

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

**JAISA KLAUSS**

**REDUÇÃO DE RECAÍDAS AO USO DO ÁLCOOL E AUMENTO DA ATIVAÇÃO  
PRÉ-FRONTAL EM ALCOOLISTAS SUBMETIDOS À ESTIMULAÇÃO  
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTINUA DE BAIXA INTENSIDADE**

VITÓRIA

2014

**JAISA KLAUSS**

**REDUÇÃO DE RECAÍDAS AO USO DO ÁLCOOL E AUMENTO DA ATIVAÇÃO  
PRÉ-FRONTAL EM ALCOOLISTAS SUBMETIDOS À ESTIMULAÇÃO  
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTINUA DE BAIXA INTENSIDADE**

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

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

VITÓRIA

2014

Jaisa Klauss

REDUÇÃO DE RECAÍDAS AO USO DO ÁLCOOL E AUMENTO DA ATIVAÇÃO PRÉ-FRONTAL EM ALCOOLISTAS SUBMETIDOS À ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTINUA DE BAIXA INTENSIDADE

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

Aprovado em Março de 2014.

---

Profª Drª Ester Miyuki Nakamura Palacios - Orientadora - UFES

---

Prof Dr André Brunoni

---

Prof Dr José Carlos Galduróz

---

Prof Dr Marcelo Baldo

---

Profª Drª Ivanita Stefanon  
Coordenadora do PPGCF - UFES

A Deus,  
por sempre estar ao meu lado.

Ao meu amor,  
Luís, pela compreensão.

“Se você tratar um indivíduo como ele é, ele permanecerá assim, mas se você tratá-lo como se ele fosse o que você desejaria e poderia ser, ele se tornará o que deveria e poderia ser.”

(Johann W. Von Goethe)

## **AGRADECIMENTOS**

Minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Ester, pela dedicação, seriedade e ética com que desempenhou esta função, além do respeito e cuidado constante. Obrigada por ter participado do meu crescimento pessoal e intelectual.

Aos pacientes por disponibilizarem tempo e esforço para a realização das avaliações, sem o que este trabalho não seria possível.

Aos alunos de Iniciação Científica, Leon Pinheiro, Bruna Merlo, Gerson Santos pela amizade, parceria, seriedade, responsabilidade e disponibilidade na realização deste projeto.

Ao Prof. Roney, não só pela amizade, mas também pelo carinho e auxílio demonstrado ao longo destes anos.

À Dr<sup>a</sup> Penha Zago, pelo apoio e interesse durante todo este projeto, obrigada.

As minhas amigas Juliana Custódio e Cleiciane pelos momentos que compartilhamos os desespos e conquistas e tudo mais que vivemos durante este processo.

Aos municípios Santa Teresa, Fundão, Santa Maria de Jetibá, Serra e Vitória que me receberam para condução deste projeto.

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

Aos colegas de laboratório pelos agradáveis momentos de convivência.

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

Aos familiares e amigos, pela compreensão.

Ao meu amor Luis, pela dedicação, onde sem o seu apoio não teria conseguido terminar este processo de crescimento. Te amo.

## RESUMO

A disfunção frontal é uma característica marcante no alcoolismo, mesmo em alcoolistas sem sinais clínicos evidentes de disfunção cognitiva. Estudos com estimulação elétrica por corrente contínua de baixa intensidade (ETCC) vêm sendo realizados com a finalidade de modular a excitabilidade do córtex pré-frontal. O objetivo deste estudo foi examinar os efeitos da ETCC repetitiva bilateral sobre as recaídas ao uso de álcool e as mudanças na reatividade do componente P3 visual (300-500 ms) do potencial relacionado a eventos (PREs) em alcoolistas. Dos 33 alcoolistas graves (32 homens e 01 mulher), em tratamento nos serviços ambulatoriais, 17 foram randomizados para o grupo Sham-ETCC (sham-ETCC: idade média  $45,5 \pm 8,9$  DP) e 16 (idade média  $44 \pm 7,8$  DP) para o grupo ETCC ativo. A ETCC (2 mA, 35 cm<sup>2</sup>) foi aplicada bilateralmente no Córtex Pré Frontal Dorsolateral (CPF DL) (cátodo/ esquerdo e o ânodo/direito) diariamente, por cinco dias consecutivos, sendo duas aplicações com duração de 13 minutos com a interposição de um intervalo de 20 minutos (13:20:13) em sessões diárias. No grupo sham-ETCC, 88,2% recaíram ao uso do álcool durante o período de seguimento de 6 meses. Em contraste, 16 alcoolistas do grupo ETCC, somente 50% recaiu em 6 meses (Teste de Long-rank:  $p=0,02$ ). Também, a percepção da qualidade de vida do grupo ETCC melhorou ( $p=0,02$ ) e houve aumento nos escores do domínio ambiental ( $p=0,04$ ) após ETCC. Ademais, no grupo sham-ETCC, a atividade do CPF DL foi significativamente diminuída ( $p < 0.0001$ , teste não paramétrico de Wilcoxon) após tratamento principalmente sob a apresentação de imagens relacionadas ao álcool; ao passo que no grupo ETCC ativo, a atividade do CPF DL foi significativamente aumentada ( $p < 0.0001$ , teste não paramétrico de Wilcoxon) tanto sob a apresentação de imagens neutras quanto relacionadas ao álcool. Essas mudanças foram significativamente diferentes entre os grupos ( $p < 0.0001$ , ANCOVA). Estes resultados demonstraram que a ETCC bilateral (esquerda catódica e direita anódica) sobre o CPF DL reduziu significativamente as recaídas ao uso do álcool em alcoolistas graves, melhorou a percepção da qualidade de vida e aumentou significativamente a ativação da área pré-frontal.

Palavras-chaves: ETCC, alcoolistas, qualidade de vida, craving, CPF DL, recaídas.



## ABSTRACT

Dysfunction in frontal areas is a hallmark of alcoholism, even in alcoholic subjects with no major clinical signs of cognitive dysfunction. Studies with transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) have been conducted in order to modulate the prefrontal cortex excitability. The aim of this study was to examine the effects of bilateral repetitive tDCS over relapses of alcohol use and over changes in the reactivity of the visual P3 (300- 500 ms) event-related potentials (ERPs) component in alcoholics. Of the 33 severe alcoholics (32 men and 01 women) treated in outpatient services, 17 were randomized to the sham-tDCS (mean age  $45.5 \pm 8.9$  SD) and 16 (mean age  $44 \pm 7.8$  SD) for the active tDCS group. The tDCS (2 mA , 35 cm <sup>2</sup>) was applied bilaterally over the Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC) (cathode left / anode right) for five consecutive days, with a daily sequence of two applications of 13 minutes interposed with a 20 minutes interval (13:20:13). In the sham-tDCS group, 88.2% had relapsed to the alcohol use within 6 months. By contrast, 16 alcoholics from active tDCS group, only 50% relapsed within 6 months (Long -rank test:  $p = 0.02$ ). Also, the perception of quality of life of the active tDCS group improved ( $p = 0.02$ ) and there was an increase in scores on the environmental domain ( $p = 0.04$ ). Moreover, in the sham-tDCS group, the DLPFC activity was significantly ( $p < 0.0001$ , non-parametric Wilcoxon test) decreased after treatment especially under alcohol-related cue presentation, whereas the activity of DLPFC was significantly increased ( $p < 0.0001$ , Wilcoxon nonparametric test) in the tDCS group under both, neutral and alcohol-related cues. These changes were significantly different between groups ( $p < 0.0001$ , ANCOVA). These results demonstrated that bilateral tDCS over the DLPFC significantly reduced relapses to the alcohol use and improved perception of quality of life, and significantly increased the activation of prefrontal area in severe alcoholics.

Palavras-chaves: tDCS, alcoholics, quality of life, craving, DLPFC, relapse.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMPA	Ácido -hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico
AMPC	Monofosfato de Adenosina cíclico
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CPFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
CPFDLd	Córtex pré-frontal dorsolateral direito
CPFDLe	Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo
CPF	Córtex pré-frontal
e.p.m	Erro padrão da média
ERP	Sigla em inglês para Potencial relacionado ao Evento
FAB	Sigla em inglês para Bateria de Avaliação Frontal
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HAMA	Sigla em inglês para Escala de Ansiedade de Hamiltom
HAMD	Sigla em inglês para Escala de Depressão de Hamiltom
IP3	Inositol trifosfato
LORETA	Sigla em inglês para Tomografia Eletromagnética de Baixa Resolução
LTP	Potenciação de longa duração

LTD	Depressão de longa duração
mA	Miliampére
MMSE	Sigla em inglês para Mini Exame do Estado Mental
NMDA	N-metil-D-aspartato
PPSE	Potencias pós-sinápticos excitatórios
tDCS	Estimulação transcraniana por corrente contínua

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
1.1	ALCOOLISMO.....	13
1.1.1	<i>Dados históricos .....</i>	<i>13</i>
1.1.2	<i>Aspectos neurofarmacológicos .....</i>	<i>14</i>
1.1.3	<i>Síndrome de dependência do álcool: critérios diagnósticos .....</i>	<i>15</i>
1.1.4	<i>Alcoolismo e comorbidades clínicas.....</i>	<i>19</i>
1.1.5	<i>Alcoolismo e o córtex pré-frontal.....</i>	<i>20</i>
1.2	ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA.....	22
1.2.1	<i>Aspectos técnicos .....</i>	<i>23</i>
1.2.2	<i>Segurança da ETCC.....</i>	<i>28</i>
1.2.3	<i>Mecanismo de ação .....</i>	<i>28</i>
1.3	POTENCIAIS RELACIONADOS A EVENTOS.....	31
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	34
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	34
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>35</b>
3.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	35
3.2	ESTRATÉGIAS DE RECRUTAMENTO .....	36
3.3	ESTRATÉGIAS DE ADERÊNCIA .....	37
3.4	MATERIAIS .....	37
3.5	DESENHO DO ESTUDO.....	39
3.6	PROCEDIMENTOS .....	40
3.6.1	<i>Avaliação da Função Frontal.....</i>	<i>42</i>
3.6.2	<i>Mini-Exame do Estado Mental (MMSE).....</i>	<i>42</i>
3.6.3	<i>Avaliação dos Padrões Compulsivos de uso do Álcool.....</i>	<i>42</i>
3.6.4	<i>Questionário de Urgência ao uso do álcool.....</i>	<i>43</i>
3.6.5	<i>Escala de Hamilton para Depressão.....</i>	<i>43</i>
3.6.6	<i>Escala de Hamilton para Ansiedade.....</i>	<i>43</i>
3.6.7	<i>Qualidade de Vida .....</i>	<i>44</i>
3.7	REGISTRO ELETROFISIOLÓGICO DO POTENCIAL COGNITIVO VISUAL.....	44
3.8	PARADIGMA UTILIZADO .....	46
3.9	ANÁLISE DE RESULTADOS .....	47
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>48</b>
4.1	CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS DOS ALCOOLISTAS .....	48

4.2	PADRÕES DO CONSUMO DO ÁLCOOL ENTRE OS ALCOOLISTAS DA AMOSTRA .....	49
4.3	PARÂMETROS CLÍNICOS.....	50
4.3.1	<i>Recaídas ao uso de álcool</i> .....	50
4.3.2	<i>Desempenho cognitivo</i> .....	51
4.3.3	<i>Desejo pelo uso de álcool</i> .....	52
4.3.4	<i>Manifestações de depressão e ansiedade</i> .....	52
4.3.5	<i>Qualidade de vida</i> .....	53
4.3.6	<i>Eventos adversos</i> .....	55
4.4	PRES .....	56
4.5	REATIVIDADE DO P3 NO CPFDL .....	59
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>61</b>
5.1	EFICÁCIA DA ETCC VS. SIMULADA .....	61
5.2	DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS.....	64
5.3	DADOS CLÍNICOS .....	65
5.4	REATIVIDADE DO P3 NO CPFDL .....	66
5.5	LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	67
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>70</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>90</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Alcoolismo

### 1.1.1 Dados históricos

O consumo de álcool é um fenômeno recursivo e disseminado nas camadas da sociedade humana estando presente em diferentes momentos de sua história. Seus vestígios são encontrados desde a era paleolítica. A Bíblia Sagrada desde o livro de Gênesis relata embebedamento pelo fruto de suas vinhas. As bebidas alcoólicas são uma das primeiras drogas a serem utilizadas no curso da humanidade a partir de ocorrências das fermentações acidentais e depois de forma irrefreável. Várias narrativas revelam, as origens mitológicas do vinho como sendo uma gota de sangue dos deuses que derramou sob forma de chuva na terra, a partir do qual brotaria uma videira (GIGLIOTTI; BESSA, 2004; WESTERMEYER, 1991).

O vinho tem origem na Ásia e sua expansão ocorreu há mais de cinco mil anos, a partir da cultura oriental, depois se difundindo para a Grécia e o Egito e, posteriormente, para a civilização mediterrânea, chegando ao Império Romano. Inicialmente a bebida limitava-se ao uso doméstico, porém, passou a ser negociada sob a forma de permuta por exigências do comércio. Derivada da cultura de arroz na Índia e da cevada no Egito, a cerveja foi a primeira bebida alcoólica produzida largamente (GIGLIOTTI; BESSA, 2004).

Poucos eram os casos de embriaguez desde o início do uso da bebida devido à forma de armazenamento que ocorria de maneira incipiente. Porém com o passar do tempo, nos séculos XVIII e XIX, os casos aumentaram drasticamente numa escala nunca vista anteriormente; onde a relação do homem com o álcool mostra perda de controle. A partir de então a bebida destilada com alto teor alcoólico passou a ser consumida em grande escala (GIGLIOTTI; BESSA, 2004; MONTEIRO; LEVAV, 2006).

A partir do século XVIII, Benjamim Rush, nos Estados Unidos da América, e Thomas Trotter, na Inglaterra introduziram o conceito na literatura médica,

relacionando o consumo excessivo do álcool com doença (LARANJEIRA; NICASTRI, 1996).

Diante deste contexto, nos Estados Unidos, houve uma participação de entidades contra o alcoolismo. Essas manifestações culminaram na “lei seca” que entrou em vigor em 1918, onde ficava proibido o ciclo produtivo e de consumo de bebidas alcoólicas com mais de 0,5% de álcool. Porém, em 1933 estas leis foram revogadas e substituídas por políticas mais brandas, permitindo o “beber com moderação” (SEIDEL, 2010).

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

### 1.1.2 Aspectos neurofarmacológicos

O que genericamente chamamos de álcool é na verdade o etanol cuja fórmula química é  $C_2H_5OH$ , sendo encontrada em todas as bebidas alcoólicas. O etanol é uma molécula simples que se move facilmente através das membranas celulares, equilibrando-se rapidamente entre o sangue e os tecidos. O nível do álcool no sangue é expresso em miligramas ou gramas de etanol por decilitro (DIEHL et al., 2010).

O mecanismo de ação do álcool envolve vários sistemas de neurotransmissores que incluem: monoaminas, acetilcolina e aminoácidos, além de canais de cálcio e outros mecanismos (SCHUCKIT, 2005; BOYCE-RUSTAY et al., 2006; VASCONCELOS, 2001; VASCONCELOS et al., 2004). As estruturas que fazem parte da via mesolímbica são: área tegmental ventral e o núcleo accumbens e são ativadas pelo disparo neuronal dopaminérgico promovido pelo etanol. Sendo assim, provavelmente esta ativação medeia às propriedades de reforço relacionadas à dopamina (KOOB, 1992). As vias serotoninérgicas parecem ser ativadas indiretamente pelo sistema dopaminérgico devido às ações do etanol, sendo que podem ser diminuídas por antagonistas do receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT) (ALDERAZI; BRETT, 2007). Trabalhos têm demonstrado que baixos níveis de 5-HT

no cérebro podem ser um fator de risco para o alcoolismo (MATSUZAWA et al., 1999).

O etanol seletivamente altera a ação sináptica do glutamato no cérebro, sendo este o principal neurotransmissor excitatório no cérebro (FLEMING et al., 2006; SCHUCKIT, 2005). O etanol reduz a atividade do receptor de glutamato NMDA (N-metil-D-aspartato) (SCHUCKIT, 2005), porém o uso crônico do álcool leva a um aumento dos sítios de ligação do glutamato nos receptores NMDA, onde ocorre a hiperatividade glutamatérgica (VASCONCELOS, 2001). Os receptores de glutamato, o Kainato (GIBBS et al., 2000) e o AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5-metiloxizole-4-propiónico), também sofrem a inibição induzida pelo etanol (DIDLY-MAYFIELD; HARRIS, 1995).

O álcool atua sobre os receptores GABA<sub>A</sub>, potencializando sua ação (RANG et al., 2007). Quando o GABA (ácido gama-aminobutírico) se acopla ao seu receptor, promove o aumento na frequência de abertura dos canais de cloro, favorecendo, assim, a passagem de uma maior quantidade de íons cloreto (Cl<sup>-</sup>) para o meio intracelular, promovendo hiperpolarização neuronal (AGUAYO et al., 2002).

O influxo de íons cálcio para a célula desempenha importante função na liberação dos neurotransmissores na fenda sináptica. O etanol compromete o fluxo de cálcio (Ca<sup>++</sup>), através da membrana celular, onde no período de intoxicação ocorre uma redução desse fluxo, por uma ação nos canais de cálcio do tipo-L (ZHANG et al., 2000).

A neurofarmacologia do álcool é um tema relevante a ser abordado, pois promove a compreensão fisiológica e neurofarmacológica dos problemas decorrentes do uso dessa substância nos indivíduos.

### 1.1.3 Síndrome de dependência do álcool: critérios diagnósticos

O processo de diagnosticar usado na medicina tem o objetivo de uniformizar e contabilizar dados acerca das doenças, instituindo critérios para classificá-las. A partir de 1970, Edwards & Gross propuseram o conceito de síndrome de dependência ao álcool. A dependência é considerada uma síndrome nosológica, ou seja, um agrupamento de sinais e sintomas que se repetem com certa frequência e



se organiza dentre níveis de gravidade. Sendo assim, busca-se não apenas um sintoma característico, mas uma série deles (HARFORD; MUTHEN, 2001).

As definições mais amplamente utilizadas para transtornos por uso de álcool são aqueles determinados pela edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) da Associação Psiquiátrica Americana e da Classificação Internacional de Doenças (CID) da Organização Mundial da Saúde (APA, 1994; OMS, 1993).

De acordo com a Classificação Internacional de Doenças Mentais (CID - 10 a. Edição), a síndrome de dependência de álcool é definida como um conjunto de fenômenos cognitivos, comportamentais e fisiológicos que se desenvolvem depois do repetido consumo da substância, tipicamente associado ao intenso desejo de beber, à dificuldade de controlar o consumo, à sua utilização constante apesar das consequências nefastas, a uma maior preferência dada ao uso da substância em detrimento de outras atividades e obrigações (DIAMOND; MESSING, 1994; OMS, 1993).

Os principais elementos na síndrome de dependência ao álcool estão expostos a seguir:

a) Estreitamento de repertório.

Inicialmente, a pessoa bebe com flexibilidade de horários, de quantidade e até mesmo do tipo de bebida. Com o passar do tempo o consumo vai aumentando, e desconsiderando a inadequação da situação. Seguindo, a pessoa consome bebida alcoólica de forma compulsiva e incontrolável para aliviar os sintomas de abstinência, sem importar-se com os danos orgânicos, sociais e psicológicos.

b) Saliência do comportamento em buscar o álcool.

Com o estreitamento do repertório, há uma tentativa de o indivíduo priorizar o ato de beber, mesmo em situações inadmissíveis (no trabalho).

c) Aumento da tolerância ao álcool.

