricos em grafos que evidenciam a conexão entre os eletrodos de EEG posicionados no escalpo.

Através desta técnica é possível transformar sinais elétricos oriundos do EEG em grafos que evidenciam a interação entre diferentes áreas cerebrais ao longo do tempo. Assim, em uma janela de tempo pré-definida, avalia-se quantas vezes no decorrer daquele período cada eletrodo foi recrutado funcionalmente. Entretanto, um dos grandes diferenciais desta técnica consiste em não restringir-se à apresentação de informações isoladas oriundas de cada eletrodo, mas sim em revelar a interação entre estes, ao longo do tempo, consequentemente demonstrando a interatividade entre as diferentes áreas cerebrais.

De maneira simplificada, cada eletrodo pode ser compreendido como um ponto, e a conectividade entre um par de eletrodos é representada por uma aresta. Desta forma, ao final do período de tempo sob análise, quanto maior a espessura da aresta maior a conectividade entre os eletrodos, e maior o número de vezes que aquele eletrodo foi solicitado como integrante da rede cortical. Através de um método matemático, descrito brevemente abaixo, é então possível mensurar o grau de conectividade de cada eletrodo (nó) na janela de tempo definida, no caso deste estudo 1200ms, obtendo-se uma visão sistêmica e dinâmica destas redes corticais.

Para esta tese, as redes corticais funcionais foram desenvolvidas, por pesquisadores do Instituto de Física, utilizando a estrutura de grafos variando no tempo (*Time Varying Graph- TVG*) (Silva, Miranda et al. 2012, Fraiman, Saunier et al. 2014), o qual analisa a série temporal do registro eletroencefalográfico considerando janelas de tempo de deslocamento. O método de correlação denominado sincronização por *motifs* (*motifs synchronization*) foi aplicado para criação de uma matriz de correlação  $Q_t$  de 32 x 32, para cada janela de tempo (Olofsen, Sleight et al. 2008). *Motifs* correspondem a uma sequência de padrões que compõem o formato de uma onda de EEG. Tais padrões são definidos como uma sequência de  $m$  mudanças relativas nos valores de cada série temporal do EEG. Cada sequência é composta por  $m$  pontos e pelo intervalo adotado entre estes (*lag*), representado por  $\lambda$ . Desta forma, séries temporais de cada canal de EEG são reescritas como sequências em *motifs*<sup>1</sup>.

Subsequentemente, um limiar foi definido para proceder uma transformação da matriz gerando uma matriz adjacente  $A_t$  com elementos iguais a 1, se dois eletrodos estiverem conectados, e iguais a 0 se estes forem independentes. Cada matriz adjacente é um grafo em um intervalo de tempo específico, que equivale ao tamanho da janela definido previamente.

Para proceder a rede ponderada foi empregada uma técnica denominada *Added Static Network* (ASN), que corresponde à soma de todas as matrizes adjacentes ao longo de todo o intervalo de tempo,  $T$ . Consequentemente, através destas é possível obter o peso das redes, cujo peso das arestas evidenciam quantas vezes esta ligação tem ocorrido ao longo do tempo (Figura 5).

---

<sup>1</sup> Mais detalhes sobre esta técnica de sincronização por *motifs* podem ser encontrados em Rosário, R. S. Sincronização por *motifs*: uma proposta para análise de redes cerebrais variantes no tempo. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2013.

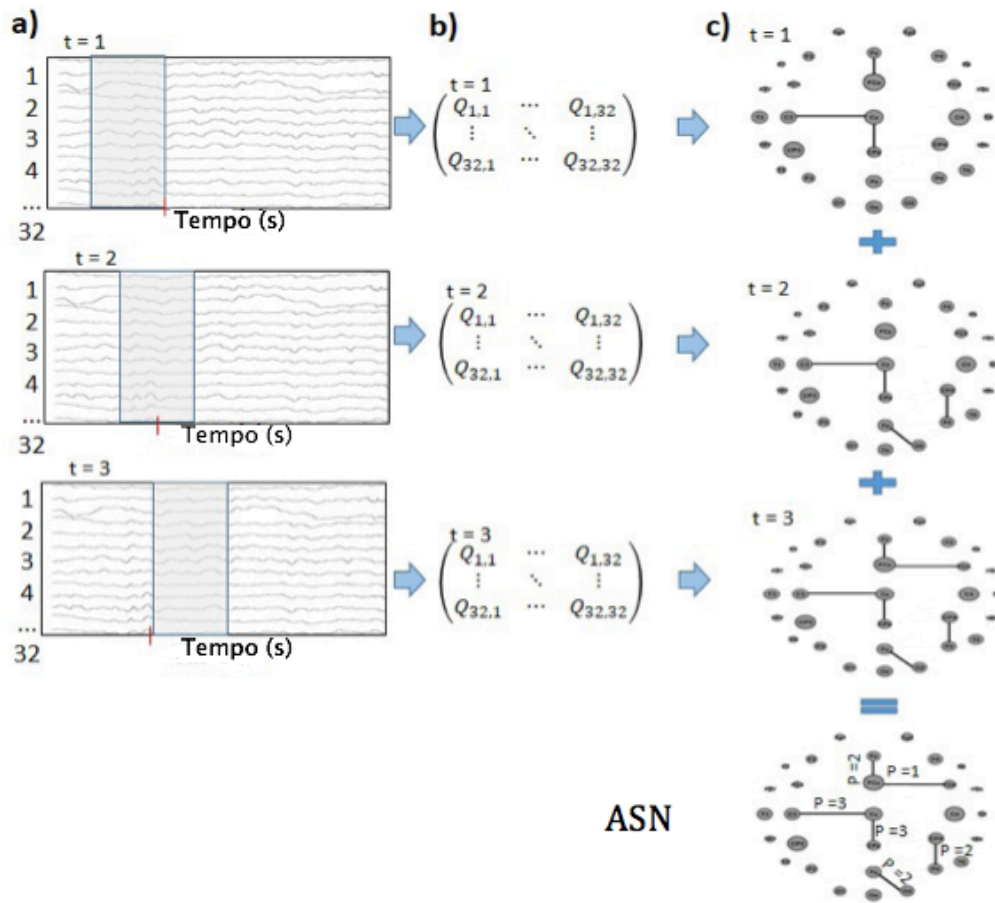


Figura 5. a) Ilustração das janelas de tempo de deslocamento ao longo da série temporal do EEG; b) Matrizes de correlação para cada janela de tempo; c) Após definição do limiar, as matrizes de correlação são transformadas em uma matriz adjacente, que somadas ao longo de todo intervalo de tempo resultam na *Added Static Network* (ASN).

Portanto, se o conjunto  $\{A_t\}_{t=1,2,\dots,T}$  corresponde ao conjunto de matrizes adjacentes que representam os grafos variando no tempo  $\{G_t\}_{t=1,2,\dots,T}$ , assim a rede ASN é definida por:

$$G_{ASN} = \sum_{t=1}^T A_t$$

Para a análise das redes corticais funcionais, alguns índices que representam parâmetros locais e globais são utilizados. Estas medidas descrevem aspectos referentes a características dos eletrodos e da rede globalmente. Para esta tese, um destes índices foi selecionado como desfecho- o grau ponderado médio dos nós  $kp_i$ , uma vez que este parâmetro descreve a evolução da rede. Ele corresponde ao número de ligações apresentadas por um nó ao longo do tempo. Segundo o ASN, ele reflete o número de vezes que um eletrodo foi conectado com quaisquer outros na rede ao longo de todo o período T, no qual o TVG foi calculado.

$$kp_i = \sum_{t=1}^T k_{i_t}$$

#### 6.4.2 Descrição dos Procedimentos

Após a triagem inicial através de entrevista psiquiátrica, explicação sobre todas as etapas do estudo, e concordância expressa através de assinatura do termo de consentimento (Apêndice B), o paciente com TDAH foi submetido a uma avaliação cognitiva através do mini-exame do estado mental. Em seguida, o indivíduo foi avaliado por psiquiatra experiente através do *Mini International Neuropsychiatric Interview Brazilian*, e logo após foi solicitado a responder o *Adult Self-Report Scale* (ASRS). Finalizando esta etapa inicial, um pesquisador treinado conduziu o roteiro de entrevista para avaliação do TDAH, desenvolvido para esta tese.

Posteriormente aos questionários e avaliações iniciais, o participante era convidado a sentar-se em uma cadeira confortável, posicionada em uma sala silenciosa, a cerca de 50 centímetros de distância do monitor do computador. Eletrodos de EEG, 32 no total, foram posicionados no escalpo em acordo com o sistema internacional 10-20. A atividade elétrica cerebral era então registrada inicialmente durante 5 minutos, em repouso. No primeiro minuto, o indivíduo era



solicitado olhar fixamente para um ponto específico, piscando o mínimo possível. Nos 4 minutos subsequentes, o registro era realizado com os olhos fechados. Em seguida, ainda sob registro eletroencefalográfico, o participante era convidado a realizar duas tarefas do tipo Go/ no go, versões computadorizadas, adaptadas da versão original, a primeira utilizando como alvo uma fruta, e a segunda uma letra. Ao fim das tarefas cognitivas, a gravação da atividade elétrica era interrompida, e os eletrodos frontais removidos para colocação dos eletrodos da ETCC.

Para posicionamento dos eletrodos da estimulação transcraniana, utiliza-se fita métrica para mensurar o ponto médio entre o nasion e ínion, identificando-o com marcador não permanente através de uma pequena linha. Em seguida, localiza-se o ponto médio entre as regiões pré-auriculares. O ponto de intersecção entre estes pontos médios corresponde ao vértice, ou Cz no sistema internacional 10-20 (Figura 6), e com base neste sistema, realiza-se a localização de F3 e F4.

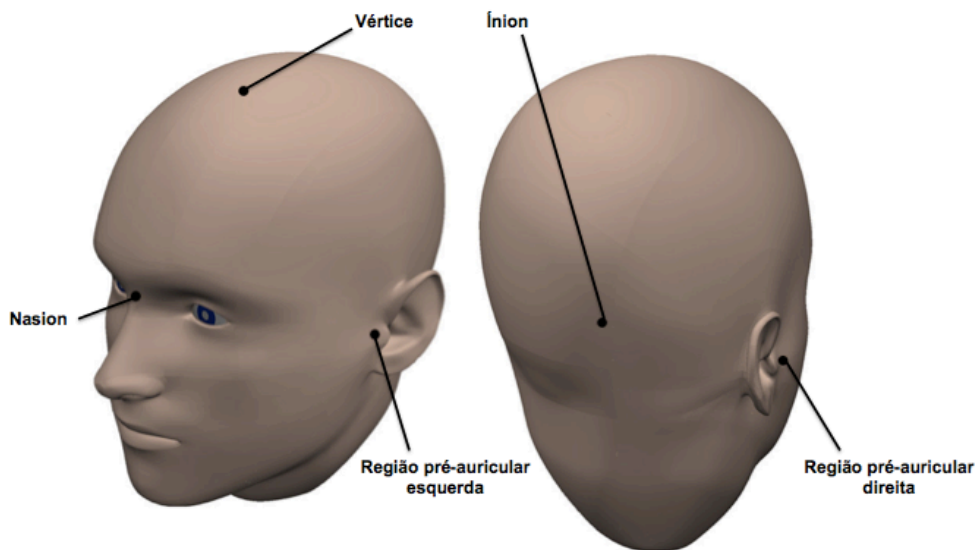


Figura 6. Ilustração da posição do vértice e dos parâmetros anatômicos para sua localização (adaptado de Vazquez, 2011).

