

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

CATARINE CONTI

**NEUROMODULAÇÃO DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL EM
USUÁRIOS DE CRACK**

VITÓRIA

2013

CATARINE CONTI

Neuromodulação do Córtex Pré-Frontal em Usuários de Crack

Orientadora: Prof^a. Dr^a. 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 obtenção do grau de Doutor em Ciências Fisiológicas.

Área de Concentração: Neurociências e Comportamento

VITÓRIA

2013

Dedico esta tese ao meu avô Durval Conti

AGRADECIMENTOS

A Deus. Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas.

Aos meus pais, irmãos, e demais familiares por todo incentivo.

A todos que esperaram comigo por este dia.

SUMÁRIO

	Página
I- INTRODUÇÃO	16
1.1. CONCEITO E HISTÓRICO	17
1.2. HISTÓRIA DA COCAÍNA-CRACK NO BRASIL E O QUADRO ATUAL	20
1.3. COCAÍNA-CRACK NO NOSSO ESTADO - ESPÍRITO SANTO	24
1.4. O PERFIL DO USUÁRIO DE CRACK NO MUNICÍPIO DA SERRA-ES – A amostra dos pacientes desta tese é proveniente do centro de acolhimento deste município.	24
1.5. TERMINOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS)	25
1.6. DEPENDÊNCIA versus ADICÇÃO	28
1.7. DEPENDÊNCIA DE DROGAS DO TIPO COCAÍNA – A evolução do entendimento dos aspectos relacionados ao uso e à abstinência da cocaína.	29
1.8. MECANISMOS DE AÇÃO DA DROGA NO CÉREBRO	31
1.9. NEUROMODULAÇÃO	37
1.9.1. <i>História do uso da corrente elétrica</i>	37
1.9.2. <i>Estudos com corrente contínua no século XX</i>	39
1.9.3. <i>Neuromodulação no século XXI - Avanços nos estudos sobre o mecanismo de ação da tDCS</i>	40
1.9.4. <i>Relatos importantes da tDCS para a prática clínica</i>	42
1.10. ELETROENCEFALOGRAMA	45
II- OBJETIVOS	48
2. 1. GERAL	49
2.2. ESPECÍFICOS	49

III- MATERIAIS E MÉTODOS	51
3.1. SUJEITOS	52
3.2. A PRIMEIRA E A SEGUNDA ETAPA DO ESTUDO: o primeiro e o segundo passo de uma talvez não tão longa caminhada.	54
3.3. DESENHO EXPERIMENTAL	56
3.4. QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO BREVE DE <i>CRAVING</i> PELO CRACK	59
3.5. TESTES COGNITIVOS	59
3.6. ERP	61
3.7. NEUROMODULAÇÃO	62
3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA	62
IV- RESULTADOS	63
4.1. CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS	64
4.2. DIFERENÇAS ENTRE O GRUPO CONTROLE E PACIENTES NA AVALIAÇÃO CLÍNICA	67
4.3. DIFERENÇAS ENTRE O GRUPO CONTROLE E PACIENTES NOS TESTES COGNITIVOS	67
4.4. PERFIL ELETROFISIOLÓGICO DOS PACIENTES vs CONTROLE	68
4.5. COMPARAÇÃO DAS AMPLITUDES E LATÊNCIAS DE N2 E P3 ENTRE O GRUPO CONTROLE E PACIENTES	70
4.6. ATIVAÇÃO DAS ÁREAS DE INTERESSE DO CPF DURANTE OS POTENCIAIS COGNITIVOS N2 E P3: CONTROLE vs PACIENTES	73
4.7. CORRELAÇÃO ENTRE ATIVIDADE CEREBRAL E VARIÁVEL CLÍNICA NO GRUPO DOS PACIENTES.	75
4.8. EM BUSCA DO EFEITO E DO TRATAMENTO - EFEITO	78

DA tDCS SOBRE OS POTENCIAIS COGNITIVOS APÓS ÚNICA SESSÃO E APÓS SESSÕES REPETITIVAS.

V- DISCUSSÃO	85
5.1. QUADRO CLÍNICO	86
5.2. TESTES COGNITIVOS	91
5.3. ELETROENCEFALOGRAMA	94
5.4. COMPARAÇÕES DAS AMPLITUDES E LATÊNCIAS	97
5.5. ATIVAÇÃO DAS ÁREAS DO CPF DURANTE OS POTENCIAIS COGNITIVOS N2 E P3: CONTROLE vs PACIENTES	99
5.6. O QUE ESTÁ ACONTECENDO COM OS POTENCIAIS COGNITIVOS N2 E P3 NO CPF DOS USUÁRIOS DE CRACK NA MEDIDA EM QUE AUMENTA O TEMPO DE ABSTINÊNCIA?	101
5.7. tDCS – UMA BOA INTERVENÇÃO PARA USUÁRIOS DE CRACK OU NÃO?	104
VI- CONCLUSÃO	110
VII- REFERÊNCIAS	112
VIII- ANEXOS	125
8.1. ANEXO I- REGISTRO DO PROJETO NO CLINICALTRIALSGOV	126
8.2. ANEXO II- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	130
8.3. ANEXO III- FAB	131
8.4. ANEXO IV- MMSE	133
8.5. ANEXO V- HAMD	134
8.6. ANEXO VI- HAMA	137
8.7. ANEXO VII- Artigo publicado na Journal of Physiology-Paris	139
8.8. ANEXO VIII- Artigo publicado na <i>Brain Stimulation</i> com dados provenientes desta tese.	140
8.9. ANEXO IX- Abstract do artigo submetido à revista <i>The International Journal of Neuropsychopharmacology</i> com dados provenientes desta tese.	141

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

	Página
<p>Figura 1. Il LENAD (retirada do site http://www.inpad.org.br/images/stories/LENAD/apresentacao_lenad%20cocaina_05_09.pdf). Em nenhum outro país existe um milhão de usuários de crack atualmente como no Brasil, evidenciado pelos 31% das pessoas que usaram cocaína fumada no último ano - 2012 (seta horizontal).</p>	22
<p>Figura 2. Estimativas do uso regular nos últimos 6 meses de drogas ilícitas (exceto maconha) e de "crack e/ou similares", nas capitais do Brasil.</p>	23
<p>Figura 3. Dados divulgados pela CNM em 2010 mostram o estado do ES como um dos mais carentes de ações de enfrentamento ao crack e outras drogas.</p>	24
<p>Figura 4. Nesta ilustração baseada em estudos com PET (sigla em inglês para tomografia por emissão positrônica), a cocaína bloqueia o transportador de dopamina, prevenindo seu retorno à célula transmissora. Como resultado, moléculas de dopamina se acumulam no espaço intercelular sobrecarregando os receptores da célula que recebe o sinal, intensificando a resposta nesta célula (Fowler et al., 2007).</p>	32
<p>Figura 5. Imagem obtida com raclopride [^{11}C] para medir a disponibilidade de receptores DA D2 e com FDG (um radiotraçador para medir o metabolismo cerebral) em um controle e abusador crônico de cocaína em abstinência mostrando a redução dos receptores DA D2 no estriado e na atividade do córtex orbitofrontal.</p>	35
<p>Figura 6. Hiperativação do córtex orbitofrontal durante o <i>craving</i> originado pela apresentação de imagens da droga ou de pistas relacionadas à droga (imagem retirada de Volkow et al 2004 in molecular psychiatry).</p>	35
<p>Figura 7. Alteração do disparo neuronal espontâneo após aplicação de corrente anódica ou catódica (Purpura et al., 1964).</p>	39

- Figura 8.** Desenho das populações do estudo. **54**
- Figura 9.** Desempenho dos grupos controle (n=9) e pacientes do experimento catódico (n=13) nos testes cognitivos 2-back verbal (E) e 2-back visuoespacial (D). Os valores de p estão representados nas figuras (teste t independente controle vs pacientes). **68**
- Figura 10.** Registros eletroencefalográficos em Fz, Cz e Pz dos grupos controle (n=10, azul) e pacientes (n=20, vermelho) nas modalidades sem resposta e com resposta motora durante o paradigma de reatividade à pista com imagens neutras (E) e imagens relacionadas ao uso do crack (D). AS setas mostram a onda N2 bifásica e os asteriscos apontam este achado para as regiões mais fronto-centrais. **69**
- Figura 11.** Amplitudes médias do pico da onda P3 em Fz, Cz e Pz dos grupos controle (n=10, preto) e pacientes (n=20, cinza) nas modalidades sem resposta e com resposta motora durante o paradigma de reatividade à pista com imagens neutras (E) e imagens relacionadas ao uso do crack (D) durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). *p<0.05, **p<0.005, p<0.0005, Anova 2 vias com pós-testes de Bonferroni). **71**
- Figura 12.** Latências do pico da onda P3 em Fz, Cz e Pz dos grupos controle (n=10, preto) e pacientes (n=20, cinza) nas modalidades sem resposta e com resposta motora durante o paradigma de reatividade à pista com imagens neutras (E) e imagens relacionadas ao uso do crack (D) durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). Anova 2 vias com pós-testes de Bonferroni. **72**
- Figura 13.** Atividade eletroencefalográfica mensurada pela tomografia de baixa resolução – LORETA - dos grupos controle (azul) e pacientes (vermelho) nas modalidades sem resposta e com resposta motora durante o paradigma de reatividade à pista com imagens neutras (E) e imagens relacionadas ao uso do crack (D) durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). *p<0.0001, teste de Mann-Whitney controle vs pacientes). **74**

Figura 14. Correlação entre a atividade eletroencefalográfica mensurada pela tomografia de baixa resolução – LORETA – nas regiões de interesse do estudo (CA – Cingulado Anterior; CPFDL_e – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; CPFDL_d - Córtex Pré-frontal Dorsolateral direito) e o dado clínico correspondente ao tempo de abstinência (dias) do grupo dos pacientes durante o paradigma de reatividade à pista com imagens neutras durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). Os valores do coeficiente de Pearson (r) e p estão representados nos gráficos.

76

Figura 15. Correlação entre a atividade eletroencefalográfica mensurada pela tomografia de baixa resolução – LORETA – nas regiões de interesse do estudo (CA – Cingulado Anterior; CPFDL_e – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; CPFDL_d - Córtex Pré-frontal Dorsolateral direito) e o dado clínico correspondente ao tempo de abstinência (dias) do grupo dos pacientes durante o paradigma de reatividade à pista com imagens relacionadas ao crack durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). Os valores do coeficiente de Pearson (r) e p estão representados nos gráficos.

77

Figura 16. Organograma dos protocolos anódico (E) e catódico (D) evidenciando a quantidade de pacientes incluída em cada estudo, nas fases inicial e final do experimento. Em toda a linha corresponde à letra *A estão os pacientes que foram analisados no experimento da sessão única. Em toda a linha corresponde à letra *B estão os pacientes que foram analisados no experimento da sessão repetitiva.

80

Figura 17. Percentual (%) da variação da densidade de corrente mensurada antes e após sessão única de tDCS anódica pela tomografia de baixa resolução – LORETA – nas regiões de interesse do estudo (CA – Cingulado Anterior; CPFDL_e – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; CPFDL_d - Córtex Pré-frontal Dorsolateral direito) dos grupos sham (n=3, cinza) e ativo (n= 4, preto) durante a apresentação de imagens neutras e imagens relacionadas ao uso do crack durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). *p<0.0001, teste de Mann-Whitney sham vs ativo para cada ROI).

81

Figura 18. Percentual (%) da variação da densidade de corrente mensurada antes e após sessões repetitivas de tDCS

82

anódica pela tomografia de baixa resolução – LORETA – nas regiões de interesse do estudo (CA – Cingulado Anterior; CPFDL_e – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; CPFDL_d - Córtex Pré-frontal Dorsolateral direito) dos grupos sham (n=3, cinza) e ativo (n= 2, preto) durante a apresentação de imagens neutras e imagens relacionadas ao uso do crack durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). *p<0.0001, teste de Mann-Whitney sham vs ativo para cada ROI).

Figura 19. Percentual (%) da variação da densidade de corrente mensurada antes e após sessão única de tDCS catódica pela tomografia de baixa resolução – LORETA – nas regiões de interesse do estudo (CA – Cingulado Anterior; CPFDL_e – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; CPFDL_d - Córtex Pré-frontal Dorsolateral direito) dos grupos sham (n=6, cinza) e ativo (n= 7, preto) durante a apresentação de imagens neutras e imagens relacionadas ao uso do crack durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). *p<0.0001, teste de Mann-Whitney sham vs ativo para cada ROI).

83

Figura 20. Percentual (%) da variação da densidade de corrente mensurada antes e após sessões repetitivas de tDCS catódica pela tomografia de baixa resolução – LORETA – nas regiões de interesse do estudo (CA – Cingulado Anterior; CPFDL_e – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; CPFDL_d - Córtex Pré-frontal Dorsolateral direito) dos grupos sham (n=3, cinza) e ativo (n= 6, preto) durante a apresentação de imagens neutras e imagens relacionadas ao uso do crack durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). *p<0.0001, teste de Mann-Whitney sham vs ativo para cada ROI).

84

Figura 21. Teste n-back memória operacional - verbal retirada do trabalho de Tomasi e cols (2007). Mostra duas informações que também observamos no nosso trabalho. 1) o desempenho no 1-back dos pacientes não foi menor do que no grupo controle – por isso quando mudamos o nosso protocolo, somente os catódicos fizeram o 2-back e puderam ser comparados com o grupo controle; 2) pacientes abstinentes confirmados pelo exame de urina (*positive*)

92

tiveram menor desempenho no teste cognitivo.

Tabela 1. Quantidade de pacientes que iniciaram e concluíram o estudo em cada protocolo; 2011 experimento anódico e 2012 experimento catódico. **55**

Tabela 2 – Características sócio-demográficas, e medidas clínicas da amostra total dos indivíduos saudáveis que formaram o grupo controle. Os valores estão expressos em *média ± DP ou n (%)*. **64**

Tabela 3 – Características sócio-demográficas, padrão de uso do crack e medidas clínicas da amostra total dos usuários de crack submetidos à ETCC **anódica** sobre o CPFDL esquerdo ou procedimento sham. Os valores estão expressos em *média ± DP ou n (%)*. **65**

Tabela 4 – Características sócio-demográficas, padrão de uso do crack e medidas clínicas da amostra total dos usuários de crack submetidos à ETCC **catódica** sobre o CPFDL esquerdo e anódica sobre o CPFDL direito, ou procedimento sham. Os valores estão expressos em *média ± DP ou n(%)*. **66**

Tabela 5. Dados obtidos na avaliação clínica dos indivíduos do estudo; grupo controle (n = 9) e grupo dos usuários de crack (n = 20). **67**

LISTA DE ABREVIATURAS

CA – Cingulado Anterior

CPF – Córtex Pré-Frontal

CPFDL - Córtex Pré-Frontal Dorsolateral

CPFDLd - Córtex Pré-Frontal Dorsolateral direito

CPFDLe - Córtex Pré-Frontal Dorsolateral esquerdo

DA - Dopamina

ERP – Sigla em inglês para Potencial Relacionado ao Evento

FAB - Sigla em inglês para Bateria de Avaliação Frontal

HAMA - Sigla em inglês para Escala de Ansiedade de Hamilton

HAMD - Sigla em inglês para Escala de Depressão de Hamilton

LORETA - Sigla em inglês para Tomografia Eletromagnética de Baixa
Resolução

mA – Miliampére

MMSE - Sigla em inglês para Mini Exame do Estado Mental

ROI - Sigla em inglês para Região de Interesse

tDCS - Sigla em inglês para Estimulação Transcraniana por Corrente

Contínua

RESUMO

Neuromodulação do Córtex Pré-Frontal em Usuários de Crack

Conti, C.L.; Moscon, J.A.; Fregni, F.; Nitsche, M.A.; Nakamura-Palacios, E.M. *Laboratório de Ciências Cognitivas e Neuropsicofarmacologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo.* E-mail: catarineconti@hotmail.com

Objetivo: Investigar os efeitos eletrofisiológicos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) de usuários de crack, especialmente durante os potenciais cognitivos N2 e P3 durante a visualização de imagens neutras e relacionadas ao uso do crack. **Método:** Neste estudo randomizado, controlado por placebo, paralelo, duplo-cego, a ETCC foi realizada em vinte usuários de crack com até um mês de abstinência em atendimento ambulatorial. Os pacientes receberam ETCC real ou estimulação fictícia/sham sobre o CPF DL em sessões repetidas, de acordo com diferentes protocolos (anódico e catódico). A eficácia clínica da intervenção proposta foi mensurada primariamente a partir dos episódios de recaída. **Resultados:** Nosso estudo demonstrou que a ETCC catódica repetitiva foi capaz de reduzir a atividade cerebral dos pacientes, principalmente no CPF DL esquerdo, favorecendo a adesão ao tratamento e diminuindo os episódios de recaída quando comparados a um grupo sham e à ETCC anódica. **Conclusão:** Nossa intervenção (a ETCC) mostrou ser capaz de modular a atividade cortical pré-frontal dos pacientes, se apresentando como uma proposta alternativa no tratamento da dependência ao crack.

Palavras-chaves: dependentes de crack; DLPFC; ERP; ETCC.

ABSTRACT

Neuromodulation of the Prefrontal Cortex in Crack Users

Conti, C.L.; Moscon, J.A.; Fregni, F.; Nitsche, M.A.; Nakamura-Palacios, E.M. *Laboratory of Cognitive Sciences and Neuropsychopharmacology, Program of Post-Graduation in Physiological Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória-ES, Brazil.* Mail to: catarineconti@hotmail.com

Objective: To investigate the electrophysiological effects of the transcranial direct current stimulation (tDCS) applied over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) of crack cocaine users, especially during the cognitive potentials N2 and P3 while they are visualizing neutral and crack-related cues. **Method:** In this randomized, placebo-controlled, parallel group, double-blinded study, tDCS was performed in twenty abstinent crack-cocaine users (duration of abstinence up to one month) in outpatient care. The patients received either real or sham tDCS for repetitive sessions (according to the experimental protocol). The primary endpoint was the relapse episodes. **Results:** Our results demonstrated that the cathodal repetitive tDCS was able to decrease the patients' brain activity, mainly in the left DLPFC, improving the treatment adherence and decreasing the relapse episodes when compared to sham group and anodal tDCS. **Conclusion:** Our intervention (the tDCS) showed to be able in modulating the patients' prefrontal cortex activity, presenting itself as an alternative proposal to the treatment of crack dependence.

Key words: Crack-cocaine dependent; dorsolateral prefrontal cortex; event-related potential; tDCS.

I - INTRODUÇÃO

1.1. CONCEITO E HISTÓRICO

A cocaína é uma substância natural, extraída das folhas de uma planta que ocorre exclusivamente na América do Sul: a **Erythroxylon coca**¹, conhecida como coca ou epadú, este último nome dado pelos índios brasileiros. A cocaína pode chegar até o consumidor sob a forma de um sal, o cloridrato de cocaína, o "pó", "farinha", "neve" ou "branquinha" que é solúvel em água e, portanto, serve para ser aspirada ou dissolvida em água para uso endovenoso; ou sob a forma de uma base, o crack, que é pouco solúvel em água mas que se volatiliza quando aquecida e portanto, é fumada em "cachimbos".



A produção, historicamente, é a mesma de hoje, em ambiente rústico, usada pelos grandes produtores/traficantes de cocaína. Os laboratórios clandestinos empregam técnicas rudimentares: num buraco aberto no solo são colocadas as folhas secas de coca; essas folhas são maceradas em querosene e depois colocadas em tanque e mergulhadas em ácido sulfúrico para acidificar os seus alcalóides e formar seus sais, obtendo-se o sulfato de cocaína, hygrina e outros compostos solúveis em água; o líquido é decantado (ou filtrado) e tratado com alguma substância alcalina, como o carbonato de amônio, obtendo-se desta maneira a cocaína base ou **pasta base**, que é solúvel em solventes orgânicos e insolúvel em água. A seguir, a pasta base é dissolvida em acetona ou éter etílico (tornando-se solúvel em água), e com acréscimo de água precipita-se a cocaína (agora um sal, denominado **cloridrato de cocaína**), que por filtração encontra-se em elevado grau de pureza. Pela volatilidade, os solventes são completamente eliminados do pó obtido, não chegando a deixar aroma, critério fundamental para sua comercialização como cocaína pura. A cocaína, agora pura e economicamente transportável, será misturada com diversas substâncias, entre elas, anestésicos locais, como a lidocaína. Acrescenta-se também

¹ A figura ao lado foi obtida do site <http://www.antidrogas.com.br/cocaina.php> e representa a planta de onde se obtém a cocaína.

ácido acetilsalicílico, cimento branco, talco e até pó de vidro. Estima-se que a produção de 1 kg de pasta-base requer entre 600 a 750 kg de folha de coca. O **crack** é a cocaína alcalina, não salina e é obtido da mistura da pasta base de cocaína com bicarbonato de sódio (ou o cloridrato de cocaína diluído em água acrescido de bicarbonato de sódio - o aquecimento separa a parte sólida da líquida; após a parte sólida secar, é cortada em forma de pedras), sendo insolúvel em água e usado para ser fumado. O nome deriva do verbo "*to crack*", que, em inglês, significa "quebrar", devido aos pequenos estalidos produzidos pelos cristais (as pedras) ao serem queimados, como se quebrassem.

As mais antigas folhas de coca foram descobertas na região do Peru em 2500 – 1800 a.C. Várias lendas Incas relacionadas com as suas origens foram catalogadas por Gagliano (1960) na história social da coca no Peru (Escohotado, 1989). Numa delas consta que uma linda mulher foi executada por adultério, cortada ao meio e queimada. De uma parte de seus restos mortais, cresceu a planta que se desenvolveu para ser consumida, apenas pelos homens em memória da bela mulher para trazer saúde, disposição e alegria. Em outra lenda, a coca é descrita como uma planta criada pelo deus Inti, que instruiu a mãe lua a plantá-la em vales úmidos e ordenou que apenas os descendentes dos deuses se alimentassem dela. A planta,



considerada um “presente dos deuses”, serviria para mitigar a fome e sede dos Incas, os descendentes dos deuses, que assim poderiam resistir às privações terrestres.

Embora o uso da planta coca tenha ocorrido até mesmo anterior à civilização Inca, seu uso é mais comumente associado ao **império** que surgiu nas terras altas do Peru em algum momento do século XV. Os incas utilizaram vários métodos, da conquista militar à assimilação pacífica, para incorporar uma grande porção do oeste da América do Sul, centrado na Cordilheira dos Andes, incluindo grande parte do atual Equador e Peru, sul e oeste da

Bolívia, noroeste da Argentina, norte do Chile e sul da Colômbia². A planta era cuidadosamente cultivada em plantações próprias, teve fundamental significado religioso e foi determinante do poder político como uma das prerrogativas do sistema. Com o declínio do império Inca durante o século XV, muitas das regras e tabus relacionados ao uso e cultivo da coca, tornaram-se menos restritivas. Quando Francisco Pizarro³ avançou sobre Cuzco, o que completou sua conquista no Peru (1536), a coca perdeu muito do seu significado e não foi muito longe como símbolo de classe política ou condição social. A atitude dos conquistadores espanhóis em relação à coca foi decididamente controversa. De um lado havia grande oposição por parte dos missionários (e também de alguns conquistadores) que viam nela um símbolo de persistente idolatria e uma barreira à conversão religiosa. Ao mesmo tempo, era reconhecido que o hábito da coca era importante para a saúde e motivação do índio andino. Os espanhóis perceberam que mascar a coca era necessário para recrutar os índios ao trabalho nas minas e lugares similares onde as condições eram brutais, trabalhos árduos e alimentos limitados. Era inevitável, portanto, que o cultivo, distribuição e uso da coca fossem permitidos – e até encorajado – como ferramenta e exploração econômica e subjugação de pessoas. Além da contribuição na produtividade dos índios, os filhos dos espanhóis reconheceram as propriedades euforizantes da coca (Petersen, 1977).

A partir do século XIX, na Europa, a droga teve seu uso difundido como um energético indicado para o tratamento de depressão, fadiga, neurastenia e dependência de derivados do ópio. A cocaína passou a ser vendida sob várias formas, nas farmácias, como medicação, além de ser encontrada em bares, na forma de vinho e refrigerante. Internacionalmente, talvez tenha sido Ângelo Mariani, químico da Córsega, cujo trabalho foi o desenvolvimento



² Figura do globo obtida do site <http://pueblosoei27.blogspot.com.br/2010/09/asentamiento-inca.html> mostra o território do império Inca.

³ **Francisco Pizarro González** foi um conquistador e explorador espanhol que entrou para a história como o "conquistador do Peru", tendo subjugado o Império Inca.

e promoção do vinho de coca em 1863 (“vinho Mariani”⁴), quem mais obteve sucesso na comercialização de produtos contendo cocaína. Essa bebida foi experimentada e apreciada por pessoas famosas como Thomas Edson, Jules Verne e o Papa Leão XVIII que fez apologia ao vinho publicamente.



Outro produto contendo cocaína, destinado a tornar-se internacionalmente famoso foi a bebida suave “coca-cola”. Criada por John Stith Pemberton⁵ a bebida era isenta de álcool mas também apresentava cocaína. Juntamente com outras bebidas do tipo cola do período (1886 – 1903), na coca-cola era usado o extrato de folhas de coca contendo cocaína e outros ingredientes aromatizantes. Até 1903, a coca-cola era um xarope de coca. Nessa época, os fabricantes preocupados com o risco de dependência retiraram a cocaína da fórmula, substituindo-a por cafeína. Em 1914, a venda e o uso de cocaína foram proibidos. O consumo quase desapareceu, retornando a partir da década de 60 (Escohotado, 1989, 1999).

1.2. HISTÓRIA DA COCAÍNA-CRACK NO BRASIL E O QUADRO ATUAL

Há poucas informações sobre a chegada do crack ao Brasil, em sua maioria proveniente da imprensa leiga ou de órgãos policiais. A apreensão de crack, realizada pela Polícia Federal, entre 1993-1997, aumentou 166 vezes (Procópio, 1999). A apreensão de pasta básica, no mesmo período e considerada por região, apresentou níveis decrescentes, excetuando-se a região sudeste, onde aumentou 5,2 vezes (Procópio, 1999). A cidade de São Paulo foi a mais atingida. A primeira apreensão da substância no município registrada nos arquivos da Divisão de Investigações sobre Entorpecentes (DISE) aconteceu em 1990 (Uchôa, 1996). A partir daí espalhou-se para vários pontos da cidade, estimulado pelo ambiente de exclusão social e pela repressão policial no centro da cidade (Uchôa, 1996). O preço do crack,

⁴ Figura de Angelo Mariani obtida do site http://pt.wikipedia.org/wiki/Vin_Mariani.

⁵ Figura da coca-cola obtida do site <http://www.squidoo.com/cocacolavideoshowcase>.

apesar de similar ao da cocaína refinada em termos de unidade de peso, possuía apresentações para o varejo que variavam de 1,00 a 50,00 reais, tornando-o acessível para uma faixa grande de consumidores. Além disso, parece ter havido uma redução na oferta de outras drogas (Nappo et al., 1996).

Um importante fenômeno observado aqui no Brasil (Dunn et al., 1996, Dunn and Laranjeira, 1999) e em outros países (Gossop et al., 1994, Barrio et al., 1998, van Ameijden and Coutinho, 2001) durante os anos 90, foi a transição de vias de administração entre os usuários de cocaína. Até o final dos anos 80 o padrão inicial de consumo de cocaína era feito principalmente pela via intranasal e em menor proporção, pela via injetável. Após esse período, verificou-se um **aumento daqueles que iniciavam seu consumo pela forma inalatória**, em detrimento da injetável. Alguns fatores influenciaram essa transição, como, por exemplo, a percepção crescente dos riscos associados ao modo injetável especialmente da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou HIV - *Human Immunodeficiency Virus*).

Um estudo divulgado no final de 2012 pelo INPAD⁶ sobre o uso de cocaína e derivados revelou que o Brasil é o maior mercado mundial consumidor de crack e o segundo maior de cocaína, atrás apenas dos Estados Unidos. Os dados são do segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (**LENAD**, figura 1) feito em parceria com a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). De acordo com o relatório:

- ✓ O Brasil responde por 20% do comércio da droga no mundo.
- ✓ Seis milhões de brasileiros (4% da população adulta) já experimentaram cocaína ou derivados alguma vez na vida.
- ✓ Dois milhões desses já usaram oxi⁷, crack ou merla⁸.
- ✓ Um em cada cem adultos fumou crack no último ano.
- ✓ Ficou comprovado que o contato com a droga começa em média antes

⁶ <http://www.inpad.org.br> - Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas do Álcool e Outras Drogas.

⁷ **Oxi**: mistura da pasta-base de coca ou cocaína refinada, gasolina (ou querosene) e cal virgem.

⁸ **Merla**: É retirada das folhas da coca onde se adiciona alguns solventes como: querosene, ácido sulfúrico, cal virgem etc. Pode ser fumada pura ou misturada ao tabaco ou a maconha.

dos 18 anos de idade.

- ✓ Quase metade dos consumidores de cocaína (48%) tornou-se dependente.
- ✓ Para 78% dos usuários, encontrar a droga é fácil no Brasil.

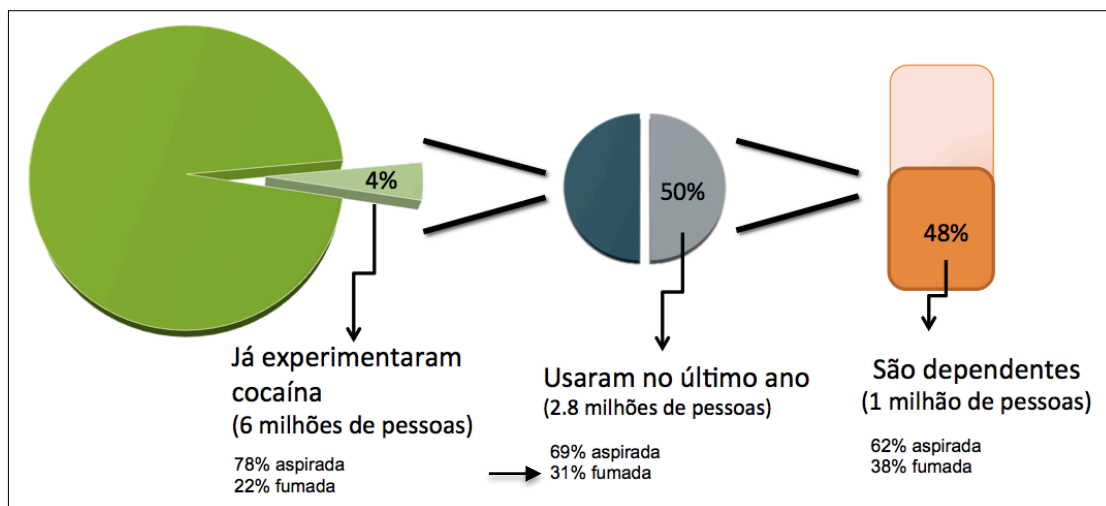


Figura 1. II LENAD (retirada do site http://www.inpad.org.br/images/stories/LENAD/apresentacao_lenad%20cocaina_05_09.pdf). Em nenhum outro país existe um milhão de usuários de crack atualmente como no Brasil, evidenciado pelos 31% das pessoas que usaram cocaína fumada no último ano - 2012 (seta horizontal).

Em uma comparação entre países desenvolvidos e emergentes, este estudo observou que os primeiros têm apresentado redução no nível de consumo de drogas, enquanto os emergentes mostram tendência de aumento — o que aparenta estar acontecendo em nosso país. A pesquisa do II LENAD foi realizada com 4.607 indivíduos de 14 anos ou mais, em 149 municípios de todo o país.

Preocupada com o que diz respeito aos Municípios brasileiros, a Confederação Nacional de Municípios (CNM)⁹ vem atuando de forma incisiva na coleta de dados e na troca de experiência entre os gestores para o enfrentamento ao crack e outras drogas, trabalhando em uma perspectiva de resolução e mudança social. Em dezembro de 2010, foi realizada uma pesquisa sobre a situação do crack nos Municípios brasileiros, revelando que

⁹ <http://www.cnm.org.br>

98% das cidades brasileiras pesquisadas enfrentavam problemas com a presença do crack e outras drogas. A partir dessa demanda apresentada pelos Municípios, nasceu a ideia da criação do *Observatório do Crack*. Atualmente, o Portal *Observatório do crack e outras drogas* é um sistema de informação *on-line* (cnm.org.br). A pesquisa solicitou aos gestores uma avaliação sobre o nível de consumo do crack em seus municípios e que o classificassem em alto, médio ou baixo. Em relação ao crack, obtivemos que o consumo é baixo em 1.135 cidades (28,1%); médio em 1.809 (44,7%); e alto em 1.078 (26,7%). Com isso, foi possível concluir que apesar de ser uma droga relativamente nova, o crack está gerando sérios problemas nos Municípios brasileiros.

Em setembro de 2013, foi divulgada pela Fiocruz - encomendada pela Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (Senad,) - a maior pesquisa sobre o crack já feita no mundo, apontando o perfil do consumo desta droga no Brasil. De acordo com esta pesquisa, "Os usuários regulares de crack e/ou de formas similares (pasta-base, merla e oxi) de cocaína fumada somam 370 mil pessoas nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal. Considerada uma população oculta e de difícil acesso, ela representa 35% do total de consumidores de drogas ilícitas, com exceção da maconha, nesses municípios, estimado em 1 milhão de brasileiros¹⁰.

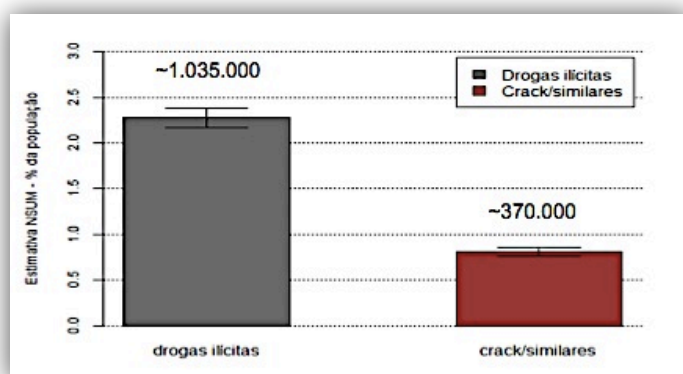


Figura 2. Estimativas do uso regular nos últimos 6 meses de drogas ilícitas (exceto maconha) e de "crack e/ou similares", nas capitais do Brasil¹⁰.

