

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO  
COMPORTAMENTO**

**CAROLINA TOSETTO CACHOEIRA**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCRANIANA EM  
ADULTOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE  
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE**

Porto Alegre, 2016.

**CAROLINA TOSETTO CACHOEIRA**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCRANIANA EM  
ADULTOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE  
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção de título de Mestre em Psiquiatria à  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e  
Ciências do Comportamento

Orientador: Prof. Dr. Pedro Schestatsky.

Porto Alegre, 2016.

**FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA  
CAROLINA TOSETTO CACHOEIRA**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCRANIANA EM  
ADULTOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Psiquiatria à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Porto Alegre, 28 de junho de 2016.

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a dissertação “Efeitos da Estimulação Elétrica Transcraniana em Adultos com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade”, elaborada por Carolina Tosetto Cachoeira como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em psiquiatria.

---

Profa. Dra. Maria Inês Lobato

---

Prof. Dr. Giovani Abrahão Salumm Junior

---

Prof. Dr. Pedro Domingues Goi

---

Ives Cavalcante Passos

---

Prof. Dr. Pedro Schestatsky (Orientador).

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que contribuíram para a realização deste trabalho, em especial:

Ao Pedro Schestatsky, pelos ensinamentos como professor, supervisor e orientador.

À equipe do PRODAH, especialmente ao Claiton Bau e ao Eugenio H. Grevet, pelo carinho da recepção e de sua equipe.

Ao Luis Augusto Rohde, pela importante contribuição dos seus conhecimentos científicos.

Ao André Brunoni pela ajuda com a elaboração do projeto.

À equipe de pesquisa, formada pelo Douglas Leffa, Suzana D. Mittelstadt, Lorena S. T. Mendes, Jairo V. Pinto, Vítor Blazius e Vitoria Machado, pelo inestimável esforço e perseverança ao longo de toda a pesquisa.

Aos membros da banca Maria Inês Lobato, Giovani Abrahão Salumm Junior, Pedro Domingues Goi e Ives Cavalcante Passos, por aceitarem participar deste momento marcante da minha vida.

Aos voluntários que tornaram possível esta pesquisa.

Ao Vauto, meu namorado, pelo companheirismo e amor que sempre expressou.

À minha família, Vitor, Heliara, Eduardo, Isabela e Camila, pela compreensão, apoio e constante motivação.

E ao meu psicanalista, que me ajudou a me manter tranquila e focada durante todo este processo.

## RESUMO

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento e sua prevalência na vida adulta é em torno de 2,5%. O tratamento farmacológico, apesar de efetivo, possui importantes limitações, justificando a busca por outras estratégias terapêuticas. A estimulação elétrica transcraniana (EETC) é uma técnica não invasiva de neuroestimulação que tem apresentado resultados promissores em melhorar o desempenho cognitivo em vários distúrbios neuropsiquiátricos, no entanto, poucos estudos avaliaram a sua eficácia e tolerabilidade no TDAH.

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado, com estimulação falsa para avaliar a eficácia da EETC nos sintomas de TDAH. Dezesete adultos com TDAH foram randomizados em dois grupos, nove receberam EETC verdadeira e oito, falsa. No grupo da EETC verdadeira foi aplicada estimulação com intensidade de corrente de 2 mA, durante 20 minutos, em cinco dias consecutivos. O ânodo foi posicionado sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) direito e o cátodo sobre o CPF DL esquerdo. O grupo controle recebeu estimulação falsa durante o mesmo período. Os sintomas do TDAH foram mensurados por meio da escala Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) e a incapacidade com a escala Sheehan Disability Scale (SDS). As duas escalas foram aplicadas nos seguintes momentos: antes de iniciar (t0) as estimulações, ao final do protocolo (t1) e uma (t2), duas (t3) e quatro semanas (t4) após a intervenção.

Observamos redução, estatisticamente significativa, na pontuação das escalas ASRS desatenção ( $p = 0,02$ ) e SDS ( $p = 0,04$ ) entre t0 e t1 após a intervenção em comparação ao grupo controle. Na ASRS total também observamos essa tendência, mas não se mostrou estatisticamente significativa ( $p = 0,07$ ). Ampliando a análise dos dados observamos interação positiva entre tempo e tratamento na pontuação da ASRS total ( $p = 0,003$ ), ASRS desatenção ( $p = 0,0001$ ) e SDS ( $p = 0,001$ ).

Os dados deste estudo apontam que a EETC é eficaz para melhorar a atenção em adultos com TDAH. Contudo, mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia clínica da EETC nessa população.

Palavras-chaves: Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. Tratamento do TDAH. TDAH no adulto. Estimulação elétrica transcraniana (EETC). Neuromodulação.

## ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder with 2,5% prevalence in adulthood. Pharmacological treatment, although effective, has important limitations, justifying the search for other therapeutic strategies. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) is a non-invasive neurostimulation technique which has show promising results to improve cognitive performance in several neuropsychiatric disorders, nonetheless few studies have evaluated their efficacy and tolerability in ADHD.

A randomized, double-blind, sham-controlled trial was conducted to examine the efficacy of tDCS on ADHD symptoms. in adults with ADHD. Seventeen adults with ADHD were randomized into two groups, nine received active EETC eight, false. In the active group was applied EETC with 2mA current intensity, for 20 minutes, in five consecutive days. Anode was positioned on the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and cathode over the left DLPFC. Control group received false stimulation during the same period. ADHD symptoms were measured using the scale Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) and the disability with Sheehan Disability Scale Scale (SDS). Both scales were applied at the following times: before starting the stimulation, the end of the protocol, and one, two and four weeks after the intervention.

Subjects in the active group achieved significant reduction in ASRS inattention ( $p = 0,02$ ) and SDS ( $p = 0,04$ ) scores after intervention compared to control group. At ASRS total score was also observed this trend, without statistical significance ( $p = 0.07$ ). Extending data analysis shows there are positive interaction between time and treatment on ASRS total score ( $p = 0,003$ ), ASRS inattention ( $p = 0,0001$ ) and SDS ( $p = 0,001$ ).

These data indicate that tDCS is effective to improving attention in adults with ADHD. However, further research is needed to assess the clinical efficacy of tDCS in this population.

Keywords: Attention-deficit/hyperactivity disorder. ADHD treatment. Adult ADHD. Transcranial direct current stimulation (tDCS). Neurostimulation.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ASRS** – Adult ADHD Self-Report Scale
- CPF** – Córtex pré-frontal
- CPFDL** – Córtex pré-frontal dorsolateral
- EETC** – Estimulação elétrica transcraniana
- EMT** – Estimulação magnética transcraniana
- FEF** – Acrônimo do idioma inglês: *frontal eye field*
- GABA** – Acrônimo do idioma inglês: *gamma-amino butyric acid*
- fMRI** – Acrônimo do idioma inglês: *functional magnetic resonance*
- NMDA** – N-metil D-aspartato
- QI** – Quociente de inteligência
- PRODAH** – Programa de Déficit de Atenção/Hiperatividade
- SDS** – Sheehan Disability Scale
- SCID-IV-TR** – *Structured Clinical Interview DSM-IV*
- SPECT** – Acrônimo do idioma inglês: *single-photon emission computed tomography*
- TAG** – Transtorno de ansiedade generalizada
- TDAH** – Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade
- tDCS** – Acrônimo do idioma inglês: *transcranial direct current stimulation*
- TMS** – Acrônimo do idioma inglês: *transcranial magnetic stimulation*
- TOC** – Transtorno obsessivo-compulsivo

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	9
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	9
1.2 OBJETIVOS.....	11
<b>1.2.1 Objetivo Geral</b> .....	11
<b>1.2.2 Objetivos Específicos</b> .....	11
1.3 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE.....	12
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	13
2.1 REVISÃO HISTÓRICA EETC.....	13
2.2 O QUE É ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCRANIANA.....	14
2.3 PARÂMETROS, SEGURANÇA E EFEITOS COLATERAIS.....	15
2.4 EETC NA PSIQUIATRIA E NEUROLOGIA.....	17
2.5 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE.....	18
2.6 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA EETC NO TDAH .....	20
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	23
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	23
3.2 AMOSTRA.....	23
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	24
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	24
3.5 ALOCAÇÃO E MASCARAMENTO.....	25
3.6 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	26
3.7 INTERVENÇÃO.....	26
<b>4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b> .....	28
<b>5. ARTIGO</b> .....	29
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	47
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	48
<b>ANEXOS</b> .....	56







## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento e sua apresentação clínica é tipicamente caracterizada pela presença de sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade<sup>(1)</sup>. Os sintomas se iniciam na infância<sup>(2)</sup> e persistem na idade adulta em 50% dos casos<sup>(3,4)</sup>, com prevalência de 5% em crianças na idade escolar<sup>(4)</sup> e 3,5% em adultos<sup>(5,6)</sup>.

Embora sua etiologia seja multifatorial e não esteja totalmente determinada, existe um forte componente genético resultando em uma herdabilidade de aproximadamente 75%<sup>(7,8)</sup>. Estudos têm apontado que os sintomas da doença estão associados a alterações em circuitos neurais catecolaminérgicos<sup>(9)</sup>. Entre as estruturas cerebrais envolvidas no transtorno estão o córtex pré-frontal (CPF), o corpo estriado, o cerebelo e núcleos catecolaminérgicos presentes no tronco encefálico<sup>(10)</sup>.

Uma recente metanálise com estudos que utilizavam ressonância magnética funcional (fMRI) para avaliar diferença na ativação de regiões cerebrais durante execução tarefas entre sujeitos com TDAH e controles saudáveis verificou uma menor ativação do córtex frontal inferior direito durante tarefa de controle inibitório e uma menor ativação do CPFDL direito durante tarefas que exigiam atenção<sup>(11)</sup>.

O tratamento farmacológico, com estimulantes como o metilfenidato e lisdexanfetamina, é reconhecidamente o mais eficaz, com taxas de resposta entre 65% e 75%<sup>(1,12)</sup>. Contudo, alguns pacientes são refratários à medicação, ou apresentam efeitos adversos significativos que impedem seu uso<sup>(13)</sup>, motivando a busca por intervenções não farmacológicas<sup>(14)</sup>.

A estimulação elétrica transcraniana (EETC), em inglês *transcranial direct current stimulation* (tDCS), consiste na aplicação de corrente elétrica de baixa intensidade sobre o escalpo para gerar mudanças na excitabilidade cerebral. O mecanismo de ação ocorre por meio da alteração do potencial de repouso da membrana neuronal. Com a estimulação anódica ocorre aumento da excitabilidade

cortical devido à despolarização da membrana neuronal e com a estimulação catódica ocorre redução da excitabilidade cortical devido ao processo de hiperpolarização da membrana neuronal<sup>(15)</sup>.

Essa técnica possui vantagens em relação à estimulação magnética transcraniana (EMT), que também é uma técnica de neuroestimulação. Entre elas podemos destacar: menos efeitos colaterais, alta tolerabilidade, relativa maior simplicidade na aplicação, equipamento com menor custo e portátil por ser pequeno e leve<sup>(16)</sup>.

A modulação da excitabilidade de regiões específicas do córtex cerebral por meio da EETC tem se demonstrado uma ferramenta promissora para o tratamento de doenças psiquiátricas<sup>(17)</sup>. Diversos trabalhos demonstraram que a EETC é capaz de melhorar os níveis de atenção e memória em pessoas saudáveis<sup>(18,19)</sup> e em outras doenças neuropsiquiátricas<sup>(20,21)</sup>, no entanto, seu papel no TDAH foi pouquíssimo estudado.

Ainda há evidências limitadas sobre o impacto da EETC no TDAH<sup>(22)</sup>. Porém, o conhecimento atual sobre a fisiopatologia do TDAH e os efeitos neurofisiológicos da EETC sugerem que essa intervenção pode ser efetiva no controle de alguns sintomas da patologia<sup>(23-26)</sup>.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da estimulação elétrica transcraniana em adultos diagnosticados com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- a) Verificar se a EETC é eficaz em reduzir a intensidade dos sintomas de TDAH mensurados pela escala ASRS.
- b) Avaliar se com a intervenção houve redução do prejuízo funcional relacionado a patologia, mensurados pela Sheehan Disability Scale (SDS).
- c) Avaliar os efeitos colaterais da EETC.
- d) Determinar a factibilidade da técnica.

### 1.3 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

O TDAH é um transtorno com grande impacto na vida dos indivíduos acometidos. O tratamento farmacológico, apesar de efetivo, possui limitações, justificando a busca por intervenções não farmacológicas. A EETC é uma técnica que modula a excitabilidade neuronal e tem apresentado resultados promissores em diversos transtornos psiquiátricos. Considerando que a fisiopatologia do TDAH envolve uma menor ativação do CPFDL direito e a escassez de estudos avaliando os efeitos dessa intervenção nessa patologia, buscamos contribuir com o esclarecimento a respeito do papel da EETC no tratamento do TDAH.