Há necessidade de consumo de doses cada vez maiores de álcool para obter o mesmo efeito conseguido com as doses iniciais.

d) Sintomas repetidos de abstinência.

Com a diminuição ou cessação do consumo de álcool, surgem sinais e sintomas de abstinência. No início, eles são brandos, intermitentes e pouco incapacitantes, porém, com o passar do tempo podem manifestar-se os sintomas mais graves, como alucinações e tremores.

e) Alívio ou evitação dos sintomas de abstinência pelo aumento do consumo de álcool.

É um sintoma relevante, pois o indivíduo consome bebida pela manhã para se sentir melhor, uma vez que passou a noite toda sem ingerir bebida.

f) Percepção subjetiva da necessidade de beber.

Apresenta um desejo intenso de consumir bebida alcoólica e aliviar os sintomas de abstinência-“fissura”.

g) Reinstalação após abstinência.

Mesmo após longos períodos sem consumir o álcool, se o alcoolista tiver uma recaída, voltará ao padrão de consumo antigo.

O Brasil escolheu como instrumento de diagnóstico a CID-10, que é usado na prática clínica, para o diagnóstico de dependência química. Deve-se preencher mais de três, dos seis critérios expostos no quadro 1.

Quadro 1: Critérios para diagnóstico da Síndrome de Dependência Química de acordo com a CID-10.

1. Desejo persistente ou senso de compulsão para consumir o álcool.
2. Síndrome de abstinência quando diminuído ou interrompido o consumo de etanol.
3. Evidência do fenômeno de tolerância.
4. Dificuldade de controlar o comportamento de consumir o álcool em termos de início, término ou níveis de consumo.
5. Abandono progressivo de prazer ou interesses alternativos em favor do uso do álcool, aumento da quantidade de tempo necessário para obter ou tomar a substância ou para se recuperar dos efeitos da mesma.
6. Persistência do uso do álcool, a despeito da evidência clara de consequências nocivas advindas do consumo.

De modo análogo, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV — 5ª. Edição) define a dependência do álcool como um padrão de consumo que leva a prejuízos significativos (quadro 2).

Quadro 2: Critérios para diagnóstico da Síndrome de Dependência Química de acordo com o DSM-IV.

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

Fonte: APA, 1994

Sendo assim, nos últimos anos, houve aumento crescente de evidências de confiabilidade e validade no diagnóstico de dependência do álcool, no qual defeitos e culpa se convertem em características e responsabilidade pelo tratamento.

#### 1.1.4 Alcoolismo e comorbidades clínicas

O álcool tem sido identificado como um fator de risco para morte e incapacidade no mundo, sendo responsável por 3,8% de morte e 4,6% por incapacidade em 2004. Também, em 2004, o alcoolismo foi o 8º maior fator de risco para a morte (WHO, 2009; REHM et al., 2009).

A dependência do álcool é uma das principais causas de grande mortalidade, e está associada a manifestações psiquiátricas, comprometimento neurológico, doença cardiovascular, doença hepática e neoplasias malignas (PATRA et al., 2010).

O efeito tóxico do acetaldeído, um metabólito de álcool, está entre os mecanismos causais indicados para alguns tipos de câncer. Sendo assim, o risco aumentado de câncer na cavidade oral, faringe, laringe, esôfago, fígado, cólon, reto e mama feminina tem relação com o consumo de álcool, isto é, com o aumento do volume de álcool ingerido maiores as chances da aquisição dessa enfermidade (BAAN et al., 2007; BROOKS; GOLDMAN; LI, 2009).

O uso do álcool está negativamente relacionado com muitas doenças cardiovasculares, incluindo doença hipertensiva (TAYLOR et al., 2009), acidente vascular cerebral hemorrágico e fibrilação atrial (SAMOKHVALOV; IRVING; REHM, 2010). Além disso, o álcool também está associado a vários tipos de doenças hepáticas, como a hepatite alcoólica e cirrose, sendo estas as mais comuns. A probabilidade de desenvolver doença hepática é uma função tanto da duração quanto da quantidade do uso (MANN; SMART; GOVONI, 2003).

Vários mecanismos têm sido propostos entre o álcool e as doenças hepáticas, de forma que a metabolização do álcool no fígado leva à geração de radicais livres e acetaldeído que podem danificar as células deste órgão. (SAMOKHVALOV; IRVING; REHM, 2010).

A pancreatite está comumente presente em usuários crônicos de álcool, de forma que, de forma que, o risco é proporcional ao volume de álcool consumido diariamente. A pancreatite crônica parece estar relacionada ao desenvolvimento de diabetes na maioria dos casos (IRVING; SAMOKHVALOV; REHM, 2009).

Sendo assim, um estudo clássico realizado por Anderson e Baumberg (2006), referiram que o consumo excessivo de álcool pode causar ou exacerbar por volta de 60 doenças das mais diversas.

O consumo de álcool e as desordens psiquiátricas estão frequentemente relacionados, especialmente os transtornos do humor, transtorno de ansiedade, esquizofrenia entre outros (REGIER et al., 1990).

#### 1.1.5 Alcoolismo e o córtex pré-frontal

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

Os efeitos do alcoolismo no cérebro são diversos e influenciados por uma ampla gama de variáveis (PARSONS, 1996). Estes incluem a quantidade de álcool consumido, a idade em que a pessoa começou a beber, a duração de beber, idade do paciente, nível de escolaridade, gênero, fatores genéticos e história familiar de alcoolismo e fatores de risco neuropsiquiátricos, tais como a exposição ao álcool antes do nascimento e estado geral de saúde. Sendo assim, a saúde geral física e mental é um fator importante, porque as condições clínicas, neurológicas e psiquiátricas podem interagir para agravar os efeitos do álcool sobre o cérebro e o comportamento (PETRAKIS et al., 2002).

Nos dois últimos séculos, o papel atribuído aos lobos frontais foi progressivamente expandida de execução motora para complexas funções como atenção e memória (STUSS et al., 2000; FUSTER, 2009; REILLY et al., 2011), funções executivas (FUSTER, 2009; KRAUSE et al., 2012, ZAPPALA et al., 2012) e comportamento social (SHAMAY - TSOORY et al., 2010; LANGEN et al., 2012). Esta ampla gama

de habilidades depende de várias redes de fibras que compõem a anatomia complexa da substância branca frontal (YETERIAN et al., 2012).

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

Embora a dependência do álcool cause danos difusos no córtex cerebral dos dois hemisférios do cérebro, estudos neuropatológicos realizados nos cérebros de pacientes *post-mortem*, bem como os resultados obtidos a partir de estudos de neuroimagens, apontam para a maior susceptibilidade dos sistemas frontais no alcoolismo (MOSELHY et al., 2001 ; SULLIVAN , 2000).

Os lobos frontais estão conectados praticamente com todas as demais estruturas corticais do cérebro, e também recebem e enviam fibras para diversas estruturas subcorticais. Neurocientistas acreditam que a região anterior dos lobos frontais, ou seja, o córtex pré-frontal é importante para o engajamento do pensamento e ações de acordo com as intenções da pessoa, elegendo as ações consistentes com o objetivo e o contexto (FUSTER, 2001).

O córtex pré-frontal também agrega processos mentais envolvidos na obtenção de conhecimento, compreensão, julgamento, concentração e solução de problemas, sendo estas de elevada complexidade (FUSTER, 2001). Sendo assim, interrupções das funções inibidoras normais das redes pré-frontais, muitas vezes têm o efeito de liberar comportamentos previamente inibidos. Como resultado, uma pessoa pode se comportar impulsivamente e de forma inadequada, o que pode contribuir para o consumo excessivo do álcool. Há evidências de que os lobos frontais são particularmente vulneráveis aos danos do álcool e as mudanças cerebrais nestas áreas são mais proeminentes com a idade dos alcoolistas (PFEFFERBAUM et al., 2000; SULLIVAN, 2000).

De fato foi encontrada uma correlação entre déficit do desempenho cognitivo (habilidades de controle executivo, como mencionado acima) e diminuição do fluxo

sanguíneo ou metabolismo (consumo de energia) nos lobos frontais em alcoolistas idosos (ADAMS et al., 1998).

Estudos de imagens estruturais demonstraram uma redução da densidade de massa cinzenta no CPF entre os alcoolistas (até 20% de perda). Esta redução foi mais especificamente observada no CPF dorsolateral estando associada com o uso prolongado de álcool (FEIN et al., 2002; CHANRAUD et al., 2007, 2010; MAKRIS et al., 2008; WOBROCK et al., 2009)

A disfunção das regiões do CPF pode contribuir para o desenvolvimento da fissura, o uso compulsivo e a 'negação' da doença e da necessidade de um tratamento - sintomas característicos da dependência de drogas (BRODY et al., 2007; GREICIUS et al., 2003).

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

## **1.2 Estimulação transcraniana por corrente contínua**

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

Em torno de 1930, os psiquiatras Bini e Cerletti, da Universidade de Roma, descobriram a eletroconvulsoterapia, através de descargas elétricas controladas, e observaram melhoras proeminentes nos pacientes com o uso desta técnica, levando a uma abrupta perda de interesse dos pesquisadores pela técnica de estimulação elétrica cerebral por correntes de baixa intensidade no homem. Além disso, com o grande avanço da farmacologia nas décadas de 1960 e 1970, o emprego da estimulação elétrica cerebral permaneceu restrito ao âmbito de relatos de casos esporádicos e de sua relativa segurança (PRIORI, 2003).

De fato, os experimentos em relação à estimulação elétrica cerebral transcraniana foram retomados no início do século XX (BOGGIO, 2006). Estudos realizados por Goldring e O'Leary (1950) apresentaram diversos resultados de experimentos com coelhos, onde os autores investigaram os efeitos da polarização superficial positiva no potencial de ação (BOGGIO, 2006).

Porém, nas últimas décadas houve um aumento exponencial com estudos utilizando a ETCC. Esta técnica vem sendo empregada em conjunto com outras técnicas de neuroimagem e eletroencefalográficas no tratamento de diversas doenças. Isto corrobora com o fato de que a ETCC está gradualmente se afirmando como uma técnica investigativa na neurociência integrando-se com outros campos de estudo.

### 1.2.1 Aspectos técnicos

O equipamento empregado consiste em um gerador de corrente contínua, filtrada, de baixa frequência e constante que apresenta dois eletrodos, sendo a amplitude máxima de corrente galvânica liberada de 20 mA (miliampéres). O fluxo da corrente não sofre interrupção e sua intensidade não varia na unidade de tempo, podendo, dessa forma, ser chamada de corrente constante, contínua, direta ou ainda galvânica (IBRAMED, 2011). Este aparelho também foi empregado para a realização da estimulação em pacientes usuários de álcool (da SILVA et al., 2013).

De acordo com Machado (1991) a corrente contínua, quando aplicada pode apresentar uma sensação de cócega; e com o aumento da intensidade, a sensação passa para um leve formigamento, para uma sensação de agulhada, ardência e dor.

Machado (2009) relata que a corrente contínua é muito utilizada no tratamento demato funcional. Porém, Lima e Pressi (2009) relatam que o uso da corrente elétrica é contra indicado em paciente que apresentam problemas cardíacos, portadores de marca-passo, neoplasias, gestantes, epiléticos e demais patologias que não sejam indicadas o uso de corrente elétrica. O aparelho é utilizado para gerar uma corrente ativa ou simulada (sham). Na ETCC, a intensidade é elevada gradativamente (ou em intervalos crescentes) até atingir a intensidade desejada e reduzida gradativamente (ou em intervalos decrescentes) após a finalização da sessão. Este procedimento pode prevenir sintomas de tontura ou vertigem ocasionalmente relatada após a exposição. De outro modo, na estimulação simulada eleva-se a intensidade de corrente de forma idêntica para aplicação da ETCC que é mantida por até 30 segundos, e então o aparelho é desligado. Adotando esta conduta, os efeitos iniciais de formigamento ou coceira leve onde o



eletrodo está posicionado é também percebido pelo grupo sham-ETCC (SIEBNER, 2004; WAGNER; VALERO-CABRE; PASCUAL-LEONE, 2007).

Os eletrodos (sufixo derivado do grego *hodós*, que significa *via*), são os dispositivos que fazem com que a corrente elétrica se conduza do fio metálico para o indivíduo ou para o animal dependendo do estudo. A maioria dos experimentos utiliza um cátodo e ânodo, embora existam alguns protocolos que empregam mais de dois eletrodos, como por exemplo, a ETCC de alta definição - *High definition tDCS* (MINHAS et al., 2010; )

A maioria dos estudos utiliza duas superfícies condutoras de borracha de tamanho entre 25 cm<sup>2</sup> e 35 cm<sup>2</sup>. Sendo que, quanto maior o tamanho do eletrodo menor é a densidade da corrente e o estímulo é menos focal. Mais recentemente, pequenos eletrodos têm sido usados para aumentar a focalidade do estímulo. (NITSCHKE et al., 2007; BRUNONI et al., 2011).

De uma forma geral, a ETCC é uma técnica que gera efeitos neuromodulatórios dependente da polaridade, sendo o ânodo posicionado sobre a área do córtex em que se deseja aumentar a excitabilidade cortical, de modo contrário o cátodo é usualmente posicionado sobre a área do córtex em que se deseja diminuir a atividade. Porém, Jacobson et al (2012) observaram estudos envolvendo cognição que os efeitos anódicos eram excitatórios, contudo a estimulação catódica não produziu, de forma sistemática, inibição. Isso ocorre, possivelmente porque as funções cognitivas são mais complexas, recrutando diferentes redes corticais.

É importante ressaltar, que caso os eletrodos estejam muito próximos entre si, pode haver um “*shunt*” através da pele e a corrente não penetrar no tecido cerebral (MIRANDA; FARIA; HALLETT, 2009). De outra forma, montagens com eletrodos extra cefálicos mostraram efeitos menores (MOLIADZE; ANTAL; PAULUS, 2010). Finalmente, os eletrodos ânodo e cátodo são posicionados em diferentes regiões do escalpo, dependendo da função cerebral que está sendo estudada (UTZ et al., 2010).

Atualmente a maioria dos estudos clínicos utilizam correntes que variam entre 1mA e 2 mA. Os estudos mostram que intensidades menores do que 0,5 mA parecem não produzir efeitos neuromodulatórios apreciáveis (NITSCHKE; PAULUS, 2000). Por outro lado, intensidades acima de 2mA tende a aumentar a sensação somatossensorial que pode ser amenizada pela aplicação tópica de anestésicos

locais. Os eletrodos podem ser revestidos por esponjas que são embebidas com solução salina para prover a passagem da corrente.

Alternativamente, o gel condutor pode ser utilizado sob os eletrodos para facilitar a passagem da corrente (NITSCHÉ et al., 2008). De acordo com modelos computacionais para calcular o grau de injeção e dispersão de corrente, somente 20 a 30% da corrente aplicada sobre o escalpo atingem o cérebro. Conforme Dymond e Cogger, em 1975, aproximadamente 45% da corrente aplicada atravessaria o tecido cerebral. Esta descoberta coincidiu com o anunciado por Rush e Driscoll (1968), que utilizaram um modelo de tanque eletrolítico composto de uma fração de um crânio humano suspenso em um fluido e também outro modelo composto por três esferas concêntricas, que posteriormente serviram de exemplo para a modelagem da ETCC (MIRANDA; LOMAREV; HALLET, 2006). Posteriormente, Miranda, Lomarev e Hallet (2006) sugeriram que apenas cerca de 10 % da corrente de 2 mA sobre o escalpo atingem o córtex.

A duração da estimulação geralmente varia de 5 a 35 minutos (BRUNONI et al., 2011). É importante ressaltar que a intensidade da corrente e a duração do estímulo não devem extrapolar os limites de segurança conhecidos (NITSCHÉ et al., 2003b). É possível determinar os limites de segurança da estimulação elétrica de acordo com as seguintes fórmulas:

$$\text{Carga total (C/cm}^2\text{): } \frac{\text{intensidade de estimulação (A)}}{\text{tamanho do eletrodo cm} \times \text{duração total da estimulação (s)}}$$

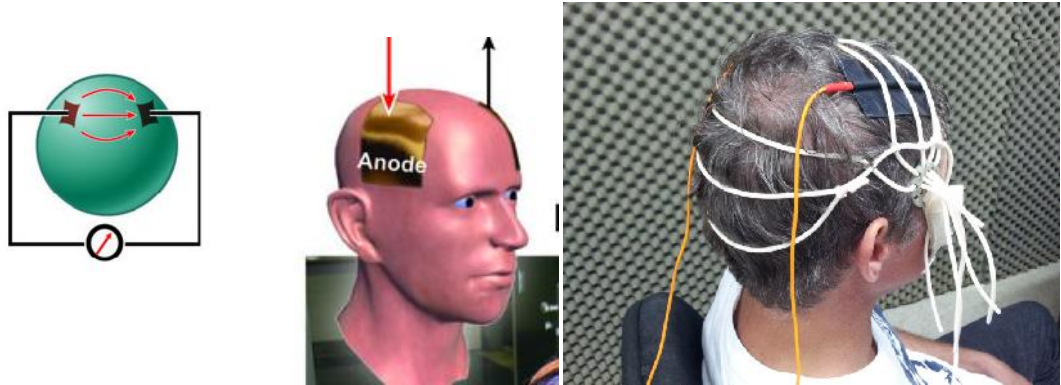
$$\text{Densidade de corrente (A/cm}^2\text{): } \frac{\text{intensidade de estimulação A}}{\text{tamanho do eletrodo cm}}$$

Para os seres humanos foi mostrado que maiores densidades de corrente resultam em efeitos mais intensos da ETCC. A densidade da corrente liberada tem variado entre 0,029 e 0,08 mA / cm<sup>2</sup> na maioria dos estudos publicados (NITSCHÉ et al., 2008).

Em um estudo realizado em ratos, utilizando um eletrodo epicranial semelhante ao usado na ETCC (LIEBETANZ et al., 2009), foi demonstrado que as lesões cerebrais ocorreram apenas em densidades de corrente superiores a 1429 mA/cm<sup>2</sup> aplicado por períodos mais longos do que 10 minutos. De fato, McCreery et al. (1990) apontaram que densidades de corrente abaixo de 25 mA/cm<sup>2</sup> não induzem lesões cerebrais (NITSCHKE et al., 2008).

Com uma densidade de corrente constante, o aumento da duração da estimulação promoveu a ocorrência dos efeitos pós estimulatórios –*after effects*– em seres humanos e animais (NITSCHKE et al., 2008). Em estudo realizado por Nitsche e Paulus (2000) a duração de uma sessão menor do que 3 minutos não teve nenhum efeito neuromodulatório. Porém, 9 minutos de ETCC desencadearam efeitos pós estimulatórios de uma hora, e 13 minutos de estimulação desencadeou uma hora e meia. Em ratos, uma corrente anódica de 25 µA através do córtex durante 8 minutos levou a um aumento da excitabilidade neuronal, de pelo menos, 50 minutos. Isso sugere que, a ETCC não é apenas um fenômeno elétrico, mas também depende da síntese proteica para seus efeitos duradouros (NITSCHKE et al., 2008).

O número total de estimulações, e o intervalo entre duas estimulações com intervalo entre as aplicações de 20 minutos, produz um prolongamento dos efeitos após a estimulação de até 24 horas (MONTE-SILVA et al., 2010). Em contraste, uma segunda estimulação realizada três minutos após a primeira, demonstrou efeitos opostos (FRICKE et al., 2011). Ademais, em um estudo randomizado, foi observado que sessões de ETCC a cada 24h é mais efetiva do que aquela realizada a cada 48h (ALONZO et al, 2011). Geralmente, estudos clínicos que tem por objetivo este efeito cumulativo, as sessões variam de cinco a quinze dias, podendo ser dias consecutivos ou alternados (Fig. 1) (MONTE-SILVA et al., 2010) .