Os indivíduos foram alocados em dois grupos, através de randomização em bloco, objetivando-se uma distribuição equitativa entre os grupos (30

pacientes em cada). Foram compostos blocos de 10 participantes, totalizando seis blocos. Para compor cada um dos grupos foram convocados 5 sujeitos de cada bloco.

Os participantes designados ao grupo de intervenção ativa foram submetidos à ETCC com voltagem de 1mA, com eletrodo anódico posicionado sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (localização F3- segundo o sistema internacional 10-20) e cátodo na região equivalente à direita- F4 (montagem bifrontal), conforme figura 7.

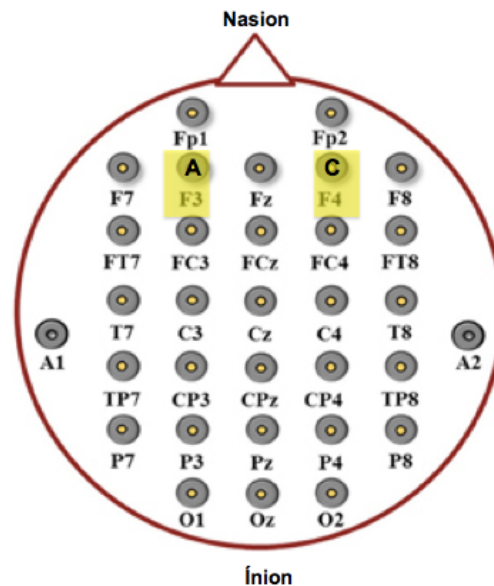


Figura 7. Montagem bifrontal. A: ânodo; C: cátodo (adaptado de Lin e col, 2014).

Nos 30 indivíduos do grupo controle (procedimento *sham*), foram colocados eletrodos em posições idênticas e simulada estimulação. O aparelho foi ligado por apenas 30 segundos a fim de que o paciente tivesse a sensação inicial, sendo desligado em seguida. Esta técnica de procedimento *sham* é considerada confiável e eficaz por simular as sensações percebidas no início da estimulação ativa, entretanto sem modificar a excitabilidade cortical (Gandiga, Hummel et al. 2006, Nitsche, Cohen et al. 2008, Lapenta, Minati et al. 2013). No final da sessão, os sujeitos eram questionados qual a intervenção recebida, se ativa ou *sham*, a fim de avaliar a eficácia do método de cegamento. Além dos

participantes, os avaliadores e pesquisadores responsáveis pelas análises também eram cegos para a intervenção.

A estimulação ativa e o procedimento placebo ocorreram em uma única sessão com duração de 20 minutos, para avaliação do efeito imediato da ETCC. A segurança foi avaliada por meio de questões abertas com base no questionário de eventos adversos da ETCC (Brunoni, Amadera et al. 2011), imediatamente após a estimulação.

Ao final da intervenção, os participantes foram submetidos a novo registro eletroencefalográfico e, novamente, a duas tarefas go/ no go- selecionadas aleatoriamente para evitar o efeito de aprendizagem, seguindo o protocolo previamente aplicado (Figura 8).

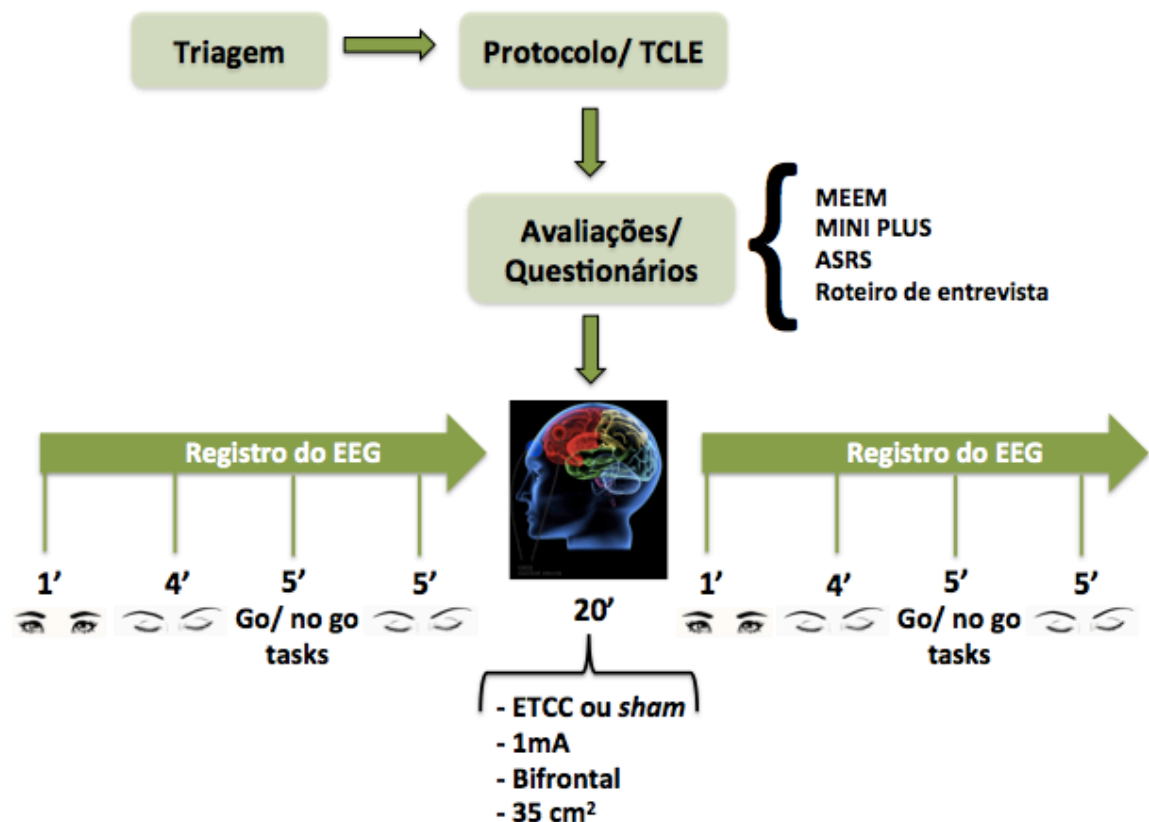


Figura 8. Etapas do protocolo de estudo.

## 6.5 ANÁLISES

### 6.5.1 Análise das redes corticais funcionais

A análise das RCF foi realizada utilizando o software EEGNET. Duas redes em estado de repouso, antes e após estimulação, foram construídas para cada participante, através da aplicação da estrutura de TVG combinada com o método de sincronização por motivos (Figura 9), e posteriormente agrupadas de acordo com a intervenção recebida. Para esta análise, considerou-se uma janela de tempo de deslocamento de 20 pontos (100ms), grau de motif de 3, intervalo lag de 1 e  $\tau=3$ . Um total de sessenta redes ASN foram geradas para cada grupo de intervenção.

Indivíduo 08- Grupo ativo

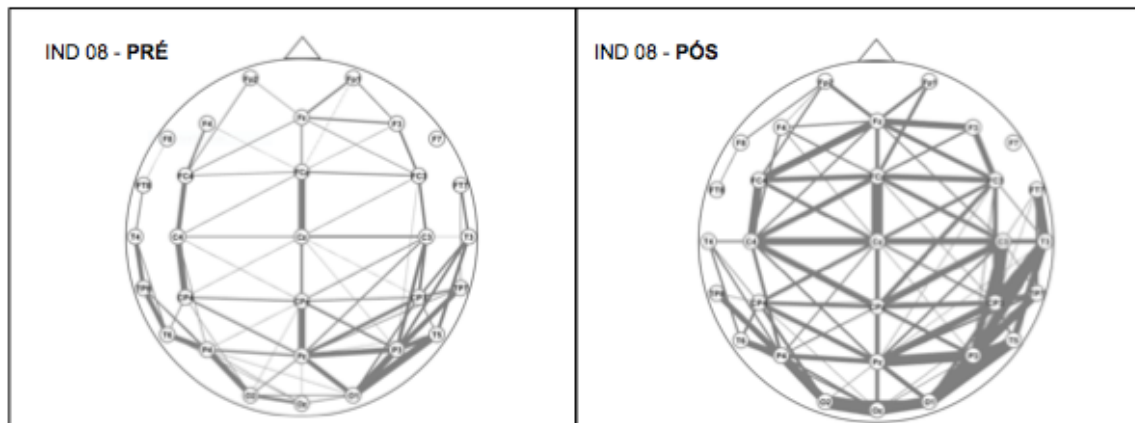


Figura 9. Representação em grafos das redes corticais funcionais do indivíduo 08 do grupo ativo (IND 08), pré e pós-estimulação.

### 6.5.2 Análises estatísticas

1ª etapa: descrições sócio-demográfica, clínica e epidemiológica dos grupos, utilizando os procedimentos habituais da estatística descritiva, como cálculo de frequências, medidas de tendência central e de dispersão.

2ª etapa: as referidas características foram comparadas entre os grupos, antes da intervenção, utilizando análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

3ª etapa: teste de Shapiro-Wilk foi realizado para avaliar a normalidade das variáveis dependentes.

4ª etapa: análise de amostras pareadas e independentes utilizando respectivamente os testes não-paramétricos Wilcoxon *signed rank* e Wilcoxon *rank-sum* (Mann-Whitney), este último para comparação após intervenções entre os grupos.

5ª etapa: Cálculo do tamanho do efeito pela comparação de médias entre os grupos de intervenção.

6ª etapa: Correção do valor de P pela técnica de Bonferroni na análise do grau ponderado médio dos nós de cada eletrodo por grupo.

7ª etapa: teste do qui-quadrado de Pearson para avaliação da eficácia da técnica de cegamento, comparando entre os grupos.

Estas análises foram realizadas através do programa estatístico *Stata*, versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Significância estatística foi estabelecida se valor bidirecional de  $p \leq 0,05$ .

