

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

**JAISA KLAUSS**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE  
CONTÍNUA REPETITIVA E BILATERAL SOBRE O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL  
DORSOLATERAL NAS DEPENDÊNCIAS DO ÁLCOOL E DO CRACK-  
COCAÍNA EM PACIENTES INTERNADOS SOB TRATAMENTO DA  
DEPENDÊNCIA QUÍMICA.**

**VITÓRIA**

**2018**

**JAISA KLAUSS**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE  
CONTÍNUA REPETITIVA E BILATERAL SOBRE O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL  
DORSOLATERAL NAS DEPENDÊNCIAS DO ÁLCOOL E DO CRACK-  
COCAÍNA EM PACIENTES INTERNADOS SOB TRATAMENTO DA  
DEPENDÊNCIA QUÍMICA.**

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ester Miyuki Nakamura-Palacios.

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

VITÓRIA

2018

## AGRADECIMENTOS

Minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Ester, pela confiança, e, acima de tudo, por todas as orientações que transcenderam a elaboração desta Tese. Gostaria de agradecer por ter compartilhado seu grande conhecimento, principalmente, por sua amizade, coisas que almejo levar para toda a vida. Além disso, me ensinou o valor de se fazer ciência.

Aos participantes deste estudo, atendidos nas clínicas de transtornos relacionados às substâncias, pela importante contribuição nesta pesquisa, compartilhando as suas histórias de vida, muitas vezes marcadas por momentos ruins, que não queriam lembrar. Sem eles essa etapa da minha vida não seria possível. Muito obrigada.

Aos familiares dos pacientes, que sempre estiveram empenhados em me atender e passar todas as informações necessárias.

Aos alunos de Iniciação Científica, Luna Vasconcelos Felipe, Leonardo Villaverde Buback Ferreira, Mateus Amorim Cruz, Amanda da Silva Salomão, Tierry Candido Pinto, Mayko Nascimento Merscher, Raphael Paiva Cock Ferreira, Renzo Zanotti Rold, Aline Daré, pela amizade, parceria, seriedade, responsabilidade e disponibilidade na realização deste projeto. Vocês fizeram os meus dias mais felizes.

Aos meus queridos amigos Isabele, Bianca, Nick, Germana e Quézia por permanecerem ao meu lado nos momentos mais difíceis. Obrigada e gratidão eterna.

Ao colaborador internacional, Dr. Michael Andreas Nitsche, da Alemanha, pela intensa discussão científica e aprendizado.

Ao Josué, pelo convívio sempre agradável, pela boa vontade em ajudar sempre que solicitado.

Aos colegas de laboratório pelos agradáveis momentos de convivência.

Aos professores da pós-graduação do Departamento de Ciências Fisiológicas, agradeço pelos cursos ministrados.

Agradeço aos psiquiatras Dr. Luis Henrique Casagrande da Clínica Green House, Dr. Fernando Furieri da Casa Praia da Costa, e ao Capitão Dr. Rubens José Loureiro do Hospital da Polícia Militar do Espírito Santo.

Aos profissionais que trabalham nas clínicas de dependência química, pelo acolhimento na dinâmica assistencial do serviço e o auxílio prático durante a coleta de dados.

A todos os meus amigos, pois, de algum modo, quer em conversas casuais “de corredor”, quer em encontros mais íntimos, sempre contribuem para o meu bem-estar e para que eu continue lutando pelas coisas que acredito.

Aos familiares, pela compreensão.

Ao meu namorado lindo, Anselmo, pelo amor, companheirismo e paciência dedicado a mim em todos os momentos. Te amo, meu amor.

À CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro.

## RESUMO

Os transtornos do uso de substâncias são bastante prevalentes e, potencialmente, incapacitantes ao longo do curso da doença. Todavia, ainda não se dispõe de opções terapêuticas com eficácia e tolerabilidade satisfatórias. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma nova modalidade de estimulação cerebral não-invasiva com poucos eventos adversos, que mostro resultados promissores na dependência química. Neste estudo, investigamos se a extensão da intervenção reduziria o *craving* (usualmente traduzido por fissura) e as recaídas ao uso de álcool e crack-cocaína em pacientes dependentes químicos. Conduzimos dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e sham-controlados. Pacientes com transtorno do uso de álcool e usuários de crack-cocaína foram alocados nos grupos ETCC ativo [5 x 7 cm<sup>2</sup>, 2 mA, por 20 minutos, catodo e anodo sobre o Córtex Pré-Frontal dorsolateral (CPFdl) esquerdo e direito, respectivamente] ou placebo (sham-ETCC). A ETCC ativa ou sham-ETCC foi aplicada em dias alternados, totalizando 10 sessões. O *craving* foi monitorado pela versão abreviada (cinco itens) da escala obsessivo-compulsiva de beber ou de uso de cocaína semanalmente, por cinco semanas. As recaídas foram monitoradas durante 90 dias após a alta. Para o ensaio clínico do álcool, os escores de *craving* diminuíram significativamente ao longo das aferições apenas no grupo de ETCC ativo. O tamanho do efeito foi de 0.3 e 1.1 para os grupos ETCC-sham e ETCC ativo, respectivamente. A análise entre grupos das diferenças dos escores de *craving* foi aproximadamente significativa, com tamanho de efeito de 0.58, favorecendo o maior efeito no grupo ETCC ativo. No seguimento de três meses pós-intervenção, 72,2% dos pacientes do grupo sham-ETCC haviam sofrido recaída, enquanto 72,7% do grupo ETCC ativo permaneciam abstinentes. No estudo dos dependentes de crack-cocaína, os escores de *craving* diminuíram progressivamente ao longo das medidas nos dois grupos. O tamanho do efeito foi de 0.77 e 0.97, nos grupos sham-ETCC e ETCC ativo, respectivamente. O tamanho de efeito entre grupos foi 0.34, favorecendo o grupo ETCC ativo. As taxas de recaídas foram elevadas e similares entre os grupos em 30 e 60 dias de seguimento após a alta hospitalar. Assim, a ETCC estendida sobre o CPFdl, para o transtorno do uso do álcool, foi bem tolerada e é uma terapia coadjuvante promissora que poderia ser usada para reduzir o *craving* pelo álcool e as recaídas, facilitando a abstinência ao álcool. No entanto, as sessões estendidas de ETCC para os usuários de crack-cocaína não tiveram efeitos adicionais sobre o *craving* ou as recaídas ao uso de crack em uma amostra de pacientes com transtorno severo. Montagens de ETCC visando outras regiões e a extensão das sessões precisam ser investigadas buscando maior eficácia no controle do *craving* e das recaídas ao uso de crack-cocaína.

Palavras-chaves: ETCC, alcoolismo, crack-cocaína, *craving*, CPFdl, recaídas.

## ABSTRACT

Substance use disorders are quite prevalent and, potentially, debilitating over the course of the disease. However, therapeutic options with satisfactory efficacy and tolerability are not yet available. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a new modality of non-invasive brain stimulation with few adverse events, which has shown promising results in drug addiction. In this study, we investigated whether the extent of intervention would reduce craving and relapse to alcohol and crack-cocaine use in drug-dependent patients. We conducted randomized, double-blind, sham-controlled trials. Patients with alcohol-use disorder (AUD) and crack-cocaine use disorder (CUD) were allocated to the active tDCS groups [5 x 7 cm<sup>2</sup>, 2 mA, for 20 minutes, cathode and anode on the left and right dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), respectively] or placebo groups (sham-tDCS). Sham-tDCS or active tDCS was applied every other day, in the total of 10 sessions. Craving was monitored by five items from the obsessive-compulsive drinking or cocaine use scale once a week, for five weeks. Relapses were followed for 90 days after discharge from the hospital. For the alcohol clinical trial, craving scores decreased significantly over the measurements only in the active tDCS group. The effect size was 0.3 and 1.1 for the sham-tDCS and active tDCS groups, respectively. The between groups analysis of craving scores tended to be significant, with an effect size of 0.58, favoring the greater effect in the active tDCS group. After three months post-intervention, 72.2% of the patients in the sham-tDCS group had relapsed, while 72.7% of the active tDCS group remained abstinent. In the study of crack cocaine dependents, craving scores decreased progressively over the measurements in both groups. The effect size was 0.77 and 0.97, in the sham-tDCS and active tDCS groups, respectively. The effect size between groups was 0.34, favoring the active tDCS group. Relapse rates were high and similar between the groups at 30- and 60-days post-discharge. Thus, multiple sessions of tDCS for AUD was well tolerated and showed to be a promising add-on therapy that could be used to reduce alcohol craving and relapse, facilitating alcohol withdrawal. However, extended tDCS sessions for crack cocaine users had no additional effects on craving or relapse to crack-cocaine use in a sample of patients with severe use disorder. Different direct current montages targeting other brain regions and the length of sessions need to be investigated for greater effectiveness in craving control and relapse to crack cocaine use.

Keywords: tDCS, alcoholics, crack-cocaine, craving, dlPFC, relapse.

## LISTA DE ABREVIATURAS

CPFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
CPFDLd	Córtex pré-frontal dorsolateral direito
CPFDLe	Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo
CPF	Córtex pré-frontal
e.p.m	Erro padrão da média
GABA	Ácido gama-aminobutírico
LTP	Potenciação de longa duração
LTD	Depressão de longa duração
mA	Miliampére
NMDA	N-metil-D-aspartato
PPSE	Potencias pós-sinápticos excitatórios
ETCC	Estimulação transcraniana por corrente contínua

## SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT .....	7
LISTA DE ABREVIATURAS .....	8
SUMÁRIO.....	9
1. <b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.1. <b>Álcool</b> .....	13
1.2. <b>Crack-cocaína</b> .....	16
1.3. <b>Córtex Pré-Frontal, Craving e Dependência</b> .....	20
1.4. <b>Estimulação Transcraniana Por Corrente Contínua (ETCC)</b> .....	26
1.4.1.    Aspectos gerais .....	26
1.4.2.    Segurança e tolerabilidade .....	28
1.4.3.    Resultados clínicos na dependência de crack cocaína e álcool .....	29
2. <b>OBJETIVOS</b> .....	33
2.1. <b>Objetivos Gerais</b> .....	33
2.2. <b>Objetivos Específicos</b> .....	33
3. <b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	35
3.1. <b>Sujeitos</b> .....	35
3.2. <b>Características da Clínica Especializada no Tratamento de Transtornos relacionados as substâncias</b> .....	37
3.3. <b>Triagem</b> .....	38
3.3.1.    Abordagem inicial na clínica de tratamento intensivo.....	38
3.4. <b>Aplicações da ETCC durante internação na clínica de tratamento intensivo</b> .....	38
3.5. <b>Avaliação pós tratamento com ETCC</b> .....	40
3.6. <b>Parâmetros para análise de resultado e seguimento</b> .....	40
3.7. <b>Avaliação dos Padrões de <i>Craving</i> ao uso do Álcool</b> .....	42
3.8. <b>Avaliação dos Padrões de <i>Craving</i> ao uso de crack-cocaína</b> .....	42
3.9. <b>Avaliação dos efeitos adversos</b> .....	43
3.10. <b>Avaliação do cegamento</b> .....	43
3.11. <b>Randomização e alocação</b> .....	44
3.12. <b>Seguimento: recaídas ao uso de álcool</b> .....	44



3.13. Seguimento: recaídas em 30 e 60 dias de acompanhamento dos usuários de crack-cocaína .....	45
3.14. Análises dos Resultados .....	45
<b>4. RESULTADOS DO ENSAIO CLÍNICO 1 .....</b>	<b>48</b>
4.1. Participantes .....	48
4.2. Dados sociodemográficos e características do uso de álcool.....	48
4.3. Efeitos adversos nos alcoolistas .....	52
4.4. Escores do <i>craving</i> em alcoolistas .....	52
4.5. Recaídas em usuários de álcool.....	55
4.6. Discussão .....	56
4.6.1. Integridade do caráter cego do estudo.....	60
4.6.2. Limitações do estudo.....	60
<b>5. RESULTADOS DO ENSAIO CLÍNICO 2.....</b>	<b>74</b>
5.1. Participantes .....	74
5.1. Dados sociodemográficos e características do uso do crack-cocaína ..	74
5.2. Efeitos Adversos .....	78
5.3. Escores do <i>craving</i> em usuários de crack-cocaína .....	78
5.4. Recaídas em usuários de crack-cocaína .....	81
5.5. Discussão .....	82
5.5.1. Integridade do caráter cego do estudo.....	85
5.5.2. Limitações do estudo.....	85
<b>6. DISCUSSÃO GERAL .....</b>	<b>98</b>
<b>7. CONCLUSÕES .....</b>	<b>101</b>
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>103</b>
<b>Anexo 1. CRITÉRIOS PARA DEPENDÊNCIA.....</b>	<b>114</b>
<b>Anexo 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>115</b>
<b>Anexo 3. QUESTIONÁRIO DO PADRÃO DE COMPULSÃO .....</b>	<b>117</b>
<b>Anexo 4. ESCALA DE EFEITOS ADVERSOS .....</b>	<b>119</b>
<b>Anexo 5. AVALIAÇÃO DO CEGAMENTO .....</b>	<b>120</b>

*“Eu me tornei insano, com longos períodos de insanidade horrível. Durante esses períodos de absoluta falta de consciência, eu bebia, Deus sabe quanto e por quanto tempo. Naturalmente, meus inimigos relacionavam a insanidade à bebida, ao invés de relacionar a bebida à insanidade.”*

Edgard Allan Poe, em carta para um amigo (1848).

# 1.INTRODUÇÃO

---

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Álcool

O consumo de álcool é um fenômeno recursivo e disseminado nas camadas da sociedade humana estando presente em diferentes momentos de sua história.

Em toda a história da humanidade, o álcool tem sido descrito como parte do cotidiano das populações, estando como participante de rituais religiosos e eventos sociais (ALVES, 2009; LARANJEIRA; NICASTRI, 1996; R; V., 2004).

Seus vestígios são encontrados desde a era paleolítica. Na Bíblia acha-se uma passagem contando a intoxicação alcoólica de Noé, após o dilúvio, "... foi a primeira pessoa que fez uma plantação de uvas. Um dia Noé bebeu muito vinho, ficou bêbado e se deitou nu dentro da sua barraca".

Várias narrativas revelam, as origens mitológicas do vinho como sendo uma gota de sangue dos deuses que derramou sob forma de chuva na terra, a partir do qual brotaria uma videira (GIGLIOTTI; BESSA, 2004; WESTERMEYER, 2016). O vinho tem origem na Ásia e sua expansão ocorreu há mais de cinco mil anos, a partir da cultura oriental, depois se difundindo para a Grécia e o Egito e, posteriormente, para a civilização mediterrânea, chegando ao Império Romano. Inicialmente a bebida limitava-se ao uso doméstico, porém, passou a ser negociada sob a forma de permuta por exigências do comércio. Derivada da cultura de arroz na Índia e da cevada no Egito, a cerveja foi a primeira bebida alcoólica produzida largamente (GIGLIOTTI; BESSA, 2004).

Escassos eram episódios de casos de embriaguez desde o começo do uso da bebida devido à forma de estocagem que ocorria de maneira incipiente. Entretanto com o passar dos anos, nos séculos XVIII e XIX, os casos aumentaram de maneira drástica numa linha graduada nunca vista anteriormente; onde a relação do homem com o álcool exibe perda de controle. A partir de então a bebida destilada, com alto teor alcoólico, passou a ser consumida em grande quantidade (GIGLIOTTI; BESSA, 2004; MONTEIRO; LEVAV, 2006).

A partir do século XVIII, Benjamim Rush, nos Estados Unidos da América, e Thomas Trotter, na Inglaterra introduziram o conceito na literatura médica, relacionando o consumo excessivo do álcool com doença (LARANJEIRA; NICASTRI, 1996). O alcoolismo foi declarado como doença, em 1952, sendo colocado como um transtorno mental no Manual de Diagnóstico e Estatística, na sua primeira versão (DSM-I). No entanto, para a Organização Mundial de Saúde, foi aceito como doença, na oitava edição do Código Internacional de Doenças (CID-8), em 1969.

Diante do exposto, nos Estados Unidos, teve uma participação de institutos contra o uso do álcool. Essas manifestações resultaram na “lei seca” que entrou em vigor em 1918, onde permanecia proibido o ciclo produtivo e de consumo de bebidas alcoólicas com mais de 0,5% de álcool. Entretanto, em 1933 estas leis foram abolidas e substituídas por políticas mais brandas, consentindo o “beber com moderação” (SEIBEL; TOSCANO JÚNIOR, 2001).

Dessa forma, foi possível observar que o consumo de bebida alcoólica perpassa pela história da humanidade deixando inúmeros prejuízos sociais, econômicos, trabalhistas e familiares (MCMILLAN; LAPHAM, 2006; MURDOCH; PIHL; ROSS, 1990).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2012, 5,1% da carga global de doenças foram atribuídas ao consumo do álcool, o que equivale a 139 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life years – DALY*). Também, anualmente, acontecem perto 3,3 milhões de mortes no mundo como consequência do consumo nocivo do álcool, o que representa 5,9% do total de mortes. A maior parte das lesões fatais decorrentes do uso do álcool ocorre em grupos etários relativamente jovens. Na faixa etária de 20 a 39 anos, aproximadamente 25% de todas as mortes são atribuíveis ao álcool (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

No I Levantamento Domiciliar realizado no ano de 2001 o Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) fez uma pesquisa domiciliar de maneira nacional em 107 cidades brasileiras com população superior a

200.000 habitantes na faixa etária abarcada entre 12 e 65 anos. A pesquisa teve como principal desígnio aferir pela primeira vez no país a prevalência do uso de álcool e de outras drogas. Os resultados em relação ao uso de álcool no Brasil mostraram que 77,3% dos homens e 60,6% das mulheres já fizeram uso de álcool na vida, perfazendo em 68,7% o número de participantes que já fizeram uso de álcool na vida. Em todas as faixas etárias estudadas, os indivíduos do sexo masculino fizeram mais uso de álcool na vida do que os indivíduos do sexo feminino (CARLINI, E. A. et al., 2001).

Em 2005, o CEBRID elaborou a segunda versão desse estudo, intitulado de “II Levantamento Domiciliar sobre Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil – 2005”, objetivando acompanhar o cenário geral de uso de álcool e outras drogas na sociedade brasileira e de notar as prováveis flutuações na prevalência de uso dessas substâncias. A pesquisa apontou que o número de brasileiros, com idades entre 12 e 65 anos, dependentes de bebidas alcoólicas foi de 12,3%, o que corresponde à população de 5.799.005 pessoas (CARLINI, A E.; GALDURÓZ, 2006).

Apesar de algumas drogas serem consideradas lícitas e aceitas socialmente, seu uso pode resultar em diferentes impactos na vida e saúde das pessoas. A relação de um indivíduo com o uso de álcool e outras drogas pode também assumir padrões de utilização altamente disfuncionais, implicando em prejuízos físicos, psicológicos e sociais (DUARTE; STEMPLIUK; BARROSO, 2009).

Além disso, o transtorno por uso do álcool e de outras substâncias são responsáveis por 20% das internações psiquiátricas, sendo que o álcool corresponde 90% dessas internações (GALDURÓZ; CAETANO, 2004).

O alcoolismo, ou transtorno do uso de álcool, é compreendido como doença crônica, relacionada à alteração da neurotransmissão e mudanças neuroadaptativas do cérebro. Esses efeitos acontecem devido a ingestão aguda ou crônica do álcool etílico. Assim, foi observado que sujeitos jovens diagnosticados para abuso ou dependência de álcool exibem prejuízos

cognitivos, como, dificuldade para a solução de problemas, julgamento, abstração e memória de trabalho (RATTI et al., 2002; TUCK; JACKSON, 1991).

Um estudo realizado com homens de 40 a 69 anos, exibiu uma diferença de 31 g entre o peso do cérebro de controles saudáveis e dos dependentes de álcool, concebendo uma diminuição volumétrica de 2,2%, em média (HARPER; KRIL, 1985).

Dessa forma, há perda no volume e densidade de células da glia (MIGUEL-HIDALGO et al., 2002), diminuição no volume de substância cinzenta (FEIN et al., 2002; MAKRIS et al., 2008), reduções no volume de neurônios (KRIL et al., 1997; KRIL; HARPER, 1989), redução volumétrica em várias regiões encefálicas, tais como região frontal, temporal, áreas subcorticais e cerebelo em pacientes alcoolistas (BÜHLER; MANN, 2011; HEIKKINEN et al., 2017) e redução no metabolismo da glicose (VOLKOW, N D et al., 1992) no CPFdl de pacientes alcoolistas.

Tais anormalidades ocorrem em sujeitos alcoolistas, o que sugere que são possivelmente devido aos efeitos neurotóxicos do álcool. Portanto, as consequências nefastas desta substância levam à degeneração de axônios e à diminuição de neurônios, sendo que esta redução ocorre principalmente no córtex frontal (HARPER; KRIL; DALY, 1987).

## **1.2. Crack-cocaína**

Os agravos decorrentes da ampliação do consumo e a circulação dos derivados da cocaína representam uma das principais apreensões na sociedade atual, como corroborado por diversos estudos (ABDALLA et al., 2014; RIBEIRO; LARANJEIRA, 2012; UNODC, 2016). A cocaína é uma substância com alto poder no desenvolvimento da dependência e consumida por mais de 17 milhões de pessoas em todo o mundo (UNODC, 2016), seja como um sal cloridrato de cocaína - geralmente inalada ou diluída em água e injetada (HATSUKAMI; FISCHMAN, 1996). Juntamente com substâncias do tipo anfetaminas com as quais compartilha semelhança de alguns mecanismos farmacológicos, a cocaína

é uma droga “estimulante” (ROTHMAN et al., 2001), aumentando a atividade dopaminérgica devido a um bloqueio das bombas de recaptção de dopamina na membrana pré-sináptica e aumentando assim a ativação do circuito de recompensa de dopamina mesocorticolímbica, um mecanismo crítico para produzir seus efeitos comportamentais (DACKIS; O'BRIEN, 2001; HOWELL; KIMMEL, 2008). Porém os efeitos adversos, além dos danos clínicos resultantes da alteração simpatominérgica (RIEZZO et al., 2012), afetam indiretamente o bem-estar e as diversas áreas da vida do usuário (RIBEIRO; LARANJEIRA, 2012).

Durante a década de 1990 no Brasil, com o aparecimento do HIV/Aids (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – SIDA), observou-se uma mudança nas vias de uso entre os usuários de cocaína, com aumento expressivo do número de usuários de crack-cocaína (DUNN; LARANJEIRA, 1999). Entre outros fatores cooperadores para essa migração, destacam-se o preço significativamente menor quando comparado ao da cocaína pó, os efeitos potencialmente mais intensos e rápidos, cerca de 10 a 15 segundo após o uso, a facilidade de acesso e a tolerância ao uso, requerendo doses cada vez maiores e mais potentes (RIBEIRO; LARANJEIRA, 2012; WASHTON, 1989).

Também, alterações metabólicas (GOLDSTEIN, R Z et al., 2007; VOLKOW, N. D., 2000; VOLKOW, N. D. et al., 1997; VOLKOW, Nora D. et al., 2011) estão presentes, com indícios de redução de massa cinzenta e hipoatividade nas regiões do cíngulo anterior, córtex orbitofrontal e pré-frontal lateral em usuários de cocaína.

Na mesma população, alterações morfológicas e metabólicas cerebrais em usuários de cocaína foram detectadas em tomografia computadorizada (BARTZOKIS et al., 2000; PASCUAL-LEONE; DHUNA; ANDERSON, 1991) e ressonância magnética (LIM et al., 2008; LIU et al., 1998; LONDON et al., 1990). (LIM et al., 2008; LIU et al., 1998)



O crack é a denominação dada a uma forma de base livre (*freebasing*) da cocaína (também denominada de crack-cocaína), que surgiu em torno de 1980 nos EUA e chegou ao Brasil em torno de 1990 (DONATO et al., 2010).

Esta forma é resultante da combinação do cloridrato de cocaína (cocaína refinada) ao bicarbonato de sódio, amônia e água em temperatura de calor moderado resultando em cristais de cocaína quase puros e mais limpos pela remoção dos diluentes finais, ou a partir da pasta básica (produto intermediário na obtenção do cloridrato de cocaína) aquecida diretamente com bicarbonato de sódio sem a remoção dos diluentes finais e, portanto, resultando em um produto menos concentrado e menos limpo (DONATO et al., 2010).

Por ter início de ação mais instantânea em função de sua absorção rápida pela via pulmonar, causada pela inalação da fumaça oriunda da combustão das pedras (cristais) que produzem os estalidos (daí sua denominação proveniente da língua inglesa crack = estalo), esta forma de administração confere efeitos mais intensos (RIBEIRO; LARANJEIRA, 2012).

Os poucos estudos existentes no Brasil (DUAILIBI; RIBEIRO; LARANJEIRA, 2008) demonstram a clara evolução de um rumo desastroso e desenfreado do uso do crack no país. O crack começou a ser apreendido pela Polícia Federal a partir de 1990 aumentando 166 vezes entre 1993 a 1997. Os serviços ambulatoriais especializados começaram a perceber o impacto do crescimento do consumo de crack a partir do início dos anos 90, tendo a proporção de usuários que buscavam tratamento aumentado de 17% em 1990 para 64% em 1997 (PERRENOUD; RIBEIRO, 2010). Houve uma redução da procura de tratamento nos anos seguintes, mas ao contrário de uma aparente redução do uso desta substância, constatou-se que em um intervalo de quatro anos entre dois levantamentos domiciliares, os publicados em 2001 e 2005 (CARLINI, A E;; GALDURÓZ, 2006; CARLINI, E. A. et al., 2001), houve um crescimento de uso na vida de crack de 0,4% para 0,7% na nossa população. Este consumo crescente vem acompanhado de dramáticas consequências para a saúde física

e mental e grave consequências sociais, que já carregam por si só, enormes implicações (RIBEIRO; LARANJEIRA, 2012).

No Estado do Espírito Santo, em instituições de tratamento de dependentes químicos, o número de dependentes de crack-cocaína era irrisório em 2001 e 2002. Porém, em 2004, cresceu para 63%, equivalendo aos números de dependentes de maconha e cocaína (68% e 67%, respectivamente), o número de dependentes de crack-cocaína procurando tratamento nestas instituições<sup>1</sup>.

Recentemente, o uso de crack tem sido notado em indivíduos de diferentes etnias, classes sociais, gênero e idades, embora as evidências apontem maior prevalência de uso na vida dessa droga em jovens e mais frequentemente em camadas da população economicamente mais empobrecidas (mas que está progredindo rapidamente para camadas de renda maior) (GUINDALINI et al., 2006), que, por esta razão, já são vitimadas por restrições e privações básicas (DUAILIBI; RIBEIRO; LARANJEIRA, 2008; NAPPO et al., 1999)

Assim, dependência de crack-cocaína é uma doença crônica recidivante caracterizada pelo comportamento repetitivo e compulsivo de busca de drogas e abuso de drogas apesar das consequências negativas (GOLDSTEIN, Rita Z.; VOLKOW, 2002; KARILA et al., 2012) sendo recentemente descrito como uma característica essencial da doença (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION., 2014). O *craving* é definido como um desejo intenso, incontrolável, pela droga que pode ocorrer a qualquer momento, mas pode ser desencadeado por características ambientais previamente associadas ao uso de drogas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION., 2014) .

Portanto, é preocupante o crescente uso do crack-cocaína em nosso país, e em vários municípios que contam com índices elevados de violência no estado do Espírito Santo e no Brasil, e é absolutamente preocupante a dependência

---

<sup>1</sup> Fonte: OBID – Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas, 10/10/2004.

química rápida que se estabelece a esta droga. Têm-se constatado que os efeitos imediatos, intensos e extremamente fugazes, aumenta vertiginosamente a probabilidade de a droga ser consumida novamente, estabelecendo-se rapidamente a perda do controle e a *craving* ao uso, sendo os efeitos desta droga altamente aditivas (RIBEIRO; LARANJEIRA, 2012).

Além disso, uma faixa etária muito jovem tem sido atingida, em uma fase de intensa maturação cerebral e cujo córtex pré-frontal, uma das últimas estruturas a se desenvolver filogenética e estruturalmente, ainda não está completamente amadurecido (GIEDD, J N et al., 1999; GIEDD, Jay N et al., 2009), o que tornam os efeitos que estes agentes produzem sobre o neurodesenvolvimento e o desenvolvimento das funções cognitivas (THOMPSON et al., 2004), ainda mais alarmantes.

Estudos realizados com usuários de crack foram notados altos índices de abandono do tratamento e de recaída, assim como a piora da dependência e também das sequelas físicas e sociais de forma mais preocupante (CHEN; ANTHONY, 2004; KILUK et al., 2013; RIBEIRO; LARANJEIRA, 2012).

### **1.3. Córtex Pré-Frontal, Craving e Dependência**

O cérebro, como a maior parte dos órgãos do corpo, é vulnerável a fatores externos como o consumo de álcool (KOOB; VOLKOW, 2010; NAKAMURA-PALACIOS EM., 2011). Dificuldades neurocognitivas podem variar desde leve a grave em usuários de álcool e crack-cocaína. Contudo, até 20 milhões de alcoolistas nos Estados Unidos desenvolvem condições permanentes e debilitantes que requerem cuidadores. Ademais, tais condições incluem síndrome de Wernicke-Korsakoff e demência, que afeta seriamente várias funções mentais, além da memória, linguagem, raciocínio e habilidades de resolução de problemas (ROURKE SB, 1996).

Os efeitos do uso de drogas no cérebro são diversos e influenciados por uma ampla gama de variáveis (PARSONS OA, 1996). Estes incluem a quantidade da substância consumida, a idade em que a pessoa começou a usar, a duração do

uso, idade do paciente, nível de escolaridade, gênero, fatores genéticos e história familiar do uso de substância e fatores de risco neuropsiquiátricos, tais como a exposição ao álcool e outras drogas antes do nascimento e estado geral de saúde. Sendo assim, a saúde geral física e mental é um fator importante, porque as condições clínicas, neurológicas e psiquiátricas podem interagir para agravar os efeitos das drogas sobre o cérebro e o comportamento (PETRAKIS et al., 2002).

Nas últimas décadas, o papel atribuído aos lobos frontais foi progressivamente expandida de execução motora para complexas funções como atenção e memória (REILLY et al., 2011; STUSS et al., 2000), funções executivas (KRAUSE et al., 2012; ZAPPALÀ; THIEBAUT DE SCHOTTEN; ESLINGER, 2012) e comportamento social (SHAMAY-TSOORY et al., 2010). Esta ampla gama de habilidades depende de várias redes de fibras que compõem a anatomia complexa da substância branca frontal (YETERIAN et al., 2012).

As áreas do cérebro que são especialmente vulneráveis aos danos relacionados com o alcoolismo e crack-cocaína é o córtex cerebral, não somente, mas principalmente o córtex pré-frontal (CPF), e áreas subcorticais tais como o sistema límbico (importante para sentir e expressar emoções), o tálamo (importante para a comunicação dentro do cérebro), hipotálamo (que libera hormônios, em resposta ao estresse e outros estímulos e está envolvida em funções comportamentais e fisiológicas básicas), prosencéfalo basal (a área mais baixa da parte frontal do cérebro envolvida na aprendizagem e memória) e o cerebelo (KOOB; VOLKOW, 2010).

Embora a dependência do álcool e crack-cocaína cause danos difusos no córtex cerebral dos dois hemisférios, estudos neuropatológicos realizados nos cérebros de pacientes post-mortem, bem como os resultados obtidos a partir de estudos de neuroimagem, apontam para a maior susceptibilidade dos sistemas frontais no alcoolismo (MOSELHY; GEORGIU; KAHN, 2001).

Os lobos frontais estão conectados praticamente com todas as demais estruturas corticais do cérebro, e também recebem e enviam fibras para diversas

estruturas subcorticais. Neurocientistas acreditam que a região anterior dos lobos frontais, ou seja, o córtex pré-frontal é importante para o engajamento do pensamento e ações de acordo com as intenções da pessoa, elegendo as ações consistentes com o objetivo e o contexto (FUSTER, 2001).

O córtex pré-frontal também agrega processos mentais envolvidos na obtenção de conhecimento, compreensão, julgamento, concentração e solução de problemas, sendo estas de elevada complexidade (FUSTER, 2001). Uma função também atribuída ao CPF, sobretudo as suas porções mediais, é o controle inibitório. As interrupções desta função inibidora das redes pré-frontais, muitas vezes têm o efeito de liberar comportamentos previamente inibidos. Como resultado, uma pessoa pode se comportar impulsivamente e de forma inadequada, o que pode contribuir para o consumo excessivo do álcool e outras drogas (VOLKOW, Nora D.; KOOB; MCLELLAN, 2016).

Existem indicativos de que os lobos frontais são particularmente vulneráveis aos danos do álcool e as mudanças cerebrais nestas áreas são mais proeminentes com a idade dos alcoolistas (PFEFFERBAUM et al., 2000).

De fato, foi encontrada uma correlação entre déficit do desempenho cognitivo (habilidades de controle executivo, como mencionado acima) e diminuição do fluxo sanguíneo ou metabolismo (consumo de energia) nos lobos frontais em alcoolistas idosos (ADAMS et al., 1998).

Estudos de imagens estruturais demonstraram uma redução da densidade de massa cinzenta no CPF entre os alcoolistas (até 20% de perda). Esta redução foi mais especificamente observada no CPF dorsolateral (CFPdl) estando associada com o uso prolongado de álcool (FEIN et al., 2002; MAKRIS et al., 2008; WOBROCK et al., 2009).

Sendo assim, a disfunção das regiões do CPF pode contribuir para o desenvolvimento da fissura (tradução mais empregada para o craving), o uso compulsivo e a 'negação' da doença e da necessidade de um tratamento - sintomas característicos da dependência de drogas (BRODY, 2007). Dessa

forma, o nível de comprometimento basal dos neurotransmissores, principalmente sistema dopaminérgico e glutamatérgico, acarreta uma readaptação cerebral do sistema límbico, com conseqüente neuroplasticidade neuronal devido às novas situações. Desse modo, o agravamento crônico do comprometimento pré-frontal afeta a competência do indivíduo de controlar o desejo de consumir a droga, ocasionando um quadro de manifestações fisiológicas de antecipação do uso da droga, ou, também, na preocupação antecipada em conseguir uma nova dose (VOLKOW, Nora D.; KOOB; MCLELLAN, 2016).

**Quadro 1.** Critérios diagnósticos da dependência de substâncias psicoativas.

<b>CRITÉRIO</b>	<b>DEFINIÇÃO</b>
<b>Compulsão para o consumo</b>	A experiência de um desejo incontrolável de consumir uma substância. O indivíduo imagina-se incapaz de colocar barreiras a tal desejo e sempre acaba consumindo.
<b>Aumento da tolerância</b>	A necessidade de doses crescentes de uma determinada substância psicoativa para alcançar efeitos originalmente obtidos com doses mais baixas.
<b>Síndrome de abstinência</b>	O surgimento de sinais e sintomas de intensidade variável quando o consumo de substância psicoativa cessou ou foi reduzido.
<b>Alívio da abstinência pelo aumento do consumo</b>	O consumo de substâncias psicoativas visando ao alívio dos sintomas de abstinência. Como o indivíduo aprende a detectar os intervalos que separam a manifestação de tais sintomas, passa a consumir a substância preventivamente, a fim de evitá-los.
<b>Relevância do consumo</b>	O consumo de uma substância torna-se prioridade, mais importante do que coisas que outrora eram valorizadas pelo indivíduo.
<b>Estreitamento ou empobrecimento do repertório</b>	A perda das referências internas e externas que norteiam o consumo. À medida que a dependência avança, as referências voltam-se exclusivamente para o alívio dos sintomas de abstinência, em detrimento do consumo ligado a eventos sociais. Além disso, passa a ocorrer em locais onde sua presença é incompatível, por exemplo, no ambiente de trabalho.
<b>Reinstalação da síndrome de dependência</b>	O ressurgimento dos comportamentos relacionados ao consumo é dos sintomas de abstinência após determinado período de abstinência. Uma síndrome que levou anos para se desenvolver pode se reinstalar em poucos dias, mesmo o indivíduo tendo atravessado um longo período de abstinência.