Aplicação corrente

ETCC

Figura1: Aplicação de corrente elétrica na ETCC sobre o escalpo. Extraído e modificado de Wagner et al. (2007).

A maior parte da corrente elétrica da ETCC, de acordo com estudos de neuromodulação, concentra-se na pele (Fig. 2), pois é a maior área de impedância (WAGNER et al, 2007). Além disso, a focalidade da ETCC é baixa, pois exibe maior densidade de corrente elétrica próxima dos eletrodos.

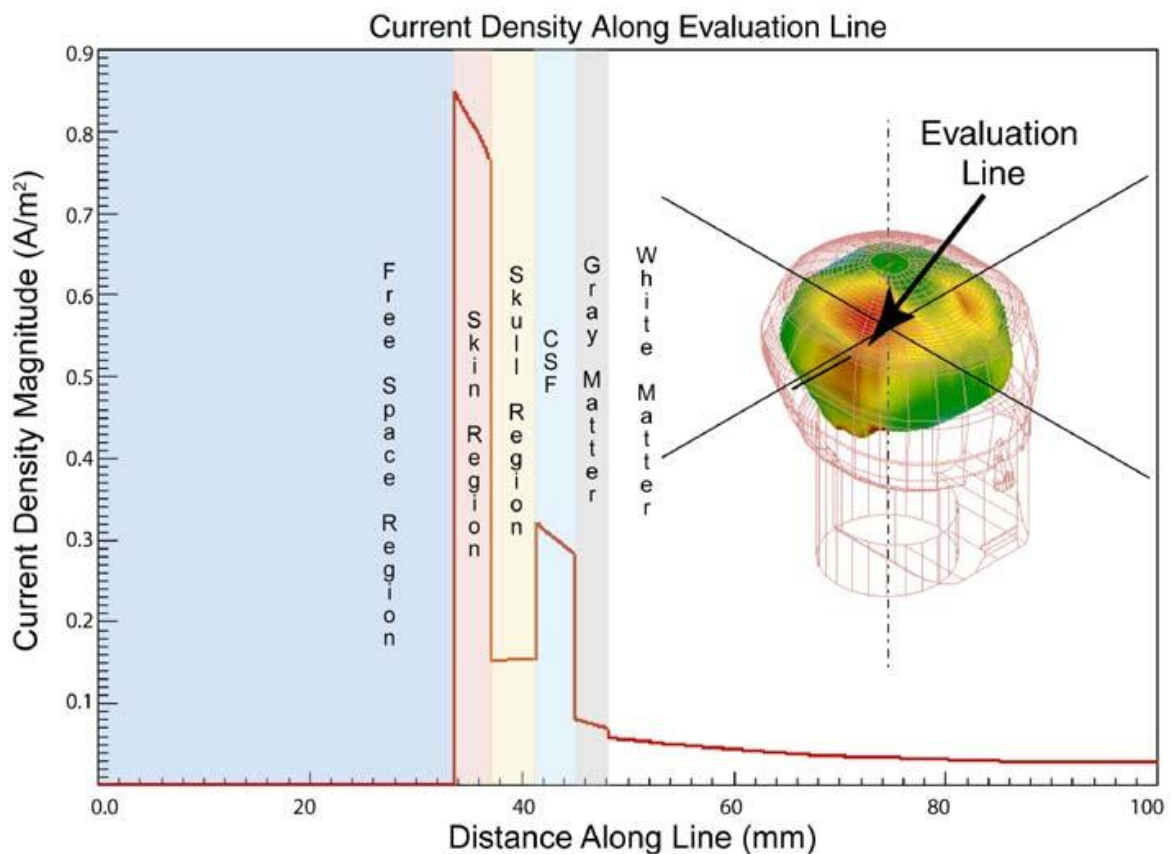


Figura 2 . Penetração (densidade de corrente) na região do escalpo na ETCC. Extraído de Wagner et al. (2007).

### 1.2.2 Segurança da ETCC

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

Em um estudo com mais de 550 indivíduos, os efeitos adversos descritos, na maioria dos casos foram coceira leve, cefaléia, sensação de esquentar/queimar e náusea (POREISZ et al., 2007). Também, há estudos mostrando que não há evidência de danos neuronais, após a aplicação de uma corrente anódica de 1 mA durante 13 minutos (NITSCHKE; PAULUS; 2001; NITSCHKE et al., 2003)

Além disso, não houveram ondas patológicas no EEG observadas após a estimulação do lobo frontal com intensidades de corrente de até 2 mA por 20 minutos ( IYER et al., 2005). Contrariamente, estudos em animais com estimulação cortical direta, apontaram que houve danos no tecido cerebral em uma carga total de 216 C/cm<sup>2</sup>. Outro relato de efeito adverso foi descrito por Palm et al (2008), que observou queimadura na pele abaixo da área estimulada ( apud NITSCHKE et al., 2008).

Pode-se observar que na grande totalidade dos estudos com ETCC há poucos efeitos adversos, sendo que alguns estudos não referiram estes efeitos quando a ETCC aplicada com 2 mA e 20 minutos resultou numa carga total de apenas 0,09 C/cm<sup>2</sup>. Assim, os efeitos nocivos ao cérebro são escassos, entretanto deve-se ter cautela quando aplicada em pacientes com transtornos, já que a maioria dos estudos foram realizados com sujeitos saudáveis.

### 1.2.3 Mecanismo de ação

Os mecanismos de ação da ETCC estão sendo demonstrados por uma série de estudos em diversas áreas, com o intuito de contribuir na melhor elucidação dos mecanismos subjacentes da ETCC. Dentre eles destacam-se a neurofisiologia, farmacologia, neuropsicologia, neuroimagem e estudos em animais experimentais.

Sendo assim, estes estudos vêm evidenciando que a ETCC é capaz de modular a função cortical do cérebro produzindo mudanças focais, prolongadas, porém reversíveis, da excitabilidade cortical (NITSCHKE et al., 2008).

No que diz respeito à fisiologia subjacente, o mecanismo por meio do qual as alterações funcionais de longa duração ocorrem no córtex parece ser através da modulação da intensidade das conexões sinápticas subjacentes, isto é, pela plasticidade sináptica. Em 1949, Hebb conjecturou uma forma de plasticidade sináptica resultante da sincronia dos neurônios pré e pós-sinápticos. O disparo elétrico de alta frequência aumenta a amplitude dos potenciais pós-sinápticos excitatórios (PPSE) e, por conseguinte o fortalecimento das respostas sinápticas. O disparo elétrico pode ocorrer em um único neurônio ou em uma população de neurônios. Essa facilitação é chamada potenciação de longa duração (*long-term potentiation* – LTP). As principais propriedades da LTP são associação, cooperação e especificidade, onde estes processos são fundamentais para a formação da memória (KANDEL, 2000).

A ETCC fortalece as conexões sinápticas induzindo a LTP. Este é um processo dependente da ativação dos receptores NMDA. Este é um receptor pós-sináptico inotrópico e voltagem dependente de glutamato. A aplicação da d-cycloserina (agonista NMDA) e o dextrometorfano (antagonista NMDA) aumentam e diminuem, respectivamente, os efeitos da ETCC. Os efeitos anódicos envolvem a despolarização da membrana neuronal, modulação sináptica e atuação de interneurônios inibitórios – GABAérgicos. A concentração de cálcio intraneuronal aumentada ocorre após a aplicação da corrente anódica (LIEBETANZ et al., 2002; NITSCHKE et al., 2003). Em contraste, o canal de cálcio bloqueado pela flunarizina e o bloqueio do canal de sódio pela carbamazepina, suprimiu os efeitos da estimulação anódica (NITSCHKE et al., 2003).

Os efeitos pós estimulatórios da ETCC anódica foram prolongados pela adição de amfetamina, somente na ausência do dextrometorfano, sugerindo que o sistema catecolaminérgico é modulado pela plasticidade dependente de NMDA. Contrariamente, a administração de propranolol diminuiu os efeitos da ETCC anódica (NITSCHKE et al., 2004).

A dopamina interage com a ETCC de forma complexa. O tônus dopaminérgico aumentado pela adição de L-DOPA reduziu o aumento da excitabilidade após a ETCC anódica (KUO; PAULUS; NITSCHKE, 2008). Além disso, bloqueando

seletivamente os receptores  $D_2$ , através da sulpirida ou haloperidol, houve uma abolição dos efeitos pós ETCC anódica. Contudo, doses baixas e altas de ropinerol, agonista  $D_2$ , aboliram os efeitos da ETCC, porém as doses intermediárias não tiveram esses efeitos (NITSCHKE et al., 2004).

O aumento do tônus colinérgico com rivastigmina, inibidor da colinesterase, aboliu os efeitos da ETCC anódica (KUO, 2007). Ainda, existe uma modulação serotoninérgica importante nos efeitos da ETCC anódica, onde uma única dose do citalopram, um inibidor da receptação de serotonina, aumentou a duração e magnitude dos efeitos pós ETCC (KUO, 2007).

Um estudo por espectroscopia realizado por Stagg (2009) mostrou uma redução GABAérgica após a estimulação anódica. A adição do Lorezepam, um modulador  $GABA_A$ , diminuiu os efeitos pós estimulação na fase inicial (podendo ter hiperpolarizado a membrana e abolido o potencial de disparo), porém prolongou a plasticidade tipo LTP na fase tardia (NITSCHKE et al., 2004).

Os efeitos da estimulação catódica levam a hiperpolarização neuronal, sendo que não são dependentes dos canais voltagem dependentes, pois a flunarizina ou carbamazepina não modularam os efeitos da ETCC catódica ( NITSCHKE et al., 2008).

De outra forma, os efeitos após a ETCC catódica são dependentes da modulação das sinapses glutamatérgicas, já que o bloqueio do receptor NMDA, pelo dextrometofano, eliminou estes efeitos (NITSCHKE et al., 2004). A estimulação catódica levou a uma diminuição significativa na facilitação intracortical e a concentração de glutamato foi significativamente diminuída no córtex estimulado (STAGG et al., 2009). A administração da d-cycloserina, agonista específico de NMDA, não modula os efeitos após a estimulação, provavelmente devido à hiperpolarização das células pós sinápticas (NITSCHKE et al., 2004).

A administração de L-DOPA não teve nenhum efeito na magnitude da inibição induzida pela ETCC catódica, mas aumentou significativamente a sua duração até próximo à noite (KUO et al., 2008). Entretanto, o bloqueio do receptor  $D_2$  aboliu os efeitos após a ETCC (NITSCHKE et al., 2007). Um estudo realizado por Monte-Silva et al (2009) mostrou que o agonista  $D_2$ , ropinerol, levou a um aumento da duração da inibição induzida pela estimulação catódica. Enquanto, baixas e altas doses de ropinerol suprimiu os efeitos da ETCC catódica, doses médias produziram um prolongamento da inibição.

### 1.3 Potenciais Relacionados a Eventos

Por décadas, os pesquisadores têm utilizado medidas de atividade cerebral para obter conhecimento sobre as funções perceptivas, cognitivas e motoras. Como decorrência, os cientistas desenvolveram uma variedade de métodos para medir a atividade cerebral de forma não invasiva (RUGG, 1999).

Sendo assim, o eletroencefalograma (EEG) fornece uma representação gráfica da diferença de voltagem entre dois diferentes locais cerebrais ao longo do tempo. O registro do EEG é constituído pelo somatório de bilhões de potenciais pós-sinápticos dos neurônios. A atividade cerebral nos seres humanos começou a ser pesquisada por Berger, em 1929, com o desenvolvimento do EEG (MARTIN, 1991). Um método eletrofisiológico a ser destacado é o *Event-Related Potentials (ERP)*, o qual pode ser traduzido para o português como “Potenciais Relacionados a Eventos” (PRE). Estes potenciais elétricos gerados no cérebro são originalmente sinais de eletroencefalograma (EEG), relacionados a determinadas tarefas. Além disso, o PRE passa a existir como uma ferramenta com a capacidade de relacionar atividades neurofisiológicas com processos cognitivos. (COLES; RUGG, 1995; KUTAS; DALE, 1997).

Os registros do PRE são normalmente obtidos num laboratório especializado, que consiste de um conjunto de amplificadores fisiológicos e computadores. Os eletrodos são alocados no escalpo, que por sua vez estão ligados aos amplificadores. O indivíduo é exposto a uma série de estímulos (por exemplo, palavras ou imagens exibidas num monitor de computador), enquanto o seu EEG é gravado por um computador. Os PREs podem ser registrados de todas as modalidades sensoriais primários (visual, auditivo, somatossensorial e gustativa) e de eventos motores (por exemplo, pressionar um botão). Além disso, eles podem ser registrados a partir de múltiplos locais no couro cabeludo (fig. 3).





Figura 8: Posicionamento da touca com 32 eletrodos e registro do PRE .

Por convenção, os PREs apresentam componentes básicos. Os componentes são as flutuações das ondas positivas e negativas contínuas. Em geral, os componentes que ocorrem antes de 100 milissegundos (ms) refletem o processamento da informação na via sensorial precoce. Os cientistas cognitivos têm interesse em estudar os chamados componentes dos PRE de longa latência: que incluem P1, P2, N1, N2, N4 e P3.

Os componentes dos PREs são geralmente quantificados por sua amplitude e medidas de latência. Por exemplo, N200 e P200, cada um reflete as funções cognitivas do cérebro (por exemplo, atenção, motivação e maior nível de função executiva), uma vez que o EEG oferece um nível de resolução temporal (~ 1 ms) que excede a de outras modalidades de neuroimagem, fornece um fluxo de informações quase que em tempo real (GEVINS,1998).

O P300 ou P3 foi descoberto em 1965 por Sutton e, desde então, tem sido o principal componente de investigação no campo do PRE. Também é chamado componente positivo tardio (POLICH et al., 1997). Assim sendo, a letra P é o componente que possui voltagem positiva e o número 300 sugere que esta onda inicia-se em torno de 300 ms após a apresentação do estímulo. O componente P300 é medido pela sua latência e amplitude. A latência do P300 é proporcional ao tempo necessário para detectar e avaliar um estímulo alvo. (MERTENS; POLICH ,1997a). Assim uma reduzida amplitude do P300 é um indicador da ampla vulnerabilidade neurobiológica que subjazem transtornos de dependência de drogas, transtorno de conduta e comportamento anti-social adulto (PATRICK et al., 2006).

De acordo com exposto originalmente por Nurnberger e Bierut (2007), a média de sinais P300 de indivíduos alcoolistas e filhos de alcoolistas demonstra uma redução na amplitude do potencial P300 comparado aos sujeitos não alcoolistas e filhos de não alcoolistas (Fig. 4).

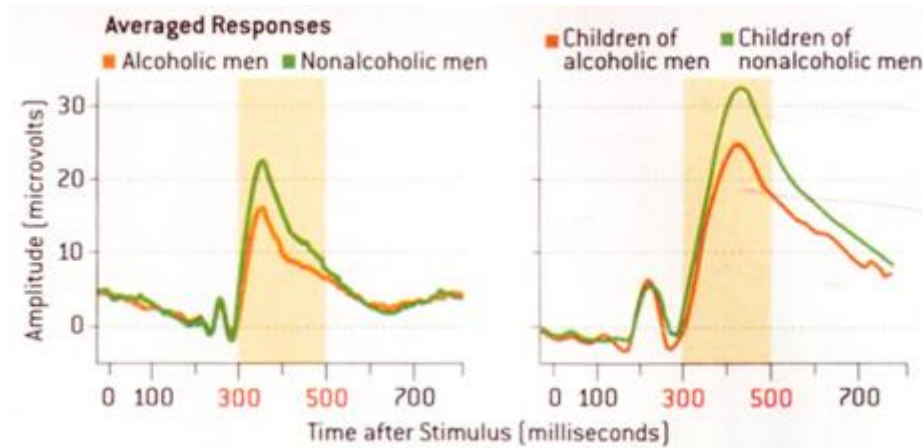


Fig 4: Média das respostas do P300 em indivíduos alcoolistas, em filhos de alcoolistas e em filhos de não alcoolistas. Modificado de Nurnberger e Bierut (2007).

Estudos prévios realizados em nosso laboratório sugerem ser a ETCC uma abordagem promissora no manejo da dependência de álcool, possivelmente modificando a atividade do córtex pré-frontal indexada pelo componente P3 auditivo (NAKAMURA-PALACIOS et al., 2012) ou visual (da SILVA et al., 2013).

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

A hipótese principal do estudo seria a de que a estimulação catódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e a estimulação anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito auxiliaria o controle do uso de bebidas alcoólicas e modificaria o padrão de atividade pré-frontal em alcoolistas.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Neste estudo pretendeu-se examinar os efeitos terapêuticos e eletrofisiológicos da ETCC de baixa intensidade bilateral (catódico à esquerda e anódico à direita) no córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) na dependência do álcool.

### **2.2 Objetivos específicos**

#### Desfecho Primário

- 1 Examinar os efeitos da ETCC de baixa intensidade bilateral no CPF DL sobre a recaída ao uso de álcool em alcoolistas.

#### Desfecho Secundário

- 1 Verificar as mudanças na reatividade do estímulo P3 visual (300- 500 ms) em alcoolistas submetidos à ETCC repetitiva bilateral.
- 2 Avaliar o desempenho mental global e frontal, as manifestações de depressão e ansiedade em alcoolistas submetidos à ETCC repetitiva bilateral.
- 3 Avaliar a qualidade de vida em alcoolistas submetidos à ETCC repetitiva bilateral.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos participantes de ambos os gêneros entre 18 e 75 anos que apresentavam diagnóstico de Síndrome de Dependência de Álcool (SDA), de acordo com os critérios do Manual de Estatística e Diagnóstico de transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders- DSM-IV*) (Anexo I), estarem em abstinência em um intervalo mínimo de 24 horas e no máximo 90 dias podendo fazer uso de nicotina e/ou cafeína e estarem clinicamente estáveis. Além disto, os pacientes deveriam ser capazes de ler, escrever e entender português. Contrariamente, foram excluídos participantes que apresentavam histórico de epilepsias, convulsões, *delirium tremens* decorrentes da abstinência do álcool, patologias ou traumas acometendo o sistema nervoso central, hipersensibilidade ao uso de benzodiazepínicos e haloperidol, qualquer contra indicação ao procedimento de estimulação cerebral, tais como implantes eletrônicos ou de metais, e suspeita de gravidez para participantes do sexo feminino (Fig. 5).