## 6.6 CRITÉRIOS PARA FORMATAÇÃO E REDAÇÃO DA TESE

Esta tese foi redigida e formatada, seguindo as orientações do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, com base nas normas técnicas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) na versão orientada pelo Manual de Estilo Acadêmico: monografias, dissertações e teses. EDUFBA, 4ª edição revista e ampliada, 2008.

## **7 ASPECTOS ÉTICOS**

## **7 ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo seguiu estritamente os preceitos de ética em pesquisa envolvendo seres humanos, em acordo com a declaração de Helsinki. Todos os participantes foram informados sobre a natureza do estudo e todos os procedimentos antes de serem incluídos. Foram inseridos apenas os que formalizaram consentimento de participação por escrito, em conformidade com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil), através do termo de consentimento livre e esclarecido- TCLE. Caso necessário, a assinatura de uma testemunha seria solicitada considerando aqueles pacientes incapazes de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

O comitê de ética da Maternidade Climério de Oliveira- Universidade Federal da Bahia aprovou este estudo em 9 de outubro de 2012 (número de aprovação: 19.311) (Anexo C). No mesmo período, este estudo foi registrado na Plataforma Brasil, sendo aprovado em 8 de novembro de 2012 (número CAAE: 07971612.2.0000.5543). Este ensaio foi ainda registrado no Clinicaltrials.gov, com identificador NCT01968512.

## **8 RESULTADOS**



## 8 RESULTADOS

No presente ensaio clínico, foram recrutados 73 sujeitos com TDAH, e após triagem 13 foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão. Desta forma, 60 indivíduos foram incluídos (30 pacientes por grupo) (Figura 10). Todos os participantes completaram o protocolo, entretanto durante a análise das RCF, cinco indivíduos de cada grupo foram excluídos, pois após a remoção de artefatos do registro de EEG, estes apresentavam menos de 120 segundos de gravação. A estimulação foi bem tolerada e eventos adversos ou desconfortos não foram relatados.

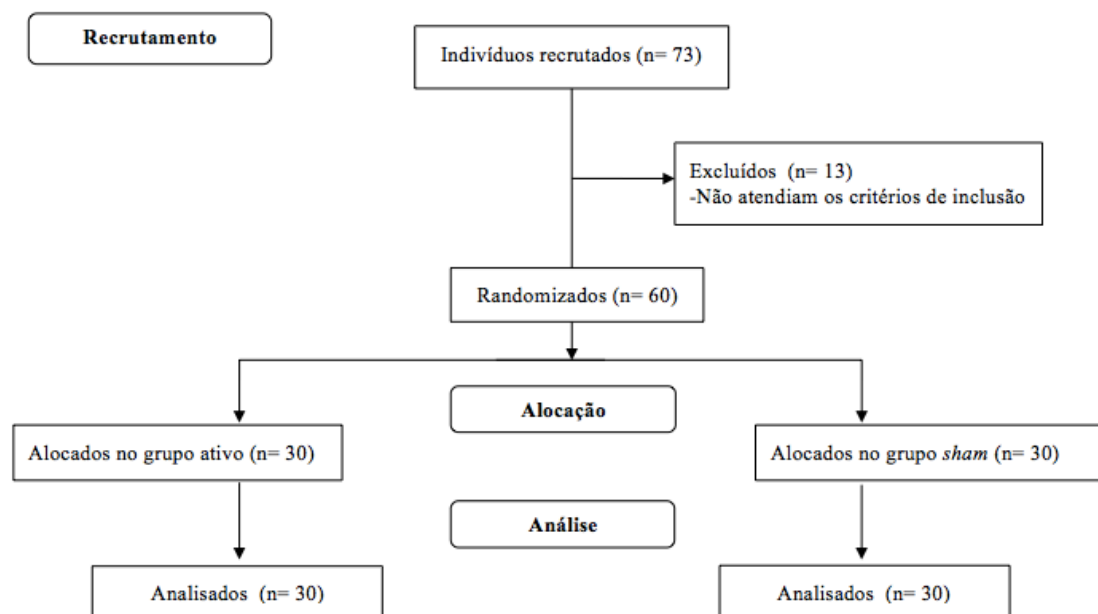


Figura 10. Fluxograma do estudo (adaptado do diagrama de fluxo do CONSORT).

Não houve diferenças significantes entre os grupos em relação aos parâmetros demográficos e clínicos, antes da intervenção (Tabela 2).

Dos 60 indivíduos que compuseram a amostra, 66,67% eram solteiros, 28,33% casados e apenas 5% divorciados. A maioria dos participantes possuía uma atividade profissional (66,67%), enquanto 31,67% ainda exerciam atividades estudantis, e somente 1,67% estavam aposentados. Considerando o tipo de renda, 61,67% desempenhavam funções remuneradas, entretanto 25% eram dependentes de terceiros.

A amostra apresentava, em geral, um elevado nível de escolaridade- 53,33% dos pacientes completaram o curso superior, e 38,33% estavam na graduação. Somente 1,67% possuíam ensino fundamental incompleto.

Entre os participantes, 86,67% eram procedentes de Salvador, enquanto 13,33% eram residentes em outras cidades do estado da Bahia. Entretanto, da amostra total, apenas 31,67% eram naturais da capital.

Um pequeno percentual de indivíduos (1.67%) estava sob tratamento medicamentoso para o TDAH. Destes, 42,86% apresentavam reações adversas, principalmente inapetência.

Comorbidades psiquiátricas, tais como: transtorno de ansiedade generalizada, transtorno depressivo, transtorno obsessivo-compulsivo, fobia social e outras condições, estavam presentes em 61,67% dos pacientes. Somente 25% dos indivíduos apresentavam outras comorbidades clínicas como, por exemplo, hipertensão, diabetes e asma.

Do total de participantes, 56,67% relataram etilismo. Tabagismo foi referido apenas por 10% dos sujeitos, enquanto 13,33% reportaram o consumo de drogas psicoestimulantes ilícitas, no passado.

Tabela 2- Características demográficas e clínicas antes da intervenção

Variáveis	Grupo Ativo n (30)	Grupo Sham n (30)
Idade (anos) <sup>(1)</sup>	31,83 (11,55; 95%IC 27,52 a 36,15)	32,67 (10,37; 95%IC 28,79 a 36,54)
Gênero masculino (%)	56,67	60,00
Estado civil (%)		
Solteiro	66,67	66,67
Casado	30,00	26,67
Divorciado	3,33	6,67
Profissão (%)		
Estudante	30,00	33,33
Outras	70,00	63,33
Aposentado	-	3,33
MEEM <sup>(2)</sup>	28,77 (1,25; 95%IC 28,30 a 29,23)	28,93 (1,20; 95%IC 28,49 a 29,38)
Comorbidades_Psiquiátricas (%)		
Sim	53,33	70,00
Não	46,67	30,00
Média de duração do TDAH (anos)	21,77	22,90
Uso de medicações para TDAH (%)	16,67	20,00
Tipos de TDAH (%) <sup>(3)</sup>		
Combinado- desatenção/ hiperatividade/ impulsividade	76,67	70,00
Predominantemente desatento	20,00	23,33
Predominantemente hiperativo/ impulsivo	3,33	6,67

<sup>(1)</sup> Idade apresentada como média  $\pm$  desvio-padrão (DP); IC (Intervalo de confiança); <sup>(2)</sup> MEEM (Mini-exame do estado mental) descrito como média  $\pm$  DP; <sup>(3)</sup> Em acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais- 4ª edição, revisão textual (DSM-IV-R); TDAH, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade.

## 8.1 PERFORMANCE COGNITIVA

### 8.1.1 Pré-intervenções

Embora tenham sido observadas taxas ligeiramente mais elevadas de erros de impulsividade e respostas corretas nas duas tarefas (Go/ no go frutas e letras) no grupo ativo em comparação com o grupo *sham*, estas diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas ( $P > 0,05$ ). Além disso, as comparações entre os dois tipos de tarefas Go/ no go (frutas vs. letras) revelou que a tarefa com frutas apresentou mais erros de impulsividade do que a tarefa com letras ( $U = 2,29$ ;  $P = 0,02$ ). Diferenças significativas entre as duas versões da tarefa não foram observadas ao analisar os erros de omissão ( $U = 0,56$ ;  $P = 0,57$ ) ou o número de respostas corretas ( $U = -1,52$ ;  $P = 0,13$ ).

### 8.1.2 Pós-intervenções

A comparação entre os grupos (ETCC vs. *sham*), após intervenções, também revelou que não houve diferenças significativas no desempenho nas duas tarefas (frutas e letras) (Tabela 3). Além disso, os tamanhos de efeito das diferenças entre os grupos (ativo vs. *sham*) foram pequenos a moderados para as respostas corretas ( $d$  de Cohen =  $-0,13$ ; IC de 95%,  $-0,5$  a  $0,25$ ), para os erros de impulsividade ( $d$  de Cohen =  $-0,47$ ; IC de 95%,  $-0,84$  a  $0,09$ ), e para erros de omissão ( $d$  de Cohen =  $0,3$ ; IC de 95%,  $-0,08$  a  $0,68$ ).

Tabela 3- Performance nas tarefas Go/No go antes e após intervenções

	<b>Grupo Ativo</b>		P <sup>(1)</sup>	<b>Grupo Sham</b>		P <sup>(1)</sup>	P <sup>(2)</sup>
	Pré	Pós		Pré	Pós		
<b>Go/ No go frutas</b>							
Respostas corretas	85,82 (27,50)	95,00 (27,04)	0,14	83,85 (24,26)	93,93 (24,33)	0,12	0,69
Erros_impulsividade	21,79 (19,43)	15,96 (13,84)	0,13	17,30 (11,72)	11,26 (7,63)	0,06	0,17
Erros_omissão	42,39 (30,84)	39,04 (30,42)	0,58	48,85 (28,36)	44,82 (27,56)	0,58	0,32
<b>Go/ No go letras</b>							
Respostas corretas	93,82 (27,68)	99,32 (25,79)	0,39	90,18 (27,83)	93,96 (23,52)	0,74	0,37
Erros_impulsividade	19,14 (18,48)	15,04 (13,63)	0,51	10,37 (6,78)	9,52 (6,69)	0,62	0,10
Erros_omissão	37,04 (27,17)	35,64 (26,09)	0,75	49,44 (31,31)	46,52 (27,41)	0,83	0,12

Valores são descritos como média  $\pm$  desvio-padrão; <sup>(1)</sup> Teste de Wilcoxon *signed rank* para amostras pareadas, comparando pré e pós dentro dos grupos por tarefas; <sup>(2)</sup> Teste de Wilcoxon *rank-sum* (Mann-Whitney) U comparando entre grupos por tarefas, após intervenções.