Nossa hipótese é que a EETC é eficaz na redução dos sintomas do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 REVISÃO HISTÓRICA EETC

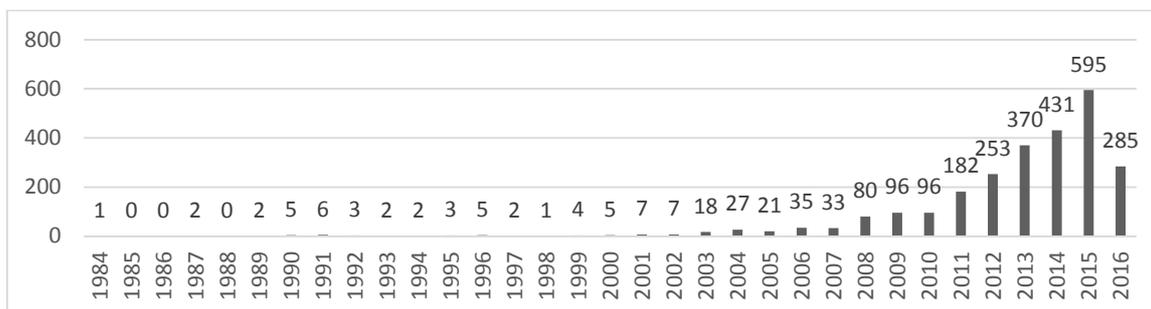
A história do uso de corrente elétrica aplicada em seres humanos remonta a períodos anteriores à própria descoberta de como se gera corrente elétrica. Scribonius Largus, médico na Roma antiga (43-48 d.C.), observou súbita letargia transitória e concomitante alívio de dor ao colocar um peixe-elétrico vivo sobre o escalpo de um paciente com cefaleia. Plínio e Claudius Galeno reproduziram esses resultados, percebendo que o efeito narcótico foi induzido pela transferência de eletricidade do peixe<sup>(27)</sup>. Em 1792, Alessandro Volta desenvolveu a pilha voltaica, permitindo a geração de eletricidade e seu uso sistemático. Nos seus estudos observou que o estímulo elétrico pode evocar diferentes efeitos fisiológicos<sup>(28)</sup>. Os estudos de Luigi Galvani (1791-1797) foram um marco nas pesquisas com eletricidade, ele cunhou o termo “correntes galvânicas” para a indução de corrente elétrica diretamente nos tecidos biológicos e, após esses experimentos, as correntes galvânicas foram aplicadas na medicina, particularmente em distúrbios mentais<sup>(27)</sup>.

Em 1964, Bindman e colaboradores descreveram que a aplicação de uma fraca corrente elétrica no córtex cerebral resulta em modificações na plasticidade cerebral. Em modelo animal, demonstraram que uma fraca corrente elétrica aplicada por eletrodos intracerebrais alterou a excitabilidade cortical, resultando em um melhor desempenho do córtex motor, e essas mudanças permaneceram estáveis horas após o término da estimulação<sup>(29)</sup>. Estudos posteriores revelaram que esses efeitos eram dependentes da síntese proteica<sup>(30)</sup> e de modificações nos níveis de cálcio intracelular<sup>(31-33)</sup>.

Em 1968, estudos confirmaram que a EETC induz um fluxo de corrente intracerebral suficiente para gerar efeitos pretendidos. Em macacos, aproximadamente 50% da corrente aplicada sobre o escalpo atinge o tecido cerebral<sup>(34)</sup>. Esses resultados foram reproduzidos em seres humanos no ano de 1975<sup>(35)</sup>. Na década de 1970, verificou-se que a estimulação elétrica transcraniana mudou padrões no eletroencefalograma (EEG) e nos potenciais evocados<sup>(36)</sup>.

Nos anos seguintes, a EETC foi quase esquecida. Isso pode ter sido devido à falta de métodos disponíveis para avaliar e estudar os seus efeitos em um nível não fenomenológico<sup>(38)</sup>.

Apesar de ser uma técnica antiga, somente nos últimos dez anos a EETC vem despertando maior interesse entre os pesquisadores, haja vista o crescente número de publicações de sua aplicação (**figura 1**). Isso se deve ao desenvolvimento tecnológico de instrumentos adequados para monitorar as mudanças na atividade cerebral, tais como tomografia por emissão de pósitrons, tomografia e ressonância magnética funcional, que permitiram estabelecer parâmetros de segurança da técnica<sup>(37-39)</sup>.



**Figura 1: publicações anuais sobre EETC no PubMed, desde a primeira publicação registrada em 1984 até maio de 2016.**

## 2.2 O QUE É ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCRANIANA

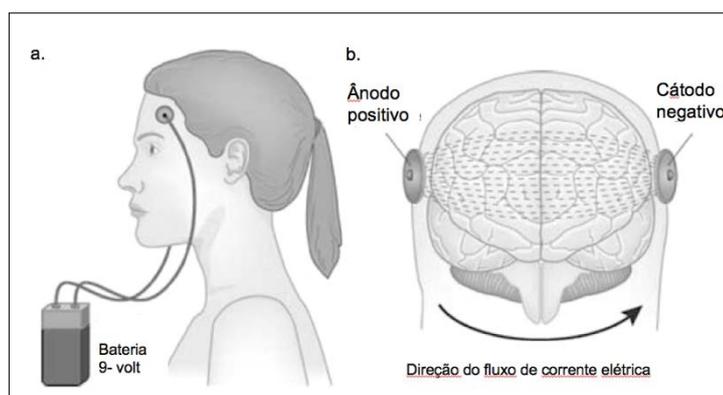
A EETC é uma técnica não invasiva utilizada para a modulação da atividade cortical por meio da polarização cerebral e assim interferir no desempenho de diferentes funções, dentre elas as funções motoras e cognitivas<sup>(37,40)</sup>. A técnica consiste em aplicar uma corrente elétrica de baixa intensidade (1-2 mA) no escalpo por meio de dois eletrodos, o cátodo e o ânodo (**figura 2**)<sup>(41)</sup>.

Para que a EETC seja administrada, eletrodos de superfície, compostos por borracha condutora de eletricidade e cobertos por uma esponja embebida em solução salina, são posicionados sobre o escalpo e conectados a um eletroestimulador constituído basicamente por três componentes principais:

amperímetro (medidor de intensidade de corrente elétrica), potenciômetro (componente que permite a manipulação da intensidade da corrente) e bateria (para gerar corrente elétrica)<sup>(42)</sup>.

A neuromodulação cerebral surge devido a diferentes mecanismos que ocorrem para alterar o potencial da membrana neuronal<sup>(43)</sup>. A EETC modifica a excitabilidade neuronal por meio da alteração do potencial de repouso da membrana neuronal, o ânodo aumenta essa excitabilidade e o cátodo a reduz<sup>(42)</sup>. Ou seja, por meio dos seus efeitos sobre os potenciais de membrana em repouso, pode levar a um aumento ou diminuição da excitabilidade neuronal, dependendo da polaridade e arranjo espacial dos eletrodos<sup>(44)</sup>.

Os efeitos mais duradouros (minutos a horas) da EETC não são devido a fenômenos puramente elétricos, estão associados a uma série de diferentes mecanismos, entre eles: síntese proteica, modulação do receptor N-metil D-aspartato (NMDA), alteração no número e propriedades dos canais iônicos<sup>(43)</sup>, eletrólise da água com alteração do equilíbrio ácido-base pela indução de acidose ou alcalose<sup>(43)</sup>.



**Figura 2: o dispositivo EETC utiliza um ânodo e um cátodo ligados a uma fonte de corrente contínua como uma bateria de 9V. Fonte: modificado de Bush<sup>(22)</sup>.**

## 2.3 PARÂMETROS, SEGURANÇA E EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos da EETC dependem da geometria neuronal, da direção, duração e intensidade da corrente elétrica, bem como da posição do eletrodo e sua polaridade<sup>(37,42,45)</sup>. A posição dos eletrodos no crânio do indivíduo depende da área cortical a qual se quer modular e o do efeito (excitatório ou inibitório) desejado. Os eletrodos são posicionados conforme o sistema 10-20 da eletroencefalografia (EEG)<sup>(39)</sup>. As intensidades de correntes geralmente aplicadas variam entre 0,5 a 2 mA e sua duração varia de segundos a minutos<sup>(46)</sup>.

A alteração da excitabilidade cortical é dependente da intensidade de corrente utilizada<sup>(47)</sup>. Boggio et al. (2006) observaram respostas distintas após aplicação de EETC de 1 e 2 mA em pacientes com doença de Parkinson, os resultados do estudo mostram uma melhora significativa na memória de trabalho após EETC com 2 mA, o que não foi observado com 1 mA<sup>(28)</sup>. Outros parâmetros da EETC, tais como o tamanho dos eletrodos e a distância entre o eletrodo ativo e o de referência, podem também interferir nos seus efeitos. Os estudos utilizam eletrodos com áreas distintas, sendo mais predominante a faixa entre 20-35 cm<sup>2</sup> <sup>(42,48)</sup>.

Os efeitos da EETC também estão relacionados à densidade de corrente e à carga total aplicada. A densidade de corrente corresponde à razão entre a intensidade da corrente pela área do eletrodo, enquanto a carga total equivale à densidade de corrente vezes o tempo de estimulação<sup>(49)</sup>.

É uma terapia considerada segura e com poucos efeitos adversos<sup>(50)</sup>, entretanto, para a sua aplicação terapêutica segura, tanto a densidade de corrente quanto o tempo de estimulação devem ser considerados. Em estudos animais densidades de correntes inferiores a 25 mA/cm<sup>2</sup> não foram capazes de ocasionar lesão no tecido nervoso, mesmo quando aplicadas por horas<sup>(51)</sup>. Nos protocolos de EETC em humanos, a densidade de corrente não supera 0,06 mA/cm<sup>2</sup>, ficando, portanto, muito abaixo dos valores considerados de risco<sup>(52)</sup>, além do fato de que parte da corrente aplicada diretamente no crânio é dissipada no escalpo e apenas cerca de 50% atinge a região do córtex a ser estimulada<sup>(48)</sup>. Carga total acima de 216 C/cm<sup>2</sup> pode lesionar o tecido cerebral<sup>(49,53)</sup>.

A EETC possui poucos efeitos colaterais<sup>(54)</sup>. Uma revisão dos efeitos adversos da EETC em 567 estudos verificou uma baixa taxa de efeitos adversos. Durante o procedimento os efeitos colaterais encontrados foram pouco intensos, como leve sensação de formigamento, fadiga moderada e prurido sob os eletrodos. Após a estimulação foi descrita hiperemia na região sob o eletrodo, cefaleia, náuseas e

insônia, sendo que esses efeitos foram raros e também relatados após EETC placebo<sup>(55)</sup>.

A estimulação elétrica transcraniana apresenta uma série de vantagens quando comparada com outras técnicas de neuroestimulação: equipamentos de baixo custo, acessíveis e portáteis, procedimento não doloroso, seguro, a relativa maior simplicidade da técnica e, devido a essas características, tem potencial para alcançar uma maior parcela da população<sup>(15,28,56)</sup>. A EETC é uma técnica vantajosa para pesquisa porque permite um bom cegamento. Durante a sua aplicação, gera um efeito de formigamento e ardência principalmente nos primeiros minutos, com poucos efeitos além desse primeiro momento. A estimulação falsa consiste no desligamento da corrente elétrica após 60 segundos de estimulação, gerando a mesma sensação da técnica verdadeira, mas sem que o tempo seja suficiente para gerar efeitos neuronais<sup>(57)</sup>. Além disso, por ser uma intervenção não farmacológica, não apresenta interações farmacocinéticas desfavoráveis<sup>(57)</sup>.

Uma desvantagem da técnica em relação à TMS é que a neuroestimulação pela ETCC não é focal, induz alteração em uma área maior do que a região da colocação dos eletrodos, sendo esta uma limitação inerente à técnica da EETC.

## 2.4 EETC NA PSIQUIATRIA E NEUROLOGIA

A busca de evidências para determinar a utilidade terapêutica da EETC vem crescendo na última década. Observa-se um aumento no número de estudos que investigam o papel dessa técnica em diversas doenças psiquiátricas, sendo que muitos apresentam resultados promissores<sup>(26)</sup>.

Existem evidências do uso do EETC nas seguintes patologias: zumbido<sup>(58)</sup>, acidente vascular cerebral<sup>(59)</sup>, doença de Alzheimer<sup>(60)</sup>, depressão<sup>(61)</sup>, transtorno de humor bipolar, episódio maníaco, esquizofrenia, ansiedade generalizada, dependência de substâncias, transtorno obsessivo-compulsivo<sup>(62)</sup>.

Atualmente, a única indicação para seu uso clínico em doenças psiquiátricas é no tratamento da depressão<sup>(54,82)</sup>. Mais estudos são necessários para definir o papel da EETC em outros transtornos psiquiátricos além desse<sup>(62)</sup>.

