

Camila Souza Alves Cosmo

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



Aspectos Neurobiológicos do Transtorno do  
Déficit de Atenção e Hiperatividade:  
Contribuição da Estimulação Transcraniana  
por Corrente Contínua no Controle Inibitório

Salvador  
2015



**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

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO  
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos onze dias do mês de fevereiro de dois mil e quinze, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós- Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a **Defesa Pública da Tese** da Doutoranda **Camila Souza Alves Cosmo**, através da Comissão Julgadora composta pelos **Professores Eduardo Pondé de Sena, Edmundo José Nassri Câmara, Eduardo José Farias Borges dos Reis, José Garcia Vivas Miranda e Emilia Catiane Embiruçu de Araújo Leão**. O título da Tese apresentada foi **Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade**. Ao final dos trabalhos, os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena APROVADA  
Prof. Dr. Edmundo José Nassri Câmara APROVADA  
Prof. Dr. Eduardo José Farias Borges dos Reis Edmundo Jr. APROVADO  
Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda ~~---~~ APROVADO  
Profa. Dra. Emilia Catiane Embiruçu de Araújo Leão aprovada

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma lavrou-se a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada por todos.

Salvador, 11 de fevereiro de 2015

Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena Eduardo Pondé de Sena  
Prof. Dr. Edmundo José Nassri Câmara Edmundo Jr.  
Prof. Dr. Eduardo José Farias Borges dos Reis Eduardo José Farias Borges dos Reis  
Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda ~~---~~  
Profa. Dra. Emilia Catiane Embiruçu de Araújo Leão Emilia Catiane Embiruçu de Araújo Leão

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
CPFDL	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> .....	53
<b>6 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	54
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> .....	70

<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- 4<sup>o</sup> edição-revisão textual (DSM-IV-TR), destacando subsequentemente as modificações nestes critérios, apresentadas pela 5<sup>a</sup> 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- 4<sup>o</sup> 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% mantém 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).

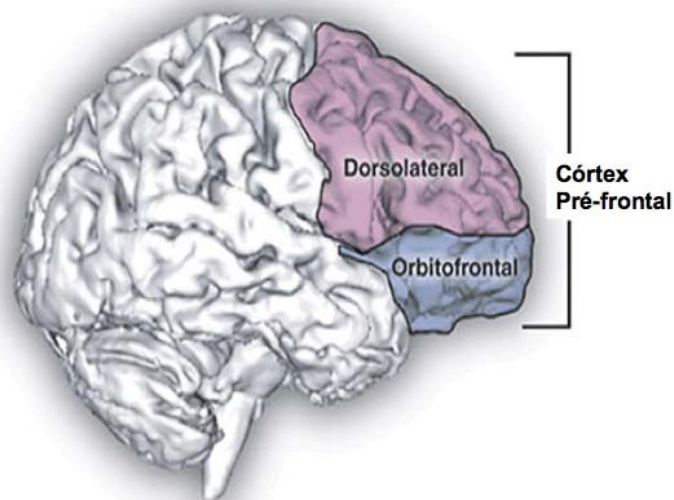


Figura 1. Córtex pré-frontal (adaptado de NeuroscienceNews.com).

#### 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 sialosquiose, 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 fluído 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).

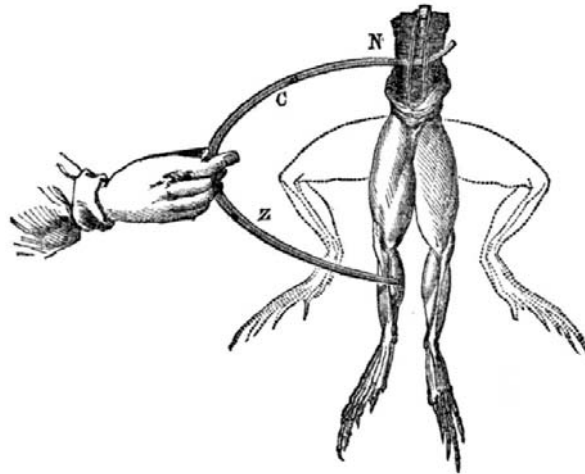


Figura 2. Experimento através do qual Luigi Galvani descobriu o que denominou de “eletricidade animal” (adaptado de WELLS, 1859).

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 distúrbios neuropsiquiátricos, 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 distúrbios neuropsiquiátricos (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 consequente 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- escore  $\leq 24$  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- 10<sup>a</sup> 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 (Steinhaus 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.

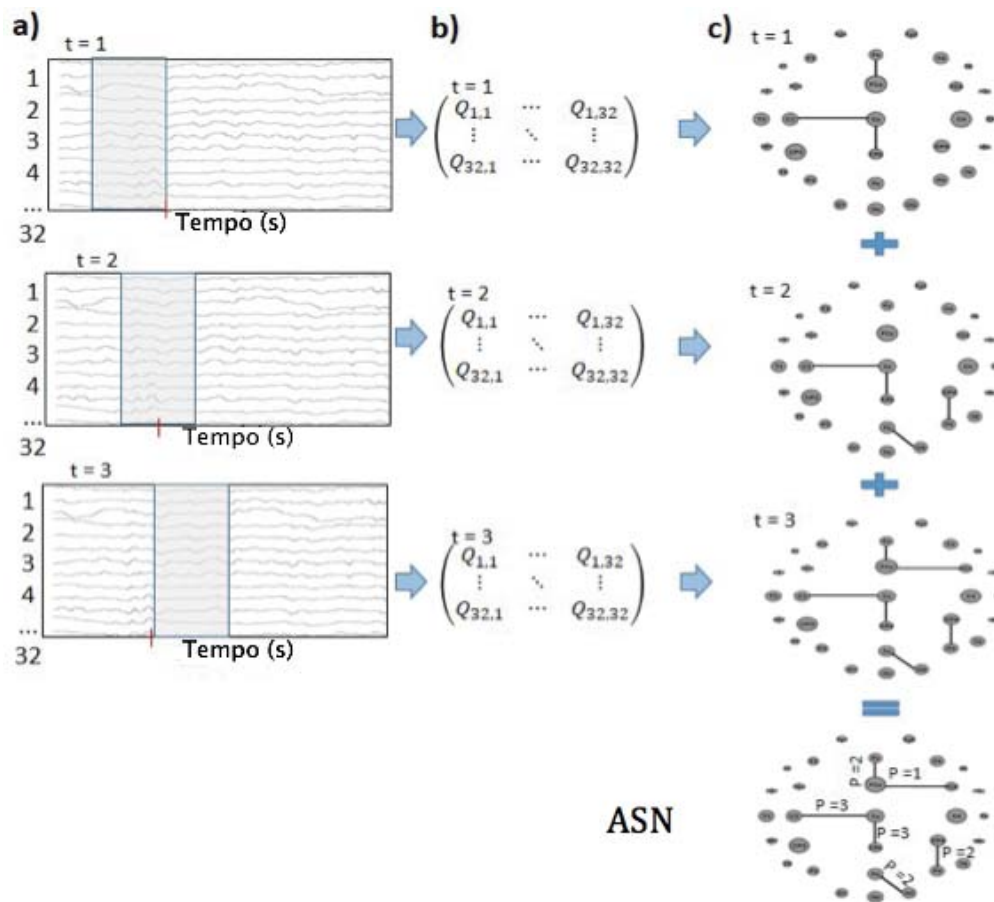


Figura 5. a) Ilustração das janelas de tempo de deslocamento ao longo da série temporal do EEG; b) Matrizes de correlação para cada janela de tempo; c) Após definição do limiar, as matrizes de correlação são transformadas em uma matriz adjacente, que somadas ao longo de todo intervalo de tempo resultam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

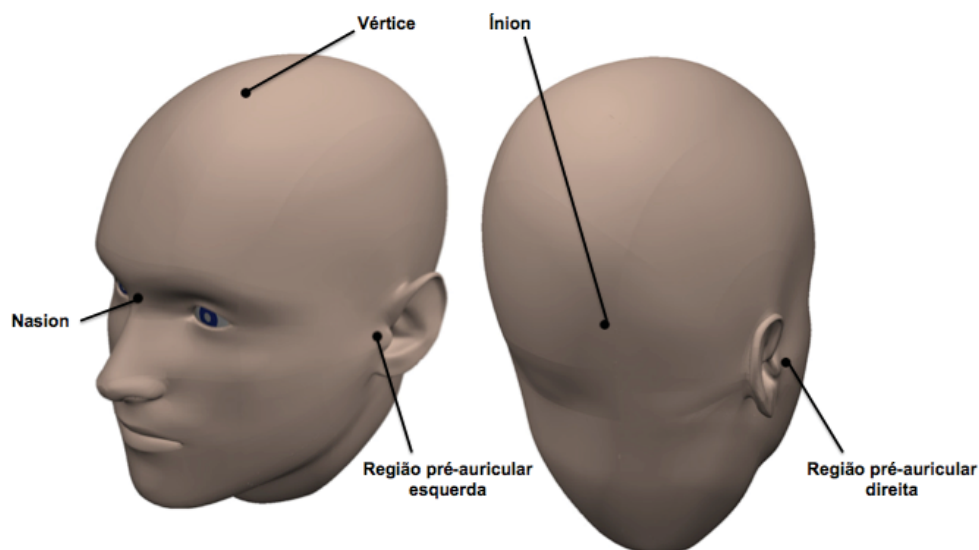


Figura 6. Ilustração da posição do vértice e dos parâmetros anatômicos para sua localização (adaptado de Vazquez, 2011).

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.

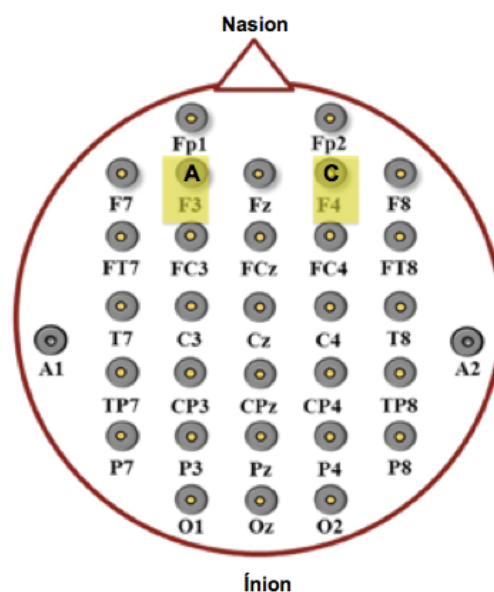


Figura 7. Montagem bifrontal. A: ânodo; C: cátodo (adaptado de Lin e col, 2014).

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).

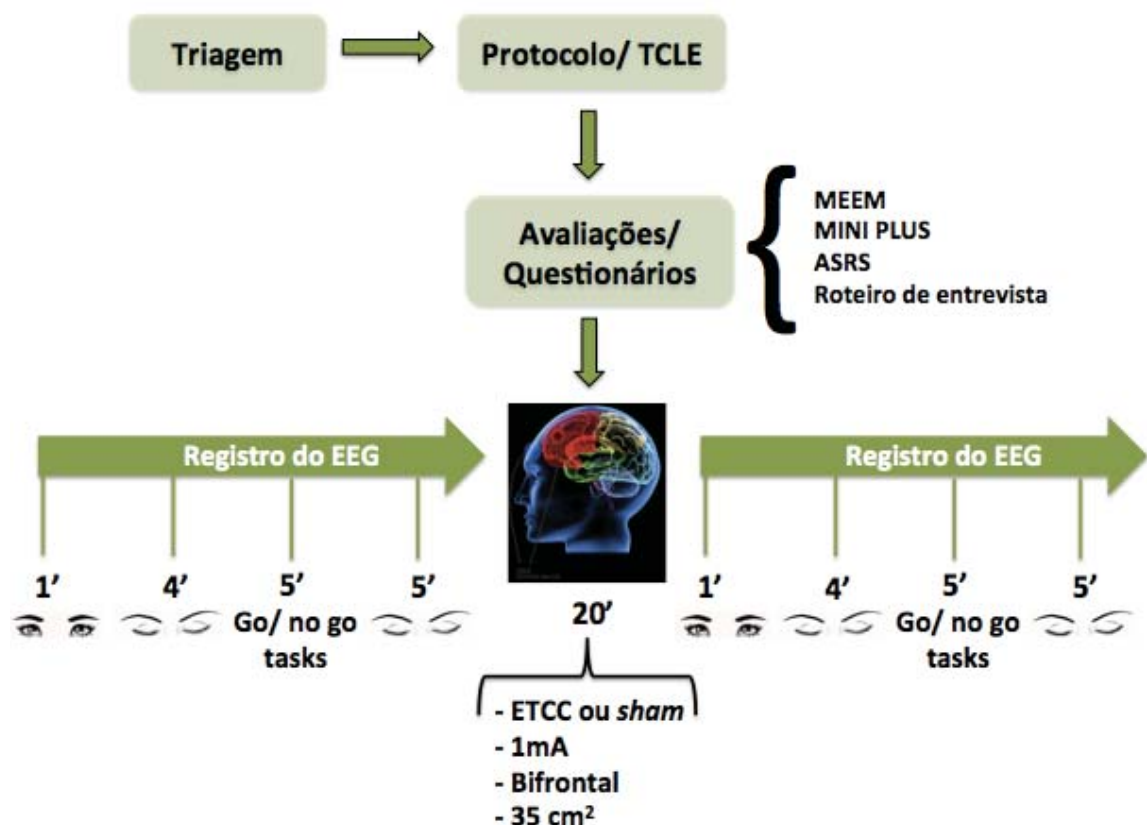


Figura 8. Etapas do protocolo de estudo.

## 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

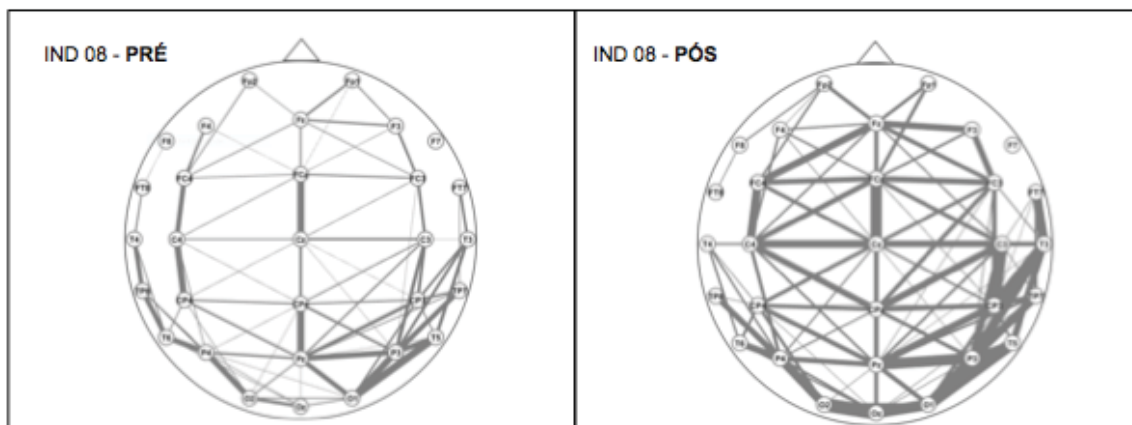


Figura 9. Representação em grafos das redes corticais funcionais do indivíduo 08 do grupo ativo (IND 08), pré e pós-estimulação.

### 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.

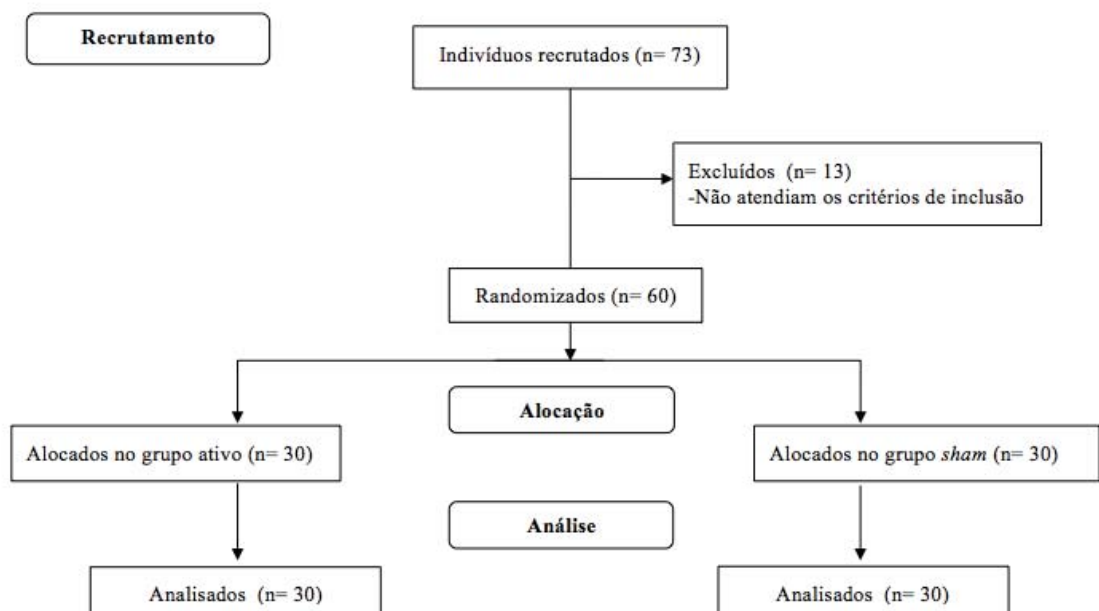


Figura 10. Fluxograma do estudo (adaptado do diagrama de fluxo do CONSORT).

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

	Grupo Ativo			Grupo Sham			P <sup>(1)</sup>	P <sup>(2)</sup>
	Pré	Pós	P <sup>(1)</sup>	Pré	Pós	P <sup>(1)</sup>		
<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).

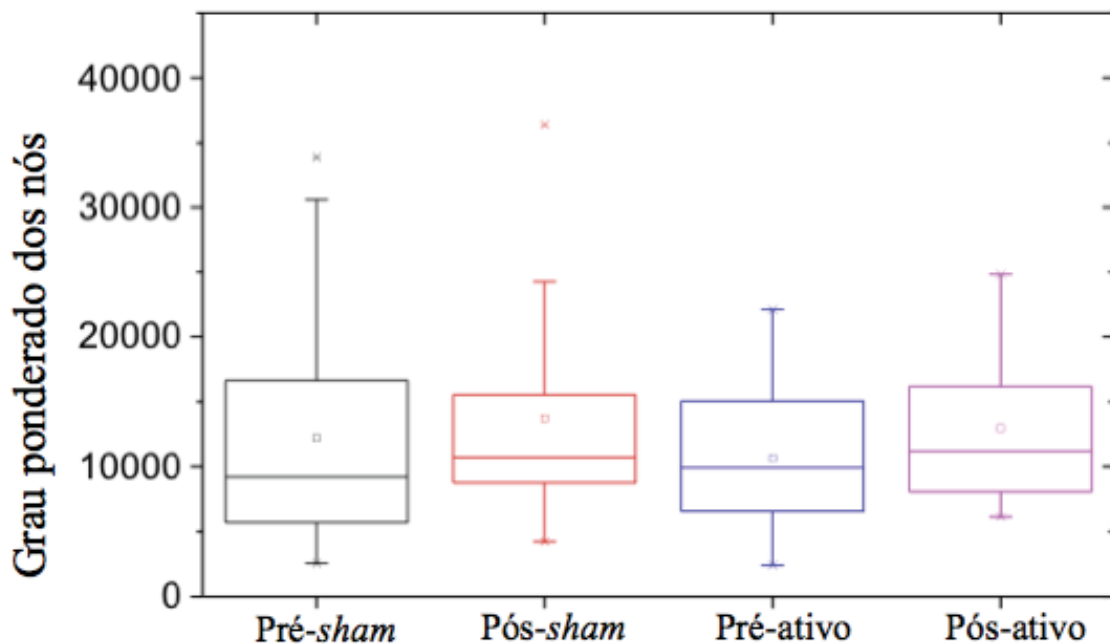


Figura 11. Gráfico box plot representando o grau ponderado médio dos nós dos grupos (ativo vs. *sham*), antes e após intervenções (pré vs. pós). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ( $P > 0,05$ ).

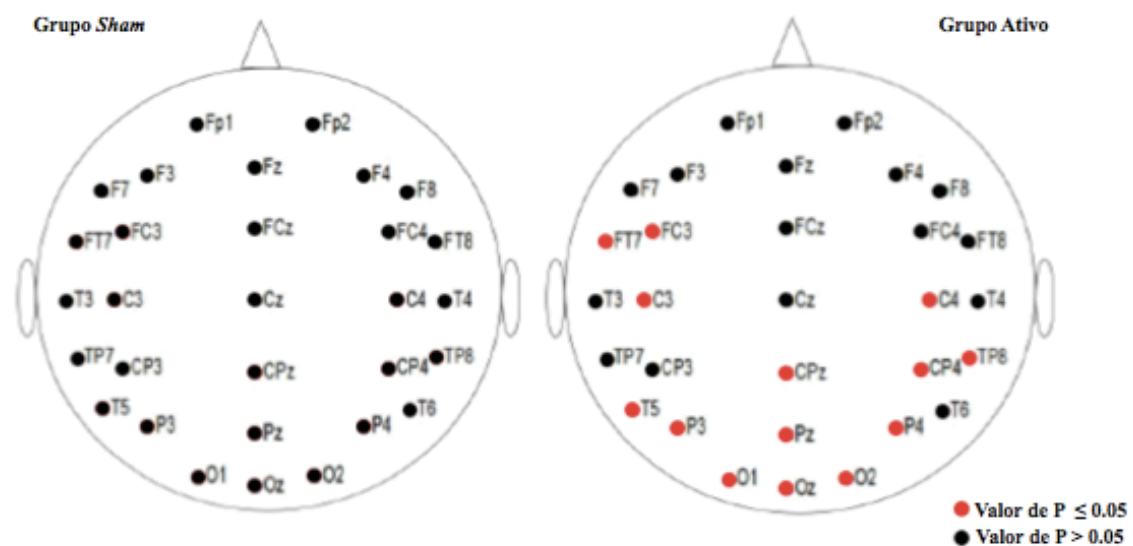


Figura 12. Ilustração do resultado por eletrodo do teste de Wilcoxon signed rank para amostras pareadas, comparando o grau ponderado médio dos nós, antes e após intervenções, dentro dos grupos. Diferença estatisticamente significativa foi observada no grupo ativo enquanto não foram encontrados resultados 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, Berman 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. Bermanpohl, 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. Covre, 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. Cogger 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

  
 Claudina Albuquerque Dias  
 Secretária Administrativa  
 Gerente do Setor de Pesquisa  
 GEP/INCO/SUSP/BA

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;

  
 Cláudia Albuquerque Dias  
 Secretária Administrativa  
 Comitê de Ética em Pesquisa  
 CEP/CC-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: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

  
Cláudia Albuquerque Dias  
Secretaria Administrativa  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP/SCORPBA

## APÊNDICE C- ARTIGO 1

Aceito para publicação pelo jornal: PLOS ONE (<http://www.plosone.org/> )

Fator de impacto: 4.41

1 A Randomized, Double-blind, Sham-controlled Trial of Transcranial Direct  
2 Current Stimulation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

3

4 Camila Cosmo<sup>1-4\*</sup>, Abrahão Baptista<sup>4,5</sup>, Arão Nogueira de Araújo<sup>1</sup>, Raphael Silva do Rosário<sup>6</sup>,  
5 José Garcia Vivas Miranda<sup>6</sup>, Pedro Montoya<sup>7</sup>, Eduardo Pondé de Sena<sup>1</sup>

6

7 <sup>1</sup> Postgraduate Program, Interactive Process of Organs and Systems, Federal University of Bahia,  
8 Salvador, Bahia, Brazil

9 <sup>2</sup> Spaulding Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical  
10 School, Boston, Massachusetts, United States of America

11 <sup>3</sup> Bahia State Health Department (SESAB), Salvador, Bahia, Brazil

12 <sup>4</sup> Functional Electrostimulation Laboratory, Biomorphology Department, Federal University of  
13 Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

14 <sup>5</sup> Postgraduate Program on Medicine and Human Health, School of Medicine, Federal University  
15 of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

16 <sup>6</sup> Postgraduate Program on Physics, Institute of Physics, Federal University of Bahia, Salvador,  
17 Bahia, Brazil

18 <sup>7</sup> Research Institute on Health Sciences (IUNICS-IdisPa), University of the Balearic Islands,  
19 Palma, Spain

20

21 \* Corresponding author

22 E-mail: [ccosmo@ufba.br](mailto:ccosmo@ufba.br) (CC)

23 Trial Registration: ClinicalTrials.gov NCT01968512

## 24 **Abstract**

### 25 **Background**

26 Current standardized treatments for cognitive impairment in attention-  
27 deficit/hyperactivity disorder remain limited and their efficacy restricted. Transcranial direct  
28 current stimulation (tDCS) is a promising tool for enhancing cognitive performance in several  
29 neuropsychiatric disorders. Nevertheless, the effects of tDCS in reducing cognitive impairment  
30 in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) have not yet been investigated.

31

### 32 **Methods**

33 A parallel, randomized, double-blind, sham-controlled trial was conducted to examine the  
34 efficacy of tDCS on the modulation of inhibitory control in adults with ADHD. Thirty patients  
35 were randomly allocated to each group and performed a go/no-go task before and after a single  
36 session of either anodal stimulation (1 mA) over the left dorsolateral prefrontal cortex or sham  
37 stimulation.

38

### 39 **Results**

40 A nonparametric two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test revealed no  
41 significant differences between the two groups of individuals with ADHD (tDCS vs. sham) in  
42 regard to behavioral performance in the go/no go tasks. Furthermore, the effect sizes of group  
43 differences after treatment for the primary outcome measures – correct responses, impulsivity  
44 and omission errors - were small. No adverse events resulting from stimulation were reported.

45

46 **Conclusion**

47       According to these findings, there is no evidence in support of the use of anodal  
48 stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex as an approach for improving inhibitory  
49 control in ADHD patients. To the best of our knowledge, this is the first clinical study to assess  
50 the cognitive effects of tDCS in individuals with ADHD. Further research is needed to assess the  
51 clinical efficacy of tDCS in this population.

52

53 **Keywords:** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Inhibitory Control; Transcranial Direct  
54 Current Stimulation; Dorsolateral Prefrontal Cortex

55

## 56 **Introduction**

57       Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder  
58 characterized by symptoms that may be related to an abnormal functioning of the prefrontal  
59 cortex involving inattention and impulsivity/hyperactivity [1-3]. According to previous studies,  
60 this condition is present in 5 to 9% of children, and it is estimated that up to 67% of these  
61 children will continue having symptoms in adulthood [2, 3]. One of the most common executive  
62 functions affected in adults with ADHD is inhibitory control [1, 4], i.e. the ability to inhibit an  
63 inconvenient behavior and/or to inhibit responses to distracting stimuli [4, 5]. Previous  
64 neuroimaging studies have also shown that brain activation is reduced in the prefrontal regions of  
65 these patients, suggesting compromised or reduced inhibitory control [6, 7]. Since response  
66 inhibition is essential for daily activities and behavioral adjustment, it is clear that enhancing  
67 inhibitory control may help improve these individuals' quality of life [8]. Nevertheless,  
68 therapeutic approaches directed towards enhancing behavioral inhibition and improving other  
69 cognitive symptoms remain a challenge in ADHD [9].