Fonte: EDWARDS; GROSS, 1976.

O *craving* é definido como um desejo intenso de consumir uma substância a fim de repetir a experiência dos seus efeitos prazerosos (UNODC, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). O *craving* surge depois do consumo imediato, no período de abstinência e na abstinência prolongada (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION., 2014) .

É preciso mencionar que esta disfunção do CPF pode, em alguns casos, preceder o uso de drogas e conferir vulnerabilidade para o desenvolvimento de transtornos por uso de substâncias.

A dependência é considerada uma síndrome nosológica (Quadro 1), ou seja, um agrupamento de sinais e sintomas que se repetem com certa frequência e se constitui dentre níveis de gravidade. Dessa forma, busca-se não somente um sintoma característico, mas uma série deles (HARFORD; MUTHÉN, 2001).

Esses critérios constituíram a base teórica para a elaboração dos dois principais códigos psiquiátricos da atualidade: Classificação Internacional de Doenças (CID) da Organização Mundial de Saúde (OMS), até o início deste ano em sua décima versão (OMS, 1993) e atualmente em sua décima primeira versão (lançada pela OMS em 18 de junho de 2018) (OMS, 2018), e o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM*), criado pela Associação Psiquiátrica Americana (*American Psychiatric Association - APA*) e recentemente atualizado, tendo sido publicada sua quinta versão (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION., 2014) (Quadro 2).

De acordo com a CID 10 a síndrome de dependência é definida como um conjunto de fenômenos cognitivos, comportamentais e fisiológicos que se desenvolvem depois do repetido consumo da substância, tipicamente associado ao intenso desejo de beber, à dificuldade de controlar o consumo, à sua utilização constante apesar das consequências nefastas, a uma maior preferência dada ao uso da substância em detrimento de outras atividades e obrigações (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

**Quadro 2.** Comparação entre os critérios diagnósticos CID-10 (OMS) e DSM-5 (APA) para classificação do uso problemático de substâncias psicoativas.

CID-10 SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA	DSM-5 TRANSTORNO POR USO DE SUBSTÂNCIA
<p>Diagnóstico definitivo de dependência deve usualmente ser feito somente se três ou mais dos seguintes requisitos tiverem sido experienciados ou exibidos em algum momento do ano anterior:</p>	<p>Padrão problemático de uso de uma determinada substância, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativos, manifestados por pelo menos dois dos seguintes critérios, ocorrendo durante um período de 12 meses:</p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Forte desejo ou senso de compulsão para consumir a substância.</li> <li>2. Dificuldades em controlar o comportamento de consumir a substância em termos de seu início, término e níveis de consumo.</li> <li>3. Estado de abstinência fisiológico quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, como evidenciado por: síndrome de abstinência para a substância ou uso da mesma (ou de uma intimamente relacionada) com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência.</li> <li>4. Evidência de tolerância, de tal forma que doses crescentes da substância psicoativa são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas.</li> <li>5. Abandono progressivo de prazeres e interesses alternativos em favor do uso da substância psicoativa, aumento da quantidade de tempo necessário para se recuperar de seus efeitos.</li> <li>6. Persistência no uso da substância, a despeito de evidência clara de consequências manifestamente nocivas (são necessários esforços para determinar se o usuário estava ativamente consciente da natureza e extensão do dano).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A substância é frequentemente consumida em maiores quantidades ou por períodos mais longos do que os pretendidos.</li> <li>2. Há um desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso de álcool.</li> <li>3. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para obtenção da substância, na utilização da substância ou na recuperação dos seus efeitos.</li> <li>4. Fissura, forte desejo ou necessidade de usar a substância.</li> <li>5. Uso recorrente da substância, resultando no fracasso de desempenhar papéis importantes no trabalho, na escola ou em casa.</li> <li>6. Uso continuado da substância, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados por seus efeitos.</li> <li>7. Importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em função do uso de substância.</li> <li>8. Uso recorrente da substância em situação nas quais isso representa perigo à integridade física.</li> <li>9. O uso de substância é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser por ela causado ou exacerbado.</li> <li>10. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Necessidade de quantidades progressivamente maiores de álcool para alcançar intoxicação ou o efeito desejado;</li> <li>b. Efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade de substância.</li> </ol> </li> <li>11. Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Síndrome de abstinência característica da substância.</li> <li>b. A substância é consumida para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.</li> </ol> </li> </ol>

Fonte: OMS, 1993; DSM, 2014.



No entanto, faz-se importante evidenciar que o DSM-5, mais empregado no cenário internacional, foi atualizado recentemente, vinte anos após sua edição anterior. As principais alterações foram de natureza conceitual, apresentando a substituição do binômio “dependência” e “abuso” por “transtornos relacionados a substâncias”, com diferentes níveis de gravidade (RIBEIRO; LARANJEIRA, 2012).

De acordo com o DSM-5, define-se transtorno relacionado a substâncias como um padrão problemático de uso (de qualquer substância psicoativa), que leve a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativos, manifestados por meio de pelo menos dois critérios (de onze possíveis), durante um período de 12 meses. Quanto à gravidade, a presença de dois ou três critérios caracteriza transtorno por uso de substância “leve”; 4 ou 5, transtorno “moderado”; ao passo que o “grave” possui ao menos 6 sintomas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION., 2014).

#### **1.4. Estimulação Transcraniana Por Corrente Contínua (ETCC)**

##### **1.4.1. Aspectos gerais**

No decorrer dos últimos dois séculos, vários pesquisadores usaram a corrente galvânica para o tratamento de distúrbios mentais, com resultados variáveis (ZAGO et al., 2008).

Em torno de 1930, os psiquiatras Bini e Cerletti, da Universidade de Roma, descobriram a eletroconvulsoterapia, através de descargas elétricas controladas, e observaram melhoras proeminentes nos pacientes com o uso desta técnica, levando a uma abrupta perda de interesse dos pesquisadores pela técnica de estimulação elétrica cerebral por correntes de baixa intensidade no homem. Além disso, com o grande avanço da farmacologia nas décadas de 1960 e 1970, o emprego da estimulação elétrica cerebral permaneceu restrito ao âmbito de relatos de casos esporádicos e de sua relativa segurança (NITSCHKE et al., 2008).

Assim, nas últimas décadas houve um aumento exponencial com estudos utilizando a ETCC. Esta é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva por meio do qual uma corrente elétrica direta leve (tipicamente de 1-2mA) é aplicada no couro cabeludo via eletrodos, para aumentar ou diminuir a excitabilidade do córtex cerebral (ARUL-ANANDAM; LOO, 2009). O equipamento da ETCC é formado por quatro componentes principais: eletrodos (ânodo e cátodo), amperímetro (medidor de intensidade de corrente elétrica), potenciômetro (resistor variável que controla a tensão entre os eletrodos permitindo com isso a manipulação da intensidade da corrente aplicada) e bateria. Além disso, a ETCC é ativada entre dois polos, gerando, deste modo, um dipolo elétrico entre os eletrodos (BRUNONI et al., 2012). A maior parte dos estudos emprega duas superfícies condutoras de borracha de tamanho entre 25 cm<sup>2</sup> e 35 cm<sup>2</sup>, sendo que, quanto maior o tamanho do eletrodo menor é a densidade da corrente e o estímulo é menos focal. Mais recentemente, pequenos eletrodos têm sido usados para aumentar a focalidade do estímulo (BRUNONI et al., 2011a; NITSCHKE et al., 2007).

De uma forma geral, a ETCC é uma técnica que gera efeitos neuromodulatórios dependente da polaridade, sendo o ânodo posicionado sobre a área do córtex em que se deseja aumentar a excitabilidade cortical, de modo contrário o cátodo é usualmente posicionado sobre a área do córtex em que se deseja diminuir a atividade. Existem evidências substanciais de que os neurônios localizados abaixo do ânodo são excitados (ou seja, o potencial de membrana de repouso altera-se para facilitar a despolarização, aumentando a taxa de disparos neuronais) (SPARING; MOTTAGHY, 2008). Entretanto, observaram em estudos envolvendo cognição que os efeitos anódicos eram excitatórios, mas a estimulação catódica não produziu, de forma sistemática, inibição. Isso ocorre, provavelmente porque as funções cognitivas são mais complexas, recrutando diferentes redes corticais (JACOBSON; KOSLOWSKY; LAVIDOR, 2012).

É importante ressaltar, que caso os eletrodos estejam muito próximos entre si, pode haver um “*shunt*” através da pele e a corrente não penetrar no tecido cerebral (MIRANDA; FARIA; HALLETT, 2009). De outra forma, montagens com

eletrodos extra cefálicos apresentaram efeitos menores (MOLIADZE; ANTAL; PAULUS, 2010). Por fim, os eletrodos ânodo e cátodo são posicionados em diferentes regiões do escalpo, dependendo da função cerebral que está sendo estudada (UTZ et al., 2010).

Com uma densidade de corrente constante, o aumento da duração da estimulação promoveu a ocorrência dos efeitos pós estimulatórios (*after effects*) em seres humanos e animais (NITSCHKE et al., 2008). De acordo com o estudo realizado por Nitsche e Paulus (2000) a duração de uma sessão menor do que 3 minutos não teve nenhum efeito neuromodulatório. Entretanto, 9 minutos de ETCC provocaram efeitos pós estimulatórios de uma hora, e 13 minutos de estimulação estendeu os efeitos uma hora e meia. Assim, a ETCC pode causar mudanças duradouras na atividade neuronal espontânea, sem induzir diretamente potenciais de ação durante o período de estimulação. Distintivamente de outras técnicas de estimulação cerebral (como a EMT), a ETCC não induz disparos neuronais diretamente, pois as densidades de corrente produzidas no córtex são muito menores do que o limiar do potencial de ação dos neurônios corticais, atuando, entretanto, de outra forma, modificando a frequência dos pulsos espontâneos de algumas populações (ARUL-ANANDAM; LOO, 2009).

#### **1.4.2. Segurança e tolerabilidade**

Menciona-se que mais de 100 estudos foram realizados usando ETCC em controles saudáveis e em humanos com alguma doença, porém não foi observado nenhum efeito colateral grave (NITSCHKE et al., 2008).

Efeitos adversos comuns incluem cefaleia leve e prurido no local do posicionamento dos eletrodos. Foram descritas, ainda, queimaduras superficiais após a ETCC ativa e, por isso, é imprescindível precaução durante a avaliação anterior ao tratamento e preparo da conexão pele/ eletrodos (MURPHY; BOGGIO; FREGNI, 2009). É importante destacar que a vermelhidão repetidamente notada abaixo dos eletrodos não costuma ser sinal de lesão cutânea, todavia de vasodilatação de origem neural (NITSCHKE et al., 2008).

Em uma revisão sistemática com 209 estudos (172 artigos) evidenciou que 56% dos sujeitos submetidos à técnica apresentaram efeitos adversos e, destes, 63% narraram, pelo menos, um efeito adverso. Todos estes estudos foram randomizados e placebo-controlados, sendo que taxas semelhantes de parestesia (39,3% vs. 32,9%), sensação de queimação (8,7% vs. 10%), cefaleia (14,8% vs. 16,2%) e desconforto (10,4% vs. 13,4%) foram observadas nos grupos ativo e placebo, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entres os grupos (BRUNONI et al., 2011b). No entanto, não existem, até o momento, estudos de seguimento com resultados sólidos sobre a segurança da ETCC e, assim, os riscos a longo prazo ainda não são totalmente manifestos.

#### **1.4.3. Resultados clínicos na dependência de crack cocaína e álcool**

A ETCC é uma técnica terapêutica singular, porque apresenta baixo custo, facilidade de uso, portabilidade, método simulado (placebo, controle sham) confiável e efeitos comprovados sobre a excitabilidade cortical. Um estudo conduzido por Boggio et al. (2008), os pesquisadores evidenciaram que independente da polaridade (ânodo à esquerda e cátodo à direita ou o inverso) aplicada, a ETCC reduz a pontuação do craving obtido por meio da aplicação de uma escala visual analógica em treze alcoolistas (BOGGIO et al., 2008).

Também, Nakamura-Palacios et al. (2012), demonstraram que alcoolistas de um tipo mais grave de alcoolismo, sob uma única exposição à ETCC anódica sobre o CPFdl esquerdo, exibiram uma melhora discreta, da função frontal medida por uma bateria de avaliação frontal breve (Frontal Assessment Battery - FAB).

Um outro estudo conduzido por da Silva et al. (2013) mostraram que quando a ETCC anódica sobre o CPFdl esquerdo foi aplicada repetitivamente (uma vez por semana por cinco semanas consecutivas) em alcoolistas graves, seis alcoolistas submetidos ao tratamento de ETCC ativa tenderam a apresentar recaídas mais frequentes quando comparados a sete que compunham o grupo sham-ETCC, ainda que tenham apresentado uma redução significativa das pontuações do *craving*.

Klauss et al. (2014), evidenciaram que a ETCC reduziu as recaídas ao uso do álcool, demonstrando ao final do seguimento pós-tratamento de seis meses, alterando-se a polaridade para uma estimulação catódica sobre o CPFdl esquerdo e ainda, tendo o eletrodo ânodo colocado sobre o CPFdl direito, e aplicando uma vez por dia por cinco dias consecutivos. Assim, ao final deste período, apenas 11,8% dos alcoolistas do grupo sham-ETCC enquanto 50% dos alcoolistas do grupo ETCC ativa estavam abstinentes.

Em usuários de cocaína e não-usuários, Gorini et al. (2014) demonstraram que uma única sessão da ETCC anódica à esquerda e catódica à direita, anódica à direita e catódica à esquerda ou sham-ETCC sobre o CPFdl com um intervalo mínimo de pelo menos 48 h entre as sessões, ambos os grupos apresentaram aumento do comportamento seguro após a ETCC anódica sobre o CPFdl direito, enquanto que houve um aumento do comportamento de risco após a ETCC anódica sobre o CPFdl esquerdo somente nos usuários de cocaína, indicando a evidência de anormalidades funcionais nas redes neurais pré-frontais envolvidas nas tomadas de decisões e no comportamento de risco em dependentes à cocaína.

Ainda, Batista et al. (2015), em dependentes de crack-cocaína, observaram que os escores do *craving* foram significativamente reduzidos no grupo ETCC durante e após o tratamento quando comparados ao grupo sham-ETCC e comparado aos valores basais, antes do tratamento sob a aplicação repetitiva da ETCC sobre o CPFdl bilateral (anódico à direita e catódico à esquerda).

Portanto, esta técnica vem sendo empregada em conjunto com outras técnicas de neuroimagem e eletroencefalográficas no tratamento de diversas doenças. Isto corrobora com o fato de que a ETCC está gradualmente se afirmando como uma técnica investigativa na neurociência integrando-se com outros campos de estudo. Há décadas os pesquisadores têm utilizado medidas de atividade cerebral para obter conhecimento sobre as funções perceptivas, cognitivas e motoras.

Assim, considerando a possibilidade de utilização da ETCC como uma abordagem adicional para melhorar ou facilitar o tratamento dos transtornos relacionados ao uso de substâncias, podendo resultar em maior efetividade nos tratamentos disponíveis no nosso meio, este estudo pretendeu examinar os efeitos terapêuticos da aplicação repetida da ETCC bilateral e a sua influência sobre a atividade do CPFdl direito e esquerdo, sendo estas as regiões alvo da neuromodulação pela ETCC.

A hipótese principal do estudo seria a de que a estimulação catódica sobre o CPFdl esquerdo e a estimulação anódica sobre o CPFdl direito auxiliaria o controle do uso de bebidas alcoólicas e do crack-cocaína em alcoolistas e usuários de crack-cocaína, respectivamente.

## **2.OBJETIVOS**

---

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivos Gerais

Conduzir dois ensaios clínicos randomizados, unicêntrico, duplo-cego e controlado com placebo (sham) para examinar os potenciais efeitos neuromodulatórios de sessões múltiplas da ETCC bilateral sobre o CPFdl esquerdo e direito no tratamento dos transtornos relacionados ao álcool e ao crack-cocaína.

### 2.2. Objetivos Específicos

Os objetivos específicos desta Tese de Doutorado são:

- Avaliar o *craving* ao uso de álcool em alcoolistas internados submetidos à múltiplas sessões de ETCC bilateral sobre o CPFdl;
- Avaliar o *craving* ao uso de crack-cocaína em usuários de crack-cocaína internados submetidos à múltiplas sessões de ETCC bilateral sobre o CPFdl;
- Avaliar as recaídas ao uso de álcool pelos alcoolistas após alta hospitalar;
- Avaliar as recaídas ao uso de crack-cocaína pelos usuários de crack-cocaína após alta hospitalar.



## **3.MATERIAIS E MÉTODOS**

---

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1. Sujeitos**

Sujeitos entre 18 a 60 anos de idade, do sexo masculino e feminino, com diagnóstico de transtornos relacionados ao uso de álcool ou crack-cocaína, e submetidos a um programa de tratamento de internação em clínicas especializadas para tratamento intensivo de transtornos relacionados à dependência química no estado do Espírito Santo (duas clínicas particulares, uma localizada no município de Fundão, Vila Velha e um hospital público – Hospital da Polícia Militar), foram convidados a participar deste estudo.

Para serem incluídos no presente projeto de pesquisa os pacientes devem preencher os critérios para a transtornos relacionados as substâncias (álcool e crack-cocaína), segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID) nas categorias F10.0 (Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool) e F14.0 (Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína) e Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais em sua Quinta Edição (Anexo 1), estando clinicamente estáveis e que estejam no programa da internação em clínica especializada para tratamento intensivo de transtornos relacionados a dependência química.

Estes pacientes devem estar clinicamente aptos para o tratamento proposto no estudo, não devendo, portanto, apresentar doenças passadas ou atuais que possam ser agravadas durante o tratamento. Também não devem apresentar anormalidades nos exames laboratoriais, que possam sugerir uma deterioração de seu estado físico durante a participação no estudo.

Para os estudos específicos deste projeto de pesquisa são excluídos, neste momento, pacientes com diagnóstico de qualquer outra síndrome de transtornos relacionados ao que não seja ao álcool ou ao crack-cocaína. Além disso, também foram excluídos, por restrições da técnica de estimulação cerebral não-invasiva, os pacientes que tiverem algum metal em seu cérebro ou crânio (lascas, fragmentos, pinos, etc.) exceto titânio, história de epilepsia, traumatismo

craniano grave, implante coclear ou para neuroestimulação, marcapasso cardíaco ou linhas de metal intracardíaco.

Finalmente, os pacientes devem ser capazes de ler, escrever e falar português. O estudo foi registrado prospectivamente no site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) para registro de protocolos de pesquisa com seres humanos (número de registro NCT02091284 para o estudo com álcool e NCT02091167 para o estudo com crack-cocaína). Todos os procedimentos descritos apresentam risco mínimo. Os participantes puderam ter acesso a seus dados e abandonar o estudo a qualquer momento, sem prejuízo para eventual tratamento dentro da instituição. Os dados foram coletados, analisados e publicados de forma a preservar o anonimato do indivíduo. Ainda, o estudo foi conduzido de acordo com todos requerimentos do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (aprovação CAAE 19403713.6.0000.5060) e também baseado nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964). Como benefício, os participantes tiveram a possibilidade de participar de um ensaio clínico para o tratamento de sua condição clínica.

O tamanho das amostras foi calculado empregando-se o programa G\*Power 3.1. Para a análise do *craving* no ensaio com os alcoolistas foi considerado um tamanho de efeito de 0,3 previsto para uma análise de variância com medidas repetidas e interação entre fatores (scores de *craving* entre os grupos sham-ETCC e ETCC ativa, e intragrupo – 5 medidas de *craving* ao longo do tratamento), provendo um poder de 80%, considerando uma probabilidade bicaudal de erro do tipo I de 5%, seria requerido a inclusão de um mínimo de 38 sujeitos, mas considerando-se as possíveis perdas, a amostra estimada foi aumentada em 20%, resultando em 45 a 46 sujeitos (22 a 23 sujeitos em cada grupo).

Para o cálculo do tamanho da amostra para a análise do *craving* no ensaio com os usuários de crack-cocaína foi considerado um tamanho de efeito médio baseado em nossos resultados prévios (BATISTA et al., 2015), considerando o tamanho de efeito ( $\eta^2$  parcial) para o fator intragrupo obtido na análise de variância de duas vias com medidas repetidas de 0,10384 (valor corrigido para

o SPSS no G\*Power 3.1.9.2) comparando o *craving* em 4 medidas durante o tratamento com a ETCC com os mesmos parâmetros deste estudo. Assim, prevendo-se empregar a mesmo modelo de análise porém com 5 medidas de *craving* como fator intragrupo, a condição ETCC ativa ou sham como fator entre sujeitos, as pontuações de *craving* como variável dependente, e a interação entre medidas de *craving* e a condição de tratamento como parâmetros primários, provendo um poder de 80%, e uma probabilidade bicaudal de erro tipo I de 5%, seria requerida a inclusão mínima de 30 sujeitos. Prevendo-se as potenciais perdas, o tamanho da amostra foi acrescido em 10%, resultando em 33 sujeitos no total (aproximadamente 16 a 17 sujeitos em cada grupo).

### **3.2. Características da Clínica Especializada no Tratamento de Transtornos relacionados as substâncias**

O público alvo destas clínicas são indivíduos do sexo masculino e feminino com idade superior a 18 anos internados para tratamento da síndrome de transtornos relacionados ao de álcool e/ou outras drogas, codificadas na CID-10 (versão que estava vigente quando o estudo foi realizado) entre F10.0 e F19.9, bem como das comorbidades clínicas e/ou psiquiátricas associadas que não se apresentem em síndrome de abstinência grave que necessite de suporte clínico intensivo.

Nestas clínicas os pacientes recebem atendimento especializado por uma equipe multiprofissional (psiquiatria, enfermagem, psicologia, nutrição, pedagogia, educação física e outros). Para internação neste serviço os pacientes são submetidos à avaliação e atendimento psiquiátrico, avaliação e atendimento clínico, avaliação e atendimento psicoterapêutico individual e grupal, avaliação e atendimento social individual e grupal, aconselhamento individual e grupal, oficinas terapêuticas e são assistidos diuturnamente.

O tratamento farmacológico inclui o uso de benzodiazepínicos, antipsicóticos, antidepressivos, estabilizadores do humor, controle da impulsividade, lítio, metilfenidato, quando necessários. As intervenções são direcionadas à mudança do estilo de vida (atividade física, controle dietético, higiene do sono, prevenção de doenças sexualmente transmissíveis).

### **3.3. Triagem**

#### **3.3.1. Abordagem inicial na clínica de tratamento intensivo**

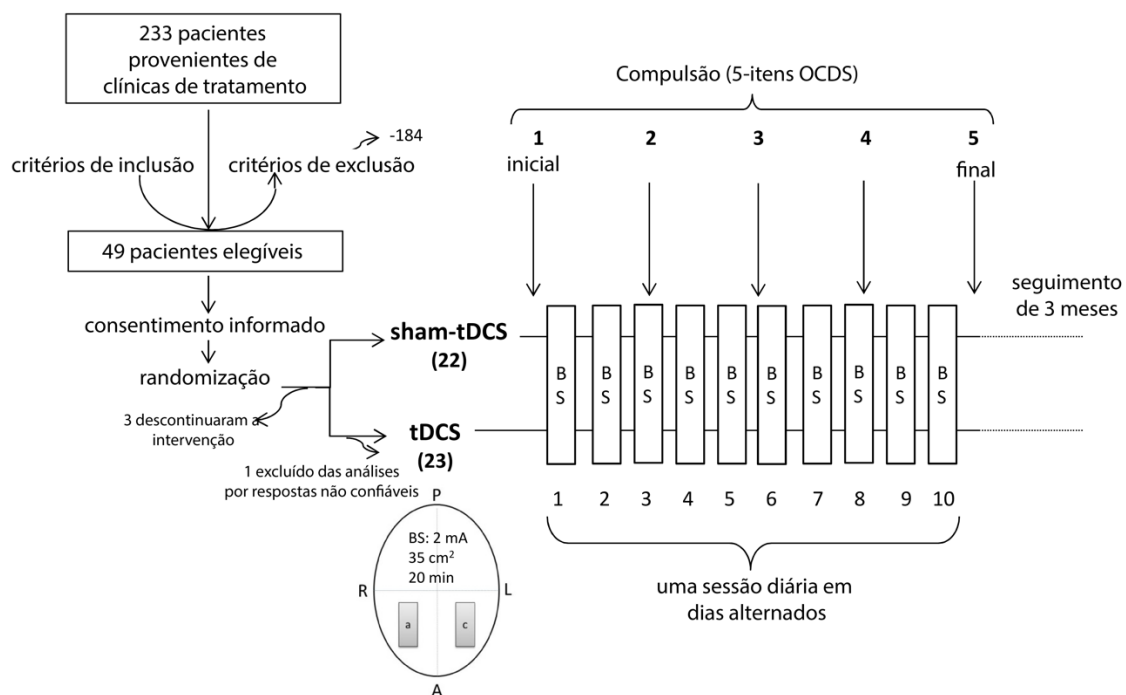
Após triagem, seguindo critérios de inclusão e exclusão acima mencionados, eles são informados detalhadamente sobre o protocolo experimental e, caso concordem em participar, são solicitados a assinarem um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2) (Figura 1 e Figura 4). É então feita uma avaliação psiquiátrica e feito um exame clínico geral e um questionário para avaliar o padrão de compulsão (*craving*) ao uso de álcool ou crack-cocaína (Anexo 3).

As medicações específicas para a abstinência empregadas na rotina da clínica, além das abordagens psicossociais padronizadas na clínica de tratamento intensivo, são mantidas durante todo o protocolo.

#### **3.4. Aplicações da ETCC durante internação na clínica de tratamento intensivo**

A intervenção neste ensaio clínico foi a estimulação pela ETCC. Em cada sessão, a ETCC foi aplicada por meio de dois eletrodos de silicone carbonado (35 cm<sup>2</sup>) com uma camada espessa de pasta de EEG altamente condutora na superfície de contato conectada a um estimulador DC (DC-Stimulator Plus, NeuroConn, Ilmenau, Alemanha) por 20 minutos com períodos de rampa ascendente (*fade-in*) e rampa descendente (*fade-out*) de 30 segundos cada (Figura 2 e 5). A intensidade foi ajustada para 2 mA. O cátodo foi colocado acima de F3 (de acordo com o sistema internacional EEG 10-20), correspondendo ao CPFdl esquerdo, e o ânodo foi posicionado acima do CPFdl direito (F4) (Figura 3). Para o procedimento de estimulação sham, o estimulador é desligado automaticamente após 30 segundos de estimulação anódica ou catódica, produzindo sensações tipicamente provocadas pela ETCC. A sham-ETCC ou

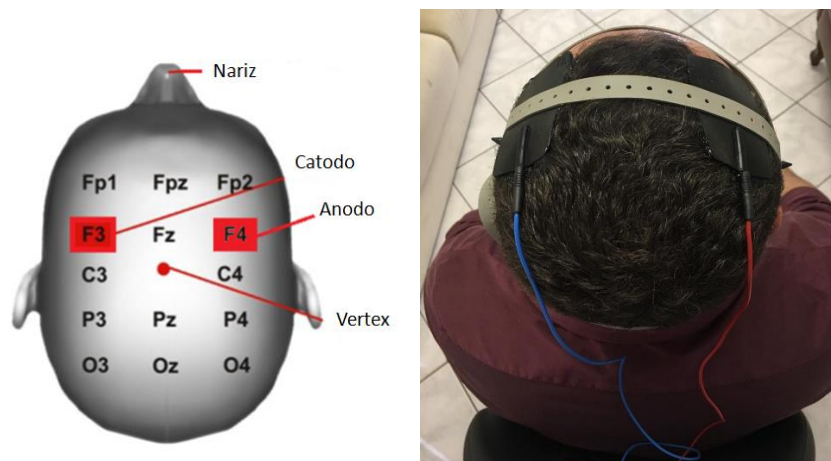
ativa foi aplicada uma vez por dia, em dias alternados, incluindo finais de semana, até completar 10 sessões (Figura 1 e Figura 4).



**Figura 1.** Representação esquemática do protocolo experimental dos alcoolistas. Os alcoolistas foram recrutados em uma clínica de internação breve para o tratamento das desordens mentais, incluindo a transtornos relacionados ao química. Sendo elegível, após verificação dos critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram convidados a participar dos estudos, sendo redistribuídos, por randomização em blocos, em dois grupos experimentais: (1) sham-ETCC e (2) ETCC, após assinarem termo de consentimento livre e esclarecido. Foram então avaliados clinicamente e seguiram para a série de 10 aplicações da ETCC (do inglês tDCS, *transcranial Direct Current Stimulation*, 2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, em dias alternados). O *craving* ao uso do álcool foi avaliado antes, durante e após (uma vez por semana por 5 semanas consecutivas) as aplicações da ETCC. Ao final das aplicações da ETCC foram reavaliados clinicamente. A seguir foram reavaliados por um período de 2 meses após alta da clínica. BS: estimulação cerebral.



**Figura 2.** Equipamento utilizado para a ETCC (Fonte: neurocaregroup.com).



**Figura 3.** Posicionamento dos eletrodos para a aplicação da ETCC bilateral do córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL): cátodo à esquerda e ânodo à direita.

### 3.5. Avaliação pós tratamento com ETCC

Ao final das aplicações da ETCC os pacientes foram novamente avaliados clinicamente e quanto ao padrão de *craving* ao uso de álcool e crack-cocaína.

### 3.6. Parâmetros para análise de resultado e seguimento

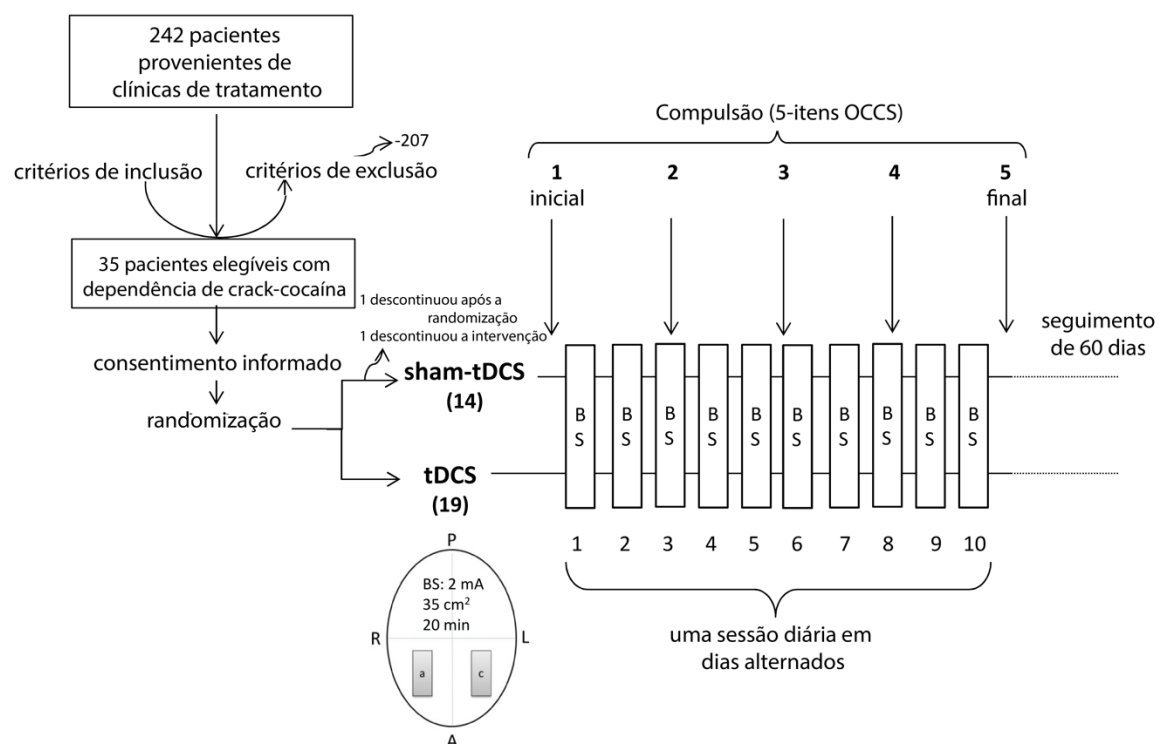
Foram considerados como parâmetros para análises de resultados:

Desfecho primário: manifestações da *craving* ao uso de crack ou álcool antes, durante e após o período da ETCC bilateral por meio da aplicação de uma

adaptação de cinco pontos relacionados ao *craving* da escala obsessiva e compulsiva ao uso de bebida alcoólica ou ao uso de crack-cocaína.

Desfechos secundários: (1) recaídas após a alta, sendo considerados como parâmetros a informação verbal do paciente acompanhada da confirmação pelos familiares.

Seguimento: serão consideradas as avaliações clínicas ativaizadas continuamente durante todo o período de internação nas clínicas de tratamento intensivo e no mínimo por quatro semanas após o encerramento da ETCC repetida.



**Figura 4.** Representação esquemática do protocolo experimental dos usuários de crack-cocaína. Os usuários de crack-cocaína foram recrutados em uma clínica de internação breve para o tratamento das desordens mentais, incluindo a dependência química. Sendo elegível, após verificação dos critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram convidados a participar dos estudos, sendo redistribuídos, por randomização em blocos, em dois grupos experimentais: (1) sham-ETCC e (2) ETCC, após assinarem termo de consentimento livre e esclarecido. Foram então avaliados clinicamente e seguiram para a série de 10 aplicações da ETCC (do inglês tDCS, *transcranial Direct Current Stimulation*, 2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, em dias alternados). O *craving* ao uso do crack-cocaína foi avaliado antes, durante e após (uma vez por semana por 5 semanas consecutivas) as aplicações da ETCC. Ao final das aplicações da ETCC foram reavaliados



cl clinicamente. A seguir foram reavaliados por um período de 1 mês após alta da clínica. BS: estimulação cerebral.

### **3.7. Avaliação dos Padrões de *Craving* ao uso do Álcool**

Para a avaliação dos padrões compulsivos de uso do álcool foram utilizados cinco itens da escala de Obsessão e Compulsão por Beber (*Obsessive Compulsive Drink Scale* - OCDS) (Anexo 3). Esses itens têm por finalidade avaliar o *craving*, sendo suscetíveis a variações dependendo da situação do sujeito (FURIERI; NAKAMURA-PALACIOS, 2007). Foi adaptado e traduzido para o português por Nakamura-Palacios. Esta escala foi aplicada por um examinador cego em todos os 45 indivíduos antes e após o término das estimulações.