¹⁰ A pesquisa encontra-se divulgada no Portal da Fiocruz: <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/maior-pesquisa-sobre-crack-já-feita-no-mundo-mostra-o-perfil-do-consumo-no-brasil>.

1.3. COCAÍNA-CRACK NO NOSSO ESTADO - ESPÍRITO SANTO

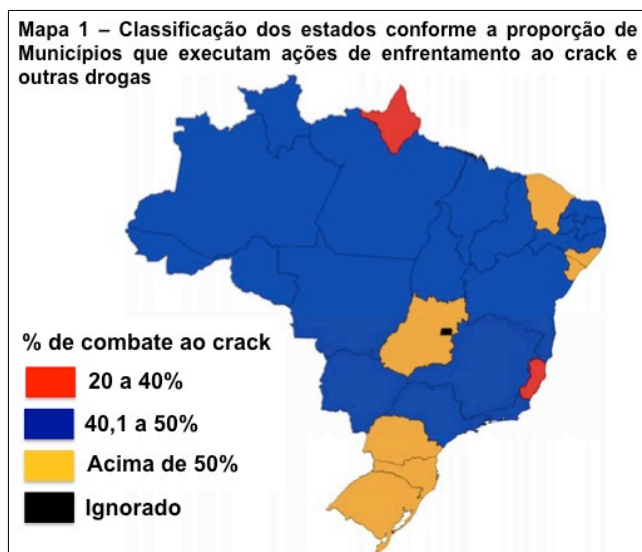


Figura 3. Dados divulgados pela CNM em 2010 mostram o estado do ES como um dos mais carentes de ações de enfrentamento ao crack e outras drogas.

No Espírito Santo (ES), em instituições de tratamento de dependentes químicos, o número de dependentes de crack era irrisório em 2001 e 2002. Porém, em 2004 cresceu para 63% o número de dependentes procurando tratamento nestas instituições, equivalendo aos número de dependentes de maconha e cocaína (68% e 67% respectivamente) (Fonte: OBID – Observatório

Brasileiro de Informações sobre Drogas, 10/10/2004). Nos dados divulgados pela CNM em 2010, o ES constava como um dos estados mais carentes de ações de enfrentamento ao crack e outras drogas (figura 2).

1.4. O PERFIL DO USUÁRIO DE CRACK NO MUNICÍPIO DA SERRA-ES – A amostra dos pacientes desta tese é proveniente do centro de acolhimento deste município.

O relato do consumo de crack, sozinho ou associado a múltiplas drogas, vem aumentando paulatinamente em usuários que procuram tratamento no CAPS-AD (Centro de Atenção Psicossocial para atendimento de dependentes de substâncias psicoativas - Álcool e outras Drogas) do município da Serra. De acordo com um levantamento realizado de Janeiro a Outubro de 2010, de 385 atendimentos ocorridos, 43,89% (169) foram de atendimentos para dependência de crack (uso de apenas crack em 51,48% dos casos, associado ao álcool em 16,34% dos casos, 13,61% associado à maconha, e 16,67% associado a outras drogas). Este índice superou os

índices de atendimento para tratamento de alcoolismo (30,9%), e para o uso isolado da cocaína (6,3%) e maconha (15,4%). Desta população que procura atendimento neste CAPS-AD do município da Serra, 62,3% estão na faixa entre 19 e 45 anos de idade, e se somados 21,3% dos que estão na faixa de 12 a 18 anos de idade, temos 83,6% em idade jovem. Aproximadamente 12% estão na faixa de 46 a 60 anos e apenas 2,3% compreendem idosos acima de 60 anos de idade. A grande maioria, 81,8%, é do sexo masculino, ou seja, em uma proporção de 4,5 homens : 1 mulher. A maioria pertence às classes sociais mais empobrecidas (C, D e E, pela classificação sócio-econômica da ABIPEME¹¹), convivem em comunidades com muitos fatores de risco para o abuso de substâncias (forte presença de tráfico no local, violência social e doméstica, baixa escolaridade, baixa remuneração, pouca perspectiva de ascensão social, desestruturação familiar, etc.). Estas características são bastante semelhante aos já verificados em estudos realizados em São Paulo (Perrenoud LO, 2010).

1.5. TERMINOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS)

- **Substâncias psicoativas:** são substâncias que, quando consumidas ou administradas no sistema de um indivíduo, afeta os processos mentais incluindo a cognição e/ou o afeto/emoção. Este termo, e seu equivalente droga psicotrópica, são os termos mais neutros e descritivos que envolvem toda classe de substâncias, lícitas ou ilícitas, do interesse da política de drogas. O termo “psicoativa” não implica necessariamente em produzir dependência, e em uma linguagem comum, o termo geralmente pode acabar não deixando isso claro, como quando usamos o termo “uso de drogas” ou “abuso de substâncias” que também não implicam necessariamente em produzir dependência¹².

¹¹ **ABIPEME:** Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado.

¹² Apesar da OMS usar o termo psicoativa e psicotrópica como sinônimos, na literatura científica observamos que o uso do termo “psicotrópica” indica que a droga é capaz de

- **CID-10 como critério de classificação das desordens mentais e comportamentais:** a décima revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Associados (ICD-10, sigla em inglês para *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) inclui uma detalhada classificação de mais de 300 desordens mentais e comportamentais. Sua publicação segue uma extensiva pesquisa de campo feita em mais de 100 clínicas e centros de pesquisa em 40 países.

- **DSM V¹³:** o manual de diagnóstico e estatística das desordens mentais (DSM, sigla em inglês para *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) é outro padrão de classificação das desordens mentais usado por profissionais da saúde mental. Consiste em três principais componentes: a classificação do diagnóstico, um conjunto de critérios para diagnóstico e o texto descritivo.

- **Intoxicação aguda:** é uma condição que segue à administração de uma substância psicoativa e resulta em perturbações no nível da consciência, cognição, percepção, julgamento, afeto, ou comportamento, ou outras funções psicofisiológicas e respostas. As perturbações estão relacionadas aos efeitos farmacológicos agudos ou respostas aprendidas à substância que se resolvem com o tempo com completa recuperação, exceto onde lesão tecidual ou outras complicações tenham surgido. A intoxicação está altamente relacionada ao tipo e dose da droga e é influenciada pelo nível individual de tolerância e outros fatores.

- **Síndrome de dependência:** em 1964 a OMS estabeleceu o termo “dependência” para substituir os termos “adição” e “habituação”. O termo pode ser usado geralmente em referência a toda variedade de drogas psicoativas (dependência de drogas, dependência química, dependência do uso de substâncias), ou em referência a uma droga particular ou classe de drogas (dependência ao álcool, dependência ao crack). Enquanto o CID-10

causar dependência enquanto que o termo “psicoativa” implica apenas a capacidade da droga de perturbar o sistema nervoso central, podendo ou não causar dependência.

¹³ A Associação Americana de Psiquiatria finalizou o desenvolvimento do DSM-V que foi publicado em Maio de 2013 e revisado em Agosto 2013 (www.dsm5.org).

descreve a dependência em termos aplicáveis a classes de drogas, há diferenças nas características dos sintomas da dependência para diferentes drogas. De maneira ainda não tão padronizada, dependência se refere a elementos físicos e psicológicos. Dependência fisiológica ou física se refere aos sintomas de tolerância e abstinência, enquanto dependência psicológica ou psíquica se refere a experiência de um comprometimento do controle mental sobre beber ou o uso de drogas.

- **Uso nocivo:** corresponde a um padrão de uso da substância psicoativa que está causando danos à saúde. O dano pode ser físico ou mental. O uso nocivo geralmente causa consequências sociais adversas, mas consequências sociais adversas por si não são suficientes para justificar um diagnóstico de uso nocivo. O termo foi introduzido no CID-10 e suplantou “uso não dependente” como um termo diagnóstico. O equivalente mais próximo em outros sistemas de diagnóstico (por ex., DSM-IV) é o termo “abuso de substâncias”, que geralmente inclui consequências sociais.

- **Uso de risco:** um padrão de uso de substâncias que aumenta o risco de consequências nocivas para o usuário. Alguns limitam as consequências à saúde física e mental (como no uso nocivo); alguns também incluem consequências sociais. Contrário ao uso nocivo, o uso de risco se refere a padrões de uso que são relevantes para a saúde pública apesar da ausência de qualquer desordem específica no usuário. O termo é atualmente usado pela OMS mas não é um termo de diagnóstico no CID-10.

- **Estado de abstinência:** corresponde a um grupo de sintomas com características e graus de severidade variáveis que ocorre após cessação ou redução do uso de uma substância psicoativa que tenha sido administrada repetidamente, geralmente por um período prolongado e/ou altas doses. A síndrome pode vir acompanhada por sinais de distúrbios fisiológicos. Uma síndrome de abstinência é um dos indicadores da síndrome da dependência. Também é a característica definidora do estreito significado psicofarmacológico de dependência.

1.6. DEPENDÊNCIA versus ADICÇÃO

Como vimos acima, a OMS substituiu o termo “adicção” ao definir/padronizar seus conceitos para a política da saúde voltada para o uso de drogas. Contudo, este termo continua ganhando espaço em publicações e não podemos deixar de incluí-lo na compreensão das consequências do uso de drogas.

A causa bioquímica (física) pode se manifestar em um sintoma psicológico (craving que se relaciona, com limitações, ao que chamamos de “fissura”), e posteriormente formar a base para o **padrão comportamental conhecido como adicção**. Desta maneira, adicção pode se definida como: um padrão comportamental proveniente do uso de drogas, caracterizado pelo uso compulsivo, uma busca a “qualquer preço” pela droga, e uma alta tendência a recair após abstinência (Hyman, 2005, Everitt et al., 2008, Volkow et al., 2011b).

Entender que a adicção, em seu aspecto central, é uma consequência de alterações fundamentais na função cerebral significa que o principal objetivo do tratamento deveria ser “reverter” ou compensar estas alterações. Contudo a adicção não é tão simples. Não é apenas uma doença cerebral. É uma doença cerebral na qual o contexto na qual ela se desenvolveu e se expressou são criticamente importantes. Além disso, vemos que ela é considerada uma **doença crônica** caracterizada por subsequentes episódios de recaídas, e precisa ser tratada como uma doença crônica, ou seja, como por ex. diabetes e hipertensão crônica, e não como uma condição aguda como por exemplo um infecção bacteriana ou uma fratura óssea (Leshner, 1997).

De acordo com o Instituto Nacional em Abuso de Drogas dos EUA, adicção é uma doença complexa porém tratável que afeta a função cerebral e o comportamento. Drogas de abuso alteram a estrutura cerebral e a função cerebral, resultando em mudanças que persistem por longo tempo após o uso da droga ter cessado. Isso deve explicar porque abusadores de drogas estão sob o risco de recaída mesmo após longo período de abstinência e apesar das consequências potencialmente devastadoras.

1.7. DEPENDÊNCIA DE DROGAS DO TIPO COCAÍNA – A evolução do entendimento dos aspectos relacionados ao uso e à abstinência da cocaína

Cocaína é o protótipo de drogas estimulantes que são capazes de, em altas doses, produzirem efeito eufórico e experiências alucinógenas¹⁴. Estes efeitos colocam esta droga como uma das mais fortes causadoras de experiências eufóricas, mas também entre as que levavam ao maior grau de dependência psíquica. Este tipo de dependência surge particularmente em pessoas com tendências a psicopatias, o que acaba sendo desmascarado pelo uso da droga. As sensações produzidas de melhor desempenho muscular e mental levam o indivíduo a superestimar suas capacidades. Isso, associado com delusões paranoides e alucinações auditivas, visuais e táteis, geralmente tornam o usuário um indivíduo muito perigoso, capaz de sérias atitudes anti-sociais.

Até 1965, era enfaticamente descrito na literatura que não ocorria dependência física com o uso da cocaína e nenhuma característica de síndrome de abstinência seria notada no caso de uma interrupção abrupta do abuso da droga, como era notado no caso do álcool, sedativos e opióides. Por outro lado, severa depressão e delusões sempre foram sintomas característicos por um tempo após a abstinência. Desta maneira, a cocaína era vista como provavelmente o melhor exemplo de uma substância em que

¹⁴ Alucinação: percepção real de algo que não existe externamente.

não se desenvolvia dependência física, mas na qual a dependência psíquica levava a um profundo e perigoso tipo de abuso de droga (Eddy et al., 1965).

Contudo, em 1986, Gawin & Kleber após observarem sequencialmente 30 **pacientes ambulatoriais**, propuseram o primeiro modelo de apresentação e evolução clínica da síndrome de abstinência da cocaína. Entenderam que substâncias psicoativas diferentes, tais como o álcool, morfina, nicotina e cocaína, compartilham sintomas de abstinência, com graus variados de intensidade e gravidade. Nesta observação clínica, os autores hipotetizaram que o “*craving*” (fissura) pela cocaína induzida por pistas da droga aumenta progressivamente durante a abstinência da droga (Gawin and Kleber, 1986), fato que foi posteriormente também observado em animais (Grimm et al., 2001). Desta maneira, a síndrome de abstinência começou a ser detalhada, e chegou a ser dividida em 3 fases: 1) caracterizada por disforia¹⁵ e/ou depressão, associado à ansiedade importante nos primeiros 4 dias. Há diminuição global da energia, na forma de lentificação e fadiga. O *craving* é intenso; 2) fase de abstinência propriamente dita que pode durar até 10 semanas. A anedonia¹⁶ é um sintoma marcante durante esse período, em contraste com memórias da euforia provocada pelo uso da cocaína. A presença de fatores e situações desencadeadores de *craving* normalmente suplantam o esforço da abstinência e recaídas são comuns nessa fase; 3) Há resolução completa dos sinais e sintomas físicos. O *craving* é o sintoma residual, que aparece eventualmente, condicionado a lembranças do uso e seus efeitos psíquicos. Seu desaparecimento é gradual: pode durar meses e até anos. Reforçar a capacidade do paciente experimentar o fenômeno sem recair é fundamental (Gawin and Kleber, 1986).

No ano 1997, Leshner publicou uma crítica ao fato de os estudos ficarem discutindo se a cocaína levava à dependência física ou não, como ela melhor se classificaria e se os sintomas da abstinência seriam relevantes ou não, enquanto suas consequências continuavam a ser devastadoras para o

¹⁵ **Disforia** é uma mudança repentina e transitória do estado de ânimo. É um mal estar psíquico acompanhado por sentimentos depressivos, tristeza, melancolia e pessimismo.

¹⁶ **Anedonia** é a perda da capacidade de sentir prazer, próprio dos estados gravemente depressivos.

indivíduo e para a sociedade (Leshner, 1997). A partir de então, percebemos que o aspecto que ganhou destaque nos estudos sobre o abuso de drogas foi a **recaída**, ou seja: por quê, mesmo apesar de longo tempo sem o consumo da droga, o usuário continua vulnerável a uma recaída? Desta maneira, esta passou a ser a principal característica da adicção, permanecendo como o problema primário para o tratamento do abuso de drogas (Stewart, 2000) e segundo esta autora, até que possamos entender os fatores que determinam essa renovação da busca pela droga, a vontade de consumir e o *craving* persistente por ela, será improvável que sejamos capazes de prover um tratamento efetivo. Estudos têm sido reproduzidos também em animais e há um esforço para compreender os mecanismos responsáveis por manter este craving pela droga mesmo após longos períodos de abstinência, o que ficou denominado como período de **incubação do craving pela cocaína** (Bossert et al., 2005).

→ **Em suma:** é certo que ainda não há um consenso sobre este assunto, mas de qualquer maneira, é possível sim falar em síndrome de abstinência da cocaína. Os sintomas observados, no entanto, não se comparam à magnitude dos produzidos, por ex., nas abstinências das substâncias depressoras do sistema nervoso central - SNC (álcool, morfina, barbitúricos). Durante a abstinência do uso crônico da cocaína, os efeitos físicos são brandos e os psíquicos, mais pronunciados, principalmente os relacionados ao estado do humor. O fenômeno mais peculiar detectado no uso crônico de estimulantes é o *craving* (um desejo súbito e intenso de utilizar uma substância) associado à memória de uma euforia estimulante em contraste com o desprazer presente, favorecendo episódios de recaída (Kleber, 1992).

1.8. MECANISMOS DE AÇÃO DA DROGA NO CÉREBRO

A dopamina (DA) é considerada crucial para os efeitos reforçadores das drogas de abuso (Di Chiara, 1995, Volkow and Li, 2004). Várias evidências sugerem que uma ação nos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos deve ser o mecanismo subjacente do reforço causado pela cocaína, ou seja, o

bloqueio na recaptação de dopamina e subsequente aumento da atividade do neurotransmissor nos receptores dopaminérgicos localizados no sistema límbico deve ser o fator responsável pela euforia associada ao uso da cocaína (e outras drogas em geral) (Volkow et al., 2002).

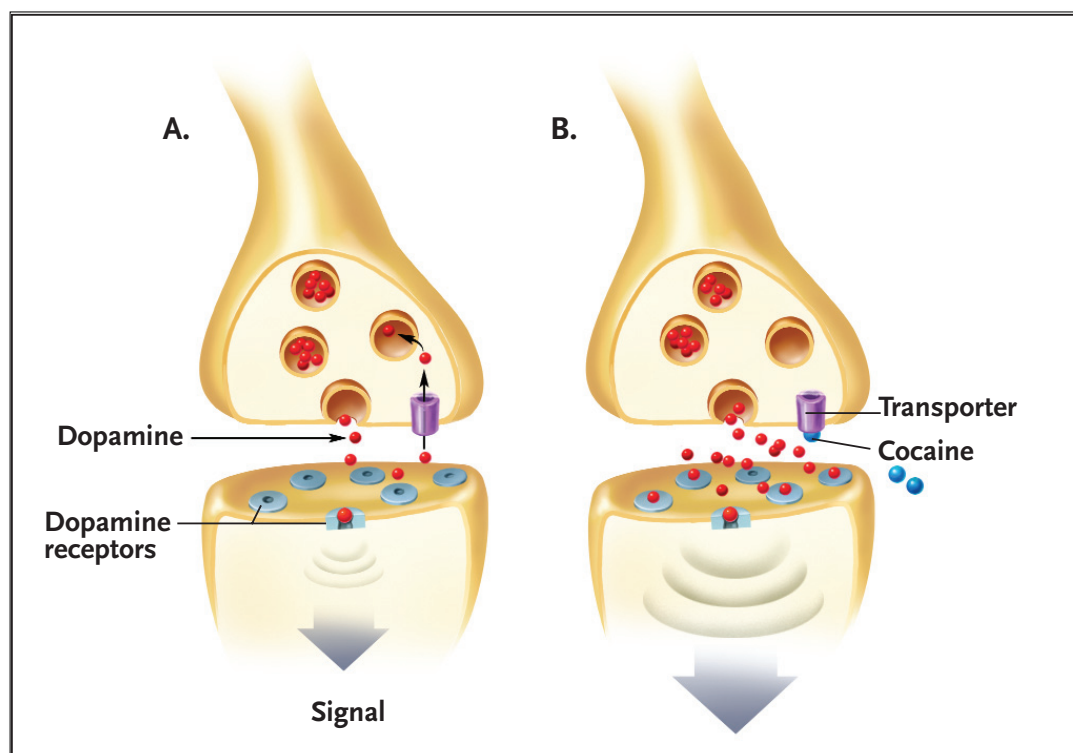


Figura 4. Nesta ilustração baseada em estudos com PET (sigla em inglês para tomografia por emissão positrônica), a cocaína bloqueia o transportador de dopamina, prevenindo seu retorno à célula transmissora. Como resultado, moléculas de dopamina se acumulam no espaço intercelular sobrecarregando os receptores da célula que recebe o sinal, intensificando a resposta nesta célula (Fowler et al., 2007).

Contudo, uma discussão acerca do papel da DA no sistema de recompensa tem mostrado que, com o tempo, a quantidade de DA no estriado ventral (incluindo núcleo accumbens) em resposta a pistas condicionadas da droga é maior do que a quantidade de DA liberada após o consumo da droga; ou seja, a DA estaria associada ao **desejo** pela droga mais do que à resposta pelo consumo da droga (Berridge, 2007, Volkow et al., 2011b). Isto sugere um papel da DA no **incentivo** da recompensa mais do que diretamente com a recompensa em si. Dessa forma, começamos a olhar para o sistema

dopaminérgico mesolímbico como tendo uma função que vai além do simples prazer produzido pela droga, mas com uma função de consolidação de uma memória relacionada à droga, por ex., uma mensagem ou contexto que prediz a recompensa.

Na verdade, as considerações obtidas nos estudos das drogas de abuso em geral sugerem que as características centrais da adicção resulta da usurpação patológica dos mecanismos normais de memória e aprendizagem relacionados à recompensa, ou seja, a adicção “sequestra” estas vias fazendo com que os efeitos reforçadores da droga sejam bem mais intensos e prolongados em detrimento dos reforçadores naturais, levando a um quadro patológico (Hyman and Malenka, 2001, Hyman, 2005, Hyman et al., 2006).

Mesmo que inicialmente o uso da droga fosse causado pela euforia provocada pelo aumento da DA no estriado ventral, seria necessário buscar respostas que nos fizessem compreender melhor a continuidade do uso da droga pelo indivíduo, ou seja, **quais seriam os mecanismos, ou adaptações, que estariam levando o indivíduo à adicção ou ao uso crônico?** A adicção a drogas passou a ser vista como o ponto final da transição a partir do uso inicial - quando a droga é voluntariamente consumida por causa dos efeitos reforçadores, geralmente hedônicos – até a perda do controle sobre o próprio comportamento, quando este se torna habitual e finalmente compulsivo.

De acordo com Everitt & Robbins (2005), a mudança a partir do uso voluntário para o uso mais habitual e compulsivo representa uma transição em nível neural - desde o córtex pré-frontal até o estriado - sobre o comportamento de busca e consumo da droga, bem como uma progressão de domínios da região do estriado ventral em direção ao estriado dorsal, envolvendo suas projeções dopaminérgicas (Everitt and Robbins, 2005). A liberação de DA no estriado **dorsal** foi importante para manter o comportamento de busca pela droga em animais, comprovando que o estriado dorsal está implicado na aprendizagem do hábito, e isso ocorre através dos receptores dopaminérgicos do tipo D2, ou seja, os elevados níveis de DA no estriado dorsal estão envolvidos na motivação para procurar

a droga quando o indivíduo adicto é exposto a um estímulo associado à droga (pista ou estímulo condicionado) (Everitt et al., 2008).

Neuroadaptações que ocorrem na adicção a drogas estão associadas com a modulação dos processos de aprendizagem associativa, e não apenas com aqueles processos envolvidos no reforço/recompensa. Nestes processos ocorre uma usurpação patológica das vias responsáveis pela recompensa natural.

Por outro lado, o uso crônico da droga passa a estar associado a uma diminuição na função dopaminérgica, mais especificamente dos receptores dopaminérgicos D2 do estriado **ventral** e uma redução na liberação de DA também no estriado ventral (Volkow et al., 1993). Estudos importantes encabeçados por Nora D. Volkow, atual diretora do Instituto Nacional em Drogas de Abuso dos EUA, têm trazido evidências em neuroimagem enfatizando este tripé “córtex pré-frontal – dopamina – sistema mesolímbico”. Estes estudos vêm confirmando que em sujeitos droga-adictos abstinentes, a função dopaminérgica está prejudicada, ou seja, ocorre uma diminuição da liberação do neurotransmissor e uma diminuição na disponibilidade de receptores DA D2 no estriado¹⁷ (gânglios da base) **e isto está associado à redução da atividade** no córtex orbitofrontal (região neuroanatômica envolvida na atribuição da saliência e motivação, e implicada no comportamento compulsivo) e no giro cingulado (região neuroanatômica envolvida no controle inibitório e atenção implicada na impulsividade) (Volkow et al., 1993, Volkow et al., 2007). Pelo fato do córtex orbitofrontal (figura 4) e o cingulado anterior estarem relacionados à atribuição do valor de um reforçador, o mau-funcionamento destas áreas no abusador de drogas pode interferir na capacidade de mudar o valor saliente da droga como uma função de reforçador alternativo para um reforçador principal.

¹⁷ A associação desta redução dos receptores DA D2 no estriado em estudos de neuroimagem é sempre feita em relação ao estriado ventral onde localiza-se o núcleo accumbens.

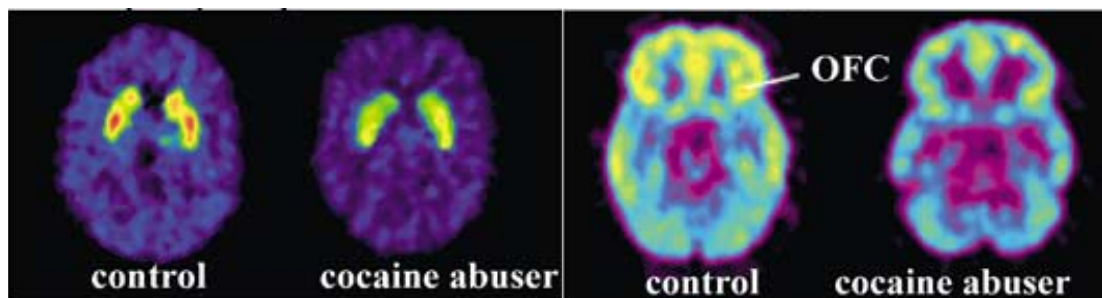


Figura 5. Imagem obtida com raclopride [^{11}C] para medir a disponibilidade de receptores DA D2 e com FDG (um radiotraçador para medir o metabolismo cerebral) em um controle e abusador crônico de cocaína em abstinência mostrando a redução dos receptores DA D2 no estriado e na atividade do córtex orbitofrontal (retirado de (Volkow et al., 2007)).

Pro outro lado, interessante, quando indivíduos droga-adictos são expostos a um estímulo relacionado à droga ou à própria droga, estas regiões hipoativas citadas acima **se tornam hiperativadas** (figura 5) em proporção ao desejo expresso pela droga (Volkow et al., 2004, Volkow et al., 2007).



Figura 6. Hiperativação do córtex orbitofrontal durante o *craving* originado pela apresentação de imagens da droga ou de pistas relacionadas à droga (imagem retirada de Volkow et al 2004 in molecular psychiatry).

Este desequilíbrio nos sugere que na adicção ocorre uma redução da atividade cortical frontal na ausência da droga ou de pistas a ela relacionadas, que pode estar relacionada à **diminuição do controle** das

funções executivas sobre o comportamento de busca e consumo da droga, aumentando o risco da emergência de comportamentos aditivos, compulsivos; enquanto que, mediante um estímulo condicionado à droga, ou a própria droga, ocorre um aumento da ativação de áreas frontais (envolvendo áreas subcorticais também relacionadas à aprendizagem e memória) que levariam ao **aumento do craving**, favorecendo episódios de recaída. Alguns autores têm especulado que o hipermetabolismo do córtex orbitofrontal e cíngulo anterior disparado pela droga ou pistas da droga deflagrariam o consumo compulsivo da droga, em um processo semelhante ao que parece ocorrer no transtorno obsessivo-compulsivo. A ativação destes circuitos cerebrais observada neste transtorno é consistente com o comportamento do droga-adicto, cuja compulsão para consumir a droga sobreporia funções baseadas em processos cognitivos para não consumir a droga (controle cognitivo e/ou inibitório); ou seja, como em pacientes com desordens obsessivo-compulsivas, a compulsão persiste por hiperativação de áreas prefrontais mais mediais (orbitofrontal e cíngulo anterior) apesar da tentativa cognitiva de suprimi-la (Volkow et al., 2007), possivelmente por uma deficiência de controle cognitivo exercido pela porção mais dorsolateral do córtex pré-frontal.

Em 2011, Goldstein & Volkow publicaram uma revisão na *Nature Review Neuroscience* sobre a disfunção do córtex pré-frontal na adicção e nesta revisão mais recente o **córtex pré-frontal dorsolateral** passa a estar mais incluído na discussão dos achados de neuroimagem. **Seu papel fundamental no controle executivo e na formação da memória operacional relacionada à droga mostra como sua disfunção pode estar fortemente associada à adicção.** Contudo, a compreensão do papel de cada uma das áreas do córtex pré-frontal envolvidas na adicção se torna bastante complexa quando olhamos para elas dentro de um contexto dinâmico de projeções que ocorrem entre elas e com diversas outras estruturas subcorticais também envolvidas na adicção (Goldstein and Volkow, 2011a). De qualquer maneira, estes achados sugerem novas estratégias para o tratamento que busque: 1) aumentar a função dopaminérgica e restaurar circuitos cerebrais prejudicados pelo uso crônico da droga para ajudar a

motivar o indivíduo em atividades que ofereçam reforço em atividades alternativas; 2) reverter as respostas condicionadas de maneira que possa interferir neste comportamento compulsivo; e 3) favorecer a atividade cortical frontal melhorando as funções executivas prejudicadas aumentando a possibilidade de controlar seus desejos de consumir a droga (Volkow et al., 2007, Volkow et al., 2009, Goldstein and Volkow, 2011a).

1.9. NEUROMODULAÇÃO

1.9.1. História do uso da corrente elétrica

Scribonius Largus, médico do Imperador Claudius na Roma Antiga (43-48 DC), descreveu a aplicação de descarga elétrica com fonte em peixes



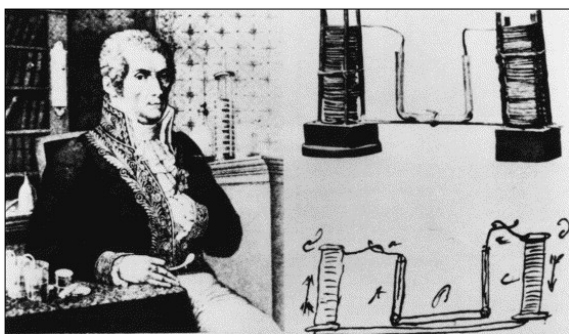
elétricos para o tratamento de dores de cabeça. As descargas produzidas por esse peixe podem variar em torno de 50 volts (V) e o fato desse peixe ser oriundo do mar e, portanto, apresentar solução salina no meio exterior fazia com que o contato entre o animal e o paciente apresentasse baixa resistência à corrente. Segundo descrições, o

número de peixes necessários para produzir um torpor inicial com subsequente alívio da dor variava entre os casos; a variabilidade individual e posterior resposta a um determinado tratamento já podia ser observada (Stillings, 1975). No século XVIII, vemos o desenvolvimento da pilha voltaica e, logo, a possibilidade¹⁸ de geração de eletricidade. Grande parte desse desenvolvimento se deu na Itália, tendo como personagens centrais Luigi Galvani e Alessandro Volta. Galvani, Professor da Universidade de Bolonha (Itália) e membro da



Luigi Galvani (1737-1820)

¹⁸ Figura retirada de http://acupunturacontemporanea.blogspot.com.br/2007/12/imagens-da-historia-da-eletoestimulao_10.html



Alessandro Volta (1745-1827) e a primeira pilha elétrica criada.

Accademia delle Scienze, realizou diversos experimentos sobre eletricidade sendo boa parte descritos em seu trabalho publicado em 1791 *De Viribus Electricitatis in Motu Musculari Commentarius* (Piccolino, 1998). Observações

importantes foram realizadas em estudos com sapos, mas boa parte de suas interpretações seguiu na direção errada. A constatação de Galvani de que o contato de duas estruturas metálicas com o tecido muscular resultava em contração fez com que ele levantasse a hipótese da existência de uma eletricidade animal. A primeira observação foi acidental; um de seus assistentes tocou a ponta de um equipamento no nervo interno da coxa de uma rã e viu-se em seguida uma série de contrações (Piccolino, 1998).

A hipótese de eletricidade animal foi calorosamente criticada por outro pesquisador italiano de seu tempo: Alessandro Giuseppe Antonio Anastasio Volta. Nascido em Como na Itália, Volta lecionou Física na Universidade de Pávia. Em 1800, como resultado de uma discórdia profissional sobre a resposta galvânica, defendida por Luigi Galvani (segundo a qual, os metais produziram eletricidade apenas em contato com tecido animal), Volta desenvolveu a primeira pilha elétrica (comprovando que, para a produção de eletricidade, a presença de tecido animal não era necessária), o que acabou sendo um predecessor da bateria elétrica. Volta determinou que os melhores pares de metais dissimilares para a produção de eletricidade eram zinco e prata.



A bobina de indução inventada por Faraday em 1831, permitindo a geração continuada de corrente elétrica.

Em 17 de outubro de 1831, Michael Faraday (1791—1867) um físico e químico inglês, demonstrou que era possível converter energia mecânica em energia

elétrica. Foi a primeira demonstração de um dínamo, que veio a ser o principal meio de fornecimento de corrente elétrica. Dínamo é um aparelho que gera corrente contínua (CC), convertendo energia mecânica em elétrica através de indução eletromagnética.

1.9.2. Estudos com corrente contínua no século XX

A aplicação de estimulação por corrente contínua, dentro de um rigor metodológico mais apropriado, pode ser observada em uma série de estudos com animais no século XX. Goldring et al (1950) apresentaram resultados de diversos experimentos realizados com coelhos. Em um desses experimentos, os autores investigaram os efeitos da polarização superficial positiva no potencial de ação e verificaram que a polarização positiva aplicada na superfície do córtex resultou no desenvolvimento de descargas paroxísticas. Também verificaram que a intensidade da corrente necessária para isso variava de experimento para experimento, sendo encontrada no geral com correntes variando entre 1 e 3 mA após polarização de 20-30 segundos e a duração do efeito após o término da estimulação variando de 1 a 2 minutos. Nos casos em que a corrente foi de 0.1-0.5 mA, nenhuma mudança foi observada (Goldring et al., 1950).