## 8.2 REDES CORTICAIS FUNCIONAIS

Análises do grau ponderado médio dos nós, antes das intervenções, não evidenciaram diferenças significativas entre os grupos ativo e *sham* (U = 335,00; P = 0,86). Resultados semelhantes foram observados quando avaliado o grau ponderado médio dos nós, após intervenções, entre os grupos (U = 319,00; P = 0,92) (Figura 11). No entanto, ao comparar o grau ponderado dentro dos grupos, antes e após as intervenções (pós vs. pré), foi observado no grupo ETCC ativo uma diferença significativa nos eletrodos localizados sobre a região estimulada (área frontal esquerda), assim como nas áreas temporal e centro-parietal esquerda e direita, e occipital, enquanto no grupo *sham* não foram encontrados resultados significativos (P > 0,05; teste de Wilcoxon para amostras pareadas) (Figura 12).

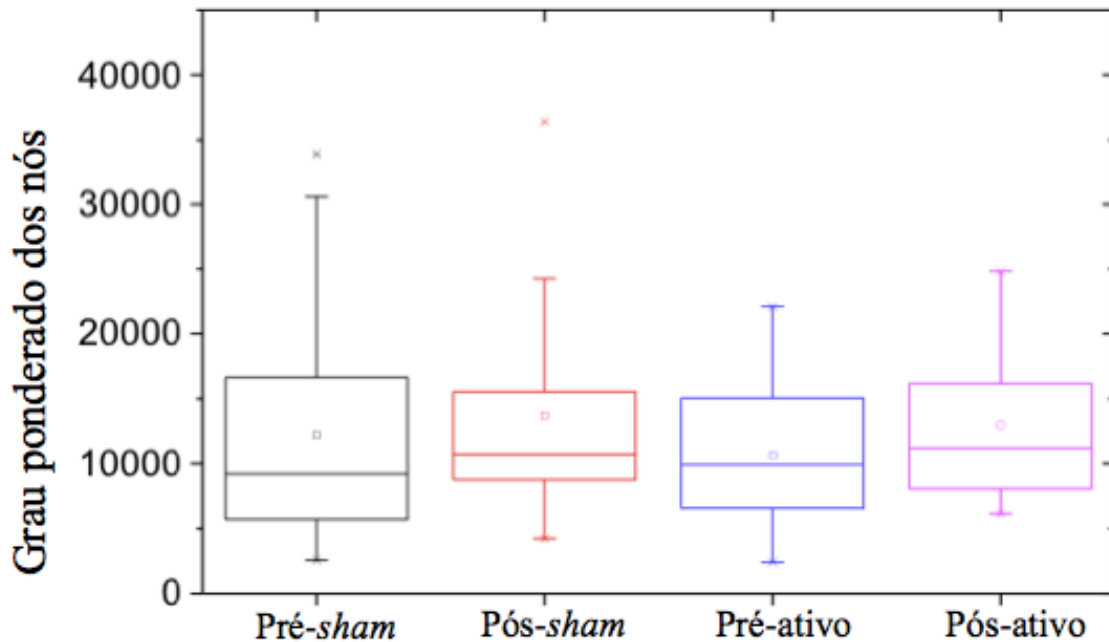


Figura 11. Gráfico box plot representando o grau ponderado médio dos nós dos grupos (ativo vs. *sham*), antes e após intervenções (pré vs. pós). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ( $P > 0,05$ ).

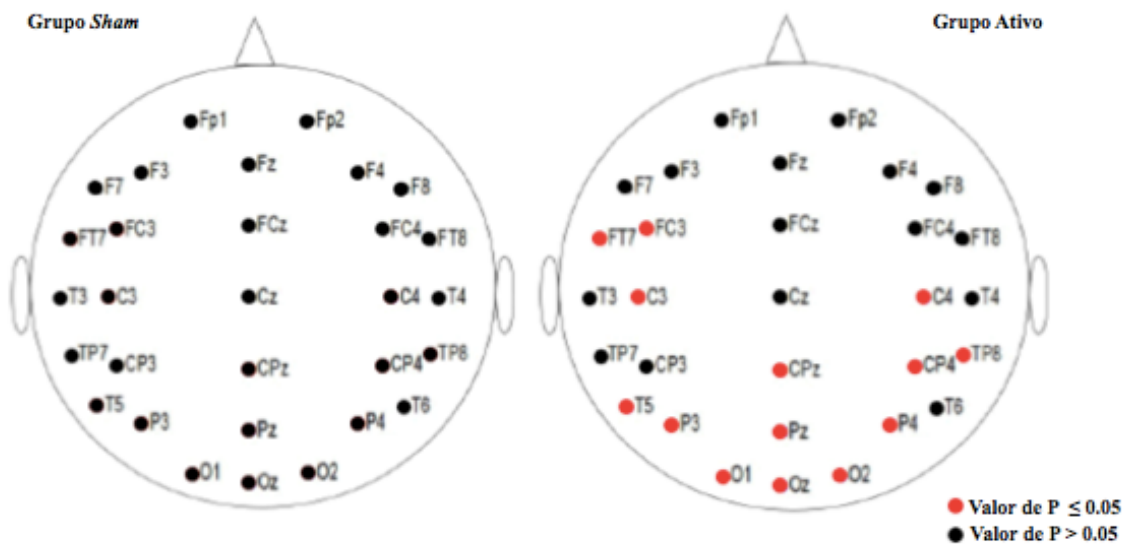


Figura 12. Ilustração do resultado por eletrodo do teste de Wilcoxon signed rank para amostras pareadas, comparando o grau ponderado médio dos nós, antes e após intervenções, dentro dos grupos. Diferença estatisticamente significativa foi observada no grupo ativo enquanto não foram encontrados resultados significantes na intervenção *sham* ( $P > 0,05$ ).

### 8.3 INTEGRIDADE DO MÉTODO DE CEGAMENTO

A análise do método de cegamento empregado revelou que 43,33% dos participantes que receberam a ETCC ativa adivinharam corretamente que estavam alocados no grupo ativo, enquanto 70% dos indivíduos que receberam estimulação *sham* acertaram a intervenção recebida. A análise do qui-quadrado não revelou diferenças significativas ( $\chi^2 = 1,15$ ;  $P = 0,28$ ).

## **9 DISCUSSÃO**



## 9 DISCUSSÃO

Segundo nosso conhecimento, este é o primeiro ensaio clínico avaliando os efeitos da ETCC no controle inibitório em pacientes com TDAH. Com esta finalidade, examinamos a performance cognitiva nas tarefas Go/ no go, antes e após a administração da ETCC à 1 mA sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (correspondente a localização F3 do sistema internacional 10-20), durante 20 minutos. Embora tenha sido previamente demonstrado que uma única sessão de ETCC à 1 mA pode modular a excitabilidade cortical (Nitsche and Paulus 2001, Wolkenstein and Plewnia 2013), os dados apresentados revelaram que este protocolo de intervenção não teve efeitos significativos sobre o desempenho cognitivo nas tarefas Go/ no go em indivíduos com TDAH.

Estes resultados contrastam com evidências anteriores que mostraram que uma única sessão de ETCC à 2mA sobre o CPFDL melhoraram o desempenho da memória de trabalho (Oliveira, Zanao et al. 2013). Além disso, Dockery e col obtiveram resultados semelhantes em uma sessão de ETCC à 1 mA durante 15 minutos (Dockery, Hueckel-Weng et al. 2009). Uma possível explicação para as diferenças observadas entre o atual estudo e os anteriores pode ser a forma de administração da ETCC- online ou offline. Nos ensaios referidos, o protocolo de ETCC consistia na aplicação simultânea à realização de tarefa cognitiva (online ETCC) (Dockery, Hueckel-Weng et al. 2009, Oliveira, Zanao et al. 2013, Wolkenstein and Plewnia 2013, Martin, Liu et al. 2014), enquanto no presente estudo estimulação anódica foi ministrada com os indivíduos em repouso, sem realizar qualquer tarefa. Neste contexto, Martin e col

compararam os efeitos da ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo antes e durante uma tarefa n-back para avaliação da memória de trabalho (Martin, Liu et al. 2014). Eles encontraram um melhor desempenho associado à estimulação durante a atividade cognitiva, sugerindo uma maior eficácia na intervenção simultânea. Desta forma, é provável que a aplicação da ETCC quando os indivíduos estão ativamente envolvidos em uma tarefa cognitiva possa ativar redes cerebrais mais específicas, resultando em melhor performance. O fato de que nenhuma melhora cognitiva foi observada após 10 sessões de ETCC quando os indivíduos estavam em repouso (Loo, Sachdev et al. 2010), sugerem que este fator pode desempenhar um papel relevante na avaliação da eficácia clínica da ETCC. Além disso, como anteriormente observado em investigações utilizando neuroimagem (Cubillo, Halari et al. 2011, Durston, van Belle et al. 2011), pacientes com TDAH exibem uma ativação cerebral reduzida em regiões pré-frontais, mesmo em repouso. Assim, apesar de uma única sessão de ETCC poder aumentar a excitabilidade cortical (Oliveira, Zanao et al. 2013), é provável que esta intervenção não seja suficiente para melhorar o desempenho cognitivo em indivíduos acometidos por esta desordem crônica.

Estudos prévios demonstraram uma melhor resposta de inibição ao modular a atividade do CPFDL através da técnica de ETCC (Fecteau, Knoch et al. 2007). Em um estudo fatorial, Fecteau e colaboradores relataram uma diminuição na tomada de riscos, um comportamento associado ao aumento do controle inibitório, em uma montagem bipolar com estimulação anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo à uma intensidade de corrente de 2 mA (Fecteau, Pascual-Leone et al. 2007). Semelhantemente, Boggio e coautores administraram 2 mA de estimulação anodal offline sobre o CPFDL esquerdo e obtiveram uma resposta inibitória reforçada em uma tarefa Go/ no go, se comparado ao grupo controle (Boggio, Bermanpohl et al. 2007). A intensidade de corrente aplicada nesses estudos foi de 2 mA, diferente do nosso ensaio que administrou ETCC à 1 mA, o que pode explicar os diferentes resultados. No entanto, a intensidade utilizada neste estudo já foi evidenciada como eficaz em alguns distúrbios neuropsiquiátricos, além de ter sido estabelecida como uma

intensidade segura. Como não encontramos estudos anteriores que houvessem utilizado esta técnica em uma população com TDAH, optamos por uma abordagem mais conservadora. De fato, não foram observados quaisquer eventos adversos em nosso estudo. Além disto, ainda não está claro se uma intensidade mais elevada está associada a uma resposta comportamental mais significativa (Iyer, Mattu et al. 2005, Boggio, Ferrucci et al. 2006, Brunoni, Nitsche et al. 2012).