Uma recente revisão sistemática sobre a EETC em transtornos psiquiátricos identificou 66 estudos (incluindo dados de 1.021 participantes). Desses, 30 estudos avaliaram a eficácia da EETC para o tratamento da depressão em pacientes com transtorno depressivo maior ou transtorno de humor bipolar. Os demais estudos ficaram distribuídos dessa maneira: 23 estudos eram em pacientes com esquizofrenia, sete em transtorno de uso de substância, quatro em transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), um estudo em transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e um estudo em anorexia nervosa<sup>(64)</sup>.

## 2.5 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade é um transtorno do neurodesenvolvimento. Sua apresentação clínica é tipicamente caracterizada pela presença de sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade<sup>(1)</sup>. Contudo, a tríade sintomatológica não é observada em todos os casos, podendo existir três diferentes apresentações: a combinada, a predominantemente desatenta e a predominantemente hiperativa/impulsiva<sup>(65)</sup>. Os sintomas surgem na infância, geralmente iniciam-se até os 12 anos<sup>(2)</sup>, e persistem até a vida adulta em cerca de 50% dos casos<sup>(3,4,66)</sup>. Sua prevalência é de 5% em crianças na idade escolar<sup>(4)</sup> e 3,5% em adultos<sup>(5,6,65)</sup>.

Pessoas com TDAH apresentam claras desvantagens interpessoais, acadêmicas e laborais quando comparadas a indivíduos sem o transtorno<sup>(1,7,66)</sup>.

O TDAH é um problema relevante de saúde pública e representa um grande custo econômico para pacientes, familiares e sociedade<sup>(67)</sup>. No ano de 2005, gerou um custo estimado de 13 bilhões de dólares para o sistema de saúde americano<sup>(68)</sup>.

Durante muito tempo se pensou que o TDAH era um transtorno limitado à infância<sup>(69)</sup>. Atualmente sabe-se que persiste na idade adulta em uma grande quantidade de indivíduos<sup>(3,6)</sup>.

Na evolução natural do TDAH, observa-se uma redução na intensidade dos sintomas em todas as dimensões sintomatológicas nos adultos. No entanto, menos de 10% dos indivíduos atingem uma melhora funcional<sup>(70,71)</sup>.

Alguns achados neuroanatômicos e neurofuncionais nos ajudam a entender

esse padrão sintomatológico. Observou-se que pacientes com TDAH apresentam um padrão de maturação cortical mais lento do que indivíduos não afetados, embora uma grande parcela dos pacientes alcance o padrão maturacional normal no fim da adolescência. Esse padrão explicaria a maior intensidade de sintomas observados na infância e a sua atenuação gradual com o passar do tempo e fornece evidências para explicar a remissão do transtorno<sup>(71)</sup>. Além disso, demonstrou-se que pacientes com TDAH persistente apresentam uma alteração na conectividade cortical, diferente dos adultos normais e semelhante ao observado em crianças sem TDAH<sup>(72)</sup>.

Apesar da fisiopatologia não ser completamente compreendida, estudos evidenciaram alteração nos circuitos pré-frontoestriatais<sup>(73)</sup> e alterações na transmissão dopaminérgica, principalmente no sistema mesocorticolímbico<sup>(74)</sup>.

Entre as estruturas cerebrais envolvidas no transtorno estão o córtex pré-frontal (CPF), o corpo estriado, núcleos catecolaminérgicos presentes no tronco encefálico, núcleo caudado, globo pálido, corpo caloso e vermis cerebelar<sup>(10,75-78)</sup>.

Uma recente metanálise de estudos com fMRI verificou que diversas regiões encefálicas estão hipoativas no TDAH e entre elas se encontra o CPFDL direito<sup>(11)</sup>. O CPFDL direito está envolvido no controle do comportamento inibitório e estudos verificaram uma menor ativação dessa área durante a aplicação de tarefas que exigem controle inibitório em sujeitos com TDAH<sup>(79-87)</sup>.

O tratamento do TDAH consiste na utilização de medicações estimulantes do sistema nervoso central, tais como o metilfenidato e a lisdexanfetamina, e abordagens psicoterapêuticas<sup>(12)</sup>. O tratamento farmacológico é o que apresenta maior eficácia, com taxas de respostas entre 65% e 75%<sup>(74,88,89)</sup>. Apesar da comprovada eficácia, o seu uso tem inconvenientes tais como o elevado custo, em alguns casos apresenta efeitos colaterais significativos que impedem a manutenção do tratamento, além do fato de que alguns pacientes são refratários ao tratamento medicamentoso e continuam a ter comprometimento no desempenho social e acadêmico<sup>(13,90)</sup>. Todas essas situações descritas acima justificam a necessidade de buscar novos métodos terapêuticos que sejam eficazes, seguros e acessíveis<sup>(14)</sup>.

Na última década, tem-se dado atenção especial a tratamentos não farmacológicos, principalmente direcionados àqueles pacientes que não respondem adequadamente aos medicamentos, que têm pouca tolerância aos eventos adversos e efeitos colaterais, ou que optam por não usar medicação<sup>(14)</sup>.

## 2.6 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA EETC NO TDAH

Embora diversos trabalhos demonstraram que a EETC é capaz de melhorar os níveis de atenção e memória em pessoas saudáveis<sup>(18,19)</sup> e em portadores de doenças neuropsiquiátricas<sup>(20,21)</sup>, o seu papel no tratamento do TDAH foi pouquíssimo estudado.

Ao realizamos uma busca no o PubMed utilizando os termos [(ADHD) AND (transcranial direct current stimulation)] em maio de 2016. Encontramos oito artigos, os resultados descritos a seguir, e dois estudos, Prehn-Kristensen et al. (2014) e Munz et al., (2015) avaliando os efeitos da estimulação elétrica transcraniana com corrente alternada no TDAH; esta é uma técnica muito parecida com a EETC, porém, na sua aplicação a corrente elétrica se alterna conforme uma frequência preestabelecida<sup>(91)</sup>.

Prehn-Kristensen et al. (2014) investigaram os efeitos da estimulação elétrica transcraniana com corrente alternada na memória declarativa em crianças com TDAH. Realizaram um ensaio clínico randomizado, *crossover*, com estimulação anódica nas regiões frontais bilateral (F3 e F4) durante o sono em 12 crianças com TDAH e em 12 controles. Antes da estimulação, as crianças com TDAH apresentavam uma pior consolidação da memória dependente do sono em comparação com controles saudáveis. Após estimulação, controles e pacientes apresentaram desempenho semelhante, indicando melhora da memória declarativa nos indivíduos com TDAH após EETC<sup>(92)</sup>.

Munz et al. (2015) demonstraram melhor controle inibitório após estimulação elétrica transcraniana com corrente alternada durante o sono não REM em 14 crianças com TDAH<sup>(93)</sup>.

Foi realizado ensaio clínico randomizado por Cosmos et al. (2015) para avaliar os efeitos de uma única sessão de EETC com 1mA, 20 min, ânodo sobre CPFDL esquerdo (F3) e cátodo sobre CPFDL direito (F4) em 60 adultos com TDAH.

Os resultados obtidos evidenciaram que houve aumento na conectividade cerebral após EETC<sup>(94)</sup>. Porém, não encontraram melhora no controle inibitório avaliado<sup>(95)</sup>.

Soltaninejad et al. (2015) realizaram ensaio clínico cruzado, com cegamento simples, controlado por estimulação falsa em 20 adolescentes com TDAH. Esse estudo foi composto por três fases: (i) ânodo CPFDL esquerdo (F3) e cátodo área supraorbital direita (Fp2), (ii) ânodo área supraorbital direita (Fp2) e cátodo CPFDL esquerdo (F3) e (iii) estimulação falsa. Intensidade de corrente 1,5 mA durante 15 min, avaliando em todos participantes as tarefas Go/No-Go e Stroop test antes e após as três estimulações. Os resultados revelaram maior número de acertos quando o cátodo estava posicionado sobre CPFDL esquerdo quando comparado com o ânodo nessa posição ( $p = 0,03$ ) e na estimulação falsa ( $p = 0,01$ ), concluindo que a EETC com cátodo sobre CPFDL esquerdo aumenta o controle inibitório, diminuindo a frequência de respostas impulsivas<sup>(96)</sup>.

O estudo de Bandeira et al. (2016) avaliou os efeitos da EETC em nove crianças com TDAH (ânodo sobre o CPFDL esquerdo, cátodo sobre a área supraorbital direita). Seus resultados demonstraram que após a intervenção os sujeitos apresentaram melhora da atenção, redução do tempo necessário para avaliar novas informações, maior controle inibitório e menos erros nas tarefas que exigiam atenção dividida. Nesse estudo também houve melhora clínica após EETC em relação ao basal em crianças com TDAH, de acordo com a percepção dos pais<sup>(97)</sup>.

Breitling et al. (2016) avaliaram os efeitos da EETC em 21 adolescentes com TDAH e em 21 controles enquanto completavam a tarefa Flanker. Todos realizaram três sessões de EETC, cada uma com uma montagem diferente (cátodo, ânodo ou estimulação falsa) no giro frontal inferior direito (F8) e o outro eletrodo sobre região mastoide esquerda, com intervalo de uma semana entre cada estimulação. A estimulação durou 20 min, com intensidade de 1 mA, e a tarefa se iniciou após 5 min de estimulação. A análise global não revelou um efeito significativo da EETC em nenhum dos grupos. No entanto, como houve um significativo efeito de aprendizagem entre a primeira e a segunda sessão, o desempenho na primeira sessão foi analisado separadamente. Os resultados mostraram que pacientes com TDAH que receberam a estimulação falsa na primeira sessão apresentaram pior controle de interferência em comparação com os controles saudáveis, enquanto pacientes com TDAH que realizaram estimulação anódica tiveram o mesmo

desempenho que os controles ao realizar a tarefa. Esses resultados sugerem que ETCC anódica do giro frontal inferior direito poderia melhorar o controle de interferência em pacientes com TDAH<sup>(98)</sup>.

Leffa et al. (2016) demonstraram que a EETC foi capaz de melhorar a memória de curto prazo em modelo animal de TDAH, sugerindo um possível papel terapêutico dessa técnica na patologia<sup>(99)</sup>.

Bloch et al. (2010), em ensaio clínico randomizado duplo cego, *crossover*, controlado com estimulação falsa, demonstraram melhora na atenção após uma única sessão de estimulação magnética transcraniana (TMS), outra técnica de neuroestimulação, sobre o CPFDL direito em 13 adultos com TDAH<sup>(100)</sup>.

No entanto, até este momento, nenhum grande ECR controlado por placebo avaliando os efeitos terapêuticos da EETC no TDAH foi publicado. Além disso, o protocolo ideal da estimulação nessa patologia ainda é desconhecido. É provável que o local irá variar dependendo do sintoma a ser tratado<sup>(91)</sup>.

Ainda há evidências limitadas sobre o impacto da estimulação elétrica transcraniana no TDAH<sup>(22)</sup>. Porém, o conhecimento atual sobre a fisiopatologia do TDAH e os efeitos neurofisiológicos da EETC sugerem que essa intervenção pode ser efetiva no controle de alguns sintomas da patologia que trazem prejuízo social e acadêmico<sup>(23-26)</sup>.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Ensaio clínico piloto, duplo cego, randomizado, controlado.

#### 3.2 AMOSTRA

Para a composição da amostra foram selecionados aleatoriamente pacientes que estão aguardando em lista de espera para avaliação no Programa de Déficit de Atenção-Hiperatividade (PRODAH) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O diagnóstico de TDAH foi determinado conforme os critérios do DSM-V. A avaliação seguiu o protocolo do PRODAH, com entrevistas clínicas semiestruturadas como (a) Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children–Epidemiologic Version (K-SADS-E) adaptada ao adulto e DSM-V para o diagnóstico de TDAH<sup>(101)</sup>; (b) Structured Clinical Interview DSM-IV (SCID-IV-TR) para comorbidades do Eixo 1<sup>(102)</sup>.

Entre setembro de 2014 e outubro de 2015 foram avaliados 29 indivíduos, 12 foram excluídos por não preencherem os critérios do estudo descrito a seguir. A amostra final foi composta por 17 adultos com diagnóstico de TDAH randomizados em dois grupos, nove no grupo da EETC verdadeira e oito no grupo da EETC falsa (**figura 3**).

### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

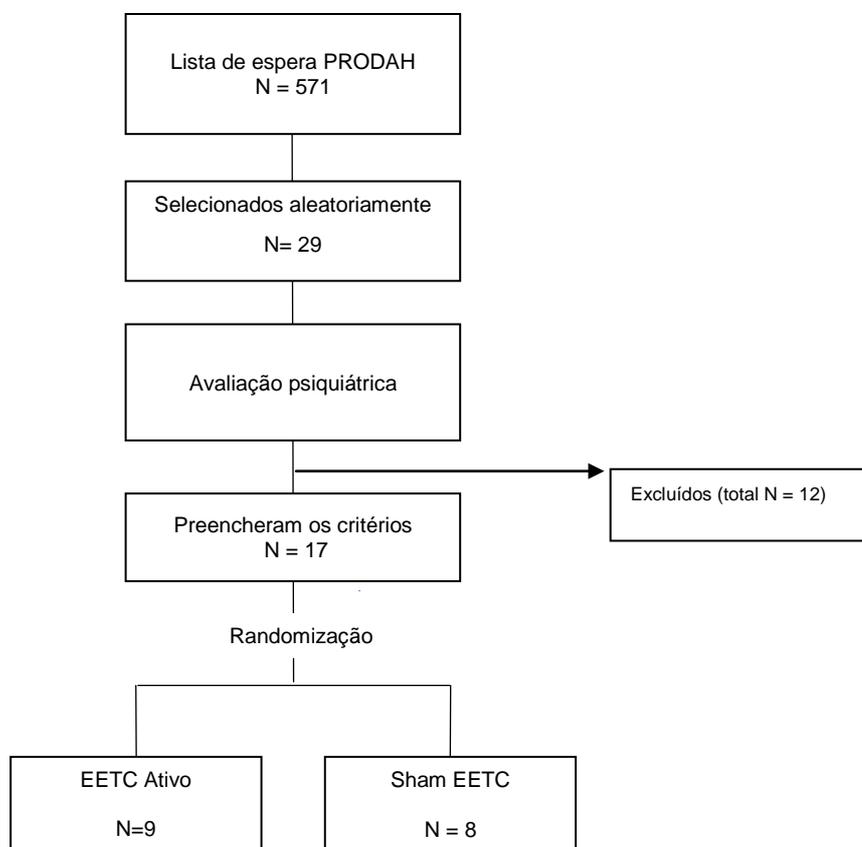
- Idade entre 18-45 anos (ambos os sexos).
- Diagnóstico de TDAH de acordo com critérios diagnósticos do DSM V por meio de entrevista clínica estruturada e aplicado por médicos treinados.
- Não estar em uso de medicação para TDAH há pelo menos um mês
- Adult ADHD Self-Report Scale Symptom Checklist-v 1.1 (ASRS) maior que 21 na parte A ou B.
- Assinatura do termo de consentimento.
- Capacidade de ler e interpretar os questionários autoaplicativos.

### 3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- As seguintes comorbidades psiquiátricas:
  - Episódio depressivo com Beck Depression Inventory-II (BDI) maior que 9;
  - Transtorno de ansiedade com Beck Anxiety Inventory (BAI) maior que 15;
  - Transtorno de humor bipolar com sintomas depressivos, maníacos ou hipomaníacos no último ano;
  - Esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos;
  - Autismo, retardo mental/demência;
  - Dependência de substâncias.
- Diagnóstico de epilepsia ou uso de anticonvulsivantes.
- Condição médica clinicamente significativa.
- Contraindicações para a EETC (implantes metálicos, alteração anatômica cranioencefálica importante).
- Iniciar e/ou alterar a dose de psicofármaco nos últimos três meses.

### 3.5 ALOCAÇÃO E MASCARAMENTO

Realizamos randomização simples antes da intervenção utilizando o site [www.random.org](http://www.random.org), em que 0 foi escolhido para a EETC falsa e 1 para a EETC verdadeira. Os participantes e avaliadores do estudo estavam cegados quanto à alocação e o cegamento só foi quebrado ao final do estudo.



**Figura 3: fluxograma de seleção da amostra.**

### 3.6 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Para avaliar os efeitos da EETC os dados foram medidos em cinco momentos distintos, antes da intervenção (t 0), logo após o término da intervenção (t 1), em uma (t 2), duas (t 3) e quatro semanas (t 4) após o término da intervenção. Foram usados como indicadores de interesse para esta pesquisa: 1) intensidade dos sintomas de TDAH; 2) qualidade de vida; e 3) efeitos colaterais e segurança da intervenção.

A intensidade dos sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade foram mensuradas de acordo com a pontuação Adult ADHD Self-Report Scale Symptom Checklist-v 1.1 (ASRS).

A qualidade de vida foi medida a partir da avaliação basal pré e pós-tratamento com a escala Sheehan Disability Scale (SDS), que avalia o prejuízo em três diferentes domínios: trabalho, vida familiar e social.

Os efeitos colaterais e a segurança da intervenção foram investigados tendo como base o artigo proposto por Brunoni et al. (2011), que descrevem efeitos colaterais comuns ao uso de EETC<sup>(50)</sup>. A qualquer momento o experimento poderia ser interrompido a pedido do sujeito, ou caso houvesse a presença de qualquer sintoma a partir da observação do pesquisador aplicador da técnica.

### 3.7 INTERVENÇÃO

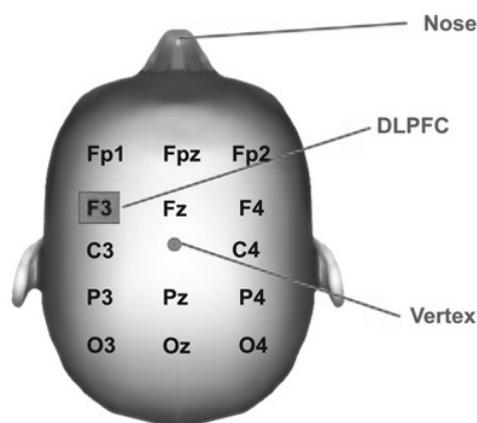
O aparelho utilizado foi o TCT Research Limited, CR1781195, Hong Kong<sup>(103)</sup>, eletrodos com 35 cm<sup>2</sup> cobertos por esponjas embebidas com solução salina.

Na EETC verdadeira a técnica foi realizada com o ânodo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito e o cátodo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, posição F4 e F3, respectivamente, conforme o Sistema Internacional de Posicionamento de Eletrodos 10/20 e demonstrado na **figura 4**<sup>(42)</sup>. Intensidade da corrente: 2,00 mA durante 20 minutos em cinco dias consecutivos.

Na EETC falsa, a mesma montagem foi utilizada, no entanto, a corrente de 2,00 mA foi aplicada por apenas 60 segundos, permanecendo apenas a montagem

do dispositivo até completar 20 minutos. Conforme dados da literatura esse é um bom método de cegamento, pois nesse curto período não induz efeitos sobre a excitabilidade neuronal<sup>(104)</sup>, mas mimetiza os efeitos adversos locais da técnica como formigamento, uma leve sensação de ardência e prurido<sup>(57)</sup>.

A escolha da polaridade da estimulação foi feita com base nos estudos que demonstram que o CPFDL direito hipoativo em sujeitos com TDAH<sup>(79-87)</sup> e o estudo de Soltaninejad que recomenda a montagem da EETC ambos sobre o CPFDL sendo o cátodo a esquerda e ânodo a direita<sup>(96)</sup>.



**Figura 4: imagem demonstrando o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) conforme o sistema EEG 10/20.**

Fonte: Da Silva et al.<sup>(105)</sup>

#### **4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Esta pesquisa foi desenvolvida com base em parâmetros éticos, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que exige a anuência por escrito dos participantes, mediante explicação completa e pormenorizada da natureza da pesquisa e dos possíveis incômodos ou benefícios que podem ocorrer em decorrência da mesma. De tal modo, todos os participantes foram esclarecidos dos objetivos da pesquisa, participaram de maneira voluntária e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética com Seres Humanos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA/UFRGS) e seu registro sob número 13-0498 (ANEXO B). O presente estudo também foi registrado no Clinical Trials, número de registro NCT02580890.

## 5. ARTIGO

**Positive effects of transcranial direct current stimulation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder – a pilot randomized controlled study**

Submitted to the *Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*

## Positive effects of transcranial direct current stimulation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder – a pilot randomized controlled study

Carolina Tosetto Cachoeira<sup>a1\*</sup>, Douglas Teixeira Leffa<sup>b,e,1</sup>, Suzana Doneda Mittelstadt, Lorena Sena Teixeira Mendes<sup>c</sup>, Jairo Vinicius Pinto<sup>c</sup>, Vítor Blazius<sup>c</sup>, Andre R Brunoni<sup>d,e</sup>, Vitoria Machado, Claiton Henrique Dotto Bau<sup>a,f,g</sup>, Luis Augusto Rohde<sup>a,c,g,h</sup>, Eugenio Horacio Grevet<sup>a,c,g</sup>, Pedro Schestatsky<sup>a,b,i</sup>

a Post-Graduation Program of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

b Post-Graduation Program of Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

c Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

d Interdisciplinary Center for Applied Neuromodulation (CINA), University Hospital, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

e Service of Interdisciplinary Neuromodulation (SIN), Laboratory of Neurosciences (LIM-27), Department and Institute of Psychiatry, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

f Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

g ADHD Outpatient Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

h National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, Brazil

i Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work

### \*Corresponding author:

Carolina Tosetto Cachoeira, MD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós- Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Rua Ramiro Barcelos, 2400 – 2º andar – Porto Alegre/RS – Brazil. CEP: 90035-003

Fone: (55 51) 92185059 / (55 51) 3308 5624

E-mail: [carocachoeira@gmail.com](mailto:carocachoeira@gmail.com)

## Abstract

Almost 30% of adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) do not respond or tolerate standard psychopharmacological interventions. Few clinical investigations addressed the efficacy and tolerability of transcranial direct current stimulation (tDCS), a non-invasive neuromodulatory technique, in the disorder. We performed a double-blind, sham-controlled randomized clinical trial in 17 patients with ADHD. The set up for tDCS was the following: 2 mA/20 min/day for 5 days with the anode over the right dorsolateral prefrontal cortex and cathode over the left dorsolateral prefrontal cortex using a current density of 0.06 A/m<sup>2</sup>. ADHD symptoms were measured by the Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) and impairment with the Sheehan Disability Scale (SDS) in four different time points after stimulation. Participants achieved significant lower ASRS inattention ( $p=0.02$ ) and SDS ( $p=0.04$ ) scores after active tDCS in comparison with sham stimulation group. In addition, we detected a trend for a lower ASRS total score in the active tDCS group ( $p = 0.07$ ). Follow up data analysis revealed a positive interaction between time and treatment in both ASRS inattention ( $p=0.0001$ ), SDS ( $p=0.001$ ) and ASRS total ( $p=0.003$ ) scores. Short-term application of tDCS in adult patients with ADHD improved significantly their symptoms, mainly those related to inattention. In addition, this improvement persisted after the end of the stimulation. Further research in larger samples is needed to confirm our results.

**Keywords:** Attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD treatment; Adult ADHD; Transcranial direct current stimulation (tDCS); Neurostimulation.

## 1. Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by inappropriate age-adjusted levels of inattention, and/or hyperactivity-impulsivity (American Psychiatric Association, 2013). Its prevalence rate is around 5.3% in children and adolescents and about 2.5% in adults (Matte et al., 2012; Polanczyk et al., 2007; Simon et al., 2009). Although its pathophysiology is not fully understood, studies have shown an abnormal functioning in prefrontal-striatal circuits (Cortese et al., 2012) and alterations in the dopaminergic transmission, mainly in the mesocorticolimbic system (Biederman and Faraone, 2002). Even though stimulant and non-stimulant medications for ADHD have been reported to be effective in reducing symptoms (Faraone and Glatt, 2010), they have significant drawbacks such as adverse effects that can, in some cases, lead to treatment discontinuation (Castells et al., 2013). In addition, medication alone may not be enough to relieve ADHD symptoms and induce satisfactory functional improvement (Davidson, 2008; Santosh et al., 2011). Therefore, the search for new non-pharmacological interventions for the disorder is justified.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a technique that consists of applying a weak, constant, low intensity current between two electrodes over the scalp in order to modulate cortical excitability (Nitsche and Paulus, 2000). Anodal stimulation is able to enhance cortical excitability, while cathodal stimulation is able to reduce it (Nitsche and Paulus, 2000). Despite being studied in several neuropsychiatric disorders, the mechanism of action of tDCS is not yet completely understood. Studies have shown that N-methyl-D-aspartate receptors are possible mediators of neuroplastic brain alterations after stimulation (Brunoni et al., 2012; Liebetanz et al., 2002; Rohan et al., 2015).

Although tDCS has been repeatedly shown to enhance attention and working memory in healthy and neuropsychiatric populations, its possible role in improving clinical measures of symptoms and functionality in ADHD has not been elucidated yet (Fregni et al., 2005; Oliveira et al., 2013; Smith et al., 2015; Zaehle et al., 2011). In animal models of ADHD, Leffa et al. (2015) demonstrated that tDCS was able to improve short-term memory deficits, suggesting a possible role for this technique in the disorder. In addition, there is evidence of increased functional brain connectivity in ADHD patients after tDCS (Cosmo, 2015).

Considering the burden of ADHD and the constant search for non-pharmacologic interventions, we conducted a pilot randomized double blind, placebo controlled clinical trial. Our primary aim was to evaluate the efficacy of tDCS in reducing symptoms in ADHD patients. We hypothesized that the stimulation would be effective in reducing ADHD symptoms when compared to the sham stimulation.