Os efeitos da aplicação de corrente elétrica foram investigados na modulação do disparo neuronal. Com esta finalidade, foram medidos os efeitos de estimulação catódica e anódica de células nervosas em crustáceos

Cambarus clarkii e *Panulirus interruptus*. Os autores verificaram aumento no disparo espontâneo após estimulação com corrente anódica e redução após

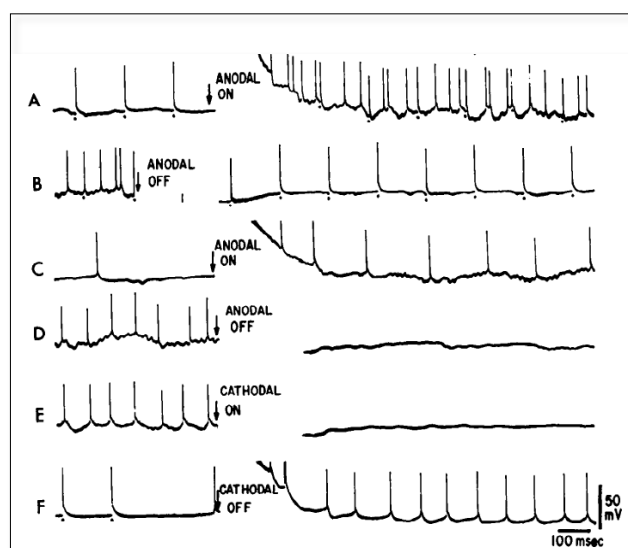
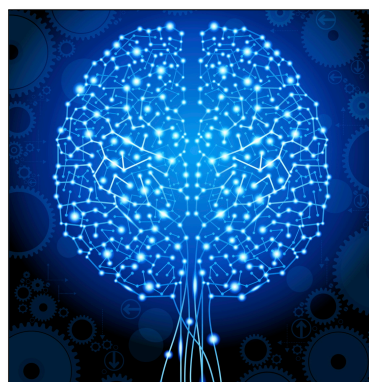


Figura 7. Alteração do disparo neuronal espontâneo após aplicação de corrente anódica ou catódica (Purpura et al., 1964).

catódica (Terzuolo and Bullock, 1956). Em 1964, Purpura et al. observaram em células do trato piramidal e não-piramidal em gatos os efeitos no disparo espontâneo após aplicação de corrente contínua anódica ou catódica. A densidade de corrente aplicada variou de 30 a 400 $\mu\text{A}/\text{mm}^2$. Não foi observada atividade convulsiva. Os resultados corroboraram o aumento da atividade neuronal espontânea após passagem de corrente anódica. Essas atividades cessaram quando a estimulação foi interrompida. No caso dos períodos de atividade espontânea de baixa frequência, a estimulação catódica abruptamente silenciou a atividade (figura 5). Essa atividade reapareceu aproximadamente com a mesma frequência após a interrupção da estimulação com cátodo (Purpura and Shofer, 1964, Purpura et al., 1964).

1.9.3. Neuromodulação no século XXI - Avanços nos estudos sobre o mecanismo de ação da tDCS

Pouco ainda se sabe sobre a relação entre canais iônicos e receptores para com os efeitos observados da estimulação transcraniana por corrente contínua (**ETCC**, porém ao longo do texto será empregada a abreviatura inglesa **tDCS** referindo-se à **transcranial Direct Current Stimulation**, de uso corrente na literatura internacional). Liebetanz et al. (2002) estudaram os efeitos da tDCS aplicada sobre o



córtex motor em condição anódica ou catódica e de que maneira a administração do bloqueador de canais de sódio dependentes de voltagem (carbamazepina) ou do antagonista de receptor NMDA (dextrometorfano) interferem nos efeitos observados. Inicialmente os autores observaram o que já vinha sendo descrito: que a tDCS anódica resultou em aumento na excitabilidade cortical e tDCS catódica em diminuição. Entretanto, a administração de dextrometorfano suprimiu os efeitos pós-estimulação usualmente observados; os autores discutem tal achado como um possível indicativo do envolvimento dos receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) em

mecanismos de plasticidade neuronal induzidos pelos dois tipos de tDCS. Já a carbamazepina suprimiu os efeitos apenas da tDCS anódica, sugerindo a participação dos canais de sódio dependentes de voltagem nos efeitos da tDCS anódica, mas não da catódica (Liebetanz et al., 2002).

Posteriormente os efeitos da tDCS anódica ou catódica foram comparados quando aplicada em conjunto com a administração de *D-Cycloserine*, um agonista parcial de receptores NMDA. Os autores encontraram um **aumento na duração dos efeitos** de maior excitabilidade cortical induzida pela tDCS anódica (Nitsche et al., 2004).

Em 2003, Nitsche et al. investigaram os efeitos de bloqueador de canais de cálcio (flunarizina) observando assim a importância de outros canais iônicos nos mecanismos de ação da tDCS. A observação em relação aos canais de cálcio se deu em função do relato prévio do aumento nos níveis de cálcio intracelular pós-estimulação anódica (Islam et al., 1995) além da importância da atividade destes nos processos de liberação de neurotransmissores. Foram considerados os efeitos após estimulação de curta duração (com aplicação de tDCS de 4 segundos) e de longa duração (após tDCS entre 9 e 13 minutos). Para a condição de curta duração, os autores observaram que o bloqueio de **canais de cálcio** não previne, mas diminui o aumento na excitabilidade observada durante a estimulação anódica. Por outro lado, o bloqueio desses canais iônicos não produziu interferência nos efeitos de diminuição da excitabilidade pós-cátodo. Os autores consideraram que, em função dos efeitos do cátodo serem atribuídos a uma hiperpolarização da membrana neuronal e, assim, a uma inativação dos canais de sódio e cálcio, a administração de bloqueadores desses canais não resultaria de fato em nenhum efeito nesta estimulação de curta duração. Além disso, o antagonista de **receptor NMDA** não resultou em nenhuma alteração dos efeitos na estimulação de curta duração (onde também não ocorreu efeito pós-estimulação), mostrando que nesta aplicação de curta duração os efeitos não se encontram relacionados à eficácia desses receptores. Já no caso de efeitos após a estimulação de longa duração, o bloqueio desses receptores interferiu nos efeitos pós-estimulação tanto no aumento da excitabilidade

cortical quanto na redução promovida pela tDCS catódica. Estes achados sugerem que os efeitos pós-estimulação de longa duração são dependentes do receptor NMDA. Uma vez que estes receptores estão envolvidos nas mudanças neuroplásticas, os autores consideram a possibilidade de aplicação da tDCS na modulação ou indução destes processos na prática clínica (Nitsche et al., 2003).

tDCS de curta duração (segundos; não causa efeito pós-estimulação) do córtex motor em indivíduos saudáveis age via despolarização e hiperpolarização da membrana neuronal de acordo com a polaridade (anodo +/- catodo -); tDCS de longa duração (minutos; leva a efeitos pós-estimulação) deve refletir mudanças no receptor NMDA. Estas mudanças devem ser causadas, pelo menos parcialmente, por modificações - induzidas pela polarização da membrana - na concentração intracelular de cálcio. Pelo fato dos receptores NMDA estarem envolvidos em processos neuroplásticos, isso sugere a aplicação da tDCS na modulação destes processos.

1.9.4. Relatos importantes da tDCS para a prática clínica

Uma peculiaridade da tDCS é a possibilidade da realização adequada de um controle de estimulação *sham*. Os sujeitos referem uma sensação inicial de “prurido” no local dos eletrodos no início da estimulação, sensação esta que cessa logo a seguir e não é referida outra sensação durante o restante da sessão de estimulação ativa. Assim, na sessão de estimulação *sham*, os eletrodos são posicionados de modo equivalente, acionados por 20 s (rampa de subida da corrente até a intensidade de corrente empregada no experimento), o suficiente para produzir a sensação de “prurido”, e então os eletrodos são desligados e assim permanecem até o final da sessão (Fregni et al., 2005). Essa característica permite a realização de ensaios clínicos “cegos” e até mesmo “duplo-cegos” (Boggio et al., 2008a)

Fregni et al. (2005) demonstraram que em indivíduos jovens saudáveis a estimulação anódica transcraniana de baixa intensidade (1 mA por 10 min) aguda e aplicada externamente (sobre o couro cabeludo) em região correspondente ao CPFDL esquerdo **melhorou a memória operacional**,

aumentando o número de acertos e reduzindo o número de erros de ação, em um paradigma de grau médio de dificuldade no qual os sujeitos deveriam pressionar uma tecla se uma dada letra fosse a mesma apresentada três estímulos (letras) antes, comparado ao desempenho destes mesmos sujeitos sob estimulação *sham* (Fregni et al., 2005).

Boggio et al. (2008) realizando um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por estimulação *sham* observaram uma redução do *craving* ao álcool pela modulação do córtex pré-frontal usando a tDCS. Neste estudo, 13 alcoolistas abstinentes por no mínimo 10 dias receberam estimulação ou procedimento *sham* sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL): (1) estimulação anódica à esquerda e catódica à direita, (2) estimulação anódica à direita e catódica à esquerda e (3) estimulação *sham*. Antes e após cada uma destas sessões de estimulação os pacientes eram submetidos à exposição de vídeos com duração de 5 minutos contendo imagens de pessoas bebendo de uma forma prazerosa diferentes tipos de bebidas, tais como cerveja, vinho, vodka e pinga, e eram avaliados quanto à compulsão ao álcool. Foi observado que as pistas visuais relacionadas ao álcool aumentaram significativamente a compulsão ao álcool; além disso, os dois tipos de tDCS ativa do CPF DL (estimulação anódica à esquerda e catódica à direita ou estimulação anódica à direita e catódica à esquerda) resultaram em **diminuição significativa da compulsão** ao álcool induzida pelas imagens quando comparado à estimulação *sham*. Com estes resultados os autores sugerem que a estimulação cerebral não-invasiva por corrente contínua pode ser um método eficaz na redução de diferentes tipos de compulsão, sendo necessários estudos com amostras maiores e avaliando os benefícios clínicos deste tratamento (Boggio et al., 2008b).

Com relação aos benefícios de aplicações repetidas de tDCS, Boggio et al. (2008) demonstraram que pacientes com depressão maior submetidos a 10 aplicações (uma aplicação por dia de segunda a sexta-feira) em duas semanas consecutivas de tDCS anódica na intensidade de 2 mA por 20 min sobre o CPF DL esquerdo apresentaram uma **redução significativamente maior nas pontuações de depressão na escala de Hamilton** comparados

à estimulação sham (simulação) e à estimulação ativa do córtex occipital (controle ativo). Também observaram que estes efeitos benéficos persistiram por pelo menos um mês após o término do tratamento (Boggio et al., 2008a).

Posteriormente, Brunoni et al. (2010) demonstraram que duas aplicações diárias por 5 dias consecutivos de tDCS anódica na intensidade de corrente de 2 mA por 20 min sobre o CPFDL esquerdo **reduziram os sintomas depressivos** em pacientes com desordem depressiva maior e também em pacientes com desordem depressiva bipolar. Estes efeitos benéficos parecem ter persistido até após um mês das aplicações. Todos os pacientes toleraram bem o tratamento sem efeitos adversos (Brunoni et al., 2010).

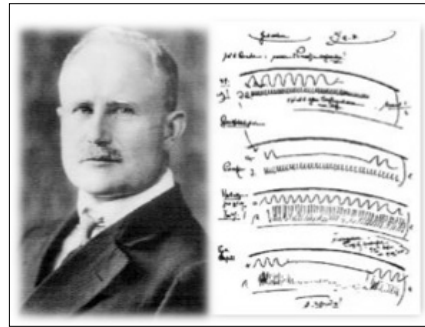
Redução de *craving* provocado por pistas relacionadas ao uso do **tabaco** após tDCS anódica sobre o **CPFDL** tanto esquerdo quando o direito também foi relatado, onde os autores sugerem a exploração desta técnica como tratamento para cessar o fumo (Fregni et al., 2008a). Adicionalmente, em um estudo com usuários crônicos de **maconha**, foi demonstrado que a tDCS **anódica** sobre o CPFDL **direito** e tDCS **catódica** sobre o CPFDL **esquerdo** foi capaz de reduzir o *craving* pela maconha (Boggio et al., 2010). A compulsão por comidas específicas também já foi pesquisada com o uso da tDCS; neste estudo, após a estimulação sham, o desejo pela comida e a quantidade de calorias ingeridas após o experimento aumentou. Após a tDCS **anódica** sobre o CPFDL **esquerdo** e **catódica** sobre o CPFDL **direito**, o *craving* não aumentou, mas após tDCS **anódica** sobre o CPFDL **direito** e **catódica** sobre o CPFDL **esquerdo** o *craving* pela comida diminuiu. Além disso, após os dois tipos de estimulação ativa, a quantidade de calorias ingeridas após o experimento diminuiu em relação ao grupo sham, mas a diminuição após tDCS **anódica** à **direita** e **catódica** à **esquerda** foi maior (Fregni et al., 2008c).

Estes estudos acima mostram, em diferentes situações, a variabilidade na montagens dos eletrodos e seus diferentes resultados, contudo sustentam a possibilidade de que a tDCS de baixa intensidade aplicada sobre o CPFDL teria uma extraordinária aplicabilidade no tratamento de condições psicopatológicas que envolvem alterações/disfunções frontais de difícil

tratamento como é o caso da dependência a drogas, sobretudo à cocaína-crack.

1.10. ELETROENCEFALOGRAMA

Em 1929 Hans Berger registrou um notável porém controverso conjunto de experimentos no qual ele mostrou que era possível medir a atividade elétrica do cérebro humano colocando eletrodos no escalpe, amplificando o sinal o qual era representado através da mudança da voltagem em função do tempo. Esta atividade elétrica é chamada de eletroencefalograma (EEG). Os neurofisiologistas da época achavam que



Hans Berger (1873-1941).
Pioneiro nos estudos da
atividade elétrica cerebral.

os estudos de Berger não passavam de artefatos. Mas, depois de alguns anos, o respeitado fisiologista Adrian¹⁹ também observou a atividade EEG em humanos e tantos outros depois dele, levando à aceitação do EEG como um fenômeno real. A atividade sináptica é a principal origem dos potenciais EEG. A somatória das correntes extracelulares sincronizadas no espaço e tempo, tanto dos potenciais excitatórios quanto dos inibitórios, gera o sinal que registramos (Luck, 2005).

Durante as décadas seguintes, o EEG mostrou ser bastante útil nas aplicações científicas e clínicas. Entretanto, as ondas, em sua forma bruta, representavam uma maneira bastante grosseira de avaliar ou medir a atividade cerebral, tornando difícil a avaliação de processos neurais altamente específicos – que são o foco da neurociência. No entanto, incorporado no EEG estão as respostas neurais associadas aos eventos sensoriais, cognitivos e motores específicos, e é possível extrair estas

¹⁹ **Adrian:** Edgar Douglas Adrian (1889-1977), foi um médico britânico agraciado com o Nobel de Fisiologia/Medicina de 1932, pela sua investigação sobre as funções dos neurônios.

respostas do EEG geral por meio de uma técnica que calcula a média simples de vários segmentos. Estas respostas específicas são chamadas de potenciais relacionados ao evento (ERP, sigla em inglês para *event-related potential*) (Luck, 2005).

Procedimento para obtenção do ERP: os eletrodos são fixados no escalpe em vários pontos diferentes e conectados a amplificadores. Os locais do registro são geralmente escolhidos de acordo com o sistema internacional 10 – 20, ou versões expandidas deste sistema, tornando possíveis as comparações entre os laboratórios e entre os experimentos. Os sinais a partir dos amplificadores são convertidos em números por um aparelho que faz a leitura os potenciais elétricos, um conversor analógico-digital. Os potenciais podem ser armazenados em amostras cuja frequência varia de 100 a 10.000 Hz (ciclos por segundos) para serem subsequentemente analisados. O sinal do ERP é pequeno em comparação ao EEG, então, a análise geralmente começa com um procedimento que visa aumentar o sinal (ERP) em relação ao ruído (EEG bruto) e o procedimento mais comum envolve o cálculo da média de um conjunto de amostras (promediação) que são “recortadas” em tempos iguais que ocorrem dentro do tempo de um evento particular, como por exemplo, o tempo de aparecimento de uma pista visual no monitor em determinada tarefa (Coles, 2000).



O ERP consiste em uma série de ondas, ou componentes, com deflexões de voltagem negativa e positiva que podem ser nomeadas numericamente ou de acordo com a latência, onde as letras “P” ou “N” são tradicionalmente usadas para indicar picos em direção positiva ou negativa, respectivamente. As ondas, cujas características são controladas por **propriedades físicas** do estímulo são chamadas de “**exógenas**”. Por outro lado, potenciais cujas características são determinadas pela natureza da **interação** entre o indivíduo e o estímulo são classificados como “**endógenos**”. P1, N1, P2, N2 e P3 são os componentes iniciais, onde os primeiros (P1,N1) são respostas sensoriais exógenas influenciadas principalmente pelos

parâmetros/características do estímulo e os demais são os componentes endógenos relacionados aos aspectos do processamento cognitivo. Por isso, estes últimos têm se tornado o foco dos estudos relacionados à função cerebral (Coles, 2000, Luck, 2005).

Embora o ERP seja uma excelente ferramenta de resolução temporal, na ordem de 1 ms, um grande problema tem sido a falta de conhecimento acerca dos geradores anatômicos responsáveis pelos diferentes efeitos durante o seu registro. Porém, com o advento do registro multicanais, a definição topográfica dos efeitos do ERP tem melhorado cada vez mais. Uma possível abordagem tem sido: considerar, a priori, todos os possíveis locais de origem fixa onde a força de cada dipolo é estimada através de cálculos matemáticos. Dipolos são formados pela alteração da voltagem resultante dos movimentos de íons (K^+ , Ca^{++} , Na^+ , Cl^-) e outras partículas carregadas ao longo dos neurônios e entre os neurônios. O campo magnético formado ao redor dos dipolos que atinge a superfície cerebral pode ser utilizado para estimar a distribuição da densidade da corrente ($\mu A/mm^2$) que chamamos de tomografia eletromagnética cerebral de baixa resolução – LORETA (sigla em inglês para *low resolution brain electromagnetic tomography*) (Luck, 2005). Esta opção vem como um pacote de software associado ao programa de análise do ERP. Estas imagens da atividade elétrica neuronal têm sido exploradas com sucesso e vários estudos foram realizados para validar a LORETA corroborando os achados em estudos de neuroimagem por tomografia por emissão de pósitrons (PET equivalente ao inglês *Positron Emission Tomography*) e imagem por ressonância magnética funcional (fMRI do inglês *funcional Magnetic Resonance Imaging*) (Pascual-Marqui et al., 1999, Anderer et al., 2000, Worrell et al., 2000, Pascual-Marqui et al., 2002). Este ano, nosso laboratório também publicou um trabalho realizado com alcoolistas reforçando a LORETA como uma ferramenta útil nas análises de dados neurofisiológicos (anexo VII).

II- OBJETIVOS

2. 1. GERAL

- Investigar o efeito da modulação cortical pré-frontal induzida pela tDCS em usuários de crack.

2.2. ESPECÍFICOS

- Comparar algumas variáveis do quadro clínico como: MMSE (sigla em inglês para *Mini Mental State Examination*), FAB (sigla em inglês para *Frontal Assessment Battery*), HAMA e HAMD (siglas em inglês para *Hamilton Anxiety Scale* e *Hamilton Depression Scale*, respectivamente) entre o grupo controle formado por indivíduos saudáveis com o grupo dos pacientes;
- Observar o efeito da neuromodulação repetida realizada nos pacientes do estudo sobre as variáveis do quadro clínico citadas acima;
- Avaliar o desempenho inicial dos pacientes nos testes cognitivos go-no-go, n-back verbal e n-back visuoespacial, e comparar com o desempenho após o término do protocolo;
- Comparar o desempenho inicial dos pacientes nos testes cognitivos com o desempenho do grupo controle;
- Observar o perfil das ondas eletroencefalográficas do grupo controle e dos pacientes durante a exposição ao paradigma de reatividade à pista elaborado em nosso laboratório;
- Comparar as amplitudes e latências dos potenciais cognitivos N2 e P3 entre o grupo controle e pacientes nas regiões Fz, Cz e Pz conforme o sistema internacional 10-20 no registro dos sinais do eletroencefalograma durante a exposição ao paradigma de reatividade à pista elaborado em nosso laboratório;
- Estudar especificamente a atividade neural das regiões de interesse deste estudo em função do fator “abstinência” nos usuários de crack;
- Comparar a atividade eletroencefalográfica dentro de cada período temporal exato do N2 e P3 entre o grupo controle e os pacientes em diferentes regiões de interesse, incluindo o CA, CPFDL_e, CPFDL_d e o córtex temporal, durante a exposição ao paradigma de reatividade à pista elaborado em nosso laboratório;

- Estudar o efeito de uma aplicação única da tDCS sobre a atividade neural durante o período estabelecido neste estudo para N2 e P3 enquanto os pacientes visualizam as pistas neutras e relacionadas ao crack;
- Estudar o efeito da neuromodulação repetida sobre a atividade neural durante o período estabelecido neste estudo para N2 e P3 enquanto os pacientes visualizam as pistas neutras e relacionadas ao crack.

III- MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. SUJEITOS

Os indivíduos deste estudo são usuários de *crack*-cocaína, entre 18 e 60 anos de idade, de ambos os sexos, que se apresentaram voluntariamente para tratamento da Síndrome de Dependência do *Crack* (SDC) no Centro de Atenção Psicossocial para atendimento de pacientes com transtornos do abuso e dependência de substâncias psicoativas: Álcool e outras Drogas (CAPS-AD) do município de Serra do Estado do Espírito Santo. Os pacientes preencheram os critérios para a SDC segundo os critérios do Código Internacional de Doenças em sua 10ª versão (CID-10), por ser este o instrumento empregado no Sistema Único de Saúde (SUS) para alimentação do sistema de informação (DATASUS) e para o DSM-IV por ser o instrumento mais visado em pesquisas, estando clinicamente estáveis e não necessitando de internação hospitalar.

Crítérios de inclusão: Estes indivíduos deveriam estar clinicamente aptos para o tratamento proposto no estudo, não devendo, portanto, apresentar doenças passadas ou atuais que pudessem ser agravadas durante o tratamento. Também não deveriam apresentar anormalidades nos exames laboratoriais, que pudessem sugerir uma deterioração de seu estado físico durante a participação no estudo. Os sujeitos deveriam ser capazes de ler, escrever e falar português, não ter problemas visuais (ou usar recurso para corrigir o grau de visão). Visto o propósito deste estudo ser o mais abrangente possível e aumentar a sua validade externa de modo que os tratamentos propostos, caso se comprovem eficazes, sejam aplicáveis para qualquer condição em que a dependência da cocaína-crack se manifeste como problema principal, foram incluídos no estudo todos os usuários e dependentes que faziam uso da cocaína-crack de forma isolada ou associada a outras drogas (álcool, nicotina, cafeína, maconha, etc.), ou que apresentassem co-morbidades psiquiátricas (ansiedade, depressão, etc), desde que não se apresentassem em quadro agudo de manifestação das mesmas de modo a requer hospitalização como já mencionado acima. O diagnóstico de co-morbidades psiquiátricas era confirmado pela entrevista

clínica estruturada para o DSM-IV (Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais em sua Quarta Edição).

Critérios de exclusão: indivíduos que tivessem algum metal no cérebro ou crânio (lascas, fragmentos, pinos, etc.) exceto titânio, história de epilepsia, traumatismo craniano grave, implante coclear, marca-passo cardíaco ou linhas de metal intra-cardíaco e gravidez.

Dez indivíduos saudáveis com idade média de 26 anos \pm 4,6 (DP), todos do sexo masculino, sem história de transtorno psiquiátrico, foram convidados a participar do estudo e formaram o grupo controle.

Esta pesquisa tem a aprovação do comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (sob o número 296/10) e tem registro no site²⁰ internacional de registros de ensaios clínicos – clinicaltrials.gov - sob o identificador NCT01337297 (anexo I). Todos os indivíduos deste estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (anexo II).

Dos pacientes acolhidos no CAPS pela médica responsável pelo recrutamento dos pacientes deste estudo, de 2011 a 2012, **setenta** preenchiam os critérios e foram convidados a participar. Destes, alguns se recusaram a participar ou aceitaram, mas não chegaram a iniciar o estudo. Os principais **fatores limitantes** foram: vínculo empregatício, a distância do laboratório (municípios diferentes), e o tempo entre o atendimento no CAPS e o início do estudo. Este tempo era sempre no máximo de 7 dias, que apesar de parecer pouco tempo, era suficiente para o paciente apresentar uma recaída e desistir da participação no estudo.

Destes setenta, **vinte** assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e iniciaram o estudo. Seis pacientes abandonaram o protocolo - o principal motivo era a recaída. **Quatorze** pacientes finalizaram o estudo. Estas informações estão representadas na figura abaixo (figura 8) e detalhadas mais à frente na tabela 1.

²⁰ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01337297?term=crack+cocaine&rank=1>

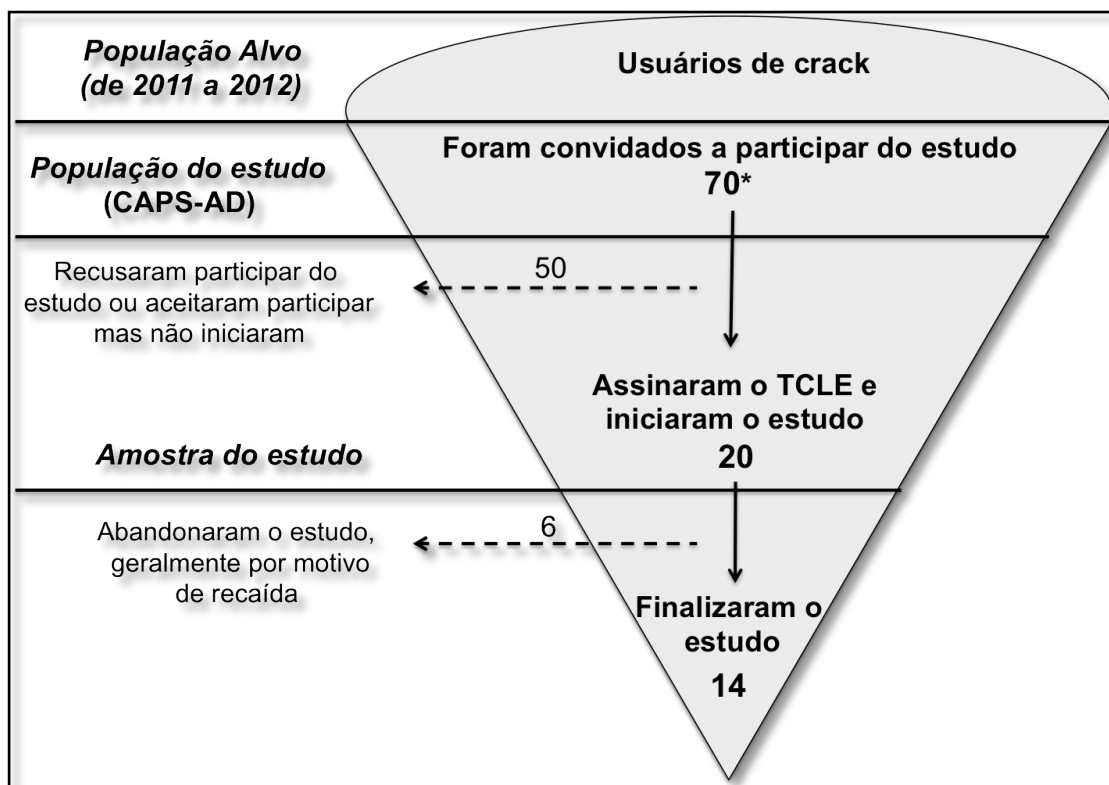


Figura 8. Desenho das populações do estudo. (*Este número é aproximado)

3.2. A PRIMEIRA E A SEGUNDA ETAPA DO ESTUDO: o primeiro e o segundo passo de uma talvez não tão longa caminhada.

Este estudo se iniciou em março de 2011 sob a hipótese de que a tDCS **anódica** sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) **esquerdo** e tDCS **catódica** sobre o músculo **deltoide** no braço direito poderia ser benéfica no tratamento da dependência ao crack. As análises preliminares foram realizadas em outubro de 2011. **Neste período, 7 pacientes iniciaram o protocolo anódico e 5 finalizaram, sendo que três eram do grupo sham (os três terminaram), enquanto quatro eram do grupo ativo (dois terminaram).** As análises preliminares indicaram que esta modelagem da tDCS não estava sendo eficaz em prevenir a recaída. Após discussão com os colaboradores deste projeto Prof Dr Michael Nitsche e Prof Dr Felipe Fregni, foi sugerida a

mudança²¹ na modelagem dos eletrodos para: tDCS **catódica** sobre o CPFDL **esquerdo** e **anódica** sobre o CPFDL **direito**. Esta alteração tem base na publicação de Boggio et al. (2010) que mostrou que a tDCS anódica sobre o CPFDL direito e catódica sobre o CPFDL esquerdo foi significativamente associada com a diminuição do *craving* pela maconha (Boggio et al., 2010). Além disso, Fregni et al. (2008) haviam demonstrado que este mesmo posicionamento dos eletrodos também foi capaz de reduzir o consumo e a fissura por comidas (Fregni et al., 2008c).

Assim, em 2012 reiniciamos o protocolo com esta segunda modelagem dos eletrodos. Até o final do ano, treze pacientes haviam iniciado o estudo. Dos seis que eram do grupo sham, três terminaram o protocolo; enquanto que dos sete que eram do grupo ativo, seis terminaram o protocolo, mostrando ser mais eficaz do que a anódica em prevenir a recaída e favorecer a perseverança/adesão ao tratamento.

Tabela 1. Quantidade de pacientes que iniciaram e concluíram o estudo em cada protocolo; 2011 experimento anódico e 2012 experimento catódico.

2011	Sete pacientes foram randomizados e iniciaram o estudo: 3 sham (3 concluíram) 4 ativos (2 concluíram)
2012	Treze pacientes foram randomizados e iniciaram o estudo: 6 sham (3 concluíram) 7 ativos (6 concluíram)

A opção por ter iniciado o estudo com a tDCS anódica à esquerda se deu principalmente pela evidência de que esta modelagem havia melhorado a memória operacional em indivíduos saudáveis em uma tarefa relativamente difícil (Fregni et al., 2005). Nossa hipótese era de que a função frontal sabidamente prejudicada em usuários de crack poderia ser melhorada com a tDCS anódica à esquerda favorecendo o controle sobre o uso da droga em pacientes. O nosso estudo, até onde sabemos, é o primeiro a relatar os

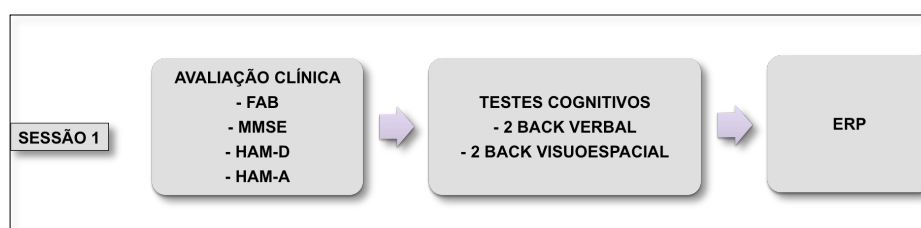
²¹ Toda e qualquer mudança neste estudo seguiu com a aprovação do comitê de ética e pesquisa da UFES.

efeitos do uso repetitivo da tDCS em usuários de crack e apesar do nosso segundo estudo ter mostrado que a nova modelagem dos eletrodos foi benéfica no tratamento, nós precisamos avançar nas investigações para que a tDCS seja uma alternativa eficaz no tratamento desta doença **crônica**.

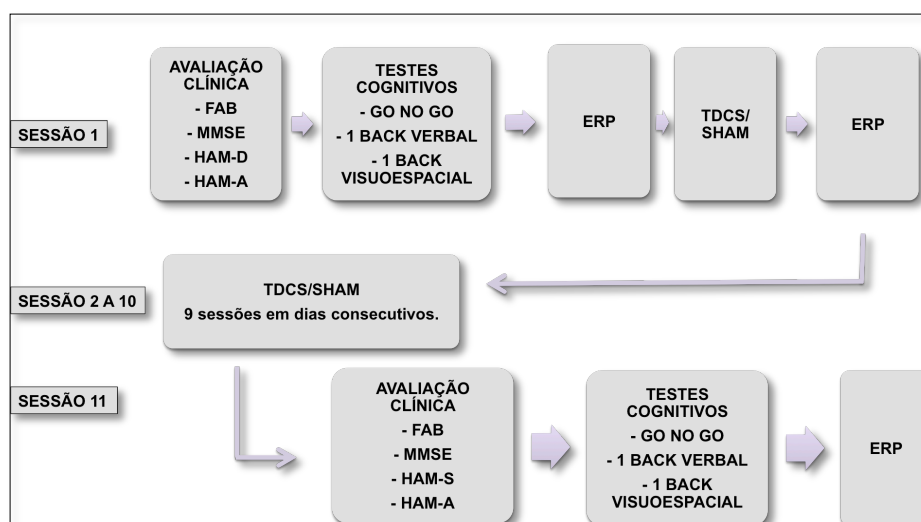
Assim, temos neste estudo duas fases, ou dois experimentos, que vou chamar de experimento **anódico**, fazendo menção ao primeiro onde a tDCS anódica foi à esquerda; e o experimento **catódico**, me referindo ao segundo experimento onde a tDCS catódica foi à esquerda e anódica à direita, sempre sobre o CPFDL.

