

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

MORGANA CROCE DA SILVA

**Efeitos da Modulação do Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
induzida pela Estimulação Transcraniana por Corrente
Contínua (ETCC) na Dependência do Álcool**

VITÓRIA
2013

MORGANA CROCE DA SILVA

**Efeitos da Modulação do Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
induzida pela Estimulação Transcraniana por Corrente
Contínua (ETCC) na Dependência do Álcool**

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ester Miyuki Nakamura Palácios

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

**VITÓRIA
2013**

Silva, Morgana Croce

Efeitos da Modulação do Córtex Pré-Frontal Dorsolateral induzida pela Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) na Dependência do Álcool

Morgana Croce da Silva – Vitória, 2013. 102 p.

Dissertação, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ester Miyuki Nakamura Palacios.

1. ETCC Anódica; 2. Alcoolismo; 3. Tipologia de Lesch; 4. PREs.

Efeitos da Modulação do Córtex Pré-Frontal Dorsolateral induzida pela Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) na Dependência do Álcool

MORGANA CROCE DA SILVA

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Profa. Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios – Orientadora, UFES

Prof^a. Dr^a. Maria da Penha Zago Gomes – UFES

Dr. Ricardo de Mello

Prof. Dra. Livia Carla de Melo Rodrigues – UFES

**VITÓRIA
2013**

Agradecimentos:

Primeiramente agradeço a Deus e Nossa Senhora, por tudo de bom que acontece em minha vida.

Aos meus pais e minha irmã pelo amor, carinho, apoio, paciência e que sempre lutaram comigo para conseguir alcançar meus objetivos e meus sonhos.

A minha orientadora Prof^a. Ester por sua dedicação, ensinamentos e pelas palavras.

Ao meu namorado, Caio, que fez o mestrado junto comigo, desde o começo, quando estava me preparando para fazer a prova do mestrado e até nos dias atuais, pelo incentivo, paciência, compreensão e confiança.

Aos amigos que já tinha e ao que fiz durante esses anos de mestrados, que serão levados comigo.

Aos professores, pelos ensinamentos.

E a todos que de alguma forma colaboraram com minha formação.

“A educação, se bem
compreendida é a chave do
progresso moral”.

Allan Kardec

Lista de Abreviaturas

ACh – Acetilcolina

ATV – Área Tegumentar Ventral

AUQ – Questionário de Urgência ao uso de Álcool

CAPESab – Centro de Atenção Psicossocial de Álcool e outras Drogas

CCS – Centro de Ciências da Saúde

CPF – Córtex Pré-Frontal

CPFDL – Córtex Pré-Frontal Dorso Lateral

DA – Dopamina

DSM IV – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

FAB - Avaliação da Função Frontal

GABA – Ácido Gama-aminobutírico

GLU – Glutamato

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

MEEM – Mini-Exame do Estado Mental

NAc – Núcleo Acumbens

NMDA – Ácido N-metil-D-aspartico

OCDS – Escala de Beber Obsessivo e Compulsivo

PAA – Programa de Atendimento ao Alcoolista

PRE – Potencial Relacionado a Evento

SDA – Síndrome de Dependência do Álcool

SNC – Sistema Nervoso Central

UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

Resumo

A neuromodulação por estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem sido utilizada para reduzir a procura de substância química e melhorar a cognição de pacientes com doenças neuropsiquiátricas, através de seus efeitos modulatórios sobre a atividade e excitabilidade cortical. Neste estudo investigamos se a ETCC é adequada para reduzir a procura pela droga por um tempo prolongado e melhorar os processos cognitivos em alcoolistas, que muitas vezes é acompanhada por disfunções executivas. Foram examinados os efeitos da ETCC anódica repetida (2 mA, 35 cm², 20 minutos) sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDL), através das recaídas dos indivíduos dependentes de álcool de serviços ambulatoriais, que receberam tratamento clínico de rotina habitual. Foram analisados os Potenciais Relacionados a Eventos (PREs), processos executivos e cognitivos, fissura e sintomas de depressão e ansiedade antes e após o tratamento. De 13 pacientes alcoolistas, através de um processo de randomização, sete foram alocados para o grupo sham-ETCC e seis para o tratamento ETCC ativo (uma vez por semana, durante cinco semanas consecutivas). Quatro indivíduos alcoolistas do grupo ETCC e um do grupo sham-ETCC tiveram recaídas. Alterações na densidade da corrente e nos PRE no córtex pré-frontal (CPF) foram maiores no grupo sham-ETCC (a maioria dos alcoolistas mantiveram-se abstinentes) e no Grupo ETCC estas alterações foram menores (a maioria dos alcoolistas tiveram recaídas), mas houve uma tendência a melhora nas funções executivas e uma redução significativa da fissura e dos sintomas depressivos no grupo ETCC comparado ao grupo sham-ETCC. Conclui-se que ETCC anódica repetidas sobre o CPFDL esquerdo, pode melhorar as funções cognitivas e reduzir a fissura e os sintomas depressivos em alcoolistas, porém neste grupo houve um número maior de recaídas. Uma montagem diferente dos eletrodos precisa ser investigada para uma melhor evolução clínica e cognitiva no tratamento do alcoolismo.

Abstract

Neuromodulation by transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) has been shown to reduce acute substance craving in drug addicts, and improve cognition in patients suffering from neuropsychiatric diseases via its modulating effects on cortical excitability, and activity. Here we aimed to explore if tDCS is suited to reduce relapse probability over a prolonged time course, and improve cognitive processes in alcoholism, which is often accompanied by frontal executive dysfunctions. We examined the effects of repeated anodal tDCS (2 mA, 35 cm², 20 minutes) over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) on relapse to the use of alcohol in addicted subjects from outpatient services, who received additional routine clinical treatment. Furthermore, event related potentials (ERPs), cognitive and frontal executive processes, depressive and anxiety symptoms were obtained before and after treatment. From thirteen alcoholic subjects, seven were randomized to sham-tDCS and six to real tDCS treatment (once a week for five consecutive weeks). Four alcoholic subjects from the tDCS group and one in the sham-tDCS group relapsed. Changes of ERP-evoked current densities in the prefrontal cortex (PFC) were large in the sham-tDCS group (most of the patients kept abstinent) and were much smaller in tDCS group (most of the patients relapsed), but improvement of executive functions tended to be larger and reduction of craving and depressive symptoms were significantly larger in the tDCS group compared to the sham-tDCS group. We conclude that repeated anodal tDCS over the left DLPFC may improve executive functions and reduce craving and depressive symptoms in alcoholics, but at the expense of a larger proportion of relapses. A different montage of tDCS electrodes need to be investigated for more favorable clinical and cognitive outcomes in the treatment of alcoholism.

Sumário

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 O Córtex Pré-frontal	13
1.2 Sistema de Recompensa Cerebral	14
1.3 Disfunções Frontais no Alcoolismo.....	16
1.4 Tipos de Alcoolismo.....	17
1.5 Alterações Cognitivas no Alcoolismo.....	18
1.6 Potenciais Relacionados a Eventos: Avaliação Eletrofisiológica	20
1.7 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de baixa intensidade	22
2 OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo Geral	25
2.2 Objetivos Específicos	25
3 MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1 Sujeitos Experimentais.....	27
3.1.1 Dados Sócio-demográficos e do Comportamento do Uso do Alcool.....	29
3.1.2 Classificação do Alcoolismo de acordo com a Tipologia de Lesch.....	29
3.2 Procedimentos.....	30
3.2.1 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).....	32
3.2.2 Avaliação da Função Frontal.....	32
3.2.3 Avaliação dos Padrões Compulsivos de uso do Alcool.....	34
3.2.4 Registro Eletrofisiológico do Potencial Cognitivo Auditivo (P300).....	35
3.2.4.1 Equipamentos e Condições do Registro Eletrofisiológico.....	35
3.2.4.2 Paradigma Utilizado.....	37

3.2.5 Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua de Baixa Intensidade.....	38
3.3 Análise dos Resultados.....	39
4 RESULTADOS.....	42
4.1 Resultados Gerais.....	42
4.1.1 PRE.....	46
5 DISCUSSÃO	53
6 CONCLUSÃO	59
7 REFERÊNCIAS	61
8 ANEXOS.....	73

1. INTRODUÇÃO

1.1 Córtex Pré-Frontal

O Córtex Pré-Frontal (CPF) é uma área cerebral considerado um correlatos neural das informações abstratas. Ele ocupa uma proporção muito grande do córtex cerebral humano em relação ao restante dos animais, o que sugere que poderia contribuir de forma mais significativa para as capacidades cognitivas dos seres humanos.

Pessoas com danos no CPF, inicialmente, não apresentam alterações evidentes, seu comportamento pode parecer normal em uma situação simples e casual. Entretanto, os prejuízos ficam aparentes frente a situações mais complexas ou quando as lesões são extensas. Assim, as pessoas podem apresentar desorganização dos processos cognitivos, ter dificuldades de sustentar a atenção e agir por impulsos, sem considerar as consequências (Miller et al. 2002). Segundo Machado (2006), a lesão do CPF, que ficou conhecida mundialmente, foi a de P.T. Gage, em 1868. Gage era funcionário de uma ferrovia americana e teve seu córtex pré-frontal destruído por uma barra de ferro, durante uma explosão. Ele conseguiu sobreviver ao acidente, mas sua personalidade, antes caracterizada pela responsabilidade e seriedade, mudou drasticamente. Embora com suas funções cognitivas basicamente normais, ele perdeu totalmente o senso de suas responsabilidades sociais e passou a vagar de um emprego para outro, dizendo grosserias e exibindo a barra de ferro que o vitimara.

Planejamento confiável, julgamento, tomada de decisão, antecipação de raciocínio são processos essenciais no nosso dia a dia, já que muitas vezes enfrentamos problemas que precisam ser resolvidos imediatamente ou tomar decisões rapidamente e de forma adequada. Para realizar esses processos de forma eficiente e com sucesso, precisamos monitorar continuamente o mundo externo. As informações recebidas, manipuladas, interligadas e recuperadas, irão para diferentes áreas cerebrais. Precisamos também suprimir a ativação de áreas dos cérebros inadequadas e desnecessárias para realizar ações coordenadas e sequenciais em um determinado tempo. As funções produzidas por estes processos

têm sido chamados de funções cognitivas superiores, ou mais especificamente "funções executivas". Funções executivas constituem um conjunto de operações coordenadas de vários processos para alcançar um objetivo particular, de uma maneira flexível (Funahashi, 2001). No homem, algumas outras funções se relacionam intimamente ou são incluídas nas funções executivas, por exemplo, o pensamento, o raciocínio, o uso de habilidades verbais no discurso e antecipação de consequências (Fuster, 2000). O mecanismo ou sistema responsável pela operação coordenada de vários processos é chamado de "controle executivo".

1.2 Sistema de Recompensa Cerebral

Considerando-se o ciclo de dependência a uma determinada droga de abuso, os efeitos recompensadores no cérebro após o seu uso, reforçam a procura para o uso adicional da mesma (Fig. 1) (ver Nakamura-Palacios et al. 2012). Este efeito recompensador, e o subsequente comportamento de busca, é provavelmente mediado pelo sistema mesocorticolímbico dopaminérgico e suas projeções a partir da área tegmentar ventral (ATV) para o núcleo acumbens (NAc) e principalmente para o córtex pré-frontal (CPF), constituindo um circuito de gratificação cerebral (Fig. 1), tendo a dopamina (DA) como o neurotransmissor que provavelmente mantém os efeitos centrais imediatos da droga. Neste circuito, outros neurotransmissores estão também envolvidos, principalmente o aminoácido excitatório glutamato (GLU) em suas projeções corticais e subcorticais, o aminoácido inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), a acetilcolina (ACh), os opióides e outros (Fig. 1).

Processos neuroadaptativos ocorrem em função da presença repetida da droga no organismo com o subsequente desenvolvimento de tolerância e dependência fisiológica. Uma vez que estas mudanças tenham ocorrido, a busca da droga torna-se mais direcionada à supressão dos sintomas indesejáveis da ausência da droga (abstinência) que emergem após a interrupção do seu uso. Evidências experimentais e clínicas sustentam a hipótese de que os efeitos centrais de diferentes drogas de abuso são mediados pelo circuito de recompensa (ou gratificação) central (Nakamura-Palacios et al. 2012).

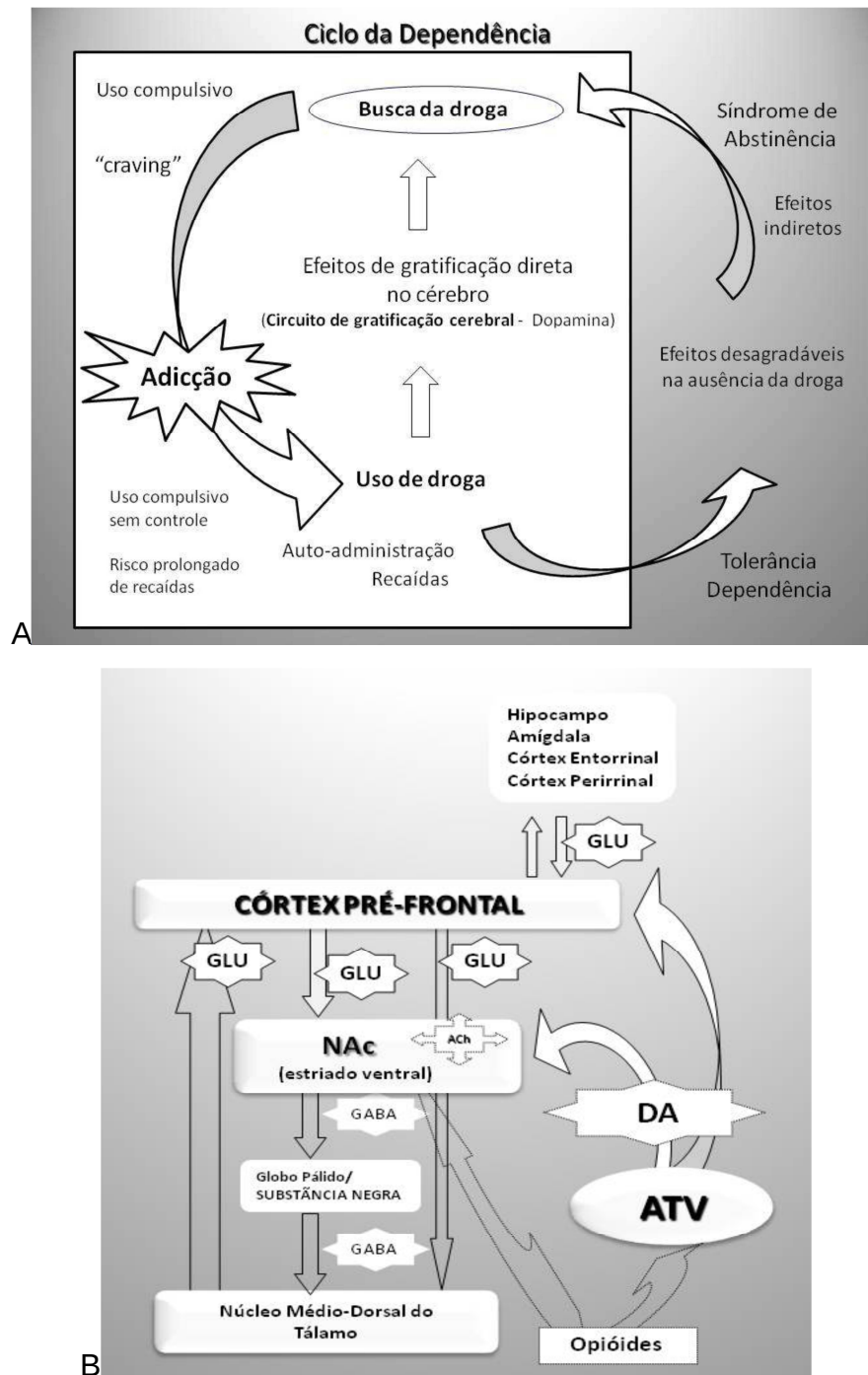


Figura 1. Ciclo da dependência destacando o desenvolvimento da adicção (A) e o envolvimento do circuito de gratificação cerebral (B): ATV = área tegmentar ventral; NAc = núcleo acumbens; GLU = glutamato; GABA = ácido gama-aminobutírico; ACh = acetilcolina. O córtex pré-frontal recebe e envia projeções glutamatérgicas ao núcleo médio-dorsal do tálamo, ao NAc, e a outras estruturas corticais como o hipocampo, amígdala, córtex entorrinal, córtex perirrinal (Nakamura-Palacios et al. 2012).

1.3 Disfunções Frontais no Alcoolismo

As disfunções frontais são consistentemente descritas em alcoolistas (Ihara et al 2000, Munro et al 2000), sendo que a literatura atual enfatiza à hipótese do dano frontal primário no alcoolismo (Moselhy et al 2001). Tais alterações incluem déficits da memória operacional, memória de curto-prazo, sustentação da atenção, deficiências na resolução de problemas e tomadas de decisão, dificuldades no planejamento de ações futuras, impulsividade ou dificuldades em inibir comportamentos ou de manter um controle sobre o comportamento e uma tendência a engajar-se em comportamentos repetitivos ou perseverantes provavelmente decorrentes de uma dificuldade em modificar o padrão de resposta (Moselhy et al 2001).

Estas disfunções cognitivas são particularmente prejudiciais para as habilidades cognitivas de elevada complexidade que permitem a uma pessoa realizar respostas comportamentais dirigidas a metas, acionadas em situações não rotineiras tais como situações novas, ou frente a tarefas conflitantes ou complexas, ou seja, as funções executivas (Godefroy, 2003).

Estas deficiências frontais têm sido descritas em pacientes dependentes de álcool, relacionadas a uma incapacidade em se absterem do álcool, estando, desta forma, diretamente implicados no tratamento da dependência ao álcool (Goldestein and Volkow, 2002), havendo, inclusive, evidências de que os déficits cognitivos frontais em alcoolistas seriam importantes indicadores do sucesso terapêutico (Moselhy et al 2001).

Moselhy et al (2001) ressalta que na prática clínica diária, os testes para investigar danos frontais em alcoolistas são raramente usados e as lesões desta área podem estar sendo facilmente subestimadas. Os sintomas comportamentais das disfunções frontais podem ser simplesmente interpretados como sendo parte do padrão comportamental do alcoolismo (Moselhy et al 2001).