70       Currently available standard pharmacological treatments are limited by factors such as  
71 their high cost and the presence of significant adverse events, which may restrict their clinical  
72 applicability [9, 10]. In this scenario, the development of new therapeutic approaches that would  
73 be safe, effective and accessible is crucial [11, 12]. Of the non-invasive brain stimulation  
74 techniques designed to modulate neural excitability, transcranial direct current stimulation  
75 (tDCS) represents an attractive option in view of its low cost, safety, feasibility and simple  
76 applicability [11]. This brain stimulation technique consists of the application of a weak electric  
77 current over the scalp through the use of conductive electrodes. Indeed, tDCS has already been  
78 shown to significantly modulate cortical excitability. The possibility of being able to modify

79 prefrontal and striatal circuits [13, 14], the structure that is functionally compromised in ADHD  
80 patients [15, 16], may result in an improvement in executive functions [11, 15, 16]. Furthermore,  
81 it has been argued that anodal stimulation may increase cortical excitability by facilitating  
82 neuronal depolarization, whereas cathodal stimulation may decrease cortical excitability through  
83 hyperpolarization [17, 18].

84         Some clinical studies have broadened the potential usefulness of tDCS by evaluating the  
85 modulation of cognitive performance in healthy individuals and in several neuropsychiatric  
86 conditions [19-24]. Hsu et al. reported that anodal stimulation over prefrontal areas increased  
87 inhibitory control function in healthy subjects performing a stop-signal task [21]. Moreover,  
88 Boggio et al. reported an improvement in cognitive performance in a go/no-go task in patients  
89 with major depression following application of anodal stimulation over the left dorsolateral  
90 prefrontal cortex (DLPFC) [22]. Cognitive enhancement has also been evaluated in clinical trials  
91 in which a single session of anodal tDCS was applied over the left DLPFC, with a cathodal  
92 electrode positioned over the right DLPFC [23, 24]. It was found, for instance, that tDCS may  
93 enhance working memory significantly, as measured by performance in an N-back task [23].  
94 Furthermore, a double-blind, controlled trial revealed an improvement in the attention of stroke  
95 patients as measured using a go/no-go task following a single session of anodal tDCS [24]. On  
96 the other hand, Loo et al. found that, compared to sham stimulation, anodal tDCS over the left  
97 DLPFC resulted in no significant differences in several cognitive functions evaluated in patients  
98 with depression [25]. However, in a subsequent study, the same author found that attention and  
99 working memory could be improved by applying tDCS with different parameters [26].

100         Although most of these previous tDCS trials already reported positive results insofar as  
101 the enhancement of cognitive performance is concerned, to the best of our knowledge this is the



102 first study to assess the cognitive effects of tDCS in adults with ADHD. The objective of the  
103 present parallel, randomized, double-blind, sham-controlled trial was to investigate the efficacy  
104 of tDCS on the modulation of inhibitory control in adults with ADHD by applying a go/no-go  
105 task. The hypothesis to be tested was that anodal stimulation applied over the left DLPFC  
106 improves inhibitory control in adults with ADHD compared to the application of sham  
107 stimulation. In particular, tDCS was expected to increase the number of correct responses and  
108 reduce the number of impulsivity and omission errors compared to sham stimulation.

109

## 110 **Methods**

111

112 This study was conducted at the Functional Electrostimulation Laboratory of the Federal  
113 University of Bahia (Salvador, Brazil) between May 2013 and April 2014. Methods were  
114 described following the CONSORT guidelines for randomized trial (S1 Checklist).

115

## 116 **Participants**

117

118 The target population consisted of individuals of 18 to 65 years of age who met the  
119 criteria for ADHD according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,  
120 fourth edition, revised (DSM-IV-TR). An experienced psychiatrist confirmed diagnosis. Patients  
121 were screened using the Mini-International Neuropsychiatric Interview-Plus (MINI-Plus) and the  
122 Adult ADHD Self-Report Scale-18 (ASRS-18), a valid instrument based on DSM-IV criteria [27,  
123 28]. This scale consists of two sections, each one containing nine questions that explore the

124 frequency of the main symptoms of ADHD [27]. Participants with at least six symptoms  
125 classified as occurring often or very often in each section were recruited for this study.  
126 According to the eligibility criteria, individuals with major psychiatric disorders, alcohol abuse  
127 or who had used psychoactive substances in the previous 12 months were excluded from the  
128 study. Exclusion criteria also included individuals with cognitive impairment, defined by a score  
129  $\leq 24$  in the Mini-Mental State Examination (MMSE) [29, 30], and those with any  
130 contraindication to tDCS such as metallic head implants or an implanted medical device.

131 Recruitment began in May 2013 through a targeted approach that consisted of contacting  
132 neuropsychiatric societies and associations, and sending invitation letters to neurologists and  
133 psychiatrists. In addition, patients were recruited using a broad-based strategy consisting of  
134 placing advertisements on the Internet and in social networks. Potential subjects were  
135 prescreened by email and telephone interviews. Eligible participants were screened once again  
136 during an on-site visit at the laboratory.

137 A computer-generated randomization method with a 1:1 permuted-block design was used  
138 to assign participants to the active or sham tDCS groups. An investigator who had no knowledge  
139 of any of the other aspects of this trial performed the randomization procedure and generated a  
140 list that was used to allocate patients, following their order of inclusion so as to ensure  
141 concealment (central randomization).

142

### 143 **Ethics Statement**

144

145 The internal review board of the *Maternidade Clémério de Oliveira*, Federal University of  
146 Bahia, approved this trial on 9th October 2012 under approval number 19311 (S2 and S3



148 system for the registration of clinical trials and research involving human subjects. The final  
149 approval was issued on 8th November 2012 under CAAE number 07971612.2.0000.5543. All  
150 ongoing and related trials for this intervention are also registered.

151 Following the ethical principles for medical research involving human subjects laid out in  
152 the Declaration of Helsinki [31], all participants were provided with verbal and written details of  
153 the entire study protocol prior to undergoing any study procedure. All the individuals were  
154 capable of understanding and of providing their written informed consent, as this was one of the  
155 criteria for inclusion in this trial.

156

## 157 **Interventions**

158

159 Participants underwent a single session of active or sham tDCS according to the group  
160 they were assigned to by block randomization. Anodal and cathodal electrodes were respectively  
161 placed at F3 and F4 electrode locations (10-20 EEG International System). These locations have  
162 proved ideal for the placement of stimulation electrodes in cognitive and behavioral studies [19-  
163 24]. In accordance with neuroanatomical parameters, F3 and F4 electrode locations correspond  
164 respectively to the left and right dorsolateral prefrontal cortex area. The intervention consisted of  
165 applying tDCS through two 5 x 7 cm saline-soaked sponges with conductive electrodes,  
166 delivered at 1.0 mA (current density  $0.029\text{mA}/\text{cm}^2$ ) for 20 minutes using a stimulator (Quark  
167 Medical Products, model Nemesys 941, Brazil). Electrical current was ramped up for 30 seconds  
168 at the beginning of stimulation and decreased in the same fashion at the end of the session to  
169 avoid perception of fast transients [32].

170 In the case of the sham tDCS group, stimulation was initially applied for 30 seconds and  
171 the current was then switched off without the participant's knowledge. This has been shown to  
172 be a reliable and effective sham-procedure to simulate the sensations observed at the beginning  
173 of active stimulation without modifying cortical excitability [11, 33, 34]. At the end of the  
174 session, participants were asked to guess which intervention they had received, active or sham, in  
175 order to assess the effectiveness of the blinding method. In addition to the participants, raters  
176 were also blinded with respect to which intervention was applied.

177 Safety was assessed through open-ended questions based on the tDCS adverse events  
178 questionnaire [35].

179

## 180 **Cognitive tasks**

181

182 To test the effects of tDCS on cognition, subjects participated in a go/no-go task before  
183 and after the stimulation session. The task consisted of 150 trials to which subjects were asked to  
184 react by pressing the left button of a computer mouse with their right forefinger as soon as a  
185 previously designated target was presented on the screen (go stimulus). No behavioral reaction  
186 was required when no-go stimuli appeared. All the stimuli were displayed in black and white  
187 with the same dimensions on the computer screen for 650 milliseconds (msec), with 1000 msec  
188 as the interstimulus interval (ISI). Overall, 20% of the trials were defined as no-go trials. To  
189 avoid learning effects and to maintain a high level of attention, two versions of the same task  
190 were designed: one using images of letters and the other using pictures of different fruits as  
191 stimuli. All the participants performed both tasks before and after the stimulation session. The

192 number of correct responses, impulsivity and omission errors were computed from each version  
193 of the go/no-go task.

194

## 195 **Procedure**

196

197 After the screening procedure, participants were seated in a comfortable chair in a quiet  
198 room, approximately 50 cm from the computer screen. The order in which the two versions of  
199 the task (fruits vs. letters) were presented was counterbalanced among participants. Each subject  
200 participated in a single 2-hour visit with no subsequent follow-up.

201

## 202 **Statistical Analysis**

203

204 The entire statistical analysis was conducted using the Stata statistical software program,  
205 version 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). A sample size of 25 participants per arm  
206 was estimated for a power of 80% to identify a 50% difference in performance of the go/no-go  
207 task by participants in the active tDCS group and a 10% difference in the control group, with a  
208 bidirectional type I error probability of 0.05%. Considering the possibility of unexpected events  
209 such as dropouts, an attrition rate of 20% was estimated, resulting in a final sample of 60 patients.  
210 This sample was similar to those used in previous behavioral studies in which the tDCS  
211 technique was applied [26, 36].

212 The clinical and demographic characteristics of each group were assessed using  
213 descriptive statistical procedures such as calculating means and measures of dispersion (standard

214 deviation [SD]). The characteristics of the participants in the two groups were compared at  
215 baseline using two-sample t-tests for continuous variables and the chi-square test for categorical  
216 variables.

217         The Shapiro-Wilk test was performed, histograms were constructed, and measures of  
218 central tendency and dispersion were calculated to test the assumption that distribution was  
219 normal. Raw dependent measures (the number of correct responses, impulsivity and omission  
220 errors) were compared using a nonparametric two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)  
221 test for group differences (tDCS vs. sham) prior to stimulation. In addition, changes in the scores  
222 (the score after stimulation minus the score before stimulation) were computed and examined  
223 using this same procedure for the nonparametric data, and using two-sample t-tests for the results  
224 with normal distribution. To calculate the effect sizes of group differences, Cohen's d tests were  
225 performed using the mean and SD of the changes in the scores for correct responses and  
226 omission errors in each group (active vs. sham). For the changes in the scores for the impulsivity  
227 errors, the effect size of group differences was estimated using a nonparametric approach,  
228 dividing the Mann-Whitney U value squared by the group size [37]. Pearson's chi-square was  
229 performed to assess the integrity of blinding. Statistical significance was set at 5% and all p-  
230 values were two-sided.

231

## 232 **Results**

233

234         There were no statistically significant differences between the groups with respect to the  
235 demographic and clinical parameters (Table 1). In the present clinical trial, 73 participants were  
236 pre-screened, with 60 being enrolled to the study, 30 in each group (Figure 1). All the

237 participants completed the entire protocol. Stimulation was well tolerated and no adverse events  
238 were reported.

239

## 240 Behavioral performance

241

242 Prior to the stimulation session, there were no differences between the groups (tDCS vs.  
243 sham) in either of the two tasks (go/no-go fruits and go/no-go letters). Indeed, there were no  
244 differences in correct responses (letters:  $U = -.28$ ,  $p = .78$ ; fruits:  $U = -.38$ ;  $p = .71$ ), impulsivity  
245 (letters:  $U = -1.53$ ,  $p = .12$ ; fruits:  $U = -.07$ ;  $p = .94$ ) or omission errors (letters:  $U = 1.32$ ,  $p = .19$ ;  
246 fruits:  $U = .65$ ;  $p = .52$ ).

247 Analyses of the effects resulting from the stimulation procedure also revealed no  
248 significant differences between the two groups (tDCS vs. sham) with regard to changes in the  
249 scores (the score after stimulation minus the score before stimulation). Therefore, there were no  
250 differences with respect to the correct responses (letters:  $t(58) = -.28$ ,  $p = .78$ ; fruits:  $t(58) = .40$ ,  
251  $p = .69$ ), impulsivity (letters:  $U = .41$ ,  $p = .68$ ; fruits:  $U = .02$ ,  $p = .98$ ) or omission errors (letters:  
252  $t(58) = -.27$ ,  $p = .79$ ; fruits:  $t(58) = -.14$ ,  $p = .89$ ) for either of the two tasks (Table 2).

253 Furthermore, the effect size of group differences (active vs. sham) with regard to the  
254 changes in the scores was small for correct responses (letters: Cohen's  $d = -.07$ ; 95%CI,  $-.58$   
255 to  $.43$ ; fruits: Cohen's  $d = .10$ ; 95%CI,  $-.40$  to  $.61$ ). It was also small for omission errors (letters:  
256 Cohen's  $d = -.07$ ; 95%CI,  $-.57$  to  $.44$ ; fruits: Cohen's  $d = -.04$ ; 95%CI,  $-.54$  to  $.47$ ) and for  
257 impulsivity errors (letters:  $\bar{p} = 0.00045$ ; fruits:  $\bar{p} = 0.000007$ ).

258

259

## 260 **Blinding integrity**

261           When the blinding procedure used in the present study was tested, results showed that  
262 43.33% of the participants who received the tDCS reported correctly that they were in the active  
263 group, whereas 70% of the participants who received the sham stimulation reported correctly that  
264 they were in the sham group. A chi-square analysis revealed that these differences were not  
265 statistically significant ( $\chi^2= 1.15$ ;  $p = .28$ ).

266

## 267 **Discussion**

268

269           To the best of our knowledge, this is the first clinical trial to assess the effects of tDCS on  
270 inhibitory control in ADHD patients. The present study examined behavioral performance in a  
271 go/no-go task before and after the application of tDCS for 20 minutes at 1 mA over the left  
272 dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) brain region (corresponding to the F3 electrode location).  
273 Although previous studies have shown that one single tDCS session at 1 mA is able to modulate  
274 cortical excitability [38, 39], the present results revealed that this intervention protocol exerted  
275 no significant effect on behavioral performance in the go/no-go task in ADHD patients. However,  
276 these findings conflict with the results of previous trials showing that one single session of tDCS  
277 at 2 mA over the left DLPFC is able to improve working memory performance [23]. Furthermore,  
278 Dockery et al. reported similar findings with one 15-minute session of tDCS at 1 mA [40]. One  
279 possible explanation for these differences between the present study and other previous ones  
280 could be associated with the moment at which tDCS was applied. For instance, preceding trials  
281 applied the tDCS protocol when subjects were simultaneously performing a cognitive task



282 (online tDCS) [23, 39-41], whereas tDCS in the present study was applied when subjects were  
283 not performing any other task. In this context, Martin et al. compared the effects of anodal tDCS  
284 over the left DLPFC before and during a dual N-back working memory task [41]. They found an  
285 improvement in performance associated with stimulation during the cognitive task, suggesting an  
286 increase in the efficacy of tDCS when combined with cognitive performance. Thus, it is probable  
287 that the application of tDCS when subjects are actively involved in a cognitive task may activate  
288 more specific brain networks and may result in better performance than when they are at rest.  
289 The fact that no enhanced cognitive performance is observed after 10 sessions of tDCS when  
290 subjects are at rest [25] suggests that this factor could play a relevant role when assessing the  
291 clinical effectiveness of tDCS.

292 In addition, as previously shown in neuroimaging investigations [6, 7], it has to be taken  
293 into account that ADHD is a chronic neurodevelopmental disorder and that brain activation in  
294 the prefrontal regions is reduced in ADHD patients, even at rest. Therefore, although one single  
295 session of stimulation may enhance cortical excitability [23], this intervention may not have been  
296 strong enough to improve cognitive performance in this population. Furthermore, the selectivity  
297 of tDCS mechanisms remains unclear. Despite previous findings suggesting a target specific  
298 action [42, 43], the spreading of its modulatory effects have been reported [44-46] and this may  
299 explain the absence of any significant findings following a single session.

300 Previous studies have shown an improvement in response inhibition through the  
301 modulation of DLPFC activity using the tDCS technique [22, 36, 47]. In a factorial study,  
302 Fecteau et al. reported a decrease in risk taking, a behavior associated with increased inhibitory  
303 control, for bipolar montage with anodal stimulation over the left DLPFC delivered at 2 mA [47].  
304 Similarly, Boggio et al. provided off-line anodal stimulation over the left DLPFC at an intensity

305 of 2 mA and found an enhanced inhibitory response in a go/no-go task compared to sham [22].  
306 The intensity and density of the current applied in these studies was 2 mA and 0.057mA/cm<sup>2</sup>  
307 respectively, unlike those used in the present study in which tDCS was applied at 1 mA (current  
308 density 0.029mA/cm<sup>2</sup>), which may explain the different findings. However, the intensity used for  
309 this trial has already been shown to be effective in some neuropsychiatric disorders and its safety  
310 has already been well established. Since we are unaware of any previous studies in which this  
311 technique was applied to an ADHD population, we opted for a more conservative approach. In  
312 fact, no adverse effects were found in the present trial. In addition, it remains unclear whether  
313 higher intensity is associated with increased behavioral response [48-50].

314 The application of tDCS delivered at 1 mA has also been shown to ensure effective  
315 blinding [33, 51], whereas it has been suggested that studies using 2 mA of intensity are  
316 inappropriate insofar as the blinding procedure is concerned [52]. Subjects undergoing  
317 stimulation delivered at 2 mA report more sensory effects compared to tDCS at 1 mA. In the  
318 present study, stimulation was well tolerated and patients could not significantly differentiate  
319 between the active and sham intervention, indicating effective blinding. Naivety was another  
320 aspect that corroborated this, since none of the patients had ever received tDCS before.

321 Bipolar montage has already been successfully applied in previous trials conducted to  
322 assess cognitive performance [23, 24, 36]. An improvement was found in working memory  
323 following a single session of anodal stimulation over the left DLPFC, while a cathode electrode  
324 was placed over the contralateral DLPFC [23]. When electrodes were placed in a similar way to  
325 that used in this study (bifrontal with anode over the left DLPFC), an increase in inhibitory  
326 control was observed through a decrease in risk-taking behavior [36]. Although with this  
327 placement the cathodal electrode is also active and usually decreases cortical excitability [17, 18],



328 possibly through the bifrontal montage, with the anode over the left DLPFC the improvement in  
329 inhibitory control could be explained by the balance obtained in the DLPFC areas. Despite these  
330 previous positive findings [23, 24, 36], a recent study reported that larger current densities are  
331 found in deeper regions for extracephalic montage when compared to cephalic placement [53].  
332 Therefore, another explanation for the absence of statistically significant findings on cognitive  
333 performance in this population may involve the small current density in subcortical areas such as  
334 the striatum, a functionally compromised structure in ADHD [15, 16].

335         Another important aspect still under investigation is the spread of the current when using  
336 cephalic montage. A finite-element (FE) method has been used to investigate the current flow in  
337 the targeted areas in the brain [53, 54]. Using this mathematical model, different electrode  
338 montages were assessed by Neuling et al., including a bifrontal one [54]. Although with this  
339 placement the current was found to be focused in the frontal area, a small amount of current was  
340 found to have spread to the temporal and parietal areas, and a very weak current was present in  
341 the occipital cortex [54]. Considering that the montage examined by those investigators is similar  
342 to the bifrontal electrode placement applied in the present study, the spread of the current may  
343 also explain our findings.

344

## 345 **Conclusion**

346

347         In conclusion, the findings of the present study provide no evidence of any improvement  
348 in inhibitory control after the application of tDCS over the left DLPFC compared to sham in  
349 adults with ADHD. To the best of our knowledge, this is the first clinical trial conducted to  
350 assess whether tDCS at rest could exert an effect on inhibitory control in adults with ADHD.

351 Although previous studies have claimed that tDCS could be effective in modulating cortical  
352 excitability and in improving cognitive performance in healthy subjects and in specific  
353 neuropsychiatric disorders [19-24], further studies are necessary to clarify this issue. For future  
354 trials, better results may be achieved if cognitive training is provided together with tDCS. In  
355 addition, the number of intervention sessions should be increased and extracephalic montage  
356 used.

357

## 358 **Acknowledgment**

359 The authors are grateful to Professor Carlos Teles, PhD, who performed the  
360 randomization procedure and was responsible for the allocation concealment.

361

362

## 363 **References**

364

- 365 1. Lange, K.W., et al., *The history of attention deficit hyperactivity disorder*. *Atten Defic*  
366 *Hyperact Disord*, 2010. 2(4): p. 241-55.
- 367 2. Lundervold, A.J., et al., *Attention Network Test in adults with ADHD--the impact of*  
368 *affective fluctuations*. *Behav Brain Funct*, 2011. 7: p. 27.
- 369 3. Ranby, K.W., et al., *Understanding the phenotypic structure of adult retrospective*  
370 *ADHD symptoms during childhood in the United States*. *J Clin Child Adolesc Psychol*,  
371 2012. 41(3): p. 261-74.

- 372 4. Doyle, A.E., *Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder*. J Clin  
373 Psychiatry, 2006. 67 Suppl 8: p. 21-6.
- 374 5. Arnsten, A.F. and B.M. Li, *Neurobiology of executive functions: catecholamine*  
375 *influences on prefrontal cortical functions*. Biol Psychiatry, 2005. 57(11): p. 1377-84.
- 376 6. Cubillo, A., et al., *Fronto-striatal underactivation during interference inhibition and*  
377 *attention allocation in grown up children with attention deficit/hyperactivity disorder and*  
378 *persistent symptoms*. Psychiatry Res, 2011. 193(1): p. 17-27.
- 379 7. Durston, S., J. van Belle, and P. de Zeeuw, *Differentiating frontostriatal and fronto-*  
380 *cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biol Psychiatry, 2011.  
381 69(12): p. 1178-84.
- 382 8. Agarwal, R., et al., *The quality of life of adults with attention deficit hyperactivity*  
383 *disorder: a systematic review*. Innov Clin Neurosci, 2012. 9(5-6): p. 10-21.
- 384 9. Antshel, K.M., et al., *Advances in understanding and treating ADHD*. BMC Med, 2011.  
385 9: p. 72.
- 386 10. Berman, S.M., et al., *Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and*  
387 *behavior: a review*. Mol Psychiatry, 2009. 14(2): p. 123-42.
- 388 11. Nitsche, M.A., et al., *Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008*. Brain  
389 Stimul, 2008. 1(3): p. 206-23.
- 390 12. McGough, J.J., et al., *An eight-week, open-trial, pilot feasibility study of trigeminal nerve*  
391 *stimulation in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Brain Stimul, 2015.  
392 8(2): p. 299-304.

- 393 13. Polania, R., W. Paulus, and M.A. Nitsche, *Modulating cortico-striatal and thalamo-*  
394 *cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation.* Hum Brain  
395 Mapp, 2012. 33(10): p. 2499-508.
- 396 14. Turi, Z., et al., *Transcranial direct current stimulation over the left prefrontal cortex*  
397 *increases randomness of choice in instrumental learning.* Cortex, 2015. 63: p. 145-54.
- 398 15. Dickstein, S.G., et al., *The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an*  
399 *ALE meta-analysis.* J Child Psychol Psychiatry, 2006. 47(10): p. 1051-62.
- 400 16. Rubia, K., A.A. Alegria, and H. Brinson, *Brain abnormalities in attention-deficit*  
401 *hyperactivity disorder: a review.* Rev Neurol, 2014. 58(S01): p. S3-S18.
- 402 17. Liebetanz, D., et al., *Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-*  
403 *stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability.* Brain, 2002. 125(Pt  
404 10): p. 2238-47.
- 405 18. Nitsche, M.A., et al., *Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of*  
406 *the human motor cortex.* Clin Neurophysiol, 2003. 114(4): p. 600-4.
- 407 19. Demirtas-Tatlidede, A., A.M. Vahabzadeh-Hagh, and A. Pascual-Leone, *Can*  
408 *noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders?*  
409 Neuropharmacology, 2013. 64: p. 566-78.
- 410 20. Ditye, T., et al., *Modulating behavioral inhibition by tDCS combined with cognitive*  
411 *training.* Exp Brain Res, 2012. 219(3): p. 363-8.
- 412 21. Hsu, T.Y., et al., *Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the*  
413 *superior medial frontal cortex.* Neuroimage, 2011. 56(4): p. 2249-57.

- 414 22. Boggio, P.S., et al., *Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial*  
415 *DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression*. *J Affect*  
416 *Disord*, 2007. **101**(1-3): p. 91-8.
- 417 23. Oliveira, J.F., et al., *Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-*  
418 *free patients with major depressive disorder*. *Neurosci Lett*, 2013. **537**: p. 60-4.
- 419 24. Kang, E.K., et al., *Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention*  
420 *decline*. *Restor Neurol Neurosci*, 2009. **27**(6): p. 645-50.
- 421 25. Loo, C.K., et al., *A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current*  
422 *stimulation for the treatment of depression*. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010. **13**(1): p.  
423 61-9.
- 424 26. Loo, C.K., et al., *Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week,*  
425 *randomised, sham-controlled trial*. *Br J Psychiatry*, 2012. **200**(1): p. 52-9.
- 426 27. Kessler, R.C., et al., *The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale*  
427 *(ASRS): a short screening scale for use in the general population*. *Psychol Med*, 2005.  
428 **35**(2): p. 245-56.
- 429 28. Sheehan, D.V., et al., *The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the*  
430 *development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV*  
431 *and ICD-10*. *J Clin Psychiatry*, 1998. **59 Suppl 20**: p. 22-33;quiz 34-57.
- 432 29. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method*  
433 *for grading the cognitive state of patients for the clinician*. *J Psychiatr Res*, 1975. **12**(3): p.  
434 189-98.
- 435 30. Bertolucci, P.H., et al., *[The Mini-Mental State Examination in a general population:*  
436 *impact of educational status]*. *Arq Neuropsiquiatr*, 1994. **52**(1): p. 1-7.



- 437 31. Carlson, R.V., K.M. Boyd, and D.J. Webb, *The revision of the Declaration of Helsinki:  
438 past, present and future*. Br J Clin Pharmacol, 2004. 57(6): p. 695-713.
- 439 32. Accornero, N., et al., *EEG mean frequency changes in healthy subjects during prefrontal  
440 transcranial direct current stimulation*. J Neurophysiol, 2014. 112(6): p. 1367-75.
- 441 33. Gandiga, P.C., F.C. Hummel, and L.G. Cohen, *Transcranial DC stimulation (tDCS): a  
442 tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation*. Clin  
443 Neurophysiol, 2006. 117(4): p. 845-50.
- 444 34. Lapenta, O.M., et al., *Je pense donc je fais: transcranial direct current stimulation  
445 modulates brain oscillations associated with motor imagery and movement observation*.  
446 Front Hum Neurosci, 2013. 7: p. 256.
- 447 35. Brunoni, A.R., et al., *A systematic review on reporting and assessment of adverse effects  
448 associated with transcranial direct current stimulation*. Int J Neuropsychopharmacol,  
449 2011. 14(8): p. 1133-45.
- 450 36. Fecteau, S., et al., *Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the  
451 prefrontal cortex: a direct current stimulation study*. J Neurosci, 2007. 27(46): p. 12500-  
452 5.
- 453 37. Fritz, C.O., P.E. Morris, and J.J. Richler, *Effect size estimates: current use, calculations,  
454 and interpretation*. J Exp Psychol Gen, 2012. 141(1): p. 2-18.
- 455 38. Nitsche, M.A. and W. Paulus, *Sustained excitability elevations induced by transcranial  
456 DC motor cortex stimulation in humans*. Neurology, 2001. 57(10): p. 1899-901.
- 457 39. Wolkenstein, L. and C. Plewnia, *Amelioration of cognitive control in depression by  
458 transcranial direct current stimulation*. Biol Psychiatry, 2013. 73(7): p. 646-51.