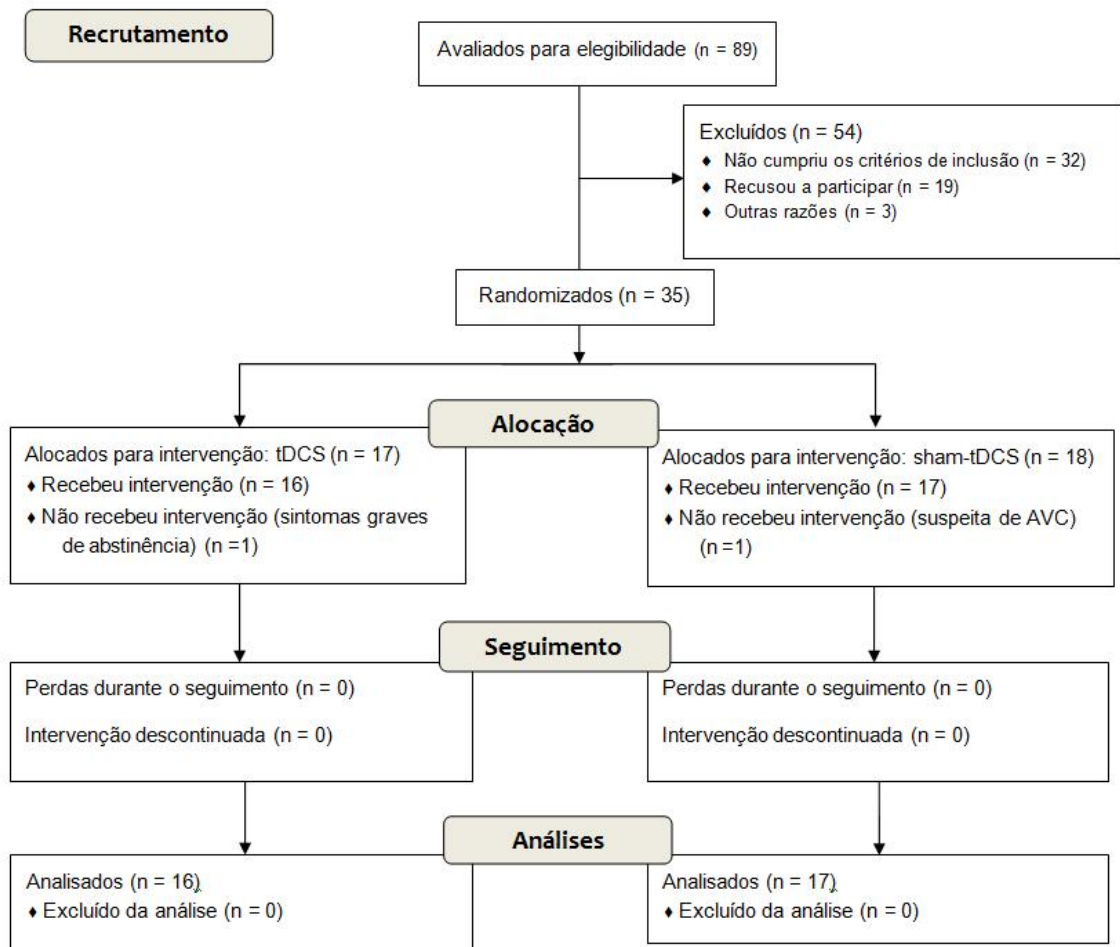


Figura 5: Fluxograma do estudo.

### 3.2 Estratégias de recrutamento

Os participantes foram recrutados seguindo uma estratégia “específica” e uma “inespecífica”. No primeiro caso, os sujeitos foram encaminhados do Programa de Atendimento ao Alcoolista (PAA) do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM/CCS/UFES) e do Centro de Atendimento Psicossocial (CAPS) de Laranjeiras do Município da Serra. Esta estratégia de recrutamento é vantajosa por ser barata e por seus médicos atendentes conhecerem o projeto, ou seja, a percentagem dos participantes encaminhados que atendem aos critérios de elegibilidade é relativamente alta. A outra estratégia de recrutamento foi a divulgação da pesquisa nas cidades do interior do Espírito Santo, através da

apresentação do protocolo de pesquisa, bem como reuniões para apresentação do mesmo. Esta estratégia é mais cara, pois o pesquisador precisava se deslocar para as cidades do interior, porém é relativamente mais rápida que a estratégia “específica”, pois atinge uma população maior, sendo que ocorre uma busca ativa.

Os participantes que demonstravam interesse em participar de nossa pesquisa respondiam inicialmente uma “pré-triagem”, em que eram perguntados, além de nome e endereço, alguns critérios de elegibilidade básicos (por exemplo, idade, história do uso do álcool e a disponibilidade de comparecer ao Laboratório de Ciências Cognitivas e Neuropsicofarmacologia da UFES por dois dias na semana). Caso o participante atendesse a estes critérios, era agendada uma entrevista de triagem, ocasião em que era feita uma entrevista completa e verificava-se se o mesmo era elegível para a pesquisa.

### **3.3 Estratégias de aderência**

Neste protocolo, a ETCC foi realizada diariamente por cinco dias consecutivos. O retorno diário por cinco dias (excluindo finais de semana) ao Laboratório de pesquisa, foi considerado um problema importante para manutenção da aderência dos participantes, uma vez que as cidades eram distantes. Para minimizar esta questão, foi definido que a aplicação da ETCC fosse feita na cidade de origem do participante, exceto para as cidades vizinhas.

### **3.4 Materiais**

Na ETCC, dois eletrodos foram posicionados sobre o escalpo do participante, sendo o cátodo posicionado sobre a área do CPFDL esquerdo (posição F3 de acordo com o sistema de EEG 10/20), e o ânodo sobre a mesma área no hemisfério direito (posição F4). O córtex dorsolateral é localizado de acordo com referências anatômicas: primeiro, identifica-se o centro do crânio, na intersecção dos planos sagitais e horizontais medianos. Logo após, identifica-se o córtex motor, que se localiza 5 cm desta referência, na direção lateral.

Finalmente, localiza-se o CPFDL a 5 cm da última referência, na direção frontal (Fig. 6). Estes parâmetros são baseados no estudo de Boggio et al. (2010), que mostraram que a ETCC com o cátodo sobre a DLPFC esquerdo e o ânodo sobre o

DLPFC direito é significativamente associada com a diminuição da fissura pela maconha. Além disso, Fregni et al. (2008) mostraram que o mesmo posicionamento de eletrodos reduziu o desejo por alimentos específicos .

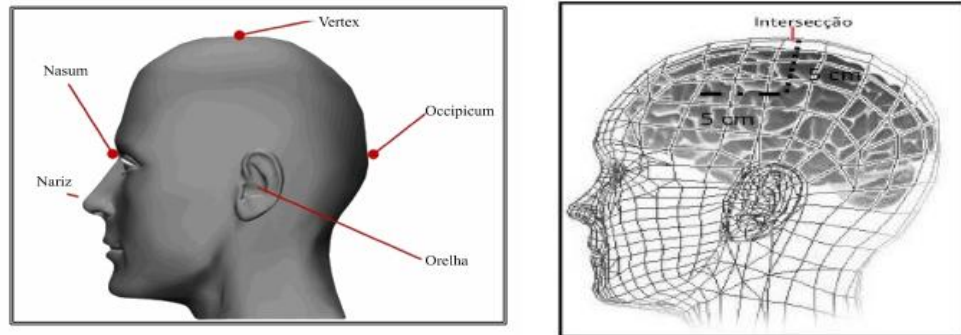


Figura 6: A: referências anatômicas para alocação dos eletrodos. B: localização do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo.

O protocolo utilizado foi de 2 sessões de estimulação de 13 minutos de duração com intervalo de 20 minutos entre elas ( esquema 13:20:13) em aplicações diárias por cinco dias consecutivos. Utilizamos um par de eletrodos constituídos de silicone carbonado de 35 cm<sup>2</sup> (7x5 cm) cada um, sob o qual uma camada generosa de gel condutor constituiu-se na interface de contato entre o eletrodo e o couro cabeludo (Fig. 7).

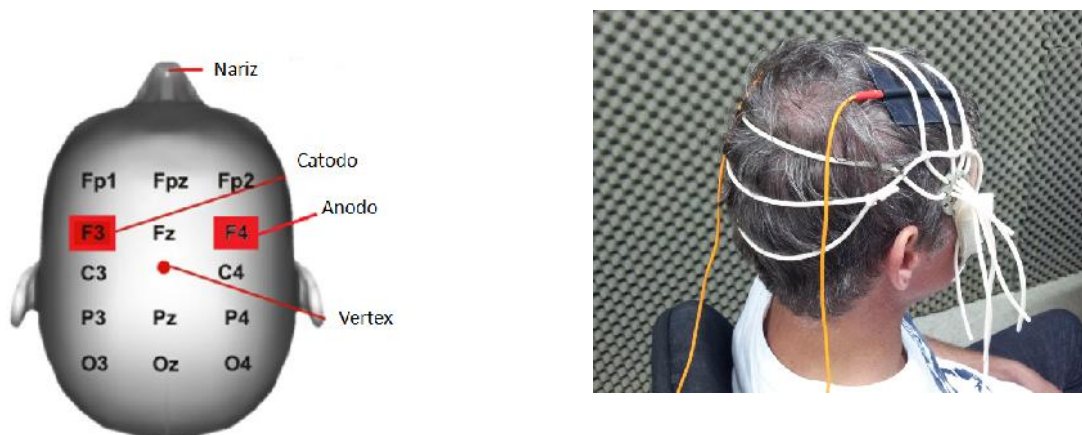


Figura 7: Posicionamento dos eletrodos para a aplicação da ETCC bilateral do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL): catodo à esquerda e anodo à direita.

A corrente aplicada foi de 2 mA utilizando um estimulador de corrente contínua (Striat, Ibramed Indústria Brasileira de equipamentos Médicos LTD, São Paulo, Brasil) ( Fig. 8). Como já foi mencionado este padrão produz um efeito prolongado após estimulação de até 24 horas (MONTE- SILVA et al., 2010).



Figura 8: Aparelho utilizado para a ETCC.

### 3.5 Desenho do Estudo

O identificador deste estudo no site *Clinical trials.gov* é NTC 01330394. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa para projetos desenvolvidos em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), sendo o registro 017/09. O estudo foi realizado em observância da Declaração de Helsinki e está de acordo com os padrões éticos de Comitê de Experimentação Humana da UFES. Todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II), concordando, assim em participar do estudo. O estudo foi unicêntrico, sendo realizado no Laboratório de Ciências Cognitivas e Neuropsicofarmacologia do Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas CCS/ES, sendo que o período de recrutamento ativo e término do estudo foram de outubro de 2012 até junho de 2013 contando com a estimulação e seis meses de seguimento.



Foi realizado um ensaio clínico, randomizado, controlado. A randomização foi feita através de um programa *online* que se encontra no endereço eletrônico *www.randomization.com*, sendo programada uma randomização, em blocos de 6 e 4, com permuta. Os indivíduos tinham igual probabilidade de ser alocados para os grupos: (1) ETCC, (2) sham-ETCC.

Apenas um membro da equipe fez a aplicação das sessões de estimulação, não podendo avaliar os pacientes clinicamente. A ocultação da alocação dos indivíduos, somente era revelada para a pessoa que aplicava a estimulação, de modo que os avaliadores clínicos desconheciam a que grupo os pacientes pertenciam.

O estudo se iniciava às segundas-feiras e transcorriam por cinco dias consecutivos, sendo o término na sexta-feira. Caso houvesse feriado, os locais de origem de cada indivíduo permaneciam disponíveis para a aplicação da estimulação. Não houve falta dos participantes durante o estudo, somente dois foram excluídos do estudo antes de receberem a estimulação, pois estavam com a saúde instável.

### **3.6 Procedimentos**

Os procedimentos estão expostos na figura do desenho experimental (Fig. 9) e mais adiante descritos conforme as técnicas utilizadas e suas formas de execução.

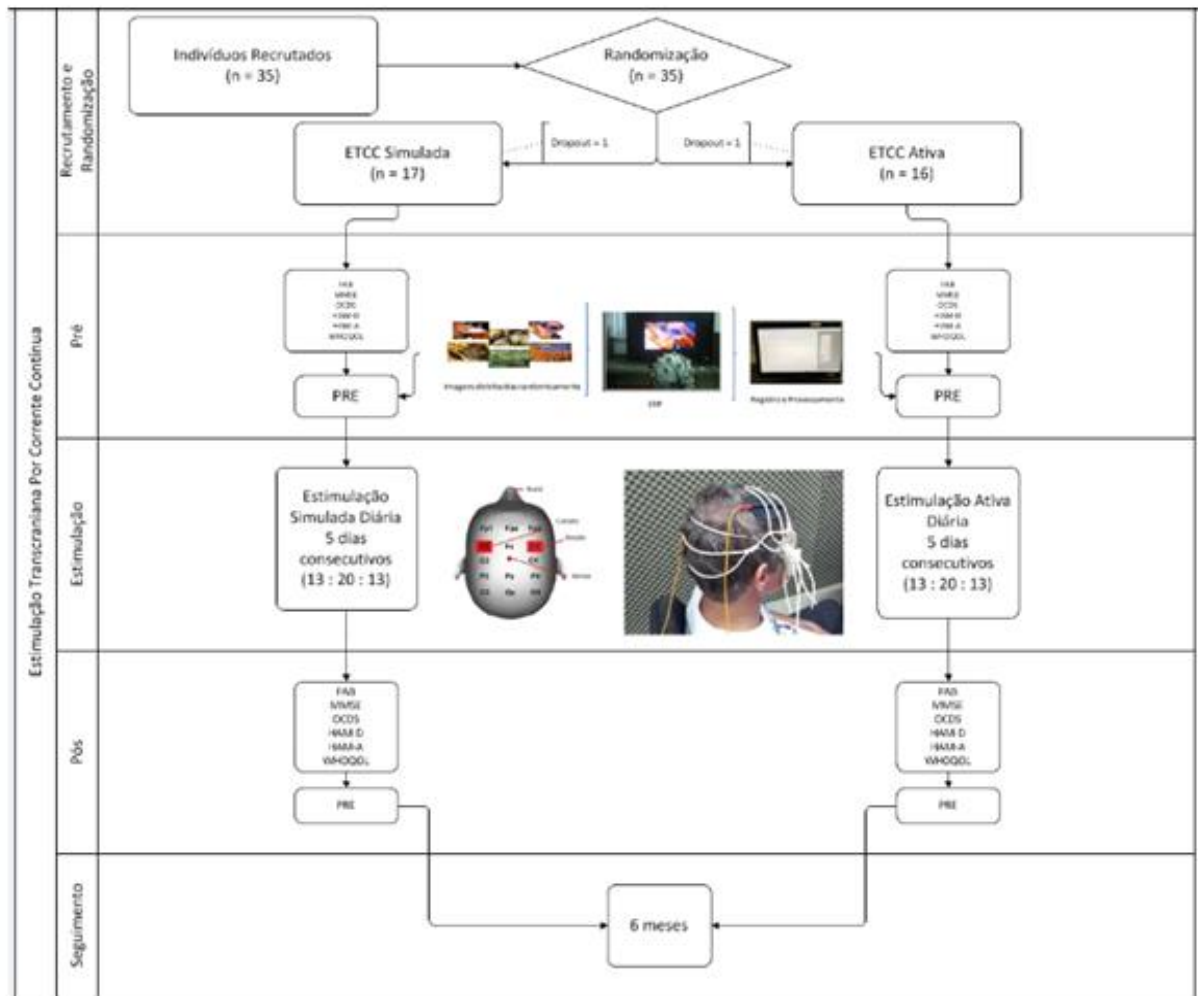


Figura 9: Desenho experimental e procedimentos gerais. Dependentes de álcool elegíveis recrutados dos serviços ambulatoriais foram encaminhados para o centro de pesquisa e foram randomizados para a estimulação transcraniana por corrente contínua de baixa intensidade (ETCC) ativa (n=16) ou estimulação sham (n=17), sendo o cátodo a esquerda e ânodo a direita no córtex pré frontal dorsolateral. Dois indivíduos foram excluídos após a randomização, sendo um de cada grupo. Duas aplicações diárias por cinco dias consecutivos de 13 min com 20 min de intervalo entre elas (13:20:13). MMSE = Mini-Exame do Estado Mental; OCDS = derivação de 5 itens da escala de beber obsessivo e compulsivo; FAB = avaliação da função frontal. O Registro de Potencial Relacionado a Eventos (PREs) apresentado representa o protocolo previsto para as duas sessões antes e após a estimulação. A apresentação visual representa um único episódio de apresentação visual de 1000 ms e um intervalo de 2000 ms entre as imagens. Foram apresentados 90 episódios visuais (45 das 3 imagens relacionadas ao uso de bebidas alcoólicas e 45 das 3 imagens não relacionadas ao uso de bebidas alcoólicas – imagens neutras) totalizando um período de 270 segundos. Recaídas ao uso de álcool foram acompanhados semanalmente nas primeiras quatro semanas e mensalmente nos cinco meses seguintes.

### 3.6.1 Avaliação da Função Frontal

Para a avaliação das funções frontais foi aplicada a Bateria de Avaliação Frontal (*The Frontal Assessment Battery-FAB*), tal como definido por Dubois et al (2000), sendo a versão em português elaborada por Cunhas e Novaes (2004) (Anexo III). A função do teste é avaliar seis diferentes domínios de função executiva: conceitualização, flexibilidade mental, programação motora, sensibilidade à interferência, controle inibitório e autonomia. Cada item é pontuado de zero a três, totalizando uma soma de dezoito pontos para a pontuação máxima. A avaliação foi realizada por um examinador cego e com todos os 33 indivíduos antes e após o término das estimulações.

### 3.6.2 Mini-Exame do Estado Mental (MMSE)

Para rastreio do estado mental do indivíduo foi usado a escala cognitiva do Miniexame do estado mental - MMSE do original *Mini-Mental Status Examination* (Anexo IV), desenvolvida por Folstein et al. (1971) e adaptada para a língua portuguesa (BERTOLICCI et al., 1994). Esta escala avalia pelo menos cinco funções cognitivas: orientação, registro, atenção e cálculo, evocação e linguagem. A avaliação foi realizada por um examinador cego antes e após as estimulações.

### 3.6.3 Avaliação dos Padrões Compulsivos de uso do Álcool

Para a avaliação dos padrões compulsivos de uso do álcool foram utilizados cinco itens da escala de Obsessão e Compulsão por Beber (*Obsessive Compulsive Drink Scale-OCDS*) (Anexo V). Esses itens têm por finalidade avaliar a compulsão, sendo suscetíveis a variações dependendo da situação do sujeito (FURIERI; NAKAMURA-PALACIOS, 2007). Foi adaptado e traduzido para o português por Nakamura-Palacios e Oliveira (2002). Esta escala foi realizada por um examinador cego em todos os 33 indivíduos antes e após o término das estimulações.

#### 3.6.4 Questionário de Urgência ao uso do álcool

O Questionário de Urgência ao uso do álcool – (*Alcool Urge Questionnaire-AUQ*) (Anexo VI) foi usado para avaliar a necessidade de beber. Consiste em oito afirmações sobre sentimentos e pensamentos sobre o consumo do álcool no momento em que se aplica o questionário. O entrevistado é convidado a responder a cada declaração sobre o desejo de álcool por meio de uma escala de sete itens, variando de "discordo totalmente" a "concordo totalmente". O AUQ demonstrou elevada confiabilidade (BOHN; KRAHN; STAEHLER, 1995; DRUMMOND; PHILLIPS, 2002). Este questionário foi aplicado antes e após os registros de PREs.

#### 3.6.5 Escala de Hamilton para Depressão

A fim de avaliar a gravidade dos sintomas depressivos, foi aplicado a Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D) (Anexo VII), um questionário de múltipla escolha estruturada. Conforme proposto por Hamilton (1960), a escala é usada para avaliar a gravidade dos sintomas observados na depressão, tais como humor, insônia, agitação, ansiedade e perda de peso. Em cada questão, o examinador deve escolher a alternativa, entre várias respostas possíveis, que melhor descrevem o sujeito. Esta escala foi realizada por um examinador em todos os 33 indivíduos antes e após o término das estimulações.

#### 3.6.6 Escala de Hamilton para Ansiedade

Hamilton (1959) propôs um questionário de múltipla escolha estruturada para avaliar a gravidade dos sintomas de ansiedade. A escala é composta por 14 elementos, cada um definido por uma série de sintomas. A escala é idealizada para aproximar tanto a ansiedade psíquica quanto a somática. Esta escala foi aplicada antes e após as estimulações (Anexo VIII).