## **2. Experimental procedures**

### **2.1 Trial design**

This study was a randomized double blind, placebo controlled clinical trial. Trial design and its reporting followed the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) group recommendations (Schulz et al., 2010). It was conducted at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. Patients were recruited from September 1, 2014, to October 4, 2015. This study was approved by the local Ethics Committee. All participants provided written informed consent.

### **2.2 Participants**

Participants were adults who were referred to the ADHD outpatient clinic in the HCPA and meeting our inclusion criteria. The inclusion criteria for this study were: 1) adults aged between 18-45 years; (2) met criteria for ADHD according to the DSM-5; (3) be without any ADHD pharmacological treatment at least one month; (4) able to read, write, and speak Portuguese. Exclusion criteria were the following: current depressive episode with Beck Depression Inventory-II (BDI) greater than 9; current anxiety disorder with Beck Anxiety Inventory (BAI) greater than 15; Bipolar disorder with maniac or depressive episode in the last year; Schizophrenia or other psychosis; substance use disorder; Autism; *intelligence* quotient (IQ) lower than 70; Dementia. Participants with contraindication for tDCS application, such as those with metallic implants in the head or history of seizure, were also excluded. In addition, patients were excluded if they started any psychopharmacotherapy or changed dose in usual medication in the last three months.

### **2.3 Diagnostic process**

The interviewers in this research were all psychiatrists extensively trained in the application of all instruments in the research protocol. The diagnostic procedures

followed the DSM-5 criteria for ADHD. Briefly, the presence of ADHD and comorbidities diagnoses were evaluated through the following semi structured interviews: (a) Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children–Epidemiologic Version (K-SADS-E) for ADHD adapted to adults and DSM-5 (Grevet et al., 2005); (b) Structured Clinical Interview DSM-IV (SCID-IV-TR) for the Axis I psychiatric comorbidities (First et al., 2002); (c) Mini-International Neuropsychiatric Interview (M. I. N. I.) for the diagnoses of antisocial personality disorder (Sheehan et al., 1998); and (d) we estimated Full-Scale IQ from the Vocabulary and Block Design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale–Revised (WAIS-R) assessed by trained psychologists (Wechsler, 1981). A comprehensive protocol assessing sociodemographic data and medical history was also applied for all participants enrolled in this study.

## **2.4 Interventions**

Commercial tDCS devices (TCT Research Limited, CR1781195, Hong Kong) were used. Participants received tDCS active stimulation with the anode over the right DLPFC and the cathode over the left DLPFC for 20 min/day over 5 consecutive days. Anodal stimulation was over the right DLPFC since this region has been shown to be hypoactive in ADHD patients (Hart et al., 2013). The current was of 2mA. For the sham stimulation the same approach was used, but the device was voluntarily turned off after 1 minute of active stimulation in order to mimic the mild itching sensation that is commonly reported right after stimulation onset.

Randomization occurred before intervention (active or sham) using the website [www.random.org](http://www.random.org). Participants, investigators, and study staff were blind to allocation and remained blinded until the end of the study (time 4, see below). At the end, patients and physicians were asked to guess in which group patients were allocated.

## **2.5 Outcomes**

The primary outcome measure (efficacy assessment) was the Adult ADHD Self-Report Scale Symptom Checklist-v1.1 (ASRS) (Adler and Cohen, 2004). The ASRS is an 18-item self-report scale based on the DSM-IV ADHD criteria. Items are scored on a 5 points scale [from 0 = never (i.e., absence of a symptom), 1 = rarely, 2 = sometimes, 3 = often, 4 = very often]. The psychometric properties and clinical

utility of the ASRS have been demonstrated in several clinical studies (Adler et al., 2006; Kessler et al., 2005). We also analyzed difference in inattentive and hyperactive/impulsive scores from the ASRS separately over time.

With regard to secondary outcome measures, we used the Sheehan Disability Scale (SDS), which was developed to assess functional impairment in three domains: work, school and family life (Sheehan et al., 1996). Patients have to give a grade from 0 to 10 to each domain, with a higher number indicating increased impairment. The sum of values in three domains was used.

Participants were assessed before the first stimulation (time 0), right after the last stimulation (time 1), and one (time 2), two (time 3) and 4 weeks (time 4) after the last stimulation.

## 2.6 Statistical analyses

Differences in total ASRS, ASRS inattention, ASRS hyperactivity/impulsivity and SDS scores between time 0 and time 1 were compared between active and sham stimulation groups. Comparisons were done using a Mann-Whitney U test for non-normally distributed variables. A generalized estimation equation (GEE) followed by Bonferroni *post-hoc* test was used to analyze the follow up data. A p-value <0.05 was considered a statistically significant result, a p-value <0.07 was considered a trend.

## 3. Results

### 3.1 Participants

Of 29 patients that were accessed for eligibility, 12 were not included. One was excluded due to a titanium plate in the brain, four had depression with BDI greater than 9, three did not meet criteria for ADHD, and four could not commit to the treatment protocol. Seventeen patients were randomized as previously described, 8 to the sham group and 9 to the active group. One subject from the active group declined to participate after the beginning of the study. Although clinical measures were not assessed for the patient that dropped out, we performed all the analysis keeping the scores from times 1, 2, 3 and 4 exactly equal to the score in time 0. Thus, analyses followed an intention-to-treat approach. As shown in **Table 1**, baseline demographic characteristics were similar between groups.

### 3.2 Primary outcome

Outcome values are expressed in Table 2. The primary outcome was the ASRS score. Since the variables were non-normally distributed, a Mann-Whitney U test was used to determine if there were differences between active and sham stimulation groups. Difference between time 0 and time 1 in the active group (mean rank = 11.1) was higher than for sham group (mean rank = 6.6),  $U = 55$ ,  $z = 1.83$ , and almost reached significance ( $p = 0.07$ ) (Figure 1d).

### 3.3 Secondary outcomes

The secondary outcomes were ASRS inattention, ASRS hyperactivity/impulsivity, and SDS scores. All the variables were non-normally distributed, and a Mann-Whitney U test was used. In ASRS inattention, difference between time 0 and time 1 in the active group (mean rank = 11.6) was higher than for sham group (mean rank = 6),  $U = 59.5$ ,  $z = 2.27$ ,  $p = 0.02$  (Figure 1a). In ASRS hyperactivity/impulsivity, on the other hand, active group (mean rank = 10.7) and sham group (mean rank = 7) were not different  $U = 52$ ,  $z = 1.55$ ,  $p = 0.13$  (Figure 1b). For SDS, difference between time 0 and time 1 in the active group (mean rank = 11.2) was higher than for sham group (mean rank = 6.4),  $U = 56.5$ ,  $z = 1.98$ ,  $p = 0.04$  (Figure 1c).

In the follow up data, a GEE revealed an effect for the interaction between time and treatment in the ASRS scores ( $\chi^2=15.984$ ,  $p=0.003$ , Figure 2a), an effect for time ( $\chi^2=18.324$ ,  $p=0.001$ ) and no effect for treatment ( $\chi^2=2.263$ ,  $p=0.13$ ). For SDS score, there was an effect for the interaction between time and treatment ( $\chi^2=18.929$ ,  $p=0.001$ , Figure 2b), an effect for time ( $\chi^2=15.295$ ,  $p=0.004$ ) and no effect for treatment ( $\chi^2=0.637$ ,  $p=0.42$ ). For the ASRS inattention, there was an effect for the interaction between time and treatment ( $\chi^2=22.156$ ,  $p=0.0001$ ), an effect for time ( $\chi^2=19.217$ :  $p=0.001$ ) and no effect for treatment ( $\chi^2=2.618$ ,  $p=0.1$ ). For the ASRS hyperactivity/impulsivity, there was an effect for time ( $\chi^2=10.608$ ,  $p=0.03$ ), and no effect for the interaction between time and treatment ( $\chi^2=7.583$ ,  $p=0.1$ ) or for treatment ( $\chi^2=1.118$ ,  $p=0.29$ ). Post-hoc Bonferroni analysis are described in Table 2.

### 3.4 Adverse effects

Patients were actively asked for adverse effects based on a previous study (Brunoni et al., 2011). Adverse effects during and after stimulation are reported in **Table 3**. One subject who was assigned to the active group had to be excluded after the first stimulation session due to an acute mood change.

### **3.5 Integrity of blinding**

At the end the study, time 4, only 50% and 62.5% of patients in the active and sham stimulation groups, respectively, guessed correctly in which group they were. Besides, physicians guessed correctly 25% of their patients in the active group, and 62.5% of their patients in the sham group. This difference was / was not statistically significant ( $p=0.xxx$ ).

## **4. Discussion**

In this study on the effects of tDCS in ADHD patients, patients in the active stimulation group presented significantly lower ASRS and SDS scores compared to the sham stimulation. To the best of our knowledge, this is the first study examining tDCS effects in reducing ADHD symptoms using clinical measures of symptomatic and functional improvement.

Our finding differs from those from one of the few studies in the field. Cosmo et al. (2015) reported no significant effect on behavioral performance in the go/no-go task in ADHD patients. Several factors might have contributed to this difference between the studies. First, in the study by Cosmo et al. (2015), participants received a single anodal stimulation over the left DLPFC with a current intensity of 1mA, whereas in the present study participants received five anodal stimulations over the right DLPFC with a current intensity of 2mA. Also, Soltaninejad et al. (2015) reported that a cathodal stimulation on the left DLPFC was able to increase the inhibition accuracy in the inhibition stage during Go/No-Go task in comparison with sham stimulation. In our study, the right DLPFC was chosen due to its reduced activation in ADHD patients during attention tasks (Hart et al., 2013). Besides, tDCS in the right DLPFC has been already used in order to improve working memory in healthy populations (Berryhill and Jones, 2012; Giglia et al., 2014; Jeon and Han, 2012; Wu et al., 2014).

There is a growing literature suggesting that tDCS may be used to improve cognitive performance. These studies have shown that this technique can improve

behavioral inhibition, memory, and attention in healthy subjects (Ditye et al., 2012; Fregni et al., 2005), and these findings were extended to clinical populations (Ditye et al., 2012; Prehn-Kristensen et al., 2014). In healthy participants, for instance, 1 mA tDCS applied over the posterior parietal cortex was shown to shift spatial attention in a visual detection task, anodal tDCS biased attention towards the contralateral hemispace, while the opposite effect occurred after cathodal tDCS (Sparing et al., 2008). In a visual attention task, Moos et al. (2012) demonstrated that 2 mA cathodal stimulation applied over the right intraparietal sulcus significantly enhanced top-down control. Anodal tDCS at 2 mA applied on right parietal cortex improved covert spatial orienting in a multisensory visual field exploration training (Bolognini et al., 2010). Also, Nelson et al. (2014) revealed that 1 mA anodal tDCS over the left DLPFC had a positive effect on vigilance decrement in a simulated air traffic controller task.

Transcranial magnetic stimulation (TMS), which is a different type of non-invasive brain stimulation technique that depolarizes neurons instead of excite their membrane, such as tDCS, has already been suggested to be effective in improving ADHD symptoms, Bloch et al. (2010) showed that a single session of TMS on the right DLPFC was able to improve attention in ADHD patients. Besides, Weaver et al. (2012) demonstrated that a TMS treatment in ADHD patients during two weeks in a crossover design resulted in improvement in clinical scales. Differently from tDCS, TMS modulates brain activity by using electromagnetic field in order to induce currents in the brain (Fregni and Pascual-Leone, 2007). TDCS offers advantages relative to TMS, including easy applicability, low financial costs and a better safety profile (Nitsche et al., 2008). Moreover, application requires less cooperation from the patient, which may be important for hyperactive children.

Evidence indicates that both tDCS and TMS are able to modulate dopaminergic transmission in cortical and subcortical structures, which might be related to symptom improvement observed with both stimulations in patients with ADHD. Keck et al. (2002) reported that an acute TMS application in the frontal lobe of rats was able to increase dopamine (DA) concentration in the dorsal hippocampus, nucleus accumbens, and dorsal striatum. Similar studies demonstrated increased DA and glutamate levels in the nucleus accumbens (Zangen and Hyodo, 2002) and increased DA levels in the dorsolateral striatum. With tDCS, Tanaka et al. (2013) observed increased DA levels in the striatum of rats. Besides, Leffa et al. (2015) showed that tDCS stimulation over the frontal cortex was able to increase DA levels

in the striatum and in the hippocampus of an animal model of ADHD and their controls.

Limitations of our study include small sample size and self report measurements. In addition, since tDCS is not focal in the brain, we cannot rule out that activity in neighboring regions to the targeted DLPFC might also play a role in ASRS improvement. The low spatial resolution of tDCS is an inherent limitation of this noninvasive brain stimulation technique. Thus, tDCS of the DLPFC might have influenced other frontal regions such as the orbitofrontal/ventromedial cortex, especially considering that they are densely interconnected (Ghashghaei and Barbas, 2002).

## **5. Conclusion**

This study suggests that tDCS might be effective in reducing ADHD symptoms, mainly those related to attention problems. Considering the cost and adverse effects profile of stimulant and non-stimulant medication, tDCS could be an alternative treatment for patients with ADHD. However, more studies should be done in order to delineate clinical application of tDCS in bigger samples and for an extended period of time.