- 459 40. Dockery, C.A., et al., *Enhancement of planning ability by transcranial direct current*  
460 *stimulation*. *J Neurosci*, 2009. **29**(22): p. 7271-7.
- 461 41. Martin, D.M., et al., *Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance*  
462 *cognitive training: effect of timing of stimulation*. *Exp Brain Res*, 2014. **232**(10): p. 3345-  
463 51.
- 464 42. Jacobson, L., et al., *Modulating oscillatory brain activity correlates of behavioral*  
465 *inhibition using transcranial direct current stimulation*. *Clin Neurophysiol*, 2012. **123**(5):  
466 p. 979-84.
- 467 43. Wirth, M., et al., *Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour*  
468 *and electrophysiology of language production*. *Neuropsychologia*, 2011. **49**(14): p. 3989-  
469 98.
- 470 44. Romero Lauro, L.J., et al., *TDCS increases cortical excitability: direct evidence from*  
471 *TMS-EEG*. *Cortex*, 2014. **58**: p. 99-111.
- 472 45. Lang, N., et al., *How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter*  
473 *regional neuronal activity in the human brain?* *Eur J Neurosci*, 2005. **22**(2): p. 495-504.
- 474 46. Keeser, D., et al., *Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity*  
475 *of resting-state networks during fMRI*. *J Neurosci*, 2011. **31**(43): p. 15284-93.
- 476 47. Fecteau, S., et al., *Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current*  
477 *stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making*. *J Neurosci*,  
478 2007. **27**(23): p. 6212-8.
- 479 48. Boggio, P.S., et al., *Effects of transcranial direct current stimulation on working memory*  
480 *in patients with Parkinson's disease*. *J Neurol Sci*, 2006. **249**(1): p. 31-8.

- 481 49. Iyer, M.B., et al., *Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy*  
482 *individuals*. *Neurology*, 2005. **64**(5): p. 872-5.
- 483 50. Brunoni, A.R., et al., *Clinical research with transcranial direct current stimulation*  
484 *(tDCS): challenges and future directions*. *Brain Stimul*, 2012. **5**(3): p. 175-95.
- 485 51. Ambrus, G.G., et al., *The fade-in–short stimulation–fade out approach to sham tDCS–*  
486 *reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators*. *Brain Stimul*,  
487 2012. **5**(4): p. 499-504.
- 488 52. O'Connell, N.E., et al., *Rethinking clinical trials of transcranial direct current*  
489 *stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA*. *PLoS*  
490 *One*, 2012. **7**(10): p. e47514.
- 491 53. Noetscher, G.M., et al., *Comparison of cephalic and extracephalic montages for*  
492 *transcranial direct current stimulation—a numerical study*. *IEEE Trans Biomed Eng*,  
493 2014. **61**(9): p. 2488-98.
- 494 54. Neuling, T., et al., *Finite-Element Model Predicts Current Density Distribution for*  
495 *Clinical Applications of tDCS and tACS*. *Front Psychiatry*, 2012. **3**: p. 83.
- 496
- 497
- 498
- 499
- 500
- 501
- 502
- 503



## 504 Supporting Information

505 S1 Checklist. CONSORT checklist for randomized trial.

506

507 S2 Protocol. Study protocol in English.

508

509 S3 Protocol. Study protocol in Portuguese.

510

511 S4 Figure. CONSORT flow diagram.

512

## 513 Figure Legend

514 Figure 1. Study flowchart. Adapted from the CONSORT flow diagram (S4 Figure).

515

516

517

## 518 Tables

519

520 Table 1. Demographic and clinical characteristics at baseline

	Active Group	Sham Group
Age (years) <sup>a</sup>	31.83 (11.55)	32.67 (10.37)
Male gender (%)	56.67	60.0
MMSE <sup>b</sup>	28.77 (1.25)	28.93 (1.20)
Mean duration of disease (years)	21.77	22.90
Use of ADHD medication (%)	16.67	20.0
Types of ADHD (%) <sup>c</sup>		
Combined inattentive/hyperactive/impulsive	76.67	70.00
Predominantly inattentive	20.00	23.33
Predominantly hyperactive/impulsive	3.33	6.67

521 <sup>a</sup> Age presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD); <sup>b</sup> MMSE (Mini-Mental State Examination) described  
 522 as mean  $\pm$  SD; <sup>c</sup> According to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,  
 523 fourth edition, revised (DSM-IV-R); ADHD, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.

524

525

526

527

528 Table 2. Performance on go/no-go tasks

	Active Group	Sham Group		
	(Post - Pre)	(Post - Pre)	p-value	
<b>Go/no-go (fruits)</b>				529
Correct responses	8.40 (22.58)	10.57 (18.92)	.69 <sup>a</sup>	530
Impulsivity errors	-5.54 (10.03)	-6.90 (10.40)	.98 <sup>b</sup>	531
Omission errors	-2.87 (24.54)	-3.67 (21.16)	.89 <sup>a</sup>	532
				533
<b>Go/no-go (letters)</b>				534
Correct responses	4.77 (18.83)	3.40 (18.48)	.78 <sup>a</sup>	535
Impulsivity errors	-3.94 (13.34)	-1.27 (6.30)	.68 <sup>b</sup>	536
Omission errors	-.83 (17.14)	-2.13 (20.41)	.79 <sup>a</sup>	537
				538
				539
				540
				541

542 Values are described as means  $\pm$  standard deviation; <sup>a</sup> two-sample t-test comparing score changes  
543 (post-intervention minus pre-intervention scores) between groups, by tasks; <sup>b</sup> Wilcoxon rank-sum  
544 (Mann-Whitney) U test comparing score changes (post-intervention minus pre-intervention scores)  
545 between groups, by tasks.

## APÊNDICE D- ARTIGO 2

Aceito para publicação pelo jornal: *Frontiers in Psychiatry*

(<http://journal.frontiersin.org/journal/psychiatry>)

Fator de impacto: 6.82

**frontiers in  
PSYCHIATRY**

Child and Neurodevelopmental Psychiatry

### Spreading effect of tDCS in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder as shown by functional cortical networks: a randomized, double-blind, sham-controlled trial

Camila Cosmo, Cândida Ferreira, José Garcia Vivas Miranda, Raphael Silva do Rosário, Abrahão Baptista, Pedro Montoya and Eduardo Pondé de Sena

Journal Name:	Frontiers in Psychiatry
ISSN:	1664-0640
Article type:	Clinical Trial Article
Received on:	24 Mar 2015
Accepted on:	20 Jul 2015
Provisional PDF published on:	20 Jul 2015
Frontiers website link:	<a href="http://www.frontiersin.org">www.frontiersin.org</a>
Citation:	Cosmo C, Ferreira C, Miranda JV, Do Rosário RS, Baptista A, Montoya P and De Sena EP (2015) Spreading effect of tDCS in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder as shown by functional cortical networks: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. <i>Front. Psychiatry</i> 6:111. doi:10.3389/fpsy.2015.00111
Copyright statement:	© 2015 Cosmo, Ferreira, Miranda, Do Rosário, Baptista, Montoya and De Sena. This is an open-access article distributed under the terms of the <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">Creative Commons Attribution License (CC BY)</a> . The use, distribution and reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance, after rigorous peer-review. Fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon.

1 **Spreading effect of tDCS in individuals with attention-**  
2 **deficit/hyperactivity disorder as shown by functional cortical**  
3 **networks: a randomized, double-blind, sham-controlled trial**  
4

5 Camila Cosmo, MD, MSc, PhD <sup>1-4\*</sup>, Cândida Ferreira, PY, MSc <sup>5</sup>, José Garcia Vivas  
6 Miranda, PY, PhD<sup>5</sup>, Raphael Silva do Rosário PY, MSc <sup>5</sup>, Abrahão Baptista, PT, PhD <sup>4,6</sup>,  
7 Pedro Montoya, PS, PhD <sup>7</sup>, Eduardo Pondé de Sena, MD, MSc. PhD <sup>1</sup>  
8

9 <sup>1</sup> Postgraduate Program, Interactive Process of Organs and Systems, Federal University of  
10 Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

11 <sup>2</sup> Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School,  
12 Boston, MA, United States of America

13 <sup>3</sup> Bahia State Department of Health (SESAB), Salvador, Bahia, Brazil

14 <sup>4</sup> Functional Electrostimulation Laboratory, Biomorphology Department, Federal  
15 University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

16 <sup>5</sup> Postgraduate Program in Physics, Institute of Physics, Federal University of Bahia,  
17 Salvador, Bahia, Brazil

18 <sup>6</sup> Postgraduate Program in Medicine and Human Health, School of Medicine, Federal  
19 University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

20 <sup>7</sup> Research Institute in Health Sciences (IUNICS-IdisPa), University of the Balearic  
21 Islands, Palma, Spain

22

23 *\*Correspondence to:* Camila Cosmo, Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation  
24 Hospital, Harvard Medical School, 79/96 13th St, Charlestown, MA, 02129, USA

25 E-mail: [ccosmo@ufba.br](mailto:ccosmo@ufba.br) (CC)

## 26 **Abstract**

27

### 28 *Background*

29 Transcranial direct current stimulation (tDCS) is known to modulate spontaneous  
30 neural network excitability. The cognitive improvement observed in previous trials raises  
31 the potential of this technique as a possible therapeutic tool for use in attention-  
32 deficit/hyperactivity disorder (ADHD) population. However, to explore the potential of  
33 this technique as a treatment approach the functional parameters of brain connectivity and  
34 the extent of its effects need to be more fully investigated.

35

### 36 *Objective*

37 The aim of this study was to investigate a functional cortical network model based  
38 on electroencephalographic activity for studying the dynamic patterns of brain  
39 connectivity modulated by tDCS and the distribution of its effects in individuals with  
40 attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

41

### 42 *Methods*

43 Sixty ADHD patients participated in a parallel, randomized, double-blind, sham-  
44 controlled trial. Individuals underwent a single session of sham or anodal tDCS at 1 mA  
45 of current intensity over the left dorsolateral prefrontal cortex for 20 minutes. The acute  
46 effects of stimulation on brain connectivity were assessed using the functional cortical  
47 network model based on electroencephalography (EEG) activity.

48

49 *Results*

50 Comparing the weighted node degree within groups prior to and following the  
51 intervention, a statistically significant difference was found in the electrodes located on  
52 the target and correlated areas in the active group ( $p < 0.05$ ), while no statistically  
53 significant results were found in the sham group ( $p \geq 0.05$ ; paired-sample Wilcoxon  
54 signed rank test).

55

56 *Conclusion*

57 Anodal tDCS increased functional brain connectivity in individuals with ADHD  
58 compared to data recorded in the baseline resting state. In addition, although some studies  
59 have suggested that the effects of tDCS are selective, the present findings show that its  
60 modulatory activity spreads. Further studies need to be performed to investigate the  
61 dynamic patterns and physiological mechanisms underlying the modulatory effects of  
62 tDCS.

63

64 **Keywords:** attention-deficit/hyperactivity disorder; functional cortical networks;  
65 transcranial direct current stimulation; spreading effect; dorsolateral prefrontal cortex.

66

67 Trial Registration: ClinicalTrials.gov NCT01968512

68

69

70

71

72



### 73 **Introduction**

74 Transcranial direct current stimulation (tDCS), a noninvasive brain stimulation  
75 technique, is known to modulate spontaneous neural network excitability (1-3). A weak  
76 electrical current modifies the neuronal resting membrane potential to increase or  
77 decrease cortical activity according to whether the polarity applied is anodal or cathodal  
78 (1, 4). The technique is safe, inexpensive and simple to apply, and this positive profile  
79 increases its potential applicability in different neuropsychiatric disorders such as  
80 attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (5-8).

81 In a crossover design, Bloch et al. studied the response of 13 ADHD patients to a  
82 single session of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) (9).  
83 An increase in attention score was found in the active group compared to the sham group  
84 (9). Although up to the present moment no studies have been conducted on the effect of  
85 tDCS in an ADHD population, the cognitive improvement in executive functions such as  
86 inhibitory control and attention observed in previous trials reinforces the potential of this  
87 technique as a possible therapeutic tool for use in this population (10-14).

88 To explore the potential of this technique as a treatment approach, it is important  
89 to understand the mechanisms involved in its modulation of brain connectivity.  
90 Physiological aspects of brain modulation have been examined in studies conducted in  
91 healthy volunteers and in individuals with neuropsychiatric conditions (4, 15-18). Nitsche  
92 and Paulus investigated the effects of tDCS on the brain using transcranial magnetic  
93 stimulation (TMS) as a tool with which to assess cortical excitability according to  
94 changes in the motor evoked potentials (MEP) (19). Using the repeated measures  
95 technique, those investigators studied twelve healthy participants submitted to tDCS at 1

96 milliampere (mA) over the left motor cortex (M1), and reported that the amplitudes of the  
97 MEP increased, demonstrating an increase in cortical excitability in the stimulated area  
98 (19). In a double-blind crossover trial, patients with major depressive disorder were  
99 submitted to anodal tDCS over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) for 20  
100 minutes at 2mA (20). Theta changes were observed in the medial frontal cortex area,  
101 suggesting that the effect of tDCS consisted of indirect rather than direct modulation on  
102 the stimulated area, the left DLPFC (20).

103         Although previous trials have investigated the distribution and physiological  
104 mechanisms of the modulatory effects of tDCS (4, 9, 15, 19-23), up to the present  
105 moment no studies have been conducted to assess brain connectivity following tDCS in  
106 individuals with ADHD. In this present study, the objective was to use a functional  
107 cortical network model based on electroencephalographic activity to study the dynamic  
108 patterns of brain connectivity modulated by tDCS in individuals with ADHD. The  
109 hypothesis to be tested was that a single session of anodal tDCS over the left DLPFC at a  
110 current intensity of 1mA for 20 minutes increases cortical connectivity compared to a  
111 sham group in adults with ADHD.

112

## 113 **Methods**

114

### 115 *Participants*

116         Sixty individuals (35 males and 25 females) with ADHD (mean age  $\pm$  standard  
117 deviation [SD]:  $32.2 \pm 10.9$  years) participated in the present parallel, randomized,  
118 double-blind, sham-controlled trial. To be eligible for inclusion in the study, individuals



119 had to have been diagnosed with ADHD as defined in the Diagnostic and Statistical  
120 Manual of Mental Disorders, fourth edition, revised (DSM-IV-TR), with diagnosis  
121 confirmed through careful assessment by an experienced psychiatrist. Other inclusion  
122 criteria were: age 18 to 65 years and being capable of understanding and signing the  
123 informed consent form. The exclusion criteria consisted of the presence of major  
124 psychiatric disorders; cognitive impairment; use of psychoactive substances or alcohol  
125 abuse in the previous 12 months; or any contraindication to the use of tDCS such as the  
126 presence of a metallic implant in the head or an implanted medical device. Cognitive  
127 impairment was defined as a score  $\leq 24$  in the Mini-Mental State Examination (MMSE)  
128 (24, 25). The Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (MINI-Plus) and the  
129 adult ADHD Self-Report Scale-18 (ASRS-18), a valid scale based on DSM-IV criteria  
130 (26, 27), were the instruments used for screening. With respect to the ASRS-18  
131 assessment tool, subjects had to have a minimum score of 18 points.

132         Initially, 73 individuals were recruited through advertisements on the Internet and  
133 in social networks, and by e-mails and letters sent to neurologists, psychiatrists,  
134 neuropsychiatric societies and associations. Following prescreening interviews conducted  
135 by e-mail and over the telephone, thirteen subjects were excluded because they failed to  
136 meet the inclusion criteria. As shown in Figure 1, the remaining 60 patients composed the  
137 final sample.

138         Participants were randomly allocated to receive active or sham stimulation on a  
139 1:1 basis. A permuted-block method was applied, with gender and age as prognostic  
140 variables. Thirty subjects were assigned to each group. An external investigator  
141 performed the randomization procedure, which was conducted using a computer-

142 generated list of numbers (central randomization), with individuals being admitted to the  
143 study in the order of enrollment, thus guaranteeing the allocation concealment.

144 The institutional review board (IRB) of the *Maternidade Clímério de Oliveira*,  
145 Federal University of Bahia approved the study protocol on October 9, 2012 (IRB  
146 number: 19311). All the participants gave their written informed consent after receiving  
147 detailed verbal and written information about the protocol in accordance with the ethical  
148 principles of the Declaration of Helsinki (28). The present study was conducted between  
149 May 2013 and April 2014 at the Laboratory of Functional Electrostimulation of the  
150 Federal University of Bahia (Salvador, Brazil).

151

#### 152 *Procedures*

153 In all cases, the participation of the individuals in the study consisted of a single  
154 visit lasting two hours. Following the screening procedures, individuals were invited to  
155 sit in a comfortable chair in a sound-attenuated room before beginning the  
156 electroencephalogram (EEG) recording. During the first minute of the EEG recording,  
157 the participants were asked to look fixedly at a cross, after which recording took place  
158 over 4 minutes with the participant's eyes closed, in a resting state. The same EEG  
159 recording parameters were applied before and immediately following the interventions.

160

#### 161 *Interventions*

162 The tDCS was applied using a Nemesys stimulator (Quark Medical Products,  
163 model Nemesys 941, Brazil). A single session of active or sham tDCS was performed in  
164 bi-frontal montage, placing the anodal electrode over F3 and the cathodal electrode at F4

165 (according to the international 10/20 EEG system), corresponding to the left and the right  
166 dorsolateral prefrontal cortex area, respectively. A certified researcher administered the  
167 tDCS intervention. An electrical current of 1mA was administered to the scalp through  
168 electrodes inserted in 35 cm<sup>2</sup> saline-soaked sponges (current density 0.029mA/cm<sup>2</sup>) for  
169 20 minutes. To avoid discomfort, the current was ramped up over 30 seconds and ramped  
170 down over an equal interval of time at the end of the session (29). For sham stimulation,  
171 the current was applied over 30 seconds and subsequently turned off without the  
172 participant's knowledge to avoid he/she becoming aware of the group to which they had  
173 been allocated. This sham procedure mimics the initial perception of stimulation;  
174 however, without modulating brain excitability (30-32). To assess the success of the  
175 blinding approach, subjects were asked after the intervention whether they had received  
176 active or sham tDCS. Neither the participants nor the raters received information  
177 regarding which procedure had been applied (whether active or sham).

178 To assess safety, the participants were asked open-ended questions formulated in  
179 accordance with the tDCS adverse events questionnaire (33).

180

#### 181 *Functional cortical network model*

182 The functional cortical network model based on EEG activity was applied to  
183 assess the acute effects of tDCS (34).

184 EEG was recorded over a 5-minute period prior to and following stimulation,  
185 totaling 10 minutes, under two different conditions: one minute with eyes open, looking  
186 fixedly at a cross, followed by four minutes with eyes closed in a resting state.  
187 Electroencephalographic recording was performed by applying 32 channels with the Cz

188 electrode as a reference signal, using a BrainNet-BNT device (EMSA Medical  
189 Instruments, Brazil). EEG analysis was conducted using the EEGLAB/ MATLAB  
190 software system (The Mathworks, Inc.). Cup electrodes (Cu/Au) were arranged  
191 following the international 10–20 system, with the following additional electrodes: FC3,  
192 FC4, CP3, CP4, FT7, FT8, TP7, TP8 and Oz. Electrode-skin impedance was set below 5  
193 k $\Omega$ .

194 To perform the functional cortical networks, EEG data was converted from ASCII  
195 format to EEGLAB .set and the entire set of data was filtered between 0.5 Hz and 50 Hz.  
196 Artifacts were manually removed by visual inspection performed by an experienced  
197 investigator blinded to the intervention groups, using continuous artifact rejection. After  
198 these procedures, the final files were converted from .set to ASCII to develop the brain  
199 networks, using resting EEG data recorded before and after the intervention.

200 The functional cortical networks (FCN) were constructed using a time-varying  
201 graph structure (34, 35) and then analyzing the EEG time series using a sliding time  
202 window. A correlation method, Motifs Synchronization, was applied to create a  
203 correlation matrix,  $Q_t$  of 32 x 32 for each time window (36). A threshold criterion was  
204 used to make a matrix transformation to generate an adjacent matrix  $A_t$  with elements of  
205 1 if the two electrodes were linked or 0 if they were independent. To carry on the  
206 weighted network, the Added Static Network (ASN) was used to obtain the sum of all  
207 adjacent matrices over the entire time interval, T. For the weighted networks, the edge  
208 weights represent how many times this link has appeared over the time (Figure 2).  
209 Therefore, if  $\{A_t\}_{t=1,2,\dots,T}$  is the set of adjacent matrices that represents the time-varying  
210 graphs  $\{G_t\}_{t=1,2,\dots,T}$ , then ASN is given by:

211

$$S = \sum_{t=1}^T A_t$$

212

213       The outcome measure was the weighted node degree, as this parameter describes  
214 the network evolution. It corresponds to the number of links presented by a node over  
215 time. For the ASN, it is given as the number of times that an electrode was connected to  
216 any other in the network over the entire period, T, in which a time-varying graph was  
217 computed or the node degree was summed over time.

218

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

219

#### 220 *FCN Analysis*

221       FCN analysis was performed using the EEGNET software system. Two resting  
222 state networks, pre and post stimuli, were performed for each participant by applying the  
223 time-varying graph together with the Motifs Synchronization method. For the purpose of  
224 analysis, a sliding time window of 20 points (100ms), a motif degree of 3, a lag interval  
225 of 1 and  $\tau=3$  were taken into consideration. A total of sixty ASN were computed for each  
226 intervention group.

227

#### 228 *Statistical Analysis*

229       The clinical and demographic characteristics were assessed using descriptive  
230 statistical procedures such as measures of central tendency and dispersion. At baseline,



231 these parameters were compared between the groups using the chi-square test for  
232 categorical variables and one-way analysis of variance (ANOVA) for continuous  
233 variables.

234         The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of data. Parameters of all  
235 the electrodes were analyzed for each individual and a weighted node degree was  
236 generated for each electrode per group, with p-values corrected using the Bonferroni  
237 technique. The outcome measure weighted node degree was analyzed applying the  
238 nonparametric two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test. Additionally,  
239 changes in the outcome were determined as the difference between the weighted node  
240 degree after and before the intervention, with the resulting mean for each electrode being  
241 compared between groups using the same nonparametric approach. Wilcoxon paired test  
242 was used to compare pre- and post-intervention results within groups. Pearson's chi-  
243 square test was conducted to examine the effectiveness of the blinding procedure by  
244 assessing the interaction between patients' impressions of whether or not they had  
245 received the tDCS technique and what they had actually been given. Calculation of the  
246 sample size was based on previous studies using tDCS (37, 38), for a power of 80% and  
247 an alpha error of 0.05. All the analyses were two-tailed. Predicting a dropout rate of  
248 20%, the final sample size was calculated at 60 individuals.

249

250 Statistical analyses were performed using the Stata software program, version 13.0  
251 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Statistical significance was determined at 5%  
252 and all p-values were bidirectional.

253

## 254 **Results**

255           At baseline, no statistically significant differences were found between the active  
256 and sham groups for any of the demographic or clinical variables (Table 1). Although all  
257 the subjects completed the entire protocol, during the EEG/ FCN analysis five  
258 participants were removed from each group, since, after artifact removal, fewer than 1200  
259 milliseconds of EEG recording remained. tDCS was well tolerated by all the participants  
260 and no adverse events or discomfort were reported.

261           Analyses of the weighted node degree prior to the interventions showed no  
262 significant differences between the active and sham groups ( $U= 335.00$ ;  $p= .86$ ). Results  
263 were similar when the weighted node degree was assessed between the groups after the  
264 intervention, ( $U= 319.00$ ;  $p= .92$ ) (Figure 3). Furthermore, no significant differences  
265 were found between the groups (active vs. sham) when the changes in the weighted node  
266 degree (the difference between the post- and pre-intervention for each electrode) were  
267 analyzed ( $p \geq .05$ ; two-sample Wilcoxon rank-sum) (S1 Table).

268           When the weighted node degree was analyzed within the groups prior to and  
269 following the interventions, a significant difference was found in the active group with  
270 respect to the electrodes located on the stimulated area (left frontal area) as well as on the  
271 occipital, left and right temporal and centroparietal areas ( $p < .05$ ). In the sham group, on  
272 the other hand, no statistically significant difference was found ( $p \geq .05$ ; Paired-sample  
273 Wilcoxon signed rank test) (Figure 4; S2 Table).

274           Regarding the blinding method, 43.33% of the participants submitted to active  
275 stimulation correctly guessed that they were in the active group, while 70% of the

276 individuals in the sham group correctly reported that they had received sham tDCS.  
277 However, these differences were not statistically significant ( $\chi^2 = 1.15$ ;  $p = .28$ ).

278

## 279 **Discussion**

280 Analysis of the weighted node degree showed a statistically significant difference  
281 in the active tDCS group between the pre- and post-intervention moments, while no  
282 statistically significant difference was found in the group submitted to sham stimulation.  
283 When the two groups were compared at the post-intervention moment, no differences  
284 were detected. These findings suggest that tDCS improves brain connectivity compared  
285 to the previous resting state values; however, in the present study, this increase was  
286 insufficient to enable differences to be detected between groups.

287 To the best of our knowledge, this is the first trial to apply a functional cortical  
288 network model to examine the dynamic patterns of brain connectivity modulated by  
289 tDCS. The FCN model describes brain connectivity based on the correlation between the  
290 electrodes over time (34). Although tDCS has been widely studied and applied, its  
291 neurophysiological mechanisms remain to be fully clarified (16-19, 39, 40). Therefore,  
292 the application of a new physiological measurement approach such as the FCN model  
293 presented here is important, since this is a feasible, inexpensive technique compared to  
294 neuroimaging or transcranial magnetic stimulation (TMS). Furthermore, it allows the  
295 spatial changes in cortical connectivity induced by the modulatory activity of tDCS to be  
296 followed.

297 Recent studies have shown the importance of the analysis of temporal dynamics  
298 networks in electrophysiological investigation. Chu et al. and Betzel et al. reported the



299 emergence of persistent functional connectivity between pairs of electrodes on a merged  
300 network, after summing the time of functional evolution into one single structure (41,  
301 42). Likewise, it has been shown that global measures from evolving networks are  
302 different from random networks or those built from surrogate EEG data. Fraiman et al.  
303 found significant differences in local network indices for different perceptive behaviors  
304 using EEG temporal networks, revealing that cognitive patterns can be identified using  
305 time-varying methodology (34). Although all these findings suggest that this type of  
306 analysis constitutes a promising tool for the study of the dynamic patterns of cortical  
307 activity, the variability in the brain networks between individuals represents a challenge.  
308 This may be another explanation for the absence of any significant differences between  
309 the intervention groups. In addition, it also emphasizes the importance of paired tests  
310 applied in trials using the functional cortical network model, as was done in the present  
311 study.