1.4 Tipos de Alcoolismo

De muito se tem observado que há diferenças clínicas entre alcoolistas sugerindo a existência de diferentes tipos. Várias classificações tem sido propostas, dentre elas a mais extensa e completa foi a tipologia desenvolvida por Lesch et al. (1988), fundamentada em um estudo prospectivo onde foram avaliados 444 pacientes por um período médio de 5,33 anos cada paciente. Segundo Lesch et al. (1990), essa classificação tipológica permite diferenciar qualitativamente os subgrupos de pacientes alcoolistas crônicos com base em evidências clínicas, comportamentais e neurofisiológicas. Através desse estudo os autores perceberam diferenças marcantes entre os indivíduos que preenchiam os critérios para o diagnóstico da Síndrome de Dependência ao Alcool, propondo uma nova classificação composta por quatro tipos de alcoolistas, assim denominados, Lesch Tipos I, II, III e IV.

Com histórico familiar positivo para alcoolismo, indivíduos Lesch Tipo I apresentam comprometimento somático importante durante a Síndrome da Abstinência Alcoólica, muitas vezes seguidas por crises convulsivas. Possuem uma boa adaptação social, têm uma boa relação com os familiares, não apresentam distúrbios na infância e não se envolvem em crimes. Iniciam o uso do álcool de forma social e posteriormente desenvolvem seu uso compulsivo, inclusive para aliviar os sintomas de abstinência. Podem ser classificados como “modelo de alergia”.

Considerado um “bebedor controlado”, indivíduos Lesch Tipo II apresentam padrões controlados de consumo, tem boa atividade social, boa parceria com os pais, porém sofrem com o domínio materno. Quando alcoolizados mudam seu comportamento passivo, o álcool seria usado como “auto tratamento” para as dificuldades enfrentadas no seu desenvolvimento psíquico, usado como sedativo para ansiedade e muitas vezes consumido em conjunto com drogas sedativas. Podem apresentar moderado grau de dependência e poucas complicações clínicas. São classificados como “modelo de ansiedade”.

Apresentando comprometimento psiquiátrico, indivíduos Lesch Tipo III, se caracterizam por beberem sozinhos, apresentarem problemas sociais com o uso do álcool (agressões em família, crimes, etc.) e estarem frequentemente desempregados. O álcool é consumido como automedicação para as desordens

psiquiátricas, apresentam tendências suicidas e passam por alguns períodos sem o uso do álcool, e tendem a beber mais quando a doença psiquiátrica se encontra em atividade. Frequentemente apresentam agressividade quando intoxicados ou mesmo sóbrios. São classificados como “modelo de depressão”.

Alcoolistas Lesch Tipo IV apresentam danos cerebrais no período neonatal ou até a idade de 14 anos, sendo constantes as complicações somáticas como epilepsia, polineuropatias, etc. Na história pregressa da infância apresentam distúrbios do comportamento (enurese noturna, gagueira, etc.) e dificuldade social (dificuldade escolar). Não conseguem fazer o uso apropriado do álcool, tendo grandes dificuldades em interrompê-lo. Apresentam graves sinais de intoxicação alcoólica, crises convulsivas são relatadas fora do período de abstinência, estão geralmente desempregados e envolvem-se com crimes. Na relação familiar a figura da mãe é dominante e o relacionamento paterno é difícil. Com uma expectativa de vida curta esses indivíduos são classificados como “modelo de adaptação”.

1.5 Alterações Cognitivas no Alcoolismo

Em estudo realizado em nosso laboratório, foi verificado que as alterações das funções executivas frontais dependem do tipo de alcoolismo (Zago-Gomes e Nakamura-Palacios, 2009). Empregando a Tipologia de Lesch (Lesch et al., 1988, 1990) para classificar os alcoolistas, foi realizada a avaliação frontal breve, mediante a aplicação da FAB (*“Frontal Assessment Battery”*) (Dubois et al, 2000), e a avaliação do estado mental, pela aplicação do MEEM (Mini-Exame do Estado Mental) (Folstein et al, 1975) em 170 alcoolistas. O desempenho dos pacientes alcoolistas foi comparados ao de 40 sujeitos controles não alcoolistas com características sócio demográficas semelhantes. De um modo geral, os alcoolistas apresentaram pontuações totais da FAB e do MEEM significativamente menores comparados aos sujeitos controles não alcoolistas.

Os alcoolistas do Tipo IV, além de mostrarem-se bastante comprometidos comparados aos sujeitos controles, apresentaram pontuações menores nestas avaliações também quando comparados aos outros tipos de alcoolistas. Entretanto,

foi observado que, os alcoolistas dos Tipos II e III também apresentaram pontuações da FAB significativamente menores comparados aos controles, ainda que as pontuações do MEEM não tenham sido substancialmente comprometidas. Apenas os alcoolistas do Tipo I não se apresentaram comprometidos quanto as suas funções cognitivas.

As funções executivas envolvendo programação motora, vulnerabilidade a estímulos distratores e controle inibitório foram os itens da FAB mais comprometidos nos alcoolistas, sendo que os alcoolistas do Tipo IV também se apresentaram comprometidos quanto às funções de abstração e flexibilidade mental.

Em análises complementares, considerando pontos de corte para o desempenho do MEEM de acordo com a idade e a escolaridade (Crum et al, 1993), pode-se observar que, ao se excluir todos os sujeitos com pontuações abaixo dos observados pela normatização de Crum et al. (1993) em todos os grupos analisados, os alcoolistas do Tipo IV ainda apresentaram funções frontais comprometidas comparadas ao controle e aos outros tipos de alcoolismo.

Enfim, dos diferentes tipos de alcoolismo, de acordo com a classificação de Lesch, os alcoolistas dos Tipos II, III e IV apresentaram comprometimentos significativos das funções frontais. O Tipo IV é o que se apresentou mais comprometido quanto as suas funções frontais, sendo que estas disfunções frontais se apresentaram mesmo naqueles indivíduos que não se mostraram comprometidos em seu estado mental pela análise do MEEM. Esses resultados sugerem que a caracterização do tipo de alcoolismo, aliada às avaliações cognitivas frontais e mentais, constituem ferramentas clínicas de grande relevância no diagnóstico e determinação de condutas terapêuticas mais apropriadas na abordagem dos diferentes tipos de alcoolistas.

1.6 Potenciais Relacionados a Eventos: Avaliação Eletrofisiológica

Os potenciais relacionados a eventos (PREs) são obtidos por meio de registros e promediações das respostas aos estímulos sensoriais captados na superfície do

crânio (Franco 2001) e registram os processos neurofisiológicos subjacentes, no tempo exato da ocorrência da atividade cognitiva. Desta forma, fornece informações não somente do produto final do processamento, mas, também da sequência, tempo e estágio de processos específicos, além da rede neural envolvida nesses processos (Junqueira et al 2002). Os principais potenciais (ondas) utilizados na pesquisa clínica incluem: N1, P2, N2 e P3. As deflexões “N” convencionalmente referem-se à direção “negativa” dos registros de PREs, enquanto que as de denominação “P”, referem-se as deflexões de direção “positiva” e as numerações indicam a ordem de sua apresentação. Assim, N1 se refere à primeira onda “negativa”, N2 a segunda, P2, a segunda onda de deflexão “positiva”, e P3 a terceira.

A onda P2 surge habitualmente nos sítios anteriores e centrais, sendo o componente maior para estímulos que contenham características de alvo, e esse efeito é potencializado quando os alvos são relativamente infrequentes. A diferença entre as ondas P2 e P3, é que a primeira ocorre se o alvo tiver características muito simples, enquanto a P3 pode ocorrer com características muito complexas. A onda N2 pode ter sua deflexão de maneiras diferentes, de acordo com o estímulo apresentado. Quando um estímulo não alvo é repetido, é denominada de N2a, ou de N2b, quando o estímulo está associado a tarefa que tem que ser exercida (alvo) (Leite et al. 2012).

O P3 ou P300 é uma onda elétrica breve evocada por um estímulo raro (não usual) evidenciada em um registro eletroencefalográfico. Este potencial evocado recebe a denominação de P300 por ocorrer, em sua amplitude máxima, em torno de 300 milissegundos após o início do estímulo. Esta onda elétrica é produzida, por exemplo, quando se está ouvindo o som de chuva e se ouve subitamente um trovão. Constituiu-se assim em uma mensuração da forma como o cérebro ativa a atenção e discrimina entre estímulos potencialmente importantes ou não. Assim, é possível mensurá-lo pela apresentação de diferentes estímulos, sendo a forma mais usualmente empregada a discriminação de um estímulo auditivo raro, dentre outro frequente, de mesma modalidade, mas de características físicas diferentes, chamado de paradigma “*odd ball*” (Polish 2004; 2006).

Os geradores cerebrais exatos do P300 são ainda desconhecidos. Entretanto, há evidências de que o P300 seria gerado por uma rede neural complexa que apresenta conexões aferentes e eferentes entre o tálamo e o córtex têmporo-parietal e córtex pré-frontal, e do tálamo para o hipocampo e região límbica. Além das áreas corticais e subcorticais envolvidas na geração do P300, há conexões entre o tronco encefálico e a formação reticular (Polich, 2007; Volpe et al 2007).

Alterações do P300 têm sido observadas em diversas condições clínicas. Em adultos, onde se concentram a maioria dos estudos sobre o tema, o P300 tem sido particularmente promissor na avaliação das demências, na Doença de Parkinson, na Coréia de Huntington e em afecções adquiridas com comprometimento cognitivo.

No alcoolismo, há evidências demonstrando que a amplitude das respostas do P300 em pacientes alcoolistas tende a ser menor que a de sujeitos não-alcoolistas (Enoch et al, 2001). Alcoolistas com intensa história familiar parecem apresentar as menores amplitudes de P300. Inclusive a menor amplitude de P300 é evidenciada em filhos de alcoolistas que ainda não consomem álcool, sugerindo que esta alteração é herdada e não adquirida pelo uso do álcool, e, que um sujeito com baixo P300 poderia ser de risco para desenvolver alcoolismo (Enoch et al, 2001). Segundo Enoch et al (2001) esta alteração parece ser particularmente importante em alcoolistas que apresentam desordens ansiosas.

Desta forma, a caracterização das possíveis alterações dos PREs em diferentes tipos de alcoolismo pode constituir-se em uma ferramenta de extraordinária importância no diagnóstico e determinação de abordagens mais apropriadas na condução de tratamentos individualizados do alcoolismo, sobretudo uma abordagem mais direcionada à compulsão.

1.7 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de baixa intensidade

A Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica não-invasiva, que utiliza uma corrente contínua de baixa amplitude, aplicada através de

eletrodos colocados sobre o couro cabeludo, no intuito de modular a excitabilidade a nível cortical (Wagner et al, 2007).

São utilizados dois eletrodos, ânodo e cátodo, dispostos em diferentes montagens, que criam um fluxo de corrente elétrica contínua de baixa intensidade que atinge uma região específica do córtex cerebral, modulando-o de acordo com a polaridade do eletrodo (Brunoni et al, 2012)(Fig. 2). A corrente elétrica que chega ao córtex, não é a mesma que foi inicialmente aplicada, pois a densidade da corrente varia de acordo com cada tecido (Fig. 3). A distribuição da corrente elétrica que surge durante a estimulação, é fundamental para os efeitos neurais resultantes e para prever o mecanismo de ativação celular, a localização, focalidade profundidade e grau do estímulo (Fig. 4) (Wagner, 2012). As alterações da excitabilidade cortical podem ser provocadas por mudanças de hiperpolarização ou despolarização do potencial de membrana em repouso (Wagner et al, 2007) ou pelo tamanho do eletrodo de estimulação, sendo que a densidade aumenta com a diminuição das dimensões do eletrodo. A estimulação anódica facilita uma despolarização do corpo celular de neurônios e a catódica tem efeito oposto, produzindo uma hiperpolarização (Brunoni et al, 2012). Embora a estimulação por corrente contínua tenha sido usada desde o início da eletrofisiologia moderna, tem havido um aumento no uso da ETCC como uma ferramenta de pesquisa em neurociências e para avaliação e tratamento de várias doenças neurológicas e psiquiátricas (Wagner et al, 2007). Dentre as vantagens do uso da ETCC na prática clínica, destacam-se: baixo custo, poucos efeitos colaterais, alta tolerabilidade e potencial de eficácia em diversa especialidade médicas (Brunoni et al, 2012).

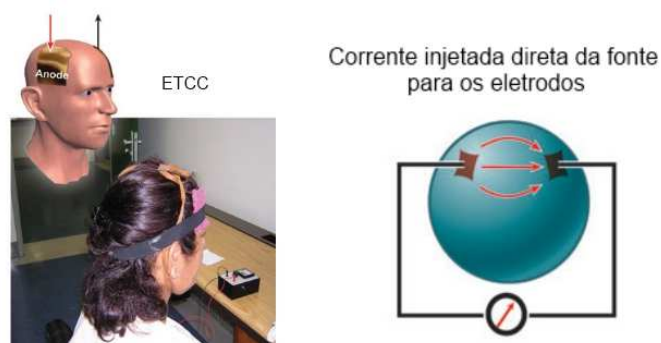


Figura 2 – Injeção de corrente.

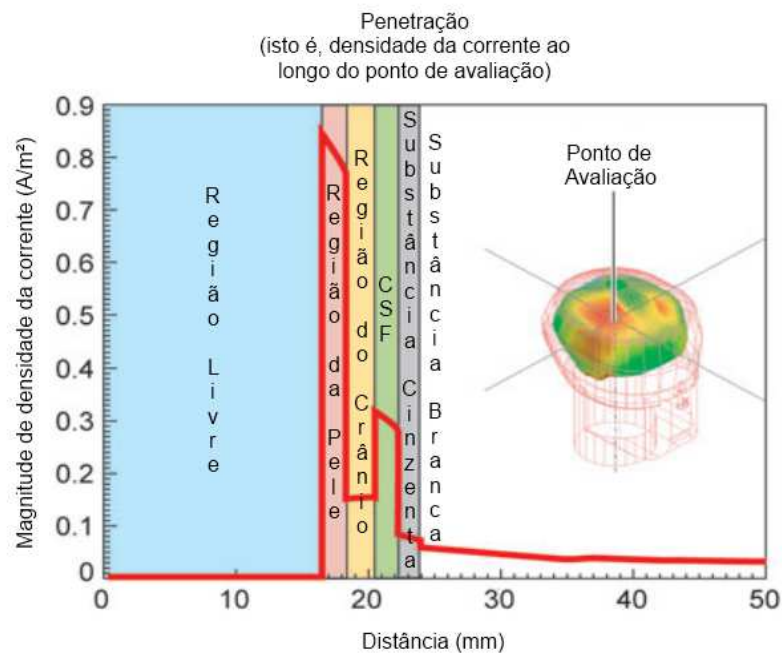


Fig. 3 - Comportamento da densidade de corrente através dos tecidos. A densidade foi observada ao longo de uma linha de avaliação, tendo como modelo a colocação do eletrodo anódico sobre o córtex motor primário e o catódico, na área supra-orbital contralateral. A linha de intersecção representa a densidade da corrente na superfície do córtex e dos tecidos. Note que a densidade da corrente varia em função da condutividade dos tecidos. (Fig. Modificada - Wagner et. al, 2007).

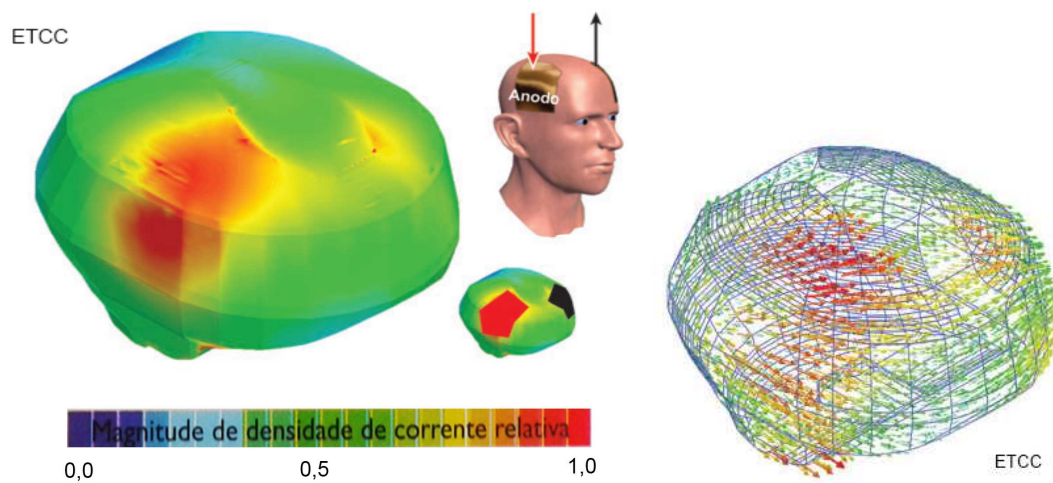


Figura 4 – Localização, focalidade e orientação da corrente.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Examinar os potenciais efeitos benéficos da estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua de baixa intensidade repetida sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo no tratamento do alcoolismo no curso de sua abstinência mais tardia.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar o perfil das respostas eletrofisiológicas, mais precisamente o P300, durante a apresentação de estímulos visuais relacionados ou não ao consumo de bebidas alcoólicas nos alcoolistas.
- Verificar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua de baixa intensidade sobre a função frontal pela aplicação da FAB e Mini Exame Mental nos alcoolistas.
- Verificar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua de baixa intensidade sobre a amplitude e latência do P300 nos alcoolistas.
- Avaliar os padrões compulsivos de uso do álcool frente à apresentação de pistas visuais relacionadas ao álcool antes e após a estimulação transcraniana por corrente contínua de baixa intensidade nos alcoolistas.

3.MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo clínico experimental, exploratório e randomizado, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Desenvolvido pelo Laboratório de Ciências Cognitivas e Neuropsicofarmacologia do Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas CCS/UFES, o referido estudo teve como colaboradores o Departamento de Medicina Interna CCS/UFES, o Laboratório de Neuromodulação do Departamento de Medicina Física e Reabilitação da Universidade de Harvard Medical School (Boston, EUA) e o Laboratório de Neuroplasticidade do Departamento de Fisiologia Médica da Universidade Georg-August (Göttingen, Alemanha).