### **3.8. Avaliação dos Padrões de *Craving* ao uso de crack-cocaína**

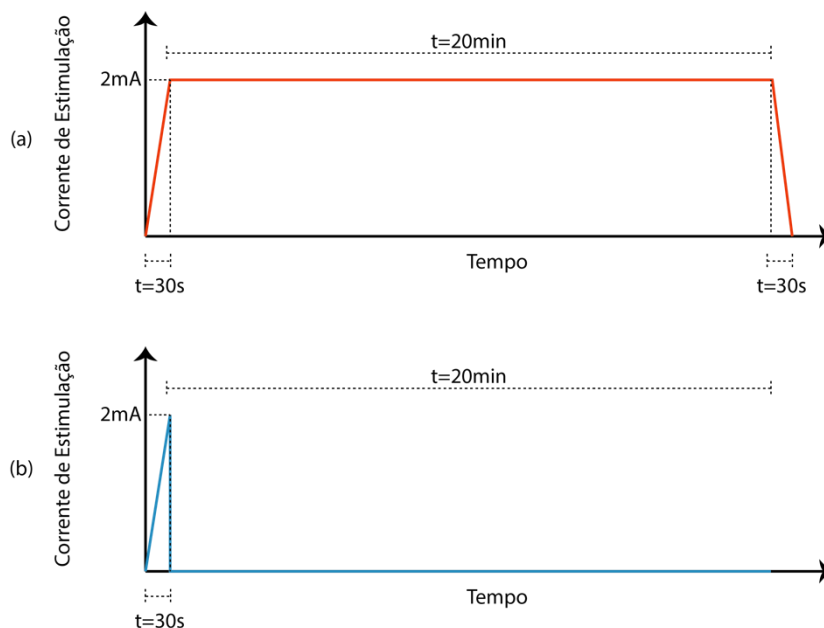
Para uma avaliação do “padrão” de *craving* ao uso de crack, foi utilizada uma adaptação da escala original de avaliação de Distúrbios Obsessivos-Compulsivos (DE WILDT et al., 2005), na qual os pesquisadores destacaram cinco itens que consideram de fato relacionados ao *craving* (FURIERI; NAKAMURA-PALACIOS, 2007). Os itens são idênticos aos da Escala de Uso Obsessivo-Compulsivo de Cocaína (*Obsessive Compulsive Cocaine Use Scale*, OCCUS) e da Escala Obsessivo-Compulsiva de Cocaína (*Obsessive-Compulsive Cocaine Scale*, OCCS), nas quais a Escala de Beber Compulsivo (*Obsessive Compulsive Drinkink Scale*, OCDS) está baseada. Estes itens permitem a quantificação de pensamentos sobre o uso do crack-cocaína, como proposto recentemente por Hormes e colaboradores (HORMES et al., 2012), bem como por Vorspan e colaboradores (VORSPAN et al., 2012). Esta escala foi aplicada por um examinador cego em todos os 33 indivíduos antes e após o término das estimulações (Anexo 3).

### **3.9. Avaliação dos efeitos adversos**

Os efeitos adversos foram avaliados através da aplicação de um questionário comumente utilizado em estudos com ETCC no último dia da estimulação (Anexo 4).

### **3.10. Avaliação do cegamento**

O estudo foi duplo-cego, ou seja, os pesquisadores e pacientes não tiveram conhecimento quanto ao tratamento conduzido até o término do estudo. A técnica da ETCC é particularmente vantajosa para garantir o cegamento, quando comparada às demais técnicas de estimulação cerebral não invasiva. Isto porque a ETCC gera um leve formigamento na região da aplicação dos eletrodos, nos primeiros minutos da intervenção, não gerando efeitos adicionais posteriores. Para a ETCC ativa (Figura 5 a), gera-se um período de *fade-in* de 30 segundos, seguido de estimulação (corrente de 2 mA) de 20 minutos e 30 segundos de *fade-out*. Para a Sham-ETCC (Figura 5 b), o aparelho permite programar um código em que o próprio aparelho inicia a interrupção da aplicação da corrente 30 segundos após o seu início (*fade-in*), portanto, mimetizando os efeitos colaterais iniciais na pele (coceira, parestesia), porém sem induzir efeitos neuromoduladores. Utilizamos um aparelho de ETCC que permite programar um código em que o próprio aparelho ativo o desligamento da corrente automaticamente, sem a necessidade de um operador. O cegamento foi avaliado ao final do estudo solicitando aos participantes que presumissem em qual grupo foram incluídos (Anexo 5).



**Figura 5.** Gráfico da corrente de estimulação vs. tempo: (a) ETCC ativa e (b) sham-ETCC.

### 3.11. Randomização e alocação

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente de acordo com uma lista gerada por computador em [www.randomization.com](http://www.randomization.com), com randomização por bloco. A atribuição foi realizada utilizando o código correspondente ao grupo designado para cada participante. Este código foi imputado no dispositivo de ETCC, que forneceu automaticamente estimulação ativa ou sham, sem o conhecimento da equipe.

### 3.12. Seguimento: recaídas ao uso de álcool

Após a alta hospitalar, os pacientes dos grupos sham-ETCC e ETCC ativa foram acompanhados por três meses, correspondendo a um período de remissão inicial de acordo com o DSM-5, em relação às recaídas ao uso de álcool. A recaída ao uso de álcool foi considerada como o primeiro episódio de retorno ao padrão anterior de uso de álcool (doses por dia) (KLAUSS et al., 2014).

### 3.13. Seguimento: recaídas em 30 e 60 dias de acompanhamento dos usuários de crack-cocaína

Após a alta hospitalar, os pacientes dos grupos sham-ETCC e ETCC ativa foram acompanhados por pelo menos 60 dias em relação às recaídas ao uso de crack-cocaína. A recaída do uso foi definida como o primeiro episódio de retorno ao padrão anterior de uso de crack-cocaína (pedras por dia) (KLAUSS et al., 2014). As informações sobre recaída foram coletadas diretamente quando os pacientes retornaram ao hospital regularmente para acompanhamento clínico após a alta e/ou por auto relato ou relatos de familiares por telefone.

### 3.14. Análises dos Resultados

Idade, padrões de uso de álcool e os 5 itens de OCDS foram normalmente distribuídos de acordo com o teste de normalidade de D'Agostino e Pearson, sendo analisados por testes paramétricos.

Além de ANOVA de duas vias (grupos sham-ETCC e ETCC ativa como fator entre indivíduos) com medidas repetidas (cinco pontos de tempo como fator dentro dos indivíduos) seguido por comparações múltiplas de Bonferroni como teste *post-hoc*, análises de regressão linear foram feitas. Os escores de *craving* obtidos nos respectivos cinco tempos para os dois grupos e as inclinações das respectivas curvas foram comparados usando uma versão modificada do teste *t* de acordo com Zar (1984), o que equivale à análise de covariância. Comparações adicionais entre os escores de *craving* inicial e final foram feitas por testes *t* pareados para cada grupo, e as diferenças entre os escores final e inicial foram comparadas entre os grupos sham-ETCC e ETCC ativa com testes *t* para amostras independentes. Os tamanhos dos efeitos foram calculados usando Cohen e corrigidos por Hedges's *gs* para teste *t* não pareados e Hedges' *gav* para testes *t* pareado (LAKENS, 2013; ZAR, 1984).

Idade e padrões de uso de álcool foram comparados entre os grupos pelo teste *t* não pareado. Para todos os outros dados não paramétricos, os testes Qui-

quadrado ou Fisher foram usados para comparar os resultados entre os grupos sham e ativa de ETCC.

Um valor de p bicaudal de 0,05 ou menos foi considerado para indicar significância estatística. O SPSS Statistics Base 24.0 (SPSS Inc, EUA) e o GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software Inc, EUA) foram utilizados para análise estatística e apresentações gráficas. Em todas as análises foi empregado um nível de significância para  $p < 0,05$ .

## **4.RESULTADOS DO ENSAIO CLÍNICO 1**

---

## **4. RESULTADOS DO ENSAIO CLÍNICO 1**

*Múltiplas sessões de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua reduziram o craving e as recaídas ao uso de álcool: um ensaio randomizado controlado por placebo no transtorno do uso de álcool.*

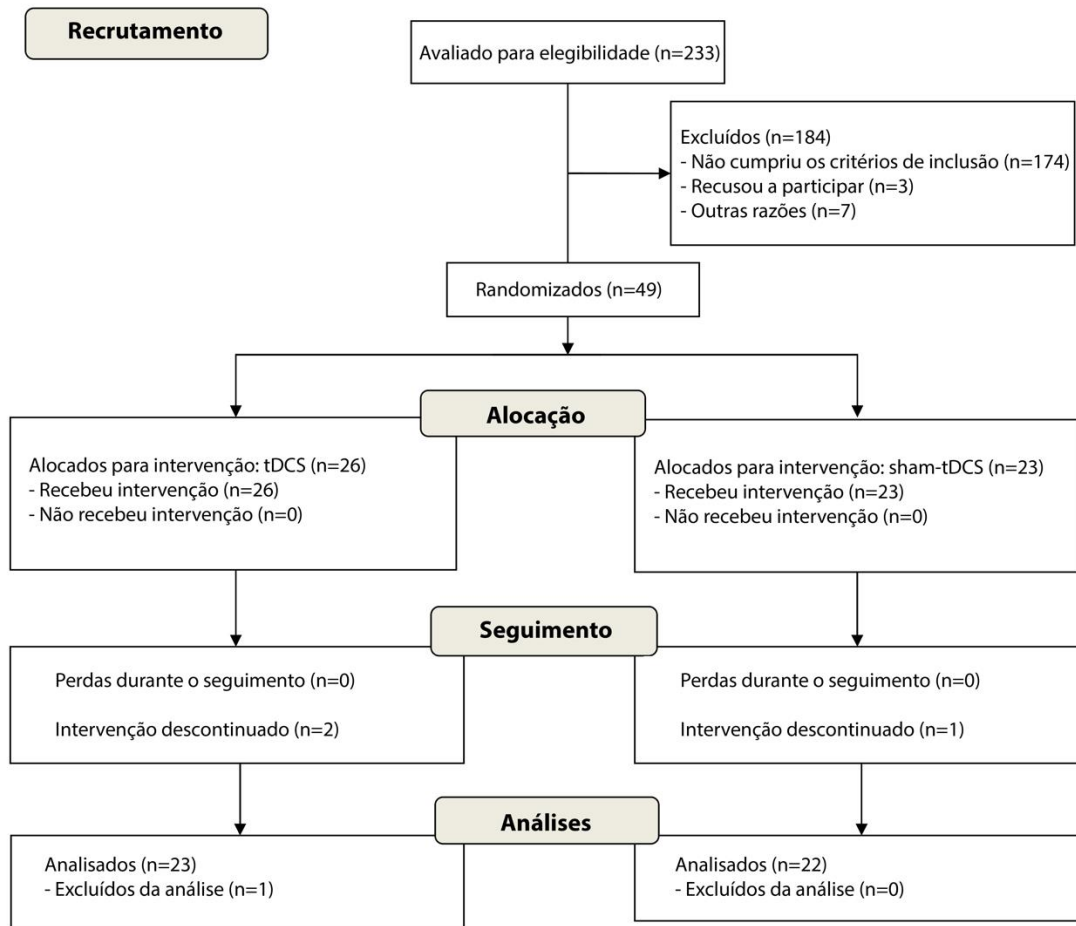
### **4.1. Participantes**

No estudo com alcoolistas (Figura 6) foram recrutados 233 pacientes internados em clínicas especializadas. Deste quantitativo inicial foram excluídos 184 pacientes, dos quais 174 não preenchiam os critérios de inclusão – havendo sido realizada nesta etapa a detecção de outros transtornos psiquiátricos sobrepostos ou distintos dos interesses deste estudo; 3 pacientes se recusaram a participar e 7 pacientes foram excluídos por outras razões. Restaram 49 pacientes que procederam para a etapa de randomização. Durante o estudo, 3 pacientes descontinuaram a intervenção e 1 paciente foi excluído das análises por respostas não confiáveis.

### **4.2. Dados sociodemográficos e características do uso de álcool**

A amostra total de indivíduos com transtorno do uso de álcool tinha a média de 44,9 anos de idade. A maioria possuía baixa escolaridade (48,9% tinham até 5 anos de estudo), estava desempregada (46,7%), solteira (48,9%) e possuía cor da pele branca (51,5%) (Tabela 1). Além disso, mais da metade deles (51,5%) eram tabagistas e a maioria (86,7%) não tinha experiência com outras drogas além do álcool (Tabela 1). A variável “estado civil” apresentou diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,04$ ), principalmente às custas da maior proporção de indivíduos solteiros no grupo ETCC ativa e de indivíduos divorciados no grupo Sham-ETCC. Nenhum outro parâmetro sociodemográfico diferiu entre os grupos (Tabela 1).

### Diagrama de Fluxo



**Figura 6.** Fluxograma dos pacientes alcoolistas encaminhados e incluídos no estudo.

O início da utilização de álcool na amostra se deu em média aos 16 anos de idade. A média de consumo diário foi de 17,9 doses por dia e os pacientes estavam abstinentes há cerca de 33 dias antes do início do protocolo experimental (Tabela 2). Nenhuma dessas características diferiu entre os grupos sham-ETCC e ETCC ativa (Tabela 2).



**Tabela 1.** Características sócio-demográficas, da amostra total (n = 45) dos alcoolistas submetidos à ETCC catódica sobre o CPFdl esquerdo e ETCC anódica sobre o CPFdl direito (ETCC ativa: 2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, 20 min, 10 sessões, dias alternados, n = 23) ou placebo (sham-ETCC: n = 22). T = total, M = masculino, F = feminino.

		Alcoolistas (n = 45)	Grupos			
			sham-ETCC (n = 22)	ETCC (n = 23)		<i>p</i> <i>valor</i>
Idade [média (DP)]		44.9 (11.1)	43.5 (10.2)	46.3 (12.0)	$t(43) = -0.84$	0.40
Gênero n (%)	Masculino	37 (82.2 %)	19 (86.4 %)	18 (78.3 %)	$Fisher = 0.7$	0.38
	Feminino	8 (17.8%)	3 (13.6%)	5 (21.7 %)		
Anos de educação n (%)	Abaixo de 5	22 (48.9%) (19M:3F)	9 (40.9%) (8M:1F)	13 (56.5%) (11M:2F)	$X_2 T = 3.65$	0.46
	Entre 6 - 9	5 (11.1%) (5M:0F)	4 (18.2%) (4M:0F)	1 (4.3%) (1M:0F)	$X_2 M = 3.59$	0.46
	Entre 10 - 13	10 (22.2%) (7M:3F)	5 (22.7%) (4M:1F)	5 (21.7%) (3M:2F)	$X_2 F = 0.18$	0.92
	Acima 13	7 (15.6%) (5M:2F)	4 (18.2%) (3M:1F)	3 (13.0%) (2M:1F)		
	Não relatado	1 (2.2%) (1M:0F)	0 (0.0%) (0M:0F)	1 (4.3%) (1M:0F)		
Situação Trabalhista n (%)	Trabalho Formal	8 (17.8%) (8M:0F)	6 (27.3%) (6M:0F)	2 (8.7%) (2M:0F)	$X_2 T = 7.36$	0.29
	Trabalho informal	2 (4.4%) (2M:0F)	0 (0.0%) (0M:0F)	2 (8.7%) (2M:0F)	$X_2 M = 8.31$	0.22
	Desempregado	21 (46.7%) (16M:5F)	10 (45.5%) (8M:2F)	11 (47.8%) (8M:3F)	$X_2 F = 0.75$	0.69
	Autônomo	4 (8.9%) (3M:1F)	2 (9.1%) (2M:0F)	2 (8.7%) (1M:1F)		
	Aposentado	4 (8.9%) (4M:0F)	2 (9.1%) (2M:0F)	2 (8.7%) (2M:0F)		
	Auxílio Doença	3 (6.7%) (3M:0F)	0 (0.0%) (0M:0F)	3 (13.0%) (3M:0F)		
	Não relatado	3 (6.7%) (1M:2F)	2 (9.1%) (1M:1F)	1 (4.3%) (0M:1F)		
Estado Civil n (%)	Solteiro	22 (48.9%) (19M:3F)	7 (31.8%) (6M:1F)	15 (65.2%) (13M:2F)	$X_2 T = 9.89$	0.04*
	Casado ou União estável	14 (31.1%) (11M:3F)	7 (31.8%) (6M:1F)	7 (30.4%) (5M:2F)	$X_2 M = 9.65$	0.02*
	Divorciado	6 (13.3%) (6M:0F)	6 (27.3%) (6M:0F)	0 (0.0%) (0M:0F)	$X_2 F = 2.31$	
	Viúva	2 (4.4%) (1M:1F)	1 (4.5%) (1M:0F)	1 (4.3%) (0M:1F)		0.51
	Não relatado	1 (2.2%) (0M:1F)	1 (4.5%) (0M:1F)	0 (0.0%) (0M:0F)		
Raça n (%)	Branco	23 (51.5%) (18M:5F)	12 (54.5%) (10M:2F)	11 (47.8%) (8M:3F)	$X_2 T = 0.31$	0.86
	Pardo	14 (31.1%) (13M:1F)	6 (27.3%) (6M:0F)	8 (34.8%) (7M:1F)	$X_2 M = 0.27$	0.87
	Negro	8 (17.8%) (6M:2F)	4 (18.2%) (3M:1F)	4 (17.4%) (3M:1F)	$X_2 F = 0.75$	0.69
Uso Tabaco n (%)	Sim	23 (51.1%) (18M:5F)	11 (50.0%) (10M:1F)	12 (52.2%) (8M:4F)	$Fisher T = 1.0$	0.56
	Não	22 (48.9%) (19M:3F)	11 (50.0%) (9M:2F)	11 (47.8%) (10M:1F)	$Fisher M = 0.75$	0.43
					$Fisher F = 0.46$	0.29
Uso de drogas ilícitas <sup>#</sup> n (%)	Sim	6 (13.3%) (4M:2F)	2 (9.1%) (2M:0F)	4 (17.4%) (2M:2F)	$Fisher T = 0.67$	0.35
	Não	39 (86.7%) (33M:6F)	20 (90.9%) (17M:3F)	19 (82.6%) (16M:3F)	$Fisher M = 1.0$	0.68
					$Fisher F = 0.46$	0.36

Os pacientes foram mantidos em um ambiente restritivo ao uso de drogas durante o tratamento. Eles foram mantidos cegos quanto ao tipo de ETCC que receberam. Quando foram questionados ao final do protocolo sobre a impressão pessoal do tipo de tratamento que haviam recebido, 42 (93,3%) indivíduos

responderam que foram submetidos a ETCC ativa (Tabela 2). Apenas 3 (6,7%) indivíduos responderam que receberam sham-ETCC, dos quais 2 pertenciam ao grupo sham-ETCC e 1 ao grupo ETCC ativa. Do grupo sham-ETCC, 20 dos 22 (90,9%) responderam que receberam tratamento ativo com ETCC, e quase todos os indivíduos (95,7%) do grupo ETCC ativo também responderam positivamente. Quando perguntados sobre o quão confiantes eles estavam em relação à resposta relativa à condição de tratamento, 38 (84,4%) relataram estar extremamente confiantes, dos quais 18 (81,9%) pertenciam ao grupo sham-ETCC e 20 (87,9%) pertenciam ao grupo de ETCC ativo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para ambos os parâmetros de impressão e confiança (Tabela 2).

**Tabela 2.** Padrões do consumo de álcool, impressão e efeitos adversos da amostra total dos alcoolistas (n = 45) submetidos à ETCC bilateral (ETCC ativa, 2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, 20 min, 10 sessões, dias alternados, n = 23) ou sham-ETCC (n = 22).

	Alcoolistas (n = 45)		Grupos		p valor	
			Sham-ETCC (n = 22)	ETCC (n = 23)		
<b>Usuários de álcool</b>						
<b>Idade de início do uso álcool</b> [média (DP)]	16.2 (5.7)	16.9 (6.0)	15.5 (5.4)	$t(43) = -0.56$	0.40	
<b>Quantidade de álcool consumida (doses/dia)</b> [média (DP)]	17.9 (14.3)	15.5 (15.0)	20.3 (13.4)	$t(43) = -1.13$	0.26	
<b>Dias de abstinência anterior ao estudo</b> [média (DP)]	33.0 (12.4)	32.9 (12.5)	33.0 (12.7)	$t(43) = -0.02$	0.98	
<b>Impressão n (%)</b>						
sham (simulada)	3 (6.7%)	2 (9.1%)	1 (4.3%)	$Fisher = 0.61$	0.48	
ETCC ativa	42 (93.3%)	20 (90.9%)	22 (95.7%)			
Confiança na sua impressão n (%)	(1) Nenhuma (2) Pouco (3) Médio (4) Muito confiante (5) Extremamente confiante	0 (0%) 3 (6.7%) 4 (8.9%) 23 (51.1%) 15 (33.3%)	0 (0%) 1 (4.5%) 3 (13.6%) 8 (36.4%) 10 (45.5%)	0 (0%) 2 (8.7%) 1 (4.3%) 15 (65.2%) 5 (21.7%)	$X_2 = 5.11$	0.16
<b>Efeito adverso<sup>#</sup> n (%)</b>						
Nenhum	16 (35.6%)	9 (40.9%)	7 (30.4%)	$Fisher = 0.54$	0.34	
Formigamento no couro cabeludo	29 (64.4%)	13 (59.1%)	16 (69.6%)			

### 4.3. Efeitos adversos nos alcoolistas

Questionamos os indivíduos quanto os seguintes efeitos adversos: dor de cabeça, dor no pescoço e no couro cabeludo, formigamento, prurido, vermelhidão da pele, sensação de ardor no couro cabeludo, sonolência, alterações agudas do humor, dificuldade de concentração e outros (BRUNONI et al., 2011a). A partir desses eventos adversos potenciais, uma sensação de formigamento foi relatada por 29 indivíduos (64,4%) no total da amostra, distribuídos equitativamente entre os grupos sham-ETCC (13 sujeitos, 59,1%) e ETCC ativa (16 sujeitos, 69,6%) (Tabela 2).

Nove sujeitos (40,9%) do grupo sham-ETCC e sete do grupo ETCC ativo (30,4%) não relataram nenhum evento.

Nenhum outro evento adverso foi relatado por pacientes com transtorno do uso do álcool de ambos os grupos e nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos (Tabela 2).

### 4.4. Escores do *craving* em alcoolistas

A ANOVA de duas vias com medidas repetidas foi conduzida para examinar o efeito da intervenção sobre o *craving* (Figura 7). Os grupos ETCC ativo e sham-ETCC diferiram nos escores de OCDS ao longo do tempo (Figura 7a). A análise mostrou um efeito significativo na comparação entre as cinco medidas do *craving* ao longo do tempo [ $F(4,172) = 13,15, p < 0,0001, \eta^2_p = 0,23, \eta^2_G = 0,068$ ] e uma interação significativa entre os grupos e as cinco medições de *craving* [ $F(4,172) = 3,91, p = 0,005, \eta^2_p = 0,08, \eta^2_G = 0,021$ ], sugerindo que os escores de *craving* mudaram diferentemente entre os grupos durante a intervenção. Os testes de comparações múltiplas de Bonferroni mostraram que os escores de *craving* foram significativamente menores na 3ª, 4ª e 5ª medidas quando comparados com a 1ª medida (valor de  $p < 0,01, 0,0001$  e  $0,0001$ , respectivamente) e na 4ª e 5ª medidas quando comparadas à 2ª medição (valor de  $p < 0,001$  e  $0,0001$ , respectivamente) apenas no grupo ETCC ativa.

Assim, os escores de *craving* diminuíram linearmente a partir dos valores iniciais, obtidos na semana anterior ao início do tratamento, até a semana após o tratamento em ambos os grupos [Regressão linear para o grupo sham-ETCC:  $Y = 4,523 - 0,3591X$ ,  $r^2 = 0,7872$ ,  $F(1,3) = 11,1$ ,  $p = 0,0447$ ; Regressão linear para o grupo ETCC ativa:  $Y = 6,483 - 1,057X$ ,  $r^2 = 0,9644$ ,  $F(1,3) = 81,3$ ,  $p = 0,0029$ ] (Figura 7a). A diferença entre as inclinações das curvas dos dois grupos foi estatisticamente significativa [ $F(1,6) = 19,19$ ,  $p = 0,00047$ ], mostrando que a diminuição dos escores de *craving* foi significativamente maior no grupo ETCC ativa (Figura 7a).

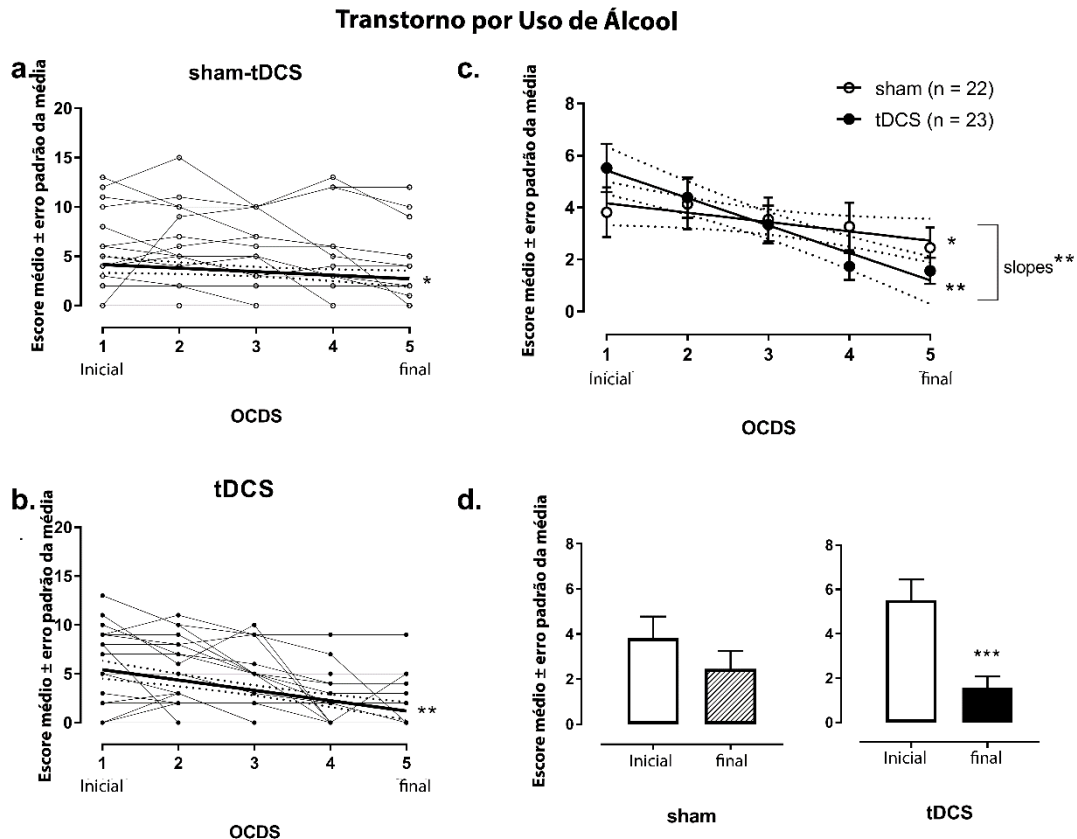
Quando comparados os escores de *craving* obtidos antes (inicial) e após (final) tratamento por teste *t* pareado, uma diferença estatisticamente significativa [ $t(22) = 4,06$ ,  $p = 0,0005$ , IC 95% [1,93, 5,98]] foi observada apenas para o grupo de ETCC ativo (Figura 7b), mostrando que os escores de *craving* foram significativamente menores do que os valores basais após 10 sessões de estimulação bilateral. O tamanho do efeito corrigido por *Hedges's g<sub>av</sub>* para o teste *t* pareado entre os escores inicial e final do grupo ETCC foi de 1,07 (escore médio inicial = 5,52, DP = 4,44; escore médio final = 1,56; DP = 2,41). O tamanho do efeito calculado indica que, após o controle das diferenças individuais, a probabilidade dos escores do *craving* de um paciente com transtorno do uso de álcool sob o tratamento de ETCC ativa serem mais baixos no escore final do que no escore médio inicial é de 80%.

O tamanho do efeito corrigido por *Hedges's g<sub>av</sub>* para o grupo sham-ETCC foi de 0,32 (média inicial = 3,82, DP = 4,47; média final = 2,46, DP = 3,67;  $t(21) = 1,54$ ,  $p = 0,14$ ; IC95% [- 0,48, 3,20]). O tamanho do efeito calculado indica que, após o controle das diferenças individuais, a probabilidade de que os escores de um paciente com transtorno do uso de álcool sob o tratamento com Sham-ETCC seja menor no escore final do que no escore médio inicial é de 63%.

Considerando os tamanhos de efeito entre os escores de *craving* inicial e final de 1,07 do grupo ETCC ativa e de 0,32 do grupo sham-ETCC, o tamanho do

efeito foi aproximadamente 3,33 vezes maior no grupo ETCC ativo comparado ao sham-ETCC.

Ao comparar os valores médios de mudança nos escores, contrastando os valores obtidos após 10 sessões (final) versus os valores basais (inicial) entre os grupos sham-ETCC e ETCC ativa, o respectivo teste  $t$  para amostras independentes resultou em  $p = 0,056$  ( $t(43) = 1,96$ , IC 95% [0,52, 1,48]). O tamanho do efeito corrigido pelo Hedges's  $g_s$  para duas amostras independentes foi de 0,58 (diferença média no grupo Sham-ETCC = -1,36, DP = 4,15; diferença média no grupo ETCC ativa = -3,96; DP = 4,68). O tamanho do efeito indica que em um par de indivíduos selecionados aleatoriamente, a probabilidade de se obter um escore mais baixo em um paciente com transtorno por uso de álcool no grupo ETCC ativo, em comparação com o escore de um paciente com transtorno por uso de álcool do grupo sham-ETCC, é de 66%.

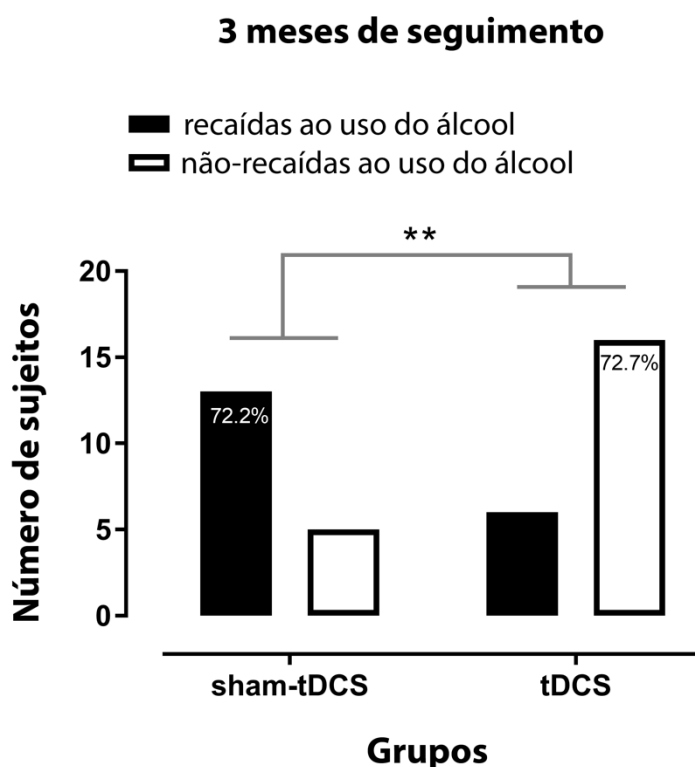


**Figura 7.** O *craving* foi mensurado como os 5 itens dos escores da Obsessive-Compulsive Drinking Scale (OCDS) na semana anterior ao tratamento (1 inicial), a segunda (2), terceira (3) e quarta (4) semanas durante o tratamento, e a semana após o tratamento (5 final) com Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC, 2mA, 35cm<sup>2</sup>: cátodo esquerdo / anodo à direita sobre o córtex dorsolateral pré-frontal; estimulação por 20min a cada dois dias em um total de 10 sessões; n = 23) ou placebo (sham-ETCC; n = 22) em pacientes com Transtorno por Uso de Álcool (AUD), individualmente (A para ETCCs; B para sujeitos com ETCC) e por seus escores médios  $\pm$  erro padrão de médias (S.E.M.) (C). Regressão linear para sham-tDCS: \* p < 0,05; Regressão linear para o grupo real de ETCC: \*\* p < 0,005, diferença de inclinação: \*\* p < 0,005. Média dos escores de desejo descritos em na semana anterior e na semana após o tratamento nos grupos real e sham-tDCS são mostrados em (D). \*\*\* p = 0,0005 quando comparado ao desejo de linha de base no tDCS real grupo (teste t pareado).

#### 4.5. Recaídas em usuários de álcool

Cinco alcoolistas foram perdidos no acompanhamento, todos pertencendo ao grupo sham-ETCC. A principal causa da perda foi a impossibilidade de contatar os referidos ou seus parentes após grande número de tentativas. Ao menos dois destes pacientes se encontravam desabrigados.

As recaídas ao uso do álcool em até três meses após o final das 10 sessões de estimulação cerebral foram significativamente maiores no grupo sham-ETCC ( $p = 0,01$ , teste exato de Fisher) e, em contraste, a abstinência ao álcool foi proporcionalmente maior no grupo ETCC ativo. Sendo assim, 72,2% dos pacientes do grupo sham-ETCC recaíram e 72,7% dos pacientes do grupo ETCC ativa permaneceram abstinentes ao final dos 3 meses de seguimento. Sob outro ponto de vista, daqueles que recaíram, 68,4% eram do grupo sham-ETCC e daqueles que se mantiveram abstinentes, 76,2% eram do grupo de ETCC ativa (Figura 8).



**Figura 8.** Análise da recaída ao uso do álcool em alcoólistas nos 3 meses de acompanhamento após 10 sessões de sham-ETCC ( $n = 18$ ) ou ETCC ativa ( $n = 22$ ) aplicadas sobre o córtex pré-frontal dorsolateral bilateral. \*\*  $p = 0,01$  (teste exato de Fisher).

#### 4.6. Discussão

Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com simulação avaliou a eficácia e a segurança da ETCC no tratamento dos transtornos por uso de álcool (alcoolicismo) em uma amostra de pacientes com este diagnóstico. No

protocolo com alcoolistas, 49 pacientes – selecionados de uma amostra inicial de pouco mais de 200 voluntários, foram randomizados em dois grupos (ETCC ativa e sham-ETCC), com características clínicas e demográficas iniciais semelhantes.

Com relação aos dados demográficos, exceto quanto ao estado civil, os alcoolistas dos grupos ETCC ativa e sham-ETCC foram pareados por características como idade, sexo, escolaridade e condições de emprego, e também pelas características do uso de álcool, especialmente a idade de início do consumo da substância e no tempo de abstinência antes de do início do protocolo.

Portanto, a redução dos escores de *craving* em pacientes alcoolistas tratados com dez sessões de ETCC pré-frontal bilateral foi obtida em comparação com um grupo controle (simulação) bem pareado. As pontuações de *craving* diminuíram progressivamente em ambos os grupos ao longo do curso da sham-ETCC e da ETCC ativa, mas foram significativamente reduzidos apenas no grupo da ETCC ativa ao final das aplicações de 10 sessões.

A dependência ao álcool é uma doença complexa, envolvendo várias áreas do cérebro (PRETI et al., 2014) e uma variedade de alterações químicas . Isto torna as estratégias terapêuticas para o seu tratamento complexas e, geralmente, de sucesso limitado. Neste contexto, terapias adicionais que possam melhorar ou facilitar o tratamento destas doenças, como as técnicas de modulação por estimulação cerebral não-invasiva, são sugeridas e investigadas por vários pesquisadores (HIGGINS; GEORGE, 2009).

As regiões cerebrais envolvidas no sistema de recompensa (KALIVAS; VOLKOW, 2005; VOLKOW, Nora D. et al., 2011; WILSON; SAYETTE; FIEZ, 2004), como o núcleo *accumbens*, a amígdala, o cíngulo anterior, o córtex orbitofrontal e o CPFdl estão implicados no fenômeno da dependência química (GARDNER, 2011; VETULANI, 2001; VOLKOW, Nora D. et al., 2011). Deste modo, estratégias direcionadas a estas regiões cerebrais podem ajudar a mudar as características recompensadoras do uso de drogas. De fato, a estimulação



focada no CPFdl se mostrou promissora como abordagem adjunta no tratamento da dependência ao álcool, uma vez que reduziu as recaídas e o *craving* (BATISTA et al., 2015; JANSEN et al., 2013; KLAUSS et al., 2014). Estes efeitos parecem não estar restritos à dependência ao álcool, mas também são alcançados na dependência ao crack, bem como em outras condições de dependência (BOGGIO et al., 2008; GOLDMAN et al., 2011).

Os efeitos mais claros da estimulação cortical foram observados quando a ETCC foi aplicada consecutivamente em múltiplas sessões. Quatro sessões de ETCC anódica unilateral sobre o CPFdl combinadas com a modificação do viés cognitivo tenderam a diminuir as recaídas ao uso de álcool após um ano (DEN UYL; GLADWIN; WIERS, 2015). Até o momento, em nossos estudos sobre dependência de drogas, aplicamos cinco sessões de ETCC em dias consecutivos ou em dias alternados sobre o CPFdl (BATISTA et al., 2015; KLAUSS et al., 2014).