312         With respect to the paired analysis, an increase in cortical connectivity was found  
313 in the active group in the stimulated area, the left frontal area, as well as in the occipital,  
314 left and right temporal and centroparietal areas. Although previous studies emphasized  
315 the selectivity of tDCS in the target area under the electrodes (22, 23, 43), the present  
316 findings appear to indicate diffuse effects. In a crossover sham-controlled study using  
317 EEG to measure the modulatory effects of tDCS, Jacobson et al. detected a localized  
318 decrease in theta activity following anodal stimulation over the right inferior frontal gyrus  
319 (22). In a trial conducted to investigate language production, Wirth et al. assessed the  
320 effects of tDCS using behavioral and electrophysiological parameters. Following anodal

321 tDCS, an increase was found in cortical excitability as shown by a decrease in delta  
322 activity in the frontal stimulated area (23).

323         Despite the evidence reported from earlier studies regarding tDCS modulation of  
324 brain excitability in the stimulated area, some studies have proposed that tDCS may  
325 modify the neuronal activity of correlated brain areas far from the target region. In  
326 agreement with the present findings, Lauro et al. reported a local and diffuse modulation  
327 of cortical excitability following anodal stimulation (21). Applying transcranial magnetic  
328 stimulation and electroencephalography techniques to examine how the effects of tDCS  
329 spread, those investigators demonstrated modulated neuronal connectivity in the target  
330 and contralateral hemispheres after 15 minutes of active stimulation with a current  
331 density of 0.08 mA/cm<sup>2</sup> (21). Modifications in cortical excitability were examined by  
332 evaluating cerebral blood flow in a study in which tDCS was applied over M1 (44).  
333 Compared to sham tDCS, anodal stimulation increased cerebral blood flow at M1 as well  
334 as in the contralateral cortical and subcortical areas, revealing the spread of the effects of  
335 tDCS (44). A crossover trial using functional magnetic resonance imaging (fMRI)  
336 measured the distribution of cortical excitability after 20 minutes of tDCS at 2 mA over  
337 the left DLPFC (45). Significant cortical activation was detected in the primary area of  
338 stimulation and in related brain networks such as the bilateral frontal-parietal and  
339 posterior cingulate cortex (45).

340         The spread of the effects of active stimulation observed in the present study,  
341 detected by analyzing the functional cortical networks, may be explained by the structural  
342 connections between the modulated areas, the left frontal, bilateral centroparietal and  
343 occipital regions. Transcallosal modulation may also support the contralateral findings, as

344 this brain structure is responsible for the majority of axonal connections between the  
345 hemispheres (46-48).

346         Another relevant aspect refers to the effect of electrode location on these results.  
347 In the montage used in the present trial, the anodal electrode was placed over the left  
348 DLPFC while the cathodal electrode was placed over F4 (in accordance with the  
349 international 10/20 EEG system). The findings of the present study may have been the  
350 result of anodic activity, since the increase in brain excitability modulated by this  
351 stimulation may explain the higher connectivity between brain areas. As shown in Figure  
352 4, excitability was most evident in the left frontal cortex (the stimulated area) and  
353 extended to the occipital, left and right temporal and centroparietal areas. In addition, the  
354 hyperpolarization promoted by the cathodal stimulation may explain the absence of  
355 increased connectivity over the whole right frontal cortex. These findings may support  
356 the hypothesis recently raised by Batsikadze et al. that at 1mA (current density 0.029  
357 mA/cm<sup>2</sup>), anodal tDCS facilitates depolarization, while cathodal tDCS acts as an  
358 inhibitory electrode, decreasing cortical excitability, which was not found at a current  
359 intensity of 2mA (49).

360         Comparison of the groups after the interventions revealed no statistically  
361 significant differences, which could be explained by the fact that the application  
362 consisted of a single session. Although we understand that multiple sessions of anodal  
363 tDCS could increase cortical connectivity, to date this is the first trial to investigate the  
364 effects of tDCS in an ADHD population. As this neurodevelopmental disorder involves  
365 alterations in brain excitability, with reduced cortical activation in prefrontal areas and  
366 increased activity in correlated areas, it was decided to opt for a more conservative

367 approach, using a single session of tDCS to ensure safety while examining its effects in  
368 these patients.

369 As shown in previous studies using EEG and behavioral assessment, tDCS may  
370 improve executive functions (10-14, 37, 50, 51), including those affected in patients with  
371 ADHD such as inhibitory control and attention, thus suggesting that this technique may  
372 represent a possible therapeutic approach for this population. To evaluate the potential of  
373 tDCS, our initial focus was on understanding how it affects brain connectivity through  
374 the FCN. The aim of the present analysis was therefore to use this mathematical model  
375 to investigate the dynamic patterns of brain connectivity modulated by tDCS in patients  
376 with ADHD. Notwithstanding, these findings need to be interpreted with caution, since it  
377 is not behavioral parameters but, rather, neurophysiological results that are being  
378 presented. As mentioned above, this analysis reveals an increase in brain connectivity in  
379 the active group when baseline findings prior to tDCS are compared with results after  
380 tDCS, showing that this improvement is not limited to the target area but is also seen in  
381 correlated regions of the brain. Further studies and analyzes need to be performed to  
382 correlate these findings with behavioral assessments to evaluate whether or not higher  
383 cortical connectivity might be related to better cognitive performance.

384

### 385 **Conclusion**

386 The present findings suggest increased cortical connectivity, evidenced by a FCN  
387 model, in stimulated and related areas following active stimulation over the left DLPFC  
388 when compared to the baseline resting state in individuals with ADHD. Although the  
389 results of some studies have suggested that the effects of tDCS are selective (22, 23), the

390 present findings and results from other studies show that the spread of the modulatory  
391 activity of tDCS, as well as the mechanisms underlying its effects, need to be more fully  
392 investigated.

393

#### 394 *Acknowledgments*

395 The authors are grateful to Professor Carlos Teles, PhD, who performed the  
396 randomization procedure and developed the allocation concealment approach for this  
397 trial. Camila Cosmo received a scholarship (BEX 12253-12-0) from the Coordination for  
398 the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Brazilian Ministry of  
399 Education. Pedro Montoya also received a scholarship (CAPES/CNPq 2947/2013) from  
400 CAPES and the Council for Scientific and Technological Development (CNPq),  
401 Brazilian Ministry of Education.

402

#### 403 *Authors' Contributions*

404 CC, AB and ES conceived and designed the experiments. CC, RR and ES  
405 performed the experiments. CC, CF, JM, RR, AB, PM and ES analyzed and interpreted  
406 the data. CC, JM and ES drafted the manuscript. CC, CF, JM, RR, AB, PM and ES  
407 performed a critical review of the manuscript. All the authors read and approved the final  
408 version of the manuscript.

409

410

411

412

413



414 **References**

415

- 416 1. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al.  
417 Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and  
418 future directions. *Brain stimulation*. 2012;5(3):175-95.
- 419 2. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex  
420 by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*. 2000;527 Pt  
421 3:633-9.
- 422 3. Kuo MF, Nitsche MA. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition.  
423 *Clinical EEG and neuroscience*. 2012;43(3):192-9.
- 424 4. Kessler SK, Turkeltaub PE, Benson JG, Hamilton RH. Differences in the  
425 experience of active and sham transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation*.  
426 2012;5(2):155-62.
- 427 5. Murphy DN, Boggio P, Fregni F. Transcranial direct current stimulation as a  
428 therapeutic tool for the treatment of major depression: insights from past and recent  
429 clinical studies. *Current opinion in psychiatry*. 2009;22(3):306-11.
- 430 6. Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression  
431 with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Experimental neurology*.  
432 2009;219(1):14-9.
- 433 7. Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Marceglia S, et al.  
434 Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer  
435 disease. *Neurology*. 2008;71(7):493-8.

- 436 8. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can  
437 noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders?  
438 *Neuropharmacology*. 2013;64:566-78.
- 439 9. Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y. Positive  
440 effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a  
441 randomized controlled pilot study. *The world journal of biological psychiatry : the*  
442 *official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*.  
443 2010;11(5):755-8.
- 444 10. Liang WK, Lo MT, Yang AC, Peng CK, Cheng SK, Tseng P, et al. Revealing the  
445 brain's adaptability and the transcranial direct current stimulation facilitating effect in  
446 inhibitory control by multiscale entropy. *NeuroImage*. 2014;90:218-34.
- 447 11. Juan CH, Muggleton NG. Brain stimulation and inhibitory control. *Brain*  
448 *stimulation*. 2012;5(2):63-9.
- 449 12. Penolazzi B, Stramaccia DF, Braga M, Mondini S, Galfano G. Human memory  
450 retrieval and inhibitory control in the brain: beyond correlational evidence. *The Journal*  
451 *of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2014;34(19):6606-  
452 10.
- 453 13. Coffman BA, Clark VP, Parasuraman R. Battery powered thought: enhancement  
454 of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current  
455 stimulation. *NeuroImage*. 2014;85 Pt 3:895-908.
- 456 14. Tanoue RT, Jones KT, Peterson DJ, Berryhill ME. Differential frontal  
457 involvement in shifts of internal and perceptual attention. *Brain stimulation*.  
458 2013;6(4):675-82.

- 459 15. Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke  
460 recovery. *Archives of neurology*. 2008;65(12):1571-6.
- 461 16. Pellicciari MC, Brignani D, Miniussi C. Excitability modulation of the motor  
462 system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach.  
463 *NeuroImage*. 2013;83:569-80.
- 464 17. Pena-Gomez C, Sala-Lonch R, Junque C, Clemente IC, Vidal D, Bargallo N, et al.  
465 Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation  
466 evidenced by resting-state functional MRI. *Brain stimulation*. 2012;5(3):252-63.
- 467 18. Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation  
468 (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *NeuroImage*. 2011;58(1):26-33.
- 469 19. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial  
470 DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-901.
- 471 20. Powell TY, Boonstra TW, Martin DM, Loo CK, Breakspear M. Modulation of  
472 cortical activity by transcranial direct current stimulation in patients with affective  
473 disorder. *PloS one*. 2014;9(6):e98503.
- 474 21. Romero Lauro LJ, Rosanova M, Mattavelli G, Convento S, Pisoni A, Opitz A, et  
475 al. TDCS increases cortical excitability: direct evidence from TMS-EEG. *Cortex; a*  
476 *journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2014;58:99-111.
- 477 22. Jacobson L, Ezra A, Berger U, Lavidor M. Modulating oscillatory brain activity  
478 correlates of behavioral inhibition using transcranial direct current stimulation. *Clinical*  
479 *neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical*  
480 *Neurophysiology*. 2012;123(5):979-84.



- 481 23. Wirth M, Rahman RA, Kuenecke J, Koenig T, Horn H, Sommer W, et al. Effects  
482 of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of  
483 language production. *Neuropsychologia*. 2011;49(14):3989-98.
- 484 24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method  
485 for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric*  
486 *research*. 1975;12(3):189-98.
- 487 25. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. [The Mini-Mental State  
488 Examination in a general population: impact of educational status]. *Arquivos de neuro-*  
489 *psiquiatria*. 1994;52(1):1-7.
- 490 26. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World  
491 Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for  
492 use in the general population. *Psychological medicine*. 2005;35(2):245-56.
- 493 27. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al.  
494 The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and  
495 validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The*  
496 *Journal of clinical psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
- 497 28. Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki:  
498 past, present and future. *British journal of clinical pharmacology*. 2004;57(6):695-713.
- 499 29. Accornero N, Capozza M, Pieroni L, Pro S, Davi L, Mecarelli O. EEG mean  
500 frequency changes in healthy subjects during prefrontal transcranial direct current  
501 stimulation. *Journal of neurophysiology*. 2014;112(6):1367-75.
- 502 30. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool  
503 for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical*

- 504 neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical  
505 Neurophysiology. 2006;117(4):845-50.
- 506 31. Lapenta OM, Minati L, Fregni F, Boggio PS. Je pense donc je fais: transcranial  
507 direct current stimulation modulates brain oscillations associated with motor imagery and  
508 movement observation. *Frontiers in human neuroscience*. 2013;7:256.
- 509 32. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al.  
510 Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation*.  
511 2008;1(3):206-23.
- 512 33. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A  
513 systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with  
514 transcranial direct current stimulation. *The international journal of  
515 neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale  
516 Neuropsychopharmacologicum*. 2011;14(8):1133-45.
- 517 34. Fraiman D, Saunier G, Martins EF, Vargas CD. Biological motion coding in the  
518 brain: analysis of visually driven EEG functional networks. *PloS one*. 2014;9(1):e84612.
- 519 35. Silva BBM, Miranda JGV, Corso G, Copelli M, Vasconcelos N, Ribeiro S, et al.  
520 Statistical characterization of an ensemble of functional neural networks. *The European  
521 Physical Journal B*. 2012;85(10):9.
- 522 36. Olofsen E, Sleight JW, Dahan A. Permutation entropy of the  
523 electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect. *British journal of  
524 anaesthesia*. 2008;101(6):810-21.
- 525 37. Fecteau S, Knoch D, Fregni F, Sultani N, Boggio P, Pascual-Leone A.  
526 Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct

- 527 current stimulation study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society*  
528 *for Neuroscience*. 2007;27(46):12500-5.
- 529 38. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial  
530 direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *The*  
531 *British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2012;200(1):52-9.
- 532 39. Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS, et al.  
533 Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current  
534 stimulation of the human motor cortex. *The Journal of physiology*. 2005;568(Pt 1):291-  
535 303.
- 536 40. Li LM, Uehara K, Hanakawa T. The contribution of interindividual factors to  
537 variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in*  
538 *cellular neuroscience*. 2015;9:181.
- 539 41. Betzel RF, Erickson MA, Abell M, O'Donnell BF, Hetrick WP, Sporns O.  
540 Synchronization dynamics and evidence for a repertoire of network states in resting EEG.  
541 *Frontiers in computational neuroscience*. 2012;6:74.
- 542 42. Chu CJ, Kramer MA, Pathmanathan J, Bianchi MT, Westover MB, Wison L, et  
543 al. Emergence of stable functional networks in long-term human electroencephalography.  
544 *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*.  
545 2012;32(8):2703-13.
- 546 43. Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN. Effects of transcranial  
547 direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal  
548 excitability. *Experimental brain research*. 2004;156(4):439-43.

- 549 44. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does  
550 transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in  
551 the human brain? *The European journal of neuroscience*. 2005;22(2):495-504.
- 552 45. Keeser D, Meindl T, Bor J, Palm U, Pogarell O, Mulert C, et al. Prefrontal  
553 transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks  
554 during fMRI. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for*  
555 *Neuroscience*. 2011;31(43):15284-93.
- 556 46. Tomasch J. Size, distribution, and number of fibres in the human corpus callosum.  
557 *The Anatomical record*. 1954;119(1):119-35.
- 558 47. Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication:  
559 does the corpus callosum enable the human condition? *Brain : a journal of neurology*.  
560 2000;123 ( Pt 7):1293-326.
- 561 48. Innocenti GM, Aggoun-Zouaoui D, Lehmann P. Cellular aspects of callosal  
562 connections and their development. *Neuropsychologia*. 1995;33(8):961-87.
- 563 49. Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA. Partially non-linear  
564 stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex  
565 excitability in humans. *The Journal of physiology*. 2013;591(Pt 7):1987-2000.
- 566 50. Hsu TY, Tseng LY, Yu JX, Kuo WJ, Hung DL, Tzeng OJ, et al. Modulating  
567 inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex.  
568 *NeuroImage*. 2011;56(4):2249-57.
- 569 51. Hsu TY, Tseng P, Liang WK, Cheng SK, Juan CH. Transcranial direct current  
570 stimulation over right posterior parietal cortex changes prestimulus alpha oscillation in  
571 visual short-term memory task. *NeuroImage*. 2014;98:306-13.

## 572 **Supplementary Material**

573

574 **S1 Table.** Analysis of the changes in the weighted node degree between intervention  
575 groups.

576

577

578 **S2 Table.** Analysis of the weighted node degree within the groups prior to and following  
579 the interventions.

580

581

## 582 **Figure Legends**

583

584 **Figure 1.** Study flowchart adapted from CONSORT flow diagram.

585

586 **Figure 2.** a) Sliding time window over the EEG time series; b) Correlation matrix for  
587 each time window; c) After the threshold criterion, the correlation matrices were  
588 transformed into a 0 or 1 adjacent matrix, which summed throughout the whole time  
589 interval result in the Added Static Network (ASN).

590

591 **Figure 3.** Box plot representing the weighted node degree by group (active vs. sham) and  
592 time (pre vs. post intervention). No significant differences were found between the  
593 groups before and after the interventions ( $p \geq .05$ ).

594

595 **Figure 4.** Illustration of the result by electrode. The paired-sample Wilcoxon signed-rank  
596 test was used to compare the weighted node degree, pre and post intervention, within  
597 groups. A statistically significant difference was observed in the active group ( $p < .05$ )  
598 while no statistically significant differences were found in the sham intervention ( $p \geq$   
599  $.05$ ).

600

601

602

603 **Table**

604

605 **Table 1. Demographic and clinical characteristics of subjects at baseline**

	Active Group n (30)	Sham Group n (30)
Age (years) <sup>a</sup>	31.83 (11.55)	32.67 (10.37)
Males (%)	56.67	60.0
MMSE <sup>b</sup>	28.77 (1.25)	28.93 (1.20)
Mean duration of disease (years)	21.77	22.90
Types of ADHD (%) <sup>c</sup>		
Combined inattentive/hyperactive/impulsive	76.67	70.00
Predominantly inattentive	20.00	23.33
Predominantly hyperactive/impulsive	3.33	6.67

606 <sup>a</sup> Age presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD); <sup>b</sup> MMSE (Mini-Mental State Examination)  
607 described as mean  $\pm$  SD; <sup>c</sup> According to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of  
608 Mental Disorders, fourth edition, revised (DSM-IV-R); ADHD, Attention-deficit/hyperactivity  
609 disorder.



Figure 1 JPEG

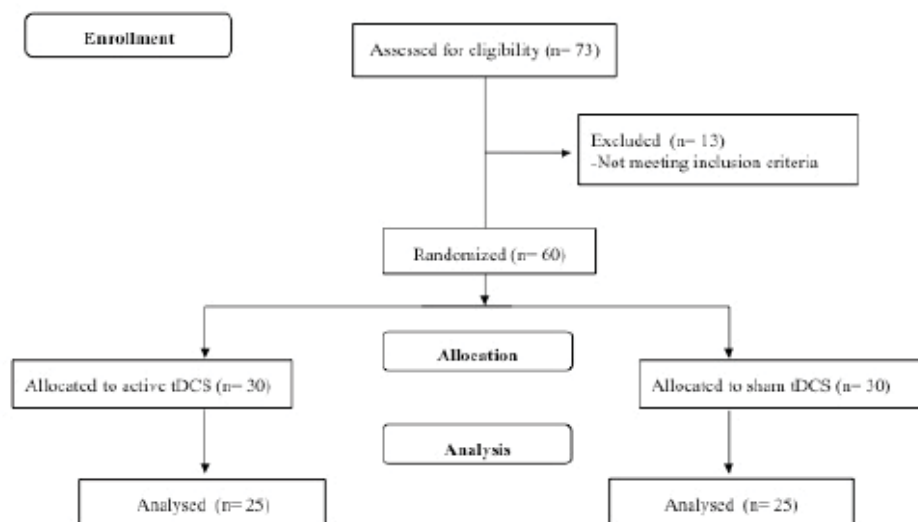


Figure 2.JPEG

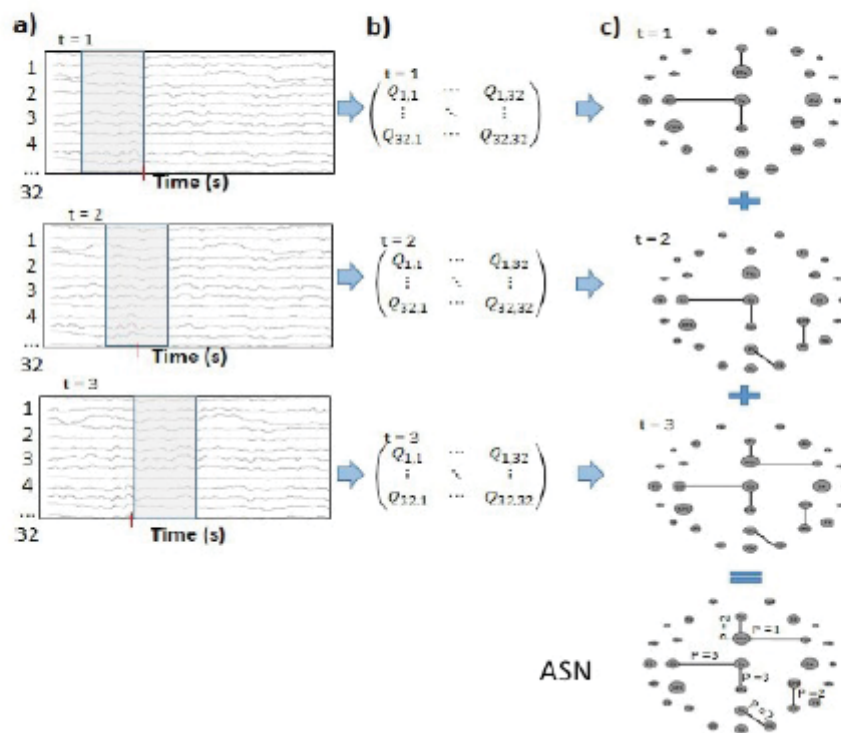




Figure 3 JPEG

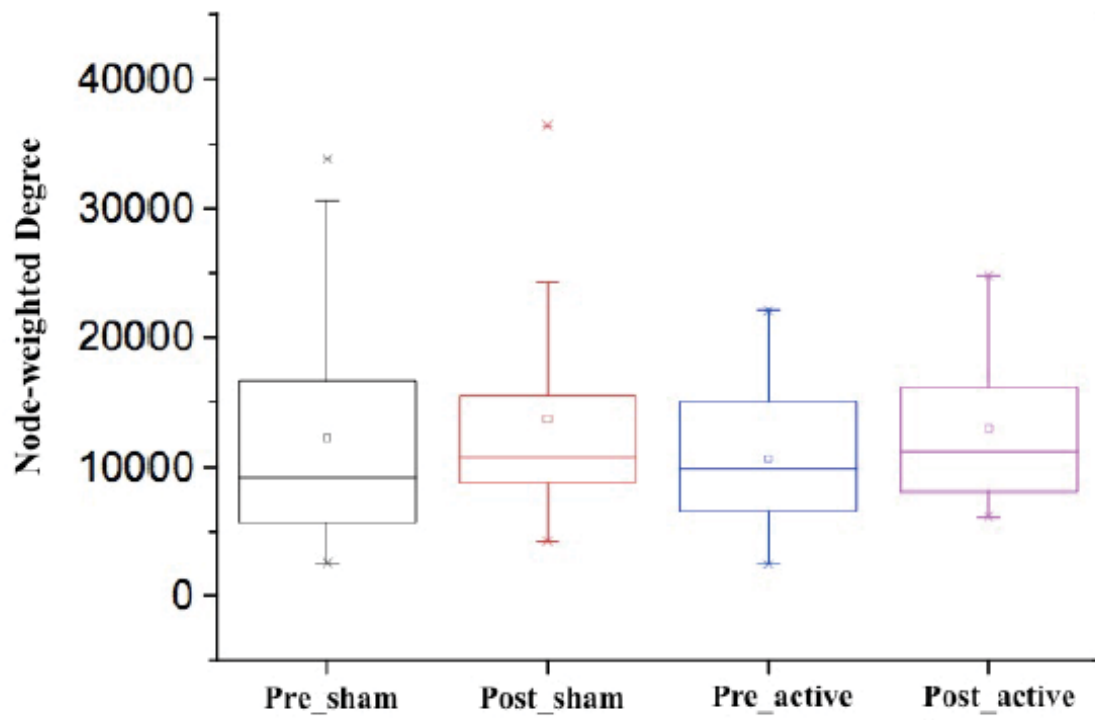
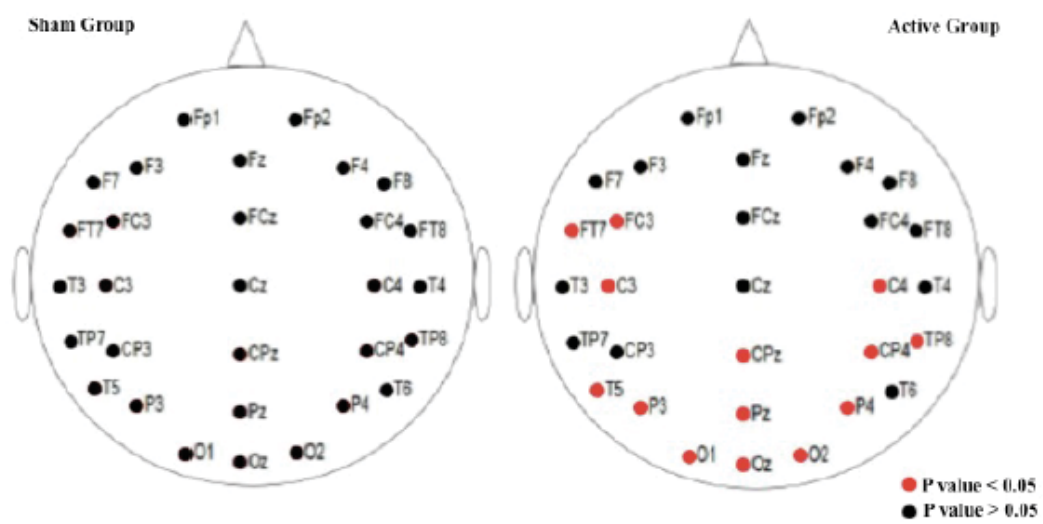


Figure 4.JPEG



## APÊNDICE E- ARTIGO 3

Publicado no jornal: *Journal of Medical Internet Research* (<http://www.jmir.org/>)

Fator de impacto: 4.70

JMIR RESEARCH PROTOCOLS

Cosmo et al

Original Paper

## Contribution of Transcranial Direct Current Stimulation on Inhibitory Control to Assess the Neurobiological Aspects of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Randomized Controlled Trial

Camila Cosmo<sup>1,2,3,4</sup>, MD, MSc, PhD; Abrahão Fontes Baptista<sup>3,5</sup>, PT, PhD; Eduardo Pondé de Sena<sup>2</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>Spaulding Neuromodulation Center, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Spaulding Rehabilitation Hospital/ Harvard Medical School, Charlestown, MA, United States

<sup>2</sup>PostGraduate Program - Interactive Process of Organs and Systems, Health Sciences Institute, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

<sup>3</sup>Functional Electrostimulation Laboratory, Biomorphology Department, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

<sup>4</sup>Specialized Support Network Coordination, Department of Health (SESAB), Bahia State Government, Salvador, Brazil

<sup>5</sup>PostGraduate Program on Medicine and Human Health, Faculty of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

Corresponding Author:

Camila Cosmo, MD, MSc, PhD

Spaulding Neuromodulation Center

Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Spaulding Rehabilitation Hospital/ Harvard Medical School

79/96 13th St

Charlestown, MA, 02129

United States

Phone: 1 617 952 6164

Fax: 1 617 952 6060

Email: [ccosmo@ufba.br](mailto:ccosmo@ufba.br)

### Abstract

**Background:** The applicability of transcranial direct current stimulation (tDCS) in individuals with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) has not yet been investigated. This low-cost, non-invasive, and safe technique optimized to modulate the inhibitory response might be a useful treatment option for those affected by this condition.