Estimulação transcraniana por corrente contínua administrada a 1mA também está associada a um cegamento eficaz (Gandiga, Hummel et al. 2006, Ambrus, Al-Moyed et al. 2012), enquanto estudos usando 2mA de intensidade não obtiveram êxito no método de mascaramento (O'Connell, Cossar et al. 2012). Mais percepções sensoriais foram relatadas por indivíduos que foram submetidos à estimulação com corrente de 2 mA quando comparados àqueles submetidos à ETCC de 1mA. Em nosso ensaio clínico, a estimulação foi bem tolerada e os pacientes não puderam diferenciar significativamente entre intervenção ativa ou simulada, indicando um mascaramento eficaz. A não exposição prévia à ETCC é outro aspecto que pode explicar a integridade do método de cegamento utilizado neste estudo.

Referente ao modelo de redes corticais funcionais, encontramos na análise do grau ponderado dos nós um resultado significativo no grupo ativo, comparando os tempos pré e pós intervenção, enquanto no grupo *sham* não foi observada nenhuma diferença significativa. Na análise pós-intervenções, comparando os grupos de estimulação ativa e simulada, não foram detectadas diferenças significantes. Estes achados sugerem que a ETCC aumenta a conectividade cerebral quando comparado ao estado de repouso anterior, entretanto, em nosso estudo, este aumento não foi suficiente para detectar diferenças entre os grupos após as intervenções.

O aumento da conectividade cortical observada no grupo ativo foi observado na área estimulada (córtex frontal esquerdo), assim como sobre as regiões temporal e centro-parietais esquerda e direita, e occipital. Embora estudos anteriores tenham proposto uma seletividade da ETCC na área alvo sob

os eletrodos (Lang, Nitsche et al. 2004, Wirth, Rahman et al. 2011, Jacobson, Ezra et al. 2012), os nossos resultados mostraram efeitos difusos. Jacobson e coautores, em um estudo cruzado utilizando EEG como uma medida dos efeitos moduladores da ETCC, detectaram uma diminuição local da atividade teta após a estimulação anodal sobre o giro frontal inferior direito (Jacobson, Ezra et al. 2012). Em uma investigação para examinar a produção de linguagem, Wirth e col avaliaram os efeitos da ETCC através de parâmetros comportamentais e eletrofisiológicos (Wirth, Rahman et al. 2011). Após a ETCC anódica, um aumento da excitabilidade cortical foi evidenciada pela diminuição da atividade delta na área frontal estimulada (Wirth, Rahman et al. 2011).

Apesar das evidências anteriores da ação da ETCC na modulação da excitabilidade cerebral na área estimulada, alguns estudos têm proposto que a ETCC pode modificar a atividade neuronal de áreas cerebrais correlacionadas, ainda que distantes da região alvo. Similar aos nossos resultados, Lauro e colaboradores encontraram uma modulação local e difusa da excitabilidade cortical após estimulação anódica (Romero Lauro, Rosanova et al. 2014). Através da aplicação de técnicas de estimulação magnética transcraniana e eletroencefalografia para examinar a propagação dos efeitos da ETCC, revelou-se uma modulação da conectividade neuronal nos hemisférios alvo e contralateral, após 15 minutos de estimulação ativa com uma densidade de corrente de 0,08 mA/cm<sup>2</sup> (Romero Lauro, Rosanova et al. 2014). As modificações na excitabilidade cortical foram examinadas através do fluxo sanguíneo cerebral (cerebral blood flow- CBF) em um estudo aplicando ETCC sobre o córtex motor primário (M1) (Lang, Siebner et al. 2005). Comparado ao grupo *sham*, a estimulação anódica aumentou o CBF em M1, assim como em áreas corticais e subcorticais contralaterais, revelando dispersão dos efeitos da estimulação (Lang, Siebner et al. 2005). Um estudo cruzado usando ressonância magnética funcional (functional magnetic resonance imaging- fMRI), mensurou a distribuição da excitabilidade cortical após 20 minutos de ETCC à 2 mA sobre o CPFDL esquerdo (Keeser, Meindl et al. 2011). Significante ativação cortical foi

detectada na área alvo e em redes cerebrais relacionadas, tais como o córtex fronto-parietal bilateral e o córtex cingulado posterior (Keeser, Meindl et al. 2011).

A disseminação dos efeitos da estimulação ativa, examinada em nosso estudo através da análise de redes corticais funcionais, pode ser explicada por conexões estruturais entre as áreas moduladas- regiões frontal esquerda, centroparietal bilateral e occipital. Modulação transcalosa pode também esclarecer os resultados contralaterais, dado que esta estrutura cerebral é responsável pela maioria das ligações axonais entre os hemisférios (Tomasch 1954, Innocenti, Aggoun-Zouaoui et al. 1995, Gazzaniga 2000). Até o presente momento, segundo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a aplicar um modelo de redes corticais funcionais para examinar a conectividade cortical modulada por ETCC. Embora o modelo de RCF seja um técnica nova, estudo prévio revelou sua eficácia como um método de investigação neurofisiológica (Fraiman, Saunier et al. 2014). Ele descreve a conectividade cerebral com base na correlação entre os eletrodos ao longo do tempo (Fraiman, Saunier et al. 2014). Apesar da ETCC ser uma técnica bem estudada e com crescente utilização, seus mecanismos neurofisiológicos continuam sob investigação (Nitsche and Paulus 2001, Nitsche, Seeber et al. 2005, Zheng, Alsop et al. 2011, Pena-Gomez, Sala-Lonch et al. 2012, Pellicciari, Brignani et al. 2013). Neste cenário, a aplicação de uma nova abordagem de mensuração fisiológica como o modelo de RCF, é importante por ser este um método viável e de custo baixo quando comparado com técnicas de neuroimagem e TMS. Além disto, ele permite acompanhar as mudanças espaciais na conectividade cortical induzida pela atividade modulatória da ETCC.

Na análise estatística comparando os grupos após as intervenções, não foram encontrados resultados significativos, o que pode ser explicado pela aplicação de uma única sessão de estimulação. Embora múltiplas sessões de ETCC anódica possam aumentar a excitabilidade cortical, ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a investigar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua em uma amostra com TDAH. Como esta desordem neurodesenvolvimental apresenta alterações na excitabilidade cerebral

com reduzida ativação cortical em áreas pré-frontais e aumentada atividade em áreas correlatas, decidiu-se por uma abordagem mais conservadora, administrando uma única sessão de ETCC, para garantir parâmetros seguros e para investigar os efeitos da estimulação anódica nestes pacientes.

## **10 CONCLUSÕES**

## 10 CONCLUSÕES

Em conclusão, nosso estudo não suporta as evidências de uma melhora do controle inibitório após ETCC sobre o CPFDL esquerdo, comparado ao grupo controle, em adultos com TDAH. Embora estudos anteriores tenham sugerido a eficácia da ETCC na melhora do desempenho cognitivo (Boggio, Berman et al. 2007, Kang, Baek et al. 2009, Hsu, Tseng et al. 2011, Ditye, Jacobson et al. 2012, Demirtas-Tatlidede, Vahabzadeh-Hagh et al. 2013, Oliveira, Zanao et al. 2013), o nosso ensaio revelou que mais estudos são necessários para elucidar se a aplicação de ETCC durante a performance cognitiva pode melhorar os sintomas cognitivos do TDAH.

Outro importante achado revelado pelos resultados desta tese, é a maior conectividade cortical nas áreas estimuladas e correlatas, após a estimulação ativa sobre o CPFDL, quando comparado com o estado de repouso basal, em indivíduos com TDAH. Apesar de alguns estudos sugerirem a seletividade dos efeitos da estimulação (Wirth, Rahman et al. 2011, Jacobson, Ezra et al. 2012), o nosso ensaio e estudos anteriores evidenciaram que a propagação da atividade moduladora da ETCC necessita ser mais profundamente investigada, assim como os mecanismos subjacentes a seus efeitos.

Destarte, o presente ensaio clínico proporcionou obtermos as seguintes conclusões:

- Apesar de estudos neurocognitivos prévios evidenciarem a efetividade de uma sessão isolada de ETCC à 1 mA, nossos achados não revelaram



- eficácia deste protocolo na melhora do controle inibitório de indivíduos adultos com TDAH;
- A aplicação *offline* da ETCC não resultou em significativa modulação da performance cognitiva nas tarefas Go/ no go;
  - A estimulação transcraniana por corrente contínua foi bem tolerada pelos pacientes com TDAH. Não foram observados eventos adversos;
  - A ETCC administrada à 1 mA corresponde a um eficaz método de cegamento;
  - A estimulação anódica, sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de indivíduos com TDAH, eleva a conectividade cerebral quando comparada ao estado de repouso basal;
  - O aumento da conectividade cortical induzido pela ETCC não se restringe à região estimulada, sugerindo uma modulação da atividade neuronal de áreas cerebrais correlatas, provavelmente por consequência de conexões estruturais entre estas áreas;
  - O modelo matemático de análise das redes corticais funcionais é um método promissor de investigação neurofisiológica, possibilitando uma visão sistêmica e dinâmica da conectividade cerebral;

## **REFERÊNCIAS**

## REFERÊNCIAS

(1999). "A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD." Arch Gen Psychiatry **56**(12): 1073-1086.

Agarwal, R., M. Goldenberg, R. Perry and W. W. IsHak (2012). "The quality of life of adults with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review." Innov Clin Neurosci **9**(5-6): 10-21.

Ambrus, G. G., H. Al-Moyed, L. Chaieb, L. Sarp, A. Antal and W. Paulus (2012). "The fade-in--short stimulation--fade out approach to sham tDCS--reliable at 1 mA for naive and experienced subjects, but not investigators." Brain Stimul **5**(4): 499-504.

Amorim, P. (2000). "Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview." Rev Bras Psiquiatr **22**(3): 106-115.

Antal, A., M. A. Nitsche, T. Z. Kincses, W. Kruse, K. P. Hoffmann and W. Paulus (2004). "Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans." Eur J Neurosci **19**(10): 2888-2892.

Antshel, K. M., T. M. Hargrave, M. Simonescu, P. Kaul, K. Hendricks and S. V. Faraone (2011). "Advances in understanding and treating ADHD." BMC Med **9**: 72.

Arnsten, A. F. and B. M. Li (2005). "Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions." Biol Psychiatry **57**(11): 1377-1384.

Arruda, M. A., C. N. Querido, M. E. Bigal and G. V. Polanczyk (2015). "ADHD and mental health status in brazilian school-age children." J Atten Disord **19**(1): 11-17.

Batsikadze, G., V. Moliadze, W. Paulus, M. F. Kuo and M. A. Nitsche (2013). "Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans." J Physiol **591**(Pt 7): 1987-2000.

Berman, S. M., R. Kuczenski, J. T. McCracken and E. D. London (2009). "Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review." Mol Psychiatry **14**(2): 123-142.