Em nosso estudo anterior de ETCC em pacientes com transtorno por uso de álcool, no qual apenas cinco sessões de estimulação foram conduzidas, de 33 pacientes ambulatoriais, 17 foram distribuídos aleatoriamente para o grupo sham-ETCC e dezesseis para o grupo ETCC ativa. Destes, quinze pacientes no grupo sham-ETCC e oito no grupo ETCC ativa recaíram ao uso de álcool durante o tratamento ou no seguimento de 6 meses (KLAUSS et al., 2014). Neste estudo, não foram encontradas diferenças entre os grupos para mudanças do *craving*. No entanto, é importante mencionar que o estudo foi realizado em pacientes ambulatoriais sendo que a ETCC foi aplicada por apenas cinco dias consecutivos (em um curto período de tempo), e o escore de *craving* foi pontuado somente antes e depois de uma semana de tratamento, por razões logísticas. Portanto, embora um resultado significativo tenha sido encontrado nas recaídas, 5 sessões de ETCC podem ter sido muito curtas para mudar a resposta de *craving* nestes alcoolistas, uma vez que outros estudos mostraram melhores resultados com sessões mais longas de estimulação cerebral (KUO; PAULUS; NITSCHKE, 2014; VALLE et al., 2009).

No presente estudo, em alcoolistas internados em clínicas especializadas, a ETCC ativa ou sham foi aplicada a cada dois dias em um total de 10 aplicações, o que era suposto ser um protocolo mais eficiente, e permitiria monitorar o *craving* com mais precisão durante o curso do tratamento.

Os escores de *craving* foram levemente diminuídos no grupo sham-ETCC, mostrando que o tratamento biopsicossocial e comportamental regular realizado na clínica foi eficiente. No entanto, a redução do *craving* foi significativamente maior em alcoolistas recebendo tratamento com a ETCC ativa, conforme demonstrado pelas respectivas análises estatísticas.

Para entender melhor a magnitude desse efeito em relação à sua relevância clínica, calculamos os tamanhos de efeito corrigidos de acordo com o Hedges's  $g_s$  (LAKENS, 2013). Segundo Lakens (2013), o tamanho do efeito de 0,3 (tamanho pequeno a médio do efeito segundo a convenção de Cohen) (COHEN, 1992) obtido no grupo sham-ETCC significa que os escores do *craving* de 63% dos pacientes com transtorno do uso de álcool sob tratamento regular dependência de álcool estarão abaixo da pontuação média observada antes do tratamento. O número resultante necessário para tratar o grupo sham-ETCC é de 10,6, correspondendo a um resultado favorável de aproximadamente 9,4% dos pacientes quando comparado com o valor basal.

Para ETCC ativa, um tamanho de efeito de 1,1 (tamanho de efeito grande de acordo com a convenção de Cohen) (COHEN, 1992) foi alcançado, o que significa que 80% dos pacientes com transtorno por uso de álcool sob tratamento regular para dependência de álcool junto da estimulação transcraniana por corrente contínua mostraram escores de *craving* abaixo do pontuação média observada antes do tratamento. O resultante número necessário para tratar do grupo ETCC ativa é de 3,5 pacientes, referindo-se a um desfecho favorável em 28,6% de todos os pacientes em comparação com o valor basal.

Essas análises mostraram que a ETCC foi mais favorável que o tratamento regular (grupo sham-ETCC) em cerca de 3 vezes na redução do *craving* ao uso de álcool, o que foi complementado pela comparação entre grupos das

mudanças médias de pontuação, encontrando-se um efeito médio em favor do tratamento com a ETCC (COHEN, 1992). Estas evidências de desfechos favoráveis da ETCC repetitiva sobre o comportamento do *craving* provavelmente serão de grande auxílio clínico no tratamento da dependência ao álcool.

Além disso, a maioria dos pacientes (72,7%) do grupo de ETCC ativo manteve a abstinência de álcool mais de 3 meses após o tratamento, estando em remissão precoce do transtorno por uso de álcool segundo o DSM-5, enquanto menos pacientes do grupo sham-ETCC (27,8%) estavam abstinentes após esse período. De fato, a maioria dos pacientes do grupo sham-ETCC recaiu neste período. Em nosso estudo anterior (KLAUSS et al., 2014), cerca de 56,25% dos pacientes com transtorno de uso de álcool estavam abstinentes em aproximadamente três meses após 5 sessões do mesmo protocolo, sugerindo que dez sessões de estimulação cerebral são mais eficazes para manter a abstinência alcoólica.

#### **4.6.1. Integridade do caráter cego do estudo**

Os dados apresentados indicam que o cegamento do estudo foi preservado, apesar das limitações impostas pela técnica em si. A integridade do cegamento certamente incrementou credibilidade aos resultados observados.

#### **4.6.2. Limitações do estudo**

Há limitações deste estudo que devem ser consideradas. Embora o tamanho amostral tenha sido suficiente para nossa análise estatística planejada, eles ainda são pequenos e restritos pelos critérios de inclusão e exclusão, que limitam a generalização. No estudo com dependentes de álcool, uma amostra grande (233 indivíduos) de usuários de drogas internados em três clínicas para tratamento de dependência de drogas foi entrevistada, mas apenas 49 (21%) pacientes com transtorno por uso de álcool foram elegíveis para este estudo de acordo com nossos critérios. Investigações futuras devem se estender a uma população de transtorno por uso de álcool mais irrestrita, para aumentar a generalização da potencial aplicação clínica da estimulação no tratamento da dependência.

Deve-se citar que as análises de parâmetros adicionais, como o desempenho cognitivo, desfechos clínicos como sintomas de ansiedade e depressão, qualidade de vida e dados eletrofisiológicos coletados precisam ser processados para ajudar a entender a extensão dos efeitos neuromodulatórios da ETCC e dos mecanismos que podem estar por trás desses efeitos. Eles não foram incluídos aqui porque constituem um extenso volume de dados que serão processados futuramente. E, finalmente, devemos ressaltar que este estudo mostrou os efeitos da aplicação de uma montagem específica de ETCC e explorou sua eficácia em um número estendido de sessões. Os efeitos de outras montagens e tamanhos de eletrodos e diferentes parâmetros de estimulação cerebral precisam ser explorados em estudos futuros.



# Multiple Sessions of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Reduced Craving and Relapses for Alcohol Use: A Randomized Placebo-Controlled Trial in Alcohol Use Disorder

Jaisa Klauss<sup>1</sup>, Quézia S. Anders<sup>1</sup>, Luna V. Felipe<sup>1</sup>, Michael A. Nitsche<sup>2,3</sup> and Ester M. Nakamura-Palacios<sup>1\*</sup>

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Francisco Lopez-Munoz,  
Universidad Camilo José Cela, Spain

### Reviewed by:

Thomas Edward Gladwin,  
University of Chichester,  
United Kingdom  
Gabriel Rubio,  
Hospital Universitario 12 De Octubre,  
Spain

### \*Correspondence:

Ester M. Nakamura-Palacios  
emnpalacios@gmail.com

### Specialty section:

This article was submitted to  
Neuropharmacology,  
a section of the journal  
Frontiers in Pharmacology

**Received:** 20 May 2018

**Accepted:** 13 June 2018

**Published:** 03 July 2018

### Citation:

Klauss J, Anders QS, Felipe LV,  
Nitsche MA and  
Nakamura-Palacios EM (2018)  
Multiple Sessions of Transcranial  
Direct Current Stimulation (tDCS)  
Reduced Craving and Relapses for  
Alcohol Use: A Randomized  
Placebo-Controlled Trial in Alcohol  
Use Disorder.  
Front. Pharmacol. 9:716.  
doi: 10.3389/fphar.2018.00716

<sup>1</sup> Program of Post-Graduation in Physiological Sciences, Laboratory of Cognitive Sciences and Neuropsychopharmacology, Health Sciences Center, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil, <sup>2</sup> Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Resources, Dortmund, Germany, <sup>3</sup> Department of Neurology, University Medical Hospital Bergmannsheil, Bochum, Germany

**Background:** Transcranial direct current stimulation (tDCS), a non-invasive brain stimulation technique, has been studied as an adjunctive therapeutic agent for alcohol dependence. In a previous study, we showed that five consecutive sessions of tDCS applied bilaterally over the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) reduced relapse to the use of alcohol in alcohol use disorder (AUD) outpatients. However, no changes on craving scores were observed. In the present study, we investigated if an extended number of sessions of the same intervention would reduce craving and relapses for alcohol use in AUD inpatients.

**Methods:** Thus, a randomized, double-blind, sham-controlled, clinical trial with parallel arms was conducted (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091284>). AUD patients from two private and one public clinics for treatment of drug dependence were randomly allocated to two groups: real tDCS (5 × 7 cm<sup>2</sup>, 2 mA, for 20 min, cathodal over the left dlPFC, and anodal over the right dlPFC) and sham-tDCS. Real or sham-tDCS was applied once a day, every other day, in a total of 10 sessions. Craving was monitored by a 5-item obsessive compulsive drinking scale once a week (one time before, three times during and once after brain stimulation) over about 5 weeks.

**Results:** Craving scores progressively decreased over five measurements in both groups but were significantly reduced only in the real tDCS group after treatment. Corrected Hedges' within-group (initial and final) effect sizes of craving scores were of 0.3 for the sham-tDCS and of 1.1 for the real tDCS group. Effect size was 3-fold larger in the real tDCS group. In addition, the between-group analysis on craving score difference was nearly significant, and the effect size was 0.58, in favor for a larger effect in the real tDCS group when compared to sham-tDCS. Furthermore, in a 3-months follow-up after

intervention, 72.2% of sham-tDCS group relapsed to the alcohol use whereas 72.7% of tDCS group were abstinent.

**Conclusions:** Multiple sessions of bilateral prefrontal tDCS were well tolerated with no significant adverse events. Thus, extended repetitive bilateral tDCS over the dlPFC is a promising adjunctive clinical tool that could be used to reduce alcohol craving and relapses and facilitate alcoholism cessation.

**Keywords:** alcohol dependence, tDCS, dorsolateral prefrontal cortex, craving, relapses

## INTRODUCTION

Alcohol is a highly addictive substance and alcohol dependence is a chronically relapsing disorder. It induces tolerance such that increased doses of the alcohol are required to achieve the desired effects and is associated with adverse symptoms during its acute withdrawal. Progressing disease is accompanied with neglect of alternative interests, and social, family, and occupational activities. Attempts to quit are often unsuccessful and the patient continues to use the substance despite knowledge of physical and/or psychological harm caused by alcohol (DSM-5, 2013). Alcohol dependence is thus a debilitating disorder that harms not only the individual, but inflicts significant costs to society, including loss of productivity, security challenges, crime and lawlessness, increasing health care costs, and a myriad of negative social consequences (Daley, 2013).

Craving is a common manifestation in all drug addictions. It is defined as the “pressing, urgent and irrepensible desire to give in to the substance” (Grall-Bronnec and Sauvaet, 2014), resulting in an uncontrolled urge to consume a drug, with strong obsessions about and irresistible compulsions to use (Robinson and Berridge, 1993), even when the individual is well aware of the consequences that its use can bring to his life. Craving is now considered as part of the diagnosis criteria for Substance Use Disorders under the A4 criteria in the DSM-5 (O’Brien, 2011; DSM-5, 2013; Lupi et al., 2017). One reason to add craving to the diagnostic criteria was that it activates brain regions related to the reward system (Wilson et al., 2004; Heinz et al., 2009). Indeed, craving can be caused by an alteration of the relevant brain circuitry, that may persist even when the individual is not currently using the substance, but is exposed to stimuli that are associated with it (Volkow et al., 2011; DSM-5, 2013; Koob and Volkow, 2016), constituting a recognized central driving force for successive relapses and perpetuation of drug use (Self, 1998; Weiss, 2005).

Psychosocial and pharmacological approaches, although essential, have shown limitations and modest efficacy in the treatment of alcohol dependence (Miller et al., 2011). Therefore, the development of more effective treatments or alternatives improving the efficacy of the current approaches is highly desired.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation technique in which a weak current is applied to the brain for several minutes through electrodes, resulting in a polarity-dependent modulation of brain activity (Nitsche et al., 2008; Den Uyl et al., 2015). Considering that a single bilateral tDCS, either left cathodal/right anodal or left

anodal/right cathodal, over the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) showed to reduce alcohol craving in AUD patients (Boggio et al., 2008), but the repetitive unilateral anodal tDCS over the left dlPFC increased instance of relapses in AUD patients (da Silva et al., 2013), in the following study in AUD outpatients, we applied five consecutive sessions of bilateral tDCS, having the cathodal electrode over the left and the anodal over the right dlPFC, and showed a reduced probability of relapse to the use of alcohol (Klauss et al., 2014). Half (50%) of the AUD patients treated with tDCS, as compared to only 11.8% of subjects from the sham-tDCS group, were completely abstinent at the end of 6 months following the intervention. However, in this study craving during the period of brain stimulation was not significantly changed (Klauss et al., 2014).

The extension of tDCS sessions may clinically matters as 10 daily sessions have shown to result in more effective and long-lasting effects than 5 daily sessions (Valle et al., 2009; Kuo et al., 2014). Therefore, in the present study we aimed to investigate whether an intensified intervention with ten sessions of tDCS bilaterally applied over the dlPFC would reduce craving for alcohol use in AUD inpatients.

## MATERIALS AND METHODS

We report this clinical trial according to CONSORT guidelines. This trial was registered under Clinical Trials.gov number NCT02091284.

### Participants

AUD patients of both genders were successively recruited between June of 2015 and January of 2018 from three specialized clinics for drug dependence treatment, one public, and two privates, from the State of Espírito Santo, Brazil. These specialized services applied standard protocols for the treatment of drug addiction, consisting of psychosocial approaches—conducted by a professional team of psychologists, nurses, social workers and physicians, and pharmacotherapy, including benzodiazepines, vitamin B, disulfiram and, when necessary, antidepressants, anxiolytics, antihypertensive, and gastric medications, and folic acid. Two dropouts occurred after randomization. One dropout had to be hospitalized due to clinical instability and another missed many stimulation sessions.

The inclusion criteria for this study were: (1) male and female patients over the age of 18 years; (2) met criteria for alcohol dependence according to the Classification of Mental and Behavioral Disorders (ICD-10) and the Diagnostic and

Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5), as determined by clinical evaluation; (3) in stable clinical condition with no need for emergency care; (4) able to read, write, and speak Portuguese; and (5) without severe withdrawal signs or symptoms at baseline.

Exclusion criteria included: (1) a condition of intoxication or withdrawal due to a substance other than alcohol, (2) unstable mental or medical disorder or substance abuse or addiction other than alcohol dependence, except nicotine and/or caffeine or history of marijuana use during adolescence; (3) diagnosis of epilepsy, convulsions, or delirium tremens during the abstinence of alcohol; (4) a previous history of drug hypersensitivity or adverse reactions to diazepam or other benzodiazepines and haloperidol; (5) any contraindication for electrical brain stimulation procedures such as electronic or metal implants.

Ethical approval was provided by the Brazilian Institutional Review Board of the Federal University of Espírito Santo (CAAE 19403713.6.0000.5060), Brazil, and it was registered in [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091284>). The study was conducted in strict adherence to the Declaration of Helsinki and is in accordance with the ethical standards of the Committee on Human Experimentation of the Federal University of Espírito Santo, ES, Brazil, where this study was conducted. Subjects were fully informed about the experimental protocol and voluntarily signed an informed consent form before the start of the study.

### Direct Current (DC) Stimulation

The intervention in this clinical trial was transcranial DC stimulation (tDCS). In each session, tDCS was applied via two carbonated silicone electrodes (35 cm<sup>2</sup>) with a thick layer of high-conductive EEG paste on the contact surface connected to a DC-Stimulator (DC-Stimulator Plus, NeuroConn, Ilmenau, Germany) for 20 min with fade-in and fade-out periods of 30 s each. Intensity was set to 2 mA.

The cathode was placed above F3 (according to the EEG international 10–20 system), corresponding to the left dlPFC, and the anode was positioned above the right dlPFC (F4). For the sham stimulation procedure, the stimulator automatically switched off after 30 s of either anodal or cathodal stimulation yielding sensations typically elicited by tDCS. Sham- or real tDCS was applied once a day, every other day, including weekends, until completion of 10 sessions (Figure 1).

### Craving Assessment: 5-Items OCDS

Craving was scored with a brief scale composed of 5 items (1, 2, 4, 5, and 13) from the Obsessive-Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton et al., 1995, 1996; Anton, 2000), which assesses craving in a narrow sense according to de Wildt et al. (2005).

Questions of this brief scale allow quantification of thoughts and feelings (obsessions), and behavioral intentions (de Wildt et al., 2005), and are answered on a scale ranging from 0 to 4, resulting in a total score between 0 and 20. They ask how much of a person's time (total per day), when the drug is not used, is occupied by thoughts, ideas, desires, or impulses related to alcohol and its effects; how frequently these thoughts, ideas, desires, or impulses related to alcohol and its effects occur; how

much distress or disturbance these ideas, thoughts, impulses or desire related to alcohol use cause when the person is under withdrawal; how much effort the person has to make to resist these thoughts, ideas, desires, or impulses, or how much energy he/she has to spend to think of something else when they enter the mind under withdrawal; and finally ask about the person's drive to use alcohol.

This scale was applied in the week before the beginning of the real or sham-tDCS treatment (1st measurement), during the treatment over ~3-weeks (2nd, 3rd, and 4th measurements) and in the week after the end of the brain stimulation protocol (5th measurement).

### 3-Months Follow-Up: Alcohol Use Relapses

After their discharge from the hospital, patients from sham- and real tDCS groups were followed-up for 3 months, corresponding to a period of initial remission according to DSM-5, regarding alcohol use relapses. Alcohol use relapse here was considered as the first episode of return to the previous uncontrolled pattern of alcohol use (drinks per day) (Klauss et al., 2014).

### Procedures

Those patients who were eligible (Figure 2) for study participation according to the inclusion and exclusion criteria described above and agreed to participate in this study signed an informed consent form (Figure 1). All data were originally acquired from participants participating in a randomized sham-controlled double-blind clinical trial to investigate the efficacy of tDCS treatment of alcohol dependence.

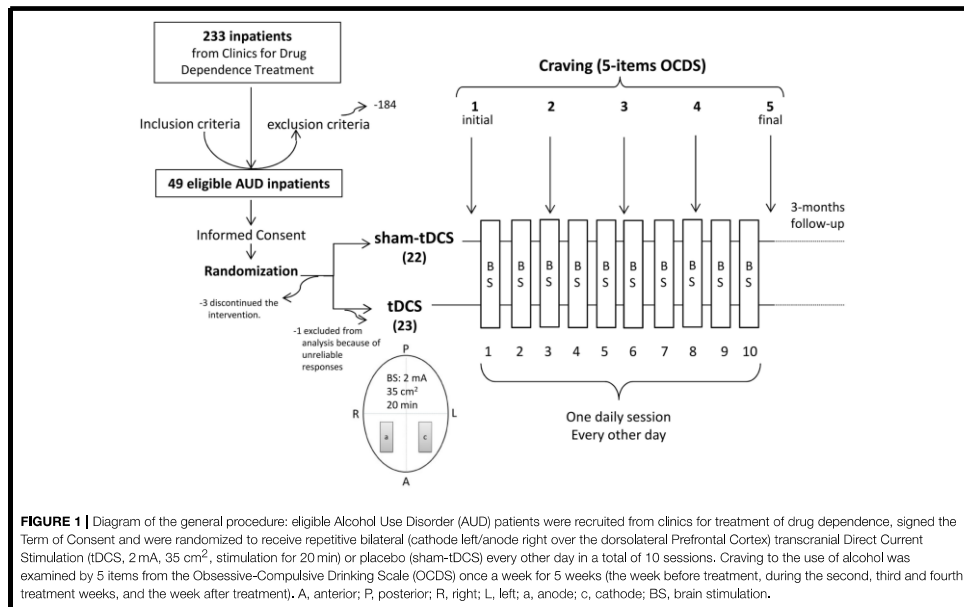
After global physical and clinical examination, subjects were randomly assigned to one of the two intervention groups (sham- and real tDCS) in a 1:1 ratio using a computer-generated block randomization sequence that was kept with the unblinded study coordinator (not involved in recruitment) and only revealed to the co-investigator conducting treatments immediately before the first session.

Craving (5-items OCDS) was measured before and after completion of the treatment and once per week during the 3-weeks treatment, resulting in five measurements (Figure 1). Alcohol use relapses after hospital discharge were verbally obtained from patients, families or caregivers.

Participants and experimenters were blinded for brain stimulation assignments from the beginning of the study protocol up to the end of the 3-months follow-up after the end of sham-tDCS or real tDCS treatment, configuring a double-blind experimental design.

### Statistical Analysis

We powered the study for a small effect size given our hypothesis that tDCS would be associated with a relevant reduction in craving scores. Thus, assuming a small effect size of 0.3 specified for SPSS in G\*Power 3.1 for a repeated measure (5 measures) within-between interaction analysis of variance (ANOVA) as principal statistical test for the craving analysis with a power of 80%, a two-sided probability of a type I error of 5%, a minimum of 38 subjects would be necessary; however to



account for waiving or dropouts expected to be very common in this condition, we increased the estimated sample to ~20%, resulting in 45 to 46 subjects (22 to 23 subjects in each group).

Age, patterns of alcohol use and 5-items OCDS were normally distributed according to D'Agostino & Pearson normality test, thus they were analyzed by parametric tests.

Besides the two-way ANOVA (sham-tDCS and tDCS groups as between-subjects factor) with repeated measures (five time-points as within-subjects factor) followed by Bonferroni's multiple comparisons as *post-hoc* test, linear regression analyses were done over craving scores obtained over the respective five time-points for both groups and the slopes of the respective curves were compared using a modified version of the *t*-test according to Zar (1984), which is equivalent to analysis of covariance. Additional comparisons between initial and final OCDS scores were done by paired *t*-tests for each group, and differences between final and initial scores were compared between sham-tDCS and tDCS groups with unpaired *t*-tests. Effect sizes were calculated using Cohen's *d* and corrected by Hedges's *g*, for unpaired and Hedges's *g<sub>av</sub>* for paired *t*-tests (Lakens, 2013).

Age and patterns of alcohol use were compared between groups by unpaired *t*-test. For all other non-parametric data, Chi-square or Fisher tests were used to compare results between sham and real tDCS groups.

A two-tailed *p*-value of 0.05 or less was considered to indicate statistical significance. SPSS Statistics Base 24.0 (SPSS Inc., USA) and GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software Inc, USA) were employed for statistical analysis and graphic presentations.

## RESULTS

### Baseline Data

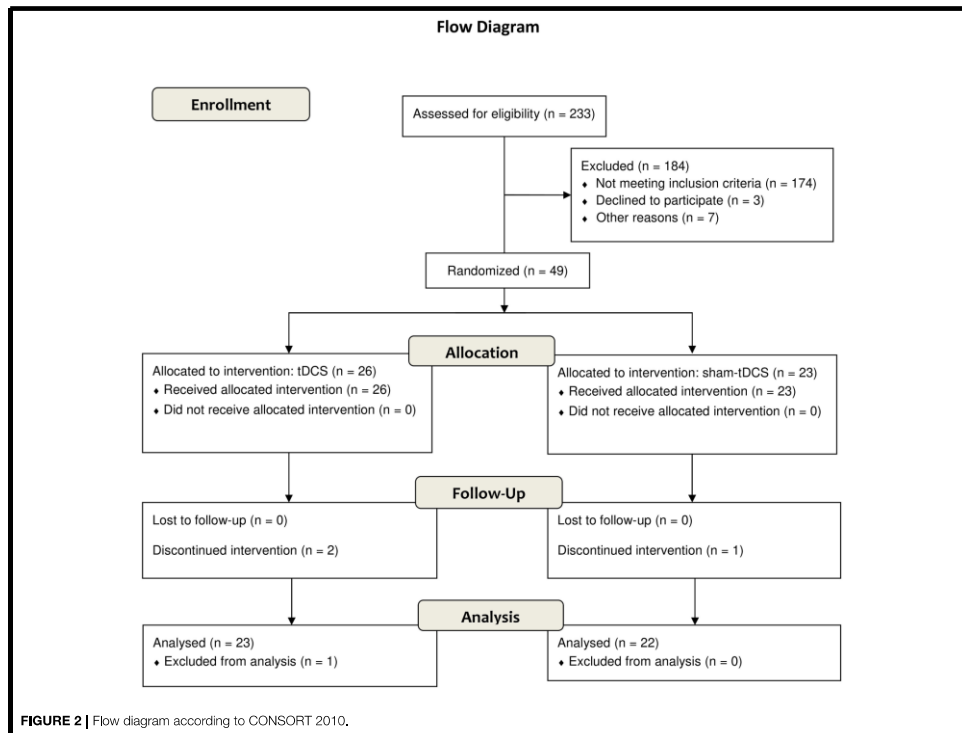
Baseline socio-demographic characteristics and patterns of drug use are presented in **Tables 1, 2**.

AUD subjects were middle aged, with an average of 44.9 years old in the total sample, mostly with low schooling scores (48.9% of them had up to 5 years of education), unemployed (46.7%), single (48.9%) and of white skin color (51.5%) (**Table 1**). In addition, more than half of them (51.5%) were tobacco smokers and the majority (86.7%) had no experience with other drugs besides alcohol (**Table 1**).

Except for the marital state, which showed differences between groups ( $p = 0.04$ ), mostly because of the greater proportion of single subjects in the tDCS group and of divorced subjects in the sham-tDCS group, no other socio-demographic parameter differed between groups (**Table 1**).

They started to use alcohol on average at 16.2 years of age, consumed on average 17.9 drinks per day, and they were about 33 days abstinent before the beginning





of the experimental protocol (Table 2). None of these characteristics differed between sham and real tDCS groups (Table 2).

Patients were kept in a restrictive environment for drug use during the treatment. They were blinded for tDCS treatment. When they were asked about their impression of what treatment they had received at the end of the treatment, 42 (93.3%) subjects answered they were exposed to real tDCS (Table 2). That is, only 3 (6.7%) subjects answered they received sham-tDCS. Two of them were from the sham-tDCS group and one from real tDCS group. From the sham-tDCS group, 20 out of 22 (90.9%) answered they were receiving real tDCS treatment, and almost all subjects (95.7%) from the real tDCS group answered positively. When they were asked how confident they were regarding treatment condition, in the total sample 38 (84.4%) were very to extremely confident, 18 (81.9%) from sham-tDCS group and 20 (87.9%) from tDCS group. There were no statistically significant differences between groups for both parameters, impression and confidence (Table 2).

### Adverse Events

We asked subjects about the following adverse effects: headache, neck and scalp pain, tingling, itching, skin redness, burning sensation of the scalp, sleepiness, acute mood changes, trouble concentrating, and others (Brunoni et al., 2011) after treatment. From these potential events, a tingling sensation was reported by 29 subjects (64.4%) in the total sample, and quite equally by sham- (13 subjects, 59.1%) and real tDCS (16 subjects, 69.6%) groups (Table 2). Nine subjects (40.9%) from the sham-tDCS group and seven from the real tDCS group (30.4%) reported no events at all. No other adverse events were reported by AUD patients from both groups in this study and no significant difference was found between groups (Table 2).

### Craving: 5-Items OCDS

A two-way ANOVA with repeated measures was conducted to examine the intervention effect on craving (Figure 3). Both tDCS and sham-tDCS groups differed in OCDS scores over time (Figures 3A–C). The ANOVA shows a significant five time-points within-subject effect [ $F_{(4, 172)} = 13.15, p < 0.0001, \eta^2_p = 0.23, \eta^2_c = 0.068$ ] and a significant interaction between

**TABLE 1 |** Socio-demographic characteristics of the total sample of alcoholics ( $n = 45$ ) and subdivided in subjects submitted to bilateral repetitive transcranial Direct Current Stimulation (tDCS: cathode left/anode right dorsolateral Prefrontal Cortex, 2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, 20 min, 10 sessions, every other day,  $n = 23$ ) or placebo (sham-tDCS:  $n = 22$ ).

		Alcoholics ( $n = 45$ )		Groups		$p$ -value	
			Sham-tDCS ( $n = 22$ )	tDCS ( $n = 23$ )			
Age [mean (SD)]		44,9 (11,1)	43,5 (10,2)	46,3 (12,0)	$t_{(43)} = -0,84$		0,40
Gender $n$ (%)	Male	37 (82,2%)	19 (86,4%)	18 (78,3%)	Fisher = 0,7		0,38
	Female	8 (17,8%)	3 (13,6%)	5 (21,7%)			
Years of education $n$ (%)	Up to 5	22 (48,9%) (19M:3F)	9 (40,9%) (8M:1F)	13 (56,5%) (11M:2F)	$X_2 T = 3,65$		0,46
	Between 6 and 9	5 (11,1%) (5M:0F)	4 (18,2%) (4M:0F)	1 (4,3%) (1M:0F)	$X_2 M = 3,59$		0,46
	Between 10 and 13	10 (22,2%) (7M:3F)	5 (22,7%) (4M:1F)	5 (21,7%) (3M:2F)	$X_2 F = 0,18$		0,92
	Above 13	7 (15,6%) (5M:2F)	4 (18,2%) (3M:1F)	3 (13,0%) (2M:1F)			
	Not reported	1 (2,2%) (1M:0F)	0 (0,0%) (0M:0F)	1 (4,3%) (1M:0F)			
Employment situation $n$ (%)	Formal job	8 (17,8%) (8M:0F)	6 (27,3%) (6M:0F)	2 (8,7%) (2M:0F)	$X_2 T = 7,36$		0,29
	Informal job	2 (4,4%) (2M:0F)	0 (0,0%) (0M:0F)	2 (8,7%) (2M:0F)	$X_2 M = 8,31$		0,22
	Unemployed	21 (46,7%) (16M:5F)	10 (45,5%) (8M:2F)	11 (47,8%) (8M:3F)	$X_2 F = 0,75$		0,69
	Freelance	4 (8,9%) (3M:1F)	2 (9,1%) (2M:0F)	2 (8,7%) (1M:1F)			
	Retired	4 (8,9%) (4M:0F)	2 (9,1%) (2M:0F)	2 (8,7%) (2M:0F)			
	Disease benefit	3 (6,7%) (3M:0F)	0 (0,0%) (0M:0F)	3 (13,0%) (3M:0F)			
	Not reported	3 (6,7%) (1M:2F)	2 (9,1%) (1M:1F)	1 (4,3%) (0M:1F)			
Marital state $n$ (%)	Single	22 (48,9%) (19M:3F)	7 (31,8%) (6M:1F)	15 (65,2%) (13M:2F)	$X_2 T = 9,89$		0,04*
	Married or Common-law	14 (31,1%) (11M:3F)	7 (31,8%) (6M:1F)	7 (30,4%) (5M:2F)	$X_2 M = 9,65$		0,02*
	Divorced	6 (13,3%) (6M:0F)	6 (27,3%) (6M:0F)	0 (0,0%) (0M:0F)	$X_2 F = 2,31$		0,51
	Widow	2 (4,4%) (1M:1F)	1 (4,5%) (1M:0F)	1 (4,3%) (0M:1F)			
	Not reported	1 (2,2%) (0M:1F)	1 (4,5%) (0M:1F)	0 (0,0%) (0M:0F)			
Race $n$ (%)	White	23 (51,5%) (18M:5F)	12 (54,5%) (10M:2F)	11 (47,8%) (8M:3F)	$X_2 T = 0,31$		0,86
	Brown	14 (31,1%) (13M:1F)	6 (27,3%) (6M:0F)	8 (34,8%) (7M:1F)	$X_2 M = 0,27$		0,87
	Black	8 (17,8%) (6M:2F)	4 (18,2%) (3M:1F)	4 (17,4%) (3M:1F)	$X_2 F = 0,75$		0,69
Tobacco use $n$ (%)	Yes	23 (51,1%) (18M:5F)	11 (50,0%) (10M:1F)	12 (52,2%) (8M:4F)	Fisher $T = 1,0$		0,56
	No	22 (48,9%) (19M:3F)	11 (50,0%) (9M:2F)	11 (47,8%) (10M:1F)	Fisher $M = 0,75$		0,43
					Fisher $F = 0,46$		0,29
Used illicit drugs <sup>#</sup> $n$ (%)	Yes	6 (13,3%) (4M:2F)	2 (9,1%) (2M:0F)	4 (17,4%) (2M:2F)	Fisher $T = 0,67$		0,35
	No	39 (86,7%) (33M:6F)	20 (90,9%) (17M:3F)	19 (82,6%) (16M:3F)	Fisher $M = 1,0$		0,68
					Fisher $F = 0,46$		0,36

\* $p = 0.05$  when compared to sham. <sup>#</sup>she/he had experienced marijuana in the adolescence.  $T$ , total;  $M$ , male;  $F$ , female.

groups and five time-points OCDS measurements [ $F_{(4, 172)} = 3.91$ ,  $p = 0.005$ ,  $\eta_p^2 = 0.08$ ,  $\eta_G^2 = 0.021$ ], suggesting that craving scores changed differently between groups during the intervention. Bonferroni's multiple comparisons tests showed that OCDS scores were significantly smaller in the 3rd, 4 and 5th measurements when compared to the 1st measurement (adjusted  $p$ -value < 0.01, 0.0001 and 0.0001, respectively) and in the 4th and 5th measurements when compared to the 2nd measurement (adjusted  $p$ -value < 0.001 and 0.0001, respectively) in the real tDCS group only.

Thus, craving scores decreased linearly from baseline (week before treatment) to the week after treatment in both groups [Linear regression for the sham-tDCS group:  $Y = 4.523 - 0.3591X$ ,  $r^2 = 0.7872$ ,  $F_{(1, 3)} = 11.1$ ,  $p = 0.0447$ ; Linear regression for the real tDCS group:  $Y = 6.483 - 1.057X$ ,  $r^2 = 0.9644$ ,  $F_{(1, 3)} = 81.3$ ,  $p = 0.0029$ ] (Figure 3C). The difference between the slopes

from both groups was statistically significant [ $F_{(1, 6)} = 19.19$ ,  $p = 0.00047$ ], showing that the decrease of OCDS scores was significantly larger in the tDCS group (Figure 3C).

When comparing craving scores obtained before (initial) and after (final) treatment by paired  $t$ -tests, a statistically significant difference [ $t_{(22)} = 4.06$ ,  $p = 0.0005$ , 95% CI [1.93, 5.98]] was observed for the real tDCS group only (Figure 3D), showing that OCDS scores were significantly smaller than baseline values after 10 sessions of bilateral cortical DC stimulation. The corrected effect size for the paired  $t$ -tests between initial and final craving scores of the tDCS group by Hedges's  $g_{av}$  was 1.07 (initial mean score = 5.52,  $SD = 4.44$ ; final mean score = 1.56,  $SD = 2.41$ ). The effect size calculated indicates that after controlling for individual differences, the likelihood that OCDS scores of an AUD patient under tDCS treatment are lower for the final than for initial mean score is 80%.

**TABLE 2 |** Patterns of alcohol use, impression of what treatment they were in and confidence of this impression, and adverse events, for the total sample of alcoholics ( $n = 45$ ) and subdivided in subjects submitted to bilateral repetitive transcranial Direct Current Stimulation (tDCS: cathode left/anode right dorsolateral Prefrontal Cortex, 2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, 20 min, 10 sessions, every other day,  $n = 23$ ) or placebo (sham-tDCS:  $n = 22$ ).