**Objective:** The aim of this single center, parallel, randomized, double-blinded, sham-controlled trial is to investigate the efficacy of transcranial direct current stimulation over the prefrontal cortex on the modulation of inhibitory control in adults with attention deficit hyperactivity disorder.

**Methods:** A total of 60 individuals will be divided into 2 groups by block randomization to receive active or sham stimulation. Anodal stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex will be applied at 1 mA during a single 20-minute session. Before and after interventions, subjects will perform 2 go/no go tasks and the brain electrical activity will be recorded by electroencephalogram (EEG) with 32 channels, according to the 10-20 international EEG system.

**Results:** The trial began in May 2013 and we are currently performing the statistical analysis for the secondary outcomes.

**Conclusions:** The findings from this study will provide preliminary results about the role of prefrontal cortex activation through tDCS on ADHD patients.

**Trial Registration:** Clinicaltrials.gov NCT01968512; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968512> (Archived by WebCite at [www.webcitation.org/6YMSW2tkD](http://www.webcitation.org/6YMSW2tkD)).

(*JMIR Res Protoc* 2015;4(2):e56) doi:[10.2196/resprot.4138](https://doi.org/10.2196/resprot.4138)

### KEYWORDS

Attention deficit hyperactivity disorder; inhibitory control; transcranial direct current stimulation

## Introduction

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) presents prevalence rates in US studies of 5%-9% in childhood, especially in school age children. Of those affected, 67% continue to present symptoms in adulthood, which may compromise psychosocial, professional, and emotional development [1-5]. In a recent study, Arruda et al observed a prevalence rate of ADHD among children and adolescents of 4.4% [6]. However, despite the significant social impact, some of these patients remain undiagnosed and therefore without proper therapeutic intervention. The diagnosis, based on clinical assessment and identification of symptoms established by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR), involves inattention, hyperactivity, impulsivity, and general criteria [7,8].

The clinical presentation of ADHD may arise from disorders in the prefrontal cortex and its subcortical connections [8-11]. This assumption is supported by the hypothesis that it is a neurobiological disorder, evidenced by functional deficits in neurotransmitters such as dopamine and norepinephrine, and by disorders in the frontal lobe. These disorders trigger the symptoms observed in ADHD patients including impulsivity, difficulty in inhibiting distracting behaviors, and difficulty in planning and executing tasks under focused attention and concentration [10,12]. Together, these symptoms reveal the impairment of important executive functions in individuals with ADHD [1,2,9,13].

There is evidence of a physiological association between the prefrontal cortex and inhibitory control [9,14], whereby changes in this anatomical structure may account for impairments in inhibitory control. Indeed, behavior-based actions that reflect inconsequence, unpredictability, intolerance to waiting, quick and inconsistent responses, possible exposure to hazards, and acceptance of multiple responsibilities and tasks simultaneously with consequently further withdrawals support this idea [9]. This anatomical relationship between prefrontal cortex and inhibitory behavior, together with an understanding of the neurobiological mechanisms comprise a physiological framework that supports the hypothesis that activation of the prefrontal area will result in a larger and more suitable inhibitory control, minimizing the socioaffective consequences associated with this condition.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a simple and well-known neuromodulatory technique [15,16] which involves applying low voltage electrical currents to increase or decrease neuronal excitability of the stimulated area [16,17]. tDCS is a noninvasive and safe approach, characterized by infrequent and mild adverse effects including local discomfort, itching, paresthesia, and/or short-lasting headaches [17].

The aim of this trial is to investigate the efficacy of tDCS over the prefrontal cortex on the modulation of inhibitory control in adults with ADHD by assessing behavioral and neurophysiological parameters. We expect that the application of this low-cost and safe technique will increase the inhibitory response in ADHD individuals what may result in a greater ability to inhibit inappropriate behaviors.

## Methods

### Study Design

This is a single-center, parallel, randomized, double-blinded, sham-controlled trial, conducted in the Laboratory of Functional Electrostimulation at the Federal University of Bahia (Salvador, Brazil). This study will include descriptive and analytical steps designed to investigate the neurobiological aspects of patients with ADHD, and the response of inhibitory control parameters to tDCS.

### Population

Patients with ADHD will be recruited by sending letters and emails to neuropsychiatric societies and associations. Professional experts in ADHD, contacted by mail and telephone, will be invited to refer potential patients for the study. Advertisements will be published on the Internet and social networking sites, according to the inclusion criteria.

### Inclusion Criteria

The inclusion criteria for the study are (1) the ability to understand and sign the informed consent form, (2) a diagnosis of ADHD according to DSM-IV-TR and the Adult Self-Report Scale (ASRS), (3) resident of Bahia, and (4)  $\geq 18$  years old.

### Exclusion Criteria

Patients who meet the following criteria will be excluded (1) major psychiatric disorders such as schizophrenia and bipolar disorder, (2) inability to understand the questionnaires applied (cognitive impairment score of  $\leq 24$  on the Mini-Mental State Examination) or illiterate, and (3) abuse of psychoactive substances or alcohol, except nicotine and caffeine, during the last 12 months.

### Sample Size

A sample size of 50 subjects was calculated assuming a difference in proportion between the active tDCS and sham control groups of 40% on the go/no go performance, before and after interventions. This calculation was performed using the statistical program STATA 12.0, considering an alpha of .05 and a power of 0.80, resulting in a sample of 25 subjects in each group (intervention and control). To address unexpected factors, we applied a dropout rate of 20%, reaching a total sample size of 60 individuals.

### Randomization and Blinding

Individuals will be divided into two groups by block randomization aiming for a balanced distribution between the groups (30 subjects each), and considering gender and age as variables. Blocks will be composed of 10 subjects, totaling 6 blocks. Each intervention group will comprise 5 individuals from each block.

An external researcher will perform the randomization and will generate a list to allocate patients and ensure a concealed allocation.

Excluding the external researcher, investigators applying the go/no go tasks and registering the EEG, and the subjects will be blind to the intervention. Raters and researchers responsible



for the statistical analysis will not be aware of the treatment group that the patient will be enrolled. For analysis purposes, the intervention groups will be identified as "0" and "1". Blinding code will be known only by the principal investigator and by the person responsible for the stimulation.

#### Ethical Aspects

In accordance with the Declaration of Helsinki [18], this study strictly follows the ethical principles in research involving human subjects. All participants will be informed about the nature of the study and all procedures prior to enrollment. Following the resolution 196/96 of the National Health Council (Brazil), only those that will sign the informed consent form will be included. The signature of a witness will be required for the patients unable to sign the free and informed consent form.

This trial was approved on October 2012 (IRB approval number 19311) by the institutional review board of the Maternidade Clímério de Oliveira-Federal University of Bahia.

#### Consent Procedures

Signed consent will be obtained from each participant. Only subjects capable of understanding and agreeing to the consent will be enrolled. In addition to a signed consent form and prior to any intervention, participants will receive a detailed explanation about the trial aims and procedures that will be performed. Two experienced researchers will explain that participation is voluntary and they may withdraw at anytime without losses. The trial staff also will be available to clarify any question; at the same time they will assure that subjects understood all of the steps of the study. Participants will have an indefinite amount of time to make a decision, and those that agree, will be asked to sign two copies of the informed consent form.

#### Assessments

Following the consent procedures, subjects will undergo a cognitive screening using the MiniMental State Examination (MMSE) [19,20], the Mini International Neuropsychiatric Interview Brazilian (MINI PLUS) [21], the Adult Self-Report Scale (ASRS) [22], the Adult ADHD Quality of Life Questionnaire (AAQoL), and an interview with a questionnaire. This evaluation script is an instrument based on the ADHD diagnostic criteria from DSM-IV-TR [7,8], and consists of epidemiological and clinical questions.

Posterior electrical brain activity will be recorded by EEG with 32 channels placed on the scalp, according to the 10-20 international EEG system. Each recording will last 5 minutes and will be performed in a resting state, with the patient's eyes open and looking for a fixed point during the first minute, and with closed eyes for the remaining four. Participants will then be asked to perform tasks on the computer: 2 go/no go tasks adapted from the original version using a fruit and a letter as the first and second target, respectively. Following the cognitive tasks, subjects will undergo the active or sham stimulation, according to the previous randomization. At the end of the intervention, subjects will perform the 2 go/no go tasks again (randomly selected to avoid learning effect), and they will undergo another EEG recording.

There will be no follow-up visits; participants will undergo a single visit of approximately two hours in duration. All subjects will be asked to abstain from caffeine, alcohol, and nicotine one day before the experiments.

#### Interventions

Participants of the intervention group will have the tDCS applied at 1 mA, with the anode electrode over the left dorsolateral prefrontal cortex and cathode electrode over the equivalent area on the right side. For the control group subjects, electrodes will be placed at identical positions and sham stimulation will be applied. The stimulation device will be turned on for 30 seconds so that the patient will feel the initial sensation, then will be shut down. The intervention and sham procedure will take place in one single 20-minute session to evaluate the immediate effect.

The application of tDCS and the assessment of its effects will be performed by clinical observation using a reduction of symptomatology as evaluated by the neuropsychological task, go/no go, and by neurophysiological assessment, measured by quantitative electroencephalogram (qEEG) and the reconstruction of brain networks, as parameters.

#### Outcome Variables

The primary outcome of this trial is the inhibitory response measured as behavioral performance by two go/no go tasks. These tests are adapted from a previous version [23], and will present as targets a fruit (version 1) and a letter (version 2). Participants will be asked to react when a target ("go" stimulus), and not when a non-target ("no go" stimulus) is presented. All stimuli will be presented in black and white ink with equal dimensions. In both versions of the go/no go tasks, one selected letter or fruit will be previously defined as the "go" stimulus and subjects will be instructed to press the left button of a computer mouse with the right finger as soon as this target is presented on the screen. Stimuli will be presented one-by-one on the computer screen during 650 milliseconds with 1000 millisecond interstimulus intervals (ISI). In each version of the task, 150 trials consisting of 80% "go" and 20% "no go" will be presented. Correct responses, impulsivity, and omissions errors will be computed separately for each version of the go/no go task, and will be the primary outcome variables.

The secondary outcome variables are power analysis of frequency bands through qEEG and the brain networks. For the EEG, data will be recorded from the 32 channels and a reference electrode (Cz) placed according to the 10-20 international EEG system with additional electrodes (FC3, FC4, CP3, CP4, FT7, FT8, TP7, TP8, and Oz). The EEG data will be filtered between 0.5-50 Hz, and analyzed through EEGLAB (The Mathworks, Inc.). Brain network reconstructions will be performed based on the EEG data.

#### Statistical Analysis

A 5-step statistical analysis will be conducted (see [Textbox 1](#)). These analyses will be performed using Stata, version 13.0 for Windows. Results will be considered statistically significant if  $P < .05$ .

**Textbox 1.** The 5-step statistical analysis.

Steps
1. The socio-demographic, clinical, and epidemiological description of the groups, using the usual procedures of descriptive statistics such as calculation of frequencies, measures of central tendency, and dispersion;
2. Characteristics will be compared between groups at baseline, using a one-way analysis of variance (ANOVA) for continuous variables and a chi-square test for categorical variables;
3. Shapiro-Wilk test will be performed to assess the normality assumption of the outcome variables;
4. Analysis of paired and independent samples using a <i>t</i> test for comparisons within each group and between intervention groups, or applying equivalent non-parametric tests (according to Shapiro-Wilk test results) before and after intervention;
5. Pearson chi-square test to evaluate blinding effectiveness, comparing between groups.

## Results

This trial and enrollment began in May, 2013. The statistical analysis for the secondary outcomes is currently being performed.

## Discussion

The findings from this trial will provide preliminary results about the role of prefrontal cortex activation through tDCS on ADHD patients. The results of this clinical trial will allow us to evaluate behavioral and neurobiological aspects of ADHD in addition to observing the socio-demographical and clinical-epidemiological parameters of this population.

We will examine the tDCS contribution in modulating inhibitory control and neurophysiological parameters measured by neurocognitive tasks (go/no go), qEEG, and brain reconstruction

network models. We also expect that the present trial will contribute scientifically to the development of neurophysiological assessment methods of ADHD, and to the evaluation of the feasibility of this low cost, non-invasive, and safe technique for optimization of inhibitory responses in ADHD patients.

One possible limitation is that we will only apply a single session of tDCS. However, since, to the present moment, there are no previous studies regarding tDCS in ADHD subjects, we opted for a conservative protocol with only one session of tDCS delivered at 1 mA to ensure safe parameters.

To the best of our knowledge, this trial will be the first study to assess the cognitive and neurophysiological effects of tDCS on ADHD patients. In the long term, we expect that our results might reinforce comprehensive programs of intervention and multidisciplinary approaches in patients with ADHD.

## Authors' Contributions

CC, AB, and EPS conceived and designed this protocol, and drafted and revised the manuscript.

## Conflicts of Interest

None declared.

## References

- Lundervold AJ, Adolfsdottir S, Halleland H, Halmøy A, Plessen K, Haavik J. Attention Network Test in adults with ADHD—the impact of affective fluctuations. *Behav Brain Funct* 2011;7:27 [FREE Full text] [doi: [10.1186/1744-9081-7-27](https://doi.org/10.1186/1744-9081-7-27)] [Medline: [21794128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794128/)]
- Ranby KW, Boynton MH, Kollins SH, McClernon FJ, Yang C, Fuemmeler BF. Understanding the phenotypic structure of adult retrospective ADHD symptoms during childhood in the United States. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2012;41(3):261-274 [FREE Full text] [doi: [10.1080/15374416.2012.654465](https://doi.org/10.1080/15374416.2012.654465)] [Medline: [22394329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22394329/)]
- Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, Lomedico A, Hyder LL, Faraone SV. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2012 Jul;73(7):941-950. [doi: [10.4088/JCP.11m07529](https://doi.org/10.4088/JCP.11m07529)] [Medline: [22901345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901345/)]
- Spencer T, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 7:59-68. [Medline: [9680054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9680054/)]
- Wender PH. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Psychiatr Clin North Am* 1998 Dec;21(4):761-74, v. [Medline: [9890120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9890120/)]
- Arruda MA, Querido CN, Bigal ME, Polanczyk GV. ADHD and mental health status in Brazilian school-age children. *J Atten Disord* 2015 Jan;19(1):11-17. [doi: [10.1177/1087054712446811](https://doi.org/10.1177/1087054712446811)] [Medline: [22665924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22665924/)]
- Owens J, Hoza B. Diagnostic utility of DSM-IV-TR symptoms in the prediction of DSM-IV-TR ADHD subtypes and ODD. *J Atten Disord* 2003 Sep;7(1):11-27; discussion 29. [Medline: [14738178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14738178/)]



8. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Attention deficit and hyperactivity disorders* 2010. [doi: [10.1055/s-2007-1013610](https://doi.org/10.1055/s-2007-1013610)]
9. Arnsten AFT, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 2005 Jun 1;57(11):1377-1384. [doi: [10.1016/j.biopsych.2004.08.019](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.019)] [Medline: [15950011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950011/)]
10. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006 Oct;47(10):1051-1062. [doi: [10.1111/j.1469-7610.2006.01671.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01671.x)] [Medline: [17073984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17073984/)]
11. Rubia K, Alegria AA, Brinson H. Brain abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *Rev Neurol* 2014 Feb 24;58 Suppl 1:S3-16. [Medline: [25252664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25252664/)]
12. Volkow ND, Swanson JM. Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2013 Nov 14;369(20):1935-1944. [doi: [10.1056/NEJMcpl212625](https://doi.org/10.1056/NEJMcpl212625)] [Medline: [24224626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24224626/)]
13. Haavik J, Halmøy A, Lundervold AJ, Fasmer OB. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2010 Oct;10(10):1569-1580. [doi: [10.1586/ern.10.149](https://doi.org/10.1586/ern.10.149)] [Medline: [20925472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20925472/)]
14. Brown L, Buckley J, Gibbs D, Kaplan G, Lofton K, McDonagh K, et al. Executive dialogue series. Performance improvement in the era of quality improvement. *Hosp Health Netw* 2006 Nov;80(11):80-89. [Medline: [17216797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17216797/)]
15. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul* 2012 Jul;5(3):175-195 [FREE Full text] [doi: [10.1016/j.brs.2011.03.002](https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002)] [Medline: [22037126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22037126/)]
16. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011 Feb;17(1):37-53. [doi: [10.1177/1073858410386614](https://doi.org/10.1177/1073858410386614)] [Medline: [21343407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343407/)]
17. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp* 2011(51) [FREE Full text] [doi: [10.3791/2744](https://doi.org/10.3791/2744)] [Medline: [21654618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21654618/)]
18. Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Jun;57(6):695-713. [doi: [10.1111/j.1365-2125.2004.02103.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02103.x)] [Medline: [15151515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15151515/)]
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12(3):189-198. [Medline: [1202204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1202204/)]
20. Bertolucci PH, Bracki SM, Campacci SR, Juliano Y. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. *Arq Neuropsiquiatr* 1994 Mar;52(1):1-7. [Medline: [8002795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8002795/)]
21. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. 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* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34. [Medline: [9881538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9881538/)]
22. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med* 2005 Feb;35(2):245-256. [Medline: [15841682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15841682/)]
23. Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd JN, et al. A Developmental Functional MRI Study of Prefrontal Activation during Performance of a Go-No-Go Task. *J Cogn Neurosci* 1997 Nov;9(6):835-847. [doi: [10.1162/jocn.1997.9.6.835](https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.6.835)] [Medline: [23964603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964603/)]

#### Abbreviations

AAQoL: Adults with ADHD Quality of Life Questionnaire  
 ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder  
 ASRS: Adult Self-Report Scale  
 DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision  
 EEG: Electroencephalogram  
 ICF: Informed consent form  
 MINI-plus: Mini International Neuropsychiatric Interview Plus  
 MMSE: Mini Mental State Examination  
 qEEG: Quantitative electroencephalogram  
 tDCS: Transcranial direct current stimulation

*Edited by G Eysenbach; submitted 13.12.14; peer-reviewed by K McCabe; comments to author 17.02.15; revised version received 09.04.15; accepted 28.04.15; published 18.05.15*

*Please cite as:*

*Cosmo C, Baptista AF, de Sena EP*

*Contribution of Transcranial Direct Current Stimulation on Inhibitory Control to Assess the Neurobiological Aspects of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Randomized Controlled Trial*

*JMIR Res Protoc 2015;4(2):e56*

*URL: <http://www.researchprotocols.org/2015/2/e56/>*

*doi: [10.2196/resprot.4138](https://doi.org/10.2196/resprot.4138)*

*PMID: [25986784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25986784/)*

©Camila Cosmo, Abrahão Fontes Baptista, Eduardo Pondé de Sena. Originally published in JMIR Research Protocols (<http://www.researchprotocols.org>), 18.05.2015. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work, first published in JMIR Research Protocols, is properly cited. The complete bibliographic information, a link to the original publication on <http://www.researchprotocols.org>, as well as this copyright and license information must be included.



## APÊNDICE F- ARTIGO 4

Publicado no jornal: *Experimental Brain Research* (<http://www.jmir.org/>)

Fator de impacto: 2.17

Exp Brain Res  
DOI 10.1007/s00221-014-4147-y

RESEARCH ARTICLE

## Cognitive effects and autonomic responses to transcranial pulsed current stimulation

Leon Morales-Quezada · Camila Cosmo ·  
Sandra Carvalho · Jorge Leite · Laura Castillo-Saavedra ·  
Joanna R. Rozisky · Felipe Fregni

Received: 23 July 2014 / Accepted: 11 November 2014  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

**Abstract** Transcranial pulsed current stimulation (tPCS) is emerging as an option in the field of neuromodulation; however, little is known about its effects on cognition and behavior and its neurophysiological correlates as indexed by autonomic responses. Our aim was to identify the effects of tPCS on arithmetic processing and risk-taking behavior, and to further categorize physiological autonomic responses by heart rate variability (HRV) and electrodermal activity measurements before, during, and after exposure to task performance and stimulation. Thirty healthy volunteers were randomized to receive a single session of sham or active stimulation with a current intensity of 2 mA and a random frequency between 1 and 5 Hz. Our results showed that tPCS has a modest and specific effect on cognitive performance as indexed by the cognitive tasks

chosen in this study. There was a modest effect of active tPCS only on performance facilitation on a complex-level mathematical task as compared to sham stimulation. On autonomic responses, we observed that HRV total power increased while LF/HF ratio decreased in the tPCS active group compared to sham. There were no group differences for adverse effects. Based on our results, we conclude that tPCS, in healthy subjects, has a modest and specific cognitive effect as shown by the facilitation of arithmetical processing on complex mathematical task. These effects are accompanied by modulation of the central autonomic network providing sympathetic–vagal balance during stressful conditions. Although behavioral results were modest, they contribute to the understanding of tPCS effects and cognitive enhancement.

Leon Morales-Quezada and Camila Cosmo are the equally contributing first authors.

L. Morales-Quezada · C. Cosmo · S. Carvalho · J. Leite ·  
L. Castillo-Saavedra · J. R. Rozisky · F. Fregni (✉)  
Spaulding Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation  
Hospital, Harvard Medical School, 79/96 13th Street,  
Charlestown, Boston, MA, USA  
e-mail: ffregni@mgh.harvard.edu; felipe.fregni@ppcz.hms.  
harvard.edu

L. Morales-Quezada  
School of Health Sciences, De Montfort University,  
Leicester, UK

C. Cosmo  
Post Graduate Program—Interactive Process of Organs  
and Systems, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

S. Carvalho · J. Leite  
Neuropsychophysiology Laboratory, CIPsi, School  
of Psychology, University of Minho, Campus de Gualtar, Braga,  
Portugal

**Keywords** tPCS · Math task · HRV · Autonomic  
response · Cognition

### Introduction

Cognitive performance has been studied for the last decades through the investigation of the modulatory mechanisms of neural plasticity (Cai et al. 2014). Several studies aim to improve cognition by potentiating conventional capabilities of healthy individuals, which can then be translated to patients suffering from different conditions affecting cognitive performance or skills that are already acquired (Belleville et al. 2011; Venkatakrishnan and Sandrini 2012; Wingfield and Grossman 2006). In this scenario, noninvasive brain stimulation (NIBS) techniques are increasingly being used to investigate the neural mechanism of cognitive performance and as a possible tool for cognition enhancement by modulation of brain activity

via weak electrical currents (Vallar and Bolognini 2011). Among these techniques, transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcranial magnetic stimulation (TMS) are the most used (Demirtas-Tatlidede et al. 2013). Newer techniques have been introduced to the field, and given their potential advantages over traditional NIBS, they have attracted more interest to their possible uses in both healthy and clinical population.

Transcranial pulsed current stimulation (tPCS) is an example of a NIBS technique that has been newly re-discovered and re-investigated. It has been used and approved under the name of cranial–electrical stimulation (CES), and during the past two decades, some studies have investigated the efficacy of tPCS for different clinical conditions such as depression, anxiety, and pain disorders (Gilula and Barach 2004; Kirsch and Smith 2000; Lichtbroun et al. 2001). Despite its safety profile, ease of application, low cost, and potential efficacy, we still know little about tPCS effects on cortical activity and its potential benefits for cognitive functioning (Datta et al. 2013; Fitzgerald 2014). Recently, we reported the results from two mechanistic trials that aimed to find the optimal parameters of stimulation for this technique by using quantitative EEG as an index of cortical activity changes (Castillo Saavedra et al. 2014; Morales-Quezada et al. 2014).

One of the possible neurophysiological mechanisms by which tPCS exerts its effects is through the modulation of cortical functional connectivity, by increasing inter-hemispheric coherence of low-range frequencies, mainly in frontotemporal areas. To further investigate these findings and understand its implications in cognitive performance, we conducted a trial in healthy volunteers to evaluate the effects of tPCS on performance on a mathematical task with three levels of complexity. Moreover, considering the gap in the literature on the physiological mechanisms of this technique, we analyzed physiological response parameters of the autonomic nervous system such as sympathetic–vagal balance and galvanic skin resistance. Our hypothesis is that active tPCS applied through ear clips with a 2-mA intensity, using a random frequency oscillating between 1 and 5 Hz during 20 min in a single session, reduces autonomic balance and improves performance in mathematical activities of medium-to-high complexity when compared to the sham group.

## Materials and methods

### Methods

We conducted a double-blinded, sham-controlled, randomized trial at the Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation Hospital, to determine the effects of a single session of tPCS versus sham stimulation on performance

on cognitive behavioral tasks, heart rate variability, and electrodermal response. This study was approved by the local Institutional Review Board (IRB) and was conducted according to the Declaration of Helsinki. All participants provided written, informed consent.

### Participants

Thirty healthy individuals were recruited from the Boston area by posting ads at universities and public areas. The participants were eligible if they fulfilled the following criteria: (1) age between 18 and 65 years; (2) no diagnosis of neurological, psychiatric, or unstable medical disorders; (3) no history of stroke, traumatic brain injury, epilepsy, unexplained loss of consciousness or severe, and frequent headaches; (4) no family history of epilepsy; (5) no history of drug or alcohol abuse or dependence in the last 6 months; (6) no current use of neuropsychotropic drugs; (7) no history of brain surgery or the presence of metallic implants; and (8) no current pregnancy. All subjects completed a mini mental state examination (MMSE), as a brief screening tool to assess cognitive abilities previous to randomization. Sample characteristics are presented in Table 1.

### Transcranial pulsed current stimulation (tPCS)

Participants were randomized into one of two study arms: (1) sham or (2) active stimulation. Randomization was carried out according to a computer algorithm that generated permuted blocks of three. Both the investigator assessing the outcomes and the subjects were blinded to the intervention. Stimulation was delivered using two circular metallic plate electrodes cover by a cotton felt to prevent direct skin contact, attached to a plastic ear clip frame and placed in the inferior lobule of each earlobe. Electrodes were previously

**Table 1** Baseline characteristics of study population. Mean (SD)

	Active	Sham
Demographics		
<i>n</i>	15 (50 %)	15 (50 %)
Male/female	7/8	6/9
Age, years	30.53 (7.59)	28.40 (5.15)
Gender		
Asian	3	5
Hispanic	8	6
Caucasian	4	4
Highest level of education		
High school	8	9
Bachelor	6	5
Postgraduate		
MMSE	29.73 (0.8)	29.93 (0.26)

soaked in saline solution. The tPCS device used was an investigational and battery-powered, high-frequency cycling stimulator, developed by BrainGear (BrainGear AG). This device delivers a pulsed, low-amplitude electrical current, which is considered a specific type of transcranial alternating current with a biphasic temporal wavelength. Since tPCS generates an alternating bidirectional current, it does not matter where the anode or cathode is positioned following a bilateral pattern (earlobes). The parameters used for this experiment were random frequency oscillating at 1–5 Hz with an intensity of 2 mA during 20 min. This frequency range was chosen based on the results obtained in our previous two studies assessing the effects of tPCS on brain neuronal activity and connectivity indexed by quantitative EEG (Castillo Saavedra et al. 2014; Morales-Quezada et al. 2014). The associated pulse frequency and its relation to the magnitude spectrum randomly oscillates between 0 and 0.637 A.

To evaluate the integrity of blindness, all participants answered a questionnaire that assessed the degree to which

they believed they had received active or sham stimulation. All the participants answered the tPCS side effects Questionnaire after the single session of stimulation. Experiment flow design is presented in Fig. 1.