3.1 Sujeitos Experimentais

A coleta de dados teve início entre junho de 2011 e maio de 2012, neste período foram avaliados 19 indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 75 anos, que se apresentaram voluntariamente para tratamento da Síndrome de Dependência do Álcool (SDA) no Programa de Atendimento ao Alcoolista (PAA) do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Centro de Atenção Psicossocial de Álcool e outras Drogas (CAPESab de Laranjeiras).

Para que fossem incluídos no estudo os pacientes deveriam preencher os critérios de inclusão: (1) pacientes com idade entre 18 e 75 anos, (2) preencher os critérios de dependência de álcool de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV), conforme determinado pela avaliação clínica (3) estar em abstinência em um intervalo de no mínimo de 24 horas e no máximo 90 dias, (4) condições clínicas estáveis, (5) não apresentar sinais de abstinência severa e (6) não apresentar doenças passadas ou atuais que pudessem se agravar durante o estudo.

Foram excluídos do estudo pacientes que: (1) apresentassem diagnóstico de qualquer outra síndrome de dependência que não fosse ao álcool, podendo, no entanto, apresentarem uso de nicotina e/ou cafeína, (2) diagnóstico de outras desordens mentais, (3) histórico de epilepsias; convulsões; *delirium tremens* decorrentes da abstinência (4) hipersensibilidade ou reações adversas ao uso do haloperidol, diazepam ou outros benzodiazepínicos, (5) patologias ou traumas acometendo o sistema nervoso central (SNC) e (6) suspeita de gravidez para os participantes do sexo feminino.

Foi realizada uma triagem com objetivo de quantificar o consumo do álcool através de uma escala quantitativa do uso do álcool (Anexo I), e para que os pacientes fossem incluídos, deveriam apresentar um histórico de consumo significativo de pelo menos 35 doses semanais de bebidas alcoólicas em média no último ano, bem como uma ingestão ativa de pelo menos 35 doses semanais de bebidas alcoólicas nos últimos 90 dias antes de iniciar o estudo, caracterizando, dessa forma, uma amostra de alcoolistas crônicos.

Após a avaliação inicial, os indivíduos devidamente informados e instruídos sobre o protocolo experimental, assinaram voluntariamente um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo II). Foram então aleatoriamente designados para receber estimulação cerebral real (grupo ETCC) ou para receber uma simulação do procedimento (grupo sham-ETCC).

Por fim, os pacientes incluídos foram classificados quanto ao tipo clínico de alcoolismo segundo a Tipologia de Lesch, constituindo um único grupo de alcoolistas: Lesch Tipo IV.

A aprovação ética foi fornecida pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) (registro 017/09), Brasil. Este ensaio clínico foi registrado no Sistema de Registro do *ClinicalTrials.gov* sob identificador de número NCT01330394. O estudo foi realizado em estrita observância da Declaração de Helsinki e está de acordo com os padrões éticos do Comitê de Experimentação

Humana da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil, onde o estudo foi realizado.

3.1.1 Dados Sócio-demográficos e do Comportamento do Uso do Álcool

Uma entrevista estruturada (Anexo III), realizada no Programa de Atendimento ao Alcoolista do HUCAM e da CAPESad de Laranjeiras, foi aplicada em todos os indivíduos que fizeram parte da amostra. Constavam na entrevista: dados sócios demográficos (idade, sexo, cor, estado civil, profissão, escolaridade, situação trabalhista e vínculo social); informações sobre o uso de bebidas alcoólicas (idade do início do uso, quantidade do uso médio por dia em gramas, tipo de bebida mais utilizada e tempo de abstinência); informações sobre o uso de tabaco e drogas ilícitas; e informações sobre outros diagnósticos já estabelecidos. Foi ainda realizado um exame físico global para assegurar a integridade dos sujeitos da amostra.

3.1.2 Classificação do Alcoolismo de acordo com a Tipologia de Lesch

Os alcoolistas foram avaliados e classificados quanto ao tipo de alcoolismo por médico especializado que seguiu cuidadosamente a “árvore de decisão” elaborada por Lesch (Lesch et al, 1990)(Anexo IV), este instrumento é utilizado para definir e classificar o alcoolista dentro de uma das quatro Tipologias de Lesch, devendo ser utilizado como um organograma progressivo, baseando-se na anamnese do paciente.

Cada grupo foi caracterizado da seguinte forma:

Lesch Tipo I – Apresentam tolerância e sintomas severos durante a abstinência. Estes pacientes desenvolvem uma psicose meta-alcoólica tipo *delirium tremens* e/ou convulsões durante a abstinência. Socialmente não aparentam problemas de alcoolismo e não apresentam traços de personalidade distintos.

Lesch Tipo II – Sinais pré-alcoólicos distintos são notados, especialmente a relação dos pacientes com os pais na infância, distribuição de papéis e o desenvolvimento problemático do próprio paciente constituem as principais razões para o alcoolismo crônico. O álcool é “auto-medicado” para tratar o medo e a insegurança em arcar com responsabilidades. O uso “terapêutico” regular acaba resultando no estabelecimento do alcoolismo crônico. O alcoolismo destes pacientes é socialmente e somaticamente imperceptível.

Lesch Tipo III – Sinais perceptíveis socialmente e uma atitude permissiva na família podem ser encontradas neste grupo. O consumo de álcool parece ser uma tentativa do próprio paciente em tratar sua doença psiquiátrica, muito embora frequentemente os sintomas psicopatológicos originais sejam agravados.

Lesch Tipo IV – Este grupo compreende pessoas com sinais pré-alcoólicos típicos; o contato afetivo na infância é especialmente perturbado e adicionalmente há danos cerebrais perinatais que frequentemente levam à sinais depressivos ou a perceptíveis alterações comportamentais (por exemplo, a enurese noturna). O grau de severidade da deterioração cerebral e as convulsões correlacionam-se significativamente com a severidade do dano cerebral prévio, mas não se correlacionam com o comportamento de beber. O álcool também é utilizado como medicamento neste grupo.

No presente estudo somente os alcoolistas do tipo *Lesch IV* foram incluídos.

3.2 Procedimentos

Todos os procedimentos realizados estão expostos na figura 5 e mais adiante descritos conforme as técnicas utilizadas e formas de execução.

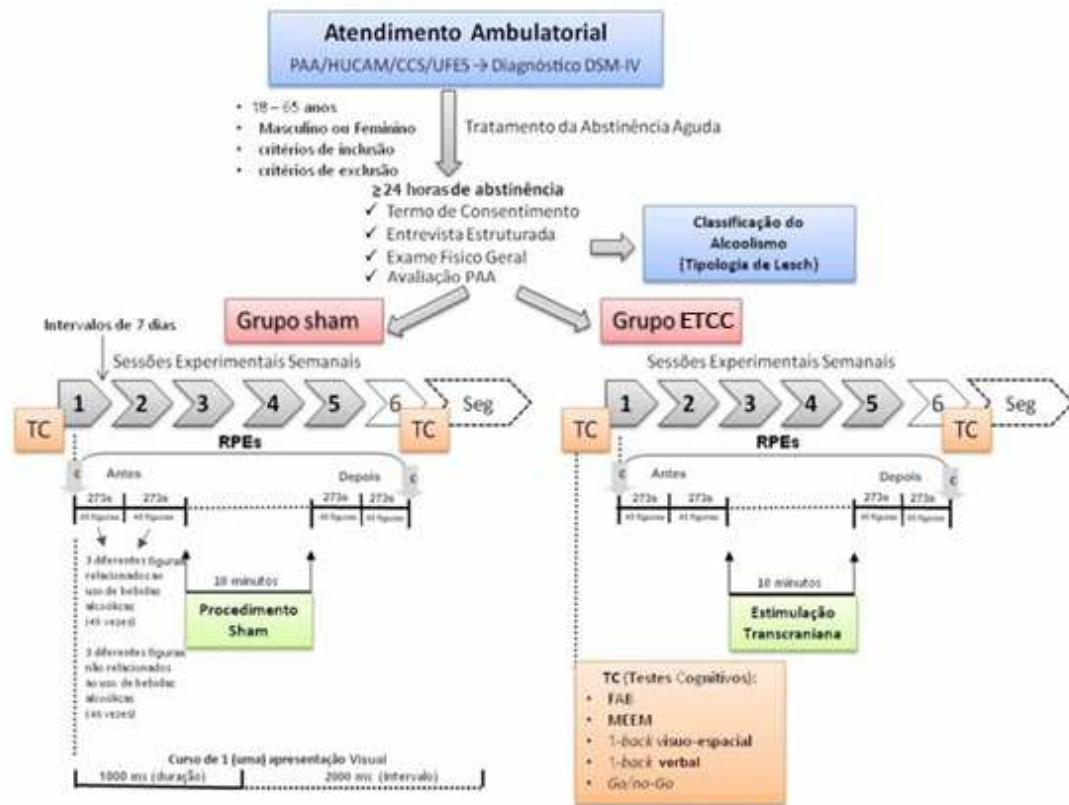


Figura 5 - Desenho experimental e procedimentos gerais. PAA/HUCAM/CCS/UFES = Programa de Atendimento ao Alcoolista do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo; DSM-IV = Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - Quarta Edição; Tratamento da abstinência aguda = diazepam, vitaminas e suporte geral; Sessões Experimentais = a sessão zero (0) determinou o início do protocolo experimental, após no mínimo 24 horas de intervalo foi realizada a sessão 1, e após intervalos de uma semana entre as sessões, foram realizadas as sessões 3, 4, 5 e 6, que foram determinadas para cada sujeito de forma randomizada, para a estimulação transcraniana por corrente contínua de baixa intensidade (ETCC) ou estimulação simulada (sham-ETCC); MEEM = Mini-Exame do Estado Mental; OCDS = derivação de 5 itens da escala de beber obsessivo e compulsivo; FAB = avaliação da função frontal. O detalhamento do Registro de Potencial Relacionado a Eventos (PREs) apresentado representa o protocolo previsto para uma única sessão e o destaque para o curso de uma apresentação visual representa um único episódio de apresentação visual de 1000 ms e um intervalo de 2000 ms entre as imagens. Foram apresentados 90 episódios visuais (45 das 3 imagens relacionadas ao uso de bebidas alcoólicas e 45 das 3 imagens não relacionadas ao uso de bebidas alcoólicas – imagens neutras) totalizando um período de 270 segundos (antes e após 20 minutos de estimulação transcraniana ou estimulação simulada - sham).

3.2.1 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

O Miniexame do Estado Mental (Mini-Mental) (Anexo V), desenvolvido por Folstein et al. (1975) e adaptado para a língua portuguesa (Bertolucci et al, 1994; Almeida, 1988), foi aplicado em todos os 19 pacientes alcoolistas no início e no final do protocolo experimental. Trata-se de uma escala cognitiva desenvolvida para adultos. É usada como teste de rastreio para quantificar o estado mental de uma pessoa e avalia pelo menos cinco funções cognitivas: orientação, registro, atenção e cálculo, recordação, e linguagem. Sua aplicação é feita em aproximadamente 10 minutos, sendo ideal na prática clínica diária.

De acordo com Crum et al. (1993), existe uma relação inversa entre os escores alcançados no MMSE e a idade, variando de uma mediana de 29 pontos para indivíduos entre 18 e 24 anos, e 25 pontos para indivíduos com 80 anos ou mais. Quanto ao nível educacional os escores aumentam de forma proporcional, onde a mediana para indivíduos que possuem de 0 a 4 anos de escolaridade é de 22 pontos, indivíduos de 5 a 8 anos de escolaridade 26 pontos e para indivíduos com pelo menos 9 anos de escolaridade uma mediana de 29 pontos.

3.2.2 Avaliação da Função Frontal

Para avaliação das funções frontais foi aplicada a Bateria de Avaliação Frontal (*The Frontal Assessment Battery - FAB*), elaborado por Dubois et al. (2000), versão em português (Cunha e Novaes 2004) (Anexo VI), por um único avaliador “cego” em todos os 19 indivíduos antes e após cada sessão experimental. É considerado um teste de rastreio rápido, sendo aplicado em um máximo de 10 minutos. O FAB explora seis diferentes domínios das funções executivas (Lipton et al, 2005; Appolonio et al. 2005; Cunha e Novaes 2004; Dubois 2000):

Conceitualização: avaliação da abstração, sujeitos devem conceituar a relação entre dois objetos de uma mesma categoria, por exemplo, laranja e banana. Indivíduos com disfunção frontal apresentam dificuldade em estabelecer a relação abstrata de que esses dois objetos são frutas, procurando uma relação concreta ou similar entre eles (exemplo: são amarelos, um é redondo).

Flexibilidade mental: sujeitos com alterações frontais apresentam dificuldades em situações que fogem de sua rotina, principalmente quando são necessárias estratégias cognitivas para se organizar uma resposta. Neste teste, os indivíduos devem evocar o máximo de palavras que puderem iniciadas com a letra “s” em um minuto, nomes próprios não são aceitos. Acometimentos frontais resultam em decréscimo na fluência verbal e dessa forma um menor número de palavras é observado.

Programação motora: indivíduos com disfunção frontal apresentam dificuldades na organização temporal do comportamento para execução de respostas motoras sucessivas. Neste teste o avaliador solicita que o avaliado repita por seis vezes a sequência motora “punho-palma-lado”. Pacientes com lesões frontais não conseguem executar a série em ordem correta, simplificando a resposta, usando apenas dois movimentos ou perseverando em uma repetição inapropriada.

Sensibilidade à interferência: testes em que o comando verbal conflita com informações sensoriais, evidenciam o déficit no comportamento de auto-regulação apresentado por indivíduos com lesão frontal. Nesta etapa pede-se para que indivíduo bata palma uma vez quando o avaliador bater duas vezes, e que bata duas vezes quando o examinador bater uma vez. O sujeito deve então obedecer ao comando verbal, e inibir a informação sensorial, o que pode estar comprometido em pacientes com lesões frontais, quando estes tendem a imitar o examinador.

Controle inibitório: nesta parte do teste os indivíduos com lesão frontal demonstram sua incapacidade de inibir uma resposta previamente condicionada a um estímulo (impulsividade). O avaliador solicita que o indivíduo bata uma palma quando o examinador bater uma e que não bata palma quando o examinador bater palmas duas vezes.

Autonomia: Dependentes de comportamentos aprendidos, pacientes com lesão frontal apresentam dificuldades em inibir a ativação de padrões comportamentais deflagrados pela estimulação sensorial. Neste momento o avaliador estende sua mão em direção às mãos do indivíduo que previamente foi instruído a ficar com as

mãos estendidas e com as palmas voltadas para cima sobre as pernas. O comportamento automático é pegar na mão do avaliador como se fosse cumprimentá-lo, porém indivíduos normais inibem este padrão automático.

Cada um dos itens do FAB é pontuado de 0 (zero) a um máximo de 3 pontos. Desta forma, sua pontuação máxima é de 18 pontos.

3.2.3 Avaliação dos Padrões Compulsivos de uso do Álcool

Para se avaliar os padrões compulsivos de uso do álcool foram utilizados cinco itens da escala de Obsessão e Compulsão por Beber (*Obsessive Compulsive Drink Scale* - OCDS) (Anexo VII). Acredita-se que esses itens avaliem a compulsão sendo suscetível a variações dependendo da situação atual do indivíduo (Furieri e Nakamura-Palacios, 2007). Traduzido e adaptado para o português por Nakamura-Palacios e Oliveira (2002) foram utilizados os itens 1, 2, 4, 5 e 13 extraídos da escala original, e foram aplicados por um único avaliador “cego” no início e ao final de cada sessão experimental.

Para cada pergunta o indivíduo possui cinco alternativas diferentes que variam de 0 a 4, as respostas apresentam padrões de compulsão de intensidade progressiva, sendo 0 para ausência de padrões compulsivos e 4 para padrões compulsivos intensos. Com um total de cinco itens o questionário pode atingir um escore máximo de 20 pontos.

Para avaliar a necessidade de beber após a apresentação das imagens relacionadas ou não ao consumo de álcool foi empregado o Questionário de Urgência ao uso de Álcool (*Alcohol Urge Questionnaire* - AUQ) (Anexo VIII). Este instrumento é composto por oito perguntas, que avalia os sentimentos e pensamentos acerca do consumo do álcool no momento do questionário. O entrevistado é convidado a responder a cada pergunta em uma escala de sete itens variando de "discordo totalmente" a "concordo totalmente". Este questionário foi aplicado antes e depois de cada registro de PREs. A pontuação total foi obtida pela soma dos escores de cada questão. Não houve alterações significativas na

pontuação de desejo de álcool após a exposição a pistas visuais relativas ao uso de álcool (Bohn et al. 1995;. Drummond e Phillips 2002).

3.2.4 Registro Eletrofisiológico do Potencial Cognitivo Visual

Todos os 19 pacientes realizaram uma série de dois registros eletrofisiológicos em cada sessão experimental, sendo um registro inicial que acontecia antes da ETCC ou estimulação sham-ETCC, e um registro final após a ETCC ou estimulação sham-ETCC.

3.2.4.1 Equipamentos e Condições do Registro Eletrofisiológico

A gravação do registro eletrofisiológico foi obtida através de um sistema de 32 canais (QuickAmp40, BrainProducts Ltd, Munique, Alemanha), utilizando eletrodos ativos com um conversor de impedância integrada para circuitos de subtração de ruído (actiCAP BP; BrainProducts Ltd, Munique, Alemanha) colocado no couro cabeludo de acordo com o sistema internacional de eletroencefalografia 10/20. Os dados foram registrados com uma taxa de amostragem de 1000 Hz, e filtrados entre 0,016 e 1,000 Hz.

Com eletrodo de referência sobre FC3, localizado na região fronto-central. Os registros foram gravados pelo BrainVision Recorder (BrainProducts Ltd, Munich, Alemanha).

Para melhorar a captação das ondas cerebrais pelos eletrodos, foi utilizado um gel eletrolítico em toda a superfície do crânio, sendo depois colocada a touca com os 32 eletrodos (Fig. 6). Os estímulos visuais eram apresentados em um monitor de 17 polegadas, posicionado em frente ao paciente.