### 3.6.7 Qualidade de Vida

A WHOQOL-BREF empregada neste estudo é uma versão abreviada que apresenta fortes correlações entre o escore total do módulo do questionário de Qualidade de Vida original da Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization Quality of Life*), o WHOQOL-100. Trata-se de um instrumento validado e amplamente utilizado pelos estudos em saúde mental. Foi realizada a aplicabilidade na população brasileira por Fleck et al. (2000) e observou-se que o instrumento apresenta características satisfatórias de consistência interna. É composto por 26 questões, sendo duas questões gerais e as demais representam o instrumento original (WHOQOL-100) divididas em 4 domínios (físico, psicológico, relação social e meio ambiente) (Tab.1). Todos os domínios têm os valores normalizados em uma escala de zero a 100, com maiores valores refletindo melhor qualidade de vida no respectivo domínio (FLECK et al., 2000). Foi aplicada no início e no final das cinco sessões de ETCC (Anexo IX).

Tabela 1 – Domínios da Escala Qualidade de Vida

<i><b>DOMÍNIOS</b></i>			
<b>Físico</b>	1. dor e desconforto	3. sono e repouso	12. atividades da vida cotidiana
	2. energia e fadiga	10. mobilidade	11.dependência de medicação
	12. capacidade de trabalho		
<b>Psicológico</b>	4.sentimentos positivos	5. pensar, aprender	6. autoestima
	8.sentimentos negativos	24. espiritualidade	7. Imagem
<b>Relações Sociais</b>	13. relações pessoais	14. apoio social	15. atividade sexual
<b>Meio Ambiente</b>	16. segurança física e proteção	17. ambiente no lar	18. recursos financeiros
	19. cuidados de saúde	20. informação	21. recreação e lazer
			22. ambiente físico

Fonte: FLECK et al., 2000

## 3.7 Registro Eletrofisiológico do Potencial Cognitivo Visual

O registo eletrofisiológico foi obtido através de um sistema de 32 canais (QuickAmp40, BrainProducts Ltd, Munique, Alemanha). Os eletrodos ativos (actiCAP BP; BrainProducts Ltd, Munique, Alemanha) foram posicionados de acordo com o sistema internacional 10/20, utilizando um conversor de impedância integrado para circuitos de subtração de ruídos. Os registros foram feitos com taxa de amostragem de 1000 Hz, com filtro analógico entre 0.016 e 1000 Hz e referência em FCz.

Para uma melhor captação das ondas cerebrais pelos eletrodos, foi utilizado um gel eletrolítico em toda a superfície do crânio, sendo que logo após, a touca foi posicionada com os 32 eletrodos.

Em uma sala silenciosa, com tratamento acústico e elétrico e com temperatura controlada foi realizado o registro eletrofisiológico. O sujeito sentado em uma cadeira de forma que se sentisse confortável, foi orientado a não se movimentar ou sustentar contrações musculares durante o registro (Fig. 10).

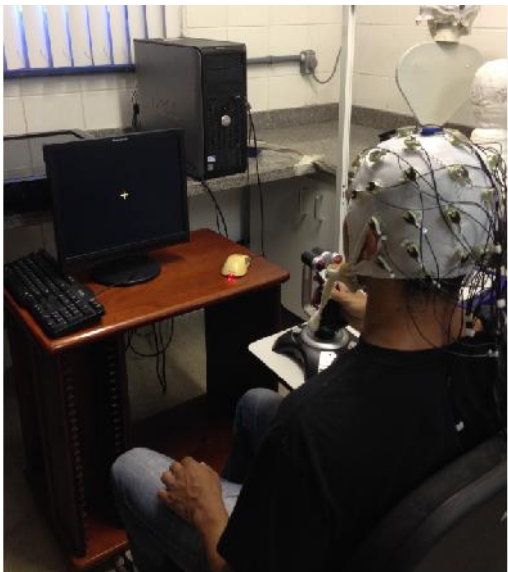


Figura 10: Local de realização do registro eletrofisiológico, UFES, 2013.

Os dados foram pós-processados “*off-line*” utilizando o programa *BrainVisionAnalyzer 2.0 Professional* (BrainProductsLtd, Munique, Alemanha), sendo filtrados entre 1 a10 Hz - estes valores foram determinados após várias análises no laboratório – e a referência foi modificada para a média dos registros obtidos nos mastóides direito e esquerdo (TP9 e TP10). Foi realizada a inspeção visual para a remoção de todos os movimentos oculares e os artefatos em modo

semi-automático. Os dados foram segmentados entre -200 e 800ms em relação ao aparecimento da imagem na tela, e depois os segmentos foram promediados e corrigidos pela linha de base (-200 ms a zero).

Subsequentemente, a tomografia eletromagnética de baixa resolução cerebral (LORETA) foi usada para estimar a distribuição da densidade da corrente intracerebral em 3 dimensões ( $\mu\text{A}/\text{mm}^2$ ) em valores absolutos por região de interesse (ROI, sigla em inglês para Region Of Interest). Junto com a alta resolução temporal do PRE, estas imagens funcionais da atividade elétrica neuronal têm sido exploradas com sucesso (ANDERER; SALETU; PASCUAL-MARQUI, 2000; PASCUAL-MARQUI et al., 2002).

### **3.8 Paradigma Utilizado**

O registro dos PREs foi realizado sob a apresentação de estímulos (pistas) visuais relacionadas ao consumo de bebidas alcoólicas (pessoa bebendo cerveja, caipirinhas de cachaça, chopp sendo tirado) ou a estímulos neutros, não relacionados ao consumo de álcool (paisagem, borboleta e campo de flores) de dimensões aproximadas de 18 x 22 cm, na altura aproximada dos olhos em um monitor de tela plana de 17 polegadas.

Dentro de cada categoria de imagens os três tipos foram apresentados 45 vezes. Dessa forma uma média de 15 apresentações de cada imagem de uma mesma categoria foi distribuída aleatoriamente. Durante a apresentação das imagens os sujeitos eram solicitados a apertar um botão quando aparecessem as imagens relacionadas ao consumo de álcool (alvo), e não apertassem (inibir a resposta) quando as imagens neutras (não-alvo) eram apresentadas (Fig.11).

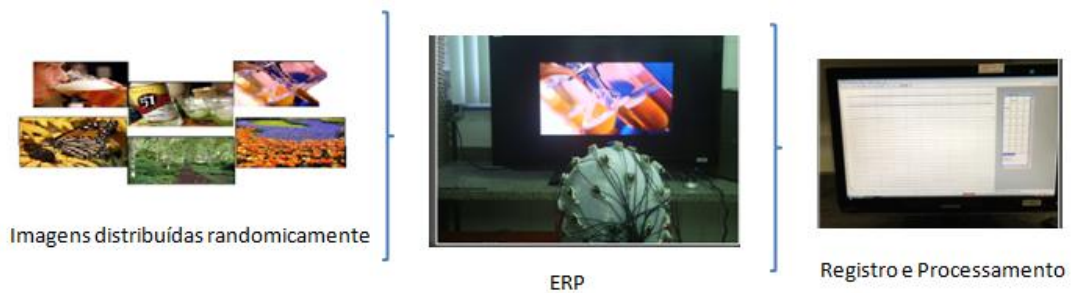


Figura 11: Procedimento do PRE.

### 3.9 Análise de resultados

Os dados sócios demográficos e clínicos estão apresentados em porcentagem ou por média e desvio padrão (DP). Os dados de PREs são apresentados por média da densidade de corrente intracerebral e DP por área de interesse entre PRE gravado antes (basal) e PRE gravado após cinco sessões de estimulação.

Como os dados não apresentaram distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk de normalidade) e alguns dados são apresentados por escalas ordinais foram empregados testes não paramétricos para as análises estatísticas. O teste de Mann-Whitney para duas amostras independentes e testes qui-quadrado foram empregados para comparar os resultados entre os grupos sham-ETCC e ETCC.

Para a análise das recaídas ao uso do álcool durante, imediatamente após e no seguimento de 6 meses, foi utilizado o teste de Long-rank (Mantel-Cox).

Também quando diferenças foram encontradas entre os grupos nos escores da linha de base, tais como FAB e MMSE, foi incluído ajustes por análise de covariância (ANCOVA).

Nas mudanças da densidade da corrente no CPFDL extraído por análise de LORETA de Potenciais Relacionados a Eventos, foi utilizado teste não paramétrico de Wilcoxon para comparar os resultados entre pré e pós ETCCr. Para a comparação entre grupos foi utilizado teste de ANCOVA.

Em todas as análises foi empregado um nível de significância  $p < 0,05$ . Para as análises estatísticas e a confecção dos gráficos foram empregados os programas SPSS Statistics Base 17,0 (SPSS Inc., EUA) e GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc, USA).



## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características Sócio-demográficas dos Alcoolistas

Foram incluídos no estudo 35 potenciais participantes. Destes, 2 foram excluídos, um do grupo sham por suspeita de AVC e o outro do grupo ativo por ter apresentado sintomas graves de síndrome de abstinência na avaliação inicial. Os 33 alcoolistas restantes permaneceram até o fim do tratamento completando integralmente o protocolo. Estes foram alocados randomicamente para os grupos ETCC (n=16) e sham-ETCC (n=17). Foram encaminhados de unidades de saúde mental de diferentes municípios do Espírito Santo: Santa Teresa, Santa Maria de Jetibá e Fundão, Programa de Atendimento ao Alcoolista do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da UFES e Centro de Atendimento Psicossocial em Abuso e Dependência - CAPS-AD - da Serra.

Os participantes nos dois grupos apresentaram características semelhantes em relação às variáveis demográficas, inclusive para a média de idade de 44,8 anos no total da amostra. A amostra contou com 32 homens e 1 mulher (Tab. 2).

No que diz respeito aos anos de escolaridade, a maioria dos participantes (84,8%) apresentou até 4 anos de estudo. O predomínio desse nível de instrução se justifica pelo atendimento a famílias de baixa renda e provenientes do interior do estado (Tab. 2).

Também, a grande parte dos indivíduos era autônoma (30,3%), trabalhavam informalmente (24,2%) ou ainda, possuíam trabalho formal (21,2 %). Desses indivíduos, a maioria era constituída por indivíduos solteiros (39,4%) ou com união estável (36,4%) (Tab. 2).

Tabela 2 – Características sócio- demográficas, da amostra total dos alcoolistas submetidos à ETCC catódica sobre o DLPFC esquerdo e ETCC anódica sobre o DLPFC direito.

		Alcoolistas (n = 33)	Sham-ETCC (n = 17)	ETCC (n =1 6)	Valorp	
<b>Variáveis Demográficas</b>						
<b>Idade</b> [ <i>média (DP)</i> ]		44,8 (8,3)	45,5 (8,9)	44,0 (7,8)	t(31)= 0,52	0,60
<b>Gênero</b> (%)	<i>n</i> Masculino	32 (97%)	16 (94,11%)	16 (100%)	$X_2=0,97$	0,33
	Feminino	1 (3%)	1 (5,88%)	0 (0%)		
<b>Anos de Educação</b> <i>n (%)</i>	0-4 anos	28 (84,8%)	14 (82,4%)	14 (87,5%)	$X_2=2,305$	0.512
	5-8 anos	1 (3%)	1 (5,9%)	0 (0%)		
	9-12 anos	3 (9,11%)	1 (5,9%)	2 (12,5%)		
	> 13 anos	1 (3%)	1 (5,9%)	0 (0%)		
<b>Situação trabalhista</b> <i>n (%)</i>	Trabaho Formal	7 (21,2%)	2 (11,8%)	5 (31,3%)	$X_2=6,328$	0.387
	Aposentado	3 (9,1%)	1 (5,9%)	2 (12,5%)		
	Trabalho Informal	8 (24,2%)	6 (35,3%)	2 (12,5%)		
	Desempregado	3 (9,1%)	2 (11,8%)	1 (6,3%)		
	Autônomo	10 (30,3%)	4 (23,5%)	6 (37,5%)		
	Auxílio Doença	1 (3%)	1 (5,9%)	0 (0%)		
<b>Estado Civil</b> <i>n (%)</i>	Solteiro	13 (39,4%)	5 (29,4%)	8 (50%)	$X_2=2,0$	0.573
	Casado	2 (6,1%)	1 (5,9%)	1 (6,3%)		
	Divorciado	6 (18,2%)	3 (17,6%)	3 (17,6%)		
	União Estável	12 (36,4%)	8 (47,1%)	3 (17,6%)		

#### 4.2 Padrões do consumo do álcool entre os alcoolistas da amostra

Em relação aos padrões do consumo de álcool, observou-se que, em média, os sujeitos da amostra relataram que começaram a beber aos 17,5 anos (Tab. 3).

Notou-se, também, que a quantidade ingerida diária, em média, foi de 17,3 doses, equivalente a uma média de 240 gramas de álcool por dia. (Tab. 3).

O uso do tabaco foi associado ao uso do álcool em 45% da amostra (Tab. 3).

Tabela 3 – Padrões do consumo de álcool da amostra total dos alcoolistas submetidos à ETCC catódica sobre o DLPFC esquerdo e ETCC anódica sobre o DLPFC direito.

	Alcoolistas (n = 33)	sham-ETCC- (n = 17)	ETCC (n=16)		Valor P
<b>Consumo de álcool</b>					
<b>Idade de início do uso de álcool</b> [média (DP)]	17,5 (5,1)	17,3 (6,3)	17.6 (3,5)	t(31)= -0,2	0,85
<b>Quantidade de álcool consumida (doses/dia)</b> [média (DP)]	17,3 (15,3)	21,1 (16,8)	13,3 (12,7)	t(31)= 1,5	0.14
<b>Uso tabaco</b> n (%)	Sim Não	15 (45.5%) 18 (54.5%)	8 (47%) 9 (53%)	7 (43.75%) 9 (56.25%)	$X_2 = 0.03$ 0.849

Na comparação entre os grupos o valor foi \*p=0,021

### 4.3 Parâmetros Clínicos

#### 4.3.1 Recaídas ao uso de álcool

Pode-se observar na figura 12 e tabela 4, que as recaídas ao uso do álcool durante o tratamento de cinco sessões consecutivas e o seguimento de seis meses após o tratamento, dos 17 indivíduos que pertencem ao grupo sham-ETCC, 15 sujeitos (88,2%) recaíram. Por contraste, dos 17 indivíduos do grupo ETCC 8 sujeitos (50 %) não recaíram. Através da comparação entre os dois grupos, sham-ETCC e ETCC, houve uma diferença estatística significativa ( $p=0,021$ ), utilizando o Teste de Long-rank ao final de seis meses de seguimento (Fig. 15). Isso sugere que a ETCC reduz significativamente as recaídas ao uso do álcool ao longo de seis meses de acompanhamento.

Tabela 4 – Dados da análise de sobrevida dos alcoolistas da amostra total submetidos à ETCC catódica sobre o DLPFC esquerdo e ETCC anódica sobre o DLPFC direito.

		Alcoolistas (n = 33)	Sham-ETCC (n = 17)	ETCC (n = 16)		Valor p
<b>Dado Clínico</b>						
Recaídas ao uso do álcool durante cinco dias consecutivas e o seguimento de seis meses após o tratamento n (%)	Sim	-	15 (88,2%)	8 (50%)	Teste de Long-rank	0,021*
	Não	-	2 (11,8%)	8 (50%)		

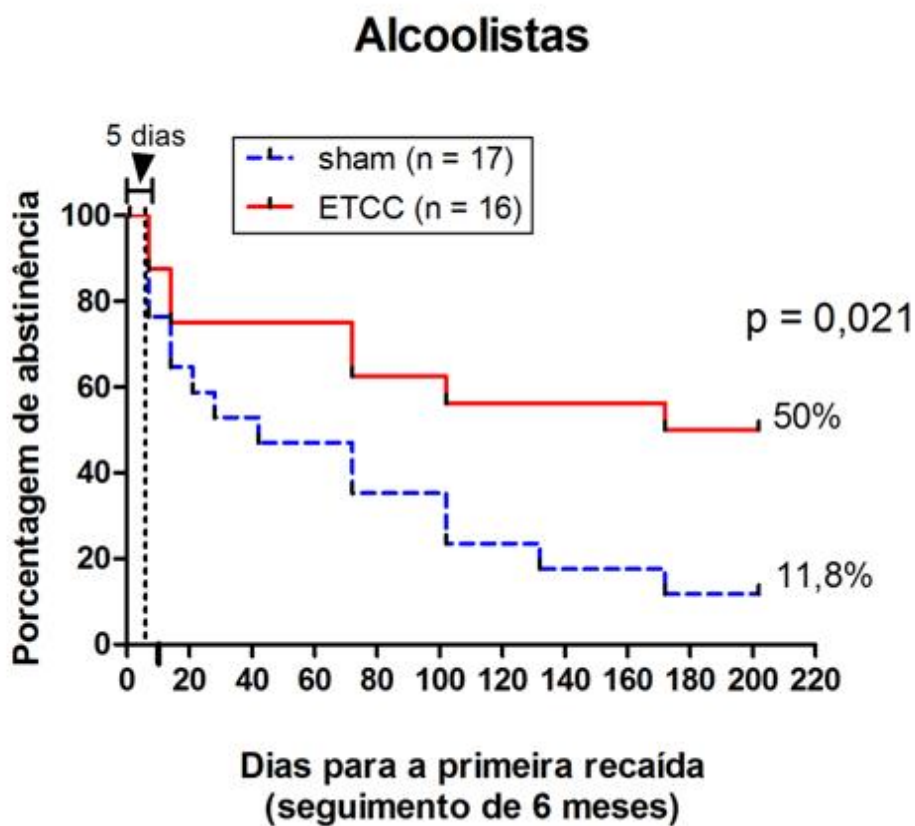


Figura 12: Análise de sobrevivência considerando-se os dias para a primeira recaída ao uso do álcool ao longo de seis meses após o tratamento por ETCC bilateral.

#### 4.3.2 Desempenho cognitivo

No que diz respeito ao desempenho frontal dos indivíduos, considerando as pontuações totais da FAB antes e após as estimulações, dos grupos ETCC e sham-

ETCC. A média total da amostra foi de 11,3 ( $\pm$  2,7). Em contra partida, os indivíduos randomizados para sham-ETCC, mostraram uma pontuação total menor quando comparados com indivíduos da ETCC ( $p = 0,03$ ) (Tab. 5). Em ambos os grupos, Sham-ETCC e ETCC, o desempenho frontal melhorou significativamente ( $p = 0,004$  e  $0,002$ , respectivamente), após o tratamento.

Em relação ao estado mental avaliado pelo MMSE (Tab. 5), a pontuação média da amostra total de alcoistas foi de 23,2 ( $\pm$  3,9). No entanto, a média 21,9 ( $\pm$  4,5) do grupo sham-ETCC foi levemente inferior quando compara ao grupo ETCC cuja média foi de 24,6 ( $\pm$  2,6) antes do tratamento. No entanto, não foram encontradas diferenças entre as condições pré e pós-tratamento quando se considera os grupos separadamente (Tab. 5).

#### 4.3.3 Desejo pelo uso de álcool

Também na tabela 5, pode-se observar que na escala OCDS em que se avalia a “fissura” (*craving*) dos indivíduos, nos grupos ETCC e sham-ETCC, os escores foram semelhantes entre os grupos antes e após o tratamento. Além disso, as comparações pareadas mostraram uma diminuição significativa tanto, nos grupos sham-ETCC e ETCC ( $p < 0,0001$  e  $0,004$ , respectivamente) após o tratamento.