#### Cognitive behavioral tasks

##### Balloon analogue risk task (BART)

This risk assessment task consists of a computerized gambling paradigm as a measurement of decision making. In the task, the participant is presented with a balloon and has the chance to earn points by pumping up the balloon by pressing “P” (Fig. 2a). Each press causes the balloon to inflate, and points are being added to a counter until a randomized time point where the balloon is over inflated and explodes. In this case, the participant loses the points for this trial. So each press represents more risk but it also carries a greater potential for reward. The participant can choose at any

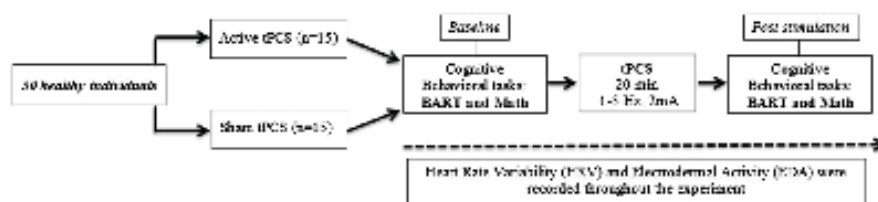
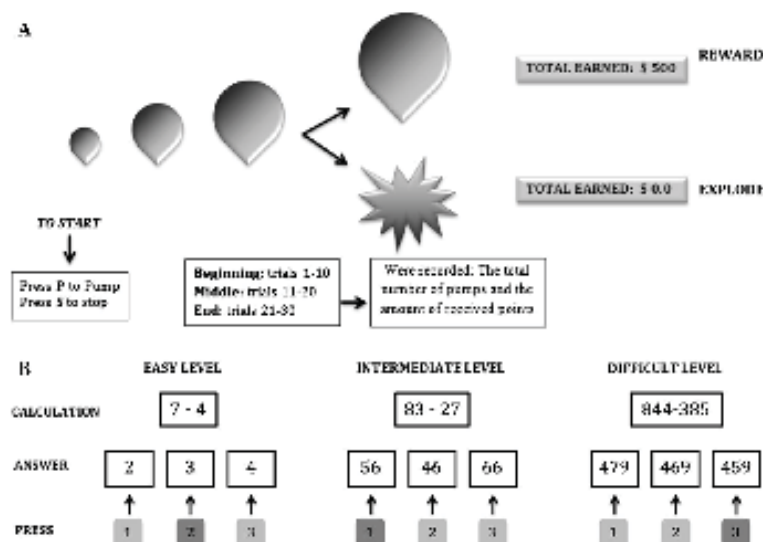


Fig. 1 Study design

Fig. 2 a BART task paradigm used for the assessment of risk-taking behavior. b Mathematical Task—subtractions with three levels of difficulty: easy level, intermediate level, and difficult level





moment to stop the balloon inflation by pressing “S” and earn the points he collected. This test assesses subject’s ability to balance the potential for reward versus loss. This task consisted of 30 trials, and we recorded the number of pumps and the amount of received points at three points during the experiment: at the beginning (1–10 trials), in the middle (11–20), and at the end (21–30).

#### Math task

This task involves the evaluation of cognition pathways for the processing of mental arithmetic (Hauser et al. 2011). We used subtractions as the main arithmetic procedure, and it was divided into three levels of complexity, easy, intermediate, and difficult (Fig. 2b), which were randomized through the duration of the experiment. The outcomes of this task were accuracy (those who are more accurate complete more tasks in the same amounts of time than those who are not as accurate) and number of correct answers.

#### Stroop task

We used a computer version of the Stroop color-word task. Different stimuli were presented individually on a computer screen and subjects had to press the key corresponding to the color in which the stimulus was presented. Three types of stimuli were presented such as: (1) congruent stimuli: color words printed in the same color as the meaning of the word; (2) incongruent stimuli: color words printed in a different color; and (3) neutral stimuli: color words printed in black ink, for this type of stimuli participants had to press the key corresponding to the printed color.

#### Physiological assessments

Heart rate variability (HRV) and skin conductance level (SCL) were collected on a Powerlab 26T using Labchart 8.1 software (ADInstruments, New South Wales, Australia). Two Ag–Ag–Cl SCL electrodes were attached to the second and third fingers of the non-dominant hand, between the first and second phalanges. SCL was analyzed off-line using Labchart 8.1 (ADInstruments, New South Wales, Australia) as a mean value of 5 min of task performance. HRV was acquired using a 3-lead ECG with a lead I configuration. The HRV was acquired for 5 min before, during, and after task performance. After removing ectopic beats, HRV was analyzed off-line using the HRV 2.0 module for Labchart (ADInstruments, New South Wales, Australia).

#### Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SPSS version 21. For the math task, the percentage of

variation in accuracy (from pre- to post-experimental condition) was calculated using the following formula:  $\frac{\text{Post-pre accuracy}}{\text{pre accuracy}} \times 100$ . Independent sample *t* tests were used to compare the mean between groups for the simple and the complex level. Additionally, exploratory subgroup analyses were conducted using paired-sample *t* tests to compare the mean difference in terms of accuracy from pre to post between the active and sham group.

For the BART task, the percentage of variation was calculated using the following formula:  $\frac{\text{Post-pre variation}}{\text{pre variation}} \times 100$ . Independent sample *t* tests were used to compare the mean differences in terms of total points earned and variation in average number of pumps. Given the need to add one additional variable—block-by-block analysis—we additionally conducted two mixed model ANOVAs with *block* as the within-subject factor (with 3 levels: 1–10; 11–20; 21–30) and *group* as the between-subject factor (with 2 levels: active or sham tPCS).

For the Stroop task, we used a similar mixed model ANOVA, with *group* as the between-subject factor (two levels—sham and active), and *congruency* (two levels—congruent stimuli and non-congruent stimuli) and *time* (two levels—pre- and post-experimental condition) as the within-subject factors. We also used two interaction factors in the model: *congruency*  $\times$  *group* and *congruency*  $\times$  *time*  $\times$  *group*.

Heart rate variability measurements included (1) total power  $\approx \leq 0.4$  Hz, (2) very low frequencies  $\leq 0.04$  Hz (VLF), (3) low frequencies 0.04–0.15 Hz (LF), (4) high frequencies 0.15–0.4 Hz (HF), and (5) LF/HF ratio. For each HRV frequency band, we used unpaired *t* tests. To assess for correlations between changes in HRV and performance in the tested tasks, we conducted a Spearman’s rank correlation between HRV parameters and math task performance in both the active and sham groups.

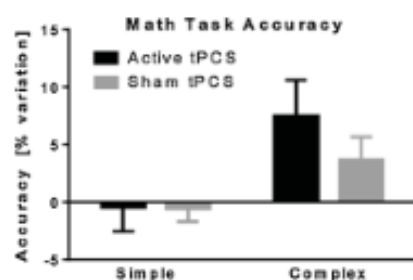
The electrodermal activity was analyzed pre- and post-stimulation (during the Math and BART tasks), and during the stimulation period. We used mixed ANOVAs with *time* as the within-subject factor (pre and post) and *group* as the between-subject factor (active or sham tPCS). The results were considered significant if  $p < 0.05$ .

## Results

### Behavioral responses

#### Math task

We conducted this analysis by the level of task. For the simple level task, there were no significant changes across groups (mean difference: 0.114, SE: 2.387) ( $t = 0.048$ ,  $p = 0.962$ ). For the complex-level task, although the differences across groups were also not significant (mean



**Fig. 3** Accuracy results for the Mathematica task

difference = 3.882, SE = 3.664) ( $t = 1.060$ ,  $p = 0.299$ ), we conducted an exploratory subgroup analysis and observed that active tPCS was able to significantly increase performance from pre to post only for the complex math calculation level, with a mean difference of 5.458 and SE of 2.231 ( $t = 2.446$ ,  $p = 0.029$ ) (Fig. 3). This effect was not observed for sham tPCS.

#### BART task

There were no significant differences between active and sham tPCS in terms of total earned points from pre- to post-tPCS, reflecting a mean difference of  $-6.723$ , and SE

of 11.360 ( $t = -0.592$ ,  $p = 0.559$ ) (Fig. 4). There were no significant effects for the average number of pumps (mean difference =  $-2.017$ , SE = 11.951) ( $t = -0.169$ ,  $p = 0.867$ ). No other significant main effects or interactions were found in the block-by-block analysis.

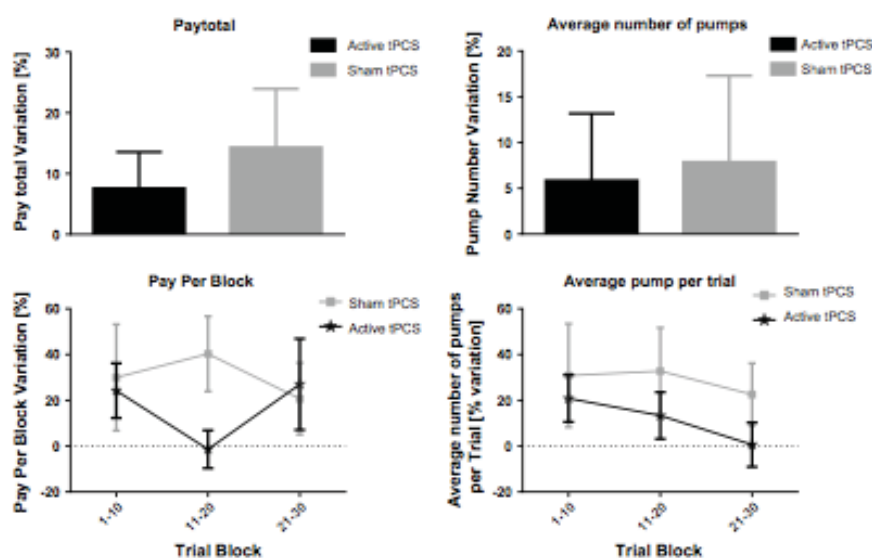
#### Stroop task

The mixed model ANOVA showed a main effect of congruency ( $F_{(1,28)} = 18.872$ ,  $p < 0.001$ ) and time ( $F_{(1,28)} = 25.038$ ,  $p < 0.001$ ). No effects were found for the interaction factors congruency  $\times$  group ( $F_{(1,28)} = 1.340$ ,  $p = 0.257$ ), or congruency  $\times$  time  $\times$  group ( $F_{(1,28)} = 0.004$ ,  $p = 0.952$ ). This means that overall, participants were faster during the trials presenting congruent stimuli ( $M = 1,035.889$ , SE = 37.851) than during trials with non-congruent stimuli ( $M = 1,194.668$ , SE = 64,369) ( $p < .001$ ). They were also faster performing the second time they performed the task ( $M = 1,013.135$ , SE = 42.951) than during the first trial (1,217.422, SE = 62.423) ( $p < 0.001$ ).

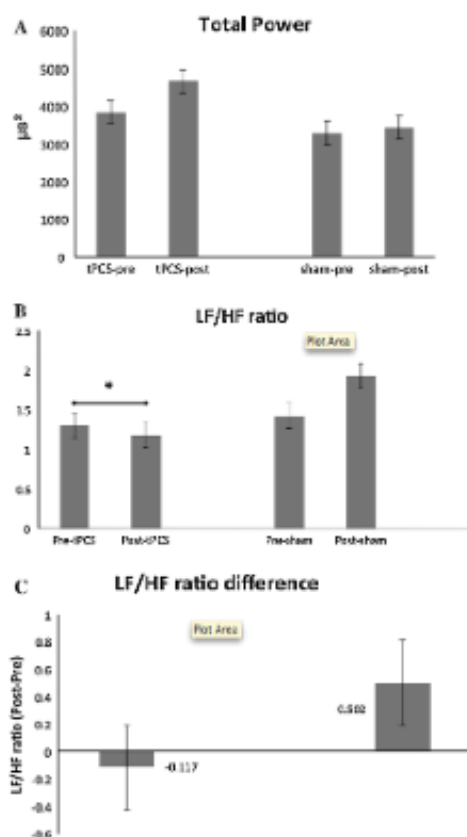
#### Physiological responses

##### Heart rate variability

Unpaired  $t$  tests showed a significant increase in HRV total power for the active group compared to sham ( $p = 0.05$ ),



**Fig. 4** Results for total pay obtained and average number of pumps for the BART task



**Fig. 5** Changes in heart rate variability (HRV) for active tPCS and sham groups. **a** Changes in HRV total power. No statistically significant changes were found. **b** Changes in low-frequency/high-frequency (LF/HF) ratio. The asterisks designate statistical significance. **c** Changes in low-frequency/high-frequency (LF/HF) ratio difference between the post- and pre-experimental period

reflecting a mean increase of 824 units ( $SE = 72.78$ ). The LF/HF ratio showed a significant decrease in the active group ( $p = 0.0227$ ) with a mean decrease of  $-0.117$  points ( $SE = .2741$ ), while the sham group showed an increase in the LF/HF ratio ( $p = 0.0681$ ) with a mean increase of 0.502 points ( $SE = .4866$ ) (Fig. 5a). No significant differences were found for the power of VLF, LF, or HF (Fig. 5b, c).

#### Electrodermal activity (EDA) pre- and post-tPCS

There were no significant effects of *group* in EDA response for either the BART task ( $F_{(1,28)} = 0.697$ ,  $p = 0.411$ ) nor

the Math task ( $F_{(1,28)} = 0.576$ ,  $p = 0.454$ ). No significant effects were found for *time* (pre- and post-experimental condition) for either the BART task ( $F_{(1,28)} = 0.753$ ,  $p = 0.393$ ) nor the Math task ( $F_{(1,28)} = 0.803$ ,  $p = 0.378$ ) (Fig. 6).

#### Electrodermal activity (EDA) during tPCS stimulation

The mixed ANOVAs did not show significant changes in EDA during the tPCS stimulation between the three time points ( $F_{(2,56)} = 1.779$ ,  $p = 0.178$ ). There was no interaction effect of *time*  $\times$  *group* ( $F_{(2,56)} = 0.346$ ,  $p = 0.709$ ).

#### Blinding assessment

Except for one participant, all subjects were able to guess correctly their stimulation condition beyond chance, although the level of confidence for their guess measured in a scale from 1 (not confident at all) to 5 (completely confident) was only  $3.166 (\pm 1.315)$ .

#### Discussion

Previous work generated by our group showed the set of parameters that were able to produce replicable changes in qEEG analysis, specially the inter-hemispheric coherence modulation for the theta and low alpha and subbands in frontotemporal regions (Castillo Saavedra et al. 2014; Morales-Quezada et al. 2014). We also demonstrated that tPCS is a safe technique suitable for human experimentation. To test whether the modulation of such oscillations has an effect on specific cognitive tests, we designed an experiment involving tasks with a functional component linked to the anatomical structures contained within the regions directly influenced by the stimulation, as observed in neurophysiological and modeling studies. In a previous modeling study conducted by our group and using similar parameters as used in this study (Datta et al. 2013), we showed that the ear clip montage used for this experiment induced maximal current densities in the temporal and frontal cortices and diffuse activation of the midbrain, pons, insula, thalamus, and hypothalamus. Our previous studies using qEEG as an index of neuronal activity and connectivity are in agreement with such findings and show that tPCS induces significant modulation of neuronal activity and connectivity of frontotemporal cortical areas.

Our results showed that tPCS has a modest, specific, and marginally significant effect in a complex arithmetic task in healthy individuals. In fact, there were no significant effects in the Stroop and Bart tasks. Although these findings do not fully confirm our main hypothesis, they present critical insights for the future development of this technique



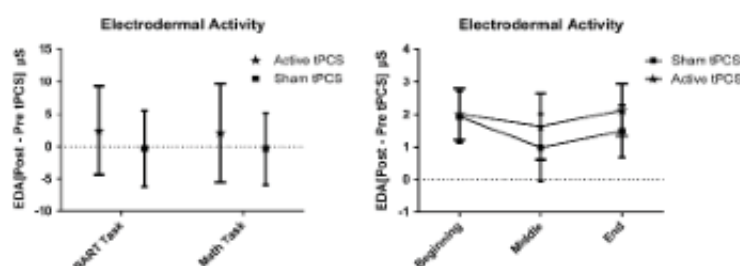


Fig. 6 Changes in electrodermal response for the active and sham group

and for better understanding the main determinants of response. In our previous experiments, we determined the optimal intensity and frequency parameters for transcranial PC stimulation based on measurable changes in neuronal activity and connectivity indexed by quantitative EEG; these parameters were used for this trial (Castillo Saavedra et al. 2014; Morales-Quezada et al. 2014). However, given the small behavioral effects found in this study and the investigation of other parameters (such as intensity), it is likely that a larger number of sessions may increase the effect size of tPCS. This should be tested in further studies. Another possible reason for these results may be the population being investigated: healthy subjects. Given the likely effect of tPCS in strengthening preexisting neural connections and thus inducing cognitive enhancements, individuals with no major impairment in connectivity may have modest or no cognitive effects only with tPCS.

Though effects were modest and marginally significant for complex arithmetic tasks, we present some hypotheses to explain such effects. The parietal cortex, specifically the left angular gyrus, has been involved in arithmetic fact retrieval processing for mental calculations, while a broader area extended over the fronto-parieto-occipital network including the basal ganglia seems to be involved in procedural mental operations (Grabner et al. 2009). Hence, performance in a task with a procedural component requiring approximations for problem-solving can be enhanced by tPCS modulation of the engaged cortical areas, rather than performance in arithmetic activities requiring pure parietal activation for exact problem resolution, which involves the retrieval component. As procedural mental processes demand an extensive network effort, the induction of theta coherence mediated by a random frequency oscillating between 1 and 5 Hz can somewhat facilitate the strategies used for problem-solving; for instance, mental calculation has been proven to increase coherence of the theta frequency band in frontotemporal areas (Nunez et al. 2001) by selective activation. Interestingly, the structures involved in working memory and attention (prefrontal

cortex and medial temporal lobe) are located under the area of tPCS influence. Finally, the fact that we only saw a modest effect on the complex-level task strengthens our hypothesis that tPCS has a major effect enhancing existing neural networks.

The fact that no significant differences in the pre- and post-experimental measurements were observed on the BART task indicates a different circuitry involvement in the processing of risk-taking which is basically located in the mesolimbic-frontal regions. Nevertheless, there is a clear tendency for the tPCS active group toward a conservative behavior as compared to the sham group, which can indicate a phenomenon of symmetry establishment between the left and right hemisphere as a consequence of the induced theta inter-hemispheric coherence promoted by the random pulsed frequency. It has been mentioned that increased theta power in frontal regions (Schutter et al. 2006) and right-left theta asymmetry in the prefrontal area (Studer et al. 2013) is related to increased risk-taking behaviors. Yet, theta coherence but not power is coupled with gamma oscillations which are present during higher attentional demands in frontal regions; thus, theta coherence serves as inhibitory inter-hemispheric mediator selecting the resources for the rise of gamma activity in decision-making conditions. Taking into account the lack of effect on the Stroop task, we can assume tPCS did not increase cognitive flexibility, nor ability to deal with increased cognitive load; therefore, the effects of tPCS in the arithmetic task can be seen as specific for the network involved in problem-solving.

The observed results in HRV reveal an interesting influence of tPCS over the central autonomic network (CAN). The active group presented an increase in HRV total power accompanied by a decrease in the LF/HF ratio, reflecting a state of sympathovagal balance. It is important to notice that one of the first signs of stress is tachycardia, and this usually precedes a marked reduction in the total power. HRV measurements were recorded throughout the experiment, and the post-recordings were taken immediately

after the cognitive tasks were completed; thus, individuals who received tPCS showed better sympathetic control after exposure to stressful conditions. Furthermore, the tPCS group also presented a decrease in the LF/HF ratio, whereas the sham group exhibited an increment of the same ratio, indicating that tPCS conferred sympathetic modulation. Although no significant differences were found for LF and HF power, which are thought to represent sympathovagal control, changes in LF/HF balance and the HRV total power may reflect reciprocal changes in sympathetic and parasympathetic activity in cardiac control (Reyes del Paso et al. 2013). Nonetheless, these contributions of parasympathetic and sympathetic activation to the sympathovagal balance are known to be confounded by the prevailing heart rate and the mechanical effects of respiration; therefore, the present results should be seen as preliminary. Although EDA did not significantly change through the tasks, there is a trend in the tPCS group to increase its response as compared. Therefore, additional studies are needed to assess the effects of tPCS over the CAN.

The role of the autonomic system on emotion and cognition is well known; several imaging and pharmacological studies identified the link between inhibitory prefrontal-subcortical circuits and vagal tone indexed by vagally mediated changes in HRV measurements (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996; Park and Thayer 2014). Moreover, research has showed that individuals with higher resting HRV (such as total power) exhibit faster response times and better accuracy on executive cognitive tasks (Hansen et al. 2003). Changes in vigilant versus resting state can also have a major impact on sympathovagal balance (Chang et al. 2013) and vice versa. In fact, the changes in LF/HF balance and the HRV total power may reflect reciprocal changes in sympathetic and parasympathetic activity in cardiac control. In fact if tPCS has a direct vagal effect (independent on the brain modulation), the potential explanation for the behavioral results would be a secondary effect on attention/vigilance. However, further studies are needed to confirm this. One potential limitation of this study is that participants guessed correctly their stimulation condition beyond chance, despite most of them not being confident about their guess. This finding may be explained by the fact that several subjects were not naïve to the stimulation procedure. Results could also be associated with limitations in successful blinding of this technique; nonetheless, the results obtained in the performance of the different tasks and changes in HRV parameters still support a central effect of this type of stimulation.

The present study is the first of its kind to demonstrate tPCS properties when applied under controlled conditions. We have provided additional data supporting the modulatory effects of tPCS. Although the behavioral effects were

modest, they are helpful to design further studies as to further enhance our understanding of this technique. Additional experiments are needed in order to elucidate the mechanistic attributes of weak pulsed currents and its interactions with endogenously generated oscillations during cognitive processing.

**Acknowledgments** This research was supported in part by a grant from BrainGear Inc. LMQ appreciates the mentoring support offered by Dr. Lee Hadlington and Dr. Mark Scase from De Montfort University.

**Conflict of interest** None declared.

## References

- Belleville S, Clement F, Mellah S, Gilbert B, Fontaine F, Gauthier S (2011) Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain J Neurol* 134:1623–1634. doi:10.1093/brain/awr037
- Cai L, Chan JS, Yan JH, Peng K (2014) Brain plasticity and motor practice in cognitive aging. *Frontiers Aging Neurosci* 6:31. doi:10.3389/fnagi.2014.00031
- Castillo Saavedra L et al (2014) QEEG indexed frontal connectivity effects of transcranial pulsed current stimulation (tPCS): a sham-controlled mechanistic trial. *Neurosci Lett* 577:61–65. doi:10.1016/j.neulet.2014.06.021
- Chang C, Metzger CD, Glover GH, Duyn JH, Heinze HJ, Walter M (2013) Association between heart rate variability and fluctuations in resting-state functional connectivity. *NeuroImage* 68:93–104. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.038
- Datta A, Dmochowski JP, Guleyupoglu B, Bikson M, Fregni F (2013) Cranial electrotherapy stimulation and transcranial pulsed current stimulation: a computer based high-resolution modeling study. *NeuroImage* 65:280–287. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.09.062
- Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A (2013) Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology* 64:566–578. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.06.020
- Fitzgerald PB (2014) Transcranial pulsed current stimulation: a new way forward? *Clinical Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 125:217–219. doi:10.1016/j.clinph.2013.10.009
- Gilula MF, Barach PR (2004) Cranial electrotherapy stimulation: a safe neuromedical treatment for anxiety, depression, or insomnia. *South Med J* 97:1269–1270
- Grahner RH, Ansari D, Koschutnig K, Reishofer G, Ebner F, Neuper C (2009) To retrieve or to calculate? Left angular gyrus mediates the retrieval of arithmetic facts during problem solving. *Neuropsychologia* 47:604–608. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.013
- Hansen AL, Johnsen BH, Thayer JF (2003) Vagal influence on working memory and attention. *Int J Psychophysiol* 48:263–274
- Hauser W, Bartram-Wunn E, Bartram C, Tolle TR (2011) Placebo responders in randomized controlled drug trials of fibromyalgia syndrome: systematic review and meta-analysis. *Schmerz* 25:619–631. doi:10.1007/s00482-011-1106-4
- Kirsch DL, Smith RB (2000) The use of cranial electrotherapy stimulation in the management of chronic pain: a review. *NeuroRehabilitation* 14:85–94
- Lichtbroun AS, Raicer MM, Smith RB (2001) The treatment of fibromyalgia with cranial electrotherapy stimulation. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 7:72–78 discussion 78



- Morales-Quezada L, Saavedra LC, Rozisky J, Hadlington L, Fregni F (2014) Intensity-dependent effects of transcranial pulsed current stimulation on interhemispheric connectivity: a high-resolution qEEG, sham-controlled study. *NeuroReport* 25:1054–1058. doi:10.1097/WNR.0000000000000228
- Nunez PL, Wingeier BM, Silberstein RB (2001) Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum Brain Mapp* 13:125–164
- Park G, Thayer JF (2014) From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. *Front Psychol* 5:278. doi:10.3389/fpsyg.2014.00278
- Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, van Roon A, Duschek S (2013) The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology* 50:477–487. doi:10.1111/psyp.12027
- Schutter DJLG, Leitner C, Kenemans JL, Honk JV (2006) Electrophysiological correlates of cortico-subcortical interaction: a cross-frequency spectral EEG analysis. *Clin Neurophysiol* 117:381–387
- Studer B, Pedroni A, Rieskamp J (2013) Predicting risk-taking behavior from prefrontal resting-state activity and personality. *PLoS one* 8:e76861. doi:10.1371/journal.pone.0076861
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 17:354–381
- Vallar G, Bolognini N (2011) Behavioural facilitation following brain stimulation: implications for neurorehabilitation. *Neuropsychol Rehabil* 21:618–649. doi:10.1080/09602011.2011.574050
- Venkatakrisnan A, Sandrini M (2012) Combining transcranial direct current stimulation and neuroimaging: novel insights in understanding neuroplasticity. *J Neurophysiol* 107:1–4. doi:10.1152/jn.00557.2011
- Wingfield A, Grossman M (2006) Language and the aging brain: patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging. *J Neurophysiol* 96:2830–2839. doi:10.1152/jn.00628.2006

## APÊNDICE G- ARTIGO 5

Publicado no jornal: *NeuroReport* ([www.neuroreport.com](http://www.neuroreport.com))

Fator de impacto: 1.52

## Optimal random frequency range in transcranial pulsed current stimulation indexed by quantitative electroencephalography

Leon Morales-Quezada<sup>a,b</sup>, Laura Castillo-Saavedra<sup>a</sup>, Camila Cosmo<sup>a</sup>, Deniz Doruk<sup>a</sup>, Ibrahim Sharaf<sup>a</sup>, Alejandra Malavera<sup>a</sup> and Felipe Fregni<sup>a</sup>

Given the recent results provided by previous investigations on transcranial pulsed current stimulation (tPCS) demonstrating its modulatory effects on cortical connectivity, we aimed to explore the application of different random pulsed frequencies. The utility of tPCS as a neuromodulatory technique for cognition performance will come as additional frequency ranges are tested with the purpose to find optimal operational parameters for tPCS. This study was designed to analyze the effects of tPCS using the following random frequencies; 1–5, 6–10, and 11–15 Hz compared with sham on quantitative electroencephalographic changes in the spectral power and interhemispheric coherence of each electroencephalographic frequency band. This was a parallel, randomized, double-blinded, sham-controlled trial. Forty healthy individuals older than 18 years were eligible to participate. The main outcomes were differences in the spectral power analysis and interhemispheric coherence as measured by quantitative electroencephalography. Participants were randomly allocated to four groups of random frequency stimulation and received a single session of stimulation for 20 min with a current intensity of 2 mA delivered by bilateral periauricular electrode clips. We found that a random pulsed frequency between 6–10 Hz

significantly increased the power and coherence in frontal and central areas for the alpha band compared with sham stimulation, while 11–15 Hz tPCS decreased the power for the alpha and theta bandwidth. Our findings corroborate the hypothesis that a random frequency ranging into the boundaries of 6–10 Hz induces changes in the naturally occurring alpha oscillatory activity, providing additional data for further studies with tPCS. *NeuroReport* 00:000–000  
Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

*NeuroReport* 2015, 00:000–000

Keywords: intensity, interhemispheric coherence, quantitative electroencephalography, transcranial pulsed current stimulation

<sup>a</sup>Spaulding Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA and <sup>b</sup>Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Health Sciences, De Montfort University, Leicester, UK

Correspondence to: Felipe Fregni, MD, PhD, Spaulding Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, 79/96 13th Street, Charlestown, Boston, MA 02129, USA  
Tel: +1 617 952 6156; fax: +1 717 952 6153;  
e-mail: [fregni@mgh.harvard.edu](mailto:fregni@mgh.harvard.edu) and [felipe.fregni@ppcor.hms.harvard.edu](mailto:felipe.fregni@ppcor.hms.harvard.edu)

Received 31 May 2015 accepted 11 June 2015

### Introduction

Transcranial pulsed current stimulation (tPCS) is a simple technique that uses an alternating current delivered to the brain through surface electrodes [1]. It can interact with endogenous oscillatory activity inducing changes in cortical excitability. When the alternating current behaves randomly within predefined boundaries, the ongoing cortical electrical activity can be modulated and the magnitude of these modulations will be detected by quantitative electroencephalography (qEEG) measurements [2,3].