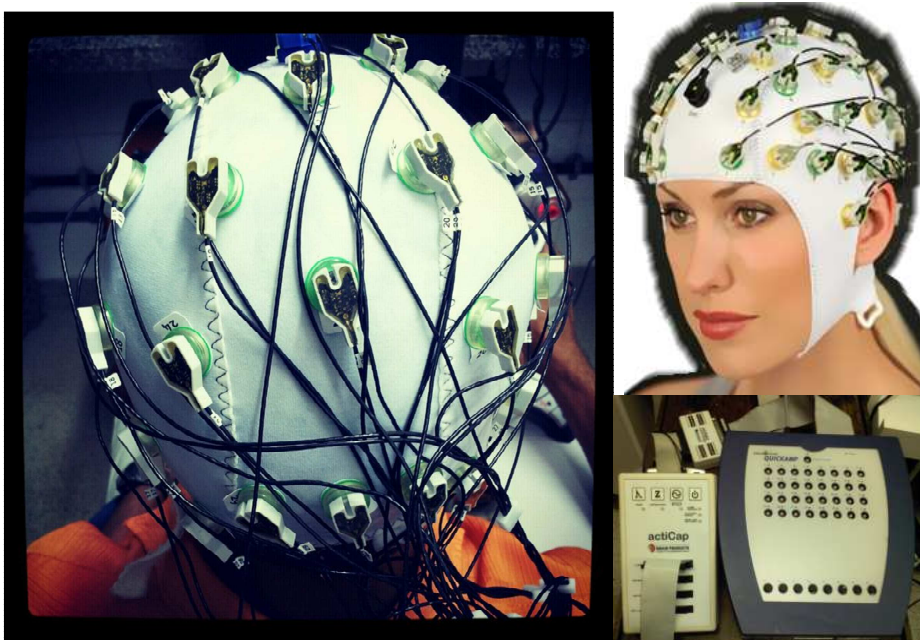


Figura 6 - Posicionamento da touca com 32 eletrodos.

Ao final do exame, os registros eram processados e analisados pelo software BrainVision Analyser 2.0 Professional (BrainProducts Ltd, Munich, Alemanha). Os registros foram filtrados “off-line” entre 1 e 10 Hz, a referência modificada para a média do registros obtidos nos mastóides direito e esquerdo (TP9 e TP10), corrigidos para movimentos oculares e para artefatos (movimentos musculares e outros), segmentados e promediados para imagens neutras e imagens relacionadas ao uso de álcool. Assim, estes registros processados eram visualizados em um monitor, onde foi possível destacar manualmente a provável localização dos principais componentes da onda (particularmente N2, P3 e LN ou negatividade tardia), especialmente em alguns canais padrões de interesse (frontal - Fz, central-Cz e parietal - Pz) para algumas análises específicas.

O registro eletrofisiológico foi realizado em uma sala silenciosa, com tratamento acústico e elétrico, e com a temperatura controlada, onde ficavam presentes durante o exame apenas o examinador, um assistente e o indivíduo a ser examinado. O indivíduo era colocado em uma cadeira de forma inclinada de modo que se sentisse confortável, e orientado a não se movimentar ou sustentar contrações musculares durante o registro (Fig. 7).



Fig. 7 - Posicionamento do monitor e do paciente, para a realização do teste visual e PRes.

3.2.4.2 Paradigma Utilizado

Três fotos relacionadas ao uso de álcool, como alguém bebendo uma cerveja, garrafa da bebida destilada, mais popular do Brasil, cachaça e/ou caipirinhas, e Chopp sendo servido em um copo, constituíram os estímulos visuais alvo. Três imagens neutras, não relacionadas com o consumo de álcool (ou seja, pistas neutras), como uma paisagem com uma pequena estrada, um campo de flores, e uma borboleta constituíram os estímulos visuais não alvo (Fig. 8).



Figura 8 - Imagens utilizadas no paradigma de *Old ball*. Imagens relacionadas ao consumo de álcool (Cerveja, Cachaça e Chopp) e imagens não relacionadas ao consumo de álcool (Borboleta, Árvores e Flores).

3.2.5 Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua Direta de Baixa Intensidade

A ETCC foi aplicada de acordo com uma randomização feita anteriormente, na qual os indivíduos foram ou não estimulados durante as cinco sessões.

Para a estimulação do CPFDL esquerdo, o eletrodo anódico, foi colocado sobre a região F3, enquanto o catódico, sobre o deltoide contralateral (Fig.9), a estimulação deu-se de forma contínua durante 20 minutos com uma intensidade de 2 mA (Nakamura-Palacios et al. 2012).

Essa montagem unipolar permite aumentar a distância entre os eletrodos, para que não haja uma dissipação rápida da corrente, fator que influenciaria no EEG (Pryori et al, 2008). Para os dois grupos, sham-ETCC e ETCC, a montagem utilizada foi à mesma. Sendo que, nos indivíduos que não recebiam a estimulação, o estimulador era desligado após 20 segundos, tempo necessário para começarem a sentir a sensação de formigamento, efeito normal nos primeiros segundos da estimulação. Esse procedimento permitiu manter o estudo cego para as pessoas não estimuladas (Gandiga et al, 2006).

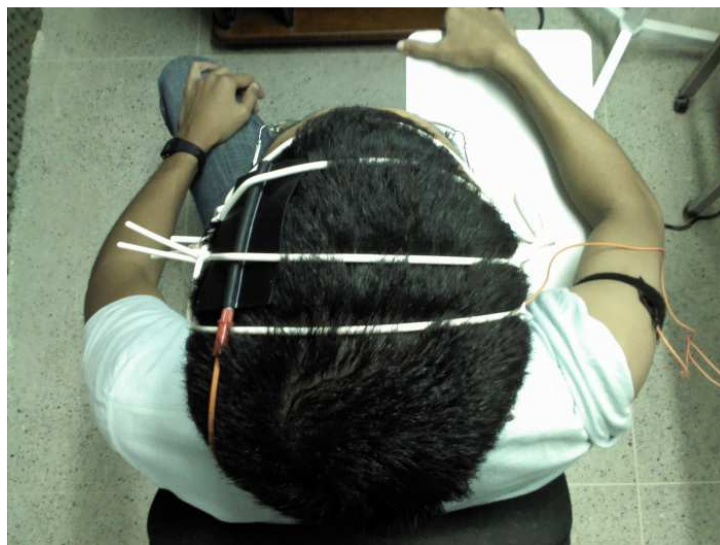


Figura 9 - Posicionamento de ambo os eletrodos. Anodo sobre o CPFDL esquerdo e catodo sobre o deltoide contralateral direito.

Para administração da corrente elétrica foi utilizado um estimulador de corrente contínua (Striat, Ibramed Indústria Brasileira de Equipamentos Médicos Ltd, São Paulo, Brasil) (Fig. 10). Na transmissão da corrente, utilizou um par de eletrodos constituídos de silicone carbonado, medindo 35 cm² (7 x 5 cm) cada um. Em ambos foram colocados um gel condutor, na interface que ficou em contato com o crânio e a pele (Nakamura-Palacios et al. 2012).



Figura 10 - Para administração da corrente foi utilizado o estimulador modelo: Striat, Ibramed Indústria Brasileira de Equipamentos Médicos Ltd, São Paulo, Brasil. Os eletrodos mediam 35 cm² e tinha em sua composição silicone e carbono.

3.3 Análise Estatística

Dados sócios demográficos e clínicos estão apresentados em porcentagem ou mediana e intervalo interquartílico. Dados de PRE são apresentados por média percentual de variação entre PRE gravado antes (basal) e PRE gravado após cinco semanas de tratamento e erro padrão da média (EPM). Como os dados não apresentaram distribuição normal (Shapiro-Wilk de normalidade) e alguns dados são de escalas ordinais usamos testes não paramétricos para análise estatística. Assim, Mann-Whitney para duas amostras independentes e testes de qui-quadrado foi utilizado para comparar os resultados entre os grupos de ETCC, placebo e reais.

Embora as comparações múltiplas fossem feitas para PRE, nenhum ajuste para comparações múltiplas foi considerado por causa do caráter exploratório dessas análises (Bender e Lange, 2001). Um valor de p bicaudal de 0,05 ou menos foi

considerado como indicativo de significância estatística. *SPSS Statistics Base 17,0* (SPSS Inc., EUA) e *GraphPad Prism 5.0* (GraphPad Software Inc, EUA) foram utilizados para análise estatística e as apresentações gráficas.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados Gerais

Dezenove alcoolistas que preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram critérios de exclusão foram encaminhados pelo PAA-CCS-UFES ou pelo CAPS-ad da Laranjeiras (Serra-ES), sendo todos classificados como sendo do tipo IV pela tipologia de Lesch. Seis pacientes destes dezenove abandonaram o estudo logo no início do protocolo antes da randomização. Dos treze que permaneceram, sete foram randomicamente distribuídos para o grupo sham-ETCC e seis para o grupo ETCC, e todos os treze pacientes completaram o protocolo integralmente.

As características sócio-demográficas, o padrão de uso do álcool e os parâmetros clínicos do grupo total de alcoolistas ($n = 13$) e subdivididos em grupos sham-ETCC ($n = 7$) e ETCC ($n = 6$) são apresentados nas tabelas 1, 2 e 3.

A mediana da idade da amostra total dos alcoolistas foi de 49 anos (Tab. 1). A amostra foi, em sua maioria (53,8%), constituída por sujeitos de baixa escolaridade (menos de quatro anos de estudo), sendo que apenas um completou a graduação. Em grande parte desempregados (46,2%) ou trabalhando informalmente (30,8%), porém com estado conjugal estável (61,5%) (Tab. 1).

Começaram a usar bebidas alcoólicas muito cedo, em torno dos 14 anos de idade (Tab. 2), sendo bebedores pesados que consumiam em torno de 200 gramas de etanol por dia, o equivalente a 20 doses de bebidas alcoólicas por dia. A maioria dos alcoolistas (66,7%) estavam procurando tratamento pela primeira vez (Tab. 2). O uso do tabaco foi associado ao uso do álcool em 53,8% da amostra.

Essas são as características típicas dos alcoolistas do tipo Lesh IV em nossa região, e que foram equivalentes entre os grupos sham-ETCC e ETCC (Tabs. 1 e 2), sugerindo que os grupos foram satisfatoriamente pareados pela randomização.

Tabela 1 – Características sócio-demográficas do total dos alcoolistas da amostra e de alcoolistas submetidos à Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) anódica repetidas ou sham-ETCC sobre o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral esquerdo.

		Alcoolistas (n = 13)	Sham- ETCC (n = 7)	ETCC (n = 6)	Valor p	
Variáveis Demográficas						
Idade [mediana (min:max)]		49 (29:59)	49 (29:59)	49 (40:52)	U = 19,5	0,886
Gênero n (%)	Masculino	13 (100%)	7 (100%)	6 (100%)	-	-
	Feminino	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Anos de Educação n (%)	0-4 anos	7 (53,8%)	4 (57,1%)	3 (50%)	X ₂ = 6,1	0,107
	5-8 anos	2 (15,4%)	2 (28,6%)	0 (0%)		
	9-12 anos	3 (23,1%)	0 (0%)	3 (50%)		
	> 13 anos	1 (7,7%)	1 (14,3%)	0 (0%)		
Emprego n (%)	Trabalho formal	1 (7.7%)	1 (14.3%)	0 (0%)	X ₂ = 7,6	0,054
	Aposentado	2 (15.4%)	2 (28.6%)	0 (0%)		
	Trabalho informal	4 (30.8%)	0 (0%)	4 (66.7%)		
	Desempregado	6 (46.2%)	4 (57.1%)	2 (33.3%)		
Estado Civil n (%)	Solteiro	4 (30,8%)	4 (57,1%)	0 (0%)	X ₂ = 5,4	0,065
	Casado	8 (61,5%)	3 (42,9%)	5 (83,3%)		
	Divorciado	1 (7,7%)	0 (0%)	1 (16,7%)		

Tabela 2 – Padrões de consumo de álcool pelo total dos alcoolistas da amostra e por alcoolistas submetidos à Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) anódica repetidas ou sham-ETCC sobre o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral esquerdo.

		Alcoolistas (n = 13)	Sham- ETCC (n = 7)	ETCC (n = 6)	valor p	
Consumo de Álcool						
Idade do início do uso do Álcool						
[mediana (min:max)]		14 (9:20)	16 (10:20)	12 (9:14)	U = 6,0	0,164
Quantidade de álcool consumido (g/dia)						
[mediana (min:max)]		200 (25:370)	148 (25:291)	330.5 (93:370)	U = 7,5	0,063
Dias de abstinência antes do estudo						
[mediana (min:max)]		11 (1:34)	10 (1:34)	6 (1:29)	U = 14,5	0,390
Tratamento anterior	Sim	3 (33,3%)	1 (25%)	2 (40%)	$X_2 = 0,2$	0,590
	Não	6 (66,7%)	3 (75%)	3 (60%)		
Uso de Tabaco	Sim	7 (53,8%)	4 (57,1%)	3 (50%)	$X_2 = 0,07$	0,617
	Não	6 (46,2%)	3 (42,8%)	3 (50%)		
n (%)						

Tabela 3 – Parâmetros clínicos do total dos alcoolistas da amostra e de alcoolistas submetidos à Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) anódica repetidas ou sham-ETCC sobre o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral esquerdo.

			Alcoolistas (n = 13)	Sham- ETCC (n = 7)	ETCC (n = 6)	Valor p	
Medidas Clínicas							
Recaídas ao uso do álcool durante o tratamento de cinco semanas e depois do tratamento	Sim	-	1 (14,3%)	4 (66,7%)	$X_2 = 3,8$	0,053	
	Não	-	6 (85,7%)	2 (33,3%)			
		Escores Iniciais	Totais	Totais de Alterações (final – inicial)			
<i>mediana (min:max)</i>							
OCDS [§]	6 (0:13)			-1.5 (-3:-3)	-9.1 (-13:-2)	U = 4,0	0,015*
FAB Total	9 (0:13)			3 (0:4)	5 (1:9)	U = 8,5	0,082
MEEM	24 (10:28)			1 (-1:5)	0.5 (-1:8)	U = 15,5	0,466
Depressão de Hamilton	6 (1:31)			-1 (-3:14)	-6 (-20: -3)	U = 1,0	0,005**
Ansiedade de Hamilton	4 (1:24)			-2 (-3:14)	-5.5 (-24:2)	U = 11,0	0,169
Qualidade de vida	89,5 (58:98)			3 (-21:23)	7 (0:13)	U = 14,0	0,366

MEEM = Mini-Exame do Estado Mental; OCDS = derivação de 5 itens da escala de beber obsessivo e compulsivo; FAB = avaliação da função frontal. § = imputação de dados por regressão linear.* p < 0,05, ** p < 0,01.

Quanto aos parâmetros clínicos, o total de alcoolistas apresentou algum índice de compulsão ao uso de álcool (mediana de 6) na avaliação inicial (a pontuação máxima é de 20 neste instrumento) (Tab. 3). Apresentaram pontuações no FAB total (mediana de 9) muito abaixo do que seria esperado para a idade e escolaridade da população brasileira (Beato et al, 2012; Rodrigues et al, 2009) (Tab. 3). Os escores do MEEM também foram baixos, mas foram, em geral, adequados para a idade e escolaridade de acordo com Crum et al. (1993). Os scores para depressão (Anexo IX) e ansiedade (Anexo X) foram baixos, não sugestivos de sintomatologia depressiva ou ansiosa clinicamente significativa e a qualidade de vida (Anexo XI), foi relativamente satisfatória.

Na comparação destes parâmetros entre os grupos foi observado que dos seis alcoolistas que receberam as aplicações de estimulação real (grupo ETCC), quatro apresentaram recaídas ao uso de álcool durante o tratamento e no período de quatro semanas de acompanhamento, enquanto que dos sete alcoolistas submetidos à simulação da estimulação (grupo sham-ETCC) apenas um apresentou recaída durante este período. Em contrapartida, dois alcoolistas do grupo ETCC e seis do grupo sham-ETCC mantiveram-se abstinentes durante e após o tratamento (Tab. 3). A comparação entre os dois grupos, ETCC e sham-ETCC, quase atingiu uma significância estatística ($p = 0,053$) (Tab. 3), sugerindo haver uma diferença importante das recaídas entre os grupos, sendo que a ETCC parece ter facilitado a ocorrência das mesmas. Com a suspeita de que os alcoolistas submetidos à ETCC ativa estariam apresentando recaídas mais frequentes o recrutamento dos pacientes foi interrompido para não coloca-los sob o risco de indução de recaídas sob as aplicações da ETCC.

Quanto a função executiva, considerando a diferença de pontuações totais obtidas no início e no final do tratamento, os alcoolistas do grupo ETCC apresentaram um maior aumento da pontuação total quando comparado com o grupo sham-ETCC, porém a comparação não foi estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,082$) (Tab. 3).

Os alcoolistas do grupo ETCC apresentaram uma diminuição significativamente maior dos escores do OCDS ($p = 0,015$) comparados aos alcoolistas do grupo sham-ETCC (Tab. 3). Note-se também que os alcoolistas do grupo ETCC apresentaram uma diminuição significativamente maior ($p = 0,005$) dos escores na Escala de Hamilton para depressão, quando comparados com o grupo sham-ETCC (Tab.3). As mudanças nos escores de ansiedade e qualidade de vida não foram diferentes entre os grupos (Tab.3).

4.1.1 PRE

Na figura 11, é demonstrada a linha de base do PRE evocado por estímulos neutros ou relacionado com o álcool na amostra total dos indivíduos alcoolistas ($n = 13$) antes do tratamento em três sítios clássicos: frontal (Fz), central (Cz) e parietal (Pz).

Na figura 12, estão representados os PREs antes e depois de cinco semanas de tratamento com sham-ETCC ($n = 7$) e ETCC ($n = 6$) também nestes três sítios.

Quando comparados visualmente os padrões iniciais dos componentes dos PREs sob visualização de imagens neutras e os PREs relacionados ao álcool são bastante semelhantes (Fig. 11). Entretanto, há uma ligeira mudança depois do tratamento, especialmente no grupo sham-ETCC (Fig. 12).