#### 4.3.4 Manifestações de depressão e ansiedade

Em relação aos escores nas Escalas de Hamilton para depressão, apenas o grupo sham-ETCC apresentou reduções significativas ( $p = 0,01$ ) dos escores de depressão após tratamento (Tab. 5), porém não houve diferenças entre os grupos. Houve também redução dos escores de ansiedade pela Escala de Hamilton, sendo estatisticamente significante ( $p = 0,05$ ) para o grupo sham-ETCC, mas não houve diferenças significantes entre os grupos (Tab. 5).

Tabela 5 – Dados clínicos do consumo de álcool da amostra total dos alcoolistas submetidos à ETCC catódica sobre o DLPFC esquerdo e ETCC anódica sobre o DLPFC direito.

<b>Medidas Clínicas</b>				
Média (DP)		Sham-ETCC (n = 17)	ETCC ativo (n = 16)	Análise inter grupos
<b>FAB</b>	<b>Inicial</b>	10,3 (2,4)	12,3 (2,7)	t(31)= -2,3 p=0,03
	<b>Final</b>	12,2 (3,1)	14,1 (1,4)	t(31)= -1,9 p=0,03
	<b>Análise intra-grupo</b>	t(16)= -3,4, p=0,004	t(15)= -3,7, p=0,002	
<b>MMSE</b>	<b>Inicial</b>	21,9 (4,5)	24,6 (2,6)	t(31)= -2,1 p=0,04
	<b>Final</b>	23,3 (3,1)	24,9 (3,7)	t(31)= -1,6 p=0,13
	<b>Análise intra-grupo</b>	t(16)= -0,9, p=0,37	t(15)= -0,07, p=0,94	
<b>OCDS</b>	<b>Inicial</b>	8,4 (3,6)	7,3 (4,3)	t(31)= 0,8 p=0,43
	<b>Final</b>	3,3 (3,1)	2,8 (3,1)	t(31)= 0,4 p=0,66
	<b>Análise intra-grupo</b>	t(16)= 5,4, p<0,0001	t(15)= 3,3, p=0,004	
<b>HAM-D</b>	<b>Inicial</b>	9,4 (7,5)	8,6 (8,9)	t(31)= 0,3 p=0,77
	<b>Final</b>	5,7 (4,8)	6,8 (1,7)	t(31)= -0,3 p=0,74
	<b>Análise intra-grupo</b>	t(16)= 2,9, p=0,01	t(15)= -0,8, p=0,42	
<b>HAM-A</b>	<b>Inicial</b>	12,5 (10,4)	11,0 (9,0)	t(31)= -0,4 p=0,67
	<b>Final</b>	7,6 (9,2)	7,1 (7,3)	t(31)= 0,2 p=0,88
	<b>Análise intra-grupo</b>	t(16)= 2,1, p=0,05	t(15)= 2,0, p=0,06	

OCDS= *Obsessive Compulsive Drinkink Scale* (5-itens relacionados ao craving); FAB=Bateria de Avaliação Frontal; MMSE= Mini Exame do Estado Mental; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; HAM-A = Escala de Ansiedade de Hamilton

#### 4.3.5 Qualidade de vida

Com relação à qualidade de vida, as comparações dos escores obtidos pelo WHOQOL-BREF não mostrou diferenças significativas entre os grupos em todos os domínios. Na primeira questão individual (Q1) houve uma diferença marginalmente significativa ( $p = 0,06$ ) entre os grupos sham-ETCC e ETCC em relação à percepção global de qualidade de vida, sendo que os escores foram ligeiramente maiores para o grupo que recebeu estimulação ativa, ao final do tratamento (Tab. 6). Adicionalmente, o escore médio deste item (Q1) foi significativamente maior ( $p = 0,02$ ) após o tratamento com a ETCC quando comparado com valores observados antes do tratamento.

Interessantemente, 5 de 17 (29,4%) indivíduos do grupo sham-ETCC, mas nenhum do grupo ETCC, mudaram sua percepção para pior qualidade de vida. Outros 5 indivíduos (29,4%) do grupo sham-ETCC e 9 (56,3%) do grupo ETCC apresentaram valores idênticos (sem mudança), e os 7 (41,2%) sujeitos restantes do sham-ETCC e 7 (43,8%) do grupo ETCC mudaram sua percepção para melhor qualidade de vida após o tratamento ( $\chi^2 = 6,12$ ;  $p = 0,05$ ). Além disso, uma proporção maior (37,5%) dos indivíduos do grupo ETCC percebeu sua qualidade de vida como máxima ("muito bom") após o tratamento, enquanto apenas 12,5% haviam apresentado esta pontuação antes do tratamento. Por contraste, no grupo sham-ETCC, uma menor proporção (5,9%) teve escore máximo nesta questão após o tratamento, enquanto 17,6% haviam pontuado o máximo antes do tratamento.

No que concerne à análise pareada, apenas o grupo ETCC mostrou um aumento significativo ( $p = 0,04$ ) no domínio ambiental após o tratamento (Tabela 6), particularmente para a faceta relacionada com "integridade física e segurança" [ $t(15) = -2,42$ ;  $p = 0,03$ ].

Tabela 6: Qualidade de vida aplicado em alcoolistas antes e após o tratamento com ETCC bilateral ativa ou simulada.

Média (DP)		Sham-ETCC (n = 17)	ETCC ativo (n = 16)	Análise inter grupos
<b>Q1</b>				
Percepção global da qualidade de vida individual	<b>Inicial</b>	3,5 (0,9)	3,4 (1,0)	t(31)= -0,3 p=0,78
	<b>Final</b>	3,7 (0,6)	4,1 (0,8)	t(31)= -1,9 p=0,06
	<b>Análise intra-grupo</b>	t(16)= -0,5, p=0,65	t(15)= -2,6, p=0,02	
<b>Q2</b>				
Percepção global da sua saúde individual	<b>Inicial</b>	3,8 (0,8)	3,8 (0,9)	t(31)= 0,05 p=0,96
	<b>Final</b>	4,2 (0,6)	4,0 (0,9)	t(31)= 0,9 p=0,37
	<b>Análise intra-grupo</b>	t(16)= -1,9, p=0,07	t(15)= -1,1, p=0,30	
<b>DOMÍNIOS(escores transformados)</b>				
<b>Físico</b>	<b>Inicial</b>	14,5 (2,6)	14,0 (2,9)	t(31)= 0,55 p=0,64
	<b>Final</b>	15,5 (1,8)	15,1 (2,4)	t(31)= 0,5 p=0,61
	<b>Análise intra-grupo</b>	t(16)= -1,6, p=0,13	t(15)= -1,6, p=0,14	
<b>Psicológico</b>	<b>Inicial</b>	14,9 (2,7)	14,0 (3,1)	t(31)= 0,8 p=0,40
	<b>Final</b>	15,3 (2,1)	14,6 (2,8)	t(31)= -0,9 p=0,39
	<b>Análise intra-grupo</b>	t(16)= -0,7, p=0,52	t(15)= -0,8, p=0,42	
<b>Relações Sociais</b>	<b>Inicial</b>	15,0 (3,6)	15,8 (3,1)	t(31)= -0,8 p=0,45
	<b>Final</b>	16,0 (3,0)	14,8 (3,3)	t(31)= 1,1 p=0,27
	<b>Análise intra-grupo</b>	t(16)= -1,4, p=0,19	t(15)= 1,8, p=0,09	
<b>Meio Ambiente</b>	<b>Inicial</b>	14,1 (2,4)	13,5 (2,1)	t(31)= 0,8 p=0,42
	<b>Final</b>	14,6 (1,8)	14,6 (2,3)	t(31)= 0,03 p=1,0
	<b>Análise intra-grupo</b>	t(16)= -1,3, p=0,23	t(15)= -2,2, p=0,04	

WHOQOL-BREF: Instrumento de Qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde-traduzido para o português. Os domínios foram apresentados em escores transformados para serem comparáveis com escores usados no WHOQOL-100.

#### 4.3.6 Eventos adversos

No que diz respeito aos eventos adversos, não foram evidenciados eventos de gravidade além da sensação de coceira e uma leve vermelhidão do couro cabeludo sob os eletrodos em pacientes com pele muito branca. Os indivíduos não foram capazes de diferenciar nitidamente entre a estimulação real e procedimento simulado (sham), pois 12 de 15 (80%) sujeitos do grupo sham-ETCC e 13 de 14 (92,86%) indivíduos do grupo ETCC responderam que haviam recebido a estimulação real quando questionados sobre o tipo de estimulação que receberam ao final do tratamento ( $p = 1,0$ , teste de Fisher para a comparação entre grupo).



Lamentavelmente, não foi possível adquirir esta informação em dois pacientes do grupo sham-ETCC e outros dois do grupo ETCC.

#### **4.4 PREs**

Os componentes dos potenciais relacionados a eventos (PREs) evocados por pistas neutras e relacionadas ao uso de álcool em sítios classicamente analisados na literatura representando a região frontal (Fz), central (Cz) e parietal (Pz) estão apresentados na figura 13.

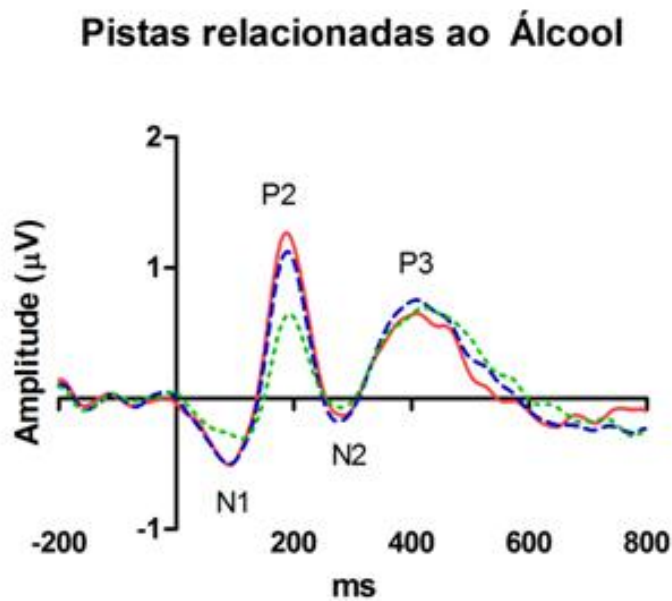
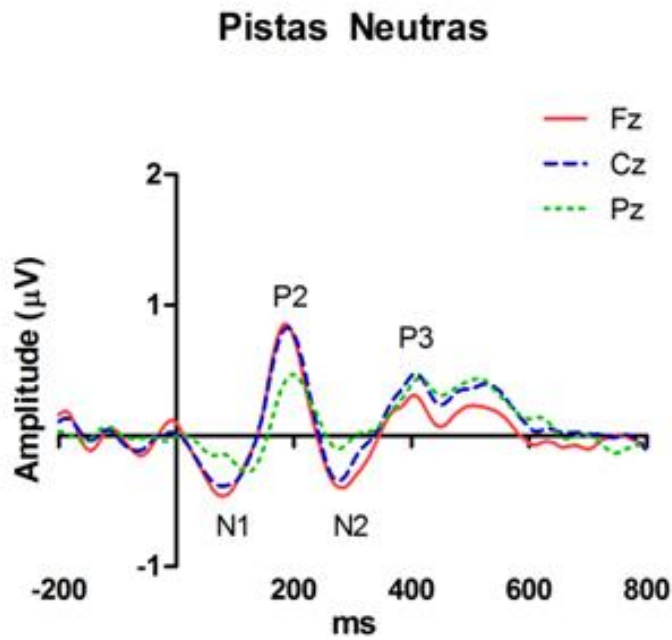


Figura 13: Componentes dos PREs evocados por estímulos visuais neutros e relacionados ao uso de álcool na amostra total de alcoolistas no início do estudo. Destaque-se os componentes N1, com ocorrência em torno de 100 milissegundos (ms), P2 em torno de 200 ms, N2 entre 200 e 300 ms, e P3 entre 300 e 500 ms, após a apresentação dos estímulos.

Na figura 14 é dado destaque a estes componentes no sítio frontal (Fz) em registros iniciais (linha de base) e finais (após as 5 sessões de estimulação) obtidos no grupo sham-ETCC e no grupo ETCC. Apesar de haver potenciais mudanças na latência e amplitudes, especialmente do componente P3, que será considerado pelo intervalo entre 300 e 500 ms neste estudo (Fig. 15), as análises da densidade de intensidade da corrente na região específica do CPFDL esquerdo e direito neste intervalo de tempo serão priorizadas, para verificar a atividade destas áreas que estão imediatamente abaixo da posição dos eletrodos de estimulação, ânodo sobre o CPFDL esquerdo e o cátodo sobre o CPFDL direito.

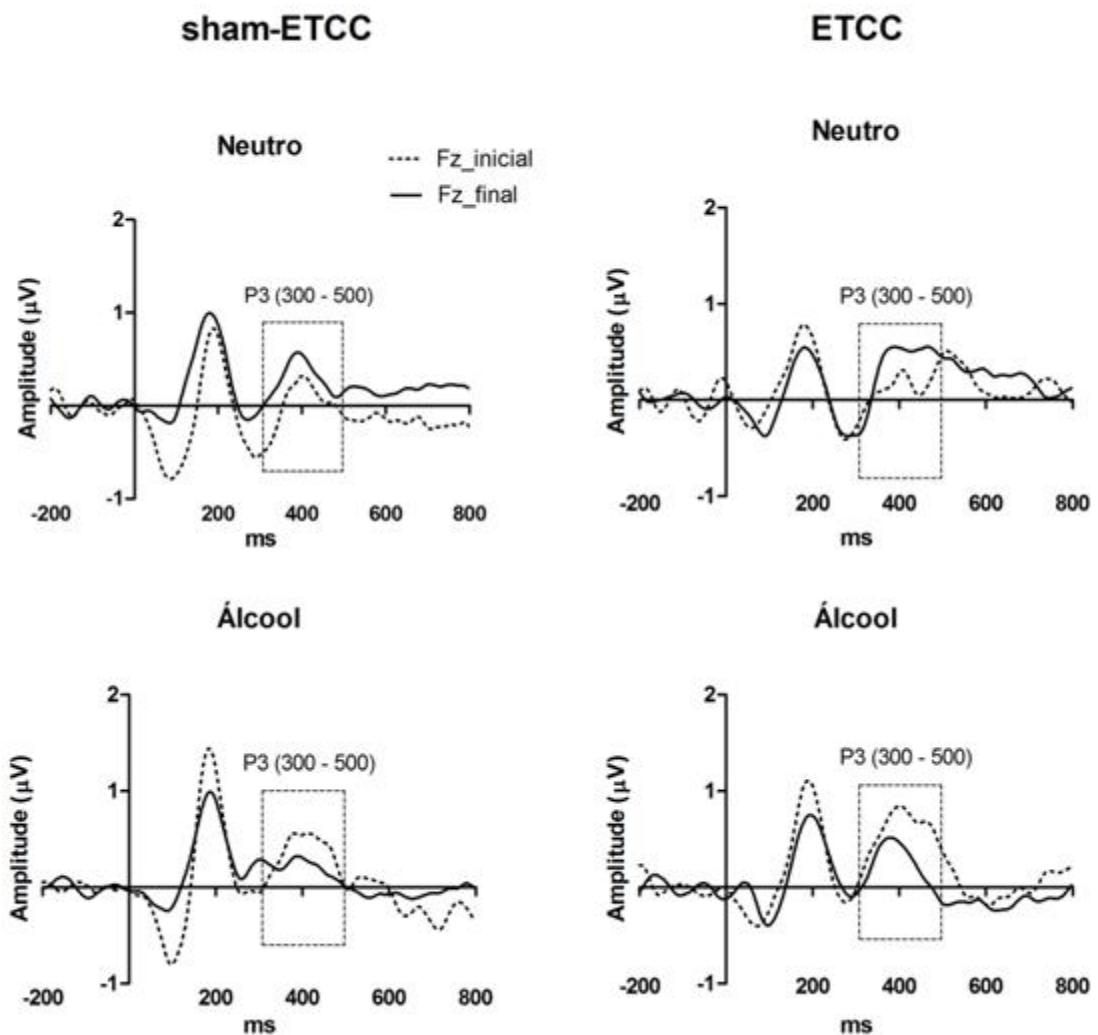


Figura 14: Componentes dos PREs evocados por estímulos visuais neutros e relacionados ao uso de álcool no sítio frontal (Fz) em alcoolistas antes (inicial) e após (final) serem submetidos a 5 sessões de ETCC bilateral ou a sua simulação (sham-ETCC). Destaque-se o componente P3 entre 300 e 500 ms.

#### 4.5 Reatividade do P3 no CPF DL

Na figura 15 está representada a densidade da intensidade de corrente no segmento P3 (300-500 ms) elicitado por estímulos neutros ou relacionados ao uso do álcool no CPF DL direito e esquerdo antes (inicial) e depois (final) de 5 sessões de ETCC (n = 16) ou sua simulação sham-ETCC (n = 17).

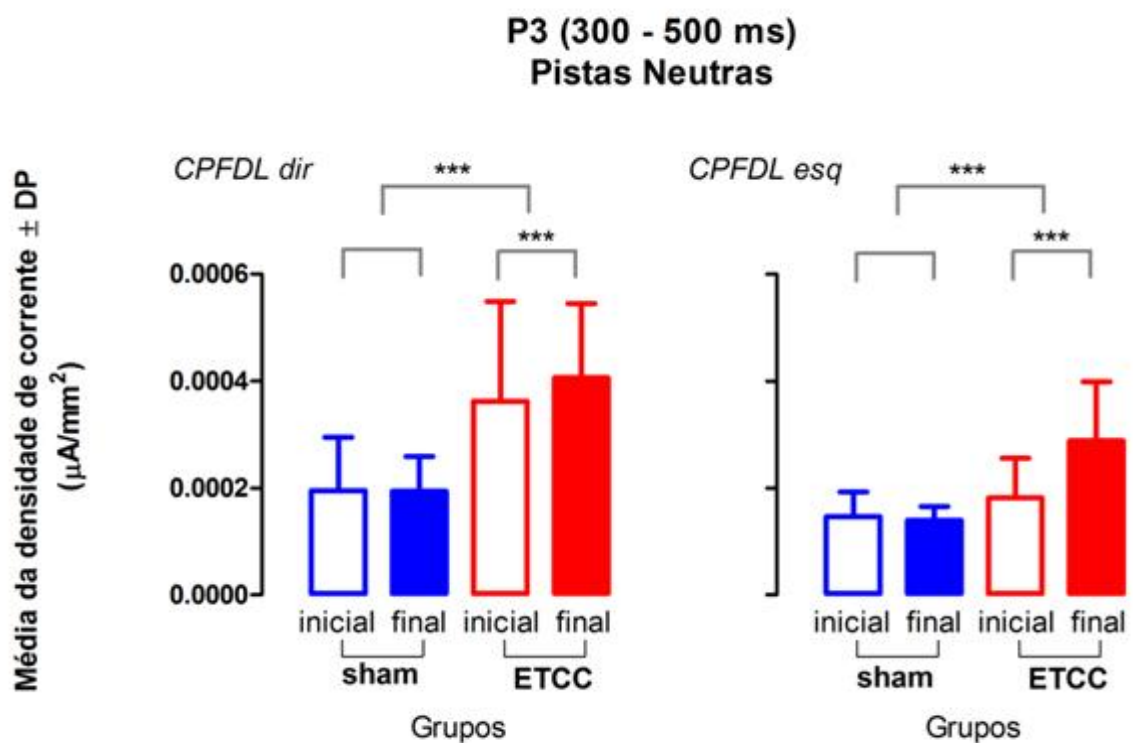


Figura 15: Densidade da intensidade de corrente no CPF DL direito e esquerdo em P3 (300 – 500 ms) elicitada por estímulos neutros em alcoolistas do grupo sham-ETCC e ETCC.