One of the important parameters that has demonstrated a significant impact in tPCS effects is the frequency of the stimulation [4,5]. Previous studies assessing different stimulation properties found that a random frequency parameter (1–5 Hz) increased functional connectivity when compared with nonrandom and also sham stimulation [2,3]. Given that these studies only assessed one random frequency range, it is conceivable that other stimulation ranges, such as alpha-like rate (6–10 Hz), would also be associated with significant qEEG changes. This assumption can be

analyzed by taking into consideration the effects of random noise stimulation on brain dynamics. When naturally-generated frequencies from neural assemblies interact with a noninvasive electrical stimulation, the recorded electroencephalography (EEG) outcome will be dependent on the externally-induced frequency if an alternating current is injected. In biological systems where the signals tend to have nonlinear properties, the use of random noise stimulation actually increases the power for its detection [6], creating an enhancing effect on the signal [7]. As this phenomenon can be used to manipulate the power and connectivity of certain neural oscillations, it makes sense to use different random frequencies especially those contained within the EEG frequency bands, to induce changes in the expression of internal oscillations.

This study aims to explore the effects of different randomly oscillating frequencies of stimulation (1–5, 6–10, or 11–15 Hz) as compared with sham on qEEG changes in the power and coherence of the EEG frequency bands. We hypothesized that, in addition to the range of

1–5 Hz, as previously studied, a random frequency ranging between 6–10 Hz will also promote facilitation leading to increases in the EEG spectral power and connectivity measurements, this assumption is based in the notion that a randomly oscillating frequency can promote and facilitative biological signals by entraining the existing oscillatory activity [8]. Thus given the significance of brain oscillations with 6–10 Hz frequency in modulating connectivity [2,3], this 6–10 Hz frequency will be also likely associated with significant changes in coherence.

## Methods

### Study design

This is a randomized, double-blind, sham-controlled trial conducted at the Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation Hospital. We used a computer-generated block randomization method with blocks of four (<http://www.randomization.com>).

### Participants

Forty healthy participants (mean age,  $27.13 \pm 4.69$  years; 24 females) were included in the study from the Boston area by publicity flyers and Internet advertisements. Individuals had no history of neuropsychiatric disorders or general medical conditions, any use of neuropsychotropic drugs or contraindications to tPCS. This study was approved by the local institutional review board and performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

### Transcranial pulsed current stimulation

We used a tPCS device (not yet approved by the FDA and considered an investigational device) consisting in a battery powered custom-made stimulator (BrainGear, AG, Balzers, Liechtenstein, Germany) able to deliver a quadratic biphasic alternate current using periauricular ear-clip electrodes. Participants received one session of tPCS for 20 min at a fixed current intensity of 2 mA and random noise frequency of 1–5, 6–10, 11–15 Hz or sham stimulation. For the sham condition, stimulation parameters were the same, but the device turned off automatically after 30 s.

### Quantitative electroencephalographic recording, analysis of power and interhemispheric coherence

We used a 64-channel, high-density Electrical Geodesic Incorporated EEG device (Electrical Geodesics, Inc., Eugene, Oregon, USA). Data was sampled at a rate of 250 Hz, amplified and filtered using a bandpass of 0.1–70 Hz. EEG was recorded for a total of 12 min (6 min eyes open and 6 min eyes closed). For offline analysis we used a low-pass cut filter of 35 Hz and high-pass of 1 Hz, followed by manual artifact detection and rejection by a blinded assessor.

Power and coherence were calculated using EEGLab (Delorme A., 2004) and MATLAB (MATLAB R2012a, 2000; The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA). Fast Fourier transformation (averaged windows of 5 s with 50% overlap) was used to calculate power ( $\mu V^2$ ) for the

following EEG bands: theta (4–8 Hz) and alpha (8–13 Hz) and the sub-bands: low-alpha (8–10 Hz), high-alpha (10–13 Hz), low-beta (13–20 Hz) and high beta (21–30 Hz). Adjacent electrodes were selected and averaged to represent frontal, parietal, temporal and occipital areas.

We calculated interhemispheric coherence for these bands and sub-bands, using two different electrode pairs: E19–E56 and E14–E57, located in the frontotemporal area and including their reciprocal location in the contralateral hemisphere. We used Welch's averaged modified periodogram method to find the estimated coherence of signal  $x$  and  $y$ , representing each electrode site.

### Cognitive assessments and adverse effects

We measured the effects of tPCS on cognition and executive function, using: (i) Mini Mental State Examination (MMSE), (ii) computer version of the Stroop color word test (E-Prime, version 2.0 SP1), and (iii) the word list memory task. The goal of these assessments was to detect whether tPCS would induce any detrimental effects in preliminary cognitive assessments.

All the participants answered the transcranial stimulation side effects questionnaire after the single session of stimulation.

### Statistical analysis

For baseline characteristics, continuous variables were compared using one-way analysis of variance and categorical variables were analyzed using a  $\chi^2$ -test.

Kruskal–Wallis test was used to compare the effects of stimulation on power and coherence variables. We used Mann–Whitney tests for post-hoc comparisons and Bonferroni correction for multiple comparisons based on our priori hypothesis. The dependent variables for EEG power and coherence in each bandwidth were calculated as the difference between poststimulation and prestimulation. The independent fixed variable for the power and coherence analysis was group (group 1: 1–5 Hz, group 2: 6–10 Hz, group 3: 11–15 Hz, and group 4: sham). The data was analyzed separately for eyes open and closed conditions.

## Results

A total of 40 adults were enrolled, one patient dropped out after randomization, as the stimulation was considered uncomfortable. EEG data from one individual (group 1) was excluded from the analysis, as the participant fell asleep during EEG recordings.

### Power analysis

We found a significant main effect of group for power spectrum in the alpha bandwidth for the frontal ( $P=0.0113$ ) and central areas ( $P=0.0194$ ). Post-hoc analysis showed that 6–10 Hz tPCS significantly increased power in the alpha



bandwidth (frontal  $P=0.0129$ ; central  $P=0.027$ ) (Fig 1) as compared with sham in the eyes closed condition. A similar effect of 6–10 Hz tPCS was also found for low-alpha (frontal  $P=0.021$ ; central  $P=0.021$ ) and high-alpha band (frontal area,  $P=0.034$ ).

Further exploration revealed an opposite effect of 11–15 Hz tPCS in the central area, which significantly decreased power in the alpha ( $P=0.021$ ) and low-alpha ( $P=0.027$ ) bandwidth for eyes closed. Additionally, 11–15 Hz tPCS significantly decreased power in theta bandwidth (central  $P=0.034$ ), as compared with 6–10 Hz tPCS.

#### Coherence analysis

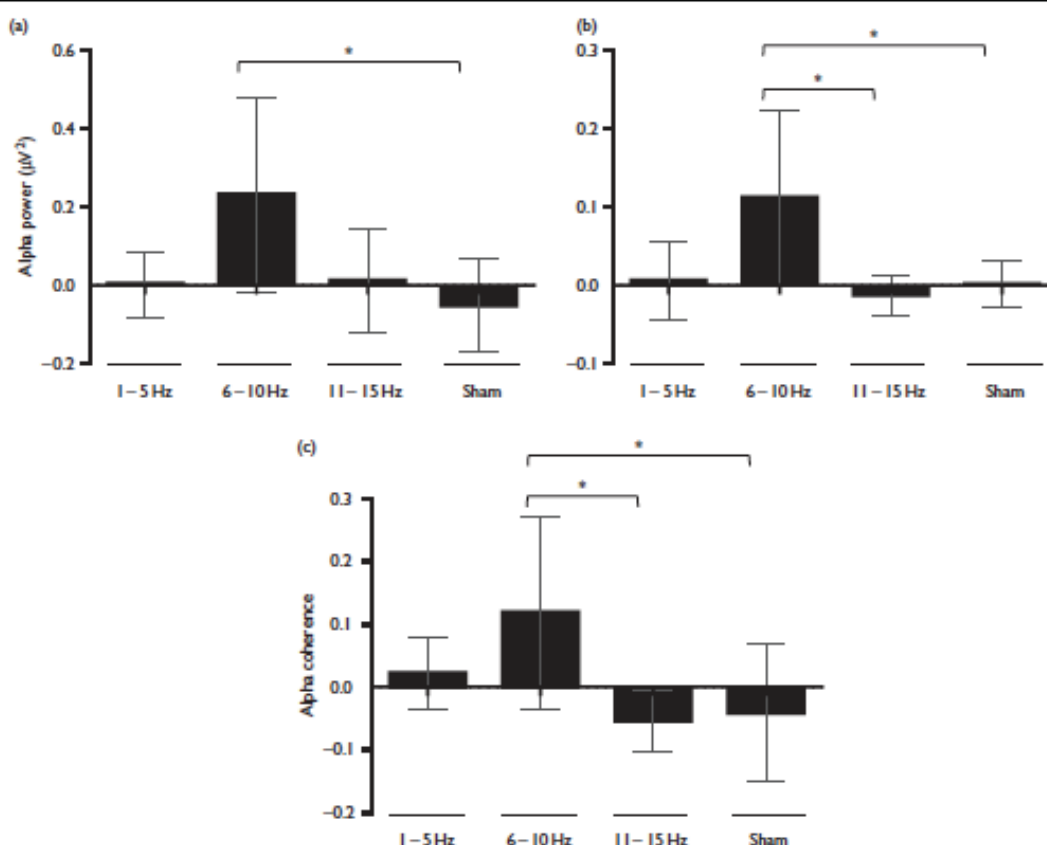
We found a significant main effect of group in the prefrontal region for coherence of alpha ( $P=0.0005$ ), low-alpha ( $P=0.008$ ) and high-alpha ( $P=0.0023$ ). Post-hoc

analysis showed that 6–10 Hz tPCS significantly increased alpha ( $P=0.0129$ ) and high-alpha ( $P=0.0429$ ) coherence as compared with sham. There was a trend for low-alpha coherence ( $P=0.066$ ). The effects of 11–15 Hz tPCS on coherence were significantly opposite to the 6–10 Hz tPCS for alpha ( $P=0.0006$ ), low-alpha ( $P=0.0129$ ) and high-alpha ( $P=0.0018$ ) (Fig. 1).

#### Cognitive assessments and adverse effects

The Stroop test ( $F=1.33$ ,  $P=0.28$ ), MMSE ( $F=0.72$ ,  $P=0.54$ ), and word list memory task ( $F=1.20$ ,  $P=0.32$ ) did not show any significant difference in cognitive performance between intervention groups. Only mild adverse reactions were described, including: tingling (29.9%), mild discomfort in the area of the electrodes (16.9%), sleepiness (16.9%), and skin redness (15.6%).

Fig. 1



(a) Frontal EEG power. (b) Central EEG power. (c) EEG coherence. (a, b) Mean change ( $\mu V^2 \pm SD$ ) in power of alpha EEG band for each stimulation group. (c) Mean change (coherence  $\pm SD$ ) in coherence in alpha. \*Statistically significant after post-hoc comparisons. EEG, electroencephalography.

## Discussion

This study demonstrates that active tPCS with a frequency of 6–10 Hz significantly increases power and interhemispheric coherence for the whole alpha band as compared with sham and active stimulation with a frequency of 1–5 Hz and 11–15 Hz. In contrast, active stimulation with a frequency ranging between 11–15 Hz showed a significant decrease in alpha power and coherence. Measurement of cognitive performance through several parameters, including MMSE, Stroop test and the word memory task; as well as recording of adverse events to the stimulation, were used as preliminary safety assessment for the technique. No significant changes were observed in the cognitive behavioral assessments after stimulation and no major adverse effects were reported.

Most of the EEG changes in both power spectrum and coherence were seen in the alpha bandwidth, demonstrating that a predefined randomly oscillating pulsed frequency with alpha-like boundaries is capable to modulate a physiological oscillation. Available evidence suggests that individual variations in neuronal oscillatory activity, specifically in the alpha rhythm, are associated with cognitive and memory performance and processing speed [9]. Surwillo [10] found that individual mean alpha frequency is associated with processing speed, reflected by average task response time.

Comparable findings are reported for functional connectivity in this oscillatory band, which is believed to reflect attention and awareness processes [11], and it has been shown that increases in alpha band synchrony can predict behavioral performance in tasks requiring both perceptual discrimination [12] and long-term memory formation [13]. Similarly, several studies have found that prestimulus or basal alpha coherence is associated with faster response time and better performance in different cognitive tasks [14]. Conversely, significant deficits are found in resting neuronal activity synchronization in the alpha band in patients with pathologies characterized by abnormal patterns of cortical activity, such as Alzheimer's disease [15], and schizophrenia [16] among others.

The mechanisms behind tPCS and its neuromodulatory properties can be explained to some extent by the induction of stochastic resonance. Classic stochastic resonance is observed when the presence of an additive noise allows the input of a weak signal to be detected [6], and these random disturbances of signals affect all aspects of the nervous system function [8]. A prominent feature of behavior is variability, this variability can be observed in perception and action even when external conditions are kept as constant as possible, and this variability can also be observed at neuronal level [17], to have modulatory properties the noise should respect some boundaries so the signal can be detected or enhanced, at low noise levels, the sensory signal does not cause the system to cross the

threshold and insufficient signals are detected. For large noise levels, the response is subjugated by the noise itself. For intermediate or moderate noise intensities, however, the noise allows the signal to reach the threshold but does not swamp it. Thus, for stochastic resonance to be useful, positive detection of a subthreshold input must be more desirable than a failure to detect a supra-threshold input [8]. The predesigned random frequency used in this experiment was set in a range covering the low-alpha band, which might be considered as an intermediate or moderate noise that promoted the escalation at postsynaptic level as its effects were detected by qEEG analysis, specifically in the band power and coherence metrics. The decrease in the power of alpha with the 11–15 Hz frequency can be explained by the disruptive effect of the noise as supra-threshold modulation. Based on these, one can assume that the alpha-like random frequency kept the modulation of the networks that were affected by the presence of the noise in a homeostatic state, and this in turn facilitated homeostatic plasticity that can regulate neural activity by modulating ion-channel expression [18], synaptic strength [19] or the release of neurotransmitters, suggesting that the networks successfully adjusted to the injected noise.

In this context, our data gives the initial foundation for further studies assessing the cognitive effects of random frequency tPCS. We would hypothesize that such studies should assess specific tasks that are sensitive for measuring processing speed. In fact, the cognitive tasks used in our study were not designed for such measurement, instead we used them as a marker to detect detrimental cognitive effects. We believe that tasks that assess perceptual or decision speed, such as the attention switching task, which is negatively affected by factors such as age and neuronal damage [20], and associated with significant improvements in patients receiving active tDCS [21], would reflect best the beneficial effects of this stimulation technique.

Our results should be discussed in light of our previous findings. We have found that active tPCS with a random frequency of 1–5 Hz induces a significant increase in functional connectivity for the alpha and theta frequency bands, represented by an increase in interhemispheric coherence in areas indirectly targeted by the stimulation, as indexed by qEEG [2,3]. Nonetheless, these changes were not accompanied by modification in the power spectrum of these bands. We also found that active stimulation with this frequency, leads to significant improvements in response time in an attention switching task [22], representing an increase in speed performance for a cortically demanding task. In the present study, we found that active stimulation with a random frequency ranging between 6–10 Hz seems to induce more pronounced effects on neural dynamics, given the strong results associated with an increase in both power spectrum and coherence, mainly for the alpha band. Although, 1–5 Hz stimulation range showed a similar trend to the one observed in our previous studies and to



6–10 Hz stimulation, results were not statistically significant. This could be the result of a different sample and a lack of power to detect effects in this frequency range, given that stimulation with this band requires significant modifications in baseline cortical activity to induce measurable changes.

Altogether, the present study seems to suggest that active stimulation with 6–10 Hz is better at inducing measurable and significant modifications in neuronal dynamics at rest. Interestingly, stimulation with 11–15 Hz range induces contrary effects, leading to a decrease in both alpha power and coherence. The rationale for such results is that stimulation with an alpha-like frequency range is more effective in promoting coherence and power spectrum modifications in this oscillatory band by modulating the ongoing cortical activity with the applied frequency, while stimulation with higher frequencies can be associated with potential detrimental changes in neural dynamics, by decreasing the intrinsic alpha rhythm at rest.

Contrary to other noninvasive neuromodulation techniques where entrainment of the ongoing cortical frequency is coupled to a fixed alternating current as in the case of transcranial alternating current stimulation, tPCS with random noise seems to differentiate itself by the unique mechanisms associated with the random pulsed facilitation. These changes are associated with modifications in different behavioral aspects, such as memory and higher-order cognition. Other interventions, such as repetitive transcranial magnetic stimulation applied at alpha frequencies aim at inducing similar changes by increasing baseline alpha rhythm [23] both in healthy individuals and in different pathologic conditions. Similarly, neurofeedback training using alpha-wave protocols have shown promising results in alleviating some of the cognitive deficits related to neurological and psychiatric conditions associated with cortical dysfunction, such as depression [24], and attention deficit and hyperactivity disorder [25], among others.

In summary, the ability of tPCS to modify cortical activity and related cognitive performance is determined by its effects of neuronal oscillatory synchrony, mainly its capacity to increase interhemispheric coherence of low-frequency bands, in accordance to the stimulation frequency; so that tPCS at alpha-range frequencies leads to a resonant increase in alpha power and coherence in the areas targeted by the stimulation. This presumed mechanism of tPCS is linked to reinforcement of existing neural connections and therefore strengthening of cortically mediated processes. These findings are of relevant functional importance given the particular association of alpha oscillatory activity with cognitive performance and processing speed, providing further data supporting the neurophysiological and behavioral effects of tPCS.

## Acknowledgements

This research was supported in part by a grant from BrainGear Inc.

The authors thank Vania Lima and Matias Lopez for their contribution in collection and preparation of data and first draft of the manuscript.

## Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

## References

- Datta A, Dmochowski JP, Guleyupoglu B, Bilsan M, Fogni F. Cranial electrotherapy stimulation and transcranial pulsed current stimulation: a computer based high-resolution modeling study. *Neuroimage* 2013; 65:280–287.
- Morales-Quezada L, Saavedra LC, Rozinsky J, Hadlington L, Fogni F. Intensity-dependent effects of transcranial pulsed current stimulation on interhemispheric connectivity: a high-resolution qEEG, sham-controlled study. *Neuroreport* 2014; 25:1054–1058.
- Castillo Saavedra L, Morales-Quezada L, Doruk D, Rozinsky J, Coutinho L, Faria P, et al. QEEG indexed frontal connectivity effects of transcranial pulsed current stimulation (tPCS): a sham-controlled mechanistic trial. *Neurosci Lett* 2014; 577:61–65.
- Fitzgerald PB. Transcranial pulsed current stimulation: a new way forward? *Clin Neurophysiol* 2014; 125:217–219.
- Jaberzadeh S, Baatani A, Zoghi M. Anodal transcranial pulsed current stimulation: a novel technique to enhance corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 2014; 125:344–351.
- McDonnell MD, Abbott D. What is stochastic resonance? Definitions, misconceptions, debates, and its relevance to biology. *PLoS Comput Biol* 2009; 5:e1000348.
- Weisenfeld K, Moss F. Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS. *Nature* 1995; 373:33–36.
- Faisal AA, Selen LP, Wolpert DM. Noise in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:292–303.
- Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 29:169–195.
- Surwillo WW. Some observations on the relation of response speed to frequency of photic stimulation under conditions of EEG synchronization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1964; 17:194–198.
- Butzynski TH. *Introduction to quantitative EEG and neurofeedback: advanced theory and applications*, 2nd ed. London, UK: Academic Press Elsevier; 2009.
- Hanslmayr S, Klimesch W, Sauseng P, Gruber W, Doppelmayr M, Freunberger R, Pocharstorfer T. Visual discrimination performance is related to decreased alpha amplitude but increased phase locking. *Neurosci Lett* 2005; 375:64–68.
- Muehlwieser EB, Takashima A, Fernandez G, Jansen O. Increase in posterior alpha activity during rehearsal predicts successful long-term memory formation of word sequences. *Hum Brain Mapp* 2011; 32:2045–2053.
- Vucchio F, Lacidogna G, Miraglia F, Bramanti P, Ferreri F, Rosini PM. Poststimulus interhemispheric coupling of brain rhythms predicts cognitive-motor performance in healthy humans. *J Cogn Neurosci* 2014; 26:1883–1890.
- Ranasinghe KG, Hinley LB, Beagle AJ, Mizuiri D, Dowling AF, Horra SM, et al. Regional functional connectivity predicts distinct cognitive impairments in Alzheimer's disease spectrum. *Neuroimage Clin* 2014; 5:385–395.
- Hanschel C, Linden DE, Blömer RA, Singer W, Hanslmayr S. Alpha phase locking predicts residual working memory performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010; 68:595–598.
- Shadlen MN, Newsome WT. The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *J Neurosci* 1998; 18:3870–3896.
- Niven JE, Vähäsöyrinki M, Kauranen M, Hardie RC, Jusola M, Weckström M. The contribution of Shaker K<sup>+</sup> channels to the information capacity of *Drosophila* photoreceptors. *Nature* 2003; 421:630–634.

- 19 Turrigiano GG, Leslie KR, Desai NS, Rutherford LC, Nelson SB. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature* 1998; **391**:892-896.
- 20 Pohn PS, McDowd JM, Filon D, Richards LG, Stiers W, Kluding P. Task switching after stroke. *Phys Ther* 2007; **87**:66-73.
- 21 Bardi L, Kanai R, Mapelli D, Walsh V. Direct current stimulation (tDCS) reveals parietal asymmetry in local/global and salience-based selection. *Cortex* 2013; **49**:850-860.
- 22 Morales-Quezada L, Cosmo C, Carvalho S, Leite J, Castillo-Saavedra L, Rozisky JR, Fregni F. Cognitive effects and autonomic responses to transcranial pulsed current stimulation. *Exp Brain Res* 2015; **233**:701-709.
- 23 Thut G, Verriero D, Römmler V, Miniussi C, Schyns P, Gross J. Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Curr Biol* 2011; **21**:1176-1185.
- 24 Escofano C, Navarro-Gil M, Garcia-Campayo J, Congedo M, de Ridder D, Minguez J. A controlled study on the cognitive effect of alpha neurofeedback training in patients with major depressive disorder. *Front Behav Neurosci* 2014; **8**:296.
- 25 Escofano C, Navarro-Gil M, Garcia-Campayo J, Congedo M, Minguez J. The effects of individual upper alpha neurofeedback in ADHD: an open-label pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2014; **39**:193-202.