	Alcoholics ( $n = 45$ )	Groups		$p$ -value	
		Sham-tDCS ( $n = 22$ )	tDCS ( $n = 23$ )		
<b>IMPRESSION <math>n</math> (%)</b>					
Sham (placebo)	3 (6.7%)	2 (9.1%)	1 (4.3%)	Fisher = 0.61	0.48
tDCS treatment	42 (93.3%)	20 (90.9%)	22 (95.7%)		
Confidence in their impression $n$ (%)	(1) None	0 (0%)	0 (0%)	$\chi^2 = 5.11$	0.16
<b>ADVERSE EVENTS<sup>#</sup> <math>n</math> (%)</b>					
None	16 (35.6%)	9 (40.9%)	7 (30.4%)	Fisher = 0.54	0.34
Tingling in the scalp	29 (64.4%)	13 (59.1%)	16 (69.6%)		

<sup>#</sup>No other adverse event asked was registered (headache, neck and scalp pain, itching, skin redness, burning sensation of the scalp, sleepiness, acute mood changes, trouble concentrating).

The corrected effect size by Hedges's  $g_{av}$  for the sham-tDCS group was 0.32 {initial mean = 3.82,  $SD = 4.47$ ; final mean = 2.46,  $SD = 3.67$ ;  $t_{(21)} = 1.54$ ,  $p = 0.14$ ; 95% CI [-0.48, 3.20]}. The effect size calculated indicates that after controlling for individual differences, the likelihood that scores of an AUD patient under sham-tDCS treatment are lower for the final than for initial mean craving score is 63%.

Considering the effects size between initial and final craving scores of 1.07 of real tDCS group and 0.32 of sham-tDCS group, the effect size was ~3.33-fold larger in the real tDCS group over sham-tDCS group.

When comparing the mean change scores contrasting data obtained after 10 sessions (final) vs. baseline (initial) between groups (sham-tDCS vs. tDCS), the respective unpaired  $t$ -test resulted in  $p = 0.056$  ( $t_{(43)} = 1.96$ , 95% CI [0.52, 1.48]). The corrected effect size by Hedges's  $g_s$  for two independent samples was 0.58 (mean sham-tDCS difference = -1.36,  $SD = 4.15$ ; mean tDCS difference = -3.96,  $SD = 4.68$ ). The effect size indicates that the chance for a randomly selected pair of subjects, the probability of a lower score of an AUD patient from tDCS-group, as compared to the score of an AUD patient from the sham-tDCS group, is 66%.

### Alcohol Use Relapses

Five AUD patients were lost to the follow-up, all from the sham-tDCS group, most of them because they and/or their relatives could not be reached after many attempts. At least two of them are homeless.

Alcohol use relapses up to 3 months after the end of 10 sessions of brain stimulation were significantly higher ( $p = 0.01$ , Fisher's exact test) in the sham-tDCS group and, by contrast,

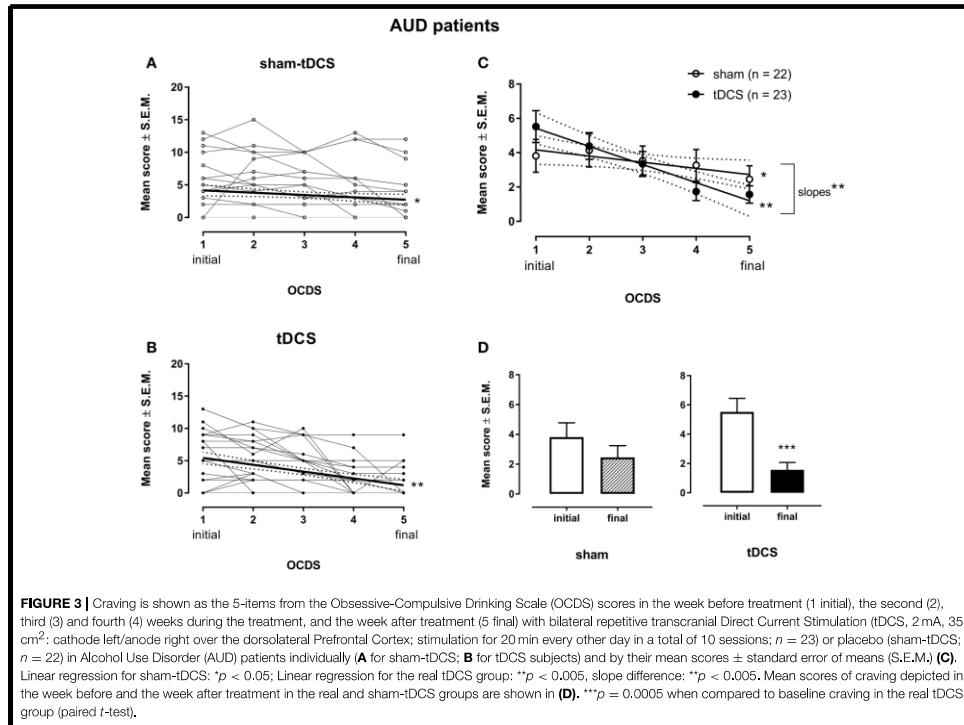
alcohol abstinence was proportionately larger in the real tDCS group. 72.2% of patients from the sham-tDCS group relapsed and 72.7% of patients from the real tDCS group were abstinent at the end of the 3-months follow-up (Figure 4). From those who relapsed, 68.4% were from the sham-tDCS group and from those who kept abstinence 76.2% were from the real tDCS group.

### DISCUSSION

Regarding demographic data, except for the marital state, AUD patients from sham- and real-tDCS groups were matched by socio-demographic characteristics such as age, gender, schooling and employment conditions and by characteristics of alcohol use, especially the age at the onset of alcohol use and days of abstinence before tDCS. Therefore, the craving score reduction in AUD patients treated with 10 sessions of bilateral prefrontal tDCS was obtained in comparison to a well-matched placebo (sham) control group. Craving scores progressively decreased in both groups over the course of sham-tDCS or real tDCS treatment, but they were significantly reduced only in the real tDCS group at the end of the 10-sessions applications.

Alcohol dependency is a complex disease, involving several brain areas (Preti et al., 2014) and a variety of chemical changes (Koob and Volkow, 2016). This makes therapeutic strategies for its treatment complex, and usually of limit success. In this context, adjunctive therapies such as brain stimulation may play a notable role (Higgins and George, 2009).

Brain regions involved in the rewarding system (Wilson et al., 2004; Kalivas and Volkow, 2005; Volkow et al., 2011), such as the nucleus accumbens, the amygdala, the anterior cingulate, the orbitofrontal cortex, and the dlPFC, are involved in drug



addiction (Vetulani, 2001; Gardner, 2011; Koob and Volkow, 2016). Thus, strategies focused on these brain regions may help to change rewarding characteristics of drug use. Indeed, DC stimulation targeting the dlPFC has shown promising applicability as adjunctive approach in the treatment of alcohol dependence, as it reduces relapse and craving (Jansen et al., 2013; Klauss et al., 2014; Batista et al., 2015). These effects seem not to be restricted to alcohol dependency, but are also accomplished in crack-cocaine dependence, and other addictive conditions (Boggio et al., 2008; Fregni et al., 2008; Goldman et al., 2011).

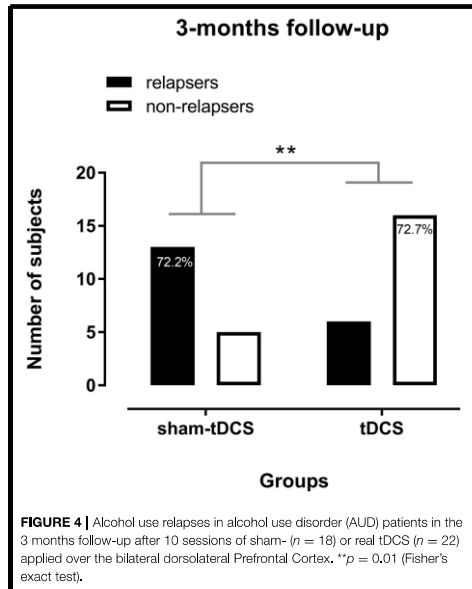
Most clear effects of cortical DC stimulation have been observed when tDCS was applied consecutively in multiple sessions. Four sessions of unilateral anodal tDCS over the dlPFC combined with cognitive bias modification tended to decrease relapses to the alcohol use after 1 year (den Uyl et al., 2016). So far, in our studies on drug addiction we have applied five sessions of tDCS on consecutive days or every other day over the dlPFC (Klauss et al., 2014; Batista et al., 2015).

In our previous tDCS study in AUD patients, in which only 5 stimulation sessions were conducted, out of 33 outpatients, 17 were randomly distributed to the sham-tDCS group and 16 to the

active tDCS group. Of these, 15 patients in the sham-tDCS group and eight in the active tDCS group relapsed to alcohol use during treatment or in the 6-month follow-up (Klauss et al., 2014). In this study, no between group differences were found for craving changes. However, in that outpatient study tDCS was applied for only five consecutive days (over a short period of time), and craving was scored before and after 1 week of treatment only due to logistic reasons. Therefore, although significant result was found on relapse, 5 tDCS sessions may have been too short to change craving response in AUD patients because other studies have shown better results with longer brain stimulation sessions (Valle et al., 2009; Kuo et al., 2014).

In the present study, in AUD patients admitted to specialized clinics, tDCS (or sham-tDCS) was applied every other day in a total of 10 applications, which was supposed to be a more efficient protocol, and allowed to monitor craving more accurately during the course of the treatment.

Craving scores were slightly decreased in the sham-tDCS group, showing that regular biopsychosocial and behavioral treatment conducted in the clinic was efficient. However, the reduction of craving was relevantly larger in AUD patients



receiving real tDCS treatment, as it was shown by the respective statistical analyses.

To better understand the magnitude of this effect with regard to its clinical relevance, we calculated corrected effect sizes according to Hedges's  $g$  (Lakens, 2013). According to Lakens (2013), the effect size of 0.3 (small to medium effect size according to Cohen's convention) (Cohen, 1992) obtained in the sham-tDCS group means that craving scores of 63% of the AUD patients under regular treatment for alcohol dependence will be below the mean score observed before treatment. The resulting number needed to treat for the sham tDCS group is 10.6, corresponding to a favorable outcome in approximately 9.4% of the patients when compared to baseline.

For real tDCS, an effect size of 1.1 (large effect size according to Cohen's convention) (Cohen, 1992) was achieved, which means that 80% of AUD patients under regular treatment for alcohol dependence added by repetitive DC stimulation showed craving scores below the mean score observed before treatment. The resulting number needed to treat for the real tDCS group is 3.5 patients, referring to a favorable outcome in 28.6% of all patients compared to baseline.

These analyses showed that tDCS was more favorable than regular treatment (placebo) in about 3-fold in reduction of craving to the alcohol use, which was complemented by between-groups comparison on mean score changes finding a medium effect size in favor of tDCS treatment (Cohen, 1992). These evidence of favorable outcome of repetitive tDCS on craving

behavior hopefully will be of clinical help in the treatment of alcohol dependence.

Furthermore, most patients (72.7%) from the real tDCS group were able to maintain alcohol abstinence over 3 months after treatment, thus being in early remission of AUD according to DSM-5, whereas fewer patients from the sham-tDCS group (27.8%) were abstinent after this period. In fact, most sham-tDCS patients relapsed in this period. In our previous study (Klauss et al., 2014), about 56.25% of AUD patients were abstinent over ~3 months after 5 sessions of the same tDCS protocol, suggesting that 10 sessions of brain stimulation are more effective to sustain alcohol abstinence.

There are limitations of this study that must be considered. Although our sample sizes were sufficient for our designed statistical analysis, they are still small and restricted by inclusion and exclusion criteria, which limit generalizability. A huge sample (233 subjects) of drug users admitted in three clinics for drug dependence treatment was interviewed but only 49 (21%) AUD patients were eligible for this study according to our criteria (Figure 2). Future investigations should extend to a more unrestricted AUD population to increase the generalizability of the potential clinical application of DC stimulation in the treatment of alcohol dependence. It must be mentioned that surrogate analysis of cognitive performance, clinical outcomes such as anxiety and depression symptoms, quality of life, and electrophysiological data that have been collected needs to be processed to help to understand the extension of neuromodulatory effects of the tDCS and the mechanisms that may underlie these effects. They were not included here because they constitute an extensive volume of data that would go beyond the objective of this report. And, finally, we must underscore that this study shows effects of one specific montage of tDCS application and explored its extended number of sessions. Effects of other electrode montages and sizes, and different parameters of brain stimulation need to be explored in future studies.

In summary, this study shows that 10 sessions of bilateral tDCS over the dlPFC (cathodal right, and anodal left) decreased craving and relapses for alcohol use in severe AUD patients in more efficiently degree than regular treatment for alcohol dependence alone. Therefore, this stimulation protocol is a promising, non-expensive, add-on clinical tool, which could help to reduce alcohol craving, and consequently facilitate alcohol use cessation in severe AUD patients.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

We hereby submit an original research article entitled, A randomized placebo-controlled trial of tDCS as an add-on treatment of alcohol use disorder for consideration by Frontiers in Pharmacology, section Neuropharmacology. This study provides evidence that ten sessions of bilateral tDCS over the dorsolateral Prefrontal Cortex (cathodal right and anodal left) decreased craving and relapses for alcohol use in severe AUD patients in more efficiently degree than regular treatment for alcohol dependence alone. We confirm that this work is original and has not been published elsewhere, nor is it currently under

consideration for publication elsewhere. All authors (JK, QSA, LVF, MAN, EMN-P) have read and approved the manuscript for submission; have made a substantial contribution to the conception, design, gathering, analysis and/or interpretation of data and a contribution to the writing and intellectual content of the article; and acknowledge that they have exercised due care in ensuring the integrity of the work. None of the original material contained in the manuscript has been submitted for consideration nor will any of it be published elsewhere except in abstract form in connection with scientific meetings.

## FUNDING

EMN-P is recipient of a researcher fellowship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (proc. 304374/2014-8) and is also funded by this agency (proc. 466650/2014-0). JK and QSA were recipient of graduate student fellowship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). MAN is in the advisory board

of Neuroelectrics® and receives support by the EC Horizon 2020 Program, FET Grant, 686764-LUMINOUS, grants from the German ministry of Research and Education (GCBS grant 01EE1403C, TRAINSTIM grant 01GQ1424E), and by a grant from the Deutsche Forschungsgemeinschaft - Germany (SFB 1280 Extinction Learning).

## ACKNOWLEDGMENTS

We want to thank all patients and families who agreed to participate in this study. We thank the psychiatrists Dr. Luis Henrique Casagrande from Clínica Greenhouse, Dr. Fernando Furieri from Casa Praia da Costa, and Capitain Dr. Rubens José Loureiro from Hospital da Polícia Militar de Espírito Santo, who allowed us to run this study in patients from the Clinics for Treatment of Mental Disorders and Drug Dependence, to use their facilities, and made all effort to help us. We also thank our undergraduate students Leonardo Villaverde Buback Ferreira and Mateus Amorim Cruz for their great help in collecting data.

## REFERENCES

- Anton, R. F. (2000). Obsessive-compulsive aspects of craving: development of the obsessive compulsive drinking scale. *Addiction* 95 (Suppl. 2), S211–S217. doi: 10.1046/j.1360-0443.95.8s2.9.x
- Anton, R. F., Moak, D. H., and Latham, P. (1995). The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 19, 92–99. doi: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb01475.x
- Anton, R. F., Moak, D. H., and Latham, P. K. (1996). The obsessive compulsive drinking scale: a new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 53, 225–231. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830030047008
- Batista, E. K., Klauss, J., Fregni, F., Nitsche, M. A., and Nakamura-Palacios, E. M. (2015). A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 18:pyv066. doi: 10.1093/ijnp/pyv066
- Boggio, P. S., Sultani, N., Fecteau, S., Merabet, L., Mecca, T., Pascual-Leone, A., et al. (2008). Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend.* 92, 55–60. doi: 10.1016/j.drugaldep.2007.06.011
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., and 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
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychol. Bull.* 112, 155–159. doi: 10.1037/0033-2909.112.1.155
- Daley, D. C. (2013). Family and social aspects of substance use disorders and treatment. *J. Food Drug Anal.* 21, S73–S76. doi: 10.1016/j.jfda.2013.09.038
- da Silva, M. C., Conti, C. L., Klauss, J., Alves, L. G., Do Nascimento Cavalcante, H. M., Fregni, F., et al. (2013). Behavioral effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *J. Physiol. Paris* 107, 493–502. doi: 10.1016/j.jphysparis.2013.07.003
- den Uyl, T. E., Gladwin, T. E., Rinck, M., Lindenmeyer, J., and Wiers, R. W. (2016). A clinical trial with combined transcranial direct current stimulation and alcohol approach bias retraining. *Addict. Biol.* 22, 1632–1640. doi: 10.1111/adb.12463
- Den Uyl, T. E., Gladwin, T. E., and Wiers, R. W. (2015). Transcranial direct current stimulation, implicit alcohol associations and craving. *Biol. Psychol.* 105, 37–42. doi: 10.1016/j.biopsycho.2014.12.004
- de Wildt, W. A., Leher, P., Schippers, G. M., Nakovics, H., Mann, K., and Van Den Brink, W. (2005). Investigating the structure of craving using structural equation modeling in analysis of the obsessive-compulsive drinking scale: a multinational study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 29, 509–516. doi: 10.1097/01.ALC.0000158844.35608.48
- DSM-5 (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Fregni, F., Liguori, P., Fecteau, S., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., and Boggio, P. S. (2008). Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J. Clin. Psychiatry* 69, 32–40. doi: 10.4088/JCP.v69n0105
- Gardner, E. L. (2011). Addiction and brain reward and anti-reward pathways. *Adv. Psychosom. Med.* 30, 22–60. doi: 10.1159/000324065
- Goldman, R. L., Borckardt, J. J., Frohman, H. A., O'Neil, P. M., Madan, A., Campbell, L. K., et al. (2011). Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite* 56, 741–746. doi: 10.1016/j.appet.2011.02.013
- Grall-Bronnec, M., and Sauvaget, A. (2014). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for modulating craving and addictive behaviours: a critical literature review of efficacy, technical and methodological considerations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 47, 592–613. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.013
- Heinz, A., Beck, A., Grusser, S. M., Grace, A. A., and Wrase, J. (2009). Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict. Biol.* 14, 108–118. doi: 10.1111/j.1369-1600.2008.00136.x
- Higgins, E. S., and George, M. S. (2009). *Brain Stimulation Therapies for Clinicians*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- Jansen, J. M., Daams, J. G., Koeter, M. W., Veltman, D. J., Van Den Brink, W., and Goudriaan, A. E. (2013). Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 2472–2480. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.009
- Kalivas, P. W., and Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am. J. Psychiatry* 162, 1403–1413. doi: 10.1176/appi.ajp.162.8.1403
- Klauss, J., Penido Pinheiro, L. C., Silva Merlo, B. L., Correia Santos Gde, A., Fregni, F., Nitsche, M. A., et al. (2014). A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 17, 1793–1803. doi: 10.1017/S1461145714000984
- Koob, G. F., and Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 760–773. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8

- Kuo, M. F., Paulus, W., and Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage* 85 (Pt 3), 948–960. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.117
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front. Psychol.* 4:863. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00863
- Lupi, M., Martinotti, G., Santacroce, R., Cinosi, E., Carlucci, M., Marini, S., et al. (2017). Transcranial direct current stimulation in substance use disorders: a systematic review of scientific literature. *J. ECT* 33, 203–209. doi: 10.1097/YCT.0000000000000401
- Miller, P. M., Book, S. W., and Stewart, S. H. (2011). Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Int. J. Psychiatry Med.* 42, 227–266. doi: 10.2190/PM.42.3.b
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., et al. (2008). Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimul.* 1, 206–223. doi: 10.1016/j.brs.2008.06.004
- O'Brien, C. (2011). Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction* 106, 866–867. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03144.x
- Preti, A., Muscio, C., Boccardi, M., Lorenzi, M., De Girolamo, G., and Frisoni, G. (2014). Impact of alcohol consumption in healthy adults: a magnetic resonance imaging investigation. *Psychiatry Res.* 224, 96–103. doi: 10.1016/j.psychres.2014.06.005
- Robinson, T. E., and Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res.* 18, 247–291. doi: 10.1016/0165-0173(93)90013-P
- Self, D. W. (1998). Neural substrates of drug craving and relapse in drug addiction. *Ann. Med.* 30, 379–389. doi: 10.3109/07853899809029938
- Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, S., et al. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J. Pain Manag.* 2, 353–361.
- Vetulani, J. (2001). Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. *Pol. J. Pharmacol.* 53, 303–317.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., and Telang, F. (2011). Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 15037–15042. doi: 10.1073/pnas.1010654108
- Weiss, F. (2005). Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 9–19. doi: 10.1016/j.coph.2004.11.001
- Wilson, S. J., Sayette, M. A., and Fiez, J. A. (2004). Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nat. Neurosci.* 7, 211–214. doi: 10.1038/nn1200
- Zar, J. H. (1984). *Biostatistical analysis*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.

**Conflict of Interest Statement:** MN is member of the scientific advisory board of Neuroelectrics.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Klauss, Anders, Felipe, Nitsche and Nakamura-Palacios. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## **5.RESULTADOS DO ENSAIO CLÍNICO 2**

---



## 5. RESULTADOS DO ENSAIO CLÍNICO 2

*Ausência de efeitos de sessões estendidas de estimulação transcraniana por corrente contínua sobre o córtex pré-frontal dorsolateral no craving e nas recaídas em usuários de crack.*

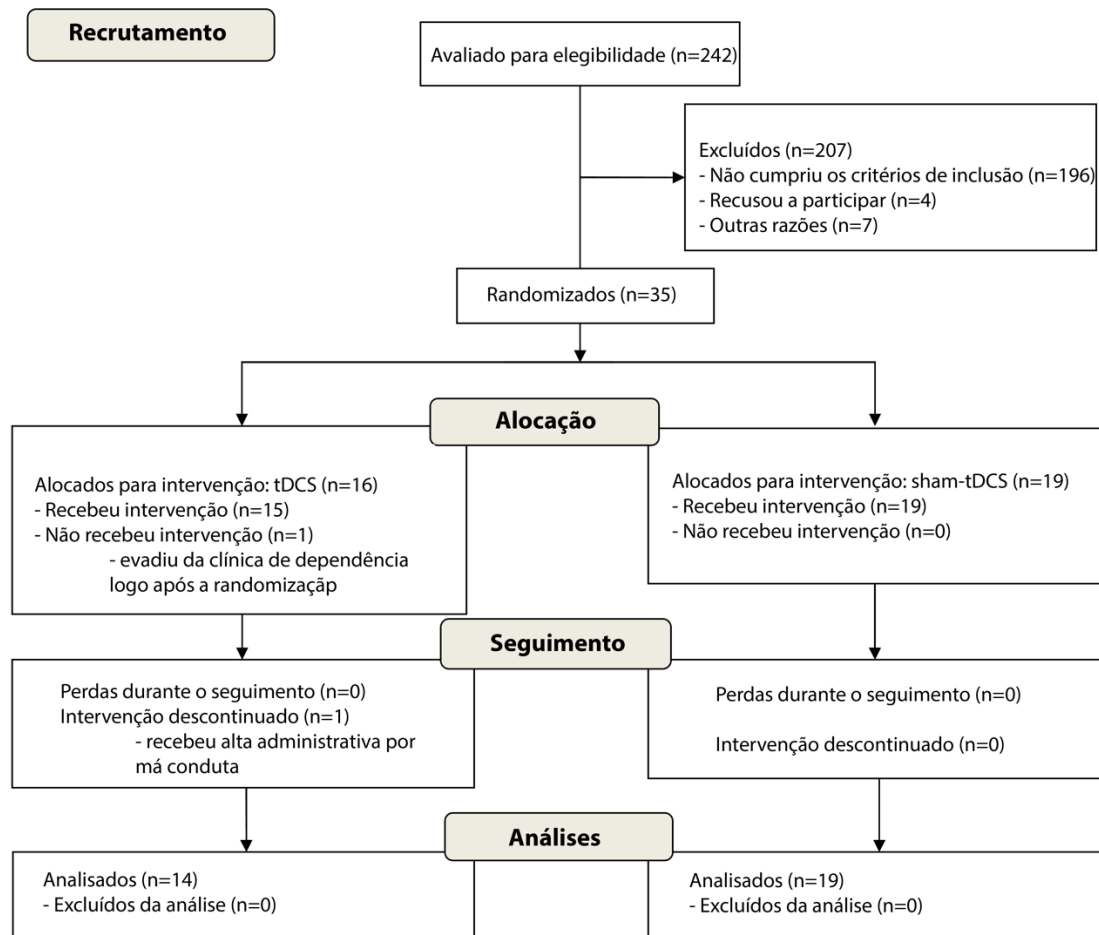
### 5.1. Participantes

No estudo com usuários de crack-cocaína (Figura 9), foram recrutados 242 pacientes internados em clínicas especializadas. Deste quantitativo inicial foram excluídos 207 pacientes, dos quais 196 não preenchiam os critérios de inclusão ou apresentavam outros transtornos psiquiátricos sobrepostos ou distintos dos interesses deste estudo; 4 pacientes se recusaram a participar e 7 pacientes foram excluídos por outras razões. Restaram 35 pacientes que procederam para a etapa de randomização. Durante o estudo, 2 pacientes abandonaram o estudo – um, por evasão da clínica após a randomização; e outro após alta administrativa devido a má conduta.

### 5.1. Dados sociodemográficos e características do uso do crack-cocaína

A amostra de usuários de crack-cocaína era jovem, com uma média de 35 anos de idade. A maioria era do sexo masculino (82%), com boa escolaridade (45,5% tinham entre 10 e 13 anos e 21,2% possuíam acima de 13 anos de educação), estava desempregada (51,5%) e solteira (66,7%). Além disso, a maioria dos participantes (66,7%) era tabagista. Nenhum parâmetro sociodemográfico diferiu entre os grupos sham-ETCC e ETCC ativa (Tabela 3).

### Diagrama de Fluxo



**Figura 9.** Fluxograma dos pacientes alcoolistas encaminhados e incluídos no estudo.

O início da utilização de crack-cocaína se deu em média aos 23,6 anos de idade. A média de consumo diário foi de 19,1 pedras por dia (alguns usavam de 80 a 100 pedras por dia, e somente um paciente relatou o uso de 1000 pedras por dia). Os pacientes estavam abstinentes há cerca de 33 dias antes do início do protocolo experimental. Nenhuma dessas características diferiu entre os grupos sham-ETCC e ETCC ativa (Tabela 4).

**Tabela 3.** Características sócio-demográficas, da amostra total (n = 33) dos dependentes de crack-cocaína submetidos à ETCC catódica sobre o CPFdl esquerdo e ETCC anódica sobre o CPFdl direito (ETCC ativa: 2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, 20 min, 10 sessões, dias alternados, n = 19) ou placebo (sham-ETCC: n = 14). T = total, M = masculino, F = feminino.

		Usuários Crack-cocaína		Grupos		<i>p</i> <i>valor</i>
		(n = 33)		Sham-ETCC (n = 14)	ETCC (n = 19)	
Idade [média (DP)]		35.03 (8.7)	35.0 (9.6)	35.1 (8.2)	<i>t</i> (31) = -0.02	0.99
Gênero <i>n</i> (%)	Masculino	27 (81.8 %)	12 (85.7 %)	15 (78.9 %)	<i>Fisher</i> = 1.0	0.49
	Feminino	6 (18.2%)	2 (14.3%)	4 (21.1 %)		
Anos de educação <i>n</i> (%)	Entre 6- 9	11 (33.3%) (9M:2F)	4 (28.6%) (3M:1F)	7 (36.8%) (6M:1F)	<i>X</i> <sub>2</sub> <i>T</i> = 0.28	0.87
	Entre 10 - 13	15 (45.5%) (12M:3F)	7 (50.0%) (6M:1F)	8 (42.1%) (6M:2F)	<i>X</i> <sub>2</sub> <i>M</i> = 0.68	0.69
	Acima 13	7 (21.2%) (6M:1F)	3 (41.4%) (3M:0F)	4 (21.1%) (3M:1F)	<i>X</i> <sub>2</sub> <i>F</i> = 0.70	0.92
Situação trabalhista <i>n</i> (%)	Trabalho formal	6 (18.2%) (5M:1F)	4 (28.6%) (4M:0F)	2 (10.5%) (1M:1F)	<i>X</i> <sub>2</sub> <i>T</i> = 4.57	0.21
	Desempregado	17 (51.5%) (14M:3F)	8 (57.1%) (6M:2F)	9 (47.4%) (8M:1F)	<i>X</i> <sub>2</sub> <i>M</i> = 4.47	0.22
	Autônomo	8 (24.2%) (6M:2F)	1 (7.1%) (1M:0F)	7 (36.8%) (5M:2F)	<i>X</i> <sub>2</sub> <i>F</i> = 3.0	0.22
	Aposentado	2 (6.1%) (2M:0F)	1 (7.1%) (1M:0F)	1 (5.3%) (1M:0F)		
Estado Civil <i>n</i> (%)	Solteiro	22 (66.7%) (17M:5F)	10 (71.4%) (9M:1F)	12 (63.2%) (8M:4F)	<i>X</i> <sub>2</sub> <i>T</i> = 4.67	0.32
	Casado	2 (6.1%) (2M:0F)	0 (0.0%) (0M:0F)	2 (10.5%) (2M:0F)	<i>X</i> <sub>2</sub> <i>M</i> = 3.91	0.27
	União estável	5 (15.2%) (5M:0F)	1 (7.1%) (1M:0F)	0 (0.0%) (0M:0F)	<i>X</i> <sub>2</sub> <i>F</i> = 2.40	0.12
	Divorciado	3 (9.1%) (3M:0F)	2 (14.3%) (2M:0F)	1 (5.3%) (1M:0F)		
	Viúvo	1 (3.0%) (0M:1F)	1 (7.1%) (0M:1F)	0 (0.0%) (0M:0F)		
Uso tabaco <i>n</i> (%)	Sim	22 (66.7%) (19M:3F)	11 (78.6%) (10M:1F)	11 (57.9%) (9M:2F)	<i>Fisher</i> <i>T</i> = 0.28	0.19
	Não	11 (33.3%) (8M:3F)	3 (21.4%) (2M:1F)	8 (42.1%) (6M:2F)	<i>Fisher</i> <i>M</i> = 0.24 <i>Fisher</i> <i>F</i> = 1.0	0.19 0.80

Os pacientes foram mantidos em um ambiente restritivo ao uso de drogas durante o tratamento. Eles foram mantidos cegos quanto ao tipo de ETCC que receberam. Quando foram questionados ao final do protocolo sobre sua impressão quanto ao tipo de tratamento a que foram submetidos, 32 (97%) indivíduos responderam que receberam ETCC ativa (Tabela 4). Todos os indivíduos do grupo sham-ETCC (100%) e quase todos os indivíduos (94,7%) do

grupo ETCC ativa responderam que receberam o tratamento com a ETCC ativa. A maioria dos pacientes, 26 (78,8%), dos quais 11 (78,6%) pertenciam ao grupo sham-ETCC e 15 (78,9%) pertenciam ao grupo ETCC ativo, demonstraram extrema confiança em relação à sua impressão sobre o tipo de tratamento recebido.

**Tabela 4.** Padrões do consumo de crack-cocaína, impressão e efeitos adversos da amostra total dos usuários de crack-cocaína (n = 33) submetidos à ETCC bilateral (ETCC ativa, 2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, 20 min, 10 sessões, dias alternados, n = 19) ou sham-ETCC (n = 14).

		Usuários Crack-cocaína (n = 33)	Grupos		p valor	
			sham-ETCC (n = 14)	ETCC (n = 19)		
<b>Usuários crack-cocaína</b>						
<b>Idade de início do uso álcool</b> [média (DP)]		23.6 (8.1)	24.4 (9.6)	23.0 (7.0)	$t(31) = 0.49$	0.63
<b>Quantidade de crack-cocaína</b> <sup>#1</sup> (pedras/dia) [média (DP)]		19.1 (21.5)	19.5 (26.8)	18.7 (17.2)	$t(30) = 0.10$	0.92
<b>Dias de abstinência</b> [média (DP)]		32.8 (15.5)	33.7 (17.5)	32.2 (14.2)	$t(31) = 0.28$	0.78
<b>Impressão n (%)</b>						
sham (placebo)		1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)		
ETCC ativa		32 (97.0%)	14 (100.0%)	18 (94.7%)		
Confiança na sua impressão n (%)	(1) Nenhuma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	$X_2 = 1.23$	0.75
	(2) Pequena	2 (6.1%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)		
	(3) Média	5 (15.2%)	2 (14.3%)	3 (15.8%)		
	(4) Muito confiante	15 (45.5%)	5 (35.7%)	10 (52.6%)		
	(5) Extremamente confiante	11 (33.3%)	6 (42.9%)	5 (26.3%)		
<b>Efeitos adversos n (%)<sup>#2</sup></b>						
Nenhum		9 (27.3%)	6 (42.9%)	3 (15.8%)	$X_2 = 5.71$	0.22
Formigamento couro cabeludo		21 (63.6%)	7 (50.0%)	14 (73.7%)		
Cefaléia		1 (3.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)		
Sonolência		1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)		
Sensação queimação escalpo		1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)		

<sup>#1</sup> Um paciente do grupo ETCC não foi incluído nesta análise por relatar uso de 1000 pedras por dia.

<sup>#2</sup> Nenhum outro evento adverso questionado foi registrado (dor no pescoço e escalpo, coceira, vermelhidão na pele, mudanças agudas de humor, problemas de concentração).

## 5.2. Efeitos Adversos

Questionamos os indivíduos quanto os seguintes efeitos adversos: cefaleia, dor no pescoço e no couro cabeludo, formigamento, prurido, vermelhidão da pele, sensação de ardor no couro cabeludo, sonolência, alterações agudas do humor, dificuldade de concentração e outros (BRUNONI et al., 2011a). A partir desses eventos adversos potenciais, uma sensação de formigamento foi relatada por 21 indivíduos (63,6%) no total da amostra, dos quais 7 (50%) pertenciam ao grupo sham-ETCC e 14 (73,7%) pertenciam ao grupo ETCC ativo. Dor de cabeça foi relatada por 1 (7,1%) paciente do grupo sham-ETCC, sonolência e sensação de queimação do couro cabeludo foram relatadas por 1 (5,3%) paciente cada, pertencentes ao grupo sham-ETCC. Nenhum evento adverso foi relatado por 6 (42,9%) indivíduos do grupo sham-ETCC e 3 (15,8%) indivíduos do grupo ETCC ativa. Nenhum outro evento adverso foi relatado em quaisquer dos grupos deste estudo. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos (Tabela 4).