3.3. DESENHO EXPERIMENTAL

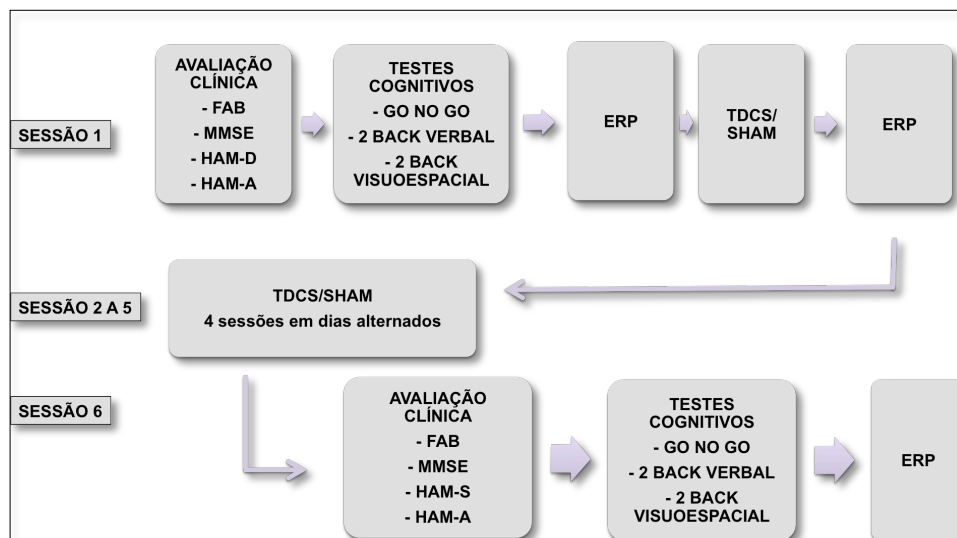
Grupo Controle



Experimento Anódico



Experimento Catódico



FAB

Foi empregada uma bateria breve para avaliação das funções frontais elaborado por Dubois et al. (2000) explorando seis diferentes domínios das funções executivas: conceituação (sujeitos devem conceituar a relação entre dois objetos de uma mesma categoria, por exemplo, maçã e banana), flexibilidade mental (sujeitos devem evocar o máximo de palavras que puderem iniciadas com uma dada letra em um minuto), programação motora (sujeitos devem executar uma série motora em uma ordem correta), sensibilidade à interferência (sujeitos devem apresentar uma resposta contrária ao sinal alternado do examinador), controle inibitório (sujeitos devem inibir uma resposta que foi dada previamente para o mesmo estímulo), e autonomia (sujeitos devem inibir a ativação de padrões comportamentais deflagrados pela estimulação sensorial, como o comportamento de preensão mediante a visualização da mão estendida do examinador). Cada um destes itens é pontuado de 0 (zero) a um máximo de 3. Desta forma, a pontuação máxima do FAB é 18 (Dubois et al., 2000). Este exame, bem como todos os outros realizados na avaliação clínica foram feitos por um examinador treinado (anexo III).

MMSE

Foi empregado o MMSE adaptado para a língua portuguesa. Conforme sua versão original (Folstein et al., 1975), trata-se de um teste de 11 itens com uma pontuação máxima de 30 pontos examinando cinco áreas cognitivas: orientação, registro, atenção e cálculo, evocação, e linguagem (anexo IV).

HAM-D

Foi aplicado um questionário estruturado de múltipla escolha utilizado para avaliar a gravidade dos sintomas de depressão. Este instrumento originalmente publicado por Max Hamilton em 1960 (Hamilton, 1960) avalia a severidade de sintomas observados na depressão tais como humor baixo, insônia, agitação, ansiedade e perda de peso. O aplicador deve escolher entre as respostas possíveis de cada questão por meio da entrevista ao paciente e pela observação dos sintomas do paciente. Cada questão tem entre 3 a 5 possíveis respostas que aumenta em gravidade. Na escala original as primeiras 17 questões contribuem para a pontuação total, enquanto que as questões de 18 a 21 fornecem informações adicionais sobre a depressão (por ex.: se ela é de variação diurna, ou se sintomas paranoides estão presentes), mas não são partes que pontuam na escala (anexo V).

HAM-A

Foi aplicado um questionário estruturado de múltipla escolha empregado para avaliar a gravidade dos sintomas de ansiedade (Hamilton, 1959). O questionário consiste em 14 itens, cada um definido por uma série de sintomas, e avaliam tanto a ansiedade psíquica (por ex.: agitação mental e angústia) e ansiedade somática (por ex.: queixas físicas relacionadas à ansiedade) (anexo VI).

3.4. QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO BREVE DE CRAVING PELO CRACK

Foi aplicado um questionário traduzido para o português (Araujo et al., 2010) de avaliação breve adaptado para o crack para examinar o “estado” de compulsão ao uso de crack. A escala foi desenvolvida por Sussner *et al.* (Sussner et al., 2006) a partir de um questionário mais extenso de 45 questões (*Cocaine Craving Questionnaire Now*) e validado no Brasil por da Silveira *et al.* (da Silveira et al., 2006). Esta é uma escala de gradação de 7 pontos entre “discordo totalmente” até “concordo totalmente”. A sua pontuação total é obtida pela somatória de pontos de cada questão. Este questionário era sempre aplicado no início e ao final da primeira e última sessões nas quais eram realizados os registros de ERP onde eram apresentadas imagens relacionadas e não relacionadas ao consumo de crack. O questionário também era aplicado antes e após a neuromodulação ativa ou procedimento sham da primeira sessão.

3.5. TESTES COGNITIVOS

Os testes cognitivos foram aplicados mediante a apresentação das imagens em um monitor de 17” disposto à frente do sujeito através de um *software* de apresentação de estímulos (*Presentation, Neurobehavioral Systems, Inc, Albany, CA*), sendo as respostas emitidas registradas por meio de um *joystick*.

Go/no-Go

Na tarefa *Go/no-Go*, círculos verdes ou quadrados azuis (4 x 4 cm) eram apresentados aleatoriamente no centro da tela de um computador. Os estímulos eram apresentados por 100 ms a intervalos de 1 segundo. Era instruído ao participante pressionar um botão o mais rapidamente possível quando o círculo de cor verde era apresentado (*Go*) e segurar a resposta, ou seja, não responder quando o quadrado azul era apresentado (*no-Go*). O tempo de reação foi calculado para as respostas corretas, as quais eram

apresentadas em um número três vezes maior do que os quadrados azuis (Tsujimoto et al., 2007).

Tarefas *n-back*

Classicamente nas tarefas do tipo *n-back*, os estímulos são apresentados sequencialmente a intervalos inter-estímulos de alguns segundos. Os participantes são instruídos a relatar se um estímulo atual é igual ao que foi apresentado “n” estímulos previamente. Assim, este teste envolve o armazenamento temporário, manipulação e seleção de informações (Tsujimoto et al., 2008).

***n-back* visuo-espacial**

Esta tarefa inicia quando um ponto de fixação (cruz branca de aproximadamente 1 x 1 cm) aparece no centro da tela de um computador. Enquanto o participante fixa o olhar na cruz central, um círculo branco (aproximadamente 1,5 cm de diâmetro) é apresentado sequencialmente e aleatoriamente em uma de oito localizações possíveis que são distribuídas aproximadamente a 6 cm da cruz central. Os estímulos eram apresentados 100 ms, a intervalos de 3 segundos, sendo visível apenas a cruz central nestes intervalos com o fundo da tela em cor preta.

Era solicitado ao participante que percebesse se o estímulo atual aparece no mesmo local apresentado a “n” apresentações atrás, tendo 2 segundos para responder pressionando o botão do *joystick* caso a posição fosse a mesma (Tsujimoto et al., 2007)

***n-back* verbal**

Essa tarefa apresenta a mesma sequência temporal da tarefa visuo-espacial, porém com estímulos verbais. Oito Letras eram apresentadas aleatoriamente enquanto o participante fixava o olhar em uma cruz branca no centro da tela do computador. De forma similar, os participantes eram solicitados a pressionar um botão quando uma letra apresentada fosse a mesma de “n” apresentações atrás (Tsujimoto et al., 2007).

3.6. ERP

Registro: o registro eletrofisiológico foi obtido através de um sistema de 32 canais (QuickAmp40, BrainProducts Ltd, Munich, Alemanha) através de eletrodos ativos com um conversor de impedância integrado. A colocação dos eletrodos seguiu o padrão internacional do sistema 10/20. Os dados foram registrados off-line a 1000 Hz, e analogicamente filtrados entre 0.016 e 1000 Hz com uma referência média comum.

Desenho experimental e tarefa: nós usamos o paradigma de reatividade à pista adaptado de um ensaio prévio controlado por placebo em dependentes de cocaína (LaRowe et al., 2007) que segue o mesmo padrão do paradigma já bem estabelecido para figuras (Prisciandaro et al., 2012) e vídeos (Volkow et al., 2011a). Durante a apresentação das imagens os sujeitos eram solicitados a apertarem um botão quando aparecessem as que são relacionadas ao uso do crack (alvo), e não apertarem (inibir a resposta) quando as imagens neutras (não-alvo) eram apresentadas (50%).

Estímulo: três imagens relacionadas ao consumo do crack (pedras, cachimbo e parafernalias usadas para o fumo, e alguém inalando a droga) formaram os estímulos visuais-alvo. Por outro lado, três imagens neutras não relacionadas ao consumo do crack (paisagem, flores, borboletas) eram os estímulos visuais não-alvo. As imagens apareciam 90 vezes em sequência randomizada, 15 vezes cada imagem, com duração de 1000 ms e intervalo de 2000 ms, então todo o procedimento durava 4,5 min.

Processamento dos dados: todos os dados do EEG foram processados através do Brain Vision Analyzer 2.0 *Professional* (BrainProducts Ltd, Munich, Germany). Os dados foram filtrados *off-line* entre 1-10 Hz, foi feita a correção ocular e inspeção dos dados quanto à presença de artefatos em modo semi-automático. Os dados foram segmentados entre -200 ms e 800 ms em relação ao aparecimento da imagem na tela, e depois os segmentos foram promediados e corrigidos na linha de base (-200 ms a zero). Foi obtida a tomografia eletromagnética de baixa resolução (LORETA) para a obtenção da distribuição da densidade da corrente ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) em valores absolutos por

região de interesse (ROI, sigla em inglês para *Region Of Interest*). Desta maneira **as ROIs deste estudo foram:** Cingulado Anterior (CA) – giro cingulado anterior esquerdo e direito, áreas de Brodmann 24, 32, 33; CPFDL esquerdo (CPFDL_e) – giro frontal médio lateral esquerdo dorsal, áreas 9 e 46; CPFDL direito (CPFDL_d) - giro frontal médio lateral direito dorsal;

3.7. NEUROMODULAÇÃO

Uma corrente contínua (Striat, Ibramed Indústria Brasileira de Equipamentos Médicos Ltd, São Paulo, Brasil) foi transferida por um par de eletrodos (35 cm²) com uma camada espessa de gel condutor para EEG. Para estimular o CPFDL esquerdo o eletrodo era colocado sobre a região F3 de acordo com o sistema internacional 10-20, e para estimular do CPFDL direito, o eletrodo era colocado sobre a região F4. A corrente foi aplicada por 20 min em uma intensidade de 2 mA (este parâmetro foi o mesmo nas duas fases do estudo). Para o procedimento sham, o equipamento era ligado e desligado gradualmente por cerca de 10 segundos (zero - 1 mA – 2mA – 1 mA - zero). Os pacientes não sabiam se estavam recebendo o tratamento ou não.

3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram representados pela **média ± desvio padrão** (DP). Para as análises clínicas foram utilizados os testes de Fisher e Qui-quadrado (χ^2) nos dados qualitativos e o teste Mann-Whitney (U) nas variáveis quantitativas contínuas. Correlação de Pearson foi feita na análise da atividade cerebral em função do tempo de abstinência nos pacientes. Em caso de comparação paramétrica (teste de normalidade Shapiro-Wilk) foi utilizado o teste t para amostras independentes. Para comparação não paramétrica, foi utilizado o teste Mann-Whitney. As amplitudes e latências dos potenciais cognitivos foram comparados entre os grupos controle e pacientes nas regiões Fz, Cz e Pz utilizando-se ANOVA 2 vias com pós-testes de Bonferroni. Valores de $P < 0,05$ e $P < 0,0001$ (densidade de ativação $\mu\text{A}/\text{mm}^2$) indicaram significância estatística. O Software GraphPad Prism 6.0 foi utilizado para as análises e construção dos gráficos.

IV- RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS

GRUPO CONTROLE

Nove indivíduos saudáveis se voluntariaram a participar do estudo para compor uma amostra controle. Esta amostra foi pareada por idade com o grupo dos pacientes ($p=0.07$) e não pareada por anos de estudo ($p<0.001$), sendo o controle composto basicamente por homens solteiros com mais de 13 anos de estudo (média do grupo dos pacientes = 8 anos de estudo).

Tabela 2 – Características sócio-demográficas, e medidas clínicas da amostra total dos indivíduos saudáveis que formaram o grupo controle. Os valores estão expressos em *média ± DP ou n (%)*.

		INDIVÍDUOS (n = 9)
VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS		
Idade		25.2 ± 4.2
Sexo	Homens	9 (100%)
	Mulheres	0 (0%)
Anos de estudo	0-4 a	0 (0%)
	5-8 a	0 (0%)
	9-12 a	1 (11.1%)
	> 13 a	8 (88.9%)
Vínculo empregatício	Emprego formal	6 (66.7%)
	Aposentado	0 (0%)
	Emprego informal	0 (0%)
	Desempregado	3 (33.3%)
Estado civil	Solteiro	9 (100%)
	Casado	0 (0%)
	Divorciado	0 (0%)

GRUPO ANÓDICO

Sete usuários de crack iniciaram o protocolo anódico. As características deste grupo estão sumarizadas na tabela abaixo.

Tabela 3 – Características sócio-demográficas, padrão de uso do crack e medidas clínicas da amostra total dos usuários de crack submetidos à ETCC **anódica** sobre o CPFDL esquerdo ou procedimento sham. Os valores estão expressos em *média ± DP* ou *n (%)*.

		SHAM (n = 3)	tDCS (n = 4)		
VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS				Valor de P	
Idade		30.0 ± 4.5	27.7 ± 5.6	U	ns
Sexo	Homens	3 (100%)	4 (100%)	-	-
	Mulheres	0 (0%)	0 (0%)		
Anos de estudo	0-4 a	0 (0%)	0 (0%)	Fisher	ns
	5-8 a	1 (33.3%)	4 (100%)		
	9-12 a	2 (66.7%)	0 (0%)		
	> 13 a	0 (0%)	0 (0%)		
Vínculo empregatício	Emprego formal	1 (33.3%)	0 (0%)	X ₂	ns
	Aposentado	0 (0%)	0 (0%)		
	Emprego informal	0 (0%)	1 (25%)		
	Desempregado	2 (66.7%)	3 (75%)		
Estado civil	Solteiro	2 (66.7%)	0 (0%)	X ₂	ns
	Casado	1 (33.3%)	2 (50%)		
	Divorciado	0 (0%)	2 (50%)		
PADRÃO DE USO					
Idade do início do uso		27.3 ± 5.0	20.0 ± 4.7	U	ns
Quantidade (pedras/semana)		36.3 ± 38.2	72.5 ± 60.3	U	ns
Dias de abstinência antes do início do estudo		24 ± 6.2	9 ± 8.1	U	0.034
Tratamento prévio	Sim	3 (100%)	2 (50%)	Fisher	ns
	Não	0 (0%)	2 (50%)		
Uso de tabaco	Sim	2 (66.7%)	3 (75%)		ns
	Não	1 (33.3%)	1 (25%)	Fisher	

GRUPO CATÓDICO

Treze usuários de crack iniciaram o protocolo catódico. As características deste grupo estão sumarizadas na tabela abaixo.

Tabela 4 – Características sócio-demográficas, padrão de uso do crack e medidas clínicas da amostra total dos usuários de crack submetidos à ETCC **catódica** sobre o CPFDL esquerdo e anódica sobre o CPFDL direito, ou procedimento sham. Os valores estão expressos em *média ± DP* ou *n(%)*.

VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS		sham (n = 6)	tDCS (n = 7)		Valor de P
Idade		27.5 ± 5.3	32.0 ± 8.0	<i>U</i>	ns
Sexo	Mulheres	1 (16.6%)	1 (14.3%)	Fisher	ns
	Homens	5 (83.4%)	6 (85.7%)		
Anos de estudo	0-4	0 (0%)	0 (0%)	Fisher	ns
	5-8	3 (50%)	2 (28.6%)		
	9-12	3 (50%)	4 (57.1%)		
	> 13	0 (0%)	1 (14.3%)		
Vínculo empregatício	Emprego formal	3 (50%)	2 (28.6%)	X_2	ns
	Aposentado	0 (0%)	0 (0%)		
	Emprego informal	0 (0%)	2 (28.6%)		
	Desempregado	3 (50%)	3 (42.8%)		
Estado civil	Solteiro	3 (50%)	3 (42.8%)	X_2	ns
	Casado	2 (33.3%)	4 (57.2%)		
	Divorciado	1 (16.7%)	0 (0%)		
PADRÃO DE USO					
Idade do início do uso		21.0 ± 5.5	26.7 ± 8.0	<i>U</i>	ns
Quantidade (pedras/semana)		115.8 ± 133.0	125.0 ± 104.4	<i>U</i>	ns
Dias de abstinência antes do início do estudo		9.2 ± 10.2	22.1 ± 30.5	<i>U</i>	ns
Tratamento prévio	Sim	3 (50%)	5 (71.4%)	Fisher	ns
	Não	3 (50%)	2 (28.6%)		
Uso de tabaco	Sim	5 (83.3%)	5 (71.4%)	Fisher	ns
	Não	1 (16.7%)	2 (28.6%)		

4.2. DIFERENÇAS ENTRE O GRUPO CONTROLE E PACIENTES NA AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes (n = 20) apresentaram menor valor de MMSE e FAB quando comparados ao grupo de indivíduos sadios (n = 9) e maiores índices correspondentes aos estados de ansiedade e depressão (tabela 3; valor de P obtido após teste-t para amostras independentes).

Tabela 5. Dados obtidos na avaliação clínica dos indivíduos do estudo; grupo controle (n = 9) e grupo dos usuários de crack (n = 20).

	Controle	Pacientes	Valor de P
MMSE	28,3 ± 1,1	26,6 ± 3,1	0,04
FAB	15,4 ± 1,3	13,0 ± 3,1	0,02
HAMA	9,0 ± 4,5	22,7 ± 15,0	0,01
HAMD	4,9 ± 2,9	17,4 ± 10,0	0,002

4.3. DIFERENÇAS ENTRE O GRUPO CONTROLE E PACIENTES NOS TESTES COGNITIVOS

2-BACK VERBAL E 2-BACK VISUOESPACIAL

Os testes 2-back foram realizados pelos pacientes da segunda etapa do estudo (n = 13). Estes testes também foram realizados pelo grupo controle (n = 9) e foi possível realizar uma análise estatística para comparar o desempenho inicial do grupo de pacientes em relação ao grupo controle (fig. 9). A hipótese nula era de que o grupo controle e os pacientes teriam o mesmo desempenho nas tarefas. Para testar esta hipótese foi realizado o teste t independente entre as duas amostras. Esta análise evidenciou que o grupo de pacientes teve um desempenho menor do que o grupo controle no teste cognitivo 2-back verbal (média ± DP: 80,67 ± 15,12 vs 45,92 ± 24,26, t (gl) = 3.79(20), $p = 0,0011^{**}$) e no teste cognitivo 2-back visuoespacial (média ± DP: 78,22 ± 13,62 vs 50,92 ± 16,81, t (gl) = 4.03(20), $p = 0,0007^{***}$).

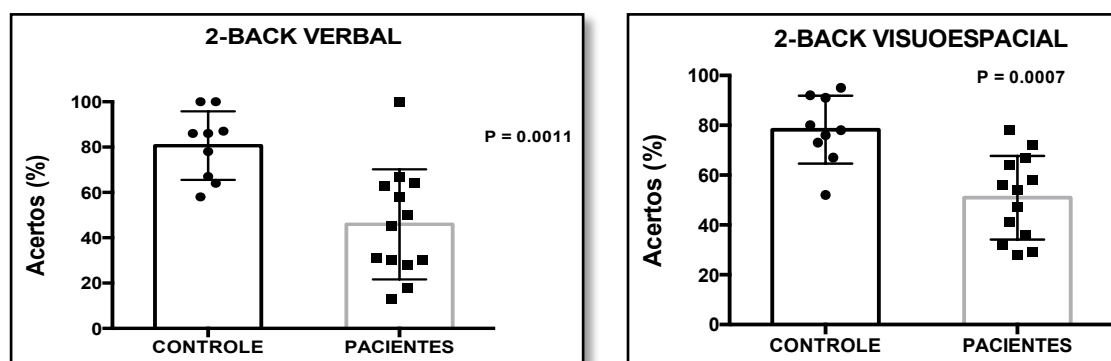


Figura 9. Desempenho dos grupos controle (n=9) e pacientes do experimento catódico (n=13) nos testes cognitivos 2-back verbal (E) e 2-back visuoespacial (D). Os valores de p estão representados nas figuras (teste t independente controle vs pacientes).

4.4. PERFIL ELETROFISIOLÓGICO DOS PACIENTES vs CONTROLE

Abaixo estão representadas as ondas eletroencefalográficas do potencial relacionado ao evento após estímulo visual de pistas neutras e pistas relacionadas ao uso do crack no grupo controle (n = 10) e no grupo dos pacientes (n = 20). Destaca-se o aparecimento de uma onda bifásica em N2 no grupo dos pacientes ao visualizar (*com resposta*) imagens relacionadas ao uso do crack (apontada pela seta em Fz, Cz e Pz na figura 10), sendo esta mais evidente em Fz e Cz (apontada pelos asteriscos na mesma figura) sugerindo regiões mais **fronto-centrais** como originadoras deste perfil eletrofisiológico. Este achado tem nos chamado a atenção desde o início das análises do ERP dos pacientes. Uma das perspectivas futuras envolve a investigação deste fenômeno como um possível marcador eletrofisiológico em usuários de crack.

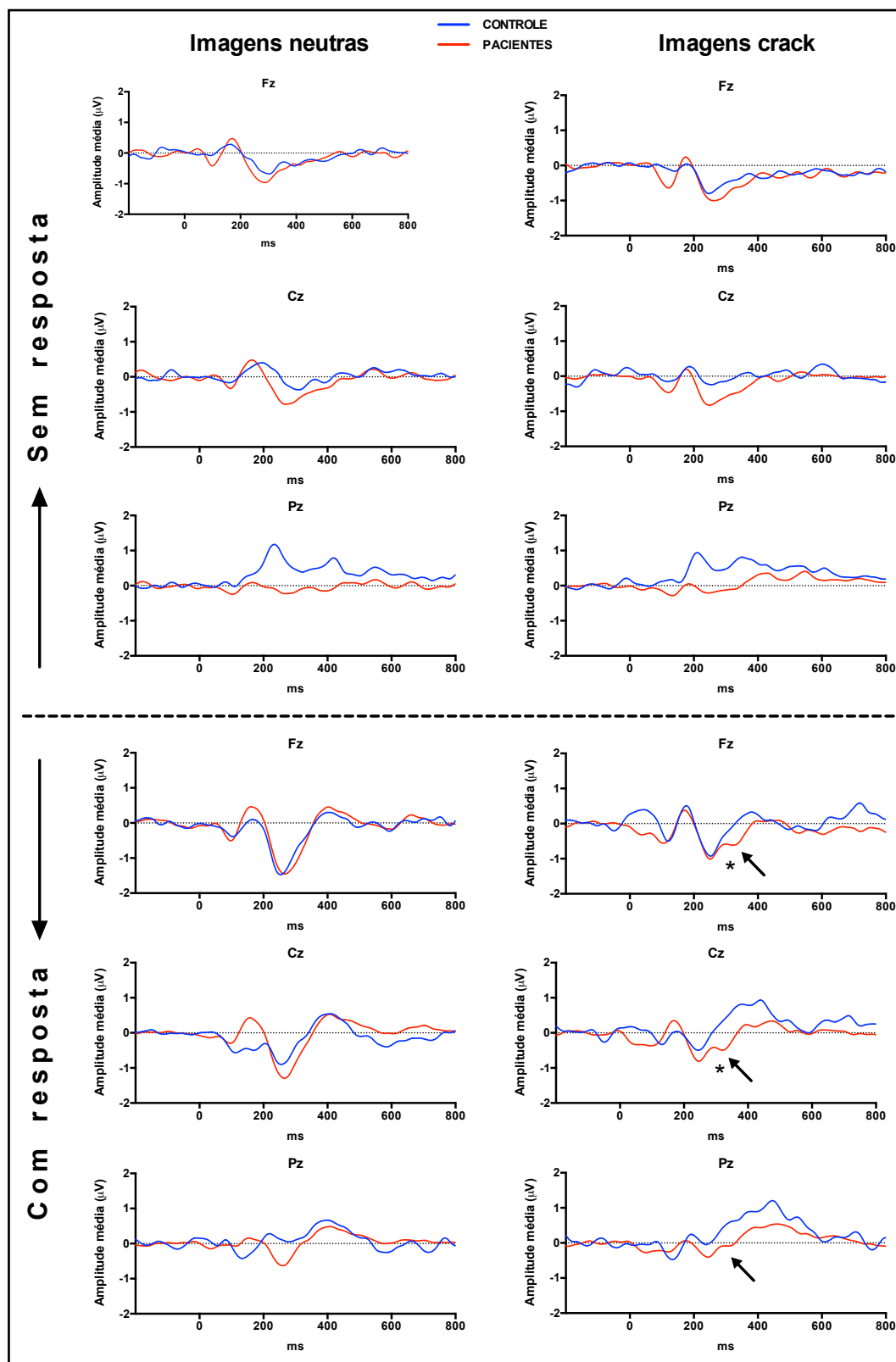


Figura 10. Registros eletroencefalográficos em Fz, Cz e Pz dos grupos controle (n=10, azul) e pacientes (n=20, vermelho) nas modalidades sem resposta e com resposta motora durante o paradigma de reatividade à pista com imagens neutras (E) e imagens relacionadas ao uso do crack (D). AS setas mostram a onda N2 bifásica e os asteriscos apontam este achado para as regiões mais fronto-centrais.

4.5. COMPARAÇÃO DAS AMPLITUDES E LATÊNCIAS DE N2 E P3 ENTRE O GRUPO CONTROLE E PACIENTES

Foi possível observar que durante a visualização de imagens **neutras** (sem resposta) houve diferença entre os picos evidenciados nas regiões Fz, Cz e Pz entre grupo controle (n=10) e pacientes (n=20), (ANOVA 2 vias; $[F(2,81) = 5,531; P = 0,0056]$). Pós testes de Bonferroni mostraram que o pico da amplitude de P3 é maior em Pz no grupo controle quando comparado a Fz ($P < 0,0005$) e Cz ($P < 0,05$); e este pico é maior do que o pico de amplitude do P3 em Pz dos pacientes ($P < 0,005$) (Fig. 11). Não houve diferença significativa entre as latências avaliadas (Fig. 12).

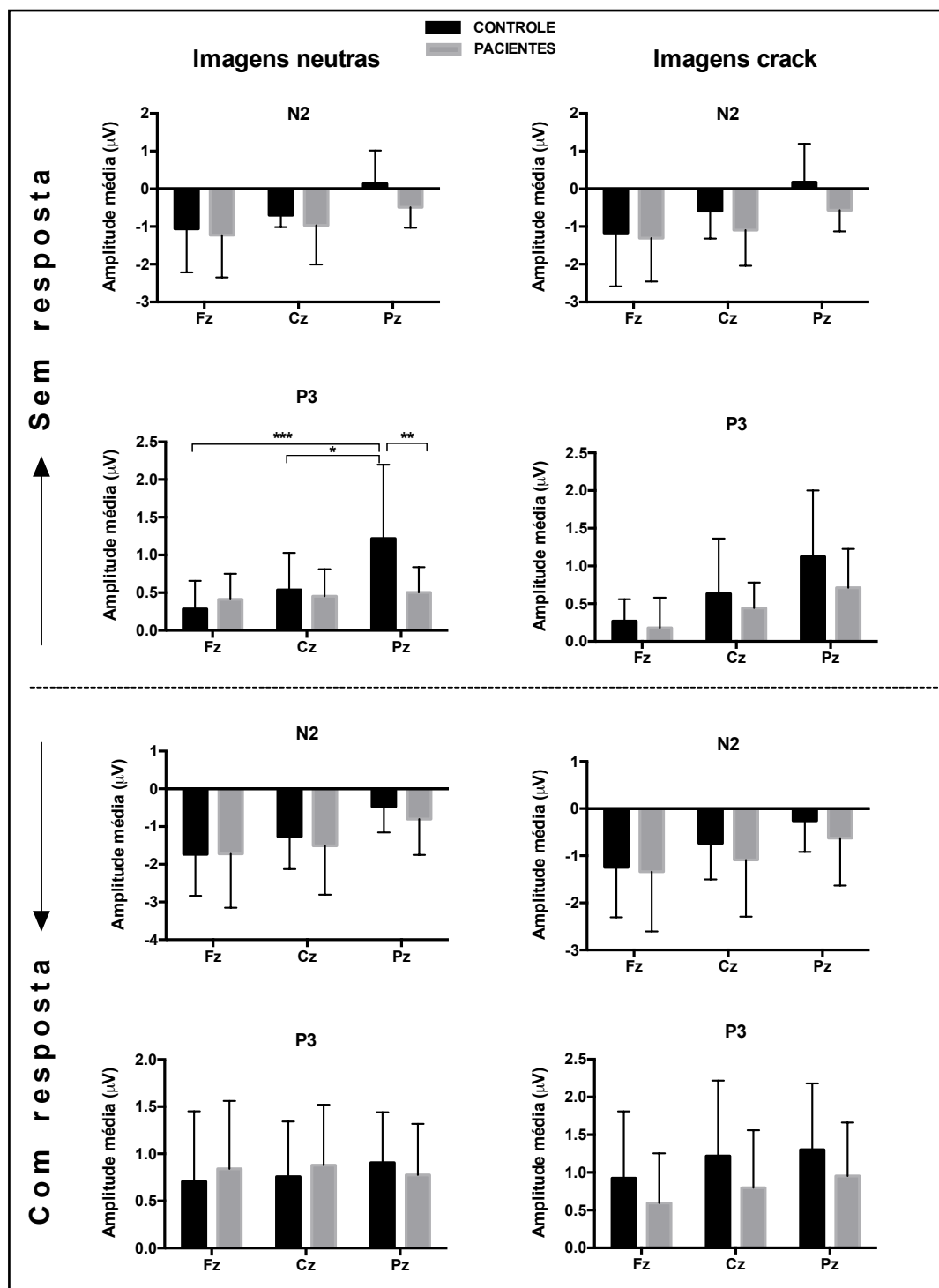


Figura 11. Amplitudes médias do pico da onda P3 em Fz, Cz e Pz dos grupos controle (n=10, preto) e pacientes (n=20, cinza) nas modalidades sem resposta e com resposta motora durante o paradigma de reatividade à pista com imagens neutras (E) e imagens relacionadas ao uso do crack (D) durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.0005$, Anova 2 vias com pós-testes de Bonferroni)

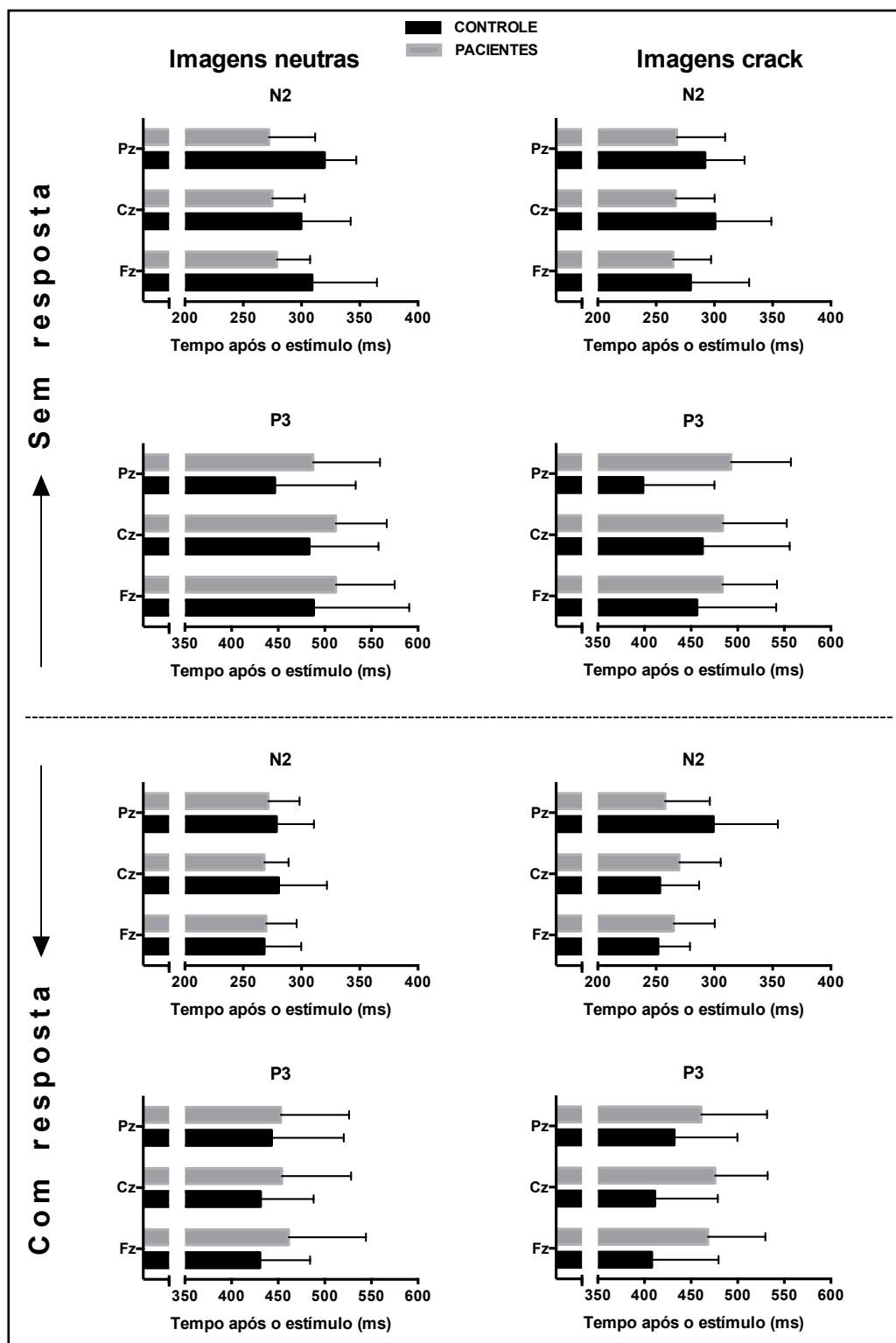


Figura 12. Latências do pico da onda P3 em Fz, Cz e Pz dos grupos controle (n=10, preto) e pacientes (n=20, cinza) nas modalidades sem resposta e com resposta motora durante o paradigma de reatividade à pista com imagens neutras (E) e imagens relacionadas ao uso do crack (D) durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). Anova 2 vias com pós-testes de Bonferroni.