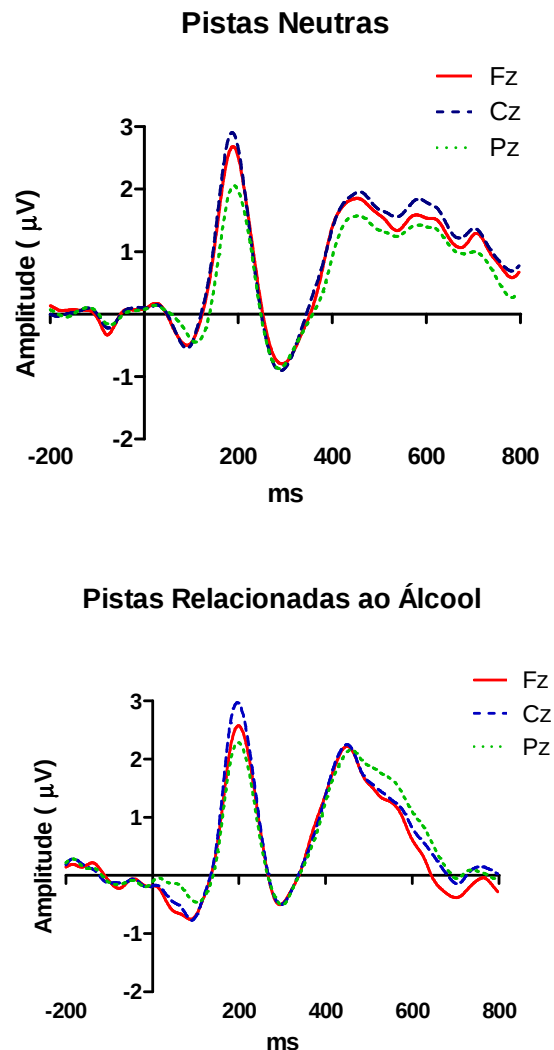


Figura 11 - Comparação do ERP evocados dos estímulos neutros e relacionados ao álcool em alcoolistas antes do tratamento de cinco semanas.

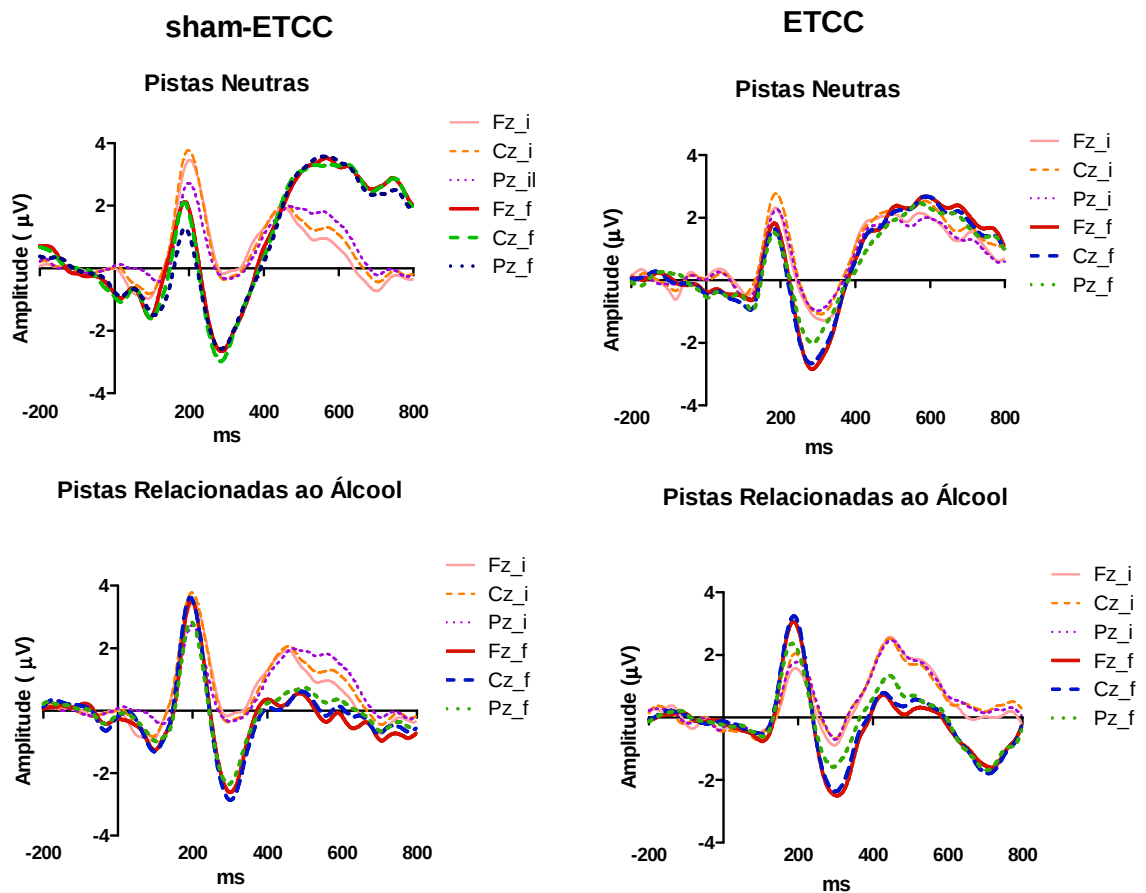


Figura 12 – Potenciais Relacionados a Eventos (PREs) antes e depois do tratamento (uma vez por semana por cinco semanas consecutivas) de alcoolistas submetidos ao tratamento sham-ETCC (simulação da estimulação transcraniana por corrente contínua, $n = 7$) ou ETCC real ($n = 6$), sob a apresentação das pistas neutras (não relacionadas ao consumo de bebidas alcoólicas) e pistas relacionadas ao consumo de álcool. Onde Fz_i, área frontal inicial, Cz_i, área central inicial e Pz_i, área parietal inicial. Os PREs finais foram representados por Fz_f, Cz_f e Pz_f.

Nas análises seguintes, focalizamos na densidade de ativação de áreas cerebrais específicas após a exposição aos estímulos visuais considerando o total do período observado de 800 ms. Essas áreas incluem divisões do CPF, tais como o CPFDL (Córtex Pré-Frontal Dorsolateral), CFP (Córtex Fronto-Polar), COF (Córtex Órbito-Frontal) e CCA (Córtex do Cingulado Anterior), que estão envolvidos em funções executivas geralmente comprometidas em indivíduos dependentes em drogas.

As diferenças na ativação pré-frontal foram visualizadas antes (no início do tratamento de cinco semanas) e após o tratamento (término do tratamento de cinco semanas), tanto sob tratamento sham-ETCC quanto ETCC real. As mudanças de ativações específicas das áreas do CPF foram representadas por alterações (em %) entre os registros das densidades de corrente antes e após as cinco semanas de tratamento. Assim, a % média de mudança representa o padrão observado pelo grupo sham-ETCC ou ETCC.

Assim, a % média de mudança na densidade de corrente em indivíduos alcoolistas do grupo sham-ETCC foram amplas em todas as áreas do CPF (Fig.13). Apresentou-se aumentada no CFP (média de 471%), COF (média de 374%), CCA (média de 224%) e CPFDL (média de 227%) para as pistas neutras (Fig.13). As densidades de corrente observadas sob as pistas relacionadas ao álcool permanecem aumentadas, mas com valores menores do que os anteriores. A % média foi de 202% no CPFDL, 175% no CFP, 121% no COF e 64% no CCA (Fig.13)

Curiosamente, no CPFDL do grupo sham-ETCC, a % média de mudança foi maior no hemisfério esquerdo (média de 238%) do que no hemisfério direito (média de 124%), para pistas neutras (Fig.14), enquanto que a % média de mudança das pistas relacionadas ao álcool foram maiores no CPFDL direito (média de 97%) e menor no hemisfério esquerdo (média de 67%).

As mudanças da ativação na área do CPF foram pequenas em indivíduos alcoolistas do grupo ETCC (Fig.13). Mas, foram ligeiramente aumentadas no CFP (média de 20%), no COF (média de 17%), no CCA (média de 3%), e no CPFDL (média de 1%) para pistas neutras. Sob as pistas relacionadas ao álcool, foram ligeiramente aumentadas no CFP (média de 59%), no COF (média de 62%) e no CPFDL (média de 17%), mas a ativação foi decrescente no CCA (média de -14%) (Fig.13).

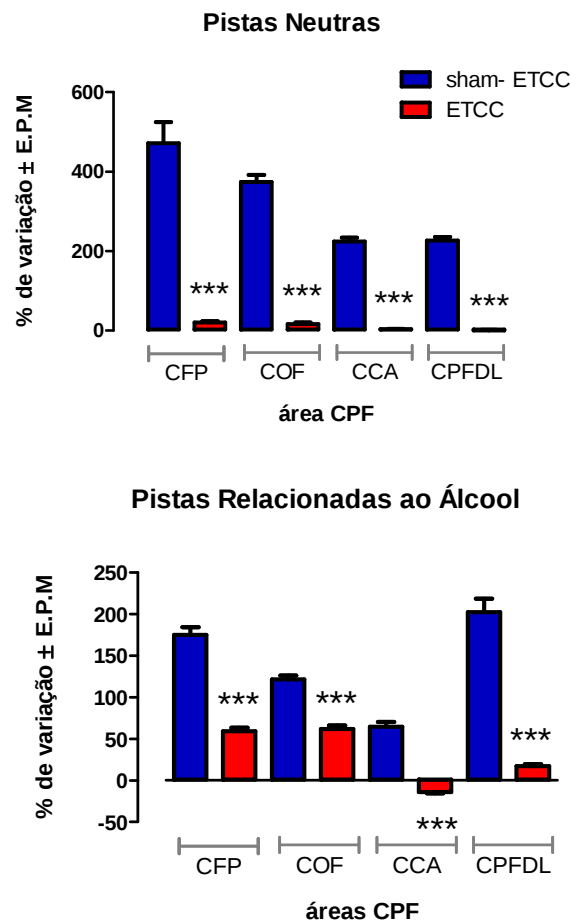


Figura 13 – Porcentagem (%) média de variação da densidade de corrente registrada em diferentes áreas do Córtex Pré-Frontal (CFP = Córtex Fronto-Polar, COF = Córtex Órbito-Frontal, CCA = Córtex do Cingulado Anterior, CPFDL = Córtex Pré-Frontal Dorsolateral) dos grupos de alcoolistas submetidos ao tratamento (uma vez por semana por cinco semanas consecutivas) sham-ETCC (simulação da estimulação transcraniana por corrente contínua, $n = 7$) ou ETCC real ($n = 6$), sob a apresentação de pistas neutras (não relacionadas ao consumo de bebidas alcoólicas) e pistas relacionadas ao uso de álcool. * $p < 0,0001$ comparado ao sham-ETCC (teste de Mann-Whitney).

No CPFDL esquerdo, sobre o qual foi posicionado o eletrodo anódico, a % média de mudança foi ligeiramente aumentada (média de 25%), e foi reduzida no lado direito (média de -13%) para as pistas neutras (Fig.14). Sob as pistas relacionadas ao álcool, foi observado o contrário, uma ligeira redução (ou praticamente nenhuma mudança) no hemisfério esquerdo (média de -1%), e um aumento (média de 19%) no hemisfério direito, no grupo ETCC (Fig.14).

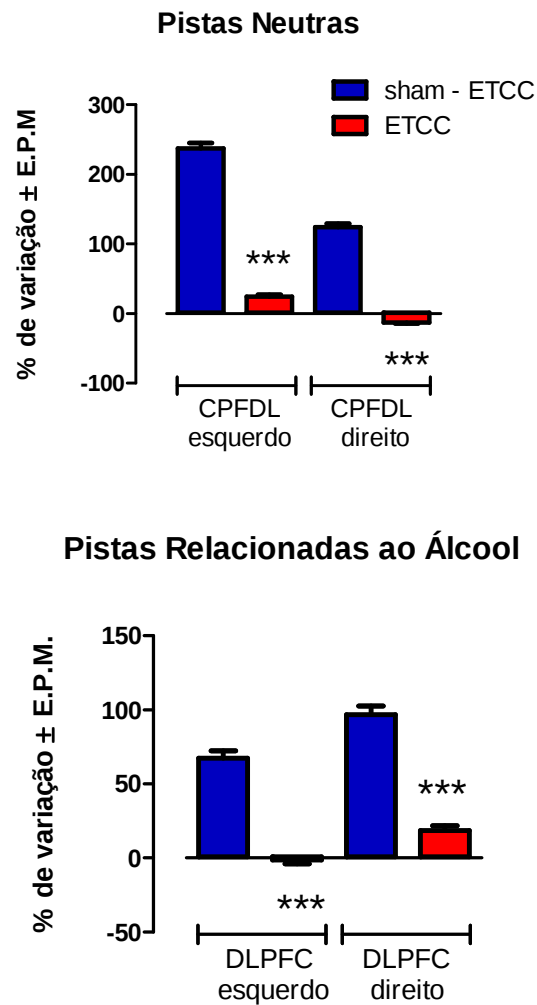


Figura 14 – Porcentagem (%) média de mudança dos grupos de alcoolistas submetidos ao tratamento (uma vez por semana por cinco semanas consecutivas) sham-ETCC (simulação da estimulação transcraniana por corrente contínua, $n = 7$) ou ETCC real ($n = 6$), no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) do hemisfério esquerdo e direito sob a apresentação de pistas neutras (não relacionadas ao consumo de bebidas alcoólicas) e pistas relacionadas ao uso de álcool. * $p < 0,0001$ comparado ao sham-ETCC (teste de Mann-Whitney).

Todas as comparações entre grupos (teste de Mann-Whitney) revelaram que as alterações em todo o CPF no grupo ETCC foram significativamente menores ($p < 0,0001$) quando comparado ao grupo sham-ETCC (Figs. 13 e 14).

5. DISCUSSÃO

No estudo realizado, observou-se que os alcoolistas tipo IV, de acordo com a tipologia de Lesch (Lesch et al, 1988; Lesch et al, 1990), submetidos a tratamento ETCC anódica no CPFDL esquerdo, com uma aplicação semanal durante cinco semanas, aparentemente foram mais propensos a recaídas do uso de álcool.

Entretanto, mesmo apresentando recaídas ao uso do álcool com mais frequência (quatro em seis indivíduos), e que, portanto, estavam, em sua maioria, sob o uso do álcool durante o tratamento, sendo este um fator desfavorável, os alcoolistas do grupo ETCC tenderam a apresentar um ganho maior da função frontal e a uma redução significativamente maior da “fissura” (*craving*) ao uso do álcool e dos sintomas depressivos, após as cinco aplicações de ETCC anódica. No entanto devido ao pequeno tamanho da amostra, não foi possível a realização de análises mais detalhadas considerando subgrupos de indivíduos que recaíram ao uso do álcool e aqueles que se mantiveram abstinentes, em ambas as condições de tratamento, ou seja, ETCC e sham-ETCC.

A magnitude da variação média da densidade de corrente representando a ativação em uma área do cérebro em uma janela de 800 milissegundos, sob estímulos neutros ou relacionados ao álcool, foi menor ou mesmo invertida em algumas áreas do CFP em alcoolistas submetidos à ETCC anódica, lembrando que estes apresentaram uma tendência maior de recaída (quatro em seis recaíram durante o tratamento), quando comparados com alcoolistas do grupo sham-ETCC, que em sua maioria (seis de sete pacientes) mantiveram a abstinência durante o tratamento.

No grupo de alcoolistas submetidos ao procedimento sham-ETCC, as alterações em relação o aumento da ativação das áreas do CFP, podem estar relacionadas com a abstinência do álcool, enquanto as densidades de correntes bastantes semelhantes nos alcoolistas do grupo ETCC antes e após o tratamento podem estar relacionadas ao consumo contínuo do álcool na maioria dos alcoolistas que constituíram este grupo. Contudo, novamente devido ao pequeno tamanho da amostra, não foi possível a realização de uma análise de subgrupo para comparar as densidades de

corrente na área CFP em alcoolistas abstinentes e os que apresentaram recaídas. Investigações futuras serão necessárias para esclarecer este aspecto.

De acordo com o perfil depressivo, os alcoolistas normalmente apresentam uma baixa atividade eletrofisiológica (Fein e Chang, 2006; Pandey et al, 2012), especialmente os alcoolistas classificados como Lesch IV, como já mostrado anteriormente (Nakamura-Palacios et al, 2012). Em um estudo anterior, observou-se que uma única aplicação de ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo em indivíduos alcoolistas, especialmente Lesch IV, produziu uma melhora significativa, ainda que de pequena magnitude, da função executiva frontal e também uma mudança significativa do padrão eletrofisiológico nestes alcoolistas, principalmente na amplitude do P3 (segmento entre 250 a 400 ms) que aumentou sob a apresentação de estímulos auditivos relacionados ao consumo de álcool (Nakamura- Palacios et al, 2012).

Nesta condição o aumento da atividade cerebral poderia ser benéfico, mas com o uso da ETCC anódica repetitiva, talvez pelas recaídas ao uso do álcool em alcoologista desse grupo, as alterações de ativação na área do CFP, foram inferiores quando comparados com o grupo sham-ETCC. Entretanto, as análises efetuadas nos dois estudos se diferem. No primeiro estudo foi analisado a amplitude apenas do segmento de 250 a 400 ms, referente ao P3 sob a apresentação de estímulos auditivos, enquanto que neste estudo, o total de ativação do CPF foi analisado em todo o período de 800 ms após a apresentação de estímulos visuais. O aumento da ativação da área do CFP, em alcoolistas do grupo sham-ETCC, provavelmente foi devido a abstinência de álcool durante o tratamento de cinco semanas, já que a maioria dos alcoolistas deste grupo se mantiveram em abstinência.

É preciso considerar que a principal características dos alcoolistas classificados como Lesch IV é a incapacidade de controlar o consumo de álcool (Lesch et al, 1988; Nakamura-Palacios et al, 2012; Zago-Gomes MDA e Nakamura-Palacios, 2009), e a ETCC anódica pode ter facilitado este comportamento nesses alcoolistas durante o tratamento.

Por outro lado, a ETCC anódica aplicada sobre o CPFDL esquerdo, tendeu a melhorar de forma discreta a função frontal e de forma significativa a compulsão e os sintomas depressivos dos alcoolistas expostos à estimulação cerebral repetitiva, mesmo daqueles que continuaram com o consumo de álcool durante o tratamento.