Bertolucci, P. H., S. M. Brucki, S. R. Campacci and Y. Juliano (1994). "[The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]." Arq Neuropsiquiatr **52**(1): 1-7.

Biederman, J., C. R. Petty, K. Y. Woodworth, A. Lomedico, L. L. Hyder and S. V. Faraone (2012). "Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study." J Clin Psychiatry **73**(7): 941-950.

Bindman, L. J., O. C. Lippold and J. W. Redfearn (1964). "The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects." J Physiol **172**: 369-382.

Bliss, T. V. and S. F. Cooke (2011). "Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective." Clinics (Sao Paulo) **66 Suppl 1**: 3-17.

Bloch, Y., E. V. Harel, S. Aviram, J. Govezensky, G. Ratzoni and Y. Levkovitz (2010). "Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study." World J Biol Psychiatry **11(5)**: 755-758.

Boggio, P. S., F. Berman, A. O. Vergara, A. L. Muniz, F. H. Nahas, P. B. Leme, S. P. Rigonatti and F. Fregni (2007). "Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression." J Affect Disord **101(1-3)**: 91-98.

Boggio, P. S., R. Ferrucci, S. P. Rigonatti, P. Cobre, M. Nitsche, A. Pascual-Leone and F. Fregni (2006). "Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease." J Neurol Sci **249(1)**: 31-38.

Brown, L., J. Buckley, D. Gibbs, G. Kaplan, K. Lofton, K. McDonagh, A. Schrader, A. Vaughn, G. Whetsell and R. Wade (2006). "Executive dialogue series. Performance improvement in the era of quality improvement." Hosp Health Netw **80(11)**: 80-89.

Brunoni, A. R., J. Amadera, B. Berbel, M. S. Volz, B. G. Rizzerio and F. Fregni (2011). "A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation." Int J Neuropsychopharmacol **14(8)**: 1133-1145.

Brunoni, A. R., M. A. Nitsche, N. Bolognini, M. Bikson, T. Wagner, L. Merabet, D. J. Edwards, A. Valero-Cabre, A. Rotenberg, A. Pascual-Leone, R. Ferrucci, A. Priori, P. S. Boggio and F. Fregni (2012). "Clinical research with transcranial direct

current stimulation (tDCS): challenges and future directions." Brain Stimul **5**(3): 175-195.

Cajavilca, C., J. Varon and G. L. Sternbach (2009). "Resuscitation great. Luigi Galvani and the foundations of electrophysiology." Resuscitation **80**(2): 159-162.

Carney, M. W. (1969). "Negative polarisation of the brain in the treatment of manic states." Ir J Med Sci **8**(3): 133-135.

Castellanos, F. X. and E. Proal (2012). "Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model." Trends Cogn Sci **16**(1): 17-26.

Collingridge, G. L., S. Peineau, J. G. Howland and Y. T. Wang (2010). "Long-term depression in the CNS." Nat Rev Neurosci **11**(7): 459-473.

Costain, R., J. W. Redfearn and O. C. Lippold (1964). "A Controlled Trial of the Therapeutic Effect of Polarization of the Brain in Depressive Illness." Br J Psychiatry **110**: 786-799.

Cubillo, A., R. Halari, V. Giampietro, E. Taylor and K. Rubia (2011). "Fronto-striatal underactivation during interference inhibition and attention allocation in grown up children with attention deficit/hyperactivity disorder and persistent symptoms." Psychiatry Res **193**(1): 17-27.

DaSilva, A. F., M. S. Volz, M. Bikson and F. Fregni (2011). "Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation." J Vis Exp(51).

Demirtas-Tatlidede, A., A. M. Vahabzadeh-Hagh and A. Pascual-Leone (2013). "Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders?" Neuropharmacology **64**: 566-578.

Dickstein, S. G., K. Bannon, F. X. Castellanos and M. P. Milham (2006). "The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis." J Child Psychol Psychiatry **47**(10): 1051-1062.

Ditye, T., L. Jacobson, V. Walsh and M. Lavidor (2012). "Modulating behavioral inhibition by tDCS combined with cognitive training." Exp Brain Res **219**(3): 363-368.

Dockery, C. A., R. Hueckel-Weng, N. Birbaumer and C. Plewnia (2009). "Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation." J Neurosci **29**(22): 7271-7277.

Doyle, A. E. (2006). "Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder." J Clin Psychiatry **67 Suppl 8**: 21-26.

Durston, S., J. van Belle and P. de Zeeuw (2011). "Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **69**(12): 1178-1184.

Dymond, A. M., R. W. Coger and E. A. Serafetinides (1975). "Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy." Biol Psychiatry **10**(1): 101-104.

Fecteau, S., D. Knoch, F. Fregni, N. Sultani, P. Boggio and A. Pascual-Leone (2007). "Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study." J Neurosci **27**(46): 12500-12505.

Fecteau, S., A. Pascual-Leone, D. H. Zald, P. Liguori, H. Theoret, P. S. Boggio and F. Fregni (2007). "Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making." J Neurosci **27**(23): 6212-6218.

Feldman, H. M. and M. I. Reiff (2014). "Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents." N Engl J Med **370**(9): 838-846.

Folstein, M. F., S. E. Folstein and P. R. McHugh (1975). ""Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.

Fraiman, D., G. Saunier, E. F. Martins and C. D. Vargas (2014). "Biological motion coding in the brain: analysis of visually driven EEG functional networks." PLoS One **9**(1): e84612.

Fregni, F., P. S. Boggio, M. A. Nitsche, S. P. Rigonatti and A. Pascual-Leone (2006). "Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression." Depress Anxiety **23**(8): 482-484.

Gandiga, P. C., F. C. Hummel and L. G. Cohen (2006). "Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation." Clin Neurophysiol **117**(4): 845-850.

Gazzaniga, M. S. (2000). "Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition?" Brain **123 ( Pt 7)**: 1293-1326.

Gilmore, A. and R. Milne (2001). "Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis." Pharmacoepidemiol Drug Saf **10**(2): 85-94.

Haavik, J., A. Halmoy, A. J. Lundervold and O. B. Fasmer (2010). "Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." Expert Rev Neurother **10**(10): 1569-1580.



Hsu, T. Y., L. Y. Tseng, J. X. Yu, W. J. Kuo, D. L. Hung, O. J. Tzeng, V. Walsh, N. G. Muggleton and C. H. Juan (2011). "Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex." Neuroimage **56**(4): 2249-2257.

Innocenti, G. M., D. Aggoun-Zouaoui and P. Lehmann (1995). "Cellular aspects of callosal connections and their development." Neuropsychologia **33**(8): 961-987.

Iyer, M. B., U. Mattu, J. Grafman, M. Lomarev, S. Sato and E. M. Wassermann (2005). "Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals." Neurology **64**(5): 872-875.

Jacobson, L., A. Ezra, U. Berger and M. Lavidor (2012). "Modulating oscillatory brain activity correlates of behavioral inhibition using transcranial direct current stimulation." Clin Neurophysiol **123**(5): 979-984.

Kang, E. K., M. J. Baek, S. Kim and N. J. Paik (2009). "Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline." Restor Neurol Neurosci **27**(6): 645-650.

Keeser, D., T. Meindl, J. Bor, U. Palm, O. Pogarell, C. Mulert, J. Brunelin, H. J. Moller, M. Reiser and F. Padberg (2011). "Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI." J Neurosci **31**(43): 15284-15293.

Kessler, R. C., L. Adler, M. Ames, O. Demler, S. Faraone, E. Hiripi, M. J. Howes, R. Jin, K. Secnik, T. Spencer, T. B. Ustun and E. E. Walters (2005). "The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population." Psychol Med **35**(2): 245-256.

Kessler, R. C., L. Adler, R. Barkley, J. Biederman, C. K. Conners, O. Demler, S. V. Faraone, L. L. Greenhill, M. J. Howes, K. Secnik, T. Spencer, T. B. Ustun, E. E. Walters and A. M. Zaslavsky (2006). "The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication." Am J Psychiatry **163**(4): 716-723.

Kessler, S. K., P. E. Turkeltaub, J. G. Benson and R. H. Hamilton (2012). "Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation." Brain Stimul **5**(2): 155-162.

Lang, N., M. A. Nitsche, W. Paulus, J. C. Rothwell and R. N. Lemon (2004). "Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability." Exp Brain Res **156**(4): 439-443.

Lang, N., H. R. Siebner, Z. Chadaide, K. Boros, M. A. Nitsche, J. C. Rothwell, W. Paulus and A. Antal (2007). "Bidirectional modulation of primary visual cortex excitability: a combined tDCS and rTMS study." Invest Ophthalmol Vis Sci **48**(12): 5782-5787.

Lang, N., H. R. Siebner, N. S. Ward, L. Lee, M. A. Nitsche, W. Paulus, J. C. Rothwell, R. N. Lemon and R. S. Frackowiak (2005). "How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?" Eur J Neurosci **22**(2): 495-504.

Lange, K. W., S. Reichl, K. M. Lange, L. Tucha and O. Tucha (2010). "The history of attention deficit hyperactivity disorder." Atten Defic Hyperact Disord **2**(4): 241-255.

Lapenta, O. M., L. Minati, F. Fregni and P. S. Boggio (2013). "Je pense donc je fais: transcranial direct current stimulation modulates brain oscillations associated with motor imagery and movement observation." Front Hum Neurosci **7**: 256.

Liebetanz, D., M. A. Nitsche, F. Tergau and W. Paulus (2002). "Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability." Brain **125**(Pt 10): 2238-2247.

Loo, C. K., A. Alonzo, D. Martin, P. B. Mitchell, V. Galvez and P. Sachdev (2012). "Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial." Br J Psychiatry **200**(1): 52-59.

Loo, C. K., P. Sachdev, D. Martin, M. Pigot, A. Alonzo, G. S. Malhi, J. Lagopoulos and P. Mitchell (2010). "A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression." Int J Neuropsychopharmacol **13**(1): 61-69.

Lundervold, A. J., S. Adolfsdottir, H. Halleland, A. Halmoy, K. Plessen and J. Haavik (2011). "Attention Network Test in adults with ADHD--the impact of affective fluctuations." Behav Brain Funct **7**: 27.

Martin, D. M., R. Liu, A. Alonzo, M. Green and C. K. Loo (2014). "Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation." Exp Brain Res **232**(10): 3345-3351.

Mattai, A., R. Miller, B. Weisinger, D. Greenstein, J. Bakalar, J. Tossell, C. David, E. M. Wassermann, J. Rapoport and N. Gogtay (2011). "Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia." Brain Stimul **4**(4): 275-280.

Mattson, M. P. (2008). "Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease." Ann N Y Acad Sci **1144**: 97-112.

Matza, L. S., C. Paramore and M. Prasad (2005). "A review of the economic burden of ADHD." Cost Eff Resour Alloc **3**: 5.