4.6. ATIVAÇÃO DAS ÁREAS DE INTERESSE DO CPF DURANTE OS POTENCIAIS COGNITIVOS N2 E P3: CONTROLE vs PACIENTES

Neste resultado foi feita uma análise da ativação cerebral em áreas de interesse deste estudo que envolvem regiões do CPF enquanto indivíduos sadios e usuários de crack estão sob estimulação visual de imagens neutras e relacionadas ao uso do crack – o paradigma de reatividade à pista. **O objetivo nesta análise foi verificar (e comparar) a resposta eletrofisiológica dos indivíduos mediante o paradigma de reatividade à pista elaborado em nosso laboratório.**

Para a análise deste resultado, o valor absoluto ($\mu A/mm^2$) – eixo Y dos gráficos (Fig. 13) – foi obtido a partir da média dos valores dos indivíduos de cada grupo, milissegundo a milissegundo, do segmento N2 e P3, ou seja, foi feita a média obtida em cada grupo a partir dos valores absolutos da LORETA entre 200 - 350 ms e 350 – 600 ms, respectivamente, após o estímulo visual.

O que observamos neste resultado foi que, em geral, a ativação cerebral do grupo controle (n=10) é maior do que no grupo dos pacientes (n=20), exceto durante o P3 mensurado na tarefa de apertar o botão ao visualizarem imagens relacionadas ao uso do crack, onde, das três regiões cerebrais avaliadas, duas tiveram maior ativação no grupo dos pacientes (CPFDL_e e CPFDL_d) – dado exibido no último gráfico à direita (Fig. 13). Pelo fato de os dados não terem apresentado distribuição normal, foi empregada a análise não paramétricas de Mann-Whitney entre controle e usuários de crack em cada ROI sendo considerado *P < 0,0001 para significância estatística (os dados estão representados pela média \pm DP).

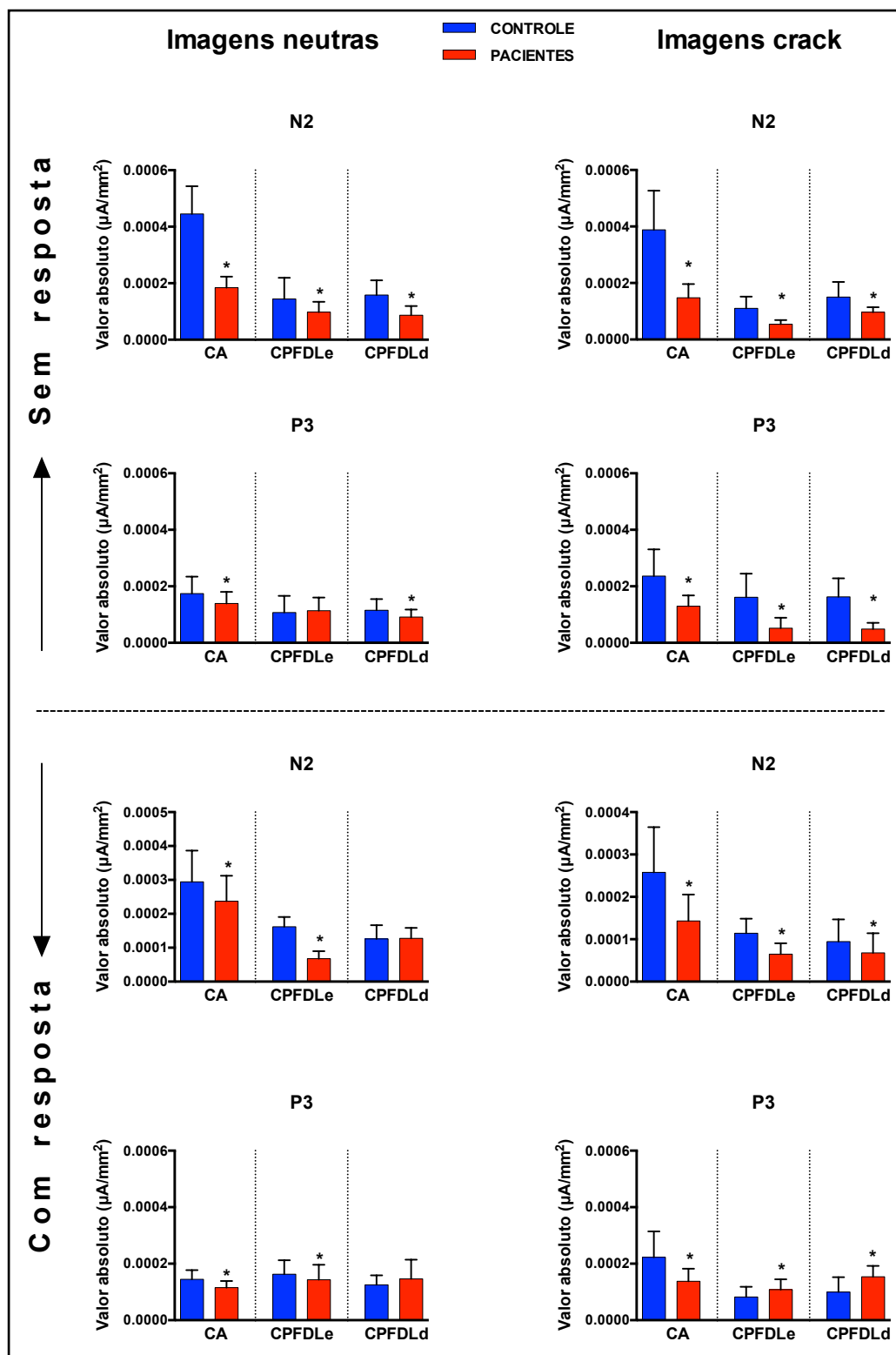


Figura 13. Atividade eletroencefalográfica mensurada pela tomografia de baixa resolução – LORETA - dos grupos controle (azul) e pacientes (vermelho) nas modalidades sem resposta e com resposta motora durante o paradigma de reatividade à pista com imagens neutras (E) e imagens relacionadas ao uso do crack (D) durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). * $p < 0.0001$, teste de Mann-Whitney controle vs pacientes).

4.7. CORRELAÇÃO ENTRE ATIVIDADE CEREBRAL E VARIÁVEL CLÍNICA NO GRUPO DOS PACIENTES.

O que está acontecendo com os potenciais cognitivos N2 e P3 no CPF dos usuários de crack na medida em que aumenta o tempo de abstinência?

Para investigar esta pergunta, foi realizada a correlação, ou seja, o grau de associação entre duas variáveis quantitativas, neste caso: a atividade cerebral nas ROIs em função do tempo de abstinência (neste estudo os pacientes possuem até um mês de abstinência). Após uma análise prévia destes dados, observamos uma importante variação na dinâmica da atividade cerebral dos pacientes, o que nos permitiu separar o perfil da atividade cerebral da amostra em dois períodos: 1) **primeira semana de abstinência** (n = 8); e 2) **a partir do décimo dia de abstinência** (n = 9). Foi feita uma regressão linear, ou seja, uma predição de uma variável em função da outra.

Os resultados mostraram que as correlações da **primeira semana**, apesar de mostrarem uma tendência de diminuição da atividade nas ROIs em função do tempo de abstinência, não foram estatisticamente significantes em nenhuma condição incluindo as análises em N2 e P3 para imagens neutras e relacionadas ao crack (não demonstrado). Porém, em geral, **a partir do décimo dia de abstinência**, foram evidenciados aumentos progressivos na atividade cerebral das ROIs nos potenciais cognitivos N2 e P3 durante a visualização de imagens neutras (figura 14) e imagens relacionadas ao crack (figura 15). Os valores dos coeficientes de Pearson - , e os valores de "P" estão representados junto aos gráficos, e em vermelho estão destacados os valores que tiveram suas correlações estatisticamente significantes ($P < 0,05$).

Os gráficos abaixo irão demonstrar que:

(Estes resultados consideram apenas o protocolo da visualização das imagens, emitindo resposta motora):

- **N2:** A partir do décimo dia de abstinência, a atividade do CA aumenta durante o N2 relacionado às imagens **neutras e crack**.
- **P3:** A partir do décimo dia de abstinência, a atividade do CPFDL e CPFDLd aumenta durante o P3 relacionado às imagens **neutras e crack**.

Em geral, observamos um aumento da atividade cerebral em função do tempo a partir do décimo dia de abstinência

Atividade cerebral vs tempo de abstinência durante visualização (com resposta motora) de imagens neutras em N2 e P3:

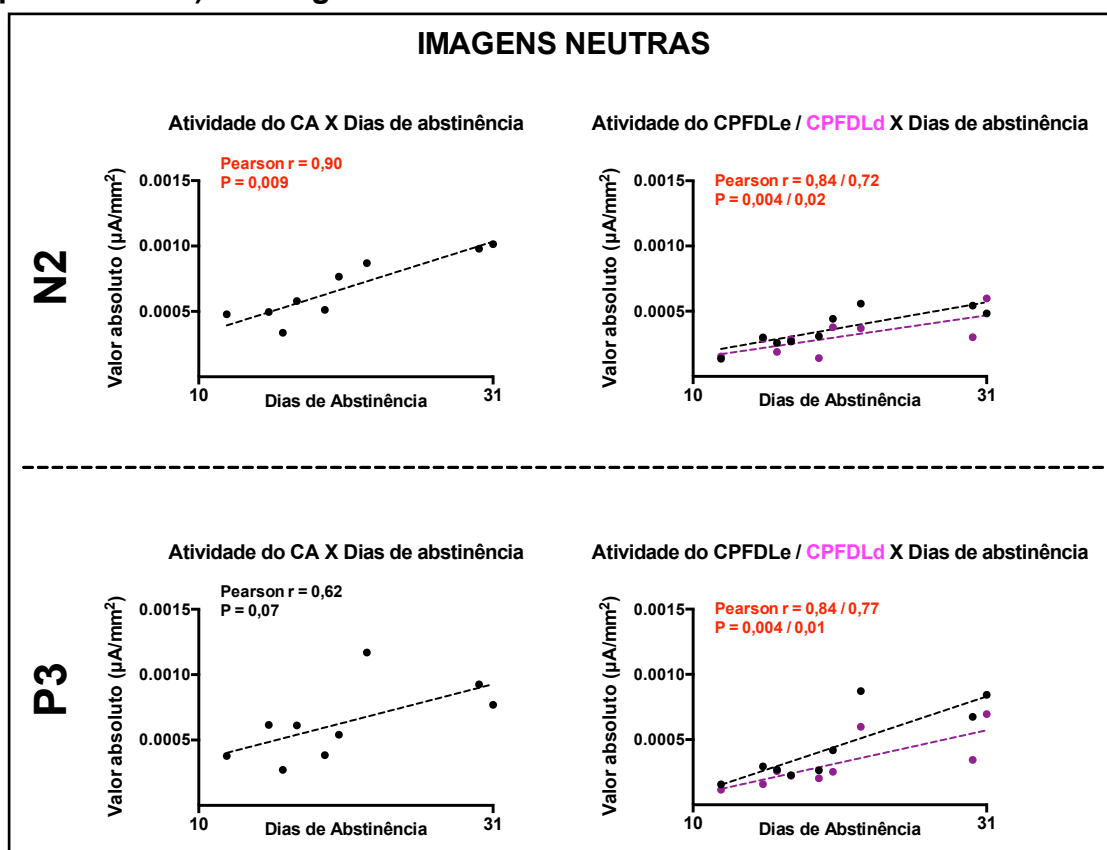


Figura 14. Correlação entre a atividade eletroencefalográfica mensurada pela tomografia de baixa resolução – LORETA – nas regiões de interesse do estudo (CA – Cingulado Anterior; CPFDL e – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; CPFDLd - Córtex Pré-frontal Dorsolateral direito) e o dado clínico correspondente ao tempo de abstinência (dias) do grupo dos pacientes durante o paradigma de reatividade à pista com imagens neutras durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). Os valores do coeficiente de Pearson (r) e p estão representados nos gráficos.

Atividade cerebral vs tempo de abstinência durante visualização (com resposta motora) de imagens relacionadas ao crack em N2 e P3:

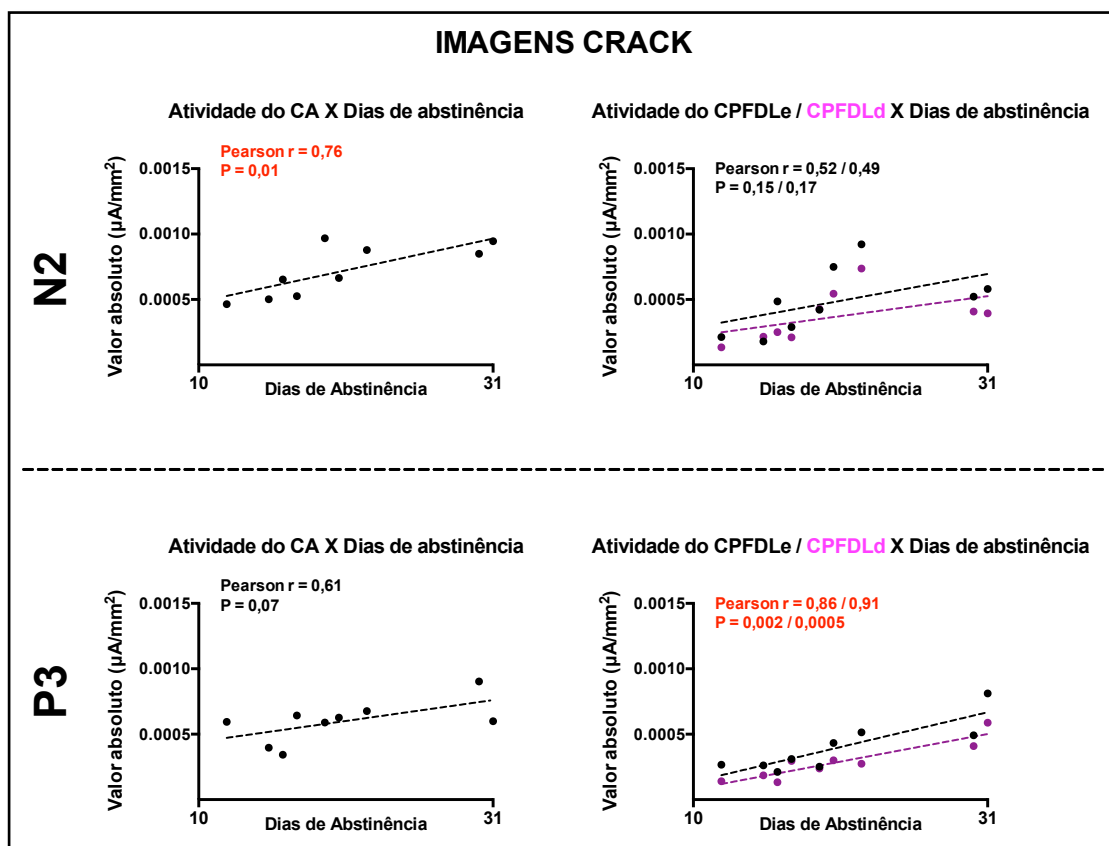
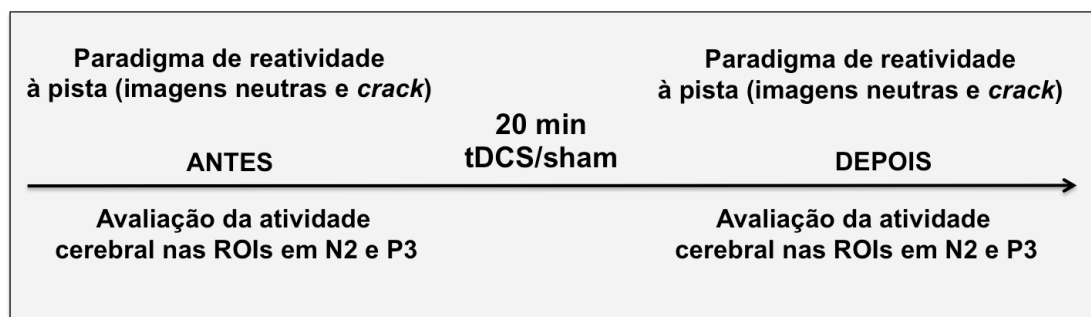


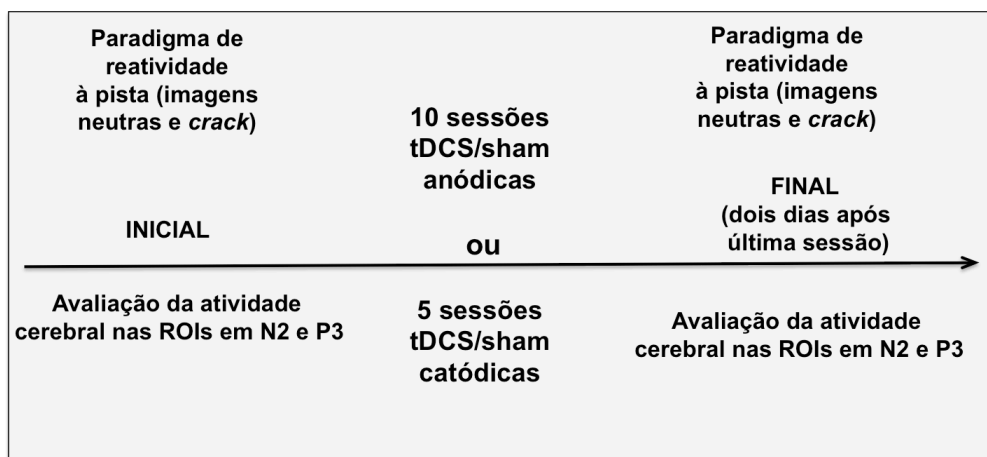
Figura 15. Correlação entre a atividade eletroencefalográfica mensurada pela tomografia de baixa resolução – LORETA – nas regiões de interesse do estudo (CA – Cingulado Anterior; CPFDLl – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; CPFDLd - Córtex Pré-frontal Dorsolateral direito) e o dado clínico correspondente ao tempo de abstinência (dias) do grupo dos pacientes durante o paradigma de reatividade à pista com imagens relacionadas ao crack durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). Os valores do coeficiente de Pearson (r) e p estão representados nos gráficos.

4.8. EM BUSCA DO EFEITO E DO TRATAMENTO - EFEITO DA tDCS SOBRE OS POTENCIAIS COGNITIVOS APÓS ÚNICA SESSÃO E APÓS SESSÕES REPETITIVAS.

(Pergunta: será que a tDCS é capaz de alterar a atividade cortical cerebral quando os usuários de crack são re-submetidos ao paradigma de reatividade à pista logo após a aplicação da tDCS ou após várias sessões?)

Nos resultados abaixo, os efeitos da tDCS estão representados nas ROIs do estudo. As análises foram feitas considerando apenas os valores do ERP obtido no paradigma de reatividade à pista que exigia o pressionamento do botão, uma vez que quando começamos a preparar estes resultados para a *publicação*, fomos aconselhados a priorizar estes dados já que o fato de pressionarem o botão durante as imagens relacionadas ao crack garantia que o indivíduo estava “participando” da tarefa. Abaixo, temos representados os desenhos experimentais do protocolo de sessão única e repetitiva do experimento anódico e catódico.





O principal objetivo era verificar se as mudanças na atividade cerebral mensurada durante o paradigma de reatividade à pista em N2 e P3 que ocorreram no grupo ativo eram iguais ou diferentes às que ocorriam no grupo sham. A hipótese nula era de que o grupo sham e ativo apresentariam a mesma variação percentual de mudança nos valores da atividade cerebral, indicando que a tDCS não influenciaria na atividade cerebral quando os pacientes eram re-submetidos ao paradigma de reatividade à pista. Foram feitas análises não paramétricas independentes de Mann-Whitney entre sham e ativo para cada condição analisada (* $P < 0,0001$; média \pm DP).

Na figura abaixo (fig. 16), estão representadas as quantidades de pacientes incluídas em cada análise desta sessão dos resultados, incluindo a quantidade de pacientes que iniciou e finalizou cada protocolo, e, de acordo com o *follow-up* de três meses, quantos permaneceram abstinentes. O principal fator limitante destas análises foi a pequena quantidade de pacientes e a baixa adesão ao tratamento, fatores esperados devido às dificuldades de se trabalhar com esta população, principalmente, por causa dos episódios de recaída.

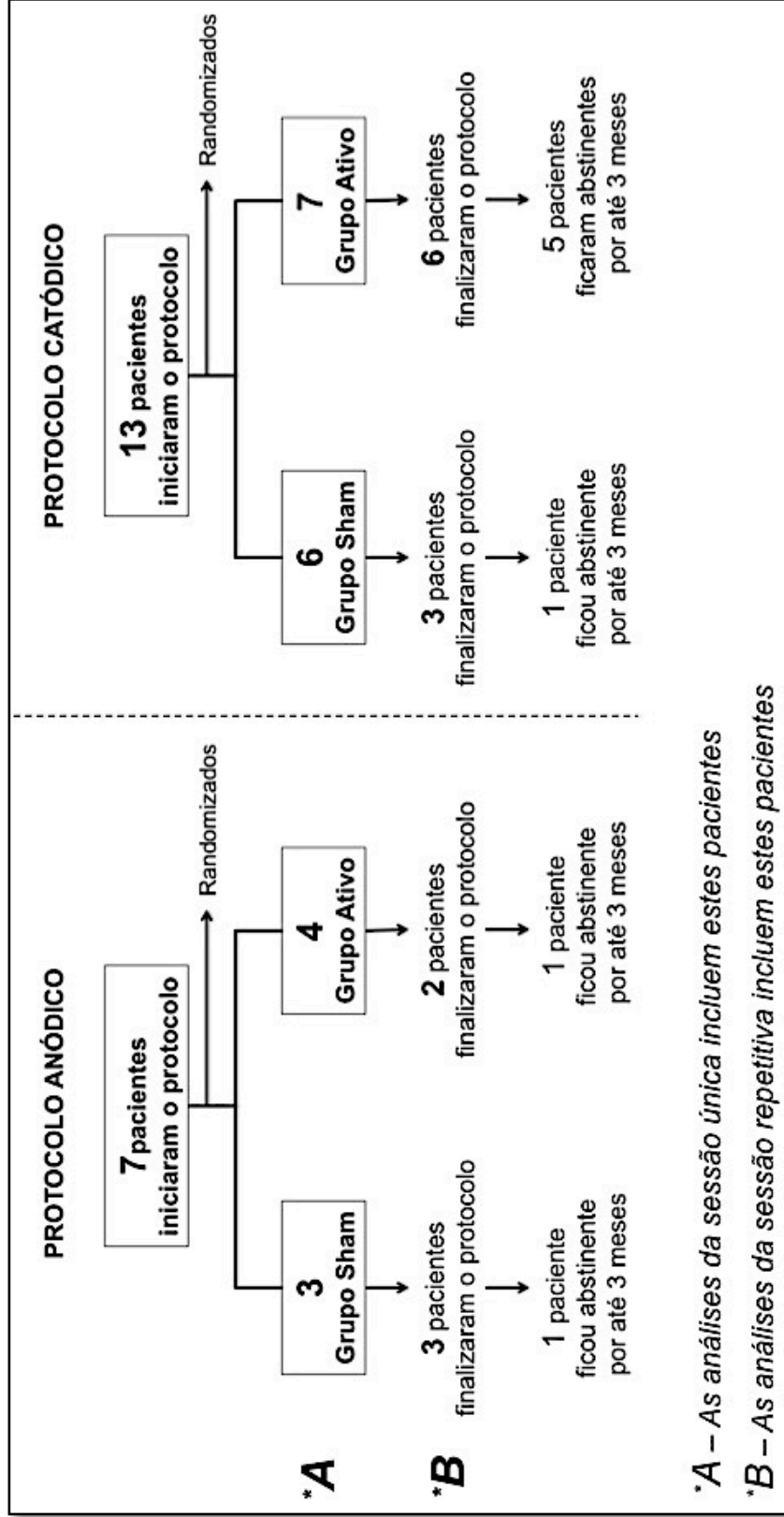


Figura 16. Organograma dos protocolos anódico (E) e catódico (D) evidenciando a quantidade de pacientes incluída em cada estudo, nas fases inicial e final do experimento. Em toda a linha corresponde à letra *A estão os pacientes que foram analisados no experimento da sessão única. Em toda a linha corresponde à letra *B estão os pacientes que foram analisados no experimento da sessão repetitiva.

EXPERIMENTO ANÓDICO

Sessão única

→ Será possível observar que, **em geral**, a tDCS anódica aumenta a atividade cerebral, principalmente em P3 para a visualização de imagens relacionadas ao crack no CA e no CPFDL_e.

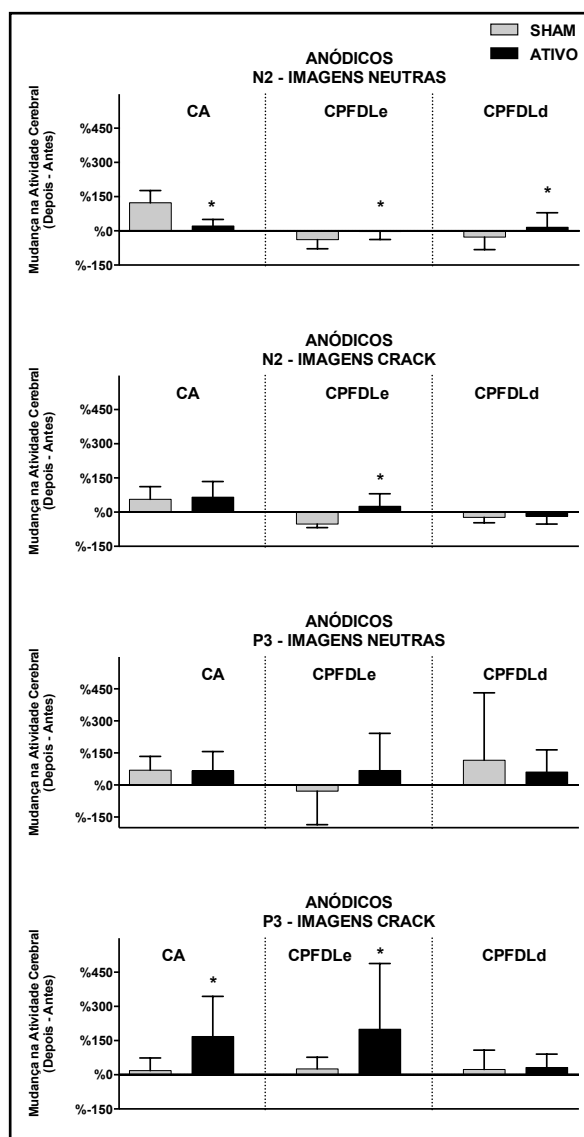


Figura 17. Percentual (%) da variação da densidade de corrente mensurada antes e após sessão única de tDCS anódica pela tomografia de baixa resolução – LORETA – nas regiões de interesse do estudo (CA – Cingulado Anterior; CPFDL_e – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; CPFDL_d - Córtex Pré-frontal Dorsolateral direito) dos grupos sham (n=3, cinza) e ativo (n= 4, preto) durante a apresentação de imagens neutras e imagens relacionadas ao uso do crack durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). *p<0.0001, teste de Mann-Whitney sham vs ativo para cada ROI).

Sessão repetitiva

→ Será possível observar que, **em geral**, a neuromodulação anódica ou não altera ou diminui a atividade das ROIs, com exceção do CPFDLd, onde foi observado aumento discreto porém significativo da atividade durante a apresentação de imagens neutras.

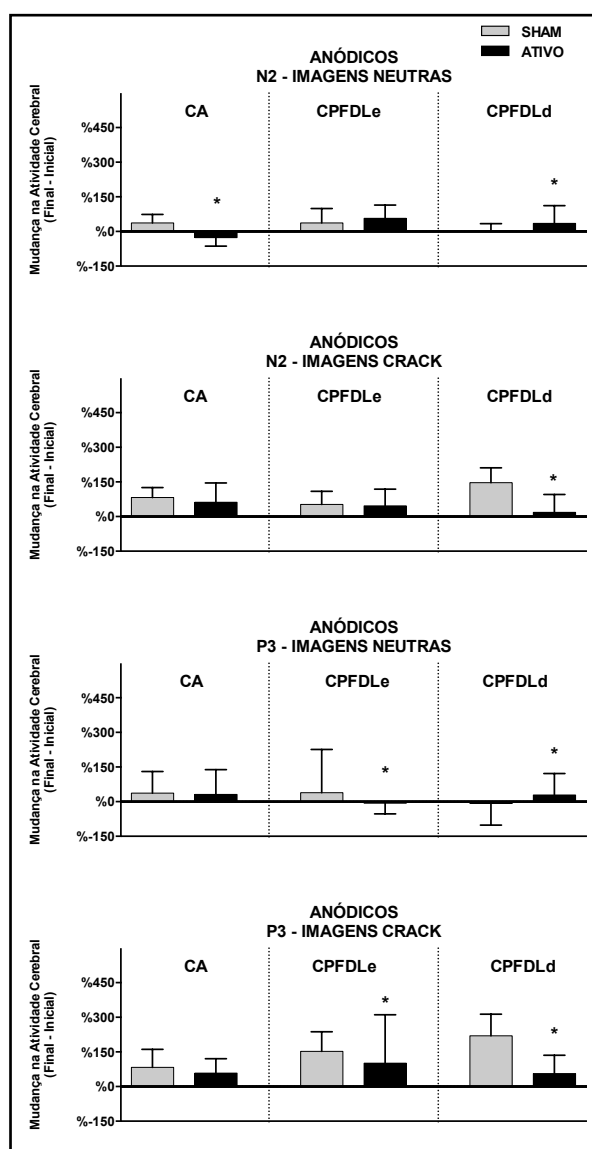


Figura 18. Percentual (%) da variação da densidade de corrente mensurada antes e após sessões repetitivas de tDCS anódica pela tomografia de baixa resolução – LORETA – nas regiões de interesse do estudo (CA – Cingulado Anterior; CPFDLe – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; CPFDLd - Córtex Pré-frontal Dorsolateral direito) dos grupos sham (n=3, cinza) e ativo (n= 2, preto) durante a apresentação de imagens neutras e imagens relacionadas ao uso do crack durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). *p<0.0001, teste de Mann-Whitney sham vs ativo para cada ROI).

EXPERIMENTO CATÓDICO

Sessão única

→ Será possível observar que a tDCS catódica levou a um aumento da atividade cerebral para a visualização de imagens neutras no CPFDL e CPFDLd, e a uma diminuição da atividade cerebral para imagens relacionadas ao crack no CA e CPFDL e, durante o P3.

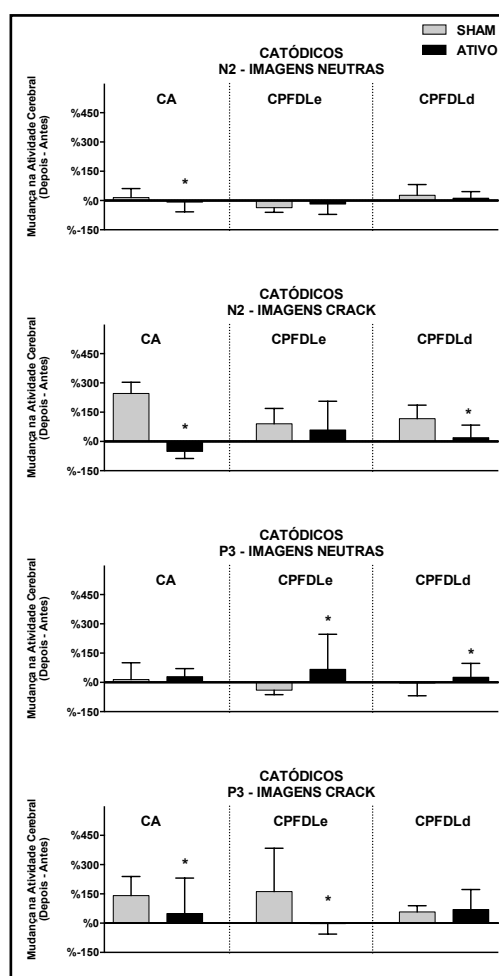


Figura 19. Percentual (%) da variação da densidade de corrente mensurada antes e após sessão única de tDCS catódica pela tomografia de baixa resolução – LORETA – nas regiões de interesse do estudo (CA – Cingulado Anterior; CPFDL e – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; CPFDLd - Córtex Pré-frontal Dorsolateral direito) dos grupos sham (n=6, cinza) e ativo (n= 7, preto) durante a apresentação de imagens neutras e imagens relacionadas ao uso do crack durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). *p<0.0001, teste de Mann-Whitney sham vs ativo para cada ROI).

Sessão repetitiva

→ Será possível observar que, **em geral**, a neuromodulação catódica aumentou a atividade das ROIs durante a visualização de imagens neutras e diminuiu a atividade das ROIs durante a visualização de imagens crack.

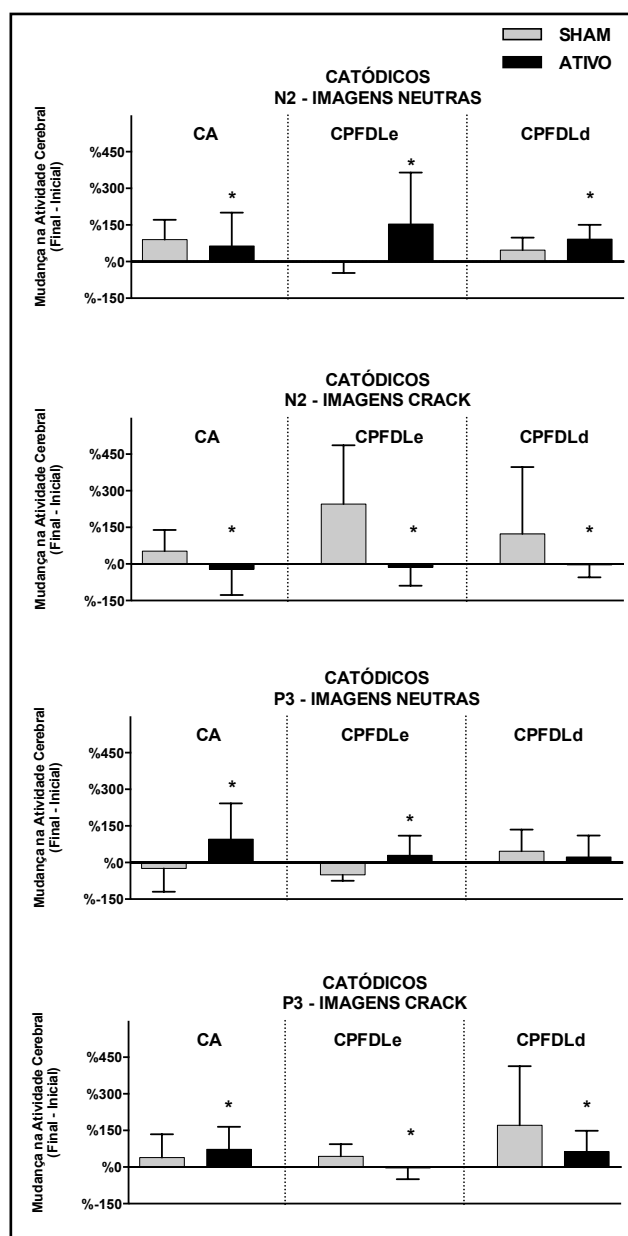


Figura 20. Percentual (%) da variação da densidade de corrente mensurada antes e após sessões repetitivas de tDCS catódica pela tomografia de baixa resolução – LORETA – nas regiões de interesse do estudo (CA – Cingulado Anterior; CPFDL_e – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; CPFDL_d - Córtex Pré-frontal Dorsolateral direito) dos grupos sham (n=3, cinza) e ativo (n= 6, preto) durante a apresentação de imagens neutras e imagens relacionadas ao uso do crack durante os segmentos N2 (200 - 350 ms) e P3 (350 - 600 ms). *p<0.0001, teste de Mann-Whitney sham vs ativo para cada ROI).