A reatividade do CPF DL direito e esquerdo aos estímulos neutros não foi modificada ao final do tratamento no grupo sham-ETCC (Fig. 15), porém foi significativamente maior nos dois lados no grupo ETCC ( $p < 0,0001$ , teste de Wilcoxon) quando comparado à ativação inicial (Fig. 15). O perfil de mudança de ativação do CPF DL dos dois grupos se diferiu significativamente em ambos os lados [CPF DL direito:  $F(1,397) = 340,68$ ;  $p < 0,0001$ ; CPF DL esquerdo:  $F(1,397) = 456,66$ ;  $p < 0,0001$ ; ANCOVA].

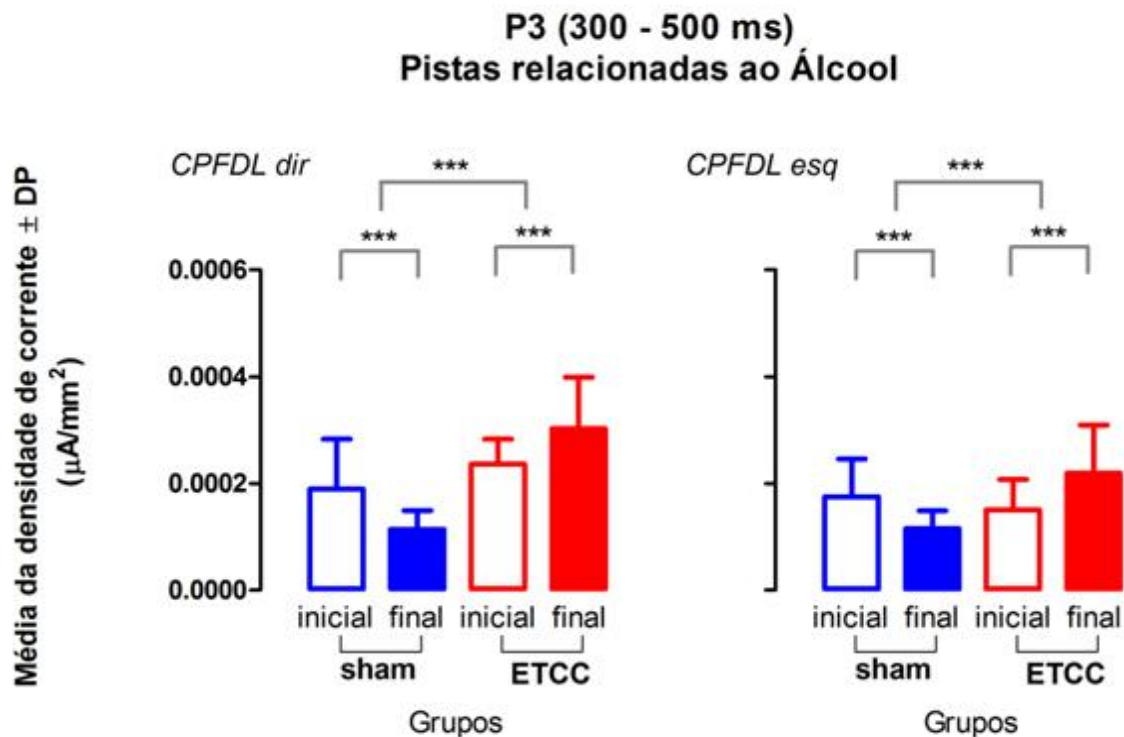


Figura 16: Densidade da intensidade de corrente no CPF DL direito e esquerdo em P3 (300 – 500 ms) elicitada por estímulos relacionados ao uso de álcool em alcoolistas do grupo sham-ETCC e ETCC.

A reatividade do CPF DL direito e esquerdo aos estímulos relacionados ao álcool foi significativamente reduzida ( $p < 0,0001$ , teste de Wilcoxon) ao final do tratamento no grupo sham-ETCC (Fig. 16), porém foi significativamente maior nos dois lados no grupo ETCC ( $p < 0,0001$ , teste de Wilcoxon) quando comparado à ativação inicial (Fig. 16). O perfil de mudança de ativação do CPF DL dos dois grupos se diferiu significativamente em ambos os lados [CPF DL direito:  $F(1,397) = 592,36$ ;  $p < 0,0001$ ; CPF DL esquerdo:  $F(1,397) = 270,84$ ;  $p < 0,0001$ ; ANCOVA].

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como propósito examinar os efeitos terapêuticos e eletrofisiológicos da estimulação transcraniana por corrente contínua de baixa intensidade bilateral no córtex pré-frontal dorsolateral de pessoas que preenchem critérios diagnósticos para dependência de álcool, através da realização de uma amostra de 33 alcoolistas, que foram randomizados em 2 grupos: ETCC e sham-ETCC. Trata-se de um primeiro estudo no campo da estimulação cerebral não-invasiva em que se realizou estimulação cerebral bilateral repetitiva em alcoolistas e com seguimento mensal durante 6 meses em diferentes cidades do estado do Espírito Santo.

### 5.1 Eficácia da ETCC vs. simulada

Em nosso estudo, utilizamos a corrente de 2mA, onde os eletrodos foram posicionados sobre o escalpo da pessoa, sendo o cátodo posicionado sobre a área do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e o ânodo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito. A ETCC repetitiva mostrou superioridade no tratamento do alcoolismo por ter possibilitado a manutenção de uma maior tempo para a recaída (ou prevenir a recaída) em uma proporção maior de alcoolistas por um período longo de tempo. A sobrevida livre de eventos, considerando-se o tempo (em dias) para a ocorrência da primeira recaída (aqui definido pelo retorno ao padrão prévio de uso incontrolável de álcool), mostrou que 50% dos alcoolistas que receberam a ETCC bilateral estavam abstinentes enquanto que apenas 11,8% do grupo sham-ETCC não tinha recaído ao uso de álcool ao final de 6 meses de seguimento.

Interessante observar que o baixo percentual (11,8%) de alcoolistas que se mantiveram abstinentes no grupo sham-ETCC ao final de 6 meses no presente estudo, foi semelhante ao observado por CHICK et al (2000), em um estudo prospectivo multicêntrico com 581 alcoolistas investigando os efeitos preventivos do acamprosato comparado a placebo sobre as recaídas ao álcool no período após abstinência. Neste estudo, em ambos os grupos, tratados com placebo ou com acamprosato, apenas 11% e 12% dos pacientes, respectivamente, se mantiveram

abstinentes do álcool ao final de 6 meses, não havendo diferenças entre os grupos pelo emprego do método de sobrevida livre de eventos, sugerindo não haver eficácia preventiva do tratamento com o acamprosato.

Por outro lado, SASS et al (1996) em um estudo prospectivo mais longo com 272 alcoolistas demonstraram, também empregando a análise de long-rank, que uma proporção maior de alcoolistas que receberam tratamento com acamprosato por um ano permaneceram abstinentes (43%) comparados ao placebo (21%) ao final de um ano, sugerindo que o acamprosato foi eficaz em tratar o alcoolismo e em manter a abstinência ao álcool durante dois anos.

Assim, apesar da amostra pequena no presente estudo (35 alcoolistas), a baixa taxa de abstinência em alcoolistas, em torno de 11 a 12%, que receberam tratamento placebo (sham-ETCC) foi equivalente ao encontrado por CHICH et al (2000) e a proporção de sucesso a longo-prazo com a ETCC (50%) foi algo superior ao encontrado com o tratamento farmacológico (acamprosato) por SASS et al (1996). Podemos, portanto, sugerir que a ETCC, ainda que não tenha apresentado eficácia durante o tratamento, mostrou ser eficaz em manter a não recaída por pelo menos 6 meses.

A dependência do álcool é uma condição de difícil tratamento e apresenta altas taxas de recaídas, mesmo com as intervenções farmacológicas e psicoterapêuticas (JOHNSON, 2008). Desta forma, abordagens adicionais que possam melhorar ou facilitar o tratamento das dependências são sugeridas e investigadas por vários pesquisadores, incluindo técnicas de modulação por estimulação cerebral não-invasiva.

São ainda poucos os estudos que tenha investigado os efeitos da ETCC na dependência a drogas, porém há alguns estudos que investigaram os efeitos de uma única exposição da ETCC, com montagem bilateral semelhante ao do presente estudo, com resultados sugerindo redução do desejo incontável (“*craving*”) pelo álcool (BOGGIO et al., 2008), pelo cigarro (FREGNI et al., 2008) e pela maconha (BOGGIO et al., 2010). Ressalte-se, no entanto, que estes estudos, além de terem realizado uma única sessão de ETCC, empregaram escalas visuo-analógicas para avaliar o “*craving*” imediato induzidas por pistas relacionadas às respectivas drogas, não sendo adequadas à verificação clínica das manifestações contínuas (rotineiras) de compulsão ao uso das drogas e as subsequentes recaídas.

No presente estudo, foram empregados cinco itens da escala de beber compulsivo (OCDS) que se referem mais precisamente ao “*craving*” de acordo com de Widt et al (2005), os quais tratam do desejo e compulsão ao uso do álcool ao longo de um período (ANEXO V) em contraste com o desejo imediato ao uso da substância como é verificada pela escala analógica (ANEXO VI). A escala analógica foi empregada neste estudo para verificar se a exposição repetida às imagens relacionadas ao álcool induziria ao uso da droga imediatamente após cada realização dos PREs, o que não seria adequado clinicamente. Felizmente, não houve mudanças nestas escalas após os PREs (dados não demonstrados) o que permitiu o prosseguimento do estudo.

Por outro lado, a aplicação da OCDS no início e ao final das cinco sessões de ETCC mostrou que ambos os grupos, sham-ETCC e ETCC, apresentaram reduções bastante importantes dos seus escores. A mudança destes escores não se diferiu entre os grupos, o que pode sugerir que a redução do “*craving*” se deveria às abordagens de tratamento de rotina, que foram mantidas, e ao período de não recaída ao álcool durante as aplicações da ETCC, mas não seria um efeito atribuível propriamente à estimulação do CPFDL bilateral.

No entanto, este estudo demonstrou uma redução das recaídas ao uso do álcool que se evidenciou nos meses seguintes às aplicações repetidas da ETCC, sugerindo haver uma dissociação entre “*craving*”, na forma examinada no presente estudo, e as recaídas ao uso de bebidas alcoólicas.

Como já mencionado, no presente estudo, o “*craving*” foi avaliado pela sua manifestação pregressa (“traço”), referindo-se ao desejo de uso do álcool por um dia inteiro ou dias, e não apenas por uma manifestação imediata (“estado”), que tem sido considerada a forma mais adequada de avaliação em alcoolistas (KAVANAGH et al., 2013). O “*craving*” é usualmente relacionado à recaída, mas pode constituir-se em uma condição completamente distinta desta (MILLER; GOLD, 1994; SAYETTE et al., 2000; TIFFANY; WRAY, 2012). De fato, as recaídas podem ser deflagradas por outros fatores além do “*craving*”, como o estado de humor, expectativas, intenções, auto-eficácia ou influências do ambiente (MILLER; GOLD, 1994; TIFFANY; WRAY, 2012; KAVANAGH et al., 2013), de modo que alguns pacientes apresentando elevados escores de “*craving*” pode não apresentar recaídas ao uso do álcool, e por outro lado, pacientes que recaem ao uso do álcool



podem não apresentar sinais de “*craving*”, pelo menos conscientemente (MILLER ; GOLD, 1994; TIFFANY; WRAY, 2012).

Portanto, apesar de não se ter verificado mudanças subjetivas do “*craving*” pelo uso de álcool, este estudo constitui-se no primeiro a demonstrar um efeito de redução das recaídas ao uso de álcool em indivíduos gravemente dependentes do álcool que se submeteram à ETCC bilateral sobre o CPFDL.

## **5.2 Dados Sócio-demográficos**

Os resultados acima mencionados não se devem a potenciais diferenças de características que possam ter ocorrido quando da distribuição randômica dos alcoolistas para constituir os grupos experimentais, visto que não houve diferenças entre os grupos quanto a idade, gênero, escolaridade, condições trabalhistas e familiares, bem como quanto ao padrão de uso de álcool como idade de início de uso de bebidas alcoólicas e quantidade de consumo diário de álcool.

De acordo com os dados sócio-demográficos dos sujeitos da presente pesquisa, estes indivíduos apresentaram baixo índice educacional e baixa renda refletindo a realidade do público atendido em quase todos os centros de atenção psicossocial do estado do Espírito Santo.

Outros estudos publicados corroboram com estes dados apresentados. Pode-se destacar o estudo realizado por Zago-Gomes e Nakamura-Palacios (2009), onde a amostra de alcoolistas atendida no Programa de Atendimento ao Alcoolista do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo, apresentou faixa etária, escolaridade e distribuição por gênero semelhante ao encontrado neste estudo. Este também é o perfil observado para os alcoolistas no I Levantamento Nacional sobre os Padrões de consumo do álcool na População Brasileira, realizado pela SENAD em 2007.

Também se observa que a idade média dos sujeitos, nos grupos, foi aproximadamente de 44 anos. Esta média de idade está em concordância com os estudos da literatura, que salientam que os problemas mais frequentes relacionados ao álcool aparecem na idade adulta. A maioria dos indivíduos que desenvolvem transtornos relacionados ao consumo de álcool o faz por volta dos 40 anos de idade (APA, 1994).

### 5.3 Dados clínicos

Os resultados apresentados neste trabalho mostram que a ETCC bilateral administrada sobre o CPFDL não induziu diferenças nas mudanças dos escores da FAB comparado ao grupo sham-ETCC. Este resultado poderia ser esperado, uma vez que, usuários de álcool possuem disfunção frontal. Um estudo realizado por Cunha et al. (2010) demonstrou que ao avaliar as funções cognitivas frontais de 30 indivíduos com diagnóstico de dependência de múltiplas drogas – álcool, cocaína e maconha- comparados aos indivíduos saudáveis, observou que houve uma redução na função frontal dos indivíduos que apresentavam dependência. Também, Zago-Gomes e Nakamura-Palacios (2009), após avaliarem a função frontal de 170 alcoolistas mostraram que a função frontal destes indivíduos estava comprometida. Outro estudo realizado por Nakamura-Palacios et al (2012), também constatou que alcoolistas do Tipo IV de Lesch, apresentaram uma evidente redução da atividade do lobo frontal. Dessa forma, nosso resultado corrobora com estes trabalhos.

Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ETCC e sham-ETCC na redução dos sintomas depressivos e ansiosos entre o início e o final do tratamento. Os sintomas depressivos foram avaliados, pois contribuem para recaída e frequentemente consistem em sintomas induzidos pelo consumo de álcool (NICASTRI; ANDRADE; 1993). Seibel e Toscano (2001) afirmam que a redução do consumo do álcool pode contribuir para a diminuição dos sintomas depressivos e ansiosos em indivíduos usuários de álcool. Paralelo a isso, Vaillant (1999) relata que em alcoolistas a ansiedade e depressão são secundárias ao uso do álcool.

A qualidade de vida é cada vez mais reconhecida como um componente importante para a avaliação de processos de doença, sendo que a dependência do álcool pode ter um impacto negativo na qualidade de vida. Por outro lado, a mudança na percepção da qualidade de vida pode alterar a necessidade para o uso de álcool e subsequentemente induzir à recaída ao seu uso (da SILVA LIMA et al., 2005)

Os alcoolistas submetidos à estimulação bilateral ativa no presente estudo apresentaram maior percepção global de melhor qualidade de vida ao final do tratamento, podendo esta ser a razão para a não recaída de longa duração neste grupo. Em contraste, no grupo sham-ETCC, a percepção de pior qualidade de vida

observada em alguns alcoolistas poderiam torná-los mais susceptíveis às recaídas ao uso do álcool.

Alguns estudos mostram que no domínio social, há um declínio da qualidade de vida nos aspectos sociais à medida que aumenta o consumo de álcool (FOSTER et al., 1998; FONTES; FIGLIE; LARANJEIRA, 2006). Também, a OMS (2011) afirma que o consumo disfuncional de álcool interfere negativamente na qualidade das relações pessoais dos usuários, uma vez que o álcool exerce uma função de mediador social em nossa cultura.

Um resultado interessante foi a de que no grupo ETCC houve uma melhora da qualidade de vida no domínio ambiental, que pode favorecer a visão de que a percepção de um ambiente melhor e mais seguro auxiliaria estes indivíduos a sustentar a não recaída.

No entanto, apesar de ser bastante interessante, esta potencial relação entre a modulação pela ETCC e a qualidade de vida em alcoolistas precisa ser investigada em uma amostra mais ampla.

#### **5.4 Reatividade do P3 no CPFDL**

Pode-se observar que a ativação do CPFDL esquerdo e direito do grupo ETCC foi superior e até mesmo em direção oposta quando comparada ao grupo sham-ETCC, durante a apresentação de imagens neutras ou relacionadas ao uso de álcool.

As alterações frontais são características marcantes no alcoolismo (DUKA et al., 2011, MOSELHY et al., 2001), mesmo em indivíduos alcoolistas sem grandes sinais clínicos de disfunção executiva (MOSELHY et al., 2001). O córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) é o sítio neuroanatômico de várias funções cognitivas complexas, incluindo a memória, atenção, aprendizagem, funções intelectuais e funções executivas (GOLDMAN-RAKIC, 1996), e inclusive está no núcleo do processamento da memória de trabalho (ARNSTEN et al., 2011), proporcionando um dos processos mais elevados de controle executivo envolvidos na regulação de “cima para baixo” (“top-down”) dos processos atencionais e no controle da inibição comportamental e cognitivo (ARNSTEN; RUBIA, 2012; CUMMINGS, 1993). Estaria assim, em última análise, no controle do comportamento de beber (DUKA et al., 2011). De fato, foi demonstrado que anormalidades na conectividade funcional

entre o CPFDL e o estriado prevêm deficiências na aprendizagem e na magnitude do desejo pelo álcool (PARK et al., 2010).

Considerando que a formação do potencial cognitivo (componente P300 ou P3) reflete o uso de funções cognitivas de elevada complexidade (PORJESZ; BEGLEITER, 1995), a maior ativação do CPFDL bilateral sob ambos estímulos neutros e relacionados ao uso de álcool após a administração repetida da ETCC poderia sugerir que os sujeitos estariam processando melhor as informações, direcionando sua atenção aos estímulos, refletindo assim, em uma melhora nas suas funções executivas, e por fim favorecendo a não recaída ao uso do álcool por tempo prolongado. Em contraste, a inalteração da ativação do CPFDL sob estímulos genéricos (neutros) e ainda a redução da ativação do CPFDL para estímulos relacionados ao uso de bebidas alcoólicas no grupo sham-ETCC poderiam estar relacionados a hipoatividade frontal que é classicamente descrita em alcoolistas, refletindo em disfunções executivas e subsequentemente maior propensão às recaídas.

Mais uma vez, apesar de bastante relevante, a relação entre a modulação pela ETCC e a ativação pré-frontal ainda requer investigações mais pormenorizadas para uma conclusão mais definida e definitiva.

## **5.5 Limitações do estudo**

Existem várias limitações em nosso estudo que precisam ser pontuadas. O principal fator limitante do nosso estudo foi o número reduzido de indivíduos que compuseram os grupos experimentais. Assim os resultados deste estudo exploratório precisam ser confirmados em amostras maiores.