De acordo com diversos estudos em literatura recente, a ETCC anódica aplicada sob o CPFDL esquerdo em indivíduos saudáveis, produz uma significativa melhora na função frontal e na memória de trabalho (Andrews et al, 2011; Fregni et al, 2005a; Javadi e Walsh, 2011; Keeser et al, 2011; Kuo e Nitsche, 2012; Meiron e Lavidor, 2012; Mulquiney et al, 2011; Zaehle et al, 2011). Resultados semelhantes são observados em indivíduos com distúrbios neurológicos, como a doença de Parkinson (Boggio et al 2006a). Quando aplicada em indivíduos saudáveis melhora o processamento emocional (Nitsche et al, 2012), e em indivíduos com depressão maior, reduz os sintomas depressivos (Boggio et al, 2008a; Brunoni et al, 2012), melhora o controle cognitivo (Wolkenstein e Plewnia de 2012) e o desempenho de tarefas como *go-no-go* (Boggio et al, 2007). Os efeitos, apresentados pela ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo, da melhora da função frontal e diminuição dos sintomas depressivos no presente estudo, estão de acordo esses estudos.

O álcool é uma das drogas de abuso, que tem sido cada vez mais utilizada em nossa sociedade e em outros países (Cornish e O'Brien, 1996; Dias et al, 2011; Hannan e Adler, 1990; Navarro et al, 2011; Pomara et al, 2012; Proescholdt et al, 2012; Ribeiro et al, 2004), bem como outras drogas de abuso, que envolve o circuito de recompensa do cérebro, incluindo as áreas do CPF, que produzem efeitos altamente adictivos (Goldstein e Volkow, 2002, 2011) e prejudicam as funções frontais (Fein et al, 2002; Hoff et al, 1996; Moselhy et al, 2012; Volkow et al, 1992; Zago-Gomes MDA e Nakamura-Palacios, 2009).

Neste estudo, os alcoolistas do grupo ETCC anódico foram aparentemente mais propensos à recaídas durante as cinco semanas de tratamento com a ETCC, porém este grupo foi, por randomização, constituído por alcoolistas que usualmente ingeriam quantidades maiores (aproximadamente o dobro) de álcool (Tab. 2). No entanto foi o grupo que apresentou uma redução significativamente maior da compulsão ao uso do álcool.

A recaída a uso do álcool tem sido definida como a retomada do uso da substância aos padrões prévios e a “fissura” (*craving*) ao uso como um forte desejo ou urgência de consumo da substância. Estas duas condições estão altamente relacionadas, mas parecem constituir condições diferentes (Miller e Gold, 1994; Sayette et al, 2000; Tiffany e Wray, 2012). Em geral, a fissura pode resultar em recaída, mas a recaída é também desencadeada por muitos outros fatores (Miller e Gold, 1994; Tiffany e Wray, 2012). Em um extremo pode-se ter sujeitos com elevados escores de fissura sem, contudo, recaírem ao uso do álcool, e, por outro lado, sujeitos que recaem ao uso de álcool sem sinais de fissura, ao menos conscientemente (Miller e Gold, 1994; Tiffany e Wray, 2012).

Infelizmente não foi possível acompanhar todos os pacientes deste estudo por um período muito longo, mas temos o relato de um dos pacientes do grupo ETCC anódica que recaiu gravemente durante as primeira e segunda semanas de aplicação da ETCC, porém chegando à quinta semana de tratamento em abstinência completa, e manteve esta condição por mais de um ano como relatado pelos clínicos que o acompanham no ambulatório de alcoolismo do HUCAM. Curiosamente, este alcoolista apresentava um escore inicial da FAB de 9 pontos e ao final das cinco semanas de tratamento com a ETCC ele apresentou o escore máximo de 18 neste teste, sugerindo uma importante recuperação da função executiva frontal.

Tem que levar em consideração, que muitos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos estão disponíveis para a dependência do álcool, mas esses tratamentos têm falhado quando não se observa melhora nas consequências da dependência e na compulsão pelo álcool. Até o momento, não há estudos similares disponíveis investigando o uso da ETCC repetitivas como um tratamento não farmacológico ou como um adjuvante para os tratamentos farmacológicos usados na dependência do álcool.

Existem algumas limitações importantes neste estudo que devem ser consideradas. A amostra foi pequena, devido a dificuldade do recrutamento de um tipo específico de alcoolistas (Lesch IV), que são mais severamente comprometidos. E o mais importante, o estudo foi suspenso, devido o alto risco de recaída clínica e para evitar

qualquer outro dano prejudicial aos alcoolistas submetidos ao tratamento. No entanto, é importante mostrar estas análises exploratórias para ser um ponto de partida para futuras investigações sobre o uso de diferentes protocolos de estimulação cerebral não-invasiva para o tratamento do alcoolismo.

Devido ao pequeno tamanho da amostra, como já dito, ainda é cedo para termos conclusões definitivas sobre os efeitos da estimulação sobre alcoolismo, especialmente referindo-se ao tipo mais grave de alcoolismo. No entanto, é claro, que a estimulação cerebral não invasiva pode produzir alterações importantes na função cerebral, especialmente nas áreas focalizadas neste estudo, isto é, as áreas do CPF. Assim, montagens diferentes dos eletrodos ETCC e tempo de estimulação diferente, em experimentos futuros, precisam ser cuidadosamente examinados para chegar a uma boa evolução clínica e cognitiva no tratamento do alcoolismo e dependência de outras drogas.

6. CONCLUSÃO

- Este foi um dos primeiros estudos a serem feitos para tratamento de dependentes químicos, em especial alcoolistas Lesch IV, utilizando a ETCC repetida por cinco semanas, para avaliar possíveis ganhos cognitivos e a diminuição da fissura, evidenciados por instrumentos de avaliação clínica e eletrofisiológica.
- Acoolistas classificados como do tipo Lesch IV, apresentaram redução da fissura e dos sintomas depressivos e tenderam a apresentar uma melhora das funções executivas ao final do tratamento de cinco semanas com a ETCC anódica aplicada uma vez por semana quando comparado ao grupo sham-ETCC.
- Entretanto, estes alcoolistas que receberam a ETCC anódica tenderam a apresentar maior propensão a recaídas ao uso do álcool durante o tratamento.
- De uma forma geral, as mudanças da densidade de corrente nas áreas do córtex pré-frontal foram maiores nos alcoolistas do grupo sham-ETCC e muito menores em alcoolistas do grupo ETCC ao final das cinco semanas de tratamento.
- É preciso investigar diferentes montagens de posição dos eletrodos (catódico ao invés de anódico) ou a dupla estimulação (catódica e anódica) e diferentes dosagens ou tempos de aplicações para obter resultados clínicos e cognitivos mais favoráveis no tratamento do alcoolismo.

7. REFERÊNCIAS

Almeida, O.P. Mini-exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 56(3B): 605-12, 1998.

Andrews, S.C., Hoy, K.E., Enticott, P.G., Daskalakis, Z.J., Fitzgerald, P.B. Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul* 4(2), 84-89, 2011.

Appollonio, I.; Leone, M.; Isella, V.; Piamarta, F.; Consoli, T.; Villa, M.L.; Forapani, E.; Russo, A.; Nichelli, P. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Journal of the Neurological Sciences*, 26(2): 108-116, 2005.

Beato, R., Amaral-Carvalho, V., Guimaraes, H.C., Tumas, V., Souza, C.P., Oliveira, G.N., Caramelli, P. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr* 70(4), 278-280, 2012.

Bender, R., Lange, S. Adjusting for multiple testing--when and how? *J Clin Epidemiol* 54(4), 343-349, 2001.

Bertolucci, P.H.; Bruck, S.M.; Campacci, S.R.; Juliano, Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 52:1-7, 1994.

Boggio, P.; Bermanpohl, F.; Vergara, A.; Muniz, A.; Nahas, F.; Leme, P.; Rigonatti, S.P.; Fregni, F. Gono-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, 2007.

Boggio, P.S.; Rigonatti, S.P.; Ribeiro, R.B.; Myczkowski, M.L.; Nitsche, M.A.; Pascual-Leone, A.; Fregni, F. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 11(02): 249-254, 2008a.

Bohn, M.J., Krahn, D.D., Staehler, B.A. Development and initial validation of a measure of drinking urges in abstinent alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research* 19(3), 600-606, 1995.

Brunoni, A.R., Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Scelzo, E., Boggio, P.S., Fregni, F., Dell'osso, B., Giacopuzzi, M., Altamura, A.C., Priori, A. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: Findings from a naturalistic study. *Eur Psychiatry*, 2012.

Cornish, J.W., O'Brien, C.P. Crack cocaine abuse: an epidemic with many public health consequences. *Annu Rev Public Health* 17, 259-273, 1996.

Crum, R.M.; Anthony, J.C.; Bassett, S.S.; Folstein, M.F. Population-Based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level. *JAMA*, 269(18): 2386-2391, 1993.

Cunha, P.J.; Novaes, M.A. Avaliação neurocognitiva no abuso e dependência do álcool: implicação no tratamento. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26(1): S23-7, 2004.

Dias, A.C., Araujo, M.R., Dunn, J., Sesso, R.C., de Castro, V., Laranjeira, R. Mortality rate among crack/cocaine-dependent patients: a 12-year prospective cohort study conducted in Brazil. *J Subst Abuse Treat* 41(3), 273-278, 2011.

Drummond, D.C., Phillips, T.S. Alcohol urges in alcohol-dependent drinkers: further validation of the Alcohol Urge Questionnaire in an untreated community clinical population. *Addiction* (Abingdon, England) 97(11), 1465-1472, 2002.

Dubois, B.; Slachevsky, A.; Litvan, I.; Pillon, B. The FAB: frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55:1621-1626, 2000.

Enoch, M.A.; White, K.V.; Harris, C.R.; Rohrbaugh, J.W.; et al. Alcohol use disorders and anxiety disorders : relation to the P300 event-related potential. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25: 1293–1300, 2001.

Fein, G., Di Sclafani, V., Meyerhoff, D.J. Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug Alcohol Depend* 68(1), 87-93, 2002.

Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12:189-198, 1975.

Franco, G.M. O Potencial Evocado Cognitivo em Adultos Normais. *Arq Neuropsiquiatr*, 59(2-A):198-200, 2001.

Fregni, F., Boggio, P.S., Nitsche, M., Bormpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M.A., Rigonatti, S.P., Silva, M.T., Paulus, W., Pascual-Leone, A. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 166(1), 23- 30, 2005a.

Fregni, F.; Boggio, P. S.; Brunoni, A. R. Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. Editora Sarvier. São Paulo, 2012.

Funahashi, S. Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research* 39: 147-165, 2001.

Furieri, F.A.; Nakamura-Palacios, E.M. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68:1691–1700, 2007.

Fuster, J. M. Proceedings of the human cerebral cortex: From gene to structure and function. Prefrontal neurons in networks of executive memory. *Brain Research Bulletin*, 5: 331-336, 2000.

Gandiga, P.C.; Hummel, F.C.; Cohen, L.G. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117: 845–850, 2006.

Godefroy, O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol*, 250:1-6, 2003.

Goldestein RZ, Volkow ND. Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex. *Am J Psychiatry*, 159: 1642–1652, 2002.

Goldstein, R.Z., Volkow, N.D. Drug addiction and its underlying neurobiological basis:

Goldstein, R.Z., Volkow, N.D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 12(11), 652-669, 2011.

Hannan, D.J., Adler, A.G. Crack abuse. Do you know enough about it? *Postgrad Med* 88(1), 141-143, 146-147, 1990.

Hoff, A.L., Riordan, H., Morris, L., Cestaro, V., Wieneke, M., Alpert, R., Wang, G.J., Volkow, N. Effects of crack cocaine on neurocognitive function. *Psychiatry Res* 60(2-3), 167-176, 1996.

Ihara H, Berrios GE, London M. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68:731-737, 2000.

Javadi, A.H., Walsh, V. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimul*, 2011.

Junqueira, C. A. O.; Colafêmina, J. F. Investigação da estabilidade inter e intra-examinador na identificação do P300 auditivo: análise de erros. *Rev Bras Otorrinolaringol*;68(4):468-78, 2002.

Keeser, D.; Padberg, F.; Reisinger, E.; Pogarell, O.; et al. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects : a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage*, 55: 644–657, 2011.

Kuo, M.F., Nitsche, M.A. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clin EEG Neurosci* 43(3), 192-199, 2012.

Leite, A. J. C.; Carvalho, S. C. R.; Gonçalves, O. F. C. N. Potenciais Evocados. In: Fregni, F.; Boggio, P. S.; Brunoni, A. R. Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. Editora Sarvier. São Paulo, 2012. p.557-563.

Lesch OM, Dietzel M, Musalek M, Walter H, Zeiler K. The Course of Alcoholism. Long-term Prognosis in Different Types. *Forensic Sci Int*, 36:121-138,1988.

Lesch OM, Kefer J, Lentner S, Mader R, Marx B, Musalek M, Nimmerichter A, Preinsberger H, Puchinger H, Rustembegovic A, Walter H, Zach E. Diagnosis of Chronic Alcoholism - Classificatory Problems. *Psychopathology*, 23:88-96,1990.

Lesch, O.M.; Dietzel, M.; Musalek, M.; Walter, H.; Zeiler, K. The Course of Alcoholism. Long-term Prognosis in Different Types. *Forensic. Sci. Int.*, 36: 121-138, 1988.

Lesch; O.M.; Kefer, J.; Lentner, S.; Mader, R.; Marx, B.; Musalek, M.; Nimmerichter, A.; Preinsberger, H.; Puchinger, H.; Rustembegovic, A.; Walter, H.; Zach, E. Diagnosis of Chronic Alcoholism - Classificatory Problems. *Psychopathology*, 23: 88-96, 1990.

Lipton, A.M.; Ohman, K.A.; Wolmack, K.B.; Hynan, L.S.; Ninman, E.T.; Lacritz, L.H. Subscores of the FAB differentiate frontotemporal lobar degeneration from AD. *Neurology*, 65(5): 726-31, 2005.

Machado, A. B. M. Neuroanatomia funcional. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, p. 270, 2006.

Meiron, O., Lavidor, M. Unilateral prefrontal direct current stimulation effects are modulated by working memory load and gender. *Brain Stimul*, 2012.

Miller, E. K.; Freedman, D. J.; Wallis, J. D. The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 357:1123-1136, 2002.

Miller, N.S.; Gold, M.S. Dissociation of "conscious desire" (craving) from and relapse in alcohol and cocaine dependence. *Ann. Clin. Psychiatry* 6(2):99-106, 1994.

Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal Lobe Changes in Alcoholism: A Review of the Literature. *Alcohol Alcohol*, 36(5):357-368, 2001.

Moselhy, H.F.; Georgiou, G.; Kahn, A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol*, 36(5): 357-68, 2001.

Mulquiney, P.G.; Hoy, K.E.; Daskalakis, Z.J.; Fitzgerald, P.B. Improving working memory: exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clin. Neurophysiol.*, 122(12): 2384-9, 2011.

Munro CA, Saxton J, Butters MA. The Neuropsychological Consequences of Abstinence Among Older Alcoholics: A Cross-Sectional Study. *Alcohol Clin Exp Res*, 24(10):1510-1516, 2000.

Nakamura-Palacios, E. M.; Borges, C. I.; Andrade, D. C. Dependência Química. In: Fregni, F.; Boggio, P. S.; Brunoni, A. R. Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. Editora Sarvier. São Paulo, 2012. p.303-321.

Nakamura-Palacios, E.M., de Almeida Benevides, M.C., da Penha Zago-Gomes, M., de Oliveira, R.W., de Vasconcellos, V.F., de Castro, L.N., da Silva, M.C., Ramos, P.A., Fregni, F. Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. *Int J Neuropsychopharmacol* 15(5), 601-616, 2012.

Nakamura-Palacios, E.M.; Oliveira, R.W. Escala de avaliação de padrão obsessivo compulsivo para o uso de álcool e drogas. *Apresentado em seminário interno.*, PPGCF-UFES, Vitória ES, 2002.

Navarro, H.J., Doran, C.M., Shakeshaft, A.P. Measuring costs of alcohol harm to others: a review of the literature. *Drug Alcohol Depend* 114(2-3), 87-99, 2011.

neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *The American journal of psychiatry* 159(10), 1642-1652, 2002.

Nitsche, M.A., Koschack, J., Pohlers, H., Hulleman, S., Paulus, W., Happe, S. Effects of frontal transcranial direct current stimulation on emotional state and processing in healthy humans. *Front Psychiatry* 3, 58, 2012.

Polich, J. Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 15: 133–161, 2004.

Polich, J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.*, 118: 2128–2148, 2007.

Polich, P.; Criado, J.R. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60: 172–185, 2006.

Pomara, C., Cassano, T., D'Errico, S., Bello, S., Romano, A.D., Riezzo, I., Serviddio, G. Data available on the extent of cocaine use and dependence: biochemistry, pharmacologic effects and global burden of disease of cocaine abusers. *Curr Med Chem* 19(33), 5647-5657, 2012.

Proescholdt, M.G., Walter, M., Wiesbeck, G.A. [Alcohol and violence: a current review]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 80(8), 441-449, 2012.

Pryori, A.; Mameli, F.; Cogiamanian, F.; Marceglia, S.; Tiriticco, M.; Mrakic-Sposta, S.; Ferrucci, R.; Zago, S.; Polezzi, D.; Sartori, G. Lie-specific involvement of dorsolateral prefrontal cortex in deception. *Cereb Cortex*, 18: 451-455, 2008.

Ribeiro, M., Dunn, J., Laranjeira, R., Sesso, R. High mortality among young crack cocaine users in Brazil: a 5-year follow-up study. *Addiction* 99(9), 1133-1135, 2004.

Rodrigues, G.R., Souza, C.P., Cetlin, R.S., de Oliveira, D.S., Pena-Pereira, M., Ujikawa, L.T., Marques, W., Jr., Tumas, V. Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. *J Neurol* 256(11), 1809-1815, 2009.

Sayette, M.A.; Shiffman, S.; Tiffany, S.T.; Niaura, R.S.; Martin, C.S.; Shadel, W.G. The measurement of drug craving. *Addiction*, 95(2): S189-210, 2000.