V- DISCUSSÃO

5.1. QUADRO CLÍNICO

Neste estudo, nós inicialmente observamos que houve diferença nos quatro itens da avaliação clínica que foram comparados entre o grupo controle e pacientes: MMSE, FAB, HAMA e HAMD. Nos dois primeiros, a média dos pacientes foi menor indicando um prejuízo cognitivo global e especificamente frontal; nos dois últimos, a média pacientes foi maior indicando um quadro de ansiedade e depressão associado ao uso da droga.

O MMSE surgiu em 1973 sob a necessidade de transmitir a informação sobre as funções cognitivas dos pacientes, enquanto estas eram apenas relatadas como “segue igual”, “melhorou” ou “piorou” (Folstein et al., 1975). Em 1991, Mungas publicou na revista *Geriatrics* um guia prático que divide o *score* do MMSE, que tem uma escala com valor máximo de 30, da seguinte maneira: entre 25 e 30 indica um valor normal de cognição; de 21 a 24 prejuízo cognitivo leve; entre 10 e 20 prejuízo cognitivo moderado, e abaixo de 9 indica prejuízo cognitivo severo (Mungas, 1991). Contudo, o MMSE vem sendo amplamente usado na clínica e em pesquisas científicas como um instrumento de avaliação cognitiva mais voltado para o diagnóstico de quadros de demência. Sendo assim, mesmo que o nosso resultado tenha demonstrado uma diferença entre as médias do MMSE do grupo controle em relação ao grupo dos pacientes, o valor da média deste grupo (MMSE score pacientes = 26) não é indicativo de um quadro de demência. Evidências de que o consumo de crack prejudica o funcionamento cognitivo geral em usuários e ex-usuários de crack com mais de seis meses de abstinência já foram descritas, sugerindo que o consumo crônico pode trazer alterações cognitivas irreversíveis (De Oliveira et al., 2009). Uma pesquisa realizada com 10.791 pacientes demonstrou que o score do MMSE abaixo de 21 (já sugestivo de um quadro de demência moderada) sendo usado como critério de exclusão em ensaios clínicos com abusadores de substâncias excluiu 1,6% dos indivíduos, o que representa um pequeno porém substancial número de pessoas que precisariam de uma abordagem diferencial. Temos esta evidência que norteia estudos de larga escala para usarem o MMSE como algum critério, seja de exclusão ou de algum interesse específico nesta

população. Sendo assim, o nosso resultado corrobora o **prejuízo cognitivo geral** dos pacientes em relação ao grupo de indivíduos saudáveis porém não compatível com quadro de demência, ainda que leve.

A FAB avaliada também apresentou menor índice entre os pacientes. Este valor era esperado uma vez que a FAB prevê uma avaliação mais específica das funções cognitivas frontais denominadas funções executivas e, conforme este trabalho abordou na introdução, os usuários de crack possuem uma disfunção frontal levando a uma disfunção executiva.

Antes de continuar discutindo estes resultados vou expor neste quadro um breve resumo sobre estes conceitos: “função cognitiva” vs “função executiva”:

Funções **cognitivas** englobam algumas funções, como:

- Atenção
- Memória
- Aprendizagem
- Funções visuo-espaciais
- Linguagem
- Funções intelectuais
- **Funções executivas**

As funções executivas estão entre as principais funções do lobo **frontal** do cérebro. Por isso, elas também podem ser referenciadas como funções frontais e envolvem várias funções, como por exemplo:

- Planejamento de estratégias
- Flexibilidade do pensamento
- Programação motora
- Usar o feedback do ambiente para mudar uma decisão
- Direcionar o comportamento para alcançar um objetivo
- Modular uma resposta impulsiva (resposta inibitória)
- Monitoração e inibição de perseverações
- Memória operacional ou de trabalho

Sendo assim, vemos que as funções executivas são funções cognitivas; mas uma função cognitiva pode não ser necessariamente uma função executiva.

Em São Paulo, dados preliminares publicados em 2004 demonstraram alterações neuropsicológicas em dependentes de crack internados, incluindo

os valores de FAB (Cunha et al., 2004). Mais tarde, este mesmo autor confirmou que os valores de FAB estavam correlacionados ao uso da cocaína, **sugerindo um impacto negativo do uso desta substância nas funções executivas**, concluindo que a FAB pode ser usada pelos profissionais como uma ferramenta de rastreamento dos déficits relacionados às funções cognitivas executivas em usuários de drogas. No nosso estudo não encontramos esta correlação da FAB com o padrão ou tempo de uso da droga talvez pelo pequeno número da amostra, mas, outra avaliação realizada pela aluna de mestrado que participou deste projeto mostrou que em 72 usuários de crack também avaliados no CAPS houve uma correlação negativa fraca ($r = 0,37$; $P = 0,03$) entre o valor de FAB e o tempo de uso em anos.

Devido seu importante envolvimento nas funções executivas - que poderão culminar em uma resposta comportamental, o CPF é um alvo de intervenção para o sucesso da abordagem terapêutica em usuários de crack. Uma bateria de testes das funções frontais realizada em um estudo clínico em dependentes de cocaína sem depressão observou que aqueles que completaram o tratamento mostraram significativamente melhor performance desde o início quando comparados àqueles que abandonaram o tratamento. De acordo com este estudo, uma menor performance dos pacientes que desistiram do tratamento indicou que eles têm dificuldade em sustentar o foco e a atenção, sugerindo que esta disfunção frontal poderia diminuir o interesse no tratamento e em manter a abstinência da droga, prejudicando a adesão ao tratamento (Aharonovich et al., 2006). Quando a neuromodulação foi proposta em nosso laboratório como uma intervenção para usuários de crack, sabíamos da importância direta que a tDCS poderia ter em melhorar as funções cognitivas favorecendo um melhor controle sobre o uso da droga, mas também hipotetizamos que a tDCS poderia melhorar funções cognitivas favorecendo, indiretamente, a perseverança/adesão ao tratamento padrão ao qual o nosso paciente era concomitantemente submetido no CAPS-AD.

Por outro lado, **os valores de ansiedade e depressão obtidos na avaliação inicial dos pacientes foi maior** do que os valores obtidos no

grupo controle, indicando um quadro de ansiedade e depressão associado ao uso do crack. Ansiedade e depressão devem compartilhar vias neurais com o abuso de drogas. Porém, elas podem ser causa uma da outra ou podem ser, junto com o abuso de drogas, diferentes sintomas de uma outra anormalidade neurobiológica preexistente. O que se observa, de fato, é que elas coexistem na dependência química.

A abstinência após o uso crônico ou altas doses de cocaína está associada a uma série de sintomas motivacionais como disforia, fissura, insônia, **ansiedade e depressão** (Gawin and Kleber, 1986, Weddington et al., 1990, Satel et al., 1991, Kosten et al., 1998). Estes sintomas são comuns em drogas estimulantes do sistema nervoso central (Kosten et al., 1998), como o crack e a cocaína, uma vez que elas oferecem aquela sensação temporária de poder e euforia, mas assim que essa elevação do humor diminui, a depressão e os demais sintomas surgem. Na verdade, os sintomas depressivos têm sido associados à intoxicação e abstinência não só de drogas estimulantes, mas várias drogas com poder adictivo (Volkow, 2004) possivelmente resultante das alterações induzidas pela droga na neurotransmissão de monoaminas (Kosten et al., 1998).

Um estudo realizado em ratos investigou o desequilíbrio neurobiológico que deve contribuir para estes estados patológicos, principalmente a ansiedade. Após quatorze dias de administração de salina ou cocaína, os animais foram avaliados por até quatro semanas após a interrupção da administração. Os autores observaram altos níveis de uma persistente ansiedade que durou pelo menos 28 dias, e dentre os substratos neurais subjacentes a esta ansiedade patológica está a porção dorsal do cíngulo anterior (CPF medial) que se mostrou disfuncional (pouco ativado em ratos que haviam sido previamente administrados com cocaína). Este estudo hipotetizou que o alto nível de ansiedade observada em ratos abstinentes da cocaína está relacionado a um pobre recrutamento dos neurônios do CPF medial dorsal levando a um controle diminuído sobre aspectos emocionais e cognitivos dos comportamentos relacionados à ansiedade (El Hage et al., 2012). Importante destacar ainda, que as neuroadaptações induzidas pela cocaína contribuem

para um prejuízo a longo prazo na habilidade de lidar com situações estressantes ou ansiogênicas, principalmente no período de abstinência (El Hage et al., 2012).

Ao investigar mais de perto os efeitos da abstinência inicial após administração crônica de cocaína, um estudo mostrou que este período inicial de abstinência pode estar relacionado a uma diminuição da atividade do receptor opióide delta, e a um aumento do comportamento tipo ansiedade e depressão em ratos. A posterior ativação deste receptor reverteu os quadros de ansiedade e depressão. Esses dados mostram uma interação dos sistemas dopaminérgico e opióide na modulação do comportamento emocional após o uso da cocaína (El Hage et al., 2012).

Ao observarmos os valores de ansiedade e depressão no início e ao final do nosso estudo, em geral, os pacientes tiveram uma diminuição dos valores mensurados pelas escalas de Hamilton tanto no protocolo anódico quanto no catódico. Em relação ao protocolo anódico, temos um estudo realizado por Boggio et al. (2008) onde os autores demonstraram que pacientes com depressão maior submetidos a 10 aplicações (uma aplicação por dia de segunda a sexta-feira) em duas semanas consecutivas de tDCS na intensidade de 2 mA por 20 min sobre o CPFDL esquerdo apresentaram uma **redução** significativamente maior nas pontuações de depressão na escala de Hamilton comparados à estimulação sham (simulação) e à estimulação ativa do córtex occipital (controle ativo). Também observaram que estes efeitos benéficos persistiram por pelo menos um mês após o término do tratamento (Boggio et al., 2008a). Mas, um paciente nos chamou a atenção de maneira especial pois ele recebeu tDCS anódica e finalizou o protocolo com uma enorme variação nos valores inicial e final, com valores finais bem menores que os iniciais. Além disso, este paciente permaneceu abstinente por mais de seis meses. Este benefício sobre o quadro emocional pode estar levando a uma melhor resposta mediante à fissura e riscos de recorrências/recaídas. Dados mais anteriores relatam interessantemente uma **redução de 90% no uso de cocaína em usuários de cocaína com depressão tratados com um fármaco antidepressivo tricíclico** enquanto

usuários não depressivos tratados com o mesmo fármaco mostraram apenas 50% de redução no uso da cocaína (Ziedonis and Kosten, 1991a, b). Isso sugere que os pacientes com depressão estão se auto medicando com compostos estimulantes, mas, sugere também que quando o medicamento antidepressivo é providenciado, a necessidade de consumir a droga é fortemente reduzida (Markou et al., 1998).

Por outro lado, o protocolo catódico também mostrou redução nos valores de ansiedade e depressão mensurados pela escala de Hamilton. Pelo fato dessa redução ter ocorrido tanto no grupo ativo como no grupo sham, não podemos afirmar que a tDCS catódica teve algum efeito benéfico nos quadros de ansiedade e depressão. Sendo assim, penso que a participação do indivíduo e o contato dele com os integrantes deste estudo tanto no CAPS quanto no laboratório pode ser um fator que tenha beneficiado seu quadro emocional. Inclusive, isso era aparente na maioria dos pacientes, ou seja, eles respondiam muito bem a este contato com nossa equipe.

5.2. TESTES COGNITIVOS

Conforme descrito mais acima, os pacientes deste estudo mostraram valores menores de FAB quando comparados ao grupo controle. Porém, analisamos se esta evidência estava afetando a performance do usuário de crack em outras tarefas cognitivas que também exigem, principalmente, atenção e memória operacional. Esta análise foi feita através dos testes cognitivos go-no-go e n-back verbal e visuoespacial.

Inicialmente, prevíamos realizar uma comparação ente o desempenho inicial e final em cada grupo, sob a hipótese de que a neuromodulação seria benéfica para as funções cognitivas dos pacientes. Contudo, a quantidade de pacientes que terminou nossos protocolos foi um fator limitante para esta análise. Já no experimento catódico, onde nós realizamos os testes cognitivos 2-back verbal e visuoespacial, foi possível fazer uma comparação dos valores iniciais dos pacientes com os valores do desempenho obtido pelo grupo controle formado por indivíduos saudáveis. Nesta análise, observamos

que o **desempenho dos pacientes foi menor** nas duas tarefas cognitivas quando comparado com o grupo controle formado por indivíduos saudáveis. Apesar do grupo controle não ter sido pareado por anos de estudo, nossos resultados corroboram dados da literatura. Tomasi et al. (2007) mostraram que tarefas cognitivas que exigem a função de “memória operacional” produziram menor ativação em abusadores de cocaína (n=16) do que em sujeitos controles (n=16) em regiões cerebrais que recebem projeções dopaminérgicas, como o CPF, e que essas respostas estavam associadas a uma menor performance na tarefa. Além disso, **conforme a figura abaixo**, eles observaram que essa anormalidade estava mais acentuada durante uma

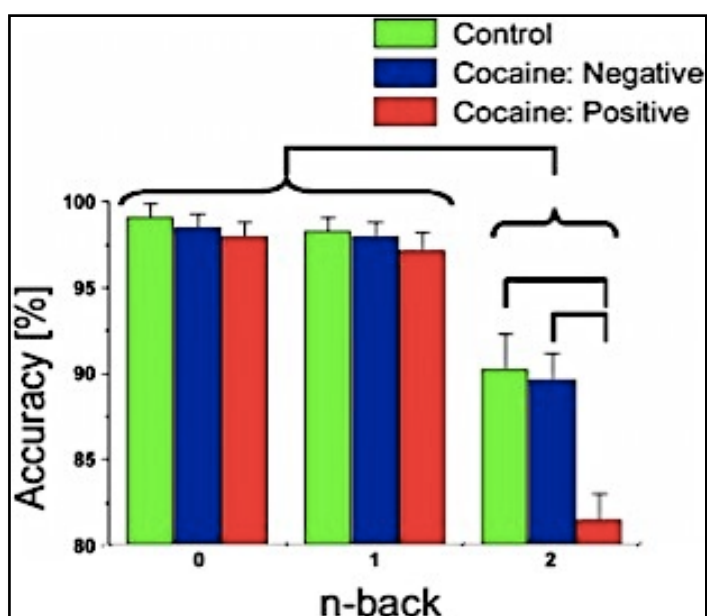


Figura 21. Teste n-back memória operacional - verbal retirada do trabalho de Tomasi et al. (2007). Mostra duas informações que também observamos no nosso trabalho. 1) o desempenho no 1-back dos pacientes não foi menor do que no grupo controle – por isso quando mudamos o nosso protocolo, somente os catódicos fizeram o 2-back e puderam ser comparados com o grupo controle; 2) pacientes abstinentes confirmados pelo exame de urina (*positive*) tiveram menor desempenho no teste cognitivo.

abstinência inicial (<72h; *Positive*) do que uma abstinência mais tardia (>72h; *Negative*) – confirmada através de exame de urina (Tomasi et al., 2007).

Trabalhos realizados com abusadores de cocaína já demonstraram que o abuso desta droga está associado a um prejuízo em operações cognitivas que incluem atenção, vigilância e função executiva (Goldstein et al., 2004, Pace-Schott et al., 2005).

Para chegar a esse

prejuízo das funções cognitivas frontais em usuários crônicos de drogas, tem sido proposto que ocorre uma redução na atividade dopaminérgica, incluindo regiões corticais e estriatais (Volkow et al., 1997), que está associada a uma diminuição na atividade de regiões corticais **frontais**, incluindo CPFDL, CA e

córtex orbitofrontal (Volkow et al., 2001). Uma vez que o sistema dopaminérgico mesocortical facilita as funções executivas e atenção através de suas projeções ao CPF (Gaspar et al., 1992, Goldman-Rakic et al., 2000) e a dopamina é necessária para uma performance apropriada das funções cognitivas que são moduladas pelas regiões corticais frontais (Nieoullon, 2002), Tomasi et al. (2007) hipotetizaram que abusadores de cocaína que realizassem testes cognitivos durante a abstinência teriam prejuízos significantes no padrão de ativação corticolímbica que iria refletir na performance destas tarefas cognitivas. Por outro lado, estes mesmos autores observaram, durante a tarefa cognitiva através de fMRI, prejuízo na função de áreas cerebrais que não são alvos de projeções dopaminérgicas tais como córtex parietal, occipital e cerebelo sugerindo o envolvimento não só da dopamina mas também de outros neurotransmissores (Tomasi et al., 2007).

O perfil neuropsicológico do abusador de cocaína também foi descrito por Goldstein et al. (2004) cujos dados foram replicados em uma amostra maior em 2009, apontando para um prejuízo na atenção, função executiva e memória verbal (Goldstein et al., 2004, Woicik et al., 2009). Consistente com estes dados, indivíduos dependentes da cocaína mostraram redução na ativação cerebral, quando comparados com indivíduos saudáveis, no CPF, estriado e tálamo (Moeller et al., 2010). Estas regiões cerebrais são parte de um circuito córtico-talâmico-estriatal, que está associado à função cerebral motora e cognitiva, incluindo a memória operacional (Haber and McFarland, 2001). Vale ressaltar que, de acordo com Woicik et al. (2009), os estudos não afirmam se os déficits **precedem** o desenvolvimento da adicção, predispondo indivíduos vulneráveis a desenvolverem a adicção, ou se estes déficits cognitivos são na verdade uma **consequência** do abuso da droga.

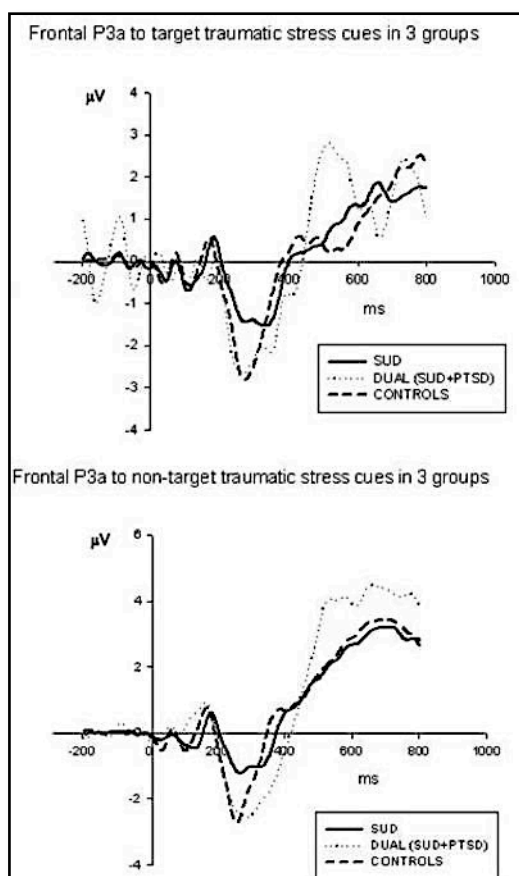
Um trabalho realizado com usuários de crack (nos EUA) observou uma melhora na performance neuropsicológica dos pacientes com seis meses de abstinência em relação aos pacientes com seis semanas de abstinência. Por isso, neste estudo, os autores acreditam que “a maioria dos déficits cognitivos mostrados pela amostra de dependentes da substância são

evidências de lesão associada ao abuso da substância"; ou seja, que **estes déficits não são pré-mórbidos** (Di Sclafani et al., 2002).

Interessante destacar um estudo realizado aqui no Brasil que abordou o **prejuízo cognitivo em usuários de crack e suas consequências sociais na vida real**. Neste estudo, os pacientes fizeram mais escolhas desvantajosas no *Iowa Gambling Test (IGT)*, demonstrando dificuldade em aprender a fazer escolhas vantajosas, refletindo, segundo os autores, certa “miopia” para as consequências futuras de suas escolhas (e ações). Através da escala de ajuste social (SAS, sigla em inglês para *Social Adjustment Scale*), foi possível observar que as escolhas desvantajosas no IGT estavam moderadamente associadas a altos níveis de disfunção social nos usuários de crack, sugerindo inclusive a validação ecológica do IGT (Cunha et al., 2011).

5.3. ELETROENCEFALOGRAMA

Desde o início das análises do eletroencefalograma dos pacientes nós



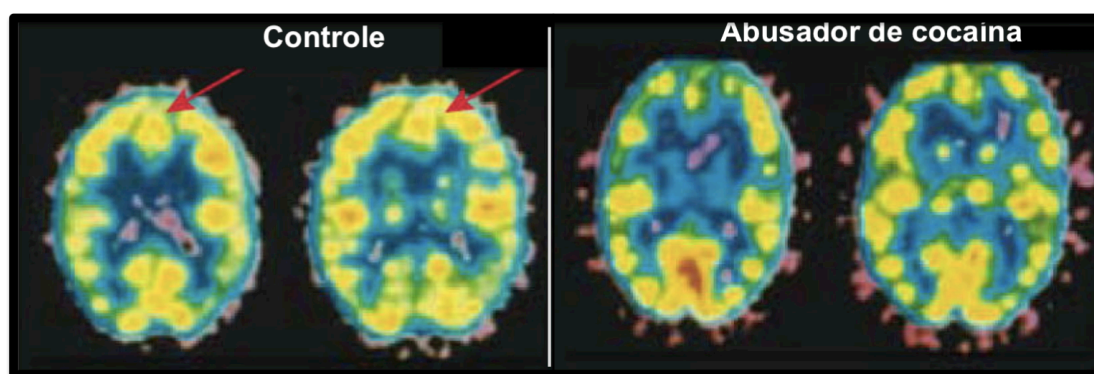
observamos uma onda bifásica em N2. Porém, temos encontrado bastante dificuldade em caracterizá-la, uma vez que, até onde sabemos, não existe relato na literatura apontando para este evento em usuários de cocaína/crack. Surpreendentemente, quando digitei “ERP and cocaine” no Pubmed, segui observando apenas as imagens que o site enumera, e percebi que das oito primeiras imagens onde aparecem um registro qualquer do potencial relacionado ao evento em usuários

de cocaína, em três delas eu observei o N2 bifásico, fato que sequer foi mencionado em qualquer destes artigos. **Veja na figura acima um exemplo do estudo de Sokhadze et al. (2008)**, em que ele solicita indivíduos controle (CONTROLS), usuários de cocaína (SUD) e usuários de cocaína com stress pós-traumático (DUAL – SUD + PTSD) a visualizarem imagens com pistas relacionadas ao stress. O N2 bifásico é evidente tanto na imagem de cima (alvo) quando na de baixo (não alvo) nos indivíduos SUD (Sokhadze et al., 2008). Em nosso estudo, esta onda aparece somente quando os usuários de crack visualizam imagens relacionadas ao crack com o pressionamento de um botão quando a imagem aparece, ou seja, equivale ao “Go” em uma tarefa Go-No-Go com probabilidades iguais. O N2 tem sido descrito nas tarefas Go-No-Go e está associado a esta performance na tarefa: quanto pior a performance na tarefa, menor a amplitude do pico N2 em relação aos indivíduos que têm melhor performance (Falkenstein et al., 1999), sugerindo que este índice neural do processamento inibitório pode ser uma medida confiável entre os indivíduos. Por outro lado, Patel et al. (2005) classificaram o N2 em pelo menos três subcomponentes, cujos conceitos variam de uma atenção consciente retirada de um estímulo não-alvo à caracterização de um estímulo. Mas, em suma, eles descrevem o potencial N2 como um componente que está associado a uma **discriminação consciente do estímulo** (Patel and Azzam, 2005)

Os achados provenientes de estudos com eletroencefalograma têm demonstrado que o cingulado anterior é o coadjuvante desta onda negativa e ele vem sendo associado à **detecção/correção do erro** (Bush et al., 2000). Isso sugere o cingulado anterior envolvido em uma forma de atenção que serve para regular o processamento cognitivo e emocional. Outras teorias abordam o cingulado anterior como aquele que vai selecionar uma ação específica exercendo um **controle da atenção para executar a tarefa** (Posner et al., 1988), ou ainda, apontam para o cingulado anterior como uma área que **detecta e sinaliza a ocorrência de conflitos** no processamento da informação (Botvinick et al., 1999). As divergências surgem a partir de diferentes paradigmas de investigação, e ainda não há um consenso sobre a onda N2 no ERP e o que ela exatamente significa, podendo inclusive,

significar muitas coisas! Penso que isso vai depender da tarefa que está sendo realizada, como ela foi instruída, do indivíduo que está sendo analisado, e até da maneira como o EEG é trabalhado.

No caso do nosso resultado, na visualização das imagens com resposta motora, a probabilidade das imagens alvo e não-alvo que aparecerem no monitor era igual (50%-50%) e a média de quantidade de erros por omissão ou por falso alarme no grupo controle e dos pacientes foi menor que 1, não havendo diferença significativa entre os grupos. Mesmo assim, se alguma alteração fosse originada por causa dos erros na tarefa, esta se daria no ERP oriundo das imagens neutras, momento em que a resposta deveria ser inibida e não nas imagens crack conforme encontramos. Assim, a leitura do N2 bifásico em nosso resultado descarta essa possibilidade de interpretação como **detecção/correção do erro**, podendo refletir as outras teorias citadas acima, como o processamento atencional e a detecção do conflito. A ausência de relato sobre este incidente na literatura torna muito difícil seguir esta discussão; de qualquer maneira, acredito que este nosso achado em **N2 tenha alguma correlação com o cíngulo anterior disfuncional** dos pacientes (Goldstein and Volkow, 2002). Veja na figura abaixo a evidência de disfunção do cíngulo anterior em abusadores de cocaína, retirado do artigo de Goldstein & Volkow 2002.



Menor metabolismo de glicose no CA de um abusador crônico de cocaína em relação a um indivíduo saudável (adaptado de Goldstein & Volkow 2002).

Continuar investigando este paradigma em usuários de crack, acrescentar outros paradigmas com imagens de diferente conteúdo emocional, e obter o ERP durante outros testes cognitivos são algumas perspectivas futuras para a melhor compreensão deste achado eletrofisiológico.

5.4. COMPARAÇÕES DAS AMPLITUDES E LATÊNCIAS

O resultado significativo desta análise nos mostrou que enquanto o grupo controle visualiza passivamente imagens neutras, o pico do potencial cognitivo P3 é maior em Pz do que em Cz e Fz, sugerindo áreas parietais como originadoras deste potencial cognitivo evocado. **Porém, a amplitude deste pico P3 durante a visualização passiva de imagens neutras foi menor no grupo dos pacientes.**

Após a exibição do estímulo, a atenção, memória, inibição, caracterização e outras funções são parte da resposta cognitiva que está sendo processada. Porém, uma medida direta do processamento cognitivo das pistas exibidas indicativa de relevância motivacional está particularmente relacionada à onda positiva P3 mais do que aos componentes mais iniciais, e sua localização consiste em regiões central-temporal-parietal (Stormark et al., 1995, Cuthbert et al., 2000, Carretie et al., 2001). No caso de pistas relacionadas ao uso de drogas, foi demonstrado que o aumento da amplitude do P3 está associada ao componente motivacional vinculado à imagem, e, o P3 aumentado durante pistas de uma droga parece ser uma característica adquirida pelo uso da substância em vez de ser uma característica pré-mórbida (Ehlers et al., 2003). A associação entre a amplitude do P3 e a reatividade à pista tem sido descrita em voluntários com história de uso de cocaína (Grant et al., 1996, Franken et al., 2004) e outras drogas (Namkoong et al., 2004, Littel and Franken, 2007) e estes estudos reportam uma fissura aumentada após a apresentação de pistas relacionadas à droga e o aumento concomitante da amplitude do P3. Contudo, nossos resultados não mostraram uma maior amplitude do P3 dos pacientes enquanto eles visualizavam imagens relacionadas ao crack. Uma explicação para isso pode ser o fato de que os

estudos citados acima demonstram maior amplitude do P3 associado a um maior desejo pela droga. E isto não aconteceu no nosso protocolo, ou seja, os valores da escala de *craving* mensurada antes e após a exposição das imagens não diferiram significativamente, sugerindo que nosso paradigma não eliciou o *craving* a ponto de ser captada uma diferença ou nossa abordagem para a mensuração do *craving* (ainda) não foi adequada nesta análise.

Por outro lado, pouco se discute acerca do P3 em usuários de drogas quando estes estão visualizando imagens neutras. Além de possuírem uma saliência/motivação aumentada para recompensas provenientes da droga, os usuários de substâncias possuem uma resposta reduzida para os reforçadores naturais, como comida, água e sexo. Isso, em parte, pode ser explicado pelo mecanismo citado anteriormente nesta tese em que usuários crônicos de cocaína passam a apresentar menor liberação de dopamina e menor disponibilidade de receptores dopaminérgicos no estriado, afetando o valor da recompensa proveniente dos reforçadores naturais (Kalivas and Volkow, 2005). Volkow et al. postularam que a “**diminuição da função dopaminérgica em sujeitos adictos resulta numa menor sensibilidade a estímulos não relacionados à droga**” (incluindo reforçadores naturais). Estes achados sugerem uma nova estratégia para intervenções comportamentais e farmacológicas, que foca o aumento da função dopaminérgica e a restauração dos circuitos cerebrais afetados pelo uso crônico da droga a fim de motivar os sujeitos adictos em atividades alternativas prazerosas (Volkow et al., 2004). Sendo assim, nossos dados apontam que os pacientes originaram uma menor relevância motivacional aos estímulos não relacionados à droga, corroborando a literatura descrita acima.

5.5. ATIVAÇÃO DAS ÁREAS DO CPF DURANTE OS POTENCIAIS COGNITIVOS N2 E P3: CONTROLE vs PACIENTES

Neste resultado nós observamos que a ativação das áreas cerebrais do grupo controle é, em geral, maior do que a ativação nos pacientes, exceto em P3 no CPFDL durante a apresentação de imagens relacionadas ao crack.

A atividade cerebral reduzida em usuários de crack vem sendo amplamente descrita onde maioria dos estudos associam a hipofunção cerebral ao **CPF**, que está amplamente envolvido na adicção (Goldstein and Volkow, 2002, 2011a). Estudos realizados com imagem de ressonância magnética demonstraram que a substância cinzenta está reduzida em dependentes de crack abstinentes por seis semanas e esta redução estrutural está acompanhada de déficits cognitivos (Fein et al., 2002). Outro estudo de neuroimagem realizado durante uma tarefa de controle cognitivo em dependentes de outro estimulante demonstrou menor ativação em áreas corticais que são importantes para as funções executivas (Nestor et al., 2011). Além disso, o volume da substância cinzenta de áreas frontais corticais foi correlacionada inversamente com o tempo de uso da cocaína e diretamente com o tempo de abstinência de até três anos (Connolly et al., 2013). A importância do nosso trabalho vem sendo fortalecer evidências da disfunção cerebral frontal em usuário de crack. Estamos demonstrando que, eletrofisiologicamente, usuários de crack possuem uma menor ativação de áreas corticais pré-frontais sob estímulos visuais quando comparados a indivíduos saudáveis sem história de uso de drogas.

Por outro lado, quando o estímulo visual consistiu em pistas relacionadas ao uso do crack, os pacientes demonstraram maior ativação no córtex pré-frontal dorsolateral quando comparados ao grupo controle. Até onde sabemos, nossos dados ineditamente demonstram uma maior atividade do CPFDL especificamente durante o potencial cognitivo **P3**, ou seja, a partir de 350 ms e não antes disso, para imagens relacionadas à droga.

Os ERPs são indicadores úteis do processamento visual seletivo ao estímulo relacionado à droga, e os nossos resultados sugerem que sujeitos

dependentes do crack processam seletivamente estímulos visuais relacionados ao uso da substância. Isso está de acordo com teorias que sugerem que indivíduos dependentes de droga alocam mais recursos atencionais voltados para o estímulo relacionado à droga (Robinson and Berridge, 1993, Franken, 2003). Van de Laar et al. (2004) mostraram que pacientes dependentes de cocaína exibiram diferenças na amplitude do P3 entre figuras neutras e figuras relacionadas à cocaína para as ondas N300 e positivas tardias. Estas ondas eletroencefalográficas não variaram de acordo com o tipo de figura no grupo controle. Os autores interpretaram os achados como suporte adicional para a suposição de que indivíduos dependentes de droga atribuem maior saliência a estímulos relacionados à droga (van de Laar et al., 2004). Estudos eletrofisiológicos também demonstraram que pacientes dependentes de álcool tiveram amplitudes aumentadas em resposta a palavras relacionadas ao álcool (Herrmann et al., 2000, Herrmann et al., 2001). Sendo assim, o P3 e também o Potencial Positivo Tardio (LPP, sigla em inglês para *P3-related Late Positive Potential*) estão relacionados a um aumento da atenção motivada ao estímulo apresentado (Schupp et al., 2000, Olofsson et al., 2008, Hajcak et al., 2010b) assumindo-se que o **aumento destes potenciais mais tardios em usuários de substâncias reflete a atenção motivada e elaborada para o estímulo relacionado à droga**. Uma investigação meta-analítica realizada por Field et al. descreveu que o viés atencional e o *craving* são fenômenos relacionados, ou seja, na maioria dos estudos em adicção a drogas, P3 e LPP estão correlacionados ao *craving* subjetivo (Field et al., 2009). Mais uma vez, apesar do fato do nosso estudo não ter encontrado um aumento no *craving* e no pico de amplitude do P3 – talvez por conta da quantidade de pacientes ou do nosso procedimento – há uma vasta literatura associando o aumento da atividade de áreas pré-frontais e o aumento do *craving* mediante um estímulo condicionado da droga. Em concordância, o metabolismo do CPF de sujeitos adictos em cocaína expostos a uma droga estimulante está aumentado, enquanto não-adictos expostos à mesma droga mostraram metabolismo do CPF reduzido. Assim, ativação do CPF durante a exposição à droga deve ser algo específico da adicção e foi também demonstrado que este aumento de áreas do CPF está associado a um desejo aumentado pela droga (Goldstein and Volkow,

2011b). Além disso, o aumento da atividade cerebral, especificamente no CPFDL por ser responsável pelas respostas executivas de alta-ordem envolvidas na memória operacional relacionada à droga (Goldstein and Volkow, 2011b), deve constituir **um dos fatores proeminentes que precede a recaída**. Estimulação epidural foi usada para estudar a regulação da emoção pré-frontal e o impacto do controle cognitivo nas respostas neurais a estímulos visuais. Hajcak et al. (2010) estudaram cinco pacientes com transtorno de humor resistente ao tratamento com eletrodos implantados com estereotáxico bilateralmente no CPFDL e os resultados deste estudo fortaleceram o **papel do CPFDL na atenção motivada**. (Hajcak et al., 2010a).