### **Role of funding sources:**

This study was supported by grants from Research Incentive Fund – Hospital de Clínicas de Porto Alegre and the Brazilian National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq). These agencies had no role in the study design, in the acquisition or interpretation of the data, or in writing the report.

### **Conflicts on interest**

Luis A. Rohde has received Honoraria, has been on the speakers' bureau/advisory board and/or has acted as a consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis and Shire in the last three years. He receives authorship royalties from Oxford Press and ArtMed. He also received travel awards for taking part of 2014 APA and 2015 WFADHD meetings from Shire. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by him received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies in the last three years: Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire. E. H. Grevet was on the

speakers' bureau for Novartis and Shire in the past 3 years. He has also received travel awards for taking part in the 2014 ADHD World Federation meeting from Shire. The other authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

#### References:

- Adler, L. a, Spencer, T., Faraone, S. V, Kessler, R.C., Howes, M.J., Biederman, J., Secnik, K., 2006. Validity of pilot Adult ADHD Self- Report Scale (ASRS) to Rate Adult ADHD symptoms. *Ann. Clin. Psychiatry* 18, 145–8. doi:10.1080/10401230600801077
- Adler, L., Cohen, J., 2004. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 27, 187–201. doi:10.1016/j.psc.2003.12.003
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)*. *Diagnostic Stat. Man. Ment. Disord.* 4th Ed. TR. 280. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
- Berryhill, M.E., Jones, K.T., 2012. tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neurosci. Lett.* 521, 148–151. doi:10.1016/j.neulet.2012.05.074
- Biederman, J., Faraone, S. V, 2002. Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 6 Suppl 1, S7–16.
- Bolognini, N., Olgiati, E., Rossetti, A., Maravita, A., 2010. Enhancing multisensory spatial orienting by brain polarization of the parietal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 31, 1800–1806. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07211.x
- Brunoni, A.R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M.S., Rizzerio, B.G., Fregni, F., 2011. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 14, 1133–1145. doi:10.1017/S1461145710001690
- Brunoni, A.R., Nitsche, M.A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D.J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P.S., Fregni, F., 2012. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.* 5, 175–95. doi:10.1016/j.brs.2011.03.002
- Castells, X., Cunill, R., Capellà, D., 2013. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 347–56. doi:10.1007/s00228-012-1390-7
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M.P., Castellanos, F.X., 2012. Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. *Am. J. Psychiatry* 169, 1038–1055. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11101521
- Cosmo, C., 2015. Spreading Effect of tDCS in Individuals with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder as Shown by Functional Cortical Networks: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Front. Psychiatry* 6, 1–9. doi:10.3389/fpsy.2015.00111
- Davidson, M. a, 2008. ADHD in adults: a review of the literature. *J. Atten. Disord.* 11, 628–641. doi:10.1177/1087054707310878
- Ditye, T., Jacobson, L., Walsh, V., Lavidor, M., 2012. Modulating behavioral inhibition by tDCS combined with cognitive training. *Exp. Brain Res.* 219, 363–368. doi:10.1007/s00221-012-3098-4
- Faraone, S. V, Glatt, S.J., 2010. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J. Clin. Psychiatry* 71, 754–763. doi:10.4088/JCP.08m04902pur
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 2002. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P, 11/2002 revision)*, for DSMIV. doi:M
- Fregni, F., Boggio, P.S., Nitsche, M., Berman, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M. a, Rigonatti, S.P., Silva, M.T. a, Paulus, W., Pascual-Leone, A., 2005. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp. Brain Res.* 166, 23–30. doi:10.1007/s00221-005-2334-6
- Fregni, F., Pascual-Leone, A., 2007. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 3, 383–393. doi:10.1038/ncpneuro0530
- Ghashghaei, H., Barbas, H., 2002. Pathways for emotion: interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. *Neuroscience* 115, 1261–1279. doi:10.1016/S0306-4522(02)00446-3

- Giglia, G., Brighina, F., Rizzo, S., Puma, A., Indovino, S., Maccora, S., Baschi, R., Cosentino, G., Fierro, B., 2014. Anodal transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex enhances memory-guided responses in a visuospatial working memory task. *Funct. Neurol.* 29, 189–193. doi:http://dx.doi.org/10.11138/FNeur/2014.29.3.189
- Grevet, E.H., Bau, C.H.D., Salgado, C.A.I., Ficher, A., Victor, M.M., Garcia, C., de Sousa, N.O., Nerung, L., Belmonte-De-Abreu, P., 2005. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq. Neuropsiquiatr.* 63, 307–10.
- Hart, H., Radua, J., Nakao, T., Mataix-Cols, D., Rubia, K., 2013. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA psychiatry* 70, 185–98. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.277
- Jeon, S.Y., Han, S.J., 2012. Improvement of the working memory and naming by transcranial direct current stimulation. *Ann. Rehabil. Med.* 36, 585–595. doi:10.5535/arm.2012.36.5.585
- Kessler, R.C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., Howes, M.J., Jin, R., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T.B., Walters, E.E., 2005. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol. Med.* 35, 245–256. doi:10.1017/S0033291704002892
- Liebetanz, D., Nitsche, M.A., Tergau, F., Paulus, W., 2002. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC stimulation induced after effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125, 2238–2247. doi:10.1093/brain/awf238
- Matte, B., Rohde, L.A., Grevet, E.H., 2012. ADHD in adults: A concept in evolution. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.* doi:10.1007/s12402-012-0077-3
- Nitsche, M. a, Paulus, W., 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol.* 527 Pt 3, 633–639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Nitsche, M. a., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P.S., Fregni, F., Pascual-Leone, A., 2008. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 1, 206–223. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004
- Oliveira, J.F., Zanão, T. a, Valiengo, L., Lotufo, P. a, Benseñor, I.M., Fregni, F., Brunoni, A.R., 2013. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Neurosci. Lett.* 537, 60–4. doi:10.1016/j.neulet.2013.01.023
- Polanczyk, G., De Lima, M.S., Horta, B.L., Biederman, J., Rohde, L.A., 2007. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am. J. Psychiatry* 164, 942–948. doi:10.1176/appi.ajp.164.6.942
- Prehn-Kristensen, A., Munz, M., Göder, R., Wilhelm, I., Korr, K., Vahl, W., Wiesner, C.D., Baving, L., 2014. Transcranial Oscillatory Direct Current Stimulation During Sleep Improves Declarative Memory Consolidation in Children With Attention-deficit/hyperactivity Disorder to a Level Comparable to Healthy Controls. *Brain Stimul.* 3–9. doi:10.1016/j.brs.2014.07.036
- Rohan, J.G., Carhuatanta, K.A., McInturf, S.M., Miklasevich, M.K., Jankord, R., 2015. Modulating Hippocampal Plasticity with In Vivo Brain Stimulation. *J. Neurosci.* 35, 12824–32. doi:10.1523/JNEUROSCI.2376-15.2015
- Santosh, P.J., Sattar, S., Canagaratnam, M., 2011. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CNS Drugs* 25, 737–763. doi:http://dx.doi.org/10.2165/11593070-000000000-00000
- Schulz, K.F., Altman, D.G., Moher, D., Group, C., 2010. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 8, 18. doi:10.1186/1741-7015-8-18
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10, in: *Journal of Clinical Psychiatry*. pp. 22–33. doi:10.1016/S0924-9338(99)80239-9
- Sheehan, D. V., Harnett-Sheehan, K., Raj, B.A., 1996. The measurement of disability. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 11 Suppl 3, 89–95. doi:10.1097/00004850-199606003-00015
- Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Meszaros, A., Bitter, I., 2009. Prevalence and correlates of adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 194, 204–211. doi:10.1192/bjp.bp.107.048827
- Smith, R.C., Boules, S., Mattiuz, S., Youssef, M., Tobe, R.H., Serhsen, H., Lajtha, A., Nolan, K., Amiaz, R., Davis, J.M., 2015. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophr.*

- Res. doi:10.1016/j.schres.2015.06.011
- Sparing, R., Buelte, D., Meister, I.G., Pauš, T., Fink, G.R., 2008. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: A comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Hum. Brain Mapp.* 29, 82–96. doi:10.1002/hbm.20360
- TCT Research Limited [WWW Document], n.d. URL <http://www.trans-cranial.com/> (accessed 10.20.14).
- Wechsler, D., 1981. The psychometric tradition: Developing the Wechsler Adult Intelligence Scale. *Contemp. Educ. Psychol.* 6, 82–85. doi:10.1016/0361-476X(81)90035-7
- Wu, Y.-J., Tseng, P., Chang, C.-F., Pai, M.-C., Hsu, K.-S., Lin, C.-C., Juan, C.-H., 2014. Modulating the interference effect on spatial working memory by applying transcranial direct current stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Cogn.* 91, 87–94. doi:10.1016/j.bandc.2014.09.002
- Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J.D., Jäncke, L., Herrmann, C.S., 2011. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci.* 12, 2. doi:10.1186/1471-2202-12-2
- Zangen, A., Hyodo, K., 2002. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 13, 2401–5. doi:10.1097/01.wnr.0000048021.74602.f2

Figures captions:

Figure 1.

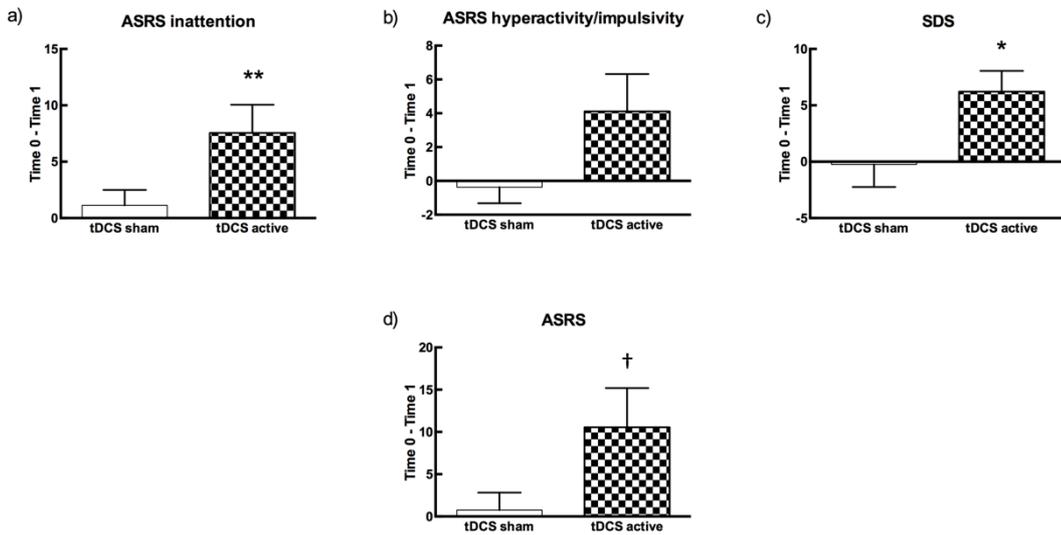


Figure 1: Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on Adult ADHD Self-Report Scale Symptom Checklist-v1.1 (ASRS, d), ASRS inattention (a), ASRS hyperactivity/impulsivity (b), and Sheehan Disability Scale (SDS, c) scores. Bars represent the mean + standard error of the mean. \*  $p < 0.05$  compared to tDCS sham. \*\*  $p < 0.01$  compared to tDCS sham. †  $p < 0.07$  compared to tDCS sham.

Figure 2.

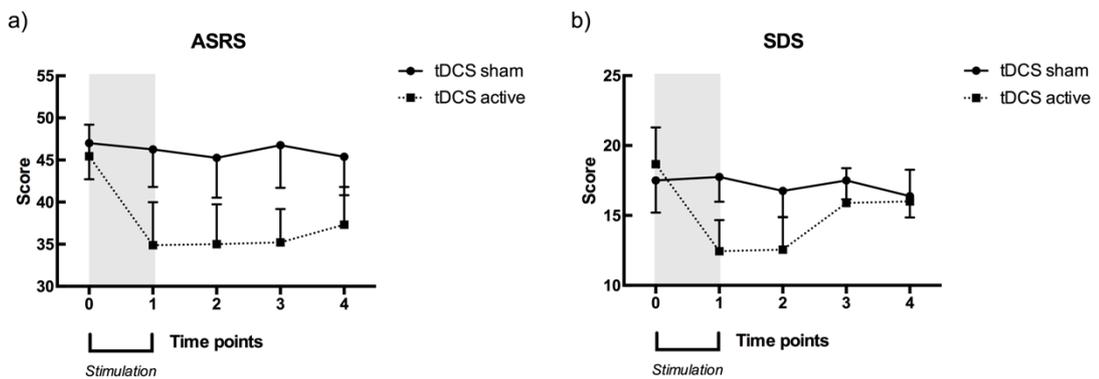


Figure 2: Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on Adult ADHD Self-Report Scale Symptom Checklist-v1.1 (ASRS, a), and Sheehan Disability Scale (SDS, b) scores. Data is presented as mean + standard error of the mean. Time points: Baseline (time 0), right after the last stimulation (time 1), one week (time 2), two weeks (time 3) and 4 weeks (time 4) after the last stimulation

**Table 1.** Demographics.

	tDCS sham	tDCS active	test statistic (p-value)
<b>Number of patients (% male)</b>	8 (50)	9 (44.4)	0.05 (1.0) <sup>a</sup>
<b>Age (SD)</b>	33.75 ± 3.65	31 ± 6.17	3.77 (0.30) <sup>b</sup>
<b>Age of initial symptoms (SD)</b>	7.5 ± 3.46	7.11 ± 2.57	1.53 (0.79) <sup>b</sup>
<b>ADHD type</b>			
<b>Combined type (%)</b>	5 (62.5)	5 (55.6)	0.08 (1.0) <sup>a</sup>
<b>Inattentive type (%)</b>	3 (37.5)	4 (44.4)	0.08 (1.0) <sup>a</sup>
<b>Hyperactive-Impulsive type (%)</b>	0	0	-

tDCS, transcranial direct current stimulation; SD, standard deviation; ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder.