Tiffany, S.T.; Wray, J.M. 2012. The clinical significance of drug craving. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1248:1-17, 2012.

Volkow, N.D., Hitzemann, R., Wang, G.J., Fowler, J.S., Wolf, A.P., Dewey, S.L., Handlesman, L. Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse* 11(3), 184-190, 1992.

Volpe, U; Mucci, A; Bucci, P; Merlotti, E; Galderisi, S; Maj, M. The cortical generators of P3a and P3b: A LORETA study. *Brain Res Bull* 73(4-6):220-230, 2007.

Wagner, T.; Fregni, F.; Fecteau, S.; Grodzinsky, A.; Zahn, M.; Pascual-Leone. Transcranial direct current stimulation: A computer-based human model study. *NeuroImage*, 35: 1113-1124, 2007.

Wagner, T.; Princípios Físicos. In: Fregni, F.; Boggio, P. S.; Brunoni, A. R. *Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia*. Editora Sarvier. São Paulo, 2012. p. 547-556.

Wolkenstein, L., Plewnia, C. Amelioration of Cognitive Control in Depression by Transcranial Direct Current Stimulation. *Biol Psychiatry*, 2012.

Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J.D., Jancke, L., Herrmann, C.S. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci* 12, 2; 2011.

Zago-Gomes, M.P.; Nakamura-Palacios, E.M. Cognitive components of frontal lobe function in alcoholics classified according to Lesch's typology. *Alcohol and Alcoholism*, 44: 449–457, 2009.

Zago-Gomes, M.P.; Nakamura-Palacios, E.M. Cognitive components of frontal lobe function in alcoholics classified according to Lesch's typology. *Alcohol and Alcoholism*, 44: 449–457, 2009.

Zago-Gomes, M.P.; Nakamura-Palacios, E.M. Cognitive components of frontal lobe function in alcoholics classified according to Lesch's typology. *Alcohol and Alcoholism*, 44: 449–457, 2009.

Anexo I**Escala quantitativa de uso de álcool**

Paciente: _____

Aplicador: _____

Data: __/__/__.

1. Qual a bebida alcoólica que você mais usa ou usou com mais frequência?

- ☐ () cerveja, chope
- ☐ () vinhos
- ☐ () cachaça, pinga
- ☐ () uísque, vodka, conhaque
- ☐ () outras _____

2. Qual a frequência de uso de bebidas alcoólicas?

- ☐ () atualmente não bebo
- ☐ () bebo todos os dias
- ☐ () bebo de 5-6 dias/semana
- ☐ () bebo de 3-4 dias/semana
- ☐ () bebo de 1-2 dias/semana
- ☐ () bebo menos que 1 vez/mês

3. Quantas doses de bebidas você usou por dia, no último ano, ou desde a última consulta?
(veja a equivalência de doses).

- ☐ () não se aplica
- ☐ () 1-2 doses/dia
- ☐ () 3-4 doses/dia
- ☐ () 5-6 doses/dia

() 7-10 doses/dia

() mais que 10 doses/dia

4. No último ano/semanas quantas vezes você ficou alcoolizado (tomou um porre)?

() não se aplica

() todos os dias

() 5-6 dias/semana

() 3-4 dias/semana

() 1-2 dias/semana

() de 3-4 dias/mês

() de 1-2 dias/mês

() menos que 1 vez/mês

5. No último mês quantos dias você bebeu? _____

Equivalência de dose: 1 dose = 1 lata de cerveja

= 80 ml de vinho (+_ 1 taça ou 1 copo)

= 40 ml de destilados (+- ¼ de copo de uísque)

1 garrafa de cerveja (600 ml) = 2 doses

1 garrafa de vinho = 9 doses

1 litro de uísque = 25 doses

Lembrar que a questão quer saber nas ocasiões em que bebe, quantas doses usa. Por exemplo: ontem eu tomei 1 dose de uísque e um copo de vinho(=2 doses); na semana passada eu tomei 4 copos de vinho(= 4 doses); portanto, em média quando eu bebo tomo cerca de 3 doses.

Anexo II



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária no estudo denominado “Tratamento do Alcoolismo pela Neuromodulação Cognitiva Produzida pela Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua Repetida sobre o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo.”

Objetivo do estudo

Este estudo é para avaliar o tratamento de alcoolismo através da estimulação transcraniana de corrente contínua de baixa intensidade e verificar se ocorre mudanças nas funções frontais e de registro de potencial relacionado a eventos. Será realizado em alcoolistas atendidos no Programa de Atendimento ao Alcoolista do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (PAA/HUCAM/CCS/UFES) e Centro de Atenção Psicossocial de Álcool e outras Drogas (CAPESab de Laranjeiras) classificados clinicamente em diferentes tipos de alcoolismo de acordo com a Tipologia de Lesch.

Procedimentos

Na sua consulta com o médico do Programa de Atendimento ao Alcoolista do Hospital das Clínicas da UFES você será avaliado e informado sobre o estudo.

Você não é obrigado a participar do estudo.

O seu atendimento no ambulatório será igual aos dos outros pacientes.

Se você aceitar participar, você será encaminhado para o laboratório de Ciências Cognitivas e Neuropsicofarmacologia do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas onde fará um teste para avaliar a sua inteligência (função mental), capacidade de realizar tarefas (funções executivas) e memória. A seguir, será feito um exame de registro de sua função cerebral enquanto você estiver vendo algumas imagens relacionadas ou não ao uso de bebida alcoólica.

Você será submetido a cinco sessões de estimulação elétrica de baixa intensidade (uma por semana por 6 semanas) na parte anterior de sua cabeça, ou uma simulação desta estimulação, sendo que você irá sentir uma sensação de coceira nos 5 segundos iniciais e mais nada, não sentirá dor ou desconforto,

A aplicação da estimulação elétrica de baixa intensidade dura cerca de 20 minutos e é de baixo risco. Em raros casos, pode produzir uma leve tontura. Feridas leves na pele no local da aplicação do estímulo são descritas apenas em aplicações repetidas (acima de 5 aplicações), o que não será o caso neste estudo.

A aplicação desta estimulação cerebral não-invasiva poderá melhorar a sua capacidade de memória e também inibir a sua vontade de beber bebida alcoólica, podendo favorecer o seu tratamento da dependência ao álcool.

Os responsáveis por este estudo são: Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios, CRM 4746/ES, Dra. Maria da Penha Zago Gomes, CRM 2724/ES, Dr. Roney Welinton Dias de Oliveira, CRM 6434/ES.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre ética em pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – situado no Centro de Ciências da Saúde da UFES.

Todas as informações obtidas relativas a sua participação neste estudo serão analisadas em conjunto com aquelas obtidas com outros pacientes, resguardando, desta forma, a confidencialidade da sua participação.

Obs.: Caso não seja possível contatar os médicos responsáveis pelo estudo, comunique o fato à Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo pelo telefone 3335-7211 ou pelo e-mail: cep.ufes@hotmail.com

Você leu a informação fornecida?	☐ sim	☐ não
Você teve a oportunidade de perguntar e discutir o estudo?	☐ sim	☐ não
Todas as suas perguntas foram respondidas satisfatoriamente?	☐ sim	☐ não
Você recebeu informações suficientes sobre o estudo?	☐ sim	☐ não
Com quem você conversou sobre o estudo?		
Você entendeu que é livre para deixar o estudo		
- a qualquer momento?	☐ sim	☐ não
- sem ter que dar uma razão?	☐ sim	☐ não
- sem comprometer a sua assistência médica futura?	☐ sim	☐ não
Você concorda em participar deste estudo?	☐ sim	☐ não

Desta forma, acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo:
“Tratamento do Alcoolismo pela Neuromodulação Cognitiva Produzida pela Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua Repetida sobre o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo”

Data: ____/____/____

Assinatura do paciente/representante legal

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para participação neste estudo.

Assinatura(médico/a):

_____(data)____/____/____

Dra. Janine Andrade Moscon CRM: 6319 Tel.: 3328-4137

_____(data)____/____/____

Profa. Dra. Maria da Penha Zago Gomes CRM: 2724 Tel. 3335-7442

_____(data)____/____/____

Profa. Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios CRM: 4746 Tel. 3335-7337

Pesquisadora Responsável pelo estudo

Testemunha 1_____ (data)____/____/____

Anexo III

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PAA/HUCAM/UFES



Instrumento para Avaliação da Tipologia de Lesch em Alcoolistas Crônicos

Data da coleta dos dados: ____ / ____ / ____

1. DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

Nome: _____

Nº do prontuário: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: ()M ()F

Cor ou raça: (1) Branca (2) Parda (3) Amarela (4) Preta (5) NR

Escolaridade: EFI (1) EFC (2) EM (3) ES (4) NR (5)

Profissão: _____

Situação Trabalhista:

(1) Com Carteira de Trabalho Assinada (2) Sem Carteira de Trabalho assinada

(3) Aposentado (4) Autônomo (5) Desempregado (6) NR (7) Auxílio-Doença

Estado Civil: (1) Solteiro (2) União estável (3) Separado (4) Viúvo (5) NR

Nº de filhos: _____

Município:

(1) Vitória (2) Viana (3) Vila Velha (4) Cariacica (5) Serra (6) Guarapari (7) Outros (8) NR

Com quem vive atualmente:

(1) Companheiro (2) Companheiro e filhos (3) Familiares (4) Amigos (5) Sozinho (6)

NR (7) Outros

Telefone: _____

2. ANAMNESE

Condições da gravidez: (1) normal (2) anormal Qual _____ (3) NR

Condições do parto: (1) normal (2) anormal Qual _____ (3) NR

Infância: (1) normal (2) anormal Qual_____ (3) NR

Situação no ensino fundamental: (1) normal (2) anormal Qual_____ (3) NR

Amigos: (1) Sim (2) Não (3) NR

Quadros psiquiátricos na infância e adolescência: (1) Sim Qual _____ (2)
Não (3) NR

Enurese noturna: (1) Sim Idade _____ (2) Não (3) NR

Relação familiar: (1) Matriarcal (2) Patriarcal (3) sem predomínio (4) NR

Pessoa importante na vida:_____

Comportamento passivo: (1) Sim (2) Não (3) NR

Pouco tempo ocupado: (1) Sim (2) Não (3) NR

Delinqüência com o álcool: (1) Sim (2) Não (3) NR

Traumas físicos: (1) Sim (2) Não (3) NR

Quadros depressivos antes do início do álcool ou em período longo pós abstinência: (1)
Sim (2) Não (3) NR

Idéias suicidas em período longo de abstinência: (1) Sim (2) Não (3) NR

Crises convulsivas com álcool (até 15 dias de abstinência): (1) Sim (2) Não (3) NR

Crises convulsivas sem álcool ou períodos longo de abstinência: (1) Sim (2) Não (3) NR

Alucinações de abstinência: (1) Sim (2) Não (3) NR

Polineuropatia periférica: (1) Sim Grau_____ (2) Não (3) NR

Demência: (1) Sim (2) Não (3) NR

Síndrome de abstinência: (1) grave (2) moderado (3) leve (4) NR SADD_____

Outras complicações orgânicas: (1) Sim Qual?_____ (2) Não (3) NR

Idade do início do álcool _____

Data Última ingestão:_____

Bebida mais utilizada:_____

Quantidade de álcool por dia (média)_____

Teste do bafômetro: _____

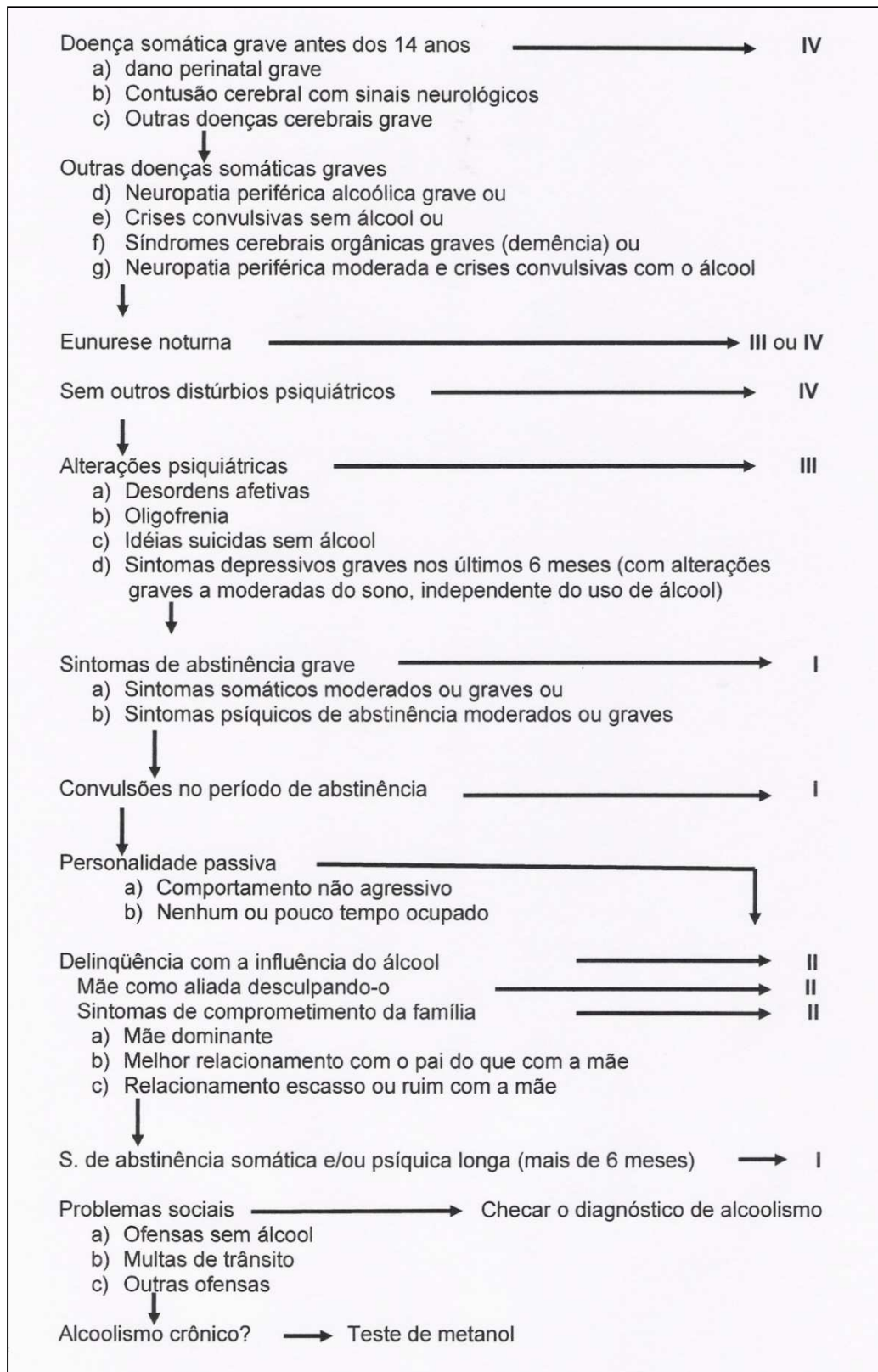
Usa drogas ilícitas? (1) Sim (2) Não (3) NR Quais?

Faz uso de tabaco? (1) sim (2) não (3) NR Há quanto tempo? _____ Quantidade diária: _____

Pesquisador: _____

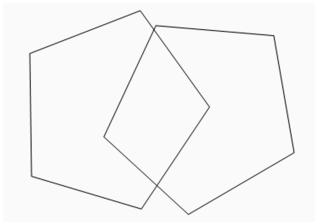
Anexo IV

Árvore decisória de Lesch



Anexo V

Mini Exame do Estado Mental

Questões	Pontos
1- Qual é: Ano? Estação (Metade do ano)? Data? Dia? Mês?	5
2- Onde estamos: Estado? País? Cidade? Bairro ou Hospital? Andar?	5
3- Nomeie três objetos (carro, vaso, janela)	3
4- Soletre "MUNDO" de trás para frente.	5
5- Peça ao paciente que nomeie os 3 objetos aprendidos na questão 3.	3
6- (caneta relógio). Peça ao paciente que os nomeie	2
7- Peça ao paciente que repita "nem aqui, nem ali, nem lá".	1
8- Obedeça à instrução: "Pegue o papel com sua mão direita. Dobre-o ao meio com as duas mãos. Coloque o papel no chão".	3
9- Ler e obedecer: "Feche os olhos".	1
10- Escreva uma frase de sua escolha.	1
11- Copie o seguinte desenho	1
	1
Escore total: (máximo de 30) _____	

Anexo VI

FAB – Bateria de Avaliação Frontal

1. Semelhanças ()

Em que se parecem:

- a) Banana e Laranja _____
- b) Mesa e Cadeira _____
- c) Tulipa, rosa e margarida _____

3 corretas: 03 pontos

2 corretas: 02 pontos

1 correta: 01 ponto

Nenhuma correta: 0

2. Fluência Verbal ()

Palavras que começam com a letra “s”, não podendo ser nome próprio:

1.	2.	3.	4.	5.
6.	7.	8.	9.	10.
11.	12.	13.	14.	15.
16.	17.	18.	19.	20.
21.	22.	23.	24.	25.
26.	27.	28.	29.	30.

3. Sequência Motora ()

Punho, Palma, Lado (Primeiro junto, após sozinho)

6 séries consecutivas corretas sozinho: 03 pontos

Pelo menos 3 séries consecutivas sozinho: 02 pontos

3 séries consecutivas com o examinador: 01 ponto

Não realiza 3 séries consecutivas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções Conflitantes()

Bata duas vezes quando eu bater uma 1-1-1

Bata uma vez quando eu bater duas 2-2-2

1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Nenhum erro: 03 pontos

1 ou 2 erros: 02 pontos

Mais do que 2 erros: 01 ponto

O paciente bater igual o examinador por pelo menos 4 vezes consecutivas: 0

5. Go-No-Go

Bata uma vez quando eu bater uma 1-1-1

Não bata quando eu bater duas 2-2-2

1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Nenhum erro: 03 pontos

1 ou 2 erros: 02 pontos

Mais do que 2 erros: 01 ponto

O paciente bater igual o examinador por pelo menos 4 vezes consecutivas: 0

6. Comportamento ()

Não toque as minhas mãos.