5.6. O QUE ESTÁ ACONTECENDO COM OS POTENCIAIS COGNITIVOS N2 E P3 NO CPF DOS USUÁRIOS DE CRACK NA MEDIDA EM QUE AUMENTA O TEMPO DE ABSTINÊNCIA?

Um dos meus interesses foi também estudar o fator *abstinência* nos usuários de droga. Uma vez que eu tinha em mãos essa ferramenta eletrofisiológica, o ERP, eu quis investigar como estavam se comportando os potenciais cognitivos ao longo do período de abstinência dos pacientes, talvez em busca de algo que pudesse nos ajudar a compreender o motivo pelo qual a maioria dos nossos pacientes não consegue se manter abstinente durante estes primeiros dias em que eles procuram o tratamento. Este dado nos permitiu observar que, na abstinência inicial, a atividade cerebral dos usuários de crack tende a aumentar generalizadamente, ou seja, houve um aumento durante a visualização de imagens relacionadas ao uso do crack, mas também durante a visualização de imagens neutras. Desta forma, percebemos que ao longo deste período inicial de abstinência ocorre um “desajuste” na atividade cerebral que nos leva a olhar para o paciente como alguém que precisa de algum procedimento terapêutico que vise, **inicialmente**, “acalmar” este cérebro.

Estas correlações mostraram: o aumento progressivo e indiscriminado da atividade cerebral no período recente de abstinência.

A somatória destas evidências ao longo do nosso estudo, nos levaram a repensar a proposta de aumentar/favorecer a atividade cortical através da tDCS anódica, visando melhorar as funções executivas para que o paciente tivesse melhor controle sobre o uso da droga, para a proposta de, inicialmente, diminuir a atividade cortical através da tDCS catódica, visando reduzir o craving que parece ser o fator proeminente de empecilho para a manutenção da abstinência neste período inicial do tratamento.

Essa propensão a recaídas, que inclusive existe mesmo após longo tempo de abstinência, vem sendo estudada também em animais. Através de modelos de *craving* e recaída em ratos, Lu et al. mostraram que a busca pela cocaína induzida pela reexposição a pistas associadas à droga aumenta progressivamente ao longo dos dois primeiros meses após a retirada da auto-administração da droga, sugerindo uma incubação do *craving* ao longo deste tempo (Lu et al., 2004c). Na busca por alguma evidência molecular desta incubação do *craving*, este mesmo trabalho mostrou a expressão crescente dos níveis de BDNF (sigla em inglês para fator neurotrófico derivado do cérebro) em áreas dopaminérgicas mesolímbicas (Lu et al., 2004c). Neste mesmo ano, a *Journal of Neuroscience* publicou um elegante estudo mostrando que uma única infusão do BDNF na área tegmentar ventral, mas não do NGF (sigla em inglês para fator de crescimento neurotrófico) no mesmo local nem do BDNF na substância negra, induziu aumentos de longa duração na busca pela cocaína por até 30 dias mediante exposição de pistas da droga (Lu et al., 2004a). O que estes trabalhos em animais estão mostrando são uma crescente busca pela cocaína, induzida pela exposição a pistas da droga, nos primeiros três meses de abstinência – incubação. Porém, quando este estudo foi replicado considerando um período de seis meses de retirada da droga, foi observado que os animais diminuíram a busca pela droga ao sexto mês quando comparado com o primeiro e terceiro

mês, indicando que embora a incubação da resposta de busca da droga mediante uma pista seja um fenômeno de longa duração, ele não é permanente (Lu et al., 2004b).

Os sintomas aversivos do período de abstinência ou retirada da droga têm sido vistos como um desafio na proposta do tratamento da dependência. Uma síndrome de abstinência surge após a remoção da administração crônica da droga, seja por um período curto ou prolongado de abstinência, e é, no caso do crack, mais bem definido por aspectos **motivacionais** desconfortáveis, ou seja, quando o paciente interrompe o uso da droga, ele entra num “estágio de afeto negativo”, que é caracterizado por uma série de sintomas como disforia, ansiedade, insônia e irritabilidade (Koob and Le Moal, 2001). A estrutura neuroanatômica denominada *amígdala estendida* deve representar o substrato anatômico comum entre o sistema cerebral envolvido no estado de alerta-stress, e o sistema cerebral que processa as sensações hedônicas para produzir o estado emocional negativo que promove o mecanismo de reforço negativo associado ao desenvolvimento da adicção. **Este reforço negativo pode ser entendido como uma busca pela droga não por causa do prazer que ela oferece mas para fugir dos sintomas motivacionais desconfortáveis originados pelo não uso da droga – a fuga do desprazer** (Koob and Le Moal, 2005, Koob and Volkow, 2010). A amígdala estendida é composta pelo núcleo central da amígdala, o núcleo do leito da estria terminal, e a porção *shell* do núcleo accumbens. Em busca do melhor entendimento molecular desta incubação do *craving* e a participação da amígdala nos episódios de recaída, um estudo em ratos mostrou que a busca pela cocaína induzida pela exposição a pistas da droga foi substancialmente maior após trinta dias de abstinência do que após 1 dia. E ainda, a exposição a estas pistas aumentou a fosforilação da ERK (uma cinase regulada por sinal extracelular, presente na amígdala) na amígdala central, mas não na basolateral, após trinta dias de retirada da droga. Seguidamente, após trinta dias de retirada da cocaína, a inibição da ERK na amígdala central, mas não basolateral, diminuiu a busca pela droga. E finalmente, a estimulação da fosforilação da ERK na amígdala central após um dia aumentou a busca pela cocaína (Lu et al., 2005). Juntos estes

resultados mostram a via da ERK na amígdala central está envolvida nesta incubação do *craving*.

A importância destes resultados é o de trazer uma compreensão maior dos mecanismos que estão levando a este aumento do *craving* no período inicial após interrupção do uso da droga que culmina em recaídas ao uso da droga, caracterizando a adicção como uma desordem crônica.

5.7. tDCS – UMA BOA INTERVENÇÃO PARA USUÁRIOS DE CRACK OU NÃO?

Após as análises dos efeitos da sessão única de tDCS sobre as ROIs durante os potenciais cognitivos N2 e P3, nós observamos que a tDCS anódica não modificou a atividade cerebral, enquanto a tDCS catódica apresentou uma melhor capacidade em modificar a atividade cerebral, reduzindo-a. Porém, a análise dos resultados das sessões repetidas da tDCS evidenciou que tanto no protocolo anódico quanto no protocolo catódico houve uma redução na atividade das ROIs do estudo para visualização de imagens crack, e um aumento da atividade na visualização de imagens neutras (este último, principalmente na catódica). No grupo sham, os pacientes tendem a aumentar a atividade cerebral, tanto no grupo catódico quanto no anódico.

TDCS ANÓDICA

Considerando que o CPFDL tem um importante papel nas funções executivas, que estão geralmente prejudicadas na adicção, nós inicialmente hipotetizamos que qualquer intervenção que pudesse melhorar/favorecer (pensa-se “aumentar”) sua atividade teria efeitos benéficos no tratamento da dependência. Porém, o que observamos na sequência dos resultados foi que a atividade do CPFDL está aumentada quando os pacientes estão mediante pistas relacionadas à droga. Nesta condição, nós concordamos que a atividade do CPF está associada à resposta do *craving* em vez de ser uma resposta do controle sobre o *craving* conforme já discutido acima.

Um paciente nos chamou a atenção devido sua visível melhora no quadro de humor, mantendo-se abstinente por mais de seis meses. Este indício nos chamou a atenção pois além de ter apresentado uma melhora do quadro emocional, este paciente também apresentou uma significativa redução geral da atividade cerebral cortical após o experimento. Isso nos despertou para uma possível intervenção que viesse a reduzir, em vez de aumentar, a atividade cortical pré-frontal. Já o outro paciente que recebeu a estimulação anódica e também concluiu o estudo apresentou aumento na atividade cerebral e não ficou abstinente após a conclusão do estudo. As informações que tínhamos neste momento era de que a diminuição da atividade cerebral parecia estar sendo benéfica aos pacientes.

Melhoras na função frontal, especialmente na memória de trabalho, pela tDCS anódica sobre o CPFDL esquerdo tem sido sucessivamente demonstrado em indivíduos saudáveis (Fregni et al., 2005, Andrews et al., 2011, Javadi and Walsh, 2011, Keeser et al., 2011b, Mulquiney et al., 2011, Zaehle et al., 2011, Kuo and Nitsche, 2012, Meiron and Lavidor, 2012) e indivíduos com desordens neurológicas como Parkinson (Boggio et al., 2006). Além disso, tem sido demonstrada uma melhora do processamento emocional em indivíduos saudáveis (Nitsche et al., 2012), uma redução dos sintomas depressivos em indivíduos com Depressão Maior (Boggio et al., 2008a, Brunoni et al., 2012) e uma melhora do controle cognitivo deficiente (Wolkenstein and Plewnia, 2012) e da performance no go-no-go (Boggio et al., 2007) nesta desordem. Desta maneira estes estudos estão mostrando os efeitos da tDCS anódica sobre o CPFDL melhorando a função frontal e diminuindo os sintomas depressivos, o que indica um benefício da tDCS anódica no tratamento da dependência, porém, a questão que temos levantado é que esta intervenção seria mais adequada em uma fase menos aguda, ou mais tardia, da abstinência.

TDCS CATÓDICA

Quando iniciamos o protocolo catódico, a hipótese era de que a redução da atividade sobre o CPFDL esquerdo poderia reduzir o *craving*, favorecendo a adesão ao tratamento. Supreendentemente, dos sete pacientes que iniciaram

o protocolo, seis concluíram. A paciente que recaiu relatou ter usado acetona ao fazer as unhas, e o cheiro da acetona desencadeou uma recaída pelo álcool, que veio a desencadear por sua vez a recaída ao crack. Antes de recair, ela relatou que estava se sentindo “muito melhor, mais confiante”; ela chegou a se desafiar dizendo que não tinha vontade de fumar crack e por isso teve contato com aparatos que anteriormente ela usava para fumar, e essa autoconfiança precoce pode ter feito com que ela recaísse. Mesmo que as alternativas propostas sejam eficazes, todo um cuidado “extra-ambulatorial” continua sendo extremamente importante para o sucesso do tratamento. Um dos desafios do nosso protocolo, inclusive, era justamente trabalhar com uma população ambulatorial, ou seja, uma população que estaria sob tratamento para a dependência química, sem, no entanto, estar protegida contra situações que a expusesse à droga ou a pistas relacionadas à droga. A proposta da neuromodulação neste ensaio clínico previa que o paciente seguisse uma série de orientações quanto à não exposição a essas pistas (como acontece no tratamento convencional), mas também previa que, **com o tempo**, caso ele tivesse este contato, ele viesse a ter o controle sobre a vontade de usar a droga. Na verdade, aí está o sucesso do tratamento.

Destaca-se no protocolo catódico, o resultado que demonstrou a redução da atividade neural no CA durante a visualização de imagens crack (sessão única e repetitiva). Este resultado pode sugerir uma menor atenção voltada para estímulos da droga após a neuromodulação cortical sobre o CPFDL. Evidências de que a aplicação da tDCS seja capaz de modular áreas mais profundas como o cíngulo anterior já foram descritas (Keeser et al., 2011a, Dasilva et al., 2012). Porém, a modulação da atividade neural do CA pela tDCS em abuso de drogas, até onde sabemos, ainda não foi relatada. Nossos dados mostraram que o CA tem sua atividade aumentada durante o potencial N2 tanto para imagens neutras quanto para imagens crack após o décimo dia de abstinência, e essa ativação indiscriminada não acontece para o potencial cognitivo P3. Isso corrobora o que temos observado e descrito acerca do protagonismo do CA no segmento N2. E agora, nosso estudo vem mostrar o potencial da tDCS em modular, ou até “ajustar” a atividade do CA durante o potencial cognitivo N2 em usuários de crack no período inicial da

abstinência. Recentemente, este dado foi publicado na revista *Brain Stimulation* (anexo VIII) e acreditamos que a estimulação não invasiva tem sua relevância clínica através de mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, mas que estão mostrando ir além das áreas diretamente “estimuladas”. E, estas áreas são juntamente importantes na fisiopatologia da adicção. Na verdade, já foram observadas evidências de que a tDCS é capaz de exercer uma modulação sobre a atividade cortical dos usuários de crack, e essa modulação cortical parece estar afetando não somente outras áreas corticais frontais mas também áreas subcorticais envolvidas na circuitaria da adicção²².

Em usuários de drogas, a tDCS tem demonstrado um importante efeito na redução do *craving* quando aplicada sobre o CPFDL. No *craving* provocado pelo cigarro, a tDCS anódica tanto à esquerda quanto à direita foi benéfica em reduzir o *craving* provocado pela pista da droga (Fregni et al., 2008b). Em pacientes com dependência ao álcool expostos a pistas do álcool, a tDCS anódica à esquerda e catódica à direita ou tDCS anódica direita e catódica à esquerda reduziram significativamente o *craving* pelo álcool comparado à estimulação sham (Boggio et al., 2008c). Quando a tDCS foi estudada em usuários crônicos de maconha, foi observado que tDCS anódica à direita e catódica à esquerda sobre o CPFDL (a mesma montagem do nosso estudo) está significativamente associada a um menor *craving* pela maconha (Boggio et al., 2010). Embora o número de estudos em neuromodulação frontal venha crescendo nestas desordens psiquiátricas envolvendo o abuso de drogas, esforços ainda são necessários para propor esta técnica como uma terapia repetitiva eficaz no tratamento destas condições.

Enquanto a abstinência de curto prazo mostrou estar relacionada ao aumento das respostas no CPF, tem sido proposto que **intervenção cognitiva** atenua esta resposta (Goldstein and Volkow, 2011a). Quando abusadores de cocaína propositalmente inibiram o *craving* mediante a exposição de pistas

²² Um estudo de DaSilva et al. mostrou o efeito da tDCS em áreas corticais e subcorticais relacionadas a dor. Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, Dossantos MF, Spierings EL, Bajwa Z, Datta A, Bikson M, Fregni F (2012) tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache* 52:1283-1295.

condicionadas à droga, mudanças específicas em regiões cerebrais que processam a recompensa ocorrem, ou seja, regiões envolvidas no processamento de respostas condicionadas **diminuem** suas atividades. De acordo com Volkow et al. (2010) “a mediação frontal de um circuito neural envolvido na resposta do *craving* provê um alvo para intervenções cognitivas *top-down*²³ que podem ser benéficas terapeuticamente” (Volkow et al., 2010). Baseado nisso, temos investigado os efeitos da neuromodulação cortical frontal na capacidade do paciente em prolongar o período de abstinência, onde o nosso desfecho (*endpoint*) primário sempre foi, dentro da avaliação clínica, acerca dos episódios de recaída.

Além dos resultados eletroencefalográficos e clínicos acima demonstrarem a vantagem de inicialmente propor uma terapia que venha a reduzir a atividade cerebral, nós temos também uma série de relatos dos pacientes que foram importantes e nos ajudaram a discernir qual modelagem seria a melhor entre a anódica e a catódica. Na anódica, além do relato do paciente que teve grande melhora no quadro de humor, não houve outro relato que tenha nos chamado a atenção. Na modelagem catódica, também não obtive algum relato relevante proveniente do paciente que tenha recebido a estimulação *sham*, ainda que eu tenha anotado algumas melhoras no comportamento do paciente. Porém, entre os relatos que observei dos pacientes que receberam a estimulação ativa, estão:

- “parece que aqui dentro da minha cabeça está tudo mais calmo”
- “não tenho mais vontade de usar a droga. Ontem uma pessoa me ofereceu na mão; eu peguei e joguei longe”
- “não tenho sonhado mais com a droga”
- “quando eu acordava de madrugada me dava dor de barriga, taquicardia e eu ia correndo atrás da droga; essa noite eu acordei, mas voltei a dormir”
- “fico pensando na droga pra ver se me dá vontade mas não me dá”

²³ Modulação de uma resposta comportamental exercida pelo controle de áreas corticais pré-frontais sobre áreas subcorticais.

Enfim, essas informações iam mostrando, a cada paciente, que parecíamos estar indo no caminho certo. Porém, nossa caminhada precisou fazer outra parada, para desta vez buscar responder: quanto tempo está durando esta melhora? Ou ainda, qual seria o próximo passo? Repetir a tDCS catódica após 3 meses? Realizar uma tDCS anódica depois de 3 meses? Qual seria o próximo passo? Francamente....ainda não sabemos. Por um lado, estou ciente do principal fator limitante deste estudo, que se refere ao pequeno número de pacientes. Vejo estes resultados como um ponto de partida²⁴ para outros protocolos que poderão dar continuidade na investigação desta intervenção (a tDCS) em usuários de crack, ou seja, **espero que esta tese nos ajude a nortear o uso da neuromodulação no tratamento da dependência ao crack**. Por outro lado, também tenho ciência de que escolhemos trabalhar com uma população alvo repleta de desafios concernentes à participação e adesão ao tratamento/ensaio clínico. Propor a neuromodulação como intervenção no tratamento da adicção a drogas já era um desafio. Quando fizemos da nossa droga de escolha o crack, tornamos este desafio ainda maior.

²⁴ Até 05 de setembro de 2013, o resultado da busca por “tDCS and cocaine” ou “tDCS and crack” no site <http://clinicaltrials.gov> resultava em apenas 01 trabalho: o nosso.

VI- CONCLUSÃO

Os usuários de crack em uso corrente da droga ou em curto período de abstinência possuem menor desempenho global cognitivo, menor desempenho das funções frontais e um quadro clínico de depressão e ansiedade, quando comparados a indivíduos saudáveis sem histórico de uso de drogas. O desempenho destes pacientes em tarefas cognitivas que exigem principalmente a atenção e a memória de trabalho é menor do que o grupo controle. Esta disfunção frontal pode estar associada, eletrofisiologicamente, a uma onda bifásica ocorrente durante o potencial cognitivo N2 quando os usuários de crack visualizam imagens relacionadas ao uso da droga.

A amplitude do potencial cognitivo P3 dos pacientes se mostra diminuído para imagens neutras em regiões parietais (Pz) quando comparado ao grupo de indivíduos saudáveis.

Ao longo do tempo de abstinência, os usuários de crack apresentam um aumento indiscriminado na atividade cerebral que pode ser reflexo do período de incubação do *craving*, mas que ainda os deixa com uma atividade cerebral global reduzida em relação aos indivíduos saudáveis, exceto quando imagens relacionadas ao crack são visualizadas pelos pacientes, pois estes mostraram maior ativação do CPFDL na visualização destas imagens quando comparado ao grupo controle, fortalecendo as evidências de aumento discriminado da atividade cerebral mediante pistas da droga.

Finalmente, nosso estudo demonstrou que a tDCS catódica repetitiva foi capaz de reduzir a atividade cerebral dos pacientes, principalmente no CPFDL esquerdo, **favorecendo a adesão ao tratamento e diminuindo os episódios de recaída quando comparados a um grupo sham e à tDCS anódica.**

VII- REFERÊNCIAS

1. Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes EV (2006) Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug and alcohol dependence* 81:313-322.
2. Anderer P, Saletu B, Pascual-Marqui RD (2000) Effect of the 5-HT_{1A} partial agonist buspirone on regional brain electrical activity in man: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Psychiat Res-Neuroim* 100:81-96.
3. Andrews SC, Hoy KE, Enticott PG, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB (2011) Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul* 4:84-89.
4. Araujo RB, Pedroso RS, de Castro MDT (2010) Transcultural adaptation into Portuguese language of the Cocaine Craving Questionnaire - Brief. *Rev Psiq Clin-Brazil* 37:195-198.
5. Barrio G, De la Fuente L, Royuela L, Diaz A, Rodriguez-Artalejo F (1998) Cocaine use among heroin users in Spain: the diffusion of crack and cocaine smoking. Spanish Group for the Study on the Route of Administration of Drugs. *Journal of epidemiology and community health* 52:172-180.
6. Berridge KC (2007) The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology* 191:391-431.
7. Boggio PS, Bermanpohl F, Vergara AO, Muniz AL, Nahas FH, Leme PB, Rigonatti SP, Fregni F (2007) Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord* 101:91-98.
8. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, Fregni F (2006) Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 249:31-38.
9. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F (2008a) A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 11:249-254.
10. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, Basaglia A, Fregni F (2008b) Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug and alcohol dependence* 92:55-60.
11. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, Basaglia A, Fregni F (2008c) Prefrontal cortex modulation using

- transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: A double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depen* 92:55-60.
12. Boggio PS, Zaghi S, Villani AB, Fecteau S, Pascual-Leone A, Fregni F (2010) Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug and alcohol dependence* 112:220-225.
 13. Bossert JM, Ghitza UE, Lu L, Epstein DH, Shaham Y (2005) Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: an update and clinical implications. *European journal of pharmacology* 526:36-50.
 14. Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD (1999) Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 402:179-181.
 15. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Scelzo E, Boggio PS, Fregni F, Dell'osso B, Giacomuzzi M, Altamura AC, Priori A (2012) Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: Findings from a naturalistic study. *Eur Psychiatry*.
 16. Brunoni AR, Teng CT, Correa C, Imamura M, Brasil-Neto JP, Boechat R, Rosa M, Caramelli P, Cohen R, Del Porto JA, Boggio PS, Fregni F (2010) Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 68:433-451.
 17. Bush G, Luu P, Posner MI (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences* 4:215-222.
 18. Carretie L, Martin-Loeches M, Hinojosa JA, Mercado F (2001) Emotion and attention interaction studied through event-related potentials. *Journal of cognitive neuroscience* 13:1109-1128.
 19. Coles MFGGMGH (2000) *Handbook of Psychophysiology (Chapter three: Event-Related Potentials: Methods, Theory and Applications)*. USA Cambridge University Press.
 20. Connolly CG, Bell RP, Foxe JJ, Garavan H (2013) Dissociated grey matter changes with prolonged addiction and extended abstinence in cocaine users. *PloS one* 8:e59645.
 21. Cunha PJ, Bechara A, de Andrade AG, Nicastrì S (2011) Decision-making deficits linked to real-life social dysfunction in crack cocaine-dependent individuals. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions* 20:78-86.
 22. Cunha PJ, Nicastrì S, Gomes LP, Moino RM, Peluso MA (2004) [Neuropsychological impairments in crack cocaine-dependent inpatients: preliminary findings]. *Revista brasileira de psiquiatria* 26:103-106.
 23. Cuthbert BN, Schupp HT, Bradley MM, Birbaumer N, Lang PJ (2000) Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological psychology* 52:95-111.

24. da Silveira DX, Fernandes M, Silveira ED, Jorge MR (2006) Cocaine Craving Questionnaire: assessing craving among cocaine users in Brazil. *Psychiatry research* 142:257-259.
25. Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, Dossantos MF, Spierings EL, Bajwa Z, Datta A, Bikson M, Fregni F (2012) tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache* 52:1283-1295.
26. De Oliveira LG, Barroso LP, Silveira CM, Sanchez ZV, De Carvalho Ponce J, Vaz LJ, Nappo SA (2009) Neuropsychological assessment of current and past crack cocaine users. *Substance use & misuse* 44:1941-1957.
27. Di Chiara G (1995) The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and alcohol dependence* 38:95-137.
28. Di Sclafani V, Tolou-Shams M, Price LJ, Fein G (2002) Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug and alcohol dependence* 66:161-171.
29. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000) The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55:1621-1626.
30. Dunn J, Laranjeira R (1999) Cocaine--profiles, drug histories, and patterns of use of patients from Brazil. *Substance use & misuse* 34:1527-1548.
31. Dunn J, Laranjeira RR, Da Silveira DX, Formigoni ML, Ferri CP (1996) Crack cocaine: an increase in use among patients attending clinics in Sao Paulo: 1990-1993. *Substance use & misuse* 31:519-527.
32. Eddy NB, Halbach H, Isbell H, Seevers MH (1965) Drug dependence: its significance and characteristics. *Bulletin of the World Health Organization* 32:721-733.
33. Ehlers CL, Phillips E, Sweeny A, Slawewski CJ (2003) Event-related potential responses to alcohol-related stimuli in African-American young adults: relation to family history of alcoholism and drug usage. *Alcohol and alcoholism* 38:332-338.
34. El Hage C, Rappeneau V, Etievant A, Morel AL, Scarna H, Zimmer L, Berod A (2012) Enhanced anxiety observed in cocaine withdrawn rats is associated with altered reactivity of the dorsomedial prefrontal cortex. *PloS one* 7:e43535.
35. Escotado A (1989) *Historia general de las drogas*. Madrid: Alianza.
36. Escotado A (1999) *A brief history of drugs : from the Stone Age to the stoned age*. Rochester, Vt.: Park Street Press.
37. Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW (2008) Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 363:3125-3135.

38. Everitt BJ, Robbins TW (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience* 8:1481-1489.
39. Falkenstein M, Hoormann J, Hohnsbein J (1999) ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta psychologica* 101:267-291.
40. Fein G, Di Sclafani V, Meyerhoff DJ (2002) Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug and alcohol dependence* 68:87-93.
41. Field M, Munafò MR, Franken IH (2009) A meta-analytic investigation of the relationship between attentional bias and subjective craving in substance abuse. *Psychological bulletin* 135:589-607.
42. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12:189-198.
43. Fowler JS, Volkow ND, Kassed CA, Chang L (2007) Imaging the addicted human brain. *Science & practice perspectives / a publication of the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health* 3:4-16.
44. Franken IH (2003) Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 27:563-579.
45. Franken IH, Hulstijn KP, Stam CJ, Hendriks VM, van den Brink W (2004) Two new neurophysiological indices of cocaine craving: evoked brain potentials and cue modulated startle reflex. *Journal of psychopharmacology* 18:544-552.
46. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MT, Paulus W, Pascual-Leone A (2005) Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 166:23-30.
47. Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS (2008a) Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry* 69:32-40.
48. Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS (2008b) Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: A randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiat* 69:32-40.
49. Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FA, Nitsche MA, Mecca T, Macedo EC, Pascual-Leone A, Boggio PS (2008c) Transcranial direct

- current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite* 51:34-41.
50. Gaspar P, Stepniewska I, Kaas JH (1992) Topography and collateralization of the dopaminergic projections to motor and lateral prefrontal cortex in owl monkeys. *The Journal of comparative neurology* 325:1-21.
 51. Gawin FH, Kleber HD (1986) Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. Clinical observations. *Archives of general psychiatry* 43:107-113.
 52. Goldman-Rakic PS, Muly EC, 3rd, Williams GV (2000) D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain research Brain research reviews* 31:295-301.
 53. Goldring S, Ulett G, O'Leary J, Gredtzer A (1950) Initial survey of slow potential changes obtained under resting conditions and incident to convulsive therapy. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 2:297-308.
 54. Goldstein RZ, Leskovjan AC, Hoff AL, Hitzemann R, Bashan F, Khalsa SS, Wang GJ, Fowler JS, Volkow ND (2004) Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 42:1447-1458.
 55. Goldstein RZ, Volkow ND (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *The American journal of psychiatry* 159:1642-1652.
 56. Goldstein RZ, Volkow ND (2011a) Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature reviews Neuroscience* 12:652-669.
 57. Goldstein RZ, Volkow ND (2011b) Oral methylphenidate normalizes cingulate activity and decreases impulsivity in cocaine addiction during an emotionally salient cognitive task. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 36:366-367.
 58. Gossop M, Griffiths P, Powis B, Strang J (1994) Cocaine: patterns of use, route of administration, and severity of dependence. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 164:660-664.
 59. Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, Phillips RL, Kimes AS, Margolin A (1996) Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:12040-12045.
 60. Grimm JW, Hope BT, Wise RA, Shaham Y (2001) Neuroadaptation. Incubation of cocaine craving after withdrawal. *Nature* 412:141-142.
 61. Haber S, McFarland NR (2001) The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 7:315-324.

62. Hajcak G, Anderson BS, Arana A, Borckardt J, Takacs I, George MS, Nahas Z (2010a) Dorsolateral prefrontal cortex stimulation modulates electrocortical measures of visual attention: evidence from direct bilateral epidural cortical stimulation in treatment-resistant mood disorder. *Neuroscience* 170:281-288.
63. Hajcak G, MacNamara A, Olvet DM (2010b) Event-related potentials, emotion, and emotion regulation: an integrative review. *Developmental neuropsychology* 35:129-155.
64. Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. *The British journal of medical psychology* 32:50-55.
65. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23:56-62.
66. Herrmann MJ, Weijers HG, Wiesbeck GA, Aranda D, Boning J, Fallgatter AJ (2000) Event-related potentials and cue-reactivity in alcoholism. *Alcoholism, clinical and experimental research* 24:1724-1729.
67. Herrmann MJ, Weijers HG, Wiesbeck GA, Boning J, Fallgatter AJ (2001) Alcohol cue-reactivity in heavy and light social drinkers as revealed by event-related potentials. *Alcohol and alcoholism* 36:588-593.
68. Hyman SE (2005) Addiction: a disease of learning and memory. *The American journal of psychiatry* 162:1414-1422.
69. Hyman SE, Malenka RC (2001) Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature reviews Neuroscience* 2:695-703.
70. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ (2006) Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annual review of neuroscience* 29:565-598.
71. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y (1995) Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain research* 684:206-208.
72. Javadi AH, Walsh V (2011) Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimul.*
73. Kalivas PW, Volkow ND (2005) The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *The American journal of psychiatry* 162:1403-1413.
74. Keeser D, Meindl T, Bor J, Palm U, Pogarell O, Mulert C, Brunelin J, Moller HJ, Reiser M, Padberg F (2011a) Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31:15284-15293.
75. Keeser D, Padberg F, Reisinger E, Pogarell O, Kirsch V, Palm U, Karch S, Moller HJ, Nitsche MA, Mulert C (2011b) Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy

- subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage* 55:644-657.
76. Kleber HD (1992) Treatment of cocaine abuse: pharmacotherapy. *Ciba Foundation symposium* 166:195-200; discussion 200-196.
 77. Koob GF, Le Moal M (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 24:97-129.
 78. Koob GF, Le Moal M (2005) Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nature neuroscience* 8:1442-1444.
 79. Koob GF, Volkow ND (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35:217-238.
 80. Kosten TR, Markou A, Koob GF (1998) Depression and stimulant dependence: neurobiology and pharmacotherapy. *The Journal of nervous and mental disease* 186:737-745.
 81. Kuo MF, Nitsche MA (2012) Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clinical EEG and neuroscience : official journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society* 43:192-199.
 82. LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, Brady K, Kalivas PW, Malcolm R (2007) Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *Am J Psychiat* 164:1115-1117.
 83. Leshner AI (1997) Addiction is a Brain Disease, and it Matters. *Science* 278:45-47.
 84. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002) Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain : a journal of neurology* 125:2238-2247.
 85. Littel M, Franken IH (2007) The effects of prolonged abstinence on the processing of smoking cues: an ERP study among smokers, ex-smokers and never-smokers. *Journal of psychopharmacology* 21:873-882.
 86. Lu L, Dempsey J, Liu SY, Bossert JM, Shaham Y (2004a) A single infusion of brain-derived neurotrophic factor into the ventral tegmental area induces long-lasting potentiation of cocaine seeking after withdrawal. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:1604-1611.
 87. Lu L, Grimm JW, Dempsey J, Shaham Y (2004b) Cocaine seeking over extended withdrawal periods in rats: different time courses of responding induced by cocaine cues versus cocaine priming over the first 6 months. *Psychopharmacology* 176:101-108.
 88. Lu L, Grimm JW, Hope BT, Shaham Y (2004c) Incubation of cocaine craving after withdrawal: a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 47 Suppl 1:214-226.

89. Lu L, Hope BT, Dempsey J, Liu SY, Bossert JM, Shaham Y (2005) Central amygdala ERK signaling pathway is critical to incubation of cocaine craving. *Nature neuroscience* 8:212-219.
90. Luck SJ (2005) *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*: MIT Press.
91. Markou A, Kosten TR, Koob GF (1998) Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 18:135-174.
92. Meiron O, Lavidor M (2012) Unilateral prefrontal direct current stimulation effects are modulated by working memory load and gender. *Brain Stimul.*
93. Moeller FG, Steinberg JL, Schmitz JM, Ma L, Liu S, Kjome KL, Rathnayaka N, Kramer LA, Narayana PA (2010) Working memory fMRI activation in cocaine-dependent subjects: association with treatment response. *Psychiatry research* 181:174-182.
94. Mulquiney PG, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB (2011) Improving working memory: exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clin Neurophysiol* 122:2384-2389.
95. Mungas D (1991) In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics* 46:54-58, 63, 66.
96. Namkoong K, Lee E, Lee CH, Lee BO, An SK (2004) Increased P3 amplitudes induced by alcohol-related pictures in patients with alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research* 28:1317-1323.
97. Nappo SA, Galduroz JC, Noto AR (1996) Crack use in Sao Paulo. *Substance use & misuse* 31:565-579.
98. Nestor LJ, Ghahremani DG, Monterosso J, London ED (2011) Prefrontal hypoactivation during cognitive control in early abstinent methamphetamine-dependent subjects. *Psychiatry research* 194:287-295.
99. Nieoullon A (2002) Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in neurobiology* 67:53-83.
100. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003) Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology* 553:293-301.
101. Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004) Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29:1573-1578.