## 5.3. Escores do *craving* em usuários de crack-cocaína

A análise com um modelo ANOVA de duas vias com medidas repetidas examinando o efeito da intervenção sobre o *craving* mostrou que ambos os grupos, ETCC ativo e sham, diferiram nos escores do *craving* ao longo do tempo. Houve um efeito principal intra-sujeito significativo sobre o *craving*. Aplicamos o método de *Greenhouse-Geisser* para corrigir os graus de liberdade, pois a esfericidade (teste de *Mauchley*) não poderia ser assumida [ $F(2,6,81,8) = 15,21$ ,  $p < 0,000001$ ,  $\eta^2_p = 0,33$ ,  $\eta^2_G = 0,122$ ]. Nenhuma interação significativa foi encontrada entre os grupos e os cinco pontos temporais de medição do *craving*, e não houveram efeitos inter-sujeitos significativos. Os testes de comparações múltiplas de *Bonferroni* mostraram que os escores do *craving* eram significativamente menores nos 2º, 3º, 4º e 5º momentos quando comparados ao 1º ( $p$  ajustado  $< 0,05$ ,  $< 0,01$ ,  $< 0,001$  e  $< 0,01$ , respectivamente) no grupo sham-ETCC. No grupo ETCC ativa, os escores de *craving* foram menores no 3º, 4º e 5º momentos quando comparados com o 1º (valor de  $p$  ajustado  $< 0,001$ ,  $<$

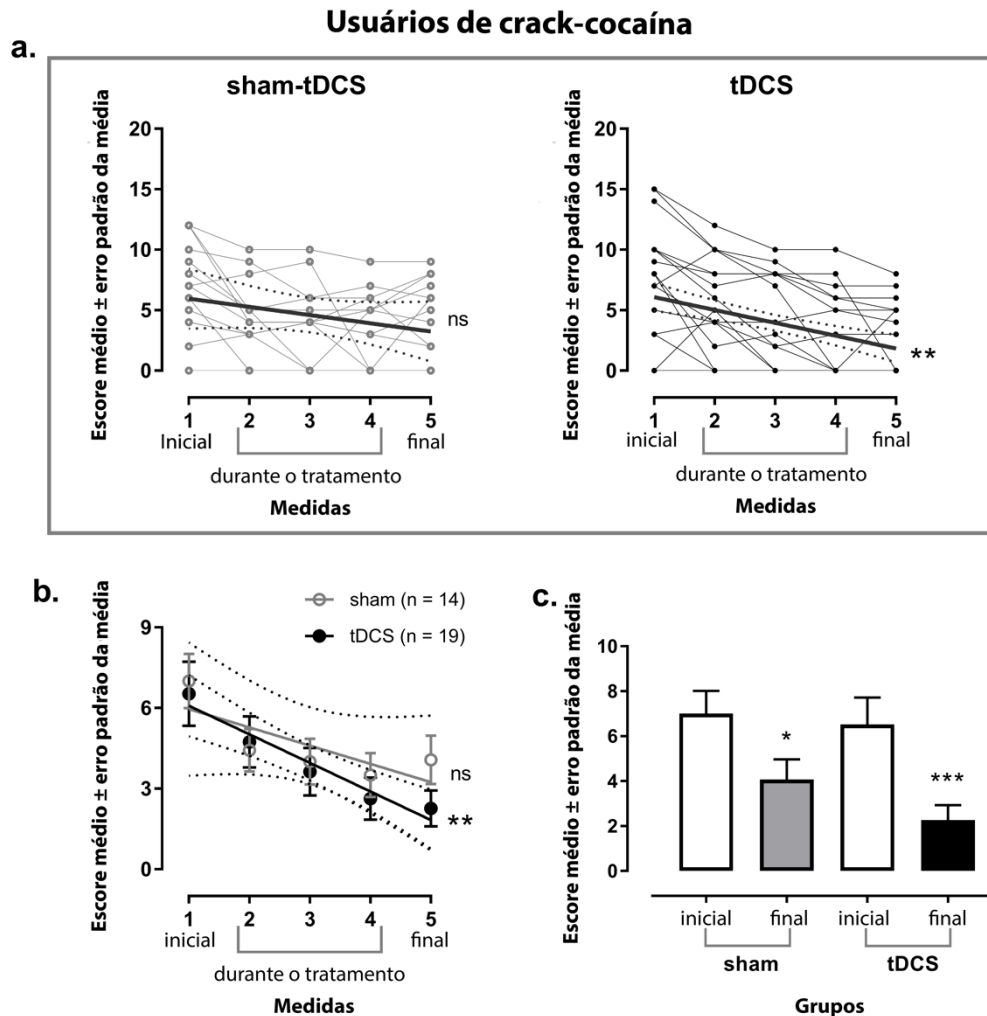
0,0001, < 0,0001, respectivamente), e no 4º e 5º momentos quando comparados ao 2º ( $p < 0,05$  e  $< 0,01$ ).

Como mostrado pela respectiva análise de regressão, as pontuações do *craving* diminuíram linearmente a partir da linha de base (semana anterior ao tratamento) até a semana após o tratamento apenas no grupo ETCC ativa [ $Y = 7,147 - 1,063X$ ,  $r^2 = 0,9466$ ,  $F(1,3) = 53,13$ ,  $p = 0,0053$ ] (Figura 10 b).

Ao comparar as pontuações de *craving* obtidas antes (inicial) e após (final) o tratamento por testes *t* pareados, foram observadas diferenças estatisticamente significativas para o grupo sham-ETCC [ $t(13) = 2,86$ ,  $p = 0,0134$ , IC95% [-5,141, -0,716]] e o ETCC ativa [ $t(18) = 4,77$ ,  $p = 0,0002$ , IC 95% [-6,143, -2,384]] (Figura 10 c), mostrando que os escores de *craving* eram significativamente menores do que os valores basais após 10 sessões em ambos os grupos. O tamanho do efeito corrigido para o teste *t* pareado entre os escores inicial e final de *craving* do grupo ETCC simulado por *Hedges's g<sub>av</sub>* foi de 0,77 (escore médio inicial = 7,0, DP = 3,78; escore médio final = 4,1, DP = 3,36), e do grupo ETCC ativo foi de 0,97 (pontuação média inicial = 6,5, DP = 5,2; pontuação média final = 2,3, DP = 2,90). O tamanho do efeito calculado indica que após o controle das diferenças individuais, a probabilidade de que as pontuações de *craving* de um paciente usuário de crack-cocaína sob tratamento sham seja menor no final do que no escore médio inicial é de 77%; e sob tratamento ETCC é de 84%.

Ao comparar os valores médios de mudança, contrastando os dados obtidos após 10 sessões (final) versus os dados obtidos antes do tratamento (inicial) entre os grupos (sham-ETCC vs ETCC), a comparação intergrupos não foi estatisticamente significativa, e o tamanho do efeito corrigido por *Hedges's g<sub>s</sub>* para duas amostras independentes foi de 0,34 (diferença média de sham-ETCC = -2,93, DP = 3,83; diferença média de ETCC ativa = -4,26, DP = 3,90). O tamanho do efeito indica que em um par de indivíduos selecionados aleatoriamente, a probabilidade de se obter um escore mais baixo em um paciente com transtorno por uso de crack-cocaína no grupo ETCC ativo, em

comparação com o escore de um paciente com transtorno por uso de crack-cocaína do grupo sham-ETCC, é de 60%.

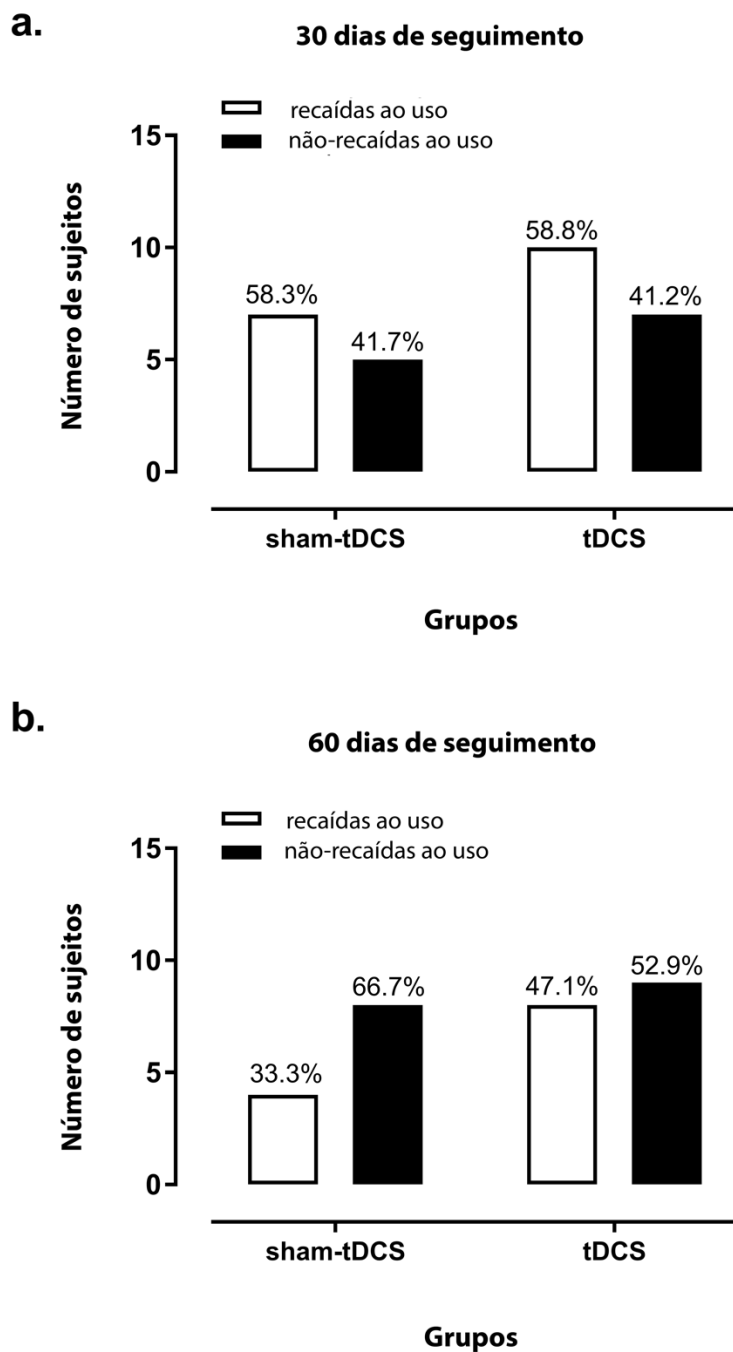


#### 5.4. Recaídas em usuários de crack-cocaína

Quatro pacientes usuários de crack-cocaína foram perdidos no seguimento, dois pertencentes ao grupo sham-ETCC e outros dois pertencentes ao grupo ETCC ativa, porque eles e/ou seus parentes não puderam ser contatados após muitas tentativas. Infelizmente, dois pacientes, ambos do grupo sham-ETCC, foram mortos após terem recebido alta do hospital e retornado ao ambiente usual, ambos por problemas relacionados ao tráfico de drogas após de terem recaído ao uso das mesmas.

As recaídas ao uso de crack-cocaína em até 30 dias após o término das 10 sessões de estimulação cerebral foram frequentes em ambos os grupos, 41,7% no grupo sham-ETCC e 41,2% no grupo ETCC ativo, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Figura 11 a). Ao considerar o seguimento de 60 dias (Figura 11 b), a frequência de recaídas aumentou em ambos os grupos, 66,7% no grupo sham e 52,9% no grupo ETCC ativo, sem diferenças significantes entre os grupos. O respectivo *odds ratio* para as recaídas foi de 1,02 (IC 95%: 0,21 - 4,44) aos 30 dias de seguimento, e 1,78 (IC95%: 0,42 - 6,81) para a comparação entre os grupos sham-ETCC e ETCC 60 dias após a intervenção.





**Figura 11.** Análise da recaída ao uso do crack-cocaína nos 30 (a.) e 60 (b.) dias de acompanhamento após 10 sessões de sham-ETCC (n = 12) ou ETCC ativo (n = 17) aplicadas sobre o córtex pré-frontal dorsolateral bilateral.

## 5.5. Discussão

Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a eficácia e a segurança da ETCC no tratamento dos transtornos por uso de crack-

cocaína em uma amostra de pacientes portadores desta condição. No protocolo com usuários de crack-cocaína, 35 pacientes, selecionados de uma amostra inicial de 242 voluntários, foram randomizados em 2 grupos (ETCC ativo e sham-ETCC), com características clínicas e demográficas iniciais semelhantes.

No ensaio clínico com pacientes dependentes de crack-cocaína, os escores de *craving* diminuíram progressivamente em ambos os grupos de intervenção durante o curso de 10 sessões de aplicação do tratamento sham-ETCC ou ETCC ativa. Os escores de recaídas e *craving* em pacientes tratados com dez sessões de ETCC pré-frontal bilateral foram obtidos em comparação com um grupo controle (sham) bem pareado, já que os pacientes dos grupos ETCC ativa e sham eram equivalentes em suas características sociodemográficas tais como idade, sexo, escolaridade, condições de emprego, estado civil e características do consumo de crack – como a quantidade de uso diário, a idade no início do uso de cocaína e os número dias de abstinência antes do início do protocolo.

Esses resultados mostraram a mesma direção daqueles observados em nosso estudo anterior com cinco sessões da mesma montagem de ETCC em usuários de crack-cocaína da mesma região metropolitana (BATISTA et al., 2015), mas não demonstrando diferença significativa na diminuição dos escores de *craving* quando comparados ao controle sham. Cabe ressaltar que nossa amostra anterior era constituída por sujeitos mais jovens (média de idade de  $30,4 \pm 9,0$  anos,  $n = 36$ ), enquanto no presente estudo os pacientes eram um pouco mais velhos (média de idade de  $35 \pm 8,7$  anos); a quantidade de uso diário de crack-cocaína foi menor no anterior (média de  $13,1 \pm 11,3$  DP por dia), do que neste estudo (média de  $19,1 \pm 21,5$  DP por dia); e a média do escore de *craving* no início do estudo foi menor na amostra anterior ( $3,6 \pm 3,8$  DP) do que na presente ( $6,7 \pm 4,6$  DP). A respectiva comparação desses escores médios do *craving* entre as amostras do estudo anterior e do presente foi estatisticamente significativa,  $t(67) = 3,063$ ,  $p = 0,0032$ , teste t para amostras independentes], indicando que os usuários de cocaína-crack do presente estudo exibiram padrão mais grave de uso de drogas e maiores pontuações de *craving* no início do estudo.

No entanto, ao final de cinco sessões de ETCC no estudo anterior e de 10 sessões de ETCC no presente estudo, os escores de *craving* foram comparáveis entre as duas amostras ( $1,8 \pm 2,04$  DP após 5 sessões,  $2,3 \pm 2,9$  DP após 10 sessões). Como o escore médio do *craving* foi maior no início deste estudo, houve uma diferença maior entre os escores iniciais e finais e, conseqüentemente, o tamanho do efeito foi maior no presente estudo. A conversão de *Hedges* calculada foi de 0,54, correspondendo a um tamanho de efeito médio de acordo com a convenção de Cohen (COHEN, 1992) em nosso estudo anterior, e *Hedges*  $g_{av}$  foi de 0,97, indicando um grande tamanho de efeito no presente estudo, um aumento de 1,8 vezes no tamanho do efeito após 10 sessões de ETCC. Logo, embora os escores médios finais indiquem *craving* residual após 5 e 10 sessões e sem diferença estatisticamente significativa entre os escores finais médios do *craving*, a redução foi maior no presente estudo, o que é importante quando se considera o perfil mais grave dos usuários de crack incluídos. Deve-se considerar que no atual estudo o tamanho do efeito também foi elevado no grupo sham-ETCC, assim o tratamento regular mostrou ser similarmente efetivo.

Entretanto, recaídas para o uso de crack-cocaína após os pacientes terem recebido alta hospitalar foram muito semelhantes entre os grupos nos primeiros 30 dias e quase semelhantes após 60 dias. Uma alta proporção de ambos os grupos sham-ETCC e ETCC ativa (41,7 e 41,2, respectivamente) recaíram nos primeiros 30 dias após a intervenção, e uma proporção maior de indivíduos recaiu em ambos os grupos até 60 dias após a intervenção, 66,7% no grupo sham-ETCC e 52,9% no grupo ETCC ativa, o que, infelizmente, é visto usualmente neste transtorno de uso de drogas (CZERMAINSKI et al., 2017; DIAS; ARAÚJO; LARANJEIRA, 2011).

Além do nosso estudo anterior de ETCC em usuários de crack-cocaína, que já foi mencionado acima (BATISTA et al., 2015), técnicas não-invasivas de estimulação cerebral mostraram modestos efeitos benéficos na redução do *craving* por outros psicoestimulantes como a cocaína (CAMPRODON et al., 2007; RAPINESI et al., 2016), metanfetamina (SHAHBABAIE et al., 2014;

SHARIATIRAD et al., 2016) e nicotina (FECTEAU et al., 2014). No entanto, os efeitos sobre as recaídas não foram amplamente investigados até o momento.

#### **5.5.1. Integridade do caráter cego do estudo**

Os dados apresentados indicam que o cegamento do estudo foi preservado, apesar das limitações impostas pela técnica em si, como aumento do eritema em alguns pacientes do grupo ativo. A integridade do cegamento, certamente incrementou credibilidade aos resultados observados.

#### **5.5.2. Limitações do estudo**

Há limitações deste estudo que devem ser consideradas. Embora o tamanho amostral calculado tenha sido suficiente para as nossas análises estatísticas planejadas, as amostras ainda são pequenas e restritas pelos critérios de inclusão e exclusão, que limitam a generalização. No estudo dos dependentes de crack-cocaína, de uma amostra (244 indivíduos) de pacientes internados, apenas 35 (aproximadamente 14%) eram primordialmente usuários de crack-cocaína (a maioria eram usuários de outras drogas associadas) mostrando elegibilidade para serem incluídos e consentindo em participar deste estudo. Investigações futuras devem se estender a uma população de transtorno por uso de crack-cocaína mais irrestrita, para aumentar a generalização da potencial aplicação clínica da estimulação no tratamento da dependência.

Deve-se mencionar que as análises de parâmetros adicionais, como o desempenho cognitivo, desfechos clínicos como sintomas de ansiedade e depressão, qualidade de vida e dados eletrofisiológicos coletados precisam ser processados para ajudar a entender a extensão dos efeitos neuromodulatórios da ETCC e dos mecanismos que podem estar por trás desses efeitos. Eles não foram incluídos aqui porque constituem um extenso volume de dados que serão processados futuramente. E, finalmente, devemos ressaltar que este estudo explorou os efeitos da aplicação de uma montagem específica de ETCC e explorou sua eficácia em um número estendido de sessões. Os efeitos de outras montagens e tamanhos de eletrodos e diferentes parâmetros de estimulação cerebral precisam ser explorados em estudos futuros.



# Lack of Effects of Extended Sessions of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over Dorsolateral Prefrontal Cortex on Craving and Relapses in Crack-Cocaine Users

Jaisa Klauss<sup>1</sup>, Quézia Silva Anders<sup>1</sup>, Luna Vasconcelos Felipe<sup>1</sup>, Leonardo Villaverde Buback Ferreira<sup>1</sup>, Mateus Amorim Cruz<sup>1</sup>, Michael Andreas Nitsche<sup>2,3</sup> and Ester Miyuki Nakamura-Palacios<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Cognitive Sciences and Neuropsychopharmacology, Program of Post-Graduation in Physiological Sciences, Health Sciences Center, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil, <sup>2</sup> Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors, Dortmund, Germany, <sup>3</sup> Department of Neurology, University Medical Hospital Bergmannsheil, Bochum, Germany

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Francisco Lopez-Munoz,  
Universidad Camilo José Cela, Spain

### Reviewed by:

Marcello Solinas,  
Institut National de la Santé et de la  
Recherche Médicale (INSERM),  
France

Joaquim Pereira Brasil-Neto,  
Universidade de Brasília, Brazil

### \*Correspondence:

Ester Miyuki Nakamura-Palacios  
emnpalacios@gmail.com

### Specialty section:

This article was submitted to  
Neuropharmacology,  
a section of the journal  
Frontiers in Pharmacology

Received: 27 June 2018

Accepted: 28 September 2018

Published: 23 October 2018

### Citation:

Klauss J, Anders QS, Felipe LV,  
Ferreira LVB, Cruz MA, Nitsche MA  
and Nakamura-Palacios EM (2018)  
Lack of Effects of Extended Sessions  
of Transcranial Direct Current  
Stimulation (tDCS) Over Dorsolateral  
Prefrontal Cortex on Craving  
and Relapses in Crack-Cocaine  
Users. *Front. Pharmacol.* 9:1198.  
doi: 10.3389/fphar.2018.01198

**Background:** Non-invasive brain stimulation such as transcranial direct current stimulation (tDCS) has been investigated as additional therapeutic tool for drug use disorder. In a previous study, we showed that five sessions of tDCS applied bilaterally over the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) reduced craving to the use of crack-cocaine in inpatients from a specialized clinic. In the present study, we examine if an extended number of sessions of the same intervention would reduce craving even further and affect also relapses to crack-cocaine use.

**Methods:** A randomized, double-blind, sham-controlled, clinical trial with parallel arms was conducted (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091167>). Crack-cocaine patients from two private and one public clinics for treatment of drug use disorder were randomly allocated to two groups: real tDCS (5 cm × 7 cm, 2 mA, for 20 min, cathodal over the left dlPFC and anodal over the right dlPFC,  $n = 19$ ) and sham-tDCS ( $n = 16$ ). Real or sham-tDCS was applied once a day, every other day, in a total of 10 sessions. Craving was monitored by a 5-item obsessive compulsive drinking scale once a week (one time before, three times during and once after brain stimulation) over about 5 weeks and relapse was monitored after their discharge from clinics for up to 60 days.

**Results:** Craving scores progressively decreased over five measurements in both sham- and real tDCS groups. Corrected Hedges' within-group (initial and final) effect sizes of craving scores were of 0.77 for the sham-tDCS and of 0.97 for the real tDCS group. The between-groups effect size was of 0.34, in favor of the real tDCS group over sham-tDCS group. Relapse rates were high and quite similar between groups in the 30- and 60-days follow-up after discharge from the hospital.

**Conclusion:** Extended repetitive bilateral tDCS over the dlPFC had no add-on effects over regular treatment when considering craving and relapses to the crack-cocaine use

in a sample of crack-cocaine patients with severe use disorder. Different tDCS montages targeting other cortical regions and perhaps additional extension of sessions need to be investigated to reach more efficiency in managing craving and relapses to crack-cocaine use.

**Keywords:** crack-cocaine use disorder, tDCS, dorsolateral prefrontal cortex, craving, relapses

## INTRODUCTION

Cocaine is a highly addictive substance consumed by more than 17 million people worldwide (United Nations, 2017), either as a cocaine hydrochloride salt – usually snorted or diluted in water and injected, or as a “crack” cocaine base – frequently smoked due to its lower melting temperature (Hatsukami and Fischman, 1996). Along with amphetamine-type substances with whom it shares similar pharmacological mechanisms, cocaine is a “stimulant” drug (Rothman et al., 2001), increasing dopaminergic activity due to a blockage of dopamine reuptake pumps in the presynaptic membrane and thus enhancing the activation of the mesocorticolimbic dopamine reward circuitry, a critical mechanism in causing its behavioral effects (Dackis and O’Brien, 2001; Howell, 2008).

Cocaine use disorder is a chronic relapsing disease characterized by repetitive and compulsive drug-seeking behavior and drug abuse despite negative consequences (Goldstein and Volkow, 2002; Karila et al., 2012) with craving being recently described as an essential feature of the disease (DSM-5, 2013). Craving is defined as an intense desire or urge for the drug that may occur at any time but might be triggered by environmental features previously associated with drug use (DSM-5, 2013).

The prefrontal cortex (PFC) plays a major role in cognition (Miller and Cohen, 2001), being responsible for functions such as working memory (D’Esposito et al., 2000; D’Esposito and Postle, 2015), learning, planning tasks and reasoning, which are relevant for balancing environmental exploration and regulation of behavior (Koechlin, 2016), including modulatory aspects of motivation, emotions and behavior (Caballero et al., 2016). Long-term crack-cocaine exposure has been associated to both, decreased gray matter volume in cortical regions (Franklin et al., 2002), including prefrontal areas, and decreased cognitive performance (Meyer et al., 2014). These effects are added by a reduction of neurotransmitters and molecular neural activation markers (Baltazar et al., 2013). PFC dysfunction has been directly related to drug use disorders (DUD) (Kalivas, 2008; Goldstein and Volkow, 2011; Nakamura-Palacios et al., 2016; Vaquero et al., 2017), especially to their negative outcomes such as high relapse rates and craving (Goldstein and Volkow, 2011).

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation tool which has proven to be efficient in modulating brain activity (George and Aston-Jones, 2010). Previous studies already demonstrated favorable effects of tDCS compared to sham stimulation in substance use disorders and craving. Accordingly, we have demonstrated that in crack-cocaine dependent subjects, five sessions of right anode/left cathode bilateral stimulation of the dlPFC was able

to significantly reduce craving both during and after treatment in the real tDCS group as compared to a sham-tDCS group (Batista et al., 2015). Thus, we hypothesized that extension of repetitive bilateral dlPFC tDCS to ten sessions would have a more pronounced effect on craving in crack-cocaine substance use disorder, considering that a successful management of craving during treatment is highly desirable to prevent dropouts and relapses.

## MATERIALS AND METHODS

We report this clinical trial according to CONSORT guidelines. This trial was registered under Clinical Trials.gov number NCT02091167.

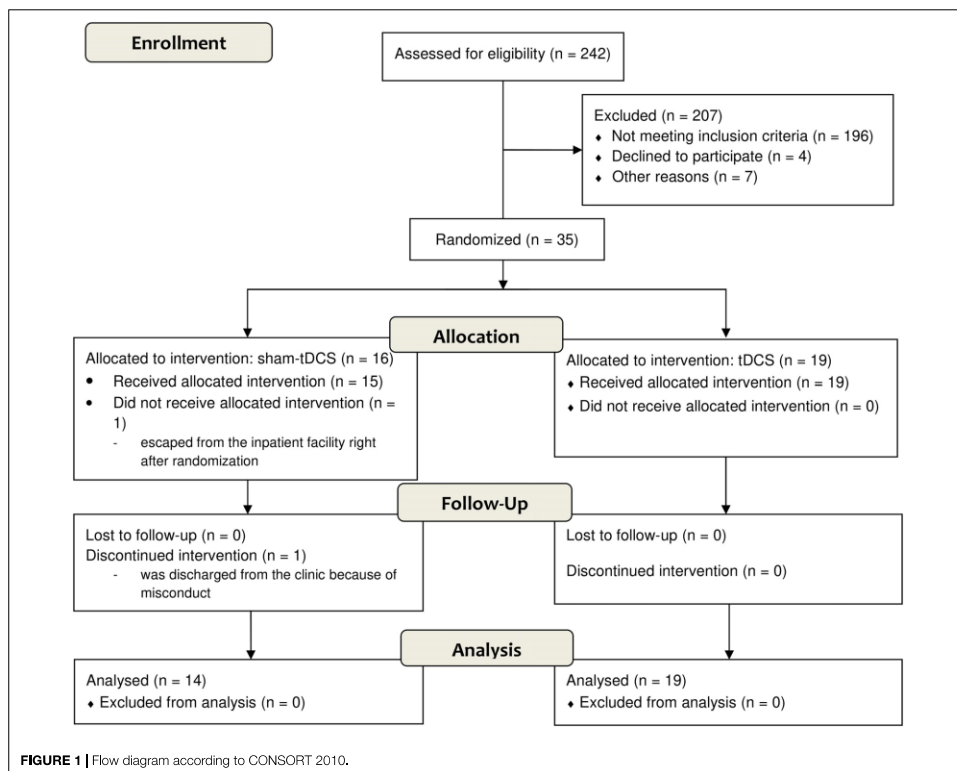
### Participants

All subjects were informed about the purposes of the experiment by the principal investigator and signed a written consent before entering the study.

Thirty-five patients, 29 men and 6 women, who met DSM V criteria for cocaine (crack) use disorder were recruited between June of 2015 and April of 2018 from three specialized clinics for DUD treatment (one public and two private hospitals) from Espírito Santo State, Brazil. They all received standard treatment given by the clinics, consisting of psychosocial approaches – conducted by a professional team of psychologists, nurses, social workers and physicians – sometimes combined with adjunctive pharmacotherapy including benzodiazepines, B-complex vitamins, disulfiram and, if necessary, antidepressants, anxiolytics, antipsychotics, antihypertensive and gastric medication. It must be mentioned that in the public hospital, from where half of the patients was recruited, they were not allowed to have any medication, except non-opioid pain relievers when absolutely necessary, after they had been admitted to the hospital. Therefore, half of the patients were free of medication during the sham- or DC-stimulation. From the other half patients coming from the two private clinics, few of them were medicated (antipsychotics, antidepressants or mood stabilizers) during brain stimulation procedures.

There were two dropouts in the sham-tDCS group that were excluded after randomization (Figure 1). One patient escaped from the treatment facility and the other had to be discontinued because of precocious discharge from the clinic for misconduct.

The inclusion criteria for this study were: (1) male and female patients over the age of 18 years; (2) met criteria for crack-cocaine use disorder according to the ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders and the Diagnostic and Statistical Manual



of Mental Disorders, fifth edition, as determined by clinical evaluation; (3) in stable clinical condition with no need for emergency care; (4) able to read, write, and speak Portuguese; and (5) no severe withdrawal signs or symptoms at baseline.

Furthermore, exclusion criteria included: (1) a condition of intoxication or withdrawal due to a substance other than crack-cocaine; (2) unstable mental or medical disorder or substance abuse or addiction other than crack-cocaine use disorder, except nicotine and/or caffeine; (3) diagnosis of epilepsy, convulsions, or delirium tremens during abstinence from crack-cocaine; (4) a previous history of drug hypersensitivity or adverse reactions to diazepam or other benzodiazepines and haloperidol; (5) any contraindication for electrical brain stimulation procedures such as electronic implants or metal implants.

The study was approved by the Brazilian Institutional Review Board of the Federal University of Espírito Santo (CAAE 19403713.6.0000.5060), Brazil, and all patients signed a written informed consent form. The study was conducted in strict adherence to the Declaration of Helsinki and is in accordance with the ethical standards of the Committee on Human

Experimentation of the Federal University of Espírito Santo, ES, Brazil.

### DC Stimulation

A randomized double-blind clinical trial tDCS protocol was used in the study. Stimulation was done using a DC stimulator (DC-Stimulator Plus, NeuroConn, Ilmenau, Germany) with two carbonated silicone electrodes (35 cm<sup>2</sup>) with a thick layer of high-conductive EEG gel beneath them according to our previous study (Nakamura-Palacios et al., 2012). Electrodes were placed based on the international 10–20 electrode placement system. For tDCS, the cathode was placed over the left dlPFC (F3) while the anode was placed over the right dlPFC (F4). Each session of tDCS lasted for 20 min with fade-in and fade-out periods of 30 s each. Intensity was set to 2 mA. For sham tDCS, the electrodes were placed at the same positions.

During active tDCS treatment, subjects typically reported tingling sensations under the electrodes area, which rapidly faded (Batista et al., 2015). Our sham intervention was therefore

designed to provide an initial period of tingling - the stimulator was automatically switched off after 30 s of either anodal or cathodal stimulation - so that similar sensations are perceived during active and sham tDCS protocols, thus serving as an ideal control condition (Nitsche et al., 2003; Gandiga et al., 2006; Batista et al., 2015). Data and instructions in the device display are identical in active and sham settings.

For the sham stimulation procedure, the stimulator automatically switched off after 30 s of either anodal or cathodal stimulation yielding sensations typically elicited by tDCS.

### Craving Assessment

Craving was scored through a brief scale composed of five items (1, 2, 4, 5, and 13) of the Obsessive-Compulsive Cocaine Use Scale, also known as the Obsessive-Compulsive Cocaine Scale (OCCS), which are based on the Obsessive-Compulsive Drinking Scale (Anton et al., 1995, 1996; Anton, 2000), as proposed by Hormes et al. (2012) and Vorspan et al. (2012). These five-item scales assess craving in a narrow sense according to de Wildt et al. (2005).

Through this brief scale it is possible to quantify thoughts and feelings (obsessions), and behavioral intentions (de Wildt et al., 2005), answered on a scale ranging from 0 to 4, resulting in a total score between 0 and 20. Patients are questioned on how much of the time (total per day), when the drug is not used, is occupied by thoughts, ideas, desires, or impulses related to crack-cocaine and its effects; how frequently these thoughts, ideas, desires, or impulses related to crack-cocaine and its effects occur; how much distress or disturbance these ideas, thoughts, impulses or desire related to crack-cocaine use cause when the person is under withdrawal; how much effort they have to make to resist these thoughts, ideas, desires, or impulses, or how much energy they have to spend to think of something else when they enter the mind under withdrawal; and finally ask about their drive to use crack-cocaine.

The OCCS was applied in the week before the beginning of the real or sham-tDCS treatment, during the treatment (second, third, and fourth weeks) and in the week after the end of the brain stimulation application, resulting in five time-points measurements.

### Relapses in 30- and 60-Days Follow-Up

After their discharge from the hospital, patients from sham- and real tDCS groups were followed-up for at least 60 days regarding crack-cocaine use relapses. A use relapse was defined as the first episode of return to the previous uncontrolled pattern of crack-cocaine use (rocks per day) (Klauss et al., 2014). Information about relapse were gathered directly when patients regularly returned to the hospital for clinical follow-up after their discharge and/or by self-report or reports of family members by telephone calls.

### Procedures

Those patients who were eligible according to inclusion and exclusion criteria described above and agreed to participate in

this study signed an informed consent sheet (Figure 2). All data were originally acquired from participants entering this single research center clinical trial to investigate the efficacy of tDCS treatment.

After global physical and clinical examination subjects were randomly assigned to one of the two groups (sham- and real tDCS) in a 1:1 ratio using a computer-generated block randomization sequence that was kept with the unblinded study coordinator (not involved in the recruitment). The co-investigator conducting treatments was only given a list of 5-number blinding codes to be loaded to the DC-stimulator before each session of brain stimulation. The device is previously settled with specific settings for the study.

After patients had been admitted to the hospitals, they were maintained under regular treatment for 30 days in average or until they had reached a global clinical stabilization, to have them started in the sham- or real tDCS treatments. The brain stimulation application was then performed in one 20-min session a day, every other day, including weekends, up to a total of 10 sessions, always in the afternoon period, in the following 5 weeks and they were followed-up after the end of the stimulation treatment for up to 60 days after their discharge from the hospitals (Figure 2).

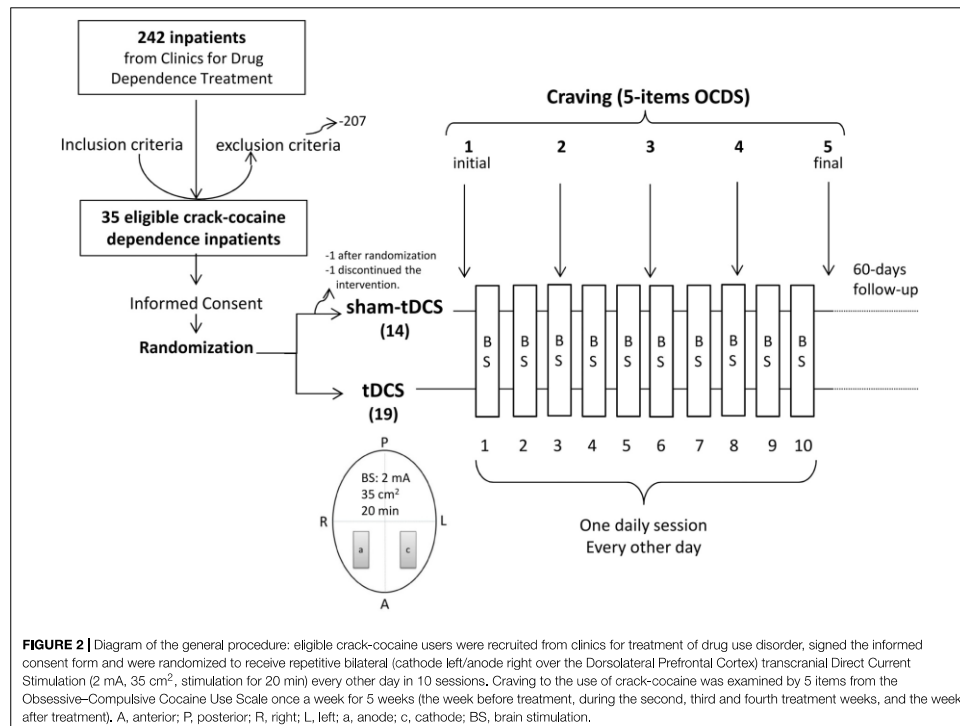
Craving was measured once a week over 5 weeks (once before the beginning of the stimulation sessions, three times over the stimulation sessions and once more after the end of stimulation sessions) with a total of five time-points measurements (Figure 2). Relapses were collected after discharge from the hospital up to 60 days after intervention.

Participants and experimenters were blinded for brain stimulation assignments from the beginning of the study protocol up to the end of the 60-days follow-up after the end of sham- or real tDCS treatment, resulting in a double-blind experimental design.