(O paciente deve ficar com as mãos no joelho, com a palma voltada para cima. Sem nada dizer o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente, se este tocá-las, então o examinador vai dizer: Agora não toque as minhas mãos. A seguir repete a execução.)

Se o paciente não tocar as mãos do examinador: 03 pontos

Se o paciente hesitar e perguntar o que deve fazer: 02 pontos

Se o paciente tocar as mãos do examinador sem hesitar: 01 ponto.

O paciente toca a mão do examinador mesmo após receber a instrução para não tocar: 0

Anexo VII**Compulsão (“Craving”)****Itens 1, 2, 4, 5 e 13 da Escala original do beber obsessivo compulsivo****(Obsessive Compulsive Drinking Scale – OCDS)****Paciente:** _____**Aplicador:** _____

Instruções: As perguntas abaixo questionam sobre seu consumo de álcool e suas tentativas para controlá-lo. Por favor, faça um círculo em torno do número da alternativa que melhor se aplica a você em cada pergunta.

1.Quanto do seu tempo, quando você não está bebendo, é ocupado com pensamentos, ideias, impulsos ou imagens relacionados à bebida?

- (0) Nenhum
- (1) Menos de 1 hora por dia
- (2) 1 a 3 horas por dia
- (3) 4 a 8 horas por dia
- (4) Mais de 8 horas por dia

2.Com que frequência estes pensamentos surgem?

- (0) Nunca
- (1) Menos que 8 vezes ao dia
- (2) Mais que 8 vezes ao dia, porém a maior parte do meu dia é livre destes pensamentos
- (3) Mais que 8 horas por dia e durante a maior parte do dia
- (4) Os pensamentos são muito numerosos e uma (1) hora raramente passa sem que vários deles ocorram.

4.Quanta angústia ou perturbação as ideias, pensamentos, impulsos ou imagens relacionados à bebida lhe causam quando você não está bebendo?

- (0) Nenhuma
- (1) Leve, infrequente, e não muito perturbadores.
- (2) Moderada, frequente, e perturbadores, mas ainda controlável.
- (3) Severa, muito frequentes, e muito perturbadores.
- (4) Extrema, quase constante, a angústia é incapacitante.

5.Quanto esforço você faz para resistir a estes pensamentos ou para desviar sua atenção para outro assunto quando os mesmos surgem na sua mente enquanto você não está bebendo? (o que interessa aqui é o esforço feito para resistir aos pensamentos em beber e não o seu sucesso ou fracasso em controla-los)

- (0) Meus pensamentos em beber são tão poucos, eu não preciso impor resistência. Se eu os tenho, eu faço um esforço sempre para resistir.
- (1) Eu tento resistir a maior parte das vezes
- (2) Eu faço algum esforço para resistir
- (3) Eu cedo a todos sem tentar controlá-los, mas eu faço isso com alguma relutância.
- (4) Eu cedo completamente e voluntariamente a todos esses pensamentos

13.Qual a sua motivação em consumir bebidas alcoólicas?

- (0) Nenhuma motivação
- (1) Alguma motivação para beber
- (2) Forte motivação para beber
- (3) Motivação muito forte para beber
- (4) A motivação para beber é completamente involuntária e irresistível

Anexo VIII**ALCOHOL URGE QUESTIONNAIRE**

Abaixo estão listadas questões que dizem respeito a seu desejo por bebidas. Os termos “bebida” ou “beber” se referem a bebidas alcoólicas, como cerveja, vinho ou licor.

Por favor, indique o quanto você concorda ou discorda de cada sentença assinalando com um X nos espaços entre “**CONCORDO PLENAMENTE**” E “**DISCORDO PLENAMENTE**”. O mais perto que você marcar destas duas opções indica o maior grau de concordância ou discordância. Por favor, complete todos os itens. Estamos interessados como você pensa e sente neste momento durante o preenchimento do formulário.

AGORA:**1. Tudo o que eu quero agora é beber:**

CONCORDO PLENAMENTE -3 / -2 / -1 / 0 / 1 / 2 / 3 DISCORDO PLENAMENTE

2. Eu não necessito de uma bebida agora:

CONCORDO PLENAMENTE -3 / -2 / -1 / 0 / 1 / 2 / 3 DISCORDO PLENAMENTE

3. Seria difícil virar uma bebida agora:

CONCORDO PLENAMENTE -3 / -2 / -1 / 0 / 1 / 2 / 3 DISCORDO PLENAMENTE

4. Beber agora faria com que as coisas parecessem perfeitas:

CONCORDO PLENAMENTE -3 / -2 / -1 / 0 / 1 / 2 / 3 DISCORDO PLENAMENTE

5. Eu quero tanto uma bebida, que posso senti-la:

CONCORDO PLENAMENTE -3 / -2 / -1 / 0 / 1 / 2 / 3 DISCORDO PLENAMENTE

6. Nada poderia ser melhor do que beber agora:

CONCORDO PLENAMENTE -3 / -2 / -1 / 0 / 1 / 2 / 3 DISCORDO PLENAMENTE

7. Se eu tivesse a chance de beber agora, eu não pensaria, eu beberia:

CONCORDO PLENAMENTE -3 / -2 / -1 / 0 / 1 / 2 / 3 DISCORDO PLENAMENTE

8. Eu desejo muito uma bebida agora:

CONCORDO PLENAMENTE -3 / -2 / -1 / 0 / 1 / 2 / 3 DISCORDO PLENAMENTE

Anexo IX

ESCALA DE HAMILTON PARA AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO (HAM-21)

1. Humor depressivo (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

- 0 ausente
- 1 sentimentos relatados somente se perguntados
- 2 sentimentos relatados espontaneamente, com palavras
- 3 comunica os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro
- 4 o paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal

2. Sentimentos de culpa:

- 0 ausente
- 1 auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas
- 2 idéias de culpa ou ruminações de erros ou ações pecaminosas (más) no passado
- 3 paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa
- 4 ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. Suicídio:

- 0 ausente
- 1 acha que não vale a pena viver
- 2 deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si
- 3 idéias ou atitudes suicidas
- 4 tentativas de suicídio

4. Insônia inicial:

- 0 sem dificuldades para iniciar o sono
- 1 queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora
- 2 queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites

5. Insônia intermediária:

- 0 sem dificuldade
- 1 queixa de agitação e perturbação durante a noite
- 2 acorda durante a noite – qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica)

6. Insônia tardia:

- 0 sem dificuldade
- 1 acorda durante a madrugada, mas volta a dormir
- 2 não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite

7. Trabalho e atividades:

- 0 sem dificuldades
- 1 pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a actividades, trabalho ou passatempos
- 2 perda de interesse em actividades, passatempos ou trabalho, quer relatado directamente pelo paciente, quer indirectamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras actividades)
- 3 diminuição no tempo gasto em actividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em actividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com excepção das tarefas rotineiras da enfermaria
- 4 parou de trabalhar devido à doença actual. No hospital, sem actividades, com excepção das tarefas rotineiras da enfermaria, ou se não consegue realizá-las sem ajuda

8. Retardo (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da actividade motora):

- 0 pensamentos e fala normais
- 1 lentificação discreta à entrevista
- 2 lentificação óbvia durante à entrevista
- 3 entrevista difícil
- 4 estupor completo

9. Agitação:

- 0 nenhuma
- 1 inquietação
- 2 mexe as mãos, cabelos etc.
- 3 movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista
- 4 retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Ansiedade psíquica:

- 0 sem dificuldade
- 1 tensão e irritabilidade subjectivas
- 2 preocupa-se com trivialidades
- 3 atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
- 4 paciente expressa medo sem ser perguntado

Escore total HAM-D – 10 itens ----- []

11. Ansiedade - somática:

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações

CV: palpitação, cefaléias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar freqüentemente,

Sudorese

0 Ausente 1 Leve 2 Moderada 3 Grave 4 Incapacidade

12. Sintomas gastrointestinais – somáticos:

0 nenhum

1 perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen.

2 dificuldade para comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou mediação para o intestino ou sintomas digestivos

13. Sintomas somáticos gerais:

0 nenhum

1 peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos. Perda de energia e fadigabilidade

2 qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

14. Sintomas Genitais – (como perda de libido, distúrbios menstruais):

0 ausentes

1 leves: perda de libido, desempenho sexual prejudicado, distúrbios menstruais.

2 intensos: perda completa do interesse sexual

15. Hipocondria:

0 ausente

1 auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2 preocupação com a saúde

3 queixas freqüentes, pedidos de ajuda etc.

4 delírios hipocondríacos

16. Perda de Peso (Marcar A ou B)

A. Quando avaliado pela história clínica:

0 sem perda de peso.

1 perda de peso provavelmente causada pela doença atual.

2 perda de peso definitivamente causada pela doença atual.

B. Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso:

0 Menos que 0,05 Kg de perda por semana.

1 Mais que 0,5Kg de perda por semana.

2 Mais que 1Kg de perda por semana.

17. Crítica (Consequência da doença):

0 reconhece estar deprimido e doente

1 reconhece estar, mas atribui a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso etc.

2 nega estar doente

Escore total HAM-D – 17 itens ----- []

18 Variação Diurna:

Observar se os sintomas são piores de manhã ou à noite.

Caso não haja variação, marcar nenhuma:

0 nenhuma

1 leve

2 grave

19 Despersonalização e Desrealização (como sensação de irrealidade e ideias niilistas)

0- ausentes

1 leves

2 moderadas

3 graves

4 incapacitantes

20 Sintomas Paranóides:

0 nenhum

1 desconfiado

2 idéias de referência

3 delírios de referência e perseguição

21 Sintomas Obsessivos e Compulsivos:

0 nenhum 1 leves 2 grave

Escore total HAM-D – 21 itens ----- []

Escore Total []

Anexo X

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE HAMILTON (HAM-A)

INSTRUÇÕES: Escolha para cada item, segundo sua experiência, a nota que corresponde à intensidade do comportamento. As definições que acompanham o enunciado do item são exemplos para orientação. Todos os itens devem ser cotados seguindo o esquema:

0 = AUSENTE 1 = INTENSIDADE LEVE 2 = INTENSIDADE MÉDIA

3 = INTENSIDADE FORTE 4 = INTENSIDADE MÁXIMA

1. HUMOR ANSIOSO()
Inquietação, temor do pior, apreensão quanto ao presente ou ao futuro, maus pressentimentos, irritabilidade, etc.
2. TENSÃO.....()
Sensação de tensão, fadiga, reações de sobressalto, choro fácil, tremores, sensação de cansaço, incapacidade de relação e agitação.
3. MEDOS()
De escuro, de estranhos, de ficar só, de animais de grande porte, to trânsito, de multidões, etc.
4. INSÔNIA.....()
Dificuldade em adormecer, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga de acordar, sonhos penosos, pesadelos, terror noturno, etc.
5. DIFICULDADES INTELECTUAIS()
Dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.
6. HUMOR DEPRIMIDO()
Perda de interesse, oscilação do humor, depressão, despertar precoce, etc.
7. SOMATIZAÇÃO MOTORAS.....()

TOTAL PARCIAL[]

8. SOMATIZAÇÕES SENSORIAIS()

Ondas de frio ou calor, sensação de fraqueza, visão borrada, sensação de picadas, formigamento, sensações auditivas de ruído, zumbidos, etc.

9. SINTOMAS CARDIOVASCULARES()

Taquicardia, palpitações, dores no peito, sensação de desmaio, sensação de extrasístoles, etc.

10. SINTOMAS RESPIRATÓRIOS()

Pressão ou constrição no peito dispneia, respiração suspirosa, sensação de sufocação, etc.

11. SINTOMAS GASTROINTESTINAIS()

Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, sensação de plenitude, dor pré ou pós-prandial, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, sensação de vazio gástrico, diarreia ou constipação e cólicas.

12. SINTOMAS GENITURINÁRIOS.....()

Polaciúria, urgência de micção, amenorreia, frigidez, ejaculação precoce, ereção incompleta, impotência, diminuição da libido, etc.

13. SINTOMAS NEUROVEGETATIVAS()

Boca seca, palidez, ruborização, tendência à sudação, tonturas, cefaleia de tensão, etc.

14. COMPORTAMENTO DURANTE A ENTREVISTA()

Geral: tenso, pouco à vontade, inquieto, agitação das mãos (mexer, retorcer, cacoetes e tremores), franzi a testa e face tensa.

Fisiológico: engolir a saliva, eructações, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, etc.

TOTAL GERAL[]

Anexo IX

QUALIDADE DE VIDA

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

1. Como você avaliaria sua qualidade de vida?	Muito Ruim	Ruim	Nem ruim Nem boa	Boa	Muito Boa
	1	2	3	4	5

2. Quão satisfeito(a) você está com sua saúde?	Muito Insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito Nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

	Nada	Muito Pouco	Mais ou Menos	Bastante	Extremamente
3. Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que precisa?	1	2	3	4	5
4. O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar a vida diária?	1	2	3	4	5
5. O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6. Em que medida você acha que sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7. O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8. Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9. Quão saudável é seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

	Nada	Muito Pouco	Médio	Muito	Completamente
10. Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11. Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12. Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5

13. Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14. Em que medida você tem oportunidades de atividades de lazer?	1	2	3	4	5

	Muito Ruim	Ruim	Nem Ruim Nem Bom	Bom	Muito Bom
15. Quão bom você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

As questões seguintes sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

	Muito Insatisfeito	Insatisfeito	Nem Satisfeito Nem Insatisfeito	Satisfeito	Muito Satisfeito
16. Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17. Quão satisfeito(a) você está com a capacidade de empenhar suas atividades do dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18. Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de trabalho?	1	2	3	4	5
19. Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20. Quão satisfeito(a) você está com suas próprias relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21. Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22. Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23. Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde você mora?	1	2	3	4	5
24. Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25. Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se à **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

	Nunca	Algumas Vezez	Frequentemente	Muito Frequente	Sempre
26. Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário? _____

Quanto Tempo você levou para preencher este questionário? _____

Você tem algum comentário sobre o questionário? _____

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO

17/07/13

Gmail - Your Submission



Ester Miyuki Nakamura-Palacios <emnpalacios@gmail.com>

Your Submission

Yukiori Goto <goto.yukiori.5c@kyoto-u.ac.jp>

17 de julho de 2013 06:07

Para: emnpalacios@gmail.com, ester.palacios@terra.com.br

Ms. Ref. No.: PHYSIO-D-13-00004R2

Title: Behavioral effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence
Journal of Physiology - Paris

Dear Dr, Nakamura-Palacios,

I am pleased to confirm that your paper "Behavioral effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence" has been accepted for publication in Journal of Physiology - Paris.

The Production Department will contact you soon.

When your paper is published on ScienceDirect, you want to make sure it gets the attention it deserves. To help you get your message across, Elsevier has developed a new, free service called AudioSlides: brief, webcast-style presentations that are shown (publicly available) next to your published article. This format gives you the opportunity to explain your research in your own words and attract interest. You will receive an invitation email to create an AudioSlides presentation shortly. For more information and examples, please visit <http://www.elsevier.com/audioslides>.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards,

Daniel Shulz, Ph. D.
Editor-in-Chief
Journal of Physiology - Paris

Title: Behavioral effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence

Running Title: tDCS in alcohol dependence

Authors: Morgana Croce da Silva^a; Catarine Lima Conti^a; Jaisa Klauss^a, Luana Gaburro Alves^a, Henrique Mineiro do Nascimento Cavalcante^a, Felipe Fregni^{b,c}, MD, PhD, MPH; Michael A. Nitsche^d, MD; Ester Miyuki Nakamura-Palacios^a, MD, PhD

^a Laboratory of Cognitive Sciences and Neuropsychopharmacology, Program of Post-Graduation in Physiological Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória-ES, Brazil

^b Laboratory of Neuromodulation, Department of Physical Medicine & Rehabilitation and Massachusetts General Hospital, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

^c Berenson-Allen Center for Non-invasive Brain Stimulation, Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

^dLaboratory of Neuroplasticity, University Medical Center, Dept. Clinical Neurophysiology, Georg-August-University, Göttingen, Germany

Corresponding Author: Dr. Ester M Nakamura-Palacios, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, 29.047-105 Vitória, ES, Brasil, Fax: + 55(27) 3335-7330, E-mail: emnpalacios@gmail.com

DECLARATION OF INTEREST: The authors have no conflict of interest to declare.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION DETAILS: This article presents partial results from a trial approved by the Brazilian Institutional Review Board of the Federal University of Espírito Santo (registrations 017/09) and registered at the ClinicalTrials.gov Protocol Registration System under identifier NCT01330394.

Number of words in abstract: 301

Number of words in article body: 5,873

Number of figures: 2

Number of tables: 1

Number of references: 91

Abstract

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) has been shown to reduce acute substance craving in drug addicts, and improve cognition in neuropsychiatric patients. Here we aimed to explore further tDCS induced behavioral and neurophysiological modulation including assessment of relapse rate over a prolonged time course in alcoholism. We examined the effects of repeated anodal tDCS (2 mA, 35 cm², 20 minutes) over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) on relapse to the use of alcohol in alcoholics from outpatient services, who received additional routine clinical treatment. Furthermore, event related potentials (ERPs), cognitive and frontal executive processes, craving, depressive and anxiety symptoms were obtained before and after treatment. From thirteen alcoholic subjects, seven were randomized to sham-tDCS and six to real tDCS treatment (once a week for five consecutive weeks). Depressive symptoms and craving were reduced to a larger extent in the tDCS group compared to the sham group ($p = 0.005$ and $p = 0.015$, respectively). On the other hand, active tDCS was able to block the increase in neural activation triggered by alcohol related and neutral cues in prefrontal cortex (PFC) as indexed by ERP as seen in the sham-tDCS group. Finally, there was a trend for increased change in executive function in the tDCS group compared to the sham-tDCS group ($p = 0.082$), and, similarly, a trend for more relapses in the tDCS group compared to sham tDCS (four alcoholic subjects (66.7%) vs one (14.3%), $p = 0.053$). These results confirm the previous findings of tDCS effects on craving in alcoholism and also extend these findings as we showed also tDCS-related mood improvement. However, potential increase in relapse is possible; thus the clinical value of an increase in craving and improvement in depression and executive function needs to be carefully assessed in further studies; including investigation of optimal parameters of stimulation.

Key words: Anodal tDCS; alcoholics; prefrontal cortex; EEG; event-related potential; LORETA.