Murden, R. A., T. D. McRae, S. Kaner and M. E. Bucknam (1991). "Mini-Mental State exam scores vary with education in blacks and whites." J Am Geriatr Soc **39**(2): 149-155.

Nitsche, M. A., L. G. Cohen, E. M. Wassermann, A. Priori, N. Lang, A. Antal, W. Paulus, F. Hummel, P. S. Boggio, F. Fregni and A. Pascual-Leone (2008). "Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008." Brain Stimul **1**(3): 206-223.

Nitsche, M. A., S. Doemkes, T. Karakose, A. Antal, D. Liebetanz, N. Lang, F. Tergau and W. Paulus (2007). "Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex." J Neurophysiol **97**(4): 3109-3117.

Nitsche, M. A., D. Liebetanz, N. Lang, A. Antal, F. Tergau and W. Paulus (2003). "Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans." Clin Neurophysiol **114**(11): 2220-2222; author reply 2222-2223.

Nitsche, M. A., M. S. Nitsche, C. C. Klein, F. Tergau, J. C. Rothwell and W. Paulus (2003). "Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex." Clin Neurophysiol **114**(4): 600-604.

Nitsche, M. A. and W. Paulus (2000). "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." J Physiol **527 Pt 3**: 633-639.

Nitsche, M. A. and W. Paulus (2001). "Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans." Neurology **57**(10): 1899-1901.

Nitsche, M. A., A. Seeber, K. Frommann, C. C. Klein, C. Rochford, M. S. Nitsche, K. Fricke, D. Liebetanz, N. Lang, A. Antal, W. Paulus and F. Tergau (2005).

"Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex." J Physiol **568**(Pt 1): 291-303.

O'Connell, N. E., J. Cossar, L. Marston, B. M. Wand, D. Bunce, G. L. Moseley and L. H. De Souza (2012). "Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA." PLoS One **7**(10): e47514.

Ohn, S. H., C. I. Park, W. K. Yoo, M. H. Ko, K. P. Choi, G. M. Kim, Y. T. Lee and Y. H. Kim (2008). "Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory." Neuroreport **19**(1): 43-47.

Okie, S. (2006). "ADHD in adults." N Engl J Med **354**(25): 2637-2641.

Okun, M. S. (2014). "Deep-brain stimulation--entering the era of human neural-network modulation." N Engl J Med **371**(15): 1369-1373.

Oliveira, J. F., T. A. Zanao, L. Valiengo, P. A. Lotufo, I. M. Bensenor, F. Fregni and A. R. Brunoni (2013). "Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder." Neurosci Lett **537**: 60-64.

Olofsen, E., J. W. Sleight and A. Dahan (2008). "Permutation entropy of the electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect." Br J Anaesth **101**(6): 810-821.

Owens, J. and B. Hoza (2003). "Diagnostic utility of DSM-IV-TR symptoms in the prediction of DSM-IV-TR ADHD subtypes and ODD." J Atten Disord **7**(1): 11-27; discussion 29.

Parent, A. (2004). "Giovanni Aldini: from animal electricity to human brain stimulation." Can J Neurol Sci **31**(4): 576-584.

Pellicciari, M. C., D. Brignani and C. Miniussi (2013). "Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach." Neuroimage **83**: 569-580.

Pena-Gomez, C., R. Sala-Lonch, C. Junque, I. C. Clemente, D. Vidal, N. Bargallo, C. Falcon, J. Valls-Sole, A. Pascual-Leone and D. Bartres-Faz (2012). "Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI." Brain Stimul **5**(3): 252-263.

Powell, T. Y., T. W. Boonstra, D. M. Martin, C. K. Loo and M. Breakspear (2014). "Modulation of cortical activity by transcranial direct current stimulation in patients with affective disorder." PLoS One **9**(6): e98503.

Priori, A., A. Berardelli, S. Rona, N. Accornero and M. Manfredi (1998). "Polarization of the human motor cortex through the scalp." Neuroreport **9**(10): 2257-2260.

Puig, M. V. and A. T. Gullledge (2011). "Serotonin and prefrontal cortex function: neurons, networks, and circuits." Mol Neurobiol **44**(3): 449-464.

Purpura, D. P. and J. G. McMurtry (1965). "Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex." J Neurophysiol **28**: 166-185.

Ragert, P., Y. Vandermeeren, M. Camus and L. G. Cohen (2008). "Improvement of spatial tactile acuity by transcranial direct current stimulation." Clin Neurophysiol **119**(4): 805-811.

Ranby, K. W., M. H. Boynton, S. H. Kollins, F. J. McClernon, C. Yang and B. F. Fuemmeler (2012). "Understanding the phenotypic structure of adult retrospective ADHD symptoms during childhood in the United States." J Clin Child Adolesc Psychol **41**(3): 261-274.

Romero Lauro, L. J., M. Rosanova, G. Mattavelli, S. Convento, A. Pisoni, A. Opitz, N. Bolognini and G. Vallar (2014). "TDCS increases cortical excitability: direct evidence from TMS-EEG." Cortex **58**: 99-111.

Schlaug, G., V. Renga and D. Nair (2008). "Transcranial direct current stimulation in stroke recovery." Arch Neurol **65**(12): 1571-1576.

Sheehan, D. V., Y. Lecrubier, K. H. Sheehan, P. Amorim, J. Janavs, E. Weiller, T. Hergueta, R. Baker and G. C. Dunbar (1998). "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10." J Clin Psychiatry **59 Suppl 20**: 22-33;quiz 34-57.

Silva, B. B. M., J. G. V. Miranda, G. Corso, M. Copelli, N. Vasconcelos, S. Ribeiro and R. F. S. Andrade (2012). "Statistical characterization of an ensemble of functional neural networks." The European Physical Journal B **85**(10): 9.

Spencer, T., J. Biederman, T. E. Wilens and S. V. Faraone (1998). "Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis." J Clin Psychiatry **59 Suppl 7**: 59-68.

Spencer-Smith, M. and V. Anderson (2009). "Healthy and abnormal development of the prefrontal cortex." Dev Neurorehabil **12**(5): 279-297.

Stagg, C. J. and M. A. Nitsche (2011). "Physiological basis of transcranial direct current stimulation." Neuroscientist **17**(1): 37-53.

Steinau, S. (2013). "Diagnostic Criteria in Attention Deficit Hyperactivity Disorder - Changes in DSM 5." Front Psychiatry **4**: 49.

Tomasch, J. (1954). "Size, distribution, and number of fibres in the human corpus callosum." Anat Rec **119**(1): 119-135.

Torrance, G. W. (1986). "Measurement of health state utilities for economic appraisal." J Health Econ **5**(1): 1-30.

Tsoucalas, G., M. Karamanou, M. Lymperi, V. Gennimata and G. Androutsos (2014). "The "torpedo" effect in medicine." Int Marit Health **65**(2): 65-67.

Volkow, N. D. and J. M. Swanson (2013). "Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder." N Engl J Med **369**(20): 1935-1944.

Wender, P. H. (1998). "Attention-deficit hyperactivity disorder in adults." Psychiatr Clin North Am **21**(4): 761-774, v.

Wirth, M., R. A. Rahman, J. Kuenecke, T. Koenig, H. Horn, W. Sommer and T. Dierks (2011). "Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production." Neuropsychologia **49**(14): 3989-3998.

Wolkenstein, L. and C. Plewnia (2013). "Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation." Biol Psychiatry **73**(7): 646-651.

Zago, S., R. Ferrucci, F. Fregni and A. Priori (2008). "Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex." Neuroscientist **14**(5): 521-528.



Zheng, X., D. C. Alsop and G. Schlaug (2011). "Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow." Neuroimage **58**(1): 26-33.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICES

### APÊNDICE A- ROTEIRO DE ENTREVISTA PARA AVALIAÇÃO DO TDAH



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS  
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**

#### ROTEIRO DE ENTREVISTA PARA AVALIAÇÃO DE TDAH

1. Nome: \_\_\_\_\_

2. Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ 3. Número: \_\_\_\_\_ 4. Prontuário: \_\_\_\_\_

5. Idade: \_\_\_\_\_ 6. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino

7. Raça: (1) Branca (2) Negra (3) Parda (4) Amarela (5) Indígena

8. Estado Civil: (1) Casado (2) Divorciado (3) Viúvo (4) Solteiro (5) NI

9. Profissão: \_\_\_\_\_ 10. Naturalidade: \_\_\_\_\_

11. Procedência: \_\_\_\_\_

12. Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

13. E-mail: \_\_\_\_\_

14. Telefones: \_\_\_\_\_

15. Escolaridade:

- |                                 |                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| (1) Analfabeto                  | (2) Ensino Fundamental Incompleto |
| (3) Ensino Fundamental Completo | (4) Ensino Médio Incompleto       |
| (5) Ensino Médio Completo       | (6) Ensino Superior Incompleto    |
| (7) Ensino Superior Completo    | (8) NI                            |

16. Tipo de Renda:

- (1) Salário (2) Pensão (3) Previdência Social (4) Dependente (5) NI

## ANAMNESE

17. Idade de início dos sintomas: \_\_\_\_\_

18. Quais dos seguintes sintomas de **falta de atenção** persistiram durante pelo menos **6 meses**?

- (1) Muitas vezes não dá atenção a detalhes ou comete erros por descuido em atividades acadêmicas, de trabalho, ou outras atividades;
- (2) Muitas vezes tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas;
- (3) Muitas vezes parece não ouvir quando lhe dirigem a palavra;
- (4) Muitas vezes não segue instruções e falha em terminar tarefas acadêmicas, ou deveres no trabalho (não por comportamento de oposição ou incapacidade de compreender instruções);
- (5) Muitas vezes tem dificuldade para organizar tarefas e atividades;
- (6) Frequentemente evita, não gosta ou reluta em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante (como tarefas e trabalhos);
- (7) Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (por exemplo, canetas, livros, equipamentos ou ferramentas);
- (8) Muitas vezes distrai-se facilmente com estímulos externos;
- (9) É muitas vezes esquecido em atividades diárias.

19. Quais dos seguintes sintomas de **hiperatividade/impulsividade** persistiram durante pelo menos **6 meses**?

- (1) Frequentemente agita as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira;
- (2) Frequentemente abandona sua cadeira na faculdade ou em outras situações em que deveria permanecer sentado;
- (3) Muitas vezes tem sensações de inquietação em demasia, em situações em que é inapropriado;
- (4) Tem dificuldade em envolver-se silenciosamente em atividades de lazer;
- (5) Está muitas vezes 'em movimento';
- (6) Muitas vezes fala excessivamente;
- (7) Muitas vezes dá respostas precipitadas antes de as perguntas serem concluídas;
- (8) Muitas vezes tem dificuldade para aguardar sua vez;
- (9) Muitas vezes interrompe ou intromete-se (por exemplo, em conversação ou jogos).