## APÊNDICE H- CAPÍTULO

Livro: “Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade: Teoria e Clínica”

Editora: Artmed

Ano: 2014

# 5

## **Comorbidades no TDAH: transtornos de humor<sup>1</sup>**

Camila Souza Alves Cosmo  
Eduardo Pondé de Sena  
Arão Nogueira de Araújo

### **INTRODUÇÃO**

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é, segundo a quinta edição do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5)<sup>1</sup>, uma condição neurodesenvolvimental, caracterizada por uma síndrome de desatenção, hiperatividade e impulsividade, que cursa com alterações comportamentais em diferentes contextos e repercussões em distintas esferas sociais.<sup>2-5</sup> O TDAH inicia-se na infância, mas pode persistir na idade adulta em mais de 50% dos casos, havendo, no entanto, uma tendência do sintoma de hiperatividade a diminuir com o avanço da idade.<sup>2, 5, 6</sup>

Indivíduos com TDAH frequentemente experimentam problemas emocionais como temperamento explosivo, irritabilidade, mudanças de humor e dificuldades

---

<sup>1</sup> Este capítulo integra o livro intitulado “Transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade: teoria e clínica”, organizado por Antônio Egidio Nardi, João Quevedo e Antônio Geraldo da Silva. 1ª Edição – Artmed.



em regular o próprio comportamento em resposta a ativações emocionais. Sendo assim, é comum que tendam a sofrer de outras condições psiquiátricas e sejam propensos a receber múltiplos diagnósticos.<sup>5</sup> Quase 80% dos adultos com TDAH apresentaram alguma comorbidade psiquiátrica pelo menos uma vez na vida.<sup>6</sup>

A prevalência do TDAH no mundo, levando em consideração a faixa-etária de 5 a 19 anos, é de 2,2% para indivíduos do sexo masculino e 0,7% para indivíduos do sexo feminino.<sup>7</sup> Nos Estados Unidos, a prevalência do TDAH, entre crianças de 4 a 17 anos, era de 8,8% em 2011, com uma média de crescimento diagnóstico de 5% entre 2003 e 2011.<sup>8</sup> Entre adultos, este percentual é menor e se mostra em torno de 4,4%.<sup>9</sup> No Brasil, estudos regionais, revelam diferentes resultados com dados que variam de 0,9% a 17,1% em crianças e adolescentes, o que pode ser explicado por diferenças metodológicas, bem como por divergências culturais e até mesmo diferentes métodos diagnósticos. Entretanto, o que se observa em comum em diferentes faixa-etárias e contextos culturais é a presença significativa de comorbidades psiquiátricas.<sup>9-11</sup>

Indivíduos com TDAH apresentam 2,8 vezes mais comorbidades psiquiátricas quando comparados com sujeitos sem TDAH.<sup>12</sup> Entre os transtornos associados estão os transtornos de aprendizagem, os de personalidade, os de adição e de uso de substâncias, além dos transtornos alimentares e, principalmente, os transtornos do humor (TH), os transtornos de ansiedade e os transtornos de conduta, os de controle do impulso e da disrupção.<sup>12, 13</sup> Entre os indivíduos com TDAH, 38,1 % apresentam transtornos de ansiedade, 24,8% apresentam

transtornos do humor e 11,1% apresentam transtorno de adição e de uso de substâncias.<sup>14</sup>

### **ASSOCIAÇÕES ENTRE TDAH E TRANSTORNOS DE HUMOR**

Quando não tratado, o TDAH pode afetar o desempenho dos indivíduos no âmbito escolar ou do trabalho; promover a diminuição da auto-estima; repercutir danosamente nas relações interpessoais; e reduzir significativamente a qualidade de vida.<sup>13</sup> Tal disposição pode conduzir a respostas de padrão de déficits laborais e sociais que, por vezes, podem ser sugestivas em explicar a ocorrência de uma série de comorbidades psiquiátricas no TDAH, tanto em crianças como em adultos, dentre as quais despontam os TH.<sup>6, 15</sup> Todavia, outros modelos apontam que a similaridade entre as expressões fenotípicas de algumas comorbidades psiquiátricas e as do próprio TDAH podem ter aspectos etiológicos comuns.<sup>15</sup> Não obstante, indivíduos que cursam simultaneamente com TDAH e TH tendem a apresentar um prognóstico mais grave.<sup>16, 17</sup>

Os TH, como o transtorno depressivo maior (TDM), o transtorno do humor bipolar (THB), o transtorno ciclotímico e o transtorno distímico, são comorbidades psiquiátricas bastante comuns do TDAH.<sup>6, 18</sup> A co-ocorrência de TDAH e TH apresenta uma taxa de probabilidade que varia de 2,7 a 7,5 em adultos.<sup>18</sup> Assim, 38,3% dos adultos com TDAH tem um TH como comorbidade, com a prevalência de 45% ao longo da vida. Mais pormenorizadamente, observa-se que as taxas de TDM variam de 11,5% a 33,5%, as de distímia variam de 11,5% a 25%, as de THB chegam a 19,4% e as de ciclotimia

alcançam 25%. Quando examinados reversamente, cerca de 13,1% dos adultos que cursam com TH apresentam, também, TDAH.<sup>18</sup>

A associação entre TDAH e TH é, embora frequente, eventualmente subestimada. Em geral, os indivíduos são tratados como portadores de apenas um destes diagnósticos, comumente, como portando algum TH. Há também pacientes que são erroneamente diagnosticados com TH, quando na verdade apresentam sintomas de TDAH. Apenas uma minoria de pessoas, apresentando ambos os transtornos, é tratada de maneira pertinente.<sup>13</sup>

### **TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR E TDAH**

O THB é uma condição crônica caracterizada por uma fase de baixa do humor (depressão) e outra de elevação do humor (mania ou hipomania).<sup>6, 19</sup> Esta é uma comorbidade bastante prevalente, dentre os TH, em indivíduos com TDAH.<sup>9</sup> No THB, há alteração do humor marcada e episódica, assim como, história familiar fortemente positiva. Também, ocorre irritabilidade e descontrole de impulsos frente à frustração ou contrariedade, que após um tempo curto esbatem-se. Ainda, a intensidade desses sintomas é maior para o THB do que para o TDAH.<sup>20</sup>

Na infância, sintomas como impulsividade e irritabilidade se sobrepõem, desafiando os profissionais no reconhecimento de cada uma das condições, principalmente em crianças com predomínio de hiperatividade. Em adultos, também são notados sintomas em comum, principalmente na condição de mania, entretanto a ocorrência episódica desta, e a euforia característica desta

fase, colaboram para o reconhecimento de cada uma das entidades nosológicas.<sup>21, 22</sup>

Em geral, as crianças atendem mais integralmente aos critérios diagnósticos para o TDAH do que aos critérios para THB. Isso acontece, porque os critérios para TDAH foram inicialmente criados para crianças e posteriormente adaptados para adultos. Comumente, as crianças não apresentam episódios maníacos e depressivos claros, mas ciclagens rápidas do humor e estados mistos.<sup>17</sup> Também, em avaliações neuropsicológicas, sujeitos com THB apresentam maior gravidade de prejuízo cognitivo do que sujeitos com TDAH, principalmente, em memória verbal e funções executivas.<sup>16</sup>

O falar em excesso, a agitação, a labilidade afetiva, a distração e a impulsividade são sintomas pertinentes simultaneamente ao TDAH e ao THB. Todavia, o humor elevado, a grandiosidade, o pensamento acelerado, a diminuição da necessidade de sono e o comportamento hipersexualizado são sintomas específicos de estados de mania ou hipomania, disposições comuns do THB.<sup>17</sup> Ainda, a irritabilidade é uma característica da depressão bipolar.<sup>17</sup> Os sintomas do TDAH mostram maior continuidade, enquanto os do THB despontam durante o curso fásico e com episódios que podem englobar aspectos psicóticos. Assim, mudanças dramáticas do humor são mais manifestas no para THB, enquanto lampejos de alteração do humor podem ser vistas no TDAH.<sup>16</sup>

## **TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E TDAH**

O TDM compartilha sintomas em seus critérios diagnósticos com o TDAH, tais como: diminuição do interesse ou prazer; restrição do apetite; fadiga; insônia; agitação ou diminuição da velocidade psicomotora; sensação de inutilidade; e dificuldade em concentrar-se ou indecisão. No TDM, estes e outros sintomas, como humor deprimido, estão presentes na maioria dos dias, durante a maior parte do dia, e no mínimo por duas semanas. Embora estes sintomas apresentem diferentes formas, início da apresentação e duração em cada um dos transtornos, identificá-los é um desafio não apenas para a precisão diagnóstica, mas conseqüentemente para a abordagem terapêutica.<sup>13</sup>

O TDAH e o TDM compartilham os sintomas de decréscimo da atenção, da memória e da concentração. No entanto, o TDM é caracterizado pela baixa de humor e sintomas neurovegetativos, tais como a anedonia e distúrbios do apetite.<sup>18</sup>

Importante, também, se faz diferenciar o TDM e a depressão proveniente do THB, principalmente no que se diz respeito à população pediátrica. Observa-se que a irritabilidade é uma característica mais proeminente de crianças com depressão proveniente do THB do que com TDM.<sup>17</sup> Do mesmo modo, é imprescindível fazer a distinção entre TDM e desmoralização. Sendo esse último um resultado de experiências negativas decorrentes do desapontamento frente ao próprio desempenho que comumente é sentido por sujeitos com TDAH.<sup>13</sup>

## **TRANSTORNO DISTÍMICO E TDAH**

O transtorno distímico, assim como os demais TH, apresenta sintomas em comum com o TDAH, como diminuição do apetite, fadiga, insônia, baixa auto-estima, e dificuldade de concentração.<sup>23</sup> Esta é uma condição na qual os sintomas devem estar presentes por pelo menos dois anos, quase diariamente e durante a maior parte do dia, o que o configura como uma depressão subliminar de longa data e de natureza flutuante ou persistente.<sup>13, 23</sup> Ainda, são características dos transtorno distímico, uma disposição melancólica e triste; pensamentos sobre o passado e propensão a culpa; letargia e baixa iniciativa; preocupação com o fracasso; e identificação do sofrimento como parte habitual da personalidade.<sup>23</sup>

Da mesma forma que os demais TH, a diferenciação diagnóstica entre transtorno distímico e o TDAH é difícil, e o uso de instrumentos validados e escalas de avaliação são fundamentais para uma maior precisão, assim como uma investigação mais ampla, não restrita aos sintomas presentes no momento da avaliação.<sup>13</sup>

Em geral, o transtorno distímico é considerado como uma depressão crônica que, comumente, apresenta uma intensidade mais leve que o TDM. No transtorno distímico, diferente do TDM, perturbações marcantes no apetite e na libido são pouco características, como também, não são observados os sintomas de agitação ou diminuição da velocidade psicomotora.<sup>23</sup>

## **TRANSTORNO CICLOTÍMICO E TDAH**

O transtorno ciclotímico, assim como o transtorno distímico, é uma forma de temperamento clinicamente relevante que se mostra como precursora de episódio afetivos maiores.<sup>23</sup> Muitos sujeitos com TDAH apresentam sintomas afetivos que remetem a traços do temperamento ciclotímico.<sup>5</sup> Tais sintomas podem durar por horas ou poucos dias, resultando em curtos ciclos de depressões subsindrômicas ou hipomanias, que falham em encontrar critério sustentável de duração para configurar síndromes afetivas maiores.<sup>5, 23</sup>

Por vezes, indivíduos com ciclotimia podem procurar auxílio por expressar sintomas de impulsividade, agitação e agressão. Tais sintomas se sobrepõem aqueles apresentados por sujeitos com TDAH, mas, no transtorno ciclotímico, eles são de caráter episódico.<sup>24</sup> Ainda, o estado de mau-humor, que pode estar presente no TDAH, se mostra como sendo, principalmente, de natureza depressiva. Por outro lado, a exaltação e insuflada autoconfiança, que ocorrem periodicamente na ciclotimia, são características pouco comuns no TDAH.<sup>23</sup>

Os ciclos do transtorno ciclotímico seguem uns aos outros de maneira irregular, muitas vezes com mudanças abruptas de um estado de humor para o outro, mas com raras interposições de períodos iguais, sendo a imprevisibilidade da virada de humor a maior fonte de sofrimentos dos indivíduos ciclotímicos. Observa-se, no entanto, que as mudanças de humor de indivíduos que apresentam ciclotimia parecem apresentar um componente circadiano. Não obstante, o uso de psicoestimulantes e antidepressivos, comumente, pioram os temperamentos na ciclotimia.<sup>23, 24</sup>



## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO TDAH AOS TRANSTORNOS DE HUMOR**

A capacidade atencional e o controle motor se mostram como variáveis dimensionais na população, sendo importante considerar, no diagnóstico diferencial do TDAH, aspectos como frequência, duração, persistência, constância e número de sintomas.<sup>2, 13</sup> Ainda, os TH tem sido observados como parte de um contínuo de temperamentos afetivos, nos quais os temperamentos são considerados manifestações subsindrômicas dos transtornos. Assim, o termo espectro bipolar parece englobar o THB tipo 1, THB tipo 2, além da ciclotimia, a distímia e as ditas “personalidades afetivas”.<sup>5</sup>

Falhas na detecção de possíveis comorbidades do TDAH podem afetar os meios, a persistência e as respostas de tratamento, assim como, a percepção, a auto-regulação e o modo de atendimento.<sup>18</sup> Nisso, é importante compreender a complexa relação entre as condições de comorbidade do TDAH, observando, principalmente, as sobreposições sintomáticas e a delimitação de suas diversas vias causais.<sup>18</sup> Não obstante, situações de imprecisão diagnóstica podem ser explicadas não apenas pela sobreposição de alguns sintomas entre as condições do TDAH e dos TH, mas principalmente pela falta de padronização na investigação diagnóstica.<sup>11, 23</sup>

Dois métodos são, geralmente, empregados para a condução do diagnóstico diferencial entre o TDAH e os TH: o método de subtração simples e o método proporcional. No método de subtração simples os sintomas sobrepostos apenas não são levados em consideração, enquanto no método proporcional os sintomas sobrepostos são deixados de lado, mas são contabilizados para ajudar

a compor uma correção proporcional do número de critérios necessários para a realização do diagnóstico.<sup>17</sup>

Em geral, flutuações de sintomatologia com períodos assintomáticos não são características de TDAH, mas podem sugerir a ocorrência de TH.<sup>20</sup> Do mesmo modo, a depressão de início súbito, com características psicóticas; o retardo psicomotor; a história de TH na família; e a história de mania após o uso de medicação antidepressiva são aspectos que apontam também para a suspeita diagnóstica de TH.<sup>17</sup>

Vale salientar que a presença de determinados sintomas sem prejuízo funcional pode caracterizar mais estilos pessoais do que um transtorno psiquiátrico específico.<sup>20</sup> Isso, porque considerações sobre o espectro bipolar podem ser mais referentes a traços genéticos quantitativos que apresentam uma conexão com a variação normal da personalidade.<sup>5</sup> Ainda, a avaliação diagnóstica de TDAH em indivíduos com TH deve ser feita enquanto os pacientes estão eutímicos.<sup>12</sup>

A observação de prejuízos funcionais deve considerar as potencialidades do indivíduo, verificando possíveis compensações dentro do perfil cognitivo global.<sup>20</sup> Neste ínterim, a avaliação neuropsicológica com instrumentos padronizados e validados se mostra essencial, pois fornece aspectos importantes do funcionamento cognitivo do indivíduo mediante dados normativos e comparações do indivíduo com ele mesmo e com a população de mesma faixa etária, nível educacional etc.<sup>25</sup>

## **ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO TDAH COM TRANSTORNOS DE HUMOR**

Embora a presença de comorbidades seja um desafio na definição diagnóstica e conduta terapêutica, em alguns casos a presença do TH pode ser o primeiro alerta para uma avaliação que resultará no reconhecimento do TDAH como comorbidade, principalmente na população adulta, onde o subdiagnóstico é uma realidade.<sup>13, 26</sup> Consequente, o diagnóstico diferencial, apesar de um tanto difícil, se mostra imprescindível, pois medicamentos utilizados para o tratamento do TDAH podem agravar sintomas, por exemplo, de alguns TH. Nestes casos, os psicoestimulantes não são recomendados até que o humor do indivíduo seja estabilizado.<sup>17</sup>

A conduta terapêutica é outro desafio na abordagem do paciente que apresenta TDAH e TH. Entretanto, alguns estudos sugerem que, após a definição diagnóstica, seja avaliada a gravidade dos sintomas para definição da prioridade do tratamento farmacológico, se esta for similar em ambos os transtornos, deve-se priorizar a terapêutica do TH, e posteriormente tratar o TDAH.<sup>13, 26</sup>

A terapia multimodal, com psicoeducação orientada para aspectos essenciais tanto do TDAH, quanto do TH em comorbidade, também se mostra essencial para o tratamento. Isso, porque indivíduos com ambos os transtornos podem ter problemas relacionados à auto-estima. O efetivo tratamento de adultos, então, deve agregar educação e farmacoterapia. Ainda, a psicoterapia pode ser efetiva para trabalhar padrões associados de disfunções cognitivas e psicossociais.<sup>27</sup>

A abordagem terapêutica do TDAH difere sobremaneira se levarmos em conta se a intervenção envolve crianças, adolescentes ou adultos. Mais complicado

ainda é particularizar o tratamento desses mesmos indivíduos de diferentes idades e que apresentem TH comórbidos. No adulto, se por vezes o diagnóstico do TDAH se faz difícil, maior dificuldade pode surgir para tratamento dessa condição quando um diagnóstico adicional se apresenta. O planejamento do tratamento deve ser discutido com o paciente e seus familiares. Estratégias não farmacológicas bem como a indicação de medicamentos devem ser objeto de cuidadoso esclarecimento.<sup>28</sup>

O tratamento farmacológico do TDAH em indivíduos com co-morbidades psiquiátricas representa um desafio para o clínico. Um exemplo é o do manejo terapêutico do TDAH em indivíduos com uso de substâncias psicoativas (tema abordado em outro capítulo deste livro). Uma revisão da literatura que englobou 19 estudos abertos e grandes ensaios clínicos controlados concluiu que o uso de atomoxetina ou formulações de metilfenidato de liberação prolongada, juntamente com a terapia psicológica, apontou para resultados promissores, embora inconclusivos, sobre a eficácia em curto prazo desses medicamentos no tratamento do TDAH em adultos com uso de substâncias psicoativas e sem outros transtornos mentais graves. Contudo, a eficácia desses medicamentos no tratamento do transtorno por uso de substância psicoativa comórbido não foi comprovada. Não parece haver efeitos adversos graves, nem problemas de abuso ou de interações farmacológicas neste grupo de indivíduos. A decisão de tratar adultos com TDAH e abuso de substância psicoativa deve ser individualizada e baseada em uma análise cuidadosa das vantagens e desvantagens do tratamento farmacológico.<sup>29</sup>

Com relação aos adultos com TDAH e depressão, resultados positivos foram relatados em pacientes que não respondiam à monoterapia com estimulante quando um fármaco era adicionado para o tratamento da depressão.<sup>27</sup> Em geral, recomenda-se o tratamento de comorbidades, tais como depressão e ansiedade em primeiro lugar, e depois reavaliar o grau de incapacidades causadas pelo TDAH para criar um plano de tratamento eficaz.<sup>18</sup>

## REFERÊNCIAS

1. APA. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5*. 5ª ed.: Artmed, 2014.
2. Levy F. Child and adolescent changes to DSM-5. *Asian Journal of Psychiatry*. 2014.
3. Harris JC. New classification for neurodevelopmental disorders in DSM-5. *Current opinion in psychiatry*. 2014; 27: 95-7.
4. Tannock R. Commentary: Are ADHD symptoms habit-like? - a commentary on Goodman et al (2014). *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2014; 55: 611-4.
5. Landaas ET, Halmoy A, Oedegaard KJ, Fasmer OB and Haavik J. The impact of cyclothymic temperament in adult ADHD. *Journal of affective disorders*. 2012; 142: 241-7.
6. Klassen LJ, Katzman MA and Chokka P. Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2010; 124: 1-8.
7. Erskine HE, Ferrari AJ, Nelson P, et al. Epidemiological modelling of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder for the Global Burden of Disease Study 2010. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2013; 54: 1263-74.

8. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014; 53: 34-46 e2.
9. Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American journal of psychiatry*. 2006; 163: 716-23.
10. Goodman R, Neves dos Santos D, Robatto Nunes AP, Pereira de Miranda D, Fleitlich-Bilyk B and Almeida Filho N. The Ilha de Mare study: a survey of child mental health problems in a predominantly African-Brazilian rural community. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2005; 40: 11-7.
11. Vasconcelos MM, Werner J, Jr., Malheiros AF, Lima DF, Santos IS and Barbosa JB. [Attention deficit/hyperactivity disorder prevalence in an inner city elementary school]. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2003; 61: 67-73.
12. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biological psychiatry*. 2005; 57: 1467-73.
13. Goodman DW and Thase ME. Recognizing ADHD in adults with comorbid mood disorders: implications for identification and management. *Postgraduate medicine*. 2009; 121: 20-30.
14. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2007; 190: 402-9.
15. Marks DJ, Newcorn JH and Halperin JM. Comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001; 931: 216-38.
16. Levent N, Tumkaya S, Atesci F, Tuysuzoglu H, Varma G and Oguzhanoglu N. [A neuropsychological comparison of bipolar disorder and adult attention deficit hyperactivity disorder]. *Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*. 2014; 25: 1-8.

17. Moraes Cd, Silva FMBN and Andrade ÊRd. Diagnóstico e tratamento de transtorno bipolar e TDAH na infância: desafios na prática clínica. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2007; 56: 19-24.
18. Kooij JJ, Huss M, Asherson P, et al. Distinguishing comorbidity and successful management of adult ADHD. *Journal of attention disorders*. 2012; 16: 3S-19S.
19. Ghaemi SN. Bipolar Spectrum: A Review of the Concept and a Vision for the Future. *Psychiatry investigation*. 2013; 10: 218-24.
20. Rohde LA, Miguel Filho EC, Benetti L, Gallois C and Kieling C. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância e na adolescência: considerações clínicas e terapêuticas. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2004; 31: 124-31.
21. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK and Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *The American journal of psychiatry*. 2003; 160: 430-7.
22. Tramontina S, Schmitz M, Polanczyk G and Rohde LA. Juvenile bipolar disorder in Brazil: clinical and treatment findings. *Biological psychiatry*. 2003; 53: 1043-9.
23. Akiskal H. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *Journal of affective disorders*. 2001; 62: 17-31.
24. Van Meter AR, Youngstrom EA and Findling RL. Cyclothymic disorder: a critical review. *Clinical psychology review*. 2012; 32: 229-43.
25. Ardila A and Ostrosky F. Guía para el diagnóstico neuropsicológico. *México DF: Universidad Nacional Autónoma de México*. 2012.
26. Montano B. Diagnosis and treatment of ADHD in adults in primary care. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004; 65 Suppl 3: 18-21.
27. Krause J, Krause KH, Dresel SH, la Fougere C and Ackenheil M. ADHD in adolescence and adulthood, with a special focus on the dopamine transporter and nicotine. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2006; 8: 29-36.



28. Mattos P and Casella EB. Tratamento farmacológico do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade. *Irismar: psicofarmacologia clínica*. 3<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2011, p. 596-606.
29. Perez de los Cobos J, Sinol N, Perez V and Trujols J. Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *British journal of clinical pharmacology*. 2014; 77: 337-56.

**ANEXOS**

**ANEXOS****ANEXO A- MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)****MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL**  
(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)**Paciente:** \_\_\_\_\_**Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Investigador:** \_\_\_\_\_**Orientação** (Cada item: 1 ponto)

- |  |     |
|--|-----|
| 1) Dia da Semana                               | ( ) |
| 2) Dia do Mês                                  | ( ) |
| 3) Mês   | ( ) |
| 4) Ano   | ( ) |
| 5) Hora aproximada                             | ( ) |
| 6) Local específico (andar ou setor)           | ( ) |
| 7) Instituição (residência, hospital, clínica) | ( ) |
| 8) Bairro ou rua próxima                       | ( ) |
| 9) Cidade                                      | ( ) |
| 10) Estado                                     | ( ) |

**Memória Imediata** (1 ponto para cada resposta correta)

Fale três palavras não relacionadas.  
Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. ( )

**Atenção e Cálculo** (1 ponto para cada cálculo correto)

(100-7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (93,86,79,72,65) ( )

**Evocação** (1 ponto por palavra)

Pergunte pelas três palavras ditas anteriormente ( )

**Linguagem**

- |  |     |
|--|-----|
| 1) Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)   | ( ) |
| 2) Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)   | ( ) |
| 3) Comando: "pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão" (3 pontos) | ( ) |

- |   |     |
|---|-----|
| 4) Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto) | ( ) |
| 5) Escrever uma frase (1 ponto)               | ( ) |
| 6) Copiar um desenho (1 ponto)                | ( ) |

**Escore:** ( \_\_\_ / 30)

## ANEXO B- ADULT SELF-REPORT SCALE (ASRS)

**ADULT SELF-REPORT SCALE (ASRS)**

(Kessler e col, 2005; Adaptada para o português por Mattos e col, 2006)

Paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Investigador: \_\_\_\_\_



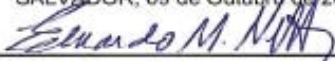
Por favor, responda as perguntas abaixo se avaliando de acordo com os critérios do lado direito da página. Após responder cada uma das perguntas, circule o número que corresponde a como você se sentiu e se comportou nos últimos seis meses. Por favor, dê este questionário completo ao profissional de saúde para que vocês possam discutir na consulta de hoje.	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Freqüentemente	Muito freqüentemente
1. Com que freqüência você comete erros por falta de atenção quando tem de trabalhar num projeto chato ou difícil?	0	1	2	3	4
2. Com que freqüência você tem dificuldade para manter a atenção quando está fazendo um trabalho chato ou repetitivo?	0	1	2	3	4
3. Com que freqüência você tem dificuldade para se concentrar no que as pessoas dizem, mesmo quando elas estão falando diretamente com você?	0	1	2	3	4
4. Com que freqüência você deixa um projeto pela metade depois de já ter feito as partes mais difíceis?	0	1	2	3	4
5. Com que freqüência você tem dificuldade para fazer um trabalho que exige organização?	0	1	2	3	4
6. Quando você precisa fazer algo que exige muita concentração, com que freqüência você evita ou adia o início?	0	1	2	3	4
7. Com que freqüência você coloca as coisas fora do lugar ou tem de dificuldade de encontrar as coisas em casa ou no trabalho?	0	1	2	3	4
8. Com que freqüência você se distrai com atividades ou barulho a sua volta?	0	1	2	3	4
9. Com que freqüência você tem dificuldade para lembrar de compromissos ou obrigações?	0	1	2	3	4

**PARTE A – TOTAL**

1. Com que freqüência você fica se mexendo na cadeira ou balançando as mãos ou os pés quando precisa ficar sentado (a) por muito tempo?	0	1	2	3	4
2. Com que freqüência você se levanta da cadeira em reuniões ou em outras situações onde deveria ficar sentado (a)?	0	1	2	3	4
3. Com que freqüência você se sente inquieto (a) ou agitado (a)?	0	1	2	3	4
4. Com que freqüência você tem dificuldade para sossegar e relaxar quando tem tempo livre para você?	0	1	2	3	4
5. Com que freqüência você se sente ativo (a) demais e necessitando fazer coisas, como se estivesse “com um motor ligado”?	0	1	2	3	4
6. Com que freqüência você se pega falando demais em situações sociais?	0	1	2	3	4
7. Quando você está conversando, com que freqüência você se pega terminando as frases das pessoas antes delas?	0	1	2	3	4
8. Com que freqüência você tem dificuldade para esperar nas situações onde cada um tem a sua vez?	0	1	2	3	4
9. Com que freqüência você interrompe os outros quando eles estão ocupados?	0	1	2	3	4

**PARTE B – TOTAL**

## ANEXO C- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

	<b>MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA ((MCO/UFBA))</b>									
<p><b>Benefícios:</b> Contribui cientificamente no desenvolvimento de métodos de observação clínica para o estudo do Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, além de avaliar a aplicação de uma técnica de baixo custo, não-invasiva e segura para adequação do controle inibitório, com provável melhoria da qualidade de vida dos portadores deste transtorno.</p>										
<p><b>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:</b> Trata-se de um ensaio clínico randomizado simples cego para testar a eficiência do ETCC no controle do transtorno déficit de atenção e hiperatividade.</p>										
<p><b>Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:</b> Contêm os elementos de proteção ao sujeito de pesquisa.</p>										
<p><b>Recomendações:</b> Não há.</p>										
<p><b>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</b> Não há.</p>										
<p><b>Situação do Parecer:</b> Aprovado</p>										
<p><b>Necessita Apreciação da CONEP:</b> Sim</p>										
<p><b>Considerações Finais a critério do CEP:</b> O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.</p>										
SALVADOR, 09 de Outubro de 2012		<p><i>Devolvido pela CONEP a 8/11/2012 por licença do prof CONEP: "Propto devolvido ao CEP por ser encaminhado à CONEP por erro de sistema". Eduardo Netto 26/2/13</i></p>								
 <hr/> <b>Assinador por:</b> <b>Eduardo Martins Netto</b> (Coordenador)										
<p><i>Protocolo Aprovado em 9/10/2012. 26/2/2013 Eduardo M. Netto</i></p>										
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>Endereço: Rua do Limoeiro, 137</td> <td>CEP: 40.005-150</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Nazaré</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: BA      Município: SALVADOR</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (71)3283-9210</td> <td>E-mail: cepmco@ufba.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua do Limoeiro, 137	CEP: 40.005-150	Bairro: Nazaré		UF: BA      Município: SALVADOR		Telefone: (71)3283-9210	E-mail: cepmco@ufba.br
Endereço: Rua do Limoeiro, 137	CEP: 40.005-150									
Bairro: Nazaré										
UF: BA      Município: SALVADOR										
Telefone: (71)3283-9210	E-mail: cepmco@ufba.br									







Instituto de Ciências da Saúde  
Programa de Pós Graduação  
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas  
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100  
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>