**Table 2.** Primary and secondary outcomes.

	Time 0	Time 1	Time 2	Time 3	Time 4
<b>ASRS total</b>					
<b>tDCS sham</b>	47 (3.99) A	46.25 (4.16) A	45.25 (4.4) A	46.75 (4.73) A	45.38 (4.26) A
<b>tDCS active</b>	45.44 (3.53) A	34.89 (4.8) AB	35 (4.46) B	35.22 (3.72) B	37.33 (4.21) B
<b>Cohen's d</b>	0.13	0.81†	0.74	0.87*	0.61
<b>ASRS A</b>					
<b>tDCS sham</b>	27.38 (1.68) A	26.25 (1.92) A	26.88 (2.29) A	27.63 (2.17) A	26.75 (2.33) A
<b>tDCS active</b>	28.33 (1.39) A	20.78 (2.19) B	21.22 (1.87) B	21.56 (1.47) B	22.89 (1.76) B
<b>Cohen's d</b>	0.19	0.85†	0.87†	1.06*	0.6
<b>ASRS B</b>					
<b>tDCS sham</b>	19.63 (3.1) A	20 (3.38) A	18.38 (3.45) A	19.13 (3.38) A	19.13 (2.88) A
<b>tDCS active</b>	18.22 (3.02) A	14.11 (2.9) A	13.78 (2.85) A	13.67 (2.66) A	14.44 (2.71) A
<b>Cohen's d</b>	0.14	0.6	0.47	0.58	0.53
<b>SDS</b>					
<b>tDCS sham</b>	17.5 (2.15) AB	17.75 (1.65) A	16.75 (1.73) B	17.5 (1.26) AB	16.37 (1.42) AB
<b>tDCS active</b>	18.66 (2.47) A	12.44 (2.09) B	12.55 (2.17) B	15.88 (2.35) A	16 (2.13) A
<b>Cohen's d</b>	0.16	0.9*	0.68	0.27	0.06

ASRS, Adult ADHD Self-Report Scale Symptom Checklist-v1.1; tDCS, transcranial direct current stimulation; SDS, Sheehan Disability Scale.

Data is presented as mean and standard error.

Different letters indicate a statistically significant difference in time within a fixed group (Bonferroni *post-hoc* test)

\* Statistically significant difference between groups in a fixed time (Bonferroni *post-hoc* test)

† Trend between groups in a fixed time (Bonferroni *post-hoc* test)

**Table 3.** Side effects.

	<b>Side effects during stimulation</b>		<b>Side effects after stimulation</b>	
	<b>tDCS sham (%)</b>	<b>tDCS active (%)</b>	<b>tDCS sham (%)</b>	<b>tDCS active (%)</b>
	<b>n=8</b>	<b>n=9</b>	<b>n=8</b>	<b>n=9</b>
<b>Tingling</b>	8 (100)	4 (44.4)	0 (0)	1 (11.1)
<b>Itching</b>	5 (62.5)	4 (44.4)	1 (12.5)	2 (22.2)
<b>Burning sensation</b>	5 (62.5)	4 (44.4)	1 (12.5)	0 (0)
<b>Headache</b>	2 (25)	1 (11.1)	4 (50)	2 (22.2)
<b>Fatigue</b>	2 (25)	5 (55.6)	2 (25)	4 (44.4)
<b>Anxiety</b>	1 (12.5)	2 (22.2)	1 (12.5)	2 (22.2)
<b>Visual symptoms</b>	1 (12.5)	3 (33.3)	0 (0)	1 (11.1)
<b>Nausea</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (33.3)
<b>Insomnia</b>	0 (0)	0 (0)	2 (25)	1 (11.1)
<b>Acute mood change</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)

tDCS, transcranial direct current stimulation

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação representa um empenho na busca de conhecimento sobre os efeitos da EETC na população de adultos com TDAH. A informação contida neste estudo deve ser analisada associada a dados obtidos em outros estudos com finalidades semelhantes.

Neste ensaio clínico, os pacientes submetidos à EETC apresentaram pontuações nas escalas ASRS desatenção e na SDS significativamente menores após a intervenção quando em comparação com a estimulação falsa. Também observamos uma tendência na redução da ASRS total após a EETC, mas não se mostrou estatisticamente significativa. Ampliando a análise dos dados observamos interação positiva entre tempo e tratamento na pontuação da ASRS total, ASRS desatenção e SDS.

Os resultados demonstraram que a aplicação de curto prazo da ETCC em pacientes adultos com TDAH melhorou significativamente seus sintomas, principalmente aqueles relacionados à desatenção. Além disso, essa melhora persistiu após o término da estimulação.

Assim, este estudo confirma a hipótese de que a EETC reduz sintomas relacionados ao TDAH.

Os achados apoiam a ideia de que a EETC é uma ferramenta promissora para tratamento do TDAH e destacam a importância de essa técnica terapêutica ser mais estudada.

Limitações do nosso estudo incluem tamanho pequeno da amostra e avaliação por meio de escalas autoaplicáveis. Além disso, como existem poucos estudos avaliando essa técnica no TDAH não existem protocolos de estimulação definidos, e como a ETCC não atua apenas em uma área focal no cérebro, não podemos descartar que a atividade nas regiões vizinhas ao CPFDL pode ter desempenhado um papel na melhora dos sintomas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spencer, T.J., Biederman, J., Mick E. Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder : Diagnosis , Lifespan , Comorbidities , and Neurobiology. *Ambul Pediatr.* 2007;7(1):73–81.
2. Kieling C, Kieling RR, Rohde LA, Frick PJ, Moffitt T, Nigg JT, et al. The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2010;167(1):14–6.
3. Faraone S V., Biederman J, Spencer T, Mick E, Murray K, Petty C, et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: Are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry.* 2006;163(10):1720–9.
4. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):942–8.
5. Kooij JJS, Buitelaar JK, van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CAT, Hodiament PPG. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med.* 2005;35(6):817–27.
6. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry.* 2006;163(4):716–23.
7. Biederman J, Faraone S V. Attention-deficit hyperactivity disorder. In: *Lancet.* 2005. p. 237–48.
8. Mick E, Faraone S V. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2008;17(2):261–84, vii – viii.
9. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(3 Suppl 2):S39–45.
10. Curatolo P, D'Agati E, Moavero R. The neurobiological basis of ADHD. *Ital J Pediatr.* 2010;36(1):79.
11. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA psychiatry.* 2013;70(2):185–98.
12. Van der Oord S, Prins PJM, Oosterlaan J, Emmelkamp PMG. Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review.* 2008. p. 783–800.

13. Gajria K, Lu M, Sikirica V, Greven P, Zhong Y, Qin P, et al. Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - A systematic literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014. p. 1543–69.
14. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):275–89.
15. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*. 2012;5(3):175–95.
16. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(7):383–93.
17. Brunoni AR, Boggio PS, Ferrucci R, Priori A, Fregni F. Transcranial direct current stimulation: Challenges, opportunities, and impact on psychiatry and neurorehabilitation. *Frontiers in Psychiatry*. 2013;4(MAR).
18. Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, Jäncke L, Herrmann CS. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci*. 2011;12(1):2.
19. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*. 2005;166(1):23–30.
20. Oliveira JF, Zanão T a, Valiengo L, Lotufo P a, Benseñor IM, Fregni F, et al. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett*. 2013;537:60–4.
21. Smith RC, Boules S, Mattiuz S, Youssef M, Tobe RH, Sershen H, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophr Res*. 2015;
22. Bush G. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):278–300.
23. A.M. L, O. Y, F.D. B, E.J. V, M.S. H. The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults. *Brain and Behavior*. 2015.
24. Spieser L, van den Wildenberg W, Hasbroucq T, Ridderinkhof KR, Burle B. Controlling Your Impulses: Electrical Stimulation of the Human Supplementary Motor Complex Prevents Impulsive Errors. *J Neurosci*. 2015;35(7):3010–5.
25. Krause B, Cohen Kadosh R. Can transcranial electrical stimulation improve learning difficulties in atypical brain development? A future possibility for cognitive training. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2013. p. 176–94.
26. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*. 2013. p. 566–78.

27. Priori A. Brain polarization in humans: A reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology*. 2003. p. 589–95.
28. Boggio PS, Castro LO, Savagim EA, Braite R, Cruz VC, Rocha RR, et al. Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett*. 2006;404(1-2):232–6.
29. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. the Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) During Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting After-Effects. *J Physiol*. 1964;172:369–82.
30. Gartside IB. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: role of protein synthesis. *Nature*. 1968;220(5165):383–4.
31. Hayashi Y, Hattori Y, Moriwaki A, Asaki H, Hori Y. Effects of prolonged weak anodal direct current on electrocorticogram in awake rabbit. *Acta Med Okayama*. 1988;42(5):293–6.
32. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res*. 1995;684(2):206–8.
33. Moriwaki A, Islam N, Hattori Y, Hori Y. Induction of Fos expression following anodal polarization in rat brain. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;49(5-6):295–8.
34. Rush S, Driscoll DA. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg*. 1968;47(6):717–23.
35. Dymond AM, Coger RW, Serafetinides EA. Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biol Psychiatry*. 1975 Feb;10(1):101–4.
36. Pfurtscheller G. [Changes in the evoked and spontaneous brain activity of man during extracranial polarization]. *Zeitschrift für die gesamte Exp Medizin Einschl Exp Chir*. 1970 Aug 23;152(4):284–93.
37. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527 Pt 3(2000):633–9.
38. Nitsche M a, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899–901.
39. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56:255–76.
40. Nitsche MA, Doemkes S, Karakose T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*. 2007;97(4):3109–17.
41. Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J Neuroeng Rehabil*. 2009;6(1):8.
42. Nitsche M a., Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*. 2008;1(3):206–23.

43. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol*. 2005 Oct 15;568(Pt 2):653–63.
44. Nitsche M, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W, et al. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans [1] (multiple letters). *Clin Neurophysiol*. 2003;114(11):2220–3.
45. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC stimulation induced after effects of human motor cortex excitability. *Brain*. 2002;125(10):2238–47.
46. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9(1):527–65.
47. Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo M-F, Nitsche MA. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol*. 2013 Apr 1;591(7):1987–2000.
48. Adeyemo BO, Simis M, Macea DD, Fregni F. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. *Front Psychiatry*. 2012;3(NOV).
49. Nitsche M a, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*. 2003;553(1):293–301.
50. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(08):1133–45.
51. McCreery DB, Agnew WF, Yuen TGH, Bullara L. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1990;37(10):996–1001.
52. Bastani A, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol*. 2012 Apr;123(4):644–57.
53. Yuen TG, Agnew WF, Bullara LA, Jacques S, McCreery DB. Histological evaluation of neural damage from electrical stimulation: considerations for the selection of parameters for clinical application. *Neurosurgery*. 1981 Sep;9(3):292–9.
54. Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*. 2014. p. 948–60.
55. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*. 2007 May 30;72(4-6):208–14.
56. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão T a, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA psychiatry*.