**20.** Alguns destes sintomas de desatenção ou hiperatividade/impulsividade, que causam prejuízo, estavam presentes antes dos 7 anos de idade?

(1) Sim (2) Não (3) NI

**21.** Algum prejuízo causado por tais sintomas está presente em dois ou mais contextos (por exemplo, na faculdade, trabalho ou/e casa)?

(1) Sim (2) Não (3) NI

**22.** Idade de início do tratamento específico: \_\_\_\_\_

**23.** Com qual medicação iniciou o tratamento e qual a dose? \_\_\_\_\_

**24.** Houve melhora/controle dos sintomas?

(1) Sim (2) Não (3) NI

Se resposta 2 ou 3, passe para a questão 25.

**25.** Como você classificaria esta melhora?

(1) Muito significativa (3) Regular  
(2) Significativa (4) Pouco significativa

**26.** Quais medicações já fez uso? \_\_\_\_\_

**27.** Está em uso de medicação(ões) atualmente?

(1) Sim (2) Não (3) NI

Se resposta 2 ou 3, passe para a questão 29.

**28.** Medicações em uso:

MEDICAÇÕES	DOSE DIÁRIA
D1: _____ ( )	_____ mg/d
D2: _____ ( )	_____ mg/d
D3: _____ ( )	_____ mg/d
D4: _____ ( )	_____ mg/d
D5: _____ ( )	_____ mg/d

**29.** Apresenta melhora/controle dos sintomas?

(1) Sim (2) Não (3) NI

Se resposta 2 ou 3, passe para a questão 30.

**30.** Como você classificaria esta melhora?

- (1) Muito significativa      (3) Regular  
(2) Significativa          (4) Pouco significativa

**31.** Reação adversa a fármaco(s): (1) Sim (2) Não (3) NI

Qual(is): \_\_\_\_\_

---

**32.** Psicoterapia:

- (1) Sim. Início: \_\_\_\_\_ Freqüência: \_\_\_\_\_ /semana  
(2) Não  
(3) NI

### ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

**33.** Comorbidades: (1) Sim (2) Não (3) NI

Qual(is): \_\_\_\_\_

**34.** Acidente(s): (1) Sim (2) Não (3) NI. Qual? \_\_\_\_\_

**35.** Alergia medicamentosa ou alimentar: (1) Sim (2) Não. Qual(is)? \_\_\_\_\_

---

### ANTECEDENTES FAMILIARES

**36.** Familiar com TDAH?

(1) Sim (2) Não (3) NI. Quem? \_\_\_\_\_

---

**37.** Antecedentes familiares patológicos:

(1) Sim (2) Não (3) NI. Qual(is)? \_\_\_\_\_

---

### HÁBITOS DE VIDA

**38.** Realiza atividade física:

(1) Sim (2) Não (3) NI. Qual? \_\_\_\_\_

**39. Etilismo:**

(1) Sim (2) Não (3) NI. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Tipo de bebida e consumo diário: \_\_\_\_\_

**40. Tabagismo:**

(1) Sim (2) Não (3) NI. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Consumo diário:

\_\_\_\_\_

**41. Abuso de substâncias psicoestimulantes no passado:**

(1) Sim (2) Não (3) NI.

Qual(is)? \_\_\_\_\_

**EXAMES COMPLEMENTARES****42. EEG:** (1) normal

(2) não realizou

(3) NI

(4) anormal: \_\_\_\_\_

**43. RM de crânio:** (1) normal

(2) não realizou

(3) NI

(4) anormal: \_\_\_\_\_

**44. Outros exames realizados:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**CLASSIFICAÇÃO DO TDAH (Baseado no DSM-IV-TR)****45. Subtipo de TDAH**

(1) TDAH, Tipo Combinado

(2) TDAH, Tipo predominantemente desatento

(3) TDAH, Tipo predominantemente hiperativo/impulsivo

**46. Outras suspeitas diagnósticas:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

47. Observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Investigador: \_\_\_\_\_



## APÊNDICE B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título da pesquisa:** “Aspectos neurobiológicos do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade: contribuição da estimulação transcraniana por corrente contínua no controle inibitório”

Durante a leitura do documento abaixo fui informado (a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas, para o meu melhor esclarecimento.

Você está sendo convidado (a) a participar voluntariamente de um estudo que tem como objetivo avaliar os aspectos neurobiológicos associados ao Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e a contribuição da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) na adequação do controle inibitório.

Eu, \_\_\_\_\_, fui procurado(a) pela médica Camila Souza Alves Cosmo, CRM: 18662, por ter sido selecionado(a) para participar do projeto de pesquisa com o título acima citado, coordenado pelo prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena.

Fui informado (a) que:

- Estarei ajudando no estudo do controle inibitório (capacidade de evitar um comportamento inconveniente ou inadequado, além de inibir resposta a estímulos distraidores) em pacientes com TDAH, colaborando para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (de tratamento) que poderão beneficiar a mim e a outros indivíduos;
- Poderei sair desse estudo a qualquer momento, caso decida, tendo sido esclarecido (a) de que minha recusa em participar ou a minha desistência no curso do mesmo não afetará a qualidade e a disponibilidade da assistência que me será prestada;
- Os investigadores não serão remunerados para a realização deste estudo, assim como os pacientes voluntários não receberão benefícios financeiros para sua participação no mesmo;
- Será aplicado um roteiro de entrevista de TDAH, durante a avaliação clínica, com duração de duas horas. Este consta de variáveis epidemiológicas e clínicas, além de avaliação da memória através do mini-exame do estado mental, e do controle inibitório por testes específicos, avaliação psiquiátrica breve, questionário de qualidade de vida em TDAH. Todos os instrumentos serão aplicados, individualmente, no ambulatório de Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade do Centro de Pesquisas Clínicas do Sanatório São Paulo, e no Laboratório de Eletroestimulação Funcional no Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da

  
 Claudia Almeida Dias  
 Secretária Administrativa  
 Comitê de Ética em Pesquisa  
 CEP/INCOUPSA

Universidade Federal da Bahia, em horário previamente agendado, sem qualquer ônus extra para os participantes;

- A aplicação do protocolo demanda tempo e posso sentir certa fadiga;
- O procedimento de intervenção com estimulação transcraniana por corrente contínua pode ocasionar leve desconforto local (dor leve no local), prurido local (coceira no local), parestesia (formigamento no local da aplicação) e cefaleia leve (dor de cabeça leve);
- A estimulação transcraniana por corrente contínua é um procedimento não-invasivo, neste estudo com duração de 20 minutos, em sessão única, e durante esta serão colocados eletrodos na minha cabeça, sendo administrada uma carga elétrica muito baixa, 1mA de voltagem. Fui informado que esta intervenção pode trazer benefícios na adequação do controle inibitório, como maior controle de impulsos e ações, de indivíduos com TDAH. Estou ciente de que não há garantia destes benefícios, e que estes são apenas uma possibilidade;
- Eu entendo que posso não obter vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que meu diagnóstico e o meu tratamento não serão modificados por consequência dele. Contudo, os resultados do estudo podem, a médio e longo prazo, oferecer vantagens para a melhoria de aspectos do controle inibitório em pessoas com TDAH, possibilitando uma melhor qualidade de vida;
- A estimulação por corrente contínua ocorrerá em uma única sessão de 20 minutos desta ou de procedimento placebo (sem efeito). Fui informado que posso ser alocado ou no grupo da intervenção ou no grupo placebo, que neste estudo será um procedimento similar (parecido) à estimulação, porém sem efeito elétrico;
- Antes e ao final da etapa de intervenção, serei avaliado(a) através de Eletroencefalograma (EEG) que avalia a atividade elétrica do cérebro;
- Estou ciente de que esta técnica de eletroencefalograma é não-invasiva e capaz de produzir informações sobre a atividade elétrica cerebral. O único desconforto relacionado a este exame é a fadiga devido ao tempo de registro do exame (10 minutos). Não existem efeitos nocivos (prejudiciais) associados com o eletroencefalograma;
- Fui informado (a) também que as informações geradas pelo exame de eletroencefalograma serão utilizadas para o mapeamento (localização e descrição) da rede cerebral, através de um modelo matemático, cujos dados serão de uso única e exclusivamente científicos;
- Disponho-me a comparecer às consultas, avaliações marcadas, e a responder fidedignamente os questionários e avaliações aplicados pelos pesquisadores, uma vez que eu aceite participar da referida pesquisa. Porém estou ciente de que, caso em algum momento eu deseje sair deste estudo, tenho liberdade para interromper minha participação e o farei sem qualquer prejuízo na continuidade do meu tratamento;

  
 Claudia Albuquerque Dias  
 Secretária Administrativa  
 Comitê de Ética em Pesquisa  
 CEP/UFBA

- Os objetivos e procedimentos que serão seguidos na pesquisa foram explicados de forma detalhada e clara;
- Os resultados da pesquisa serão publicados em revista médica e utilizados somente para fins científicos, em meio adequado. Não serei identificado como participante deste estudo, estando meus dados mantidos em sigilo;

**Declaro que minha participação no estudo é voluntária e que não restringirei de forma alguma o uso de resultados obtidos por este estudo.**

**A minha assinatura garante que recebi uma cópia deste termo.**

Qualquer dúvida ou complicação que me ocorra no decorrer deste estudo, poderei contatar o Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena, sempre que julgar necessário pelo telefone (71) 3241-7154 ou (71) 8754-1621 e a médica Camila Cosmo pelo telefone (71) 9961-9110 ou no Centro de Pesquisas Clínicas do Sanatório São Paulo, e o Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Clímério de Oliveira- Universidade Federal da Bahia, no endereço Rua do Limoeiro, 137, Nazaré, Salvador-BA, e-mail [cepmco@ufba.br](mailto:cepmco@ufba.br) e/ou pelo telefone (71) 3283-9275.

Assim, eu abaixo assinado \_\_\_\_\_, com \_\_\_\_\_ anos de idade, portador de RG: \_\_\_\_\_ e CPF: \_\_\_\_\_, residente domiciliado no endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, dou meu consentimento livre e esclarecido para participar como voluntário do projeto de pesquisa intitulado "**Aspectos neurobiológicos do Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: contribuição da estimulação transcraniana por corrente contínua no controle inibitório**", sob a responsabilidade do pesquisador/orientador Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena, professor do Programa de Pós-Graduação de Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas e da pesquisadora/orientanda Camila Souza Alves Cosmo, doutoranda do Programa de Pós-Graduação de Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do responsável legal do participante (quando necessário): \_\_\_\_\_

Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

  
 Claudia Albuquerque Dias  
 Secretária Administrativa  
 Comitê de Ética em Pesquisa  
 CEPIMCO/UFBA