102. Nitsche MA, Koschack J, Pohlers H, Hullemann S, Paulus W, Happe S (2012) Effects of frontal transcranial direct current stimulation on emotional state and processing in healthy humans. *Front Psychiatry* 3:58.
103. Olofsson JK, Nordin S, Sequeira H, Polich J (2008) Affective picture processing: an integrative review of ERP findings. *Biological psychology* 77:247-265.
104. Pace-Schott EF, Stickgold R, Muzur A, Wigren PE, Ward AS, Hart CL, Walker M, Edgar C, Hobson JA (2005) Cognitive performance by humans during a smoked cocaine binge-abstinence cycle. *The American journal of drug and alcohol abuse* 31:571-591.
105. Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D (2002) Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): A review. *Method Find Exp Clin* 24:91-95.
106. Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MCG, Hell D, Koukkou M (1999) Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiat Res-Neuroim* 90:169-179.
107. Patel SH, Azzam PN (2005) Characterization of N200 and P300: selected studies of the Event-Related Potential. *International journal of medical sciences* 2:147-154.
108. Perrenoud LO RM (2010) Histórico do Consumo de crack no Brasil. In: *O Tratamento do Usuário de Crac. Avaliação Clínica, Psicossocial, Neuropsicológica e de Risco. Terapias Psicológicas, Farmacologia e Reabilitação. Ambientes de Tratamento Casa Leitura Médica, São Paulo* 43-49.
109. Petersen RC (1977) History of cocaine. *NIDA research monograph Series* 13:17-34.
110. Piccolino M (1998) Animal electricity and the birth of electrophysiology: the legacy of Luigi Galvani. *Brain research bulletin* 46:381-407.
111. Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME (1988) Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 240:1627-1631.
112. Prisciandaro JJ, McRae-Clark AL, Myrick H, Henderson S, Brady KT (2012) Brain activation to cocaine cues and motivation/treatment status. *Addiction biology*.
113. Procópio A (1999) *O Brasil no mundo das drogas*. Petrópolis: Editora Vozes.
114. Purpura DP, Shofer RJ (1964) Cortical Intracellular Potentials during Augmenting and Recruiting Responses. I. Effects of Injected Hyperpolarizing Currents on Evoked Membrane Potential Changes. *Journal of neurophysiology* 27:117-132.
115. Purpura DP, Shofer RJ, Musgrave FS (1964) Cortical Intracellular Potentials during Augmenting and Recruiting Responses. II. Patterns of

- Synaptic Activities in Pyramidal and Nonpyramidal Tract Neurons. *Journal of neurophysiology* 27:133-151.
116. Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain research Brain research reviews* 18:247-291.
 117. Satel SL, Price LH, Palumbo JM, McDougale CJ, Krystal JH, Gawin F, Charney DS, Heninger GR, Kleber HD (1991) Clinical phenomenology and neurobiology of cocaine abstinence: a prospective inpatient study. *The American journal of psychiatry* 148:1712-1716.
 118. Schupp HT, Cuthbert BN, Bradley MM, Cacioppo JT, Ito T, Lang PJ (2000) Affective picture processing: the late positive potential is modulated by motivational relevance. *Psychophysiology* 37:257-261.
 119. Sokhadze E, Singh S, Stewart C, Hollifield M, El-Baz A, Tasman A (2008) Attentional Bias to Drug- and Stress-Related Pictorial Cues in Cocaine Addiction Comorbid with PTSD. *Journal of neurotherapy* 12:205-225.
 120. Stewart J (2000) Pathways to relapse: the neurobiology of drug- and stress-induced relapse to drug-taking. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 25:125-136.
 121. Stillings D (1975) A survey of the history of electrical stimulation for pain to 1900. *Medical instrumentation* 9:255-259.
 122. Stormark KM, Laberg JC, Bjerland T, Nordby H, Hugdahl K (1995) Autonomic cued reactivity in alcoholics: the effect of olfactory stimuli. *Addictive behaviors* 20:571-584.
 123. Sussner BD, Smelson DA, Rodrigues S, Kline A, Losonczy M, Ziedonis D (2006) The validity and reliability of a brief measure of cocaine craving. *Drug Alcohol Depen* 83:233-237.
 124. Terzuolo CA, Bullock TH (1956) Measurement of Imposed Voltage Gradient Adequate to Modulate Neuronal Firing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 42:687-694.
 125. Tomasi D, Goldstein RZ, Telang F, Maloney T, Alia-Klein N, Caparelli EC, Volkow ND (2007) Widespread disruption in brain activation patterns to a working memory task during cocaine abstinence. *Brain research* 1171:83-92.
 126. Tsujimoto S, Genovesio A, Wise SP (2008) Transient neuronal correlations underlying goal selection and maintenance in prefrontal cortex. *Cerebral cortex* 18:2748-2761.
 127. Tsujimoto S, Kuwajima M, Sawaguchi T (2007) Developmental fractionation of working memory and response inhibition during childhood. *Experimental psychology* 54:30-37.
 128. Uchôa MA (1996) *Crack : o caminho das pedras*. São Paulo, SP: Editora Atica.
 129. van Ameijden EJ, Coutinho RA (2001) Large decline in injecting drug use in Amsterdam, 1986-1998: explanatory mechanisms and determinants of

- injecting transitions. *Journal of epidemiology and community health* 55:356-363.
130. van de Laar MC, Licht R, Franken IH, Hendriks VM (2004) Event-related potentials indicate motivational relevance of cocaine cues in abstinent cocaine addicts. *Psychopharmacology* 177:121-129.
 131. Volkow ND (2004) The reality of comorbidity: depression and drug abuse. *Biological psychiatry* 56:714-717.
 132. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D, Sedler MJ, Gatley SJ, Hitzemann R, Ding YS, Logan J, Wong C, Miller EN (2001) Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *The American journal of psychiatry* 158:377-382.
 133. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ (2002) Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behavioural pharmacology* 13:355-366.
 134. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F (2009) Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology* 56 Suppl 1:3-8.
 135. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schlyer DJ, Dewey SL, Wolf AP (1993) Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 14:169-177.
 136. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM (2004) Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Molecular psychiatry* 9:557-569.
 137. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F (2007) Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Archives of neurology* 64:1575-1579.
 138. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Telang F, Logan J, Jayne M, Ma Y, Pradhan K, Wong C, Swanson JM (2010) Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *NeuroImage* 49:2536-2543.
 139. Volkow ND, Li TK (2004) Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nature reviews Neuroscience* 5:963-970.
 140. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Goldstein RZ, Alia-Klein N, Wong C (2011a) Reduced Metabolism in Brain "Control Networks" following Cocaine-Cues Exposure in Female Cocaine Abusers. *Plos One* 6.
 141. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Angrist B, Hitzemann R, Lieberman J, Pappas N (1997) Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans: relationship to dopamine D2 receptors. *The American journal of psychiatry* 154:50-55.

142. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F (2011b) Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108:15037-15042.
143. Weddington WW, Brown BS, Cone EJ, Haertzen CA, Dax EM, Herning RI, Michaelson BS (1990) Changes in mood, craving and sleep during acute abstinence reported by male cocaine addicts. *NIDA research monograph* 105:453-454.
144. Woicik PA, Moeller SJ, Alia-Klein N, Maloney T, Lukasik TM, Yeliosof O, Wang GJ, Volkow ND, Goldstein RZ (2009) The neuropsychology of cocaine addiction: recent cocaine use masks impairment. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34:1112-1122.
145. Wolkenstein L, Plewnia C (2012) Amelioration of Cognitive Control in Depression by Transcranial Direct Current Stimulation. *Biol Psychiatry*.
146. Worrell GA, Lagerlund TD, Sharbrough FW, Brinkmann BH, Busacker NE, Cicora KM, O'Brien TJ (2000) Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. *Brain Topogr* 12:273-282.
147. Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, Jancke L, Herrmann CS (2011) Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci* 12:2.
148. Ziedonis DM, Kosten TR (1991a) Depression as a prognostic factor for pharmacological treatment of cocaine dependence. *Psychopharmacology bulletin* 27:337-343.
149. Ziedonis DM, Kosten TR (1991b) Pharmacotherapy improves treatment outcome in depressed cocaine addicts. *Journal of psychoactive drugs* 23:417-425.

VIII- ANEXOS

8.1. ANEXO I- REGISTRO DO PROJETO NO CLINICALTRIALS.GOV

ClinicalTrials.gov is open, however it is being maintained with minimal staffing due to the lapse in government funding. Information will be updated to the extent possible, with priority given to processing registrations of new trials and critical updates to existing entries, such as trial status and contact information for enrollment. The agency will attempt to respond to urgent operational inquiries. For updates regarding government operating status see <http://www.usa.gov>.

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Prefrontal Cortex Stimulation as Treatment for Crack-cocaine Addiction

The recruitment status of this study is unknown because the information has not been verified recently.

Verified March 2011 by Federal University of Espirito Santo.

Recruitment status was Recruiting

Sponsor:

Federal University of Espirito Santo

Collaborators:

Harvard University

University of Göttingen

Information provided by (Responsible Party):

Ester Miyuki Nakamura-Palacios, Federal University of Espirito Santo

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT01337297

First received: April 14, 2011

Last updated: December 10, 2011

Last verified: March 2011

[History of Changes](#)

- [Full Text View](#)
- [Tabular View](#)
- [No Study Results Posted](#)
- [Disclaimer](#)
- [How to Read a Study Record](#)



Purpose

The use of **crack-cocaine** is growing at alarming rate in our country and it is absolutely worrisome the fast establishment of addiction to it. Its immediate effects, that are intense and extremely fleeting, increase dramatically the probability of this drug to be consumed again, settling quickly down the loss of control and the compulsive use, turning the effects of this drug highly addictive. Parallel to this process, brain damages are quickly established, progressing to severe impairments of frontal functions, leading to the lack of cognitive control that feeds back and aggravates the dependence, and hampers any therapeutic approach. The existing treatments have not proved to be satisfactory yet. Thus, considering that a new modality of treatment, based on the neuromodulation induced by noninvasive brain stimulation, has been useful in treating various neuropsychiatric conditions, this study

will examine the potential beneficial effects of repeated transcranial Direct Current Stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of **crack-cocaine** addiction.

Condition	Intervention	Phase
Cocaine Addiction Cocaine-related Disorder Executive Dysfunction	Device: transcranial Direct Current Stimulation	Phase 1 Phase 2

Study Type: Interventional
 Study Design: Allocation: Randomized
 Design: Endpoint Classification: Efficacy Study
 Intervention Model: Parallel Assignment
 Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
 Primary Purpose: Treatment
 Official Title: Treatment of **Crack-cocaine** Addiction Through Cognitive Neuromodulation of the Prefrontal Cortex Produced by Transcranial Direct Current Stimulation.

Resource links provided by NLM:

[Drug Information](#) available for: Cocaine hydrochloride
[U.S. FDA Resources](#)

Further study details as provided by Federal University of Espirito Santo:

Primary Outcome Measures:

- changes in the relapse frequencies to the use of **crack-cocaine** [Time Frame: after two-weeks treatment with active-tDCS or sham-tDCS] [Designated as safety issue: No] changes in the number of relapses to the use of crack-cocaine after the completion of two-weeks of treatment sessions with active-tDCS or sham-tDCS.

Secondary Outcome Measures:

- Intensity of the urge to the use of **crack-cocaine** [Time Frame: before and after ERP in two weekly sessions over two weeks] [Designated as safety issue: No] The intensity of craving will be examined by a short scale, the Brief Cocaine Craving Questionnaire developed by Sussner et al (2006)
- Event Related Potentials [Time Frame: twice a week over two consecutive weeks during the treatment] [Designated as safety issue: No] Event Related Potentials (ERPs) elicited by random presentation of three related images and three non-related images to crack use every Monday and Friday over the two-weeks period of active-tDCS or sham-tDCS.
- Cognitive tests [Time Frame: Before the first experimental session, in the middle of the protocol and two days after the last experimental session] [Designated as safety issue: No] Cognitive tests are comprised by frontal assessment battery (FAB), Mini-Mental Status Examination (MMSE), verbal n-back task, visuospatial n-back task, go/no-go test, counting Stroop test.
- State of depression [Time Frame: Before the first experimental session, in the

middle of the treatment and after the last experimental session.]
 [Designated as safety issue: No] It will be applied Hamilton Scale for Depression, a structured multiple choice questionnaire used to assess the severity of the symptoms of depression. It will be applied with cognitive tests.

Estimated Enrollment: 40
 Study Start Date: June 2011
 Estimated Study Completion Date: May 2013
 Estimated Primary Completion Date: November 2012 (Final data collection date for primary outcome measure)

Arms	Assigned Interventions
Sham Comparator: sham-tDCS the electrodes are positioned in the same manner as the active-tDCS, activated for 20 s (time to climb ramp of the current until reach the current intensity used in the experiment), enough to produce the sensation of itch, and turned off until the end of the session.	Device: transcranial Direct Current Stimulation transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) will be applied by electrodes (5 x 7 cm ²), with intensity of 2 mA, during 20 min, with cathode over the left dorsolateral prefrontal cortex (F3 site) and anode placed in the contralateral dorsolateral prefrontal cortex (F4 site). Other Names: <ul style="list-style-type: none"> • brain stimulation • non-invasive brain stimulation
Experimental: active-tDCS low-intensity transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) applied over the dorsolateral prefrontal cortex	Device: transcranial Direct Current Stimulation transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) will be applied by electrodes (5 x 7 cm ²), with intensity of 2 mA, during 20 min, with cathode over the left dorsolateral prefrontal cortex (F3 site) and anode placed in the contralateral dorsolateral prefrontal cortex (F4 site). Other Names: <ul style="list-style-type: none"> • brain stimulation • non-invasive brain stimulation

Detailed Description:

Forty subjects between 18 and 60 years old, both genders, with a diagnosis of dependence on crack-cocaine, evaluated for the first time at the Center for Psychosocial Care for Alcohol and Other Drugs (CAPS-AD, in Portuguese) in the municipality of Serra, ES, Brazil, will be invited to participate in this study. After triage, following the inclusion and exclusion criteria, they will be informed in details about the experimental protocol and, if they agree to participate, it will be required to sign an Informed Consent. It Will be applied a structured anamnesis, made a psychiatric clinical and physical examination. The treatment will be started with regular medications for abstinence and comorbidities and psychosocial approaches usually done in the CAPS-AD. After selected they will be referred to the Laboratory of Cognitive Science and Neuropsychopharmacology of the Postgraduate Program in Physiological Sciences from Health Sciences Center of Federal University of Espírito Santo where they will be semi-randomly (matched for age, gender and sociodemographic characteristics) distributed into two different groups: (A) sham-tDCS (n = 20) and (B) active-tDCS (n = 20); and they will follow for 10 applications in daily sessions, excepting on weekends, of transcranial direct current stimulation

(tDCS, 5 x 7 cm², 2 mA, 20 min) over the left dorsolateral prefrontal cortex or sham procedure. Event-related potentials (ERP) will be recorded before, during and after brain stimulation or sham procedure under random presentation of three related images and three non-related images to crack use. The compulsive behavior will be evaluated before and after the ERP records. Cognitive tests which assess mental function, frontal function, visuospatial and verbal working memory, inhibition, and conflict resolution will be performed. The depression will be assessed during the treatment, and the addicted subjects will be evaluated once a week for four consecutive weeks after a series of applications of sham-tDCS or active-tDCS.

Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 60 Years
 Genders Eligible for Study: Both
 Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria

Inclusion Criteria:

- fulfill the criteria for the crack-dependence syndrome, based on criteria of the International Classification of Diseases on its 10th version;
- all users and addicts who make use of crack-cocaine alone or in combination with other drugs (alcohol, nicotine, caffeine, cannabis, etc.), or who have psychiatric comorbidities (anxiety, depression, etc.)
- must be clinically stable and not requiring hospitalization;
- should be clinically suitable for the treatment proposed in this study;
- need to be able to read, write and speak Portuguese

Exclusion Criteria:

- should not present current or past illnesses that may be aggravated during treatment;
- may not show abnormalities in laboratory tests which suggest a deterioration of its physical condition for participation in the study;
- individuals who have some metal in the brain or skull (chips, fragments, pins, etc. - except titanium);
- history of epilepsy, severe brain trauma, cochlear implant, cardiac pacemaker or intracardiac metal apparatus);
- pregnant.

Contacts and Locations

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT01337297

Contacts

Contact: Ester M Nakamura-Palacios, MD, PhD	+55 27 3335- 7337	emnpalacios@gmail.com
Contact: Roney WD Oliveira, MD, PhD	+55 27 3335- 7337	rwddo@uol.com.br

8.2. ANEXO II- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (página 1)

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária no estudo denominado “**Tratamento da Dependência ao Crack-Cocaína pela Neuromodulação Cognitiva Produzida pela Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua Repetida sobre o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral.**”

Objetivo do estudo

Neste estudo pretende-se examinar os benefícios da estimulação transcraniana de corrente contínua de baixa intensidade repetida no tratamento da dependência do crack, verificando as mudanças que possam ocorrer clinicamente e sobre as alterações cognitivas frontais e de registro de potencial relacionado a eventos.

Procedimentos

Na sua consulta com um médico você será avaliado e informado sobre um estudo para investigar os efeitos de uma técnica de estimulação do cérebro no tratamento da dependência ao crack. Você não é obrigado a participar do estudo e será tratado normalmente. Mas, se você aceitar participar do estudo você será avaliado quanto a sua inteligência (função mental) e capacidade de realizar tarefas (funções executivas) e memória. A seguir, você será encaminhado para o Laboratório de Ciências Cognitivas e Neuropsicofarmacologia do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas onde será feito um exame de registro de sua função cerebral por meio de pequenos eletrodos colocados sobre o couro

cabeludo enquanto você estiver vendo imagens relacionadas ou não ao uso de crack. 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 o crack será avaliada por meio de perguntas simples. Você 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. Na estimulação elétrica você irá sentir uma sensação de coceira nos locais onde estiverem os eletrodos nos 5 segundos iniciais e mais nada, não sentirá dor ou desconforto, durante os 20 minutos seguintes 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. 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 o crack, podendo favorecer o seu tratamento da dependência ao crack.

Os responsáveis por este estudo são: Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios, CRM 4746/ES, Dra. Janine Andrade Moscon, CRM 6319 ES, Dr. Roney Welinton Dias de Oliveira, CRM 6434/ES.

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

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

(página 2)

Título do Estudo: “Tratamento da Dependência ao Crack-Cocaína pela Neuromodulação Cognitiva Produzida pela Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua Repetida sobre o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral.”

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

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)

8.3. ANEXO III- FAB

1. Similaridades (conceituação)

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja”.

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial; ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

“Uma mesa e uma cadeira”.

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

-Três corretas:3

-Duas corretas:2

-Uma correta:1

-Nenhuma correta:0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

“Diga quantas palavras você puder começando com a letra ‘s’, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”.

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra ‘s’”. O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

-Mais do que nove palavras:3

-Seis a nove palavras: 2

-Três a cinco palavras: 1

-Menos de três palavras:0

3. Série motora (programação)

“Olhe cuidadosamente o que estou fazendo”.

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-borda-palma”.

“Agora com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”.

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: “agora faça sozinho”.

Escore

-Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho:3

-Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho:2

-Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador:1

-Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador:0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:1-1-1.

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

-Nenhum erro:3

-Um ou dois erros:2

-Mais de dois erros:1

-Paciente bate com o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas:0

5. Vai-não-vai (controle inibitório)**“Bata uma vez quando eu bater uma vez”**

Para ter certeza que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Não bata quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

-Nenhum erro:3

-Um ou dois erros:2

-Mais de dois erros:1

-Paciente bate com o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas:0

6. Comportamento de apreensão (autonomia ambiental)**“Não pegue minhas mãos”.**

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “agora não pegue minhas mãos”.

Escore

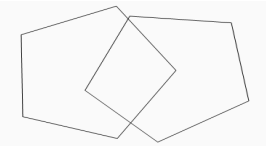
-Paciente não pega as mãos do examinador:3

-Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer:2

-Paciente pega as mãos sem hesitação:1

-Paciente pega as mãos do examinador mesmo após ter sido avisado para não fazer isso:0

8.4. ANEXO IV- MMSE

Questões	Pontos
1- Orientação temporal:	
• Que dia é hoje?	1
• Em que mês estamos?	1
• Em que ano estamos?	1
• Em que dia da semana estamos?	1
• Qual a hora aproximada? (variação de mais ou menos 1 hora)	1
2- Orientação espacial:	
• Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala – apontando para o chão)	1
• Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa, casa de repouso)	1
• Em que bairro nós estamos?	1
• Em que cidade nós estamos?	1
• Em que estado nós estamos?	1
3- Memória imediata: Vou dizer três palavras e você repete a seguir: (carro, vaso, janela)	3
4- Cálculo: 100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65 ou Soletre "MUNDO" de trás para frente.	5
5- Evocação das palavras: Peça ao paciente que nomeie os 3 objetos aprendidos na questão 3.	3
6- (caneta relógio). Peça ao paciente que os nomeie	2
7- Repetição Peça ao paciente que repita "nem aqui, nem ali, nem lá".	1
8- Comando "Pegue este papel com a mão direita (1 ponto). Dobre-o ao meio (1 ponto). Coloque-o no chão (1 ponto)".	3
9- Leitura Mostre a frase escrita: "Feche os olhos" e peça para o indivíduo fazer o que está escrito. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem executar o comando.	1
10- Escreva uma frase de sua escolha. Se não compreende o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim, alguma coisa que aconteceu hoje, alguma coisa que queira dizer.	1
11- Copie o seguinte desenho (considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos), formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos.	1
	
<p>Score total: (máximo de 30) _____</p>	

8.5. ANEXO V- HAMD

Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Você tem trabalhado? Se não: especifique por que não.

1-Como tem estado seu humor na última semana? Você tem se sentido para baixo ou deprimido? Triste? Sem esperança? Na última semana com que frequência você se sentiu assim? Todos os dias? O dia inteiro? Você tem chorado? Há quanto tempo tem se sentido desta maneira?

HUMOR DEPRESSIVO (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

- 0 () Ausente.
- 1 () Sentimentos relatados somente se perguntados.
- 2 () Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras.
- 3 () Comunica os sentimentos não com palavras (com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência choro).
- 4 () O paciente comunica quase exclusivamente esses sentimentos (verbal e não verbal).

2-Você tem se sentido especialmente autocrítico na última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas? **Se sim:** quais foram esses pensamentos? Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez? Você tem pensado que, de alguma forma, você é responsável pela sua depressão? Você sente que está sendo punido ficando doente?

SENTIMENTOS DE CULPA

- 0 () Ausente.
- 1 () Auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas.
- 2 () Ideias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas (más) no passado.
- 3 () Paciente acha que a doença atual é um castigo (punição). Delírios de culpa.
- 4 () Ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3-Nesta última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena viver ou que você estaria melhor morto? Ou pensamentos de se machucar ou até se matar? **Se sim:** o que você tem pensado sobre isso? Já se machucou?

SUICÍDIO

- 0 () Ausente.
- 1 () Acha que não vale a pena viver.
- 2 () Deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si.
- 3 () Ideias ou atitudes suicidas.
- 4 () Tentativas de suicídio.

4-Como tem sido seu sono na última semana? Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo leva para conseguir dormir? Em quantas nesta última semana noites você teve problemas para iniciar o sono?

INSÔNIA INICIAL

- 0 () Sem dificuldades para iniciar o sono.
- 1 () Queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora.
- 2 () Queixa-se de dificuldade para iniciar o sono todas as noites.

5-Durante esta última semana você tem acordado no meio da noite? **Se sim:** você sai da cama? O que você faz? (somente vai ao banheiro?). Quando volta para cama, você volta a dormir logo? Sente que seu sono é agitado?

INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

- 0 () Sem dificuldade.
- 1 () Queixa-se de agitação e perturbação durante a noite.
- 2 () Acorda durante a noite-qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica).

6-A que horas você tem acordado pela manhã na última semana? **Se cedo:** acorda com o despertador ou sozinho? A que horas você normalmente acorda (ou seja, antes de ficar deprimido)?

INSÔNIA TARDIA

- 0 () Sem dificuldade.
- 1 () Acorda durante a madrugada, mas volta a dormir.
- 2 () Não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite.

7- Como você tem passado o seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)? Você se sente interessado em fazer (essas atividades) ou você tem de se forçar? Você parou de fazer atividades que costumava fazer? **Se sim:** por quê? Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente? (no seguimento); seu interesse voltou ao normal?

TRABALHO E ATIVIDADES

- 0 () Sem dificuldade.
- 1 () Pensamentos ou sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou passatempos.
- 2 () Perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar no trabalho para as atividades).
- 3 () Diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade.
- 4 () Parou de trabalhar devido à doença atual.

8-Avaliação baseada na observação durante a entrevista.

RETARDO (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora)

- 0 () Pensamento e fala normal.
- 1 () Lentificação discreta à entrevista.
- 2 () Lentificação óbvia durante a entrevista.
- 3 () Entrevista difícil.
- 4 () Estupor completo.

9-Avaliação baseada na observação durante a entrevista.

AGITAÇÃO

- 0 () Nenhuma.
- 1 () Inquietação.
- 2 () Mexe as mãos, cabelos, etc.
- 3 () Movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista.
- 4 () Retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10-Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana? Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes, com as quais normalmente não se preocuparia? **Se sim:** com o que, por exemplo?

ANSIEDADE PSÍQUICA

- 0 () Sem dificuldade.
- 1 () Tensão e irritabilidade subjetivas.
- 2 () Preocupa-se com trivialidades.
- 3 () Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
- 4 () Paciente expressa medo sem ser perguntado.

11-Na última semana você sofreu de alguns dos sintomas físicos?

GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações. **CV:** palpitação, cefaleias.

Respiratórios: hiperventilação, suspiros. Ter de urinar frequentemente. Sudorese.

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram? Quanto tempo ou com que frequência você os teve? Não considerar se claramente associados à medicação.

ANSIEDADE SOMÁTICA

- 0 () Ausente.
- 1 () Duvidosos ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados.
- 2 () Leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes.
- 3 () Moderada: mais que 2 sintomas e com maior frequência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal.
- 4 () Grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente.

12- Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara a seu apetite habitual?)
 Você tem tido de se forçar a comer? As outras pessoas têm de insistir para você comer?

SINTOMAS SOMÁTICOS-GASTROINTESTINAIS

- 0 () Nenhum.
 1 () Perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência.
 2 () Dificuldade para comer se não insistirem.

13- Como tem estado sua energia nesta última semana? Você se sente cansado o tempo todo? Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou muscular? Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

SINTOMAS SOMÁTICOS – GERAIS

- 0 () Nenhum.
 1 () Peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, cabeça ou muscular. Perda de energia e fadigabilidade.
 2 () Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido.

14- Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? Houve alguma mudança em seu interesse por sexo? Isto é algo em que você tem pensado muito? **Se não:** isso é pouco habitual para você?

SINTOMAS GENITAIS (como perda de libido, distúrbios menstruais)

- 0 () Ausente.
 1 () Leves ou infrequentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado.
 2 () Óbvio e graves: perda completa do interesse sexual.

15- Na última semana, quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento de seu corpo? Você se queixa muito de sintomas físicos? Você tem-se deparado com situações em que pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho? **Se sim:** como o que, por exemplo? Com que frequência isso tem ocorrido?

HIPOCONDRIA

- 0 () Ausente.
 1 () Auto-observação aumentada.
 2 () Preocupação com a saúde.
 3 () Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc.
 4 () Delírio hipocondríaco.

16- Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou? **Se sim:** quanto? **Se incerto:** você acha que suas roupas estão mais folgadas? **No seguimento:** você voltou a ganhar peso?

PERDA DE PESO (desde o início da doença ou última avaliação):

- 0 () Sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual.
 1 () Perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo.
 2 () Perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda meio quilo ou mais.

17-Avaliação baseada na observação.

CRÍTICA (CONSCIÊNCIA DA DOENÇA)

- 0 () Reconhece estar deprimido e doente ou não estar deprimido no momento.
 1 () Reconhece estar, mas atribui a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, etc.
 2 () Nega estar doente.

ESCORE TOTAL HAM-17 ITENS.....()

8.6. ANEXO VI- HAMA

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

0 = AUSENTE

1 = INTENSIDADE LEVE

2 = INTENSIDADE MÉDIA

3 = INTENSIDADE FORTE

4 = INTENSIDADE MÁXIMA

1. HUMOR ANSIOSO.....()
Inquietação, temor do pior, apreensão quanto ao presente ou ao futuro, maus pressentimento, irritabilidade, etc.
2. TENSÃO.....()
Sensação de tensão, fadiga, reações de sobresalto, choro fácil, tremores, sensação de cansaço, incapacidade de relaxar e agitação.
3. MEDOS.....()
De escuro, de estranhos, de ficar só, de animais de grande porte, do trânsito, de multidões, etc.
4. INSÔNIA.....()
Dificuldade em adormecer, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga de acordar, sonhos penosos, pesadelos, terror noturno, etc.
5. DIFICULDADES INTELLECTUAIS.....()
Dificuldade de concentração, falha de memória, etc.
6. HUMOR DEPRIMIDO.....()
Perda de interesse, oscilação do humor, depressão, despertar precoce, etc.
7. SOMATIZAÇÕES MOTORAS.....()
Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.
8. SOMATIZAÇÕES SENSORIAIS.....()
Ondas de frio ou calor, sensação de fraqueza, visão borrada, sensação de picadas, formigamento, sensações auditivas de ruído, zumbidos, etc.
9. SINTOMAS CARDIOVASCULARES.....()
Taquicardia, palpitações, dores no peito, sensação de desmaio, sensação de extra-sístoles, etc.
10. SINTOMAS RESPIRATÓRIOS.....()
Pressão ou constricção no peito, dispneia, respiração suspirosa, sensação de sufocação, etc.
11. SINTOMAS GASTRINTestinais.....()
Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, sensação de plenitude, dor pré ou pós-prandial, pirose, meteorismo, náuseas, vômitos, sensação de vazio gástrico, diarreia ou constipação e cólicas.
12. SINTOMAS GENITOURINÁRIOS.....()
Polaciúria, urgência de micção, amenorreia, menorragia, frigidez, ejaculação precoce, ereção incompleta, impotência, diminuição da libido, etc.

13. SINTOMAS

NEUROVEGETATIVOS.....()

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

14. COMPORTAMENTO DURANTE A

ENTREVISTA.....()

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

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

TOTAL GERAL()

8.7. ANEXO VII- Artigo publicado na Journal of Physiology-Paris

Abstract

J Physiol Paris. 2013 Jul 25. pii: S0928-4257(13)00042-9. doi: 10.1016/j.jphysparis.2013.07.003. [Epub ahead of print]

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

da Silva MC, Conti CL, Klauss J, Alves LG, do Nascimento Cavalcante HM, Fregni F, Nitsche MA, Nakamura-Palacios EM.

Source

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

Abstract

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

Copyright © 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

KEYWORDS:

Alcoholics, Anodal tDCS, EEG, Event-related potential, LORETA, Prefrontal cortex

PMID: 23891741 [PubMed - as supplied by publisher]

8.8. ANEXO VIII- Artigo publicado na *Brain Stimulation* com dados provenientes desta tese.



BRAIN STIMULATION: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation

Article in Press

Bilateral Transcranial Direct Current Stimulation Over Dorsolateral Prefrontal Cortex Changes the Drug-cued Reactivity in the Anterior Cingulate Cortex of Crack-cocaine Addicts

• [Catarine Lima Conti](#) , [Ester Miyuki Nakamura-Palacios](#)

Received 5 September 2013; received in revised form 18 September 2013; accepted 19 September 2013. published online 14 October 2013.

Abstract

Background

Patients addicted to crack-cocaine routinely have difficulty sustaining treatment, which could be related to dysfunctional cerebral activity that occurs in addiction.

Objective

To investigate the indirect electrophysiological effects of single transcranial direct current stimulation (tDCS) on cocaine-addicted brains.

Methods

The patients received either left cathodal/right anodal or sham stimulation over the DLPFC. The region of interest was the anterior cingulate cortex (ACC) during the N2 time window (200–350 ms). Event-related potentials in the ACC were measured during visual presentation of crack-related cues or neutral cues.

Results

Low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) indicated that exposure to crack-related images led to increased activity in the ACC in the sham group, while the tDCS group showed decreased ACC activity after visualization of drug cues.

Conclusion

Prefrontal tDCS specifically modulated the ACC response during exposure to visual drug cues in crack-cocaine users.

Keywords: [tDCS](#), [Crack-cocaine addiction](#), [Event-related potential](#), [Dorsolateral prefrontal cortex](#), [Anterior cingulate cortex](#)

8.9. ANEXO IX- Abstract do artigo submetido à revista *The International Journal of Neuropsychopharmacology* com dados provenientes desta tese.

Catarine Lima Conti; Janine Andrade Moscon; Felipe Fregni, MD, PhD, MPH; Michael Andreas Nitsche, MD; Ester Miyuki Nakamura-Palacios, MD, PhD.

Prefrontal dysfunction is a hallmark in drug addiction, yet interventions exploring modulation of prefrontal cortex function in drug addiction have not been fully investigated. This study aimed to investigate the effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC) induced cortical excitability modulation on the visual P3 ERP component under neutral and drug cue exposition in crack-cocaine addicts. Thirteen crack-cocaine users were randomly distributed to receive five applications (once a day, every other day) of bilateral (left cathodal/right anodal) tDCS (20 min, 2 mA, 35 cm²) or sham-tDCS over the DLPFC. Brain activity was measured under crack-related or neutral visual-cued Event Related Potentials (ERPs). There were significant differences in P3-related parameters when comparing group of stimulation (active vs. sham tDCS) and number of sessions (single vs. repetitive tDCS). After a single session of tDCS, P3 current intensity in the left DLPFC increased during neutral cues and decreased during crack-related cues. This effect was opposite to what was observed in the sham tDCS group. In contrast, repetitive tDCS increased current density not only in the DLPFC, but also in the FPC, OFC and ACC, when subjects were visualizing crack-related cues. Our findings confirm that a single session of tDCS can impact cognitive processing of neutral and also crack-related visual cues and that this effect is strengthened by 5 sessions of tDCS. Such effects may change subcortical-cortical imbalance that is observed in these subjects thus inducing significant clinical improvements.

Key words: tDCS; crack-cocaine; prefrontal cortex; event-related potential; cue-reactivity