### Statistical Analysis

We powered the study for a medium effect size based on the results of our previous study (Batista et al., 2015) in which the effect size (partial  $\eta^2$ ) for the main within-subject factor in the respective two-way ANOVA with repeated measures was 0.10384 when comparing craving scores once before, twice during and once after 5-sessions of tDCS (four time-points). The tDCS electrode montage was identical in the studies, and patient populations of crack-cocaine users were similar. We used the correction for SPSS input into the G\*Power 3.1.9.2. With this effect size, for the two-way mixed model ANOVA of the present study with the within factor craving measurements, the between-subject factor tDCS condition, the dependent variable craving score, and craving measurements  $\times$  condition interaction as the primary outcome parameter, with a power of 80%, and a two-sided probability of a type I error of 5%, the resulting minimum sample size was 30 participants. To account for waiving or dropouts, which were expected to be very common in this condition, we increased the estimated sample size to approximately 10%, resulting in 33 subjects in total (approximately 16–17 subjects in each group).





**FIGURE 2 |** Diagram of the general procedure: eligible crack-cocaine users were recruited from clinics for treatment of drug use disorder, signed the informed consent form and were randomized to receive repetitive bilateral (cathode left/anode right over the Dorsolateral Prefrontal Cortex) transcranial Direct Current Stimulation (2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, stimulation for 20 min) every other day in 10 sessions. Craving to the use of crack-cocaine was examined by 5 items from the Obsessive-Compulsive Cocaine Use Scale once a week for 5 weeks (the week before treatment, during the second, third and fourth treatment weeks, and the week after treatment). A, anterior; P, posterior; R, right; L, left; a, anode; c, cathode; BS, brain stimulation.

Most of data (age, patterns of crack-cocaine use, 5-items OCDS) were normally distributed according to the D'Agostino and Pearson normality test, thus they were analyzed by parametric tests. Between-group (sham- and real tDCS) comparisons were conducted by unpaired *Student's t*-tests. For all other non-parametric data (gender, schooling, employment, marital state, and tobacco use), Chi-square or Fisher tests were used to compare sham and real tDCS groups.

Besides the two-way ANOVA with repeated measures followed by Bonferroni-corrected *t*-tests, linear regression analyses were done over craving scores obtained along the 4-week treatment (five time-points measurements) for both groups. Additional comparisons between initial and final OCDS scores were done by paired *t*-tests for each group, and differences between final and initial scores were compared between sham-tDCS and real tDCS groups with unpaired *t*-test. Effect sizes were calculated using Cohen's *d* and corrected by Hedges' *g<sub>s</sub>* for unpaired and Hedges' *g<sub>av</sub>* for paired *t*-tests (Lakens, 2013).

A two-tailed *p*-value of 0.05 or less was considered to indicate statistical significance. SPSS Statistics Base 24.0 (SPSS Inc., United States) and GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software Inc.,

United States) were employed for statistical analysis and graphic presentations.

## RESULTS

### Baseline Data

Baseline socio-demographic characteristics and patterns of drug use are presented in **Tables 1, 2**.

Crack-cocaine users were young aged, with an average age of 35 years in the total sample, the majority was male (82%), had a good educational degree (45.5% of them had 10 to 13 years and 21.2% above 13 years of education), was unemployed (51.5%), and single (66.7%) (**Table 1**). In addition, the majority of the participants (66.7%) were tobacco smokers (**Table 1**). No socio-demographic parameter differed between sham-tDCS and real tDCS groups (**Table 1**).

Participants started to use crack-cocaine on average at 23.6 years of age, consumed on average 19.1 rocks per day (some of them used 80–100 rocks per day, one reported the use of 1000 rocks per day), and they were about 33 days abstinent before the start of the experimental protocol (**Table 2**). None of

**TABLE 1 |** Socio-demographic characteristics of the total sample of crack-cocaine users ( $n = 33$ ), subdivided in subjects submitted to bilateral repetitive transcranial Direct Current Stimulation (real tDCS: cathode left/anode right dorsolateral Prefrontal Cortex, 2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, 20 min, 10 sessions, every other day,  $n = 19$ ) or placebo intervention (sham-tDCS:  $n = 14$ ).

Crack-cocaine users ( $n = 33$ )			Groups		<i>p</i> -value
			Sham-tDCS ( $n = 14$ )	Real tDCS ( $n = 19$ )	
Age [mean (SD)]		35.03 (8.7)	35.0 (9.6)	35.1 (8.2)	$t(31) = -0.02$ 0.99
Gender $n$ (%)	Male	27 (81.8 %)	12 (85.7 %)	15 (78.9%)	$Fisher = 1.0$ 0.49
	Female	6 (18.2%)	2 (14.3%)	4 (21.1%)	
Years of education $n$ (%)	Between 6 and 9	11 (33.3%) (9M:2F)	4 (28.6%) (3M:1F)	7 (36.8%) (6M:1F)	$X_2 T = 0.28$ 0.87
	Between 10 and 13	15 (45.5%) (12M:3F)	7 (50.0%) (6M:1F)	8 (42.1%) (6M:2F)	$X_2 M = 0.68$ 0.69
	Above 13	7 (21.2%) (6M:1F)	3 (41.4%) (3M:0F)	4 (21.1%) (3M:1F)	$X_2 F = 0.70$ 0.92
Employment situation $n$ (%)	Formal job	6 (18.2%) (5M:1F)	4 (28.6%) (4M:0F)	2 (10.5%) (1M:1F)	$X_2 T = 4.57$ 0.21
	Unemployed	17 (51.5%) (14M:3F)	8 (57.1%) (6M:2F)	9 (47.4%) (8M:1F)	$X_2 M = 4.47$ 0.22
	Freelance	6 (24.2%) (6M:2F)	1 (7.1%) (1M:0F)	7 (36.8%) (5M:2F)	$X_2 F = 3.0$ 0.22
	Retired	2 (6.1%) (2M:0F)	1 (7.1%) (1M:0F)	1 (5.3%) (1M:0F)	
Marital state $n$ (%)	Single	22 (66.7%) (17M:5F)	10 (71.4%) (9M:1F)	12 (63.2%) (8M:4F)	$X_2 T = 4.67$ 0.32
	Married	2 (6.1%) (2M:0F)	0 (0.0%) (0M:0F)	2 (10.5%) (2M:0F)	$X_2 M = 3.91$ 0.27
	Common-law	5 (15.2%) (5M:0F)	1 (7.1%) (1M:0F)	0 (0.0%) (0M:0F)	$X_2 F = 2.40$ 0.12
	Divorced	3 (9.1%) (3M:0F)	2 (14.3%) (2M:0F)	1 (5.3%) (1M:0F)	
	Widow	1 (3.0%) (0M:1F)	1 (7.1%) (0M:1F)	0 (0.0%) (0M:0F)	
	Tobacco use $n$ (%)	Yes	22 (66.7%) (19M:3F)	11 (78.6%) (10M:1F)	11 (57.9%) (9M:2F)
	No	11 (33.3%) (9M:3F)	3 (21.4%) (2M:1F)	8 (42.1%) (6M:2F)	$Fisher M = 0.24$ 0.19 $Fisher F = 1.0$ 0.80

*T*, total; *M*, male; *F*, female.

**TABLE 2 |** Patterns of crack-cocaine use, impression of real-/placebo intervention and confidence of this impression, and adverse events, for the total sample of crack-cocaine users ( $n = 33$ ), and subdivided groups in subjects submitted to bilateral repetitive transcranial Direct Current Stimulation (real tDCS: cathode left/anode right dorsolateral Prefrontal Cortex, 2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, 20 min, 10 sessions, every other day,  $n = 19$ ) or placebo intervention (sham-tDCS:  $n = 14$ ).

Crack-cocaine users ( $n = 33$ )			Groups		<i>p</i> -value
			Sham-tDCS ( $n = 14$ )	Real tDCS ( $n = 19$ )	
<b>Crack-cocaine use</b>					
Age at onset of crack-cocaine use [mean (SD)]		23.6 (8.1)	24.4 (9.6)	23.0 (7.0)	$t(31) = 0.49$ 0.63
Amount of crack-cocaine used <sup>#1</sup> (rocks/day) [mean (SD)]		19.1 (21.5)	19.5 (26.8)	18.7 (17.2)	$t(30) = 0.10$ 0.92
Days of abstinence before study [mean (SD)]		32.8 (15.5)	33.7 (17.5)	32.2 (14.2)	$t(31) = 0.28$ 0.78
<b>Impression <math>n</math> (%)</b>					
sham (placebo)		1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	
tDCS treatment		32 (97.0%)	14 (100.0%)	18 (94.7%)	
Confidence in their impression $n$ (%)	(1) None	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	$X_2 = 1.23$ 0.75
	(2) Little	2 (6.1%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	
	(3) Medium	5 (15.2%)	2 (14.3%)	3 (15.8%)	
	(4) Very confident	15 (45.5%)	5 (35.7%)	10 (52.6%)	
	(5) Extremely confident	11 (33.3%)	6 (42.9%)	5 (26.3%)	
<b>Adverse events <math>n</math> (%)<sup>#2</sup></b>					
None		9 (27.3%)	6 (42.9%)	3 (15.8%)	$X_2 = 5.71$ 0.22
Tingling in the scalp		21 (63.6%)	7 (50.0%)	14 (73.7%)	
Headache		1 (3.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	
Drowsiness		1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	
Burning sensation of the scalp		1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	

<sup>#1</sup> One patient from tDCS group was not included in this analysis because it has been reported the use of 1000 rocks/day. <sup>#2</sup> No other adverse event asked was registered (neck and scalp pain, itching, skin redness, acute mood changes, trouble concentrating).

these characteristics differed between sham and real tDCS groups (Table 2).

Patients were kept in a restrictive environment for drug use during the treatment. They were blinded for tDCS treatment. When they were questioned at the end of the treatment about their impression of what treatment they received, 32 (97%) subjects answered that they had received real tDCS (Table 2). All subjects from the sham-tDCS group (100%) and almost all subjects (94.7%) from the real tDCS group answered that they had received real tDCS treatment. The great majority, 26 from the total (78.8%), including 11 subjects (78.6%) from the sham-tDCS group and 15 participants (78.9%) from the real tDCS group, were very to extremely confident regarding their impression of the treatment condition. There were no statistically significant differences between groups for both parameters, impression and confidence (Table 2).

### Adverse Events

After treatment, subjects were asked regarding adverse events such as headache, neck and scalp pain, tingling, itching, skin redness, burning sensation of the scalp, sleepiness, acute mood changes, trouble concentrating, and others. From these potential events, a tingling sensation was the most frequent event reported by 21 subjects (63.6%) in the total sample, 7 (50%) from the sham-tDCS and 14 (73.7%) from the real tDCS group (Table 2). Six subjects (42.9%) from the sham-tDCS group and three from the real tDCS group (15.8%) reported no events at all. Headache was reported by one subject from the sham-tDCS group (7.1%), drowsiness (5.3%) and burning sensation of the scalp (5.3%) by one subject each from the real tDCS group. No other adverse events were reported by crack-cocaine patients from both groups in this study and no significant difference was found between groups (Table 2).

### Craving: 5-Items OCCS

A two-way mixed model ANOVA examining the intervention effect on craving showed that both, real and sham-tDCS groups differed in craving scores over time (Figure 3). There was a significant within-subject main effect of craving. We applied the Greenhouse-Geisser method to correct the degrees of freedom, as sphericity (Mauchly test) could not be assumed [ $F(2.6,81.8) = 15.21, p < 0.000001, \eta_p^2 = 0.33, \eta_G^2 = 0.122$ ]. No significant interaction was found between groups and five time-points craving measurements, and there were no significant between-subjects' effects. Bonferroni's multiple comparisons tests showed that craving scores were significantly smaller in the 2nd, 3rd, 4th, and 5th time-points when compared to the 1st time-point (adjusted  $p$ -value  $< 0.05, < 0.01, < 0.001$  and  $< 0.01$ , respectively) in the sham-tDCS group. In the real tDCS group, craving scores were smaller in the 3rd, 4th, and 5th time-points when compared to the 1st time-point (adjusted  $p$ -value  $< 0.001, < 0.0001, < 0.0001$ , respectively), and in the 4th and 5th time-points when compared to the 2nd time-point ( $p < 0.05$  and  $< 0.01$ ).

As shown by the respective regression analysis, craving scores decreased linearly from baseline (week before treatment) to the

week after treatment in the real tDCS group only [ $Y = 7.147 - 1.063X, r^2 = 0.9466, F(1,3) = 53.13, p = 0.0053$ ] (Figure 3B).

When comparing craving scores obtained before (initial) and after (final) treatment by paired  $t$ -tests, statistically significant differences were observed for the sham-tDCS group [ $t(13) = 2.86, p = 0.0134, 95\% \text{ CI } [-5.141, -0.716]$ ] and the real tDCS group [ $t(18) = 4.77, p = 0.0002, 95\% \text{ CI } [-6.143, -2.384]$ ] (Figure 3C), showing that craving scores were significantly smaller than baseline values after 10 sessions in both groups. The corrected effect size for the paired  $t$ -tests between initial and final craving scores of the sham-tDCS group by Hedge's  $g_{av}$  was 0.77 (initial mean score = 7.0,  $SD = 3.78$ ; final mean score = 4.1,  $SD = 3.36$ ), and of the real tDCS group it was 0.97 (initial mean score = 6.5,  $SD = 5.2$ ; final mean score = 2.3,  $SD = 2.90$ ). The effect size calculated indicates that after controlling for individual differences, the likelihood that craving scores of a crack-cocaine patient under sham-tDCS treatment are lower for the final than for initial mean score is 77% and under real-tDCS treatment is 84%.

When comparing the mean change scores contrasting data obtained after 10 sessions (final) versus baseline (initial) between groups (sham-tDCS vs. tDCS), the between groups comparison was not statistically significant, and the corrected effect size by Hedge's  $g_s$  for two independent samples was 0.34 (mean difference of sham-tDCS =  $-2.93, SD = 3.83$ ; mean difference of real tDCS =  $-4.26, SD = 3.90$ ). The effect size indicates that the chance for a randomly selected pair of subjects, the probability of a lower score of a crack-cocaine patient from the real tDCS-group, as compared to the score of a crack-cocaine patient from the sham-tDCS group, is 60%.

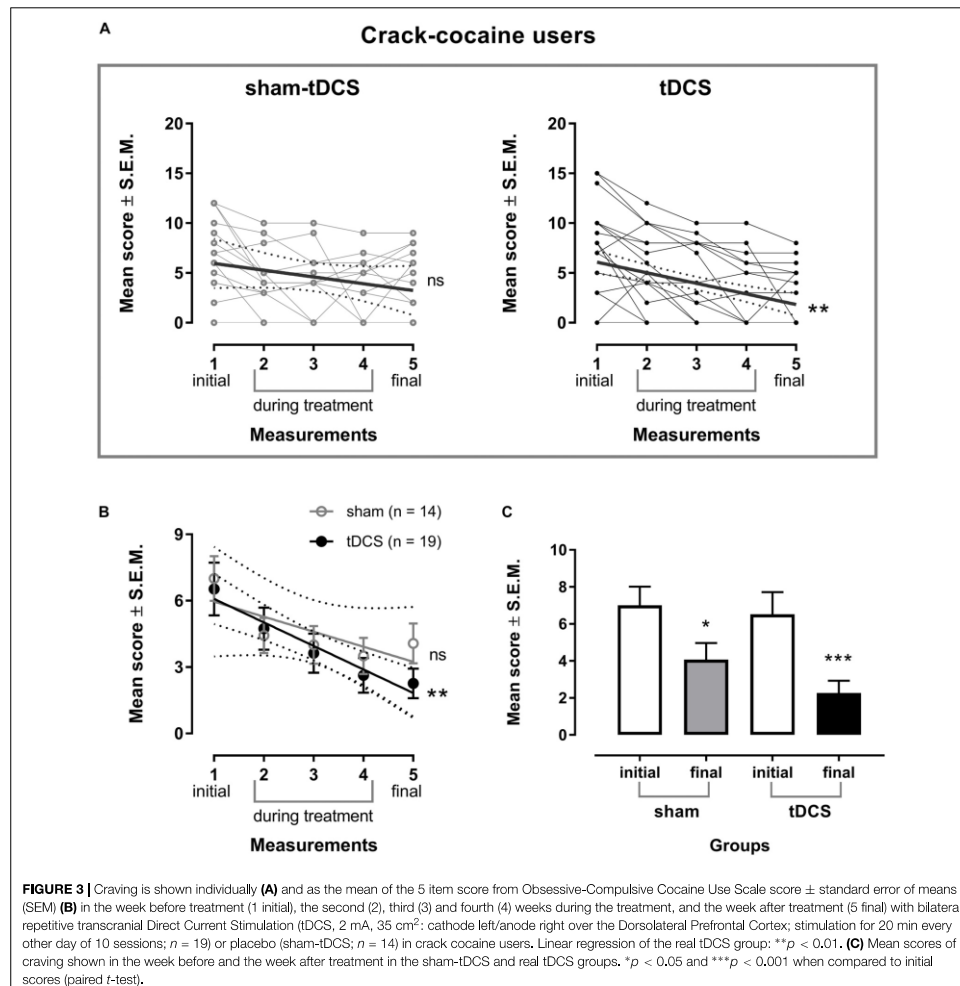
### Crack-Cocaine Use Relapses

Four crack-cocaine patients were lost to the follow-up, two from the sham- and two others from the real tDCS groups, most of them because they and/or their relatives could not be reached after many attempts. Unfortunately, two other patients, both from the sham-tDCS group, were deceased after they had been discharged from the hospital and had returned to their usual environment, both because of drug trafficking issues, after they had relapsed to drug use.

Crack-cocaine use relapses up to 30 days after the end of 10 sessions of brain stimulation were frequent (41.7% in the sham-tDCS group and 41.2% in the tDCS group), with no statistical difference between groups (Figure 4A). When considering the 60-days follow-up (Figure 4B), the frequency of relapses was increased in both groups, 66.7% in the sham-tDCS group and 52.9% in the real tDCS group, with no significant differences between groups. The respective odds-ratio for relapse was 1.02 (95% CI: 0.21 – 4.44) at 30-days follow-up, and 1.78 (95% CI: 0.42 – 6.81) for the comparison of sham-tDCS with real tDCS group 60 days after intervention.

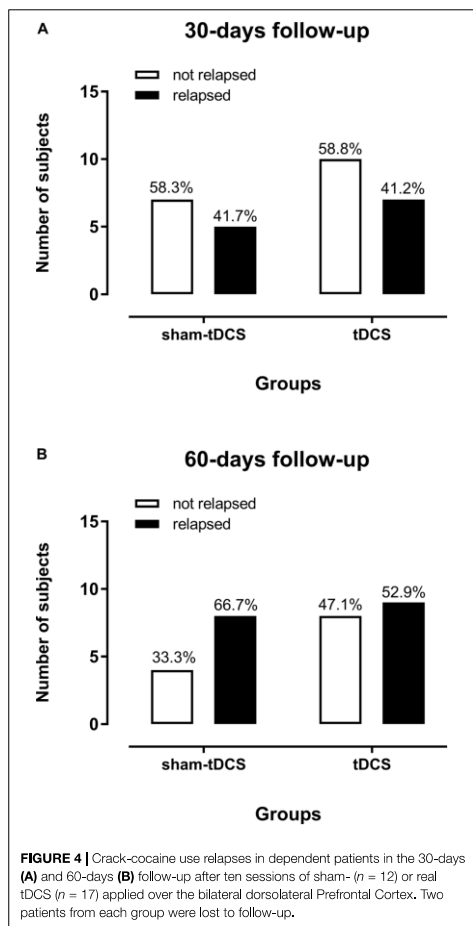
## DISCUSSION

In the present study, craving scores progressively decreased in crack-cocaine users from both intervention groups over



the course of 10-sessions application of sham or real tDCS treatment. The craving scores and relapses in crack-cocaine patients treated with ten sessions of bilateral prefrontal tDCS was obtained in comparison to a well-matched placebo (sham) control group, as patients from sham- and real-tDCS groups were equivalent in their socio-demographic characteristics such as age, gender, schooling, employment and marital state conditions and characteristics of crack-cocaine use, considering the amount of daily use, the age at the onset of crack-cocaine use and days of abstinence before tDCS.

These results showed the same direction of those observed in our previous study with five sessions of the same montage of tDCS in crack-cocaine users from the same metropolitan region (Batista et al., 2015), but showing no significant difference on craving score decreasing when compared to placebo control. It must be pointed out that our previous sample was constituted by younger subjects (mean age of  $30.4 \pm 9.0$  SD years,  $n = 36$ ), and in the present study patients was slightly older (mean age of  $35 \pm 8.7$  SD years); the amount of daily crack-cocaine use was smaller in the previous (mean of  $13.1 \pm 11.3$  SD rocks per



day), than in the present study (mean of  $19.1 \pm 21.5$  SD rocks per day); and the mean craving score at baseline was lower in the previous ( $3.6 \pm 3.8$  SD) than that in the present sample ( $6.7 \pm 4.6$  SD). The respective comparison of these mean craving scores between samples of the previous and the present studies was statistically significant, [ $t(67) = 3.063, p = 0.0032$ , unpaired  $t$ -test], indicating that crack-cocaine users in the present study exhibited a more severe pattern of drug use and higher craving scores at the beginning of the study.

However, at the end of five sessions of tDCS in the previous study and of 10 sessions of tDCS in the present study, craving scores were comparable between both samples ( $1.8 \pm 2.04$  SD after 5 sessions,  $2.3 \pm 2.9$  SD after 10 sessions). Because the

mean craving score was larger at baseline in the present study, there was a larger difference between initial to final scores and consequently the effect size was larger in the present study. The calculated Hedges  $g_{av}$  was 0.54, corresponding to a medium effect size according to Cohen's convention (Cohen, 1992) in our previous study, and Hedges  $g_{av}$  was 0.97, indicating a large effect size in the present study, a 1.8-fold increase in the effect size after 10 sessions of tDCS. Therefore, although the final mean scores indicate residual craving after 5 and 10 sessions with no statistically significant difference between mean final craving scores, the reduction was larger in the present study, which is important when considering the more severe profile of crack-cocaine users included. It must be considered that in the present study the effect size was also high in the sham-tDCS group, thus the regular treatment showed to be similarly effective.

However, relapses to the use of crack-cocaine after subjects had been discharged from the hospital were very similar between groups in the first 30 days and almost similar after 60 days. A high proportion from both, the sham-tDCS and real tDCS groups (41.7 and 41.2, respectively) relapsed in the first 30 days after intervention, and a higher proportion of subjects relapsed in both groups up to 60 days after intervention, 66.7% in the sham-tDCS group and 52.9% in the real tDCS group, which, unfortunately, are usually seen in this DUD (Dias et al., 2011; Czeremainski et al., 2017).

Besides our previous tDCS study in crack-cocaine users, which was already mentioned above (Batista et al., 2015), non-invasive brain stimulation techniques have shown a modest beneficial effects on craving for other psychostimulants such as cocaine (Camprodon et al., 2007; Gorini et al., 2014; Rapinesi et al., 2016), methamphetamine (Shahbabaie et al., 2014; Shariati et al., 2016) and nicotine (Fecteau et al., 2014). However, effects on relapses had not been largely investigated so far.

Some limitations of this study need to be considered. Although the sample size was satisfactory considering the calculation of the effect size in our previous study, it is still small and relevantly restricted by inclusion and exclusion criteria, limiting generalizability of our results. From a very large sample (244 subjects) of interviewed inpatients from DUD treatment clinics, only 35 (approximately 14%) were primordially crack-cocaine users (the majority were polydrug users) showing eligibility to be included and consented to participate in this study. Surrogate parameters obtained additionally in this study, but beyond the scope of the present report, including cognitive performance parameters, clinical outcomes such as anxiety and depression symptoms, quality of life, and electrophysiological data will be processed and reported in subsequent publications to help to understand the extension of neuromodulatory effects of tDCS and mechanisms that may underlie these effects. Finally, it is important to mention that this study explored one specific montage of tDCS application and examined its efficacy based on an extended number of sessions, and although it showed mild effects on craving scores over the period of treatment, it had no significant after effects on relapses to crack-cocaine use after hospital discharge. Therefore, considering the severity of this DUD, it is highly recommended to consider other electrode montages and sizes, a further extension of sessions and different

parameters of brain stimulation combined with pharmacological therapeutics and other adjunctive approaches in future studies.

In summary, this study shows that decreasing craving scores in severe crack-cocaine addicted after 10 sessions of bilateral tDCS over the dlPFC (cathodal right and anodal left) was equivalent to regular treatment for crack-cocaine use disorder alone and there were no after effects on relapses after discharge from the hospital. Therefore, this stimulation protocol showed no effective enhancement on the reduction of crack-cocaine craving in this sample of crack-cocaine users. Other tDCS parameters, such as different montages targeting different cortical regions and further extension of sessions need to be investigated to reach more efficiency in managing craving and especially relapses to the crack-cocaine use.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

EN-P and JK conceived of the presented idea and contributed with important theoretical and technical content. JK coordinated the recruitment of patients, collected clinical, cognitive and electrophysiological data, applied the tDCS and made important theoretical contributions. LVF, LVBF, and MC helped to collect cognitive and electrophysiological data and made important theoretical contributions. EN-P supervised the study, ran the data analysis, and organized the manuscript. MN made important theoretical contributions. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript and approved it for publication.

## REFERENCES

- Anton, R. F. (2000). Obsessive-compulsive aspects of craving: development of the obsessive compulsive drinking scale. *Addiction* 95(Suppl. 2), S211–S217.
- Anton, R. F., Moak, D. H., and Latham, P. (1995). The obsessive compulsive drinking scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 19, 92–99. doi: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb01475.x
- Anton, R. F., Moak, D. H., and Latham, P. K. (1996). The obsessive compulsive drinking scale: a new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 53, 225–231. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830030047008
- Baltazar, R. M., Coolen, L. M., and Webb, I. C. (2013). Diurnal rhythms in neural activation in the mesolimbic reward system: critical role of the medial prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 38, 2319–2327. doi: 10.1111/ejn.12224
- Battista, E. K., Klauss, J., Fregni, F., Nitsche, M. A., and Nakamura-Palacios, E. M. (2015). A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 18, yv066. doi: 10.1093/ijnp/pyv066
- Caballero, A., Granberg, R., and Tseng, K. Y. (2016). Mechanisms contributing to prefrontal cortex maturation during adolescence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 70, 4–12. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.013
- Camprodon, J. A., Martínez-Raga, J., Alonso-Alonso, M., Shih, M. C., and Pascual-Leone, A. (2007). One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol. Depend.* 86, 91–94. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2006.06.002
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychol. Bull.* 112, 155–159. doi: 10.1037/0033-2909.112.1.155
- Czermainski, F. R., Wilhelm, A. R., Santos, A. Z., Pachado, M. P., and De Almeida, R. M. M. (2017). Assessment of inhibitory control in crack and/or cocaine users: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 39, 216–225. doi: 10.1590/2237-6089-2016-0043
- Dackis, C. A., and O'Brien, C. P. (2001). Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. *J. Subst. Abuse Treat.* 21, 111–117. doi: 10.1016/S0740-5472(01)00192-1
- de Wildt, W. A., Lebert, P., Schippers, G. M., Nakovics, H., Mann, K., and Van Den Brink, W. (2005). Investigating the structure of craving using structural equation modeling in analysis of the obsessive-compulsive drinking scale: a multinational study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 29, 509–516. doi: 10.1097/01.ALC.0000158844.35608.48
- D'Esposito, M., and Postle, B. R. (2015). The cognitive neuroscience of working memory. *Annu. Rev. Psychol.* 66, 115–142. doi: 10.1146/annurev-psych-010814-015031
- D'Esposito, M., Postle, B. R., and Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp. Brain Res.* 133, 3–11. doi: 10.1007/s002210000395
- Dias, A. C., Araujo, M. R., and Laranjeira, R. (2011). Evolution of drug use in a cohort of treated crack cocaine users. *Rev. Saude Publica* 45, 938–948. doi: 10.1590/S0034-89102011005000049
- DSM-5 (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Fecteau, S., Agosta, S., Hone-Blanchet, A., Fregni, F., Boggio, P., Ciraulo, D., et al. (2014). Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study. *Drug Alcohol. Depend.* 140, 78–84. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.03.036
- Franklin, T. R., Acton, P. D., Maldjian, J. A., Gray, J. D., Croft, J. R., Dackis, C. A., et al. (2002). Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol. Psychiatry* 51, 134–142. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01269-0

- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., and Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 117, 845–850. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.003
- George, M. S., and Aston-Jones, G. (2010). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology* 35, 301–316. doi: 10.1038/npp.2009.87
- Goldstein, R. Z., and Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am. J. Psychiatry* 159, 1642–1652. doi: 10.1176/appi.ajp.159.10.1642
- Goldstein, R. Z., and Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 652–669. doi: 10.1038/nrn3119
- Gorini, A., Lucchiari, C., Russell-Edu, W., and Pravettoni, G. (2014). Modulation of risky choices in recently abstinent dependent cocaine users: a transcranial direct-current stimulation study. *Front. Hum. Neurosci.* 8:661. doi: 10.3389/fnhum.2014.00661
- Hatsukami, D. K., and Fischman, M. W. (1996). Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA* 276, 1580–1588.
- Hormes, J. M., Coffey, S. F., Drobos, D. J., and Saladin, M. E. (2012). The obsessive compulsive cocaine use scale: development and initial validation of a self-rated instrument for the quantification of thoughts about cocaine use. *Drug Alcohol Depend.* 120, 250–254. doi: 10.1016/j.drugaldep.2011.07.024
- Howell, L. L. (2008). Nonhuman primate neuroimaging and cocaine medication development. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 16, 446–457. doi: 10.1037/a0014196
- Kalivas, P. W. (2008). Addiction as a pathology in prefrontal cortical regulation of corticostriatal habit circuitry. *Neurotox. Res.* 14, 185–189. doi: 10.1007/BF03033809
- Karila, L., Petit, A., Lowenstein, W., and Reynaud, M. (2012). Diagnosis and consequences of cocaine addiction. *Curr. Med. Chem.* 19, 5612–5618. doi: 10.2174/092986712803988839
- Klauss, J., Penido Pinheiro, L. C., Silva Merlo, B. L., de Almeida Correia Santos, G., Fregni, F., Nitsche, M. A., et al. (2014). A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 17, 1793–1803. doi: 10.1017/S1461145714000984
- Koechlin, E. (2016). Prefrontal executive function and adaptive behavior in complex environments. *Curr. Opin. Neurobiol.* 37, 1–6. doi: 10.1016/j.conb.2015.11.004
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for *t*-tests and ANOVAs. *Front. Psychol.* 4:863. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00863
- Meyer, V. J., Little, D. M., Fitzgerald, D. A., Sundermann, E. E., Rubin, L. H., Martin, E. M., et al. (2014). Crack cocaine use impairs anterior cingulate and prefrontal cortex function in women with HIV infection. *J. Neurovirol.* 20, 352–361. doi: 10.1007/s13365-014-0250-x
- Miller, E. K., and Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 167–202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Nakamura-Palacios, E. M., De Almeida Benevides, M. C., Da Penha Zago-Gomes, M., De Oliveira, R. W., De Vasconcellos, V. F., De Castro, L. N., et al. (2012). Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 15, 601–616. doi: 10.1017/S1461145711001040
- Nakamura-Palacios, E. M., Lopes, I. B., Souza, R. A., Klauss, J., Batista, E. K., Conti, C. L., et al. (2016). Ventral medial prefrontal cortex (vmPFC) as a target of the dorsolateral prefrontal modulation by transcranial direct current stimulation (tDCS) in drug addiction. *J. Neural. Transm.* 123, 1179–1194. doi: 10.1007/s00702-016-1559-9
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., et al. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J. Physiol.* 553, 293–301. doi: 10.1113/jphysiol.2003.049916
- Rapinesi, C., Del Casale, A., Di Pietro, S., Ferri, V. R., Piacentino, D., Sani, G., et al. (2016). Add-on high frequency deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to bilateral prefrontal cortex reduces cocaine craving in patients with cocaine use disorder. *Neurosci. Lett.* 629, 43–47. doi: 10.1016/j.neulet.2016.06.049
- Rothman, R. B., Baumann, M. H., Dersch, C. M., Romero, D. V., Rice, K. C., Carroll, F. I., et al. (2001). Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 39, 32–41. doi: 10.1002/1098-2396(20010101)39:1<32::AID-SYN5>3.0.CO;2-3
- Shahbabaie, A., Golesorkhi, M., Zamanian, B., Ebrahimipour, M., Keshvari, F., Nejadi, V., et al. (2014). State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 17, 1591–1598. doi: 10.1017/S1461145714000686
- Shariatirad, S., Vaziri, A., Hassani-Abbarian, P., Sharifi Fardshad, M., Molavi, N., and Fitzgerald, P. B. (2016). Cumulative and booster effects of tDCS sessions on drug cravings, lapse, and cognitive impairment in methamphetamine use disorder: a case study report. *Am. J. Addict.* 25, 264–266. doi: 10.1111/ajad.12373
- United Nations (2017). *United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2017*. Herndon, VA: United Nations Publication.
- Vaquero, L., Camara, E., Sampedro, F., Perez de Los Cobos, J., Batlle, F., Fabregas, J. M., et al. (2017). Cocaine addiction is associated with abnormal prefrontal function, increased striatal connectivity and sensitivity to monetary incentives, and decreased connectivity outside the human reward circuit. *Addict. Biol.* 22, 844–856. doi: 10.1111/adb.12356
- Vorspan, F., Bellais, L., Romo, L., Bloch, V., Neira, R., and Lepine, J. P. (2012). The obsessive-compulsive cocaine scale (OCCS): a pilot study of a new questionnaire for assessing cocaine craving. *Am. J. Addict.* 21, 313–319. doi: 10.1111/j.1521-0391.2012.00248.x

**Conflict of Interest Statement:** MN is member of the scientific advisory board of Neuroelectrics.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Klauss, Anders, Felipe, Ferreira, Cruz, Nitsche and Nakamura-Palacios. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## **6.DISSCUSSÃO GERAL**

---



## 6. DISCUSSÃO GERAL

Esta tese investigou os efeitos terapêuticos da ETCC (mais precisamente da estimulação anódica sobre o CPFdl direito e catódica sobre o CPFdl esquerdo), na dose com uma corrente elétrica de 2 mA durante 20 min a cada dois dias em um total de 10 sessões, sobre amostra de pacientes com dependência de álcool e crack-cocaína. Ao final do ensaio dos usuários de álcool, observou-se que os participantes submetidos ao tratamento ativo tiveram maior benefício em relação ao *craving* e às recaídas do que aqueles alocados para o grupo sham-ETCC, baseado na escala abreviada da OCCS (escala de 5 itens), para desfechos contínuos. Portanto, este protocolo de estimulação é uma ferramenta clínica complementar, não onerosa, promissora, que poderia ajudar a reduzir o *craving* pelo uso do álcool e, conseqüentemente, facilitar o abandono do uso de álcool em pacientes com transtorno do uso de álcool grave, sendo que o ponto fundamental seria a associação de técnicas que potencializem os resultados favorecendo o manejo desta condição complexa.

Contrariamente, ao final do ensaio dos usuários de crack-cocaína, verificou-se que a diminuição dos níveis de *craving* em dependentes de crack-cocaína após dez sessões de ETCC bilateral sobre o CPFdl foi equivalente ao tratamento regular e não houve nenhuma redução nas recaídas após a alta do hospital. Portanto, este protocolo de estimulação não mostrou nenhum efetivo adicional na redução do *craving* nessa amostra de usuários de crack-cocaína.

Cumprе ressaltar, que aproximadamente a metade dos pacientes que foram recrutados no hospital público nos dois ensaios clínicos, eram mantidos sem nenhuma medicação durante o período de internação em função da estratégia de tratamento oferecida por aquela instituição (era permitido apenas o uso de analgésicos não-opioides quando absolutamente necessário). Além disso, os dependentes de crack-cocaína internados neste hospital eram de um perfil de dependência muito grave. Nas clínicas privadas, os pacientes eram mantidos com medicações psicoativas diversas (estabilizantes do humor, antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos e outros tranquilizantes) durante todo o

período de internação e após alta. Assim, temos que parte das nossas amostras estavam sob farmacoterapia e a outra sem tratamento medicamentoso, o que pode ter contribuído para os diferentes resultados nos dois ensaios clínicos.