- 2013;70(4):383–91.
57. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(4):845–50.
  58. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJL, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain.* 2006;122(1-2):197–209.
  59. Webster BR, Celnik PA, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *NeuroRx.* 2006;3(4):474–81.
  60. Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, Martins D, Martins O, Vergari M, et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimul.* 2012;5(3):223–30.
  61. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-Week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2012;200(1):52–9.
  62. Cordioli AV, Gallois, Carolina Benedetto Isolan L. *Psicofármacos Consulta Rápida.* 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2015.
  63. Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, Lotufo P a, Berlim MT, Daskalakis JZ, et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(9):1443–52.
  64. Kekic M, Boysen E, Campbell IC, Schmidt U. A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders. *J Psychiatr Res.* Elsevier Ltd; 2015;74:70–86.
  65. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5).* Diagnostic Stat Man Ment Disord 4th Ed TR. 2013;280.
  66. Barkley R a, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol.* 2002;111(2):279–89.
  67. Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev. United States;* 2002;8(3):162–70.
  68. Matza LS, Paramore C, Prasad M. A review of the economic burden of ADHD. *Cost Eff Resour Alloc .* 2005;3:5.
  69. Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33:1453–60.
  70. Biederman J, Mick E, Faraone S V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry.* 2000 May;157(5):816–8.
  71. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical

- maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Dec 4;104(49):19649–54.
72. Sato JR, Hoexter MQ, Castellanos XF, Rohde LA. Abnormal brain connectivity patterns in adults with ADHD: a coherence study. *PLoS One*. 2012;7(9):e45671.
  73. Faraone S V, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Prim*. Macmillan Publishers Limited; 2015 Aug 6;15020.
  74. Coghill DR, Seth S, Pedroso S, Usala T, Currie J, Gagliano A. Effects of Methylphenidate on Cognitive Functions in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence from a Systematic Review and a Meta-Analysis. *Biol Psychiatry*. 2013;76(8):603–15.
  75. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. 2009. p. 579–89.
  76. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugue M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010;10:67.
  77. Bush G, Spencer TJ, Holmes J, Shin LM, Valera EM, Seidman LJ, et al. Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Jan;65(1):102–14.
  78. Kieling C, Goncalves RRF, Tannock R, Castellanos FX. Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2008. p. 285–307.
  79. Banich MT, Burgess GC, Depue BE, Ruzic L, Bidwell LC, Hitt-Laustsen S, et al. The neural basis of sustained and transient attentional control in young adults with ADHD. *Neuropsychologia*. 2009;47(14):3095–104.
  80. Ernst M, Kimes AS, London ED, Matochik JA, Eldreth D, Tata S, et al. Neural substrates of decision making in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1061–70.
  81. Moser SJ, Cutini S, Weber P, Schroeter ML. Right prefrontal brain activation due to Stroop interference is altered in attention-deficit hyperactivity disorder—A functional near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2009;173(3):190–5.
  82. Rubia K, Halari R, Smith AB, Mohammad M, Scott S, Brammer MJ. Shared and disorder-specific prefrontal abnormalities in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure CD during interference inhibition and attention allocation. *J Child Psychol Psychiatry*. Blackwell Publishing Ltd; 2009;50(6):669–78.
  83. Wild-Wall N, Oades RD, Schmidt-Wessels M, Christiansen H, Falkenstein M. Neural activity associated with executive functions in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Int J Psychophysiol*. 2009;74(1):19–27.
  84. Wolf RC, Plichta MM, Sambataro F, Fallgatter AJ, Jacob C, Lesch KP, et al. Regional brain activation changes and abnormal functional connectivity of the ventrolateral prefrontal cortex during working memory processing in adults with

- attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(7):2252–66.
85. Woltering S, Liu Z, Rokeach A, Tannock R. Neurophysiological differences in inhibitory control between adults with ADHD and their peers. *Neuropsychologia.* 2013;51(10):1888–95.
  86. Depue BE, Burgess GC, Willcutt EG, Ruzic L, Banich MT. Inhibitory control of memory retrieval and motor processing associated with the right lateral prefrontal cortex: Evidence from deficits in individuals with ADHD. *Neuropsychologia.* 2010;48(13):3909–17.
  87. Van't Ent D, van Beijsterveldt CEM, Derks EM, Hudziak JJ, Veltman DJ, Todd RD, et al. Neuroimaging of response interference in twins concordant or discordant for inattention and hyperactivity symptoms. *Neuroscience.* 2009;164(1):16–29.
  88. Asherson P. Clinical assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother.* 2005;5(4):525–39.
  89. Kendall T, Taylor E, Perez A, Taylor C, on behalf of the Guideline Development G. Diagnosis and management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008;337(sep24\_1):a1239 – .
  90. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20(1):17–37.
  91. Rubio B, Boes AD, Laganiere S, Rotenberg A, Jeurissen D, Pascual-Leone A. Noninvasive Brain Stimulation in Pediatric Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Review. *J Child Neurol.* 2016 May;31(6):784–96.
  92. Prehn-Kristensen A, Munz M, Göder R, Wilhelm I, Korr K, Vahl W, et al. Transcranial Oscillatory Direct Current Stimulation During Sleep Improves Declarative Memory Consolidation in Children With Attention-deficit/hyperactivity Disorder to a Level Comparable to Healthy Controls. *Brain Stimul.* 2014;3–9.
  93. Munz MT, Prehn-Kristensen A, Thielking F, Mölle M, Göder R, Baving L. Slow oscillating transcranial direct current stimulation during non-rapid eye movement sleep improves behavioral inhibition in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:307.
  94. Cosmo C. Spreading Effect of tDCS in Individuals with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder as Shown by Functional Cortical Networks: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Front Psychiatry.* 2015;6(August):1–9.
  95. Cosmo C, Baptista AF, de Araújo AN, do Rosário RS, Miranda JGV, Montoya P, et al. A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial of Transcranial Direct Current Stimulation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135371.
  96. Soltaninejad Z, Nejati V, Ekhtiari H. Effect of Anodal and Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation on DLPFC on Modulation of Inhibitory Control in ADHD. *J Atten Disord.* 2015;2015.
  97. Bandeira ID, Guimaraes RSQ, Jagersbacher JG, Barretto TL, de Jesus-Silva

- JR, Santos SN, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD):: A Pilot Study. *J Child Neurol*. 2016;
98. Breitling C, Zaehle T, Dannhauer M, Bonath B, Tegelbeckers J, Flechtner H-H, et al. Improving Interference Control in ADHD Patients with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Front Cell Neurosci*. 2016;10:72.
  99. Leffa DT, de Souza A, Scarabelot VL, Medeiros LF, de Oliveira C, Grevet EH, et al. Transcranial direct current stimulation improves short-term memory in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;(February).
  100. Bloch Y, Harel E V, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(December 2009):755–8.
  101. Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, Ficher A, Victor MM, Garcia C, et al. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2A):307–10.
  102. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P, 11/2002 revision). for DSMIV. 2002. 132 p.
  103. TCT Research Limited [Internet]. [cited 2014 Oct 20]. Available from: <http://www.trans-cranial.com/>
  104. Nitsche M a, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527 Pt 3:633–9.
  105. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp*. 2011;(51):e2744.

## ANEXOS



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “O papel da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) em pacientes com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)”. Por favor, leia até o fim para decidir se você aceita participar do estudo.

O TDAH é uma doença do desenvolvimento que resulta do mau funcionamento de certas regiões cerebrais envolvidas na manutenção da atenção, inibição de comportamentos impróprios, entre outras funções. Apesar de possuir maior prevalência na infância, cerca de 70% dos indivíduos continuam apresentando os sintomas durante a vida adulta. O objetivo deste estudo é testar uma nova ferramenta, verificando sua eficácia no tratamento dessa doença.

Se você decidir participar deste estudo, inicialmente faremos perguntas referentes aos seus sintomas e registraremos as respostas. Após isso, iremos sorteá-lo para um dos dois grupos de tratamento, sendo que você terá chances iguais de ser selecionado(a) para cada um deles, será como jogar uma moeda. No primeiro grupo será realizada a aplicação de uma ferramenta não invasiva, a estimulação transcraniana por corrente direta (ETCC), que envolve a aplicação de um estímulo elétrico de baixa voltagem na região do crânio. Dois eletrodos serão utilizados para essa aplicação. Esse estímulo elétrico de baixa intensidade é capaz de provocar alterações cerebrais que acreditamos que resultarão em melhora dos seus sintomas. No segundo grupo iremos simular a aplicação do ETCC, isto é, esse segundo grupo irá ser exposto a uma estimulação falsa, que é necessária para que saibamos se essa intervenção realmente funciona na sua doença. Você, assim como o médico responsável, não saberá em qual grupo está, portanto, ambos não saberão se a estimulação que está sendo realizada é verdadeira ou falsa. A única pessoa que terá esse conhecimento é o técnico responsável pela aplicação da técnica. Essa pessoa, no entanto, será instruída a ter o menor contato possível com você. Essa técnica será aplicada uma vez ao dia, durante duas semanas, com intervalo no fim de semana. A aplicação tem duração de 20 minutos. Durante essas duas semanas iremos questioná-lo(a) sobre seu humor e sua atenção e outros aspectos clínicos relevantes. Após o período de aplicação, teremos dois encontros: um deles, uma semana após a última estimulação, e outro, via contato telefônico, um mês após a última aplicação. Durante os nossos encontros iremos realizar as mesmas perguntas já realizadas anteriormente. Esse acompanhamento terá como objetivo a avaliação da duração dos possíveis efeitos obtidos com o uso da ETCC. Caso o(a) participante tenha duas faltas consecutivas na aplicação do ETCC ou mais de uma falta por semana, o tratamento será interrompido por má adesão e o(a) participante será excluído(a) do estudo.

A ETCC é uma técnica que já foi testada, provando ser efetiva, no tratamento de diversas outras doenças, tais como depressão, dor, melhora cognitiva e de memória, assim como para reabilitação pós-AVC. No entanto, os estudos que mostram seu efeito para o TDAH ainda são incipientes. Caso você decida participar deste estudo, poderá colaborar para o desenvolvimento de um tratamento alternativo para a doença que o(a) acomete.

Gostaríamos de lembrar-lhe de que a utilização dessa técnica pode acarretar: formigamento, coceira, vermelhidão e queimação no local da estimulação, dor de cabeça, dor no pescoço, fadiga, dificuldade de concentração, alterações no humor e alterações no sono. No entanto, sua utilização em diversos estudos realizados em diferentes países mostrou que essa é uma técnica bastante segura, não acarretando riscos maiores à sua saúde. Iremos questioná-lo(a) sobre tais sintomas em todas as consultas realizadas e nos responsabilizaremos pelo atendimento a qualquer dano decorrente da participação no estudo. Além disso, caso seja de seu interesse, a ETCC estará à sua disposição após o término do estudo.

Sua participação no estudo é voluntária e em qualquer momento você poderá desistir de participar, o que não implicará qualquer tipo de prejuízo de sua parte. Não há despesas pessoais para o(a) participante em qualquer fase do estudo, incluindo exame e avaliação clínica. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. As informações obtidas serão analisadas pelos pesquisadores em conjunto com aquelas de todos os demais pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum(a) participante. Reforçamos que todos os dados coletados serão confidenciais. Você tem o direito de ser mantido(a) atualizado(a) sobre os resultados parciais e finais da pesquisa. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o dr. Pedro Schestatsky e os pesquisadores auxiliares são a médica psiquiatra e aluna do pós-graduação Carolina Tosetto Cachoeira, o médico residente Vítor Blazius e a aluna de graduação Suzana Doneda Mittelstadt. Eles podem ser encontrados no Serviço de Psiquiatria do HCPA, que fica no quarto andar, ou no Centro de Pesquisas Clínicas, nas sextas-feiras, no turno da tarde. Se necessitar de informações quanto a seus direitos como participante de pesquisa, poderá entrar em contato com o CEP (Comitê de Ética e Pesquisa) do HCPA pelo telefone (51) 3359.8304, das 8 às 17 horas. Este documento será elaborado em duas vias, sendo que você ficará com uma das cópias, a outra será mantida pelo grupo de pesquisadores.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim. Sendo assim, concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Nome do(a) participante \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Nome do(a) pesquisador(a) \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Local e data: \_\_\_\_\_

Dr. Pedro Schestatsky  
Serviço de Neurologia do HCPA  
(51) 3359.8520

Vítor Blazius  
Médico residente  
(51) 9262.7911

Carolina Tosetto Cachoeira  
Médica psiquiatra  
(51) 9218.5059

Suzana Doneda Mittelstadt  
Bolsista  
(51) 9172.1482





HOSPITAL DE  
CLÍNICAS  
PORTO ALEGRE RS



UFRGS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
RS

**GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (GPPG)**  
**Scientific Committee and Research Ethical Commission (IRB)**

IRB Nº: 110239

Protocol: 26/11/2013

Informed Consent: 26/11/2013

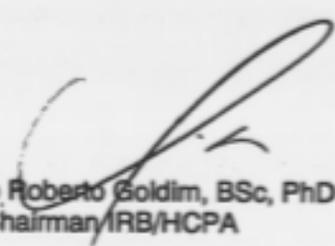
To whom it may concern,

The research protocol: O papel da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) em pacientes com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (Role of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Patients With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)) (13-0498), proposed by Dr. Pedro Schestatsky, is approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Scientific Committee and the Research Ethics Committee/Institutional Review Board (REC-IRB).

The REC/IRB approved the protocol and the informed consent form in accordance with the Brazilian and international regulatory framework, especially the Resolution 466/12 from the Brazilian National Health Council and the Helsinki Declaration.

This protocol was also evaluated and approved by the National Research Ethics Commission (CONEP) by Brazilian regulations (Resolution 466/12 National Health Council).

February 24, 2016.

  
Prof. José Roberto Goldim, BSc, PhD  
Chairman IRB/HCPA