É importante também lembrar que apesar das duas condições constituírem transtornos do uso de substâncias e serem consequentes ao desenvolvimento da dependência possivelmente mediada pelo mesmo circuito de gratificação cerebral, as substâncias pertencem a duas classes farmacologicamente distintas, sendo o álcool tipicamente um depressor enquanto o crack-cocaína tipicamente um estimulante do sistema nervoso central, o que pode ter, em parte, resultado nas diferentes respostas às múltiplas aplicações da ETCC. Poderia se pensar que pela característica de estabelecimento mais abrupto e agudo da dependência ao crack-cocaína, 10 sessões da ETCC não seriam suficientes para auxiliar o controle do *craving* nesta condição.

Assim, além da possibilidade em se investigar outros parâmetros da neuromodulação pela ETCC, como a polaridade, região cerebral, número de sessões, duração das aplicações, faz-se extremamente necessário investigar o uso associado da psicofarmacoterapia.

## **7.CONCLUSÕES**

---

## 7. CONCLUSÕES

Dez sessões da ETCC bilateral sobre o CPFdl (catódico à direita e anódico à esquerda):

- Reduziram o *craving* ao uso do álcool em alcoolistas graves internados para o tratamento da dependência em um grau mais eficiente que o tratamento regular.
- Também reduziram substancialmente as recaídas ao uso de álcool em alcoolistas graves por pelo menos 3 meses após a alta hospitalar.
- Mas, não apresentaram efeito adicional sobre o tratamento regular em dependentes graves de crack-cocaína.
- E também não reduziram as recaídas, bastante frequentes, ao uso do crack-cocaína em um período bastante curto (30 e 60 dias) após a alta hospitalar.
- No entanto, a ETCC demonstrou ser uma técnica segura, sem efeitos colaterais graves nos dois ensaios clínicos.
- Outros parâmetros da ETCC, como diferentes montagens da polaridade, diferentes regiões cerebrais como alvo, sessões adicionais e associação com a farmacoterapia precisam ser investigados.
- E, apesar das limitações, os resultados apresentados nestes estudos são promissores, o que pode servir de incentivo a outros grupos de pesquisa para o desenvolvimento de ensaios clínicos controlados, em amostras maiores e abrangendo outras etapas do curso da dependência.

## **8.REFERÊNCIAS**

---

## 8. REFERÊNCIAS

- ABDALLA, Renata Rigacci et al. Prevalence of Cocaine Use in Brazil: Data from the II Brazilian National Alcohol and Drugs Survey (BNADS). **Addictive Behaviors**, v. 39, n. 1, p. 297–301, jan. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306460313003213>>.
- ADAMS, K M et al. The significance of family history status in relation to neuropsychological test performance and cerebral glucose metabolism studied with positron emission tomography in older alcoholic patients. **Alcoholism, clinical and experimental research**, v. 22, n. 1, p. 105–10, fev. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9514291>>.
- ALVES, Vânia Sampaio. Modelos de atenção à saúde de usuários de álcool e outras drogas: discursos políticos, saberes e práticas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 11, p. 2309–2319, nov. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2009001100002&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009001100002&lng=pt&tlng=pt)>.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. quinta ed. [S.l.]: Artmed Editora, 2014.
- ARUL-ANANDAM, Abraham P; LOO, Colleen. Transcranial direct current stimulation: a new tool for the treatment of depression? **Journal of affective disorders**, v. 117, n. 3, p. 137–45, out. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19201483>>.
- BARTZOKIS, G et al. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. **Psychiatry research**, v. 98, n. 2, p. 93–102, 10 abr. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10762735>>.
- BATISTA, Edson Kruger et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Targeted Prefrontal Cortex Modulation with Bilateral tDCS in Patients with Crack-Cocaine Dependence. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 12, p. pyv066, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyv066>>.
- BOGGIO, Paulo S et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: A double-blind, sham-controlled study. **Drug & Alcohol Dependence**, v. 92, n. 1, p. 55–60, jan. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.06.011>>.
- BRODY, A. L. et al. Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure. **Biol Psychiatry**, v. 62, p. 642–651, 2007.
- BRUNONI, Andre Russowsky et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 8, p. 1133–1145, 2011a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1017/S1461145710001690>>.
- \_\_\_\_\_. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **International Journal of**

**Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 8, p. 1133–1145, 2011b.

\_\_\_\_\_. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. **Brain Stimulation**, v. 5, n. 3, p. 175–195, jul. 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X1100026X>>.

BÜHLER, Mira; MANN, Karl. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. **Alcoholism, clinical and experimental research**, v. 35, n. 10, p. 1771–93, out. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777260>>.

CAMPRODON, Joan Albert et al. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 86, n. 1, p. 91–94, jan. 2007. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871606002225>>.

CARLINI, A E.; GALDURÓZ, José Carlos F. **II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: Estudo Envolvendo as 108 Maiores Cidades do País 2005**. [S.l.: s.n.], 2006.

CARLINI, E. A. et al. **I Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: Estudo Envolvendo as 107 Maiores Cidades do País**. . São Paulo: [s.n.], 2001.

CHEN, Chuan-Yu; ANTHONY, James C. Epidemiological estimates of risk in the process of becoming dependent upon cocaine: cocaine hydrochloride powder versus crack cocaine. **Psychopharmacology**, v. 172, n. 1, p. 78–86, fev. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598014>>.

COHEN, Jacob. A power primer. **Psychological Bulletin**, v. 112, n. 1, p. 155–159, 1992. Disponível em: <<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0033-2909.112.1.155>>.

CZERMAINSKI, Fernanda Rasch et al. Assessment of inhibitory control in crack and/or cocaine users: a systematic review. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 39, n. 3, p. 216–225, 2017. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-60892017000300216&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-60892017000300216&lng=en&tlng=en)>.

DACKIS, C A; O'BRIEN, C P. Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. **Journal of substance abuse treatment**, v. 21, n. 3, p. 111–7, out. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728784>>.

DE WILDT, Wencke A J M et al. Investigating the Structure of Craving Using Structural Equation Modeling in Analysis of the Obsessive-Compulsive Drinking Scale: A Multinational Study. **Alcoholism: Clinical & Experimental Research**, v. 29, n. 4, p. 509–516, 2005. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1097/01.ALC.0000158844.35608.48>>.

DEN UYL, Tess. E; GLADWIN, Thomas E; WIERS, Reinout W. Transcranial direct current stimulation, implicit alcohol associations and craving. **Biological Psychology**, v. 105, p. 37–42, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301051114002610?via%3>>

Dihub>.

DIAS, Andréa Costa; ARAÚJO, Marcelo Ribeiro; LARANJEIRA, Ronaldo. Evolução do consumo de crack em coorte com histórico de tratamento. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 5, p. 938–948, 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102011000500016&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000500016&lng=pt&tlng=pt)>.

DONATO, E. M. et al. Farmacologia e neurobiologia do consumo de crack. In: RIBEIRO, M; LARANJEIRA, R. (Org.). . **O Trat. do usuário crack**. São Paulo: Casa Leitura Médica, 2010. .

DUAILIBI, L. B.; RIBEIRO, M.; LARANJEIRA, R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública (ENSP. Impresso)**, v. 24, p. 545–557, 2008.

DUARTE, Paulina do Carmo Arruda Vieira; STEMPLIUK, Vladimir de Andrade; BARROSO, Lúcia Pereira. **Relatório Brasileiro sobre Drogas**. . [S.l: s.n.], 2009.

DUNN, J; LARANJEIRA, R R. Transitions in the route of cocaine administration-characteristics, direction and associated variables. **Addiction (Abingdon, England)**, v. 94, n. 6, p. 813–24, jun. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10665071>>.

FECTEAU, Shirley et al. Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: A preliminary study. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 140, p. 78–84, jul. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037687161400828X>>.

FEIN, G et al. Cortical gray matter loss in treatment-naïve alcohol dependent individuals. **Alcoholism, clinical and experimental research**, v. 26, n. 4, p. 558–64, abr. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981133>>.

FURIERI, Fernando A; NAKAMURA-PALACIOS, Ester M. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 68, n. 11, p. 1691–700, nov. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18052562>>.

FUSTER, Joaquín M. The Prefrontal Cortex—An Update. **Neuron**, v. 30, n. 2, p. 319–333, maio 2001. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627301002859>>.

GALDURÓZ, José Carlos F; CAETANO, Raul. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. suppl 1, p. 3–6, maio 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462004000500002&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462004000500002&lng=pt&tlng=pt)>.

GARDNER, Eliot L. Addiction and Brain Reward and Antireward Pathways. **Chronic Pain Addict**. Basel: KARGER, 2011. p. 22–60. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/324065>>.

GIEDD, J N et al. Brain development during childhood and adolescence: a



longitudinal MRI study. **Nature neuroscience**, v. 2, n. 10, p. 861–3, out. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491603>>.

GIEDD, Jay N et al. Anatomical brain magnetic resonance imaging of typically developing children and adolescents. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 48, n. 5, p. 465–70, maio 2009.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395901>>.

GIGLIOTTI, A.; BESSA, M.A. Síndrome da Dependência do Álcool: critérios diagnósticos. **Rev Bras Psiquiat**, v. 26, n. 1, p. 11–13, 2004.

GOLDMAN, Rachel L. et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. **Appetite**, v. 56, n. 3, p. 741–746, 2011. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2011.02.013>>.

GOLDSTEIN, R Z et al. Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. **Neuroscience**, v. 144, n. 4, p. 1153–9, 23 fev. 2007. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197102>>.

GOLDSTEIN, Rita Z.; VOLKOW, Nora D. Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 10, p. 1642–1652, out. 2002. Disponível em:

<<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>>.

GUINDALINI, Camila et al. Concurrent crack and powder cocaine users from Sao Paulo: Do they represent a different group? **BMC Public Health**, v. 6, n. 1, p. 10, 20 dez. 2006. Disponível em:

<<http://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-6-10>>.

HARFORD, T C; MUTHÉN, B O. The dimensionality of alcohol abuse and dependence: a multivariate analysis of DSM-IV symptom items in the National Longitudinal Survey of Youth. **Journal of studies on alcohol**, v. 62, n. 2, p. 150–7, mar. 2001. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11327181>>.

HARPER, C; KRIL, J. Brain atrophy in chronic alcoholic patients: a quantitative pathological study. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 48, n. 3, p. 211–7, mar. 1985. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3981189>>.

HARPER, C; KRIL, J; DALY, J. Are we drinking our neurones away? **British medical journal (Clinical research ed.)**, v. 294, n. 6571, p. 534–6, 28 fev. 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3103762>>.

HATSUKAMI, D K; FISCHMAN, M W. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? **JAMA**, v. 276, n. 19, p. 1580–8, 20 nov. 1996. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918856>>.

HEIKKINEN, Noora et al. Alcohol consumption during adolescence is associated with reduced grey matter volumes. **Addiction (Abingdon,**

- England**), v. 112, n. 4, p. 604–613, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27865039>>.
- HIGGINS, E S; GEORGE, M S. **Brain Stimulation Therapies for Clinicians**. Washington, DC: American Psychiatric Pub., 2009.
- HORMES, Julia M et al. The Obsessive Compulsive Cocaine Use Scale: Development and initial validation of a self-rated instrument for the quantification of thoughts about cocaine use. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 120, n. 1–3, p. 250–254, jan. 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871611003437>>.
- HOWELL, Leonard L; KIMMEL, Heather L. Monoamine transporters and psychostimulant addiction. **Biochemical pharmacology**, v. 75, n. 1, p. 196–217, 1 jan. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17825265>>.
- JACOBSON, Liron; KOSLOWSKY, Meni; LAVIDOR, Michal. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. **Experimental Brain Research**, v. 216, n. 1, p. 1–10, 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00221-011-2891-9>>.
- JANSEN, Jochem M et al. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: A meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 10, p. 2472–2480, 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763413001802>>.
- KALIVAS, Peter W; VOLKOW, Nora D. The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 8, p. 1403–1413, 2005. Disponível em: <<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.162.8.1403>>.
- KARILA, L et al. Diagnosis and consequences of cocaine addiction. **Current medicinal chemistry**, v. 19, n. 33, p. 5612–8, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22856661>>.
- KILUK, Brian D. et al. Smokers versus snorters: Do treatment outcomes differ according to route of cocaine administration? **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 21, n. 6, p. 490–498, 2013. Disponível em: <<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0034173>>.
- KLAUSS, Jaisa et al. A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 11, p. 1793–1803, 2014.
- KOOB, George F; VOLKOW, Nora D. Neurocircuitry of addiction. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 217–38, jan. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710631>>.
- KRAUSE, Martin et al. Dysexecutive behaviour following deep brain lesions--a different type of disconnection syndrome? **Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior**, v. 48, n. 1, p. 97–119, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21546014>>.

- KRIL, J J et al. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. **Neuroscience**, v. 79, n. 4, p. 983–98, ago. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9219961>>.
- KRIL, J J; HARPER, C G. Neuronal counts from four cortical regions of alcoholic brains. **Acta neuropathologica**, v. 79, n. 2, p. 200–4, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2596268>>.
- KUO, Min-Fang; PAULUS, Walter; NITSCHKE, Michael A. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. **NeuroImage**, v. 85, p. 948–960, jan. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811913006277>>.
- LAKENS, Daniël. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. **Frontiers in Psychology**, v. 4, 2013. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2013.00863/abstract>>.
- LARANJEIRA, R.; NICASTRI, S. Abuso e Dependência de Álcool e Drogas. In: ALMEIDA, O.P.; DRATCU, L.; LARANJEIRA, R. (Org.). . **Man. Psiquiatr.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 83–112.
- LIM, Kelvin O. et al. Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 92, n. 1–3, p. 164–172, jan. 2008. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871607002888>>.
- LIU, X et al. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 4, p. 243–52, abr. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9509492>>.
- LONDON, E D et al. Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. A study using positron emission tomography and [fluorine 18]-fluorodeoxyglucose. **Archives of general psychiatry**, v. 47, n. 6, p. 567–74, jun. 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2350209>>.
- MAKRIS, Nikos et al. Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. **Biological psychiatry**, v. 64, n. 3, p. 192–202, 1 ago. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374900>>.
- MCMILLAN, Garnett P.; LAPHAM, Sandra. Effectiveness of Bans and Laws in Reducing Traffic Deaths. **American Journal of Public Health**, v. 96, n. 11, p. 1944–1948, nov. 2006. Disponível em: <<http://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2005.069153>>.
- MIGUEL-HIDALGO, José Javier et al. Glia pathology in the prefrontal cortex in alcohol dependence with and without depressive symptoms. **Biological psychiatry**, v. 52, n. 12, p. 1121–33, 15 dez. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488057>>.
- MIRANDA, Pedro Cavaleiro; FARIA, Paula; HALLETT, Mark. What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS? **Clinical neurophysiology : official journal of the**

**International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 6, p. 1183–7, jun. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423386>>.

MOLIADZE, Vera; ANTAL, Andrea; PAULUS, Walter. Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 12, p. 2165–71, dez. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554472>>.

MONTEIRO, Maristela G; LEVAV, Itzhak. EU alcohol policies and free trade: consequences beyond its borders. **The Lancet**, v. 368, n. 9535, p. 580, ago. 2006. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673606691976>>.

MOSELHY, HF; GEORGIU, George; KAHN, Ashraf. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. **Alcohol and Alcoholism**, v. 36, n. 5, p. 357–368, 2001. Disponível em: <<http://alcalc.oxfordjournals.org/content/36/5/357.short>>.

MURDOCH, D; PIHL, R O; ROSS, D. Alcohol and crimes of violence: present issues. **The International journal of the addictions**, v. 25, n. 9, p. 1065–81, set. 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2090635>>.

MURPHY, Destiny N; BOGGIO, Paulo; FREGNI, Felipe. Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for the treatment of major depression: insights from past and recent clinical studies. **Current opinion in psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 306–11, maio 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339889>>.

NAKAMURA-PALACIOS EM. Working Memory and Prefrontal Cortex and Their Relation with the Brain Reward System and Drug Addiction. In: LEVIN, ES (Org.). **Work. Mem. Capab. Dev. Improv. Tech.** New York: NOVA Publishers, 2011. p. 109–140.

NAPPO, S A et al. Changes in cocaine use as viewed by key informants: a qualitative study carried out in 1994 and 1999 in São Paulo, Brazil. **Journal of psychoactive drugs**, v. 33, n. 3, p. 241–53, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11718317>>.

NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206–223, 2008.

NITSCHKE, M A et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. **Journal of neurophysiology**, v. 97, n. 4, p. 3109–17, abr. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251360>>.

PARSONS OA. Alcohol abuse and alcoholism. In: RL, Adams et al. (Org.). **Neuropsychol. Clin. Pract.** Washington, DC: American Psychological Press, 1996. p. 175–201.

PASCUAL-LEONE, A; DHUNA, A; ANDERSON, D C. Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: a planimetric CT study. **Neurology**, v. 41, n. 1, p. 34–8, jan. 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1985292>>.

PERRENOUD, Luciana Ogata; RIBEIRO, Marcelo. Histórico do consumo de crack no Brasil e no mundo. In: RIBEIRO, Marcelo; LARANJEIRA, Ronaldo (Org.). . **O Trat. do usuário crack**. São Paulo: Casa Leitura Médica, 2010. p. 65–75.

PETRAKIS, IL et al. Comorbidity of alcoholism and psychiatric disorders. **Alcohol Research and Health**, v. 26, n. 1, p. 81–89, 2002.

PFEFFERBAUM, A et al. In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. **Alcoholism, clinical and experimental research**, v. 24, n. 8, p. 1214–21, ago. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10968660>>.

PRETI, Antonio et al. Impact of alcohol consumption in healthy adults: A magnetic resonance imaging investigation. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 224, n. 2, p. 96–103, nov. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092549271400170X>>.

R, Humeniuk; V., Poznyak. **Intervenção breve para o abuso de substâncias: guia para uso na atenção primária à saúde**. São Paulo: OMS, 2004.

RAPINESI, Chiara et al. Add-on high frequency deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to bilateral prefrontal cortex reduces cocaine craving in patients with cocaine use disorder. **Neuroscience Letters**, v. 629, p. 43–47, 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030439401630458X>>.

RATTI, M T et al. Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired? **Acta neurologica Scandinavica**, v. 105, n. 4, p. 276–81, abr. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11939939>>.

REILLY, Jamie et al. Frontal lobe damage impairs process and content in semantic memory: evidence from category-specific effects in progressive non-fluent aphasia. **Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior**, v. 47, n. 6, p. 645–58, jun. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20576258>>.

RIBEIRO, M; LARANJEIRA, R. **O Tratamento do usuário de crack**. Porto Alegre: Artmed, 2012.

RIEZZO, I et al. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. **Current medicinal chemistry**, v. 19, n. 33, p. 5624–46, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22934772>>.

ROTHMAN, R B et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. **Synapse (New York, N.Y.)**, v. 39, n. 1, p. 32–41, jan. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071707>>.

ROURKE SB, Løberg T. The neurobehavioral correlates of alcoholism., editors. New York: Oxford University Press; 1996. pp. 423–485. In: I, Grant; KM, Adams (Org.). . **Neuropsychol. Assess. Neuropsychiatr. Disord.** [S.l: s.n.], 1996. p. 423–485.

SEIBEL, S. D.; TOSCANO JÚNIOR, A. Comorbidade Psiquiátrica. In: SEIBEL, S. D.; TOSCANO JÚNIOR, A. (Org.). . **Dependência Drog.** Rio de Janeiro: Atheneu, 2001. p. 303–309.

SHAHBABAIE, Alireza et al. State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 10, p. 1591–1598, 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145714000686>>.

SHAMAY-TSOORY, Simone G et al. The role of the orbitofrontal cortex in affective theory of mind deficits in criminal offenders with psychopathic tendencies. **Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior**, v. 46, n. 5, p. 668–77, maio 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501818>>.

SHARIATIRAD, Schwann et al. Cumulative and booster effects of tDCS sessions on drug cravings, lapse, and cognitive impairment in methamphetamine use disorder: A case study report. **The American Journal on Addictions**, v. 25, n. 4, p. 264–266, jun. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/ajad.12373>>.

SPARING, Roland; MOTTAGHY, Felix M. Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)-From insights into human memory to therapy of its dysfunction. **Methods (San Diego, Calif.)**, v. 44, n. 4, p. 329–37, abr. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374276>>.

STUSS, D T et al. Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. **Neuropsychologia**, v. 38, n. 4, p. 388–402, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683390>>.

THOMPSON, A.M et al. Modulation of long-term potentiation in the rat hippocampus following cocaine self-administration. **Neuroscience**, v. 127, n. 1, p. 177–185, jan. 2004. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030645220400363X>>.

TUCK, R R; JACKSON, M. Social, neurological and cognitive disorders in alcoholics. **The Medical journal of Australia**, v. 155, n. 4, p. 225–9, 19 ago. 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875835>>.

UNODC. **World drug report**. [S.l: s.n.], 2016.

UTZ, Kathrin S et al. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology--a review of current data and future implications. **Neuropsychologia**, v. 48, n. 10, p. 2789–810, ago. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20542047>>.

VALLE, Angela et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. **Journal of pain management**, v. 2, n. 3, p.

353–361, 2009. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21170277>>.

VETULANI, Jerzy. Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. **Polish Journal of Pharmacology**, v. 53, p. 303–317, 2001.

VOLKOW, N. D. Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex. **Cerebral Cortex**, v. 10, n. 3, p. 318–325, 1 mar. 2000. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cercor/article-lookup/doi/10.1093/cercor/10.3.318>>.

\_\_\_\_\_. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. **Nature**, v. 386, n. 6627, p. 830–833, 24 abr. 1997.

Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/386830a0>>.

VOLKOW, N D et al. Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. **The American journal of psychiatry**, v. 149, n. 8, p. 1016–22, ago. 1992. Disponível em:

<<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.149.8.1016>>.

VOLKOW, Nora D. et al. Reduced Metabolism in Brain “Control Networks” following Cocaine-Cues Exposure in Female Cocaine Abusers. **PLoS ONE**, v. 6, n. 2, p. e16573, 23 fev. 2011. Disponível em:

<<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0016573>>.

VOLKOW, Nora D.; KOOB, George F.; MCLELLAN, A. Thomas. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 4, p. 363–371, 28 jan. 2016. Disponível em:

<<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1511480>>.

VORSPAN, Florence et al. The Obsessive-Compulsive Cocaine Scale (OCCS): A Pilot Study of a New Questionnaire for Assessing Cocaine Craving. **The American Journal on Addictions**, v. 21, n. 4, p. 313–319, jul. 2012.

Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1521-0391.2012.00248.x>>.

WASHTON, Arnold M. **Cocaine Addiction: Treatment, Recovery and Relapse Prevention**. New York: Norton, 1989.

WESTERMEYER, Joseph. Historical and Social Context of Psychoactive Substance Use Disorders. In: MACK, Avram H. et al. (Org.). **Clin. Textb. Addict. Disord**. 4. ed. [S.I.]: THE GUILFORD PRESS, 2016. p. 22–40.

WILSON, Stephen J; SAYETTE, Michael A; FIEZ, Julie A. Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. **Nature Neuroscience**, v. 7, n. 3, p. 211–214, mar. 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nn1200>>.

WOBROCK, Thomas et al. Effects of abstinence on brain morphology in alcoholism: a MRI study. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 259, n. 3, p. 143–50, abr. 2009. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165528>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Alcohol**. Disponível em:

<<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>>.

YETERIAN, Edward H. et al. The cortical connectivity of the prefrontal cortex in the monkey brain. **Cortex**, v. 48, n. 1, p. 58–81, jan. 2012. Disponível em:

<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010945211000682>>.

ZAGO, Stefano et al. Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. **The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, v. 14, n. 5, p. 521–8, out. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18219054>>.

ZAPPALÀ, Giuseppe; THIEBAUT DE SCHOTTEN, Michel; ESLINGER, Paul J. Traumatic brain injury and the frontal lobes: What can we gain with diffusion tensor imaging? **Cortex**, v. 48, n. 2, p. 156–165, fev. 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010945211002085>>.

ZAR, J H. **Biostatistical Analysis**. 2nd. ed. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, Inc., 1984.



## Anexo 1. CRITÉRIOS PARA DEPENDÊNCIA

### DSM-IV & DSM-IV-TR: Critérios para dependência

Um padrão mal adaptativo de uso de substância, levando a prejuízos clinicamente significantes ou ao desconforto (“distress”), manifestado por três ou (mais) dos seguintes itens, ocorrendo em um período de 12 meses.

1. tolerância, definido por: a) uma necessidade de quantidades marcadamente aumentadas da substância para atingir intoxicação ou o efeito desejado; b) efeito marcadamente diminuído com o uso continuado da mesma quantidade da substância.	
2. abstinência, manifestada pelos seguintes sintomas: a) síndrome de abstinência característica para a substância (critérios A e B específicos estabelecidos para a substância). b) a mesma substância (ou uma muito próxima) é tomada para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.	
3. a substância é freqüentemente ingerida em quantidades maiores ou em um período maior que o pretendido.	
4. há um desejo persistente ou esforços sem sucesso para interromper ou controlar o uso da substância.	
5. um tempo muito grande é gasto em atividades necessárias para se obter a substância (p.ex., visitas a múltiplos médicos, ou dirigir longas distâncias), para o uso da substância (p.ex., corrente de fumo), ou para se recuperar de seus efeitos.	
6. atividades sociais, ocupacionais, ou recreacionais importantes são desistidas ou reduzidas por causa da substância.	
7. o uso da substância é continuada a despeito do conhecimento de haver problemas físicos ou psicológicos persistentes ou recorrente que parecem ter sido causados ou exacerbados pela substância (p.ex., uso da cocaína apesar de reconhecer a depressão induzida pela droga, ou uso continuado do beber apesar de reconhecer que uma úlcera pode ser piorada pelo consumo do álcool).	
Especificar se: com dependência fisiológica: evidência de tolerância ou abstinência (i.e., ambos os itens 1 e 2 estão presentes).	
Sem dependência fisiológica: nenhuma evidência de tolerância ou abstinência (i.e., nenhum dos itens 1 e 2 estão presentes)	

## Anexo 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária no estudo denominado **Neuromodulação do Córtex Pré-Frontal Dorsolateral por Estimulação Cerebral Transcraniana por Corrente Contínua de Baixa Intensidade (ETCC) em Pacientes Internados para Tratamento da Dependência Química.**

#### Objetivo do estudo

A dependência química é uma condição muito difícil de ser tratada. Assim, é bastante importante encontrar abordagens adicionais que possam ajudar a melhorar os resultados dos tratamentos convencionais existentes para esta condição. Neste estudo pretende-se examinar os benefícios da estimulação transcraniana de corrente contínua de baixa intensidade repetida no tratamento da dependência química, verificando as mudanças clínicas, como a compulsão e as recaídas ao uso da substância, e as mudanças no desempenho cognitivo global e frontal, nos registros de potencial relacionado a eventos e nos exames de neuroimagem.

#### Procedimentos

Na sua consulta com um médico na clínica de internação onde você procurou tratamento você será avaliado e informado sobre um estudo para investigar os efeitos de uma técnica de estimulação do cérebro no tratamento da dependência química.

Você não é obrigado a participar deste estudo, ou mesmo que aceite, você pode interromper a sua participação em qualquer momento caso assim decida, e será tratado normalmente, recebendo todas as abordagens multiprofissionais oferecidas para o tratamento de sua dependência na clínica em que estiver internado.

Mas, se você aceitar participar do estudo, além de um exame clínico detalhado, você será avaliado quanto a sua função cognitiva global e a sua capacidade de realizar tarefas (funções executivas e memória). A seguir, você será encaminhado para o Laboratório de Ciências Cognitivas e Neuropsicofarmacologia (LCCNPF) do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas (PPGCF) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) em Vitória-ES, onde será feito um exame de registro de sua atividade cerebral por meio de pequenos eletrodos colocados sobre o couro cabeludo enquanto você estiver vendo imagens relacionadas ou não ao uso da substância. Este exame é feito por um aparelho ligado a um computador para registro da atividade do seu cérebro. Antes e após este exame, a sua vontade em usar a substância será avaliada por meio de perguntas simples. Também será avaliado o seu desempenho de memória em testes no computador. Em seguida, você será encaminhado para o serviço de Radiologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) onde será feito um exame de ressonância magnética em sua cabeça sem uso de contraste e em repouso durante aproximadamente 30 minutos. Você retornará à clínica onde você está internado onde além do tratamento de rotina será submetido a cinco (05) aplicações de estimulação elétrica de baixa intensidade (uma a cada dia em dias alternados durante a semana, mas não nos finais de semana) na parte anterior de sua cabeça, ou uma simulação destes procedimentos, durante 20 minutos.

Na estimulação elétrica, ou na simulação deste procedimento, você poderá sentir uma sensação de coceira nos locais onde estiverem os eletrodos nos cinco segundos iniciais e mais nada, e não sentirá dor ou desconforto, durante os minutos seguintes até o final do procedimento. As aplicações de estimulação elétrica de baixa intensidade e o procedimento de simulação são de baixo risco. A estimulação elétrica pode, raramente, produzir uma leve tontura, e reações (feridas leves) na pele no local da aplicação do estímulo. Em geral, isto ocorre quando há um contato direto do eletrodo com a pele e, portanto, para evitar que elas aconteçam, será aplicada uma camada generosa de gel condutor, que será distribuída de forma homogênea e cuidadosa, entre o eletrodo e a pele. Porém, caso ocorra alguma ferida, ou haja qualquer outro desconforto, o procedimento será interrompido, a equipe de saúde irá providenciar os cuidados necessários, e você não precisará continuar no estudo.

A aplicação é transcraniana, ou seja, não é invasiva, é feita sobre o couro cabeludo, e poderá melhorar, por tempo a ser determinado neste estudo, a sua capacidade de memória e também inibir a sua vontade de usar a substância, podendo favorecer o seu tratamento da dependência. Quando terminar as aplicações de estimulação você será reavaliado clinicamente e também quanto a sua função cognitiva global e a sua capacidade de realizar tarefas (funções executivas e memória), e você retornará à UFES para fazer novamente os exames de atividade cerebral, testes de memória e de ressonância magnética. A seguir, retornará à clínica para dar continuidade ao seu tratamento da dependência, incluindo uma licença para você ir para sua casa para ficar por alguns dias como parte do programa de rotina desta clínica. Assim, permanecendo no estudo ou mesmo que você desista de sua participação, você tem a garantia de que continuará a receber toda a atenção da equipe multiprofissional da clínica e será acompanhado pelos integrantes da equipe de pesquisa durante


**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**


todo o tratamento e os meses seguintes à abordagem proposta neste estudo como parte do programa de atendimento da própria clínica em que você está internado.

Tenha a certeza de que todas as informações obtidas relativas a sua participação neste estudo serão guardadas em sigilo e serão analisadas em conjunto com aquelas obtidas em outros pacientes, resguardando, desta forma, a confidencialidade da sua participação.

Você não terá despesas para transporte e alimentação no seu percurso da clínica para a UFES, pois o seu traslado, que será realizado com o máximo de segurança, será realizado por veículo próprio da clínica de internação, e a alimentação será oferecida pela equipe de pesquisa. Mas, caso haja qualquer outra despesa durante a sua participação no estudo, você será devidamente ressarcido pela equipe de pesquisa.

Além disto, você deverá ser devidamente indenizado caso haja eventuais danos que sejam diretamente decorrentes de sua participação nesta pesquisa.

Os responsáveis por este estudo são: Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios, CRM 4746/ES, Av. Marechal Campos, 1468, B. Maruípe, 29.047-105, Vitória-ES, telefone (27) 3335-7337, Fax. (27) 3335-7330; Dr. Luis Henrique Casagrande, CRM 5389/ES, Dr. Edson Kruger Batista, CRM 9856/ES, Jaisa Klaus, COREN 167.683/ES, Rodovia Josil Espíndula Agostini, S/N, Penha Santa Teresa - ES, 29.650-000, telefone (27) 3259-1744.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre ética em pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – situado no Centro de Ciências da Saúde da UFES, Av. Marechal Campos, 1468, B. Maruípe, 29.040-091, Vitória-ES, telefone 3335-7211 ou pelo e-mail: [cep.ufes@hotmail.com](mailto:cep.ufes@hotmail.com) ou [cep@ccs.ufes.br](mailto:cep@ccs.ufes.br)

**Desta forma, acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo:**

\_\_\_\_\_ (data) \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura (paciente/representante legal)

\_\_\_\_\_ (data) \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
Dr. Edson Kruger Batista, CRM 9856/ES Tel. (27) 9273-3736  
(Médico Psiquiatra – Clínica de Tratamento Intensivo)

\_\_\_\_\_ (data) \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios CRM/ES 4746 Tel. (27) 3335-7337 (Coordenadora do Projeto de Pesquisa)

Testemunha 1 \_\_\_\_\_ (data) \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Testemunha 2 \_\_\_\_\_ (data) \_\_/\_\_/\_\_\_\_

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

## Anexo 3. QUESTIONÁRIO DO PADRÃO DE COMPULSÃO

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

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

**Aplicador:** \_\_\_\_\_

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

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

- (0) nenhum
- (1) menos de 1 hora por dia
- (2) 1 a 3 horas por dia
- (3) 4 a 8 horas por dia
- (4) mais de 8 horas por dia

2.Com que frequência estes pensamentos surgem?

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

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

- (0) nenhuma
- (1) leve, infrequente, e não muito perturbadores
- (2) moderada, frequente, e perturbadores, mas ainda controlável
- (3) severa, muito frequente, e muito perturbadores
- (4) extrema, quase constante, a angústia é incapacitante.

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

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

13.Qual a sua motivação em consumir bebidas alcoólicas?

- (0) nenhuma motivação
- (1) alguma motivação para beber
- (2) forte motivação para beber
- (3) motivação muito forte para beber
- (4) a motivação para beber é completamente involuntária e irresistível

**Compulsão (“Craving”)****Itens 1, 2, 4, 5 e 13 da Escala original do beber obsessivo compulsivo  
(Obsessive Compulsive Drinking Scale – OCCS)****Adaptação para crack-cocaína****Paciente:** \_\_\_\_\_**Aplicador:** \_\_\_\_\_

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

1.Quanto do seu tempo, quando você não está usando, é ocupado com pensamentos, idéias, impulsos ou imagens relacionados ao crack?

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

2.Com que frequência estes pensamentos surgem?

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

4.Quanta angústia ou perturbação as idéias, pensamentos, impulsos ou imagens relacionados ao crack lhe causam quando você não está usando?

- (0) nenhuma
- (1) leve, infrequente, e não muito perturbadores
- (2) moderada, freqüente, e perturbadores, mas ainda controlável
- (3) severa, muito freqüente, e muito perturbadores
- (4) extrema, quase constante, a angústia é incapacitante.

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

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

13.Qual a sua motivação em consumir crack?

- (0) nenhuma motivação
- (1) alguma motivação para usar
- (2) forte motivação para usar
- (3) motivação muito forte para usar
- (4) a motivação para usar é completamente involuntária e irresistível

**Anexo 4. ESCALA DE EFEITOS ADVERSOS**

Avalie se após a estimulação você sentiu algum efeito adverso listado na tabela abaixo.

<b>Efeitos:</b>	<b>Não</b>	<b>Sim</b>
Cefaleia	( )	( )
Dor de Pescoço	( )	( )
Dor no local (Esquerdo)	( )	( )
Dor no local (Direito)	( )	( )
Formigamento	( )	( )
Coceira	( )	( )
Zumbido	( )	( )
Calor / "Queimação" local	( )	( )
Vermelhidão local	( )	( )
Sonolência	( )	( )
Dificuldade de Concentração	( )	( )
Melhora de humor	( )	( )
Piora de humor	( )	( )
Cansaço	( )	( )
Náusea	( )	( )
Tontura	( )	( )
Nenhum	( )	( )

**Anexo 5. AVALIAÇÃO DO CEGAMENTO**

O(A) senhor(a) acha que recebeu/está recebendo tratamento?

Sim.                       Não.

Qual o grau de confiança na sua impressão?

1. Nenhuma

2. Pouca

3. Média

4. Muita

5. Extrema