Também, é preciso considerar que o seguimento foi baseado em informações colhidas pelo auto-relato ou por algum membro da família por telefone ou através da visita de um membro da nossa equipe de investigação, e não foram baseados em dados colhidos em atendimento de rotina ambulatorial, e também, por este mesmo motivo, não foi possível realizar a verificação das afirmações de abstinência por meio de testes laboratoriais.

Mas, é importante ressaltar que estes resultados servirão para embasar futuros estudos que darão continuidade à investigação dos efeitos da modulação pré-frontal pela ETCC no tratamento da dependência do álcool e de outras drogas.

## 6 CONCLUSÕES

Este estudo é a primeira demonstração de que a ETCC bilateral (catódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito) repetida (5 sessões) reduziu significativamente a recaída ao uso do álcool em um período de seis meses de seguimento. Ainda, a estimulação bilateral sobre o CPFDL melhorou significativamente a percepção da qualidade de vida em alcoolistas. Além disso, a ETCC bilateral sobre o CPFDL aumentou significativamente a ativação desta área pré-frontal, numa direção oposta à observada em alcoolistas do grupo sham-ETCC, em ambos os lados do cérebro, podendo sugerir um melhor processamento das funções cognitivas em alcoolistas tratados com ETCC. Entretanto, os alcoolistas que receberam a ETCC bilateral não apresentaram diferenças nas mudanças no desempenho cognitivo global, frontal e do quadro clínico de depressão e ansiedade quando comparados aos alcoolistas submetidos ao procedimento sham.

## 7 REFERÊNCIAS

ADAMS, K. M. et al. Significance of family history status in relation to neuropsychological test performance and cerebral glucose metabolism studied with positron emission tomography in older alcoholic patients. *Alcoholism Clin Exp Res*, v. 22, n.1, p. 105–110, 1998.

AGUAYO, L. G. et al. GABA(A) receptors as molecular sites of ethanol action. Direct or indirect actions? *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 2, n. 2, p. 869-885, 2002.

AGNE, J. E. *Eu sei eletroterapia*. Santa Maria: Pallotti, 2009.

ALDERAZI, Y. ; BRETT, F. Alcohol and the nervous system. *Current Diagn Pat*, v.13, n. 1, p.203-2006, 2007.

ALONZO, A. et al. Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul*, v.5, n. 3, p. 208-213, 2011.

American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4 th ed. Washington, DC: APA, 1994.

AMUNTS, K. et al. Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. *JComp Neurol*, v.412, n. 2, p. 319-341, 1999.

ANDERER, P.; SALETU, B.; PASCUAL-MARQUI, R. D. 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). *Psychiatry Res*, v.100, n. 2, p. 81-96, 2000.

ARNSTEN, A.F. ; RUBIA, K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric

disorders. *JAm Acad Child Adolesc Psychiatry*, v. 9, n.51, p.356-367, 2012.

BAAN R, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*, v. 8, n., p. 292–293, 2007.

BECK, E. A cytoarchitectural investigation into the boundaries of cortical áreas 13 and 14 in the human brain. *Journal of Anatomy*, v. 83, n. 2 , p. 147e157,1949.

BEKKER, E.M.; KENEMANS, J.L.; VERBATEN, M.N. Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task. *Cognitive Brain Res*, v.22, n. 2, p.221–231,2005.

BERGLUND, M. Cerebral blood flow in chronic alcoholics. *Alcoholism Clin Exp Res*, v. 5, n. 2, p. 295–303, 1981.

BERTOLUCCI, P.H. et al. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arquivos de NeuroPsiquiatria*, v. 52, p. 1-7, 1994.

BOGGIO, P.S. Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre memória operacional e controle motor. 2006.123f. Tese (Doutorado em Psicologia),USP,São Paulo,2006.

BOGGIO, P.S. et al .Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend*, v.112, n. 3, p. 220-225, 2010.

BOHN, M. J., Krahn, D. D.; STAEHLER, B. A.. Development and initial validation of a measure of drinking urges in abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, v.19, n.3, p. 600-606, 1995.

BOYCE-RUSTAY, J. M. et al. Ethanol-related behaviors in serotonin transporter knockout mice. *Alcohol Clin Exp Res*, v.30, p.1957–1965, 2006.

BRODY, A. L. et al. Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure. *Biol Psychiatry*, v.62, p. 642–651, 2007.



BROOKS, P.J; GOLDMAN, D.; LI, T.K. Alleles of alcohol and acetaldehyde metabolism genes modulate susceptibility to oesophageal cancer from alcohol consumption. *Human Genomics*, v.3, p.103–105, 2009.

BRUNONI, A. R. et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimul*, v. 5, n.3, p. 175-195, 2011.

CALA, L.A.; MASTAGLIA, F.L. Computerized tomography in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, v.5, n.2, p. 283–294, 1981.

CAMPBELL, A.W. *Histological Studies on the Localisation of Cerebral Function*. Cambridge: University Press, 1905.

CATANI, M. et al. Short Frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, v. 48, p.273-291, 2012.

CHANRAUD, S. et al. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology*, v.32, n.2, p.429–438, 2007.

CHICK, J. et al. United Kingdom multicentre acamprosate study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol*, v. 35, n. 2, p. 176-187, 2000.

CREWS, F.T. Neurotoxicity of alcohol: Excitotoxicity, oxidative stress, neurotrophic factors, apoptosis, and cell adhesion molecules. In: Noronha, A.; Eckardt, M.J.; and Warren, K., eds. *Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) Research Monograph No. 34. Bethesda, MD: NIAAA, p. 189–206, 2000.

CUNHA, P.J.; NOVAES, M.A. Avaliação neurocognitiva no abuso e dependência do álcool: implicação no tratamento. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v.26, n.1,

p.23-27, 2004.

CUNHA, P.J. et al. The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming and cognitive flexibility. *Addict Behav*, v.35, n.10, p. 875-881, 2010.

CUMMINGS, J.L. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, v.50, n4, p. 873-880,1993.

DALE, A.M.; HALGREN, E. Spatiotemporal mapping of brain activity by integration of multiple imaging modalities. *Current Opinion in Neurobiology*, v.11, n. 2, p. 202–208, 2001.

da SILVA LIMA, A. F. et al. "Psychometric properties of the World Health Organization quality of life instrument (WHOQoL-BREF) in alcoholic males: a pilot study." *Qual Life Res*, v.14, n. 2, p. 473-478, 2005.

da Silva, M.C, et al. Behavioral effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *J Physiol Paris*, v.107, p. 493-502, 2013.

DIAMOND, I.; MESSING, R.O. Neurologic effects of alcoholism. *West J Med*, v. 161, n.3, p. 279-87, 1994.

DIEHL, A. et al .Tratamentos farmacológicos para dependência química: da evidência científica à prática clínica. Porto Alegre: Artmed, 2010.

DILDY-MAYFIELD, J. E. ; HARRIS, R. A. Neurobiology of alcohol's actions and the addictive process. In: TABAKOFF B.; HOFMANN P.L, ed. *Biological Aspect of Alcoholism*. Seattle, Hogrefe & Huber Publishers. p.189-224, 1995.

DONG, G. et al. Is N2 associated with successful suppression of behavior

responses in impulse control processes? *Neuroreport*, v. 20, n. 4, p. 537–542, 2009.

DRUMMOND, D. C.; PHILLIPS, T. S. Alcohol urges in alcohol-dependent drinkers: further validation of the Alcohol Urge Questionnaire in an untreated community clinical population. *Addiction*, v. 97, n. 11, p. 1465-1472, 2002.

DUBOIS, B. et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, v. 55, n.11, p. 1621-1626, 2000.

DUKA, T. et al.: Unique brain areas associated with abstinence control are damaged in multiply detoxified alcoholics. *Biol Psychiatry*, v. 70, n.6, p.445-552,2011.

EASDON, C. et al. Alcohol consumption impairs stimulus- and error-related processing during a Go/No-Go Task. *Cogn. Brain Res*, v.25, n. 4, p. 873–883, 2005.

EHLERS, C.L. et al. P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians. *Neurotoxicol. Teratol*, v. 29, n. 5, p.153–163,2007.

FEIN, G. et al. Cortical Gray matter loss in treatment - naive alcohol dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res*, v. 26,p. 558–564, 2002.

FLECK, M.L. et al. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Revista de Saúde Pública*, v. 34, n. 2, p. 6, 2000.

FLEMING, M.; MIHIC, S. J.; HARRIS, R. A. Etanol. In: Lazo J.S.; PARKER K.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. São Paulo: Editora Mac GrawHill, 2006.

FREGNI, F.et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*, v.51, n. 1, p. 34-41, 2008.

FREGNI, F. BOGGIO, P. S.; BRUNONI, A. R. Neuromodulação Terapêutica: Princípios e Avanços da Estimulação Cerebral Não-Invasiva em Neurologia, Reabilitação, Psiquiatria e Neuropsicologia. São Paulo: Sarvier, 2012.

FRICKE, K. et al. Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiology*, v.105, n.3, p. 1141-1149, 2011.

FRITSCH, B. et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, v.66, n.2, p. 198-204, 2010.

FURIERI, F. A, NAKAMURA-PALACIOS EM. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, v.68, n. 6, p.1691, 2007.

FUSTER, J.M. Cortex and memory: Emergence of a new paradigm. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v.21, p. 2047-2072, 2009.

FUSTER, J.M. The prefrontal cortex – an update: time is of the essence. *Neuron*, v.30, p.319-333, 2001.

GANDIGA, P. C.; HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, v.117, n.4, p. 845-850, 2006.

GEVINS, A. The future of electroencephalography in assessing neurocognitive functioning. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v.106, p.165–172, 1998.

GIBBS, J. W. et al. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia*, v.41, n.1, p.10-16, 2000.

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

GILMAN, S. et al. Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Annal Neurol*, v.28, p.775–785, 1990.

GLENN, S.W.; SINHA, R.; PARSONS, O.A. Electrophysiological indices predict resumption of drinking in sober alcoholics. *Alcohol*, v.10, p. 89–95,1993.

GOGTAY, N. et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci*, v.101, p. 8174–8179, 2004.

GREICIUS, M.D. et al. Functional connectivity in the resting brain: na network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci*, v.100, p.253–258, 2003.

HAMILTON, M. A. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v.23,p. 56-62, 1960.

HAMILTON, M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, v.32, n. 1, p. 50-55,1959.

HARFORD, T. C.; MUTHEN, B. O. The dimensionality of alcohol abuse and dependence: A multivariate analysis of DSM-IV symptom items in the National Longitudinal Survey of Youth. *J Stud Alc*, v.62, p .150–157, 2001.

HARPER, C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol*, v.57, n.2, p. 101–110, 1998.

HEINZ, A. et al. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol*, v.14, n. 4, p.108-118, 2009.

HEINZE M, Wolfling K, Grusser SM. Cue-induced auditory evoked potentials in alcoholism. *Clin Neurophysiol*, v.118, p. 856–862, 2007.

HERRMANN, M.J. et al. Alcohol cue-reactivity in heavy and light social drinkers as revealed by event-related potentials. *Alcohol Alcohol*, 2001

IRVING, H.M.; SAMOKHVALOV, A.; REHM J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP*, v.10, p. 387–392, 2009.

IYER, M. B. et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, v.64, n. 5, p.872-875, 2005.

JAASKELAINEN, I.P, NAATANEN, R.; SILLANAUKEE, P. Effect of acute ethanol on auditory and visual event-related potentials: a review and reinterpretation. *Biol Psychiatry*, v.40, p.284–291, 1996.

JACOBSON, L., KOSLOWSKY, M.; LAVIDOR, M. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta analytical review. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Exp Cerebral*, v.216, n. 1, p.1-10, 2012.

JOHNSON, B.A. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings: *Biochem Pharmacol*; v.75, p.34-56, 2008.

JOHNSON, B.A.; AIT-DAOUD, N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Psychopharmacol*, v.149, n. 4, p. 327-344, 2000.

KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H., JESSELL, T.M. *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, 2000

KAVANAGH, D. J. et al. Measurement of alcohol craving. *Addict Behav*, v.38, n.2, p. 1572-1584, 2013.

KOOB, G. F. Neural mechanisms of drug reinforcement. *J Exp Anal Behav*, v.654, p.171- 191, 1992.

KOOB, G. F.; VOLKOW, N. D. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacol*, v. 35, n. 1, p. 217–38, 2010.

KORNREICH, C. et al. Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. *Alcohol Alcohol*,v.37, p.394–400, 2002.

KRAUSE, M. et al. Dysexecutive behaviour following deep brain lesions e A different type of disconnection syndrome. *Cortex*, v.48, p.12, 2012.

KUO, M.F. et al. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *The Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 52, p. 14442-7, 2007.

KUO, M.-F.; PAULUS, W.; NITSCHKE, M. A. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cerebral cortex*, v. 18, n. 3, p. 648–51, 2008.

KUTAS, M.; DALE, A. Electrical and magnetic readings of mental functions. In M. D. Rugg (Ed.), *Cognitive neuroscience*, p. 197–242. Hove, East Sussex: Psychology Press, 1997.

LAMPRECHT, R.; LEDOUX, J. Structural plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci*, v. 5, n. 1, p. 45–54, 2004.

LANGEN, M. et al. Fronto-striatal circuitry and inhibitory control in autism: Findings from diffusion tensor imaging tractography. *Cortex*, v. 48, p. 166-176, 2012.

LARANJEIRA, R.; NICASTRI, S. Abuso e Dependência de Álcool e Drogas. In: ALMEIDA, O.P.; DRATCU, L.; LARANJEIRA, R., eds. *Manual de Psiquiatria*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 83-112 , 1996.

LIEBETANZ, D. et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation- induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, v. 125, p.2238-2247, 2002.

LIEBETANZ, D. et al. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol*, v.120, p.1161–1167, 2009.

LIMA, K. S.; PRESSI, L. O uso da microgalvânopuntura no tratamento de estrias atroficas: análise comparativa do trauma mecânico e da microcorrente. 78f. Trabalho Conclusão de Curso, São Paulo, 2010.

LISHMAN, W.A. Alcohol and the brain. *Brit J Psychiatry*, v. 156, p.635–644, 1990.

LUKAS, S.E.; MENDELSON, J.H.; BENEDIKT, R. Electroencephalographic correlates of marihuana-induced euphoria. *Drug Alcohol Depend*, v.37, p.131–140, 1995.

MACHADO, C. M. Eletroterapia Prática. 3ed. São Paulo: Pancast, 2002.

Manual do Aparelho Striat Ibramed, 2 ed., 2011. MAKRIS, N. et al. Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biol. Psychiatry*, v.64, p.192–20, 2008.

MANN, R.; SMART, R.G.; GOVONI, R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*, v.27, p. 209–219, 2003.

MARTIN, J.H. The collective electrical behavior of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. In: Schwartz, JH.; Kandel, ER.; Jessel, TM., editors. *Principles of Neural Science*. Appleton and Lange; Norwalk, CT, p. 777-791, 1991.

MATSUZAWA, S. et al. Roles of 5-HT<sub>3</sub> and opioid receptors in the ethanol-induced place preference in rats exposed to conditioned fear stress. *Life Sciences*, v.64, p.241-9, 1999.



MCCREERY, D. B. et al. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *Trans Biomedical Eng*, v. 37, n.10, p. 996-1001, 1990.

MCMILLAN, G.P.; LAPHAM, S. Effectiveness of bans and laws in reducing traffic deaths: legalized Sunday packaged alcohol sales and alcohol-related traffic crashes and crash fatalities in New Mexico. *Am J Public Health*, v.96, p. 1944-1948, 2006.

MERTENS, R.; POLICH, J. P300 from a single-stimulus paradigm: passive versus active tasks and stimulus modality. *Electroencephalogr Clin Neuro-physiol*, v. 104, p. 488-97, 1997a.

MINHAS, P. et al. Electrodes for high definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *J Neuro Methods*, v.190, p. 188-197, 2010.

MIRANDA, P. C.; FARIA, P.; HALLETT, M. What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS? *Clin Neurophysiol*, v.120, p. 1183-1187, 2009.

MIRANDA, P.C.; LOMAREV, M.; HALLETT M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, v.117, p. 1623-9 2006.

MILLER, N. S.; GOLD, M. S. Dissociation of "conscious desire" (craving) from and relapse in alcohol and cocaine dependence. *Ann Clin Psychiatry*, v.6, p. 99-106, 1994.

MOLIADZE, V.; ANTAL, A.; PAULUS, W. Electrode-distance dependent aftereffects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clin Neurophysiol*, v.121, n. 12, p. 2165-2171, 2010.

MONNOT, M. et al. Neurological basis of deficits in affective prosody comprehension among alcoholics and fetal alcohol-exposed adults. *J Neuropsych Clin Neuro*, v. 14, p.321–328, 2002.

MONTEIRO, M.G; LEVAV, I. EU alcohol policies and free trade: consequences beyond its borders. *Lancet*; v. 368, p. 580, 2006.

MONTE-SILVA, K. et al. Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and non focal plasticity in humans. *J Neurosci*, v.29, n. 19, p. 6124–31, 2009.

MONTE-SILVA, K. et al. Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Neurophysiol*, v.103, p. 1735-1740., 2010.

MOSELHY, H.F.; GEORGIU, G.; KAHN, A. Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature. *Alcohol Alcoh*, v. 36, p. 357–368, 2001.

MURDOCH, D.; ROSS, D. Alcohol and Crimes of Violence: Present Issues 1990, v. 25, n. 9, p. 1065-1081, 1990.

NAKAMURA-PALACIOS, E.M. et al. Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. *Int J Neuropsychopharmacol*, v.15, p. 601-616, 2012.

NAKAMURA-PALACIOS, E.M. Working Memory and Prefrontal Cortex and their Relation with the Brain Reward System and Drug Addiction In: Levin ES, editor. Working, 2011.

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

NITSCHKE, M.A. et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol*, v. 115, p. 2419-2423, 2004.

NITSCHKE, M.A. et al. Shaping the effects of Transcranial Direct Current Stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, v.97,p. 3109-3117,2007.

NITSCHKE, M.A. et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Supplements Cl Neurophysiol*, v. 56, p. 255–276, 2003.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, v. 527, p. 633-9, 2000.

NITSCHKE, M. A; et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation*, v. 1, n. 3, p. 206–23, 2008.

NITSCHKE, M.A. PAULUS, W. Sustained excitability elevation induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, v. 57,p. 1899–1901, 2001.

NICASTRI, S.; ANDRADE, A. G. Abuso de drogas e outros quadros psiquiátricos. In: ANDRADE, A.G.; NICASTRI, S.; TONGUE, E., eds. *Drogas: Atualização em Prevenção e Tratamento*. São Paulo, Lemos, p. 51-62, 1993.

NURNBERGER, Jr. et al. Seeking the connections: alcoholism and our genes. *Scientific American*, April, v. 296, p. 4, 2007.

OSCAR-BERMAN, M. Neuropsychological vulnerabilities in chronic alcoholism. In: Noronha, A.; Eckardt, M.J.; and Warren, K.; eds. *Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) Research Monograph No. 34. Bethesda, MD: NIAAA, p. 437–471, 2000.

OTANI, S. et al. Dopamine facilitates long-term depression of glutamatergic transmission in rat prefrontal cortex. *Neuroscience*, v. 85, p. 669–76, 1998.

PARSONS, O.A. Alcohol abuse and alcoholism. In: Nixon, S.J., ed. *Neuropsychology for Clinical Practice*. Washington, DC: American Psychological Press, p. 175–201, 1996.

PARK, S.Q. et al. Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence. *J Neurosci*, v.30, p. 7749-775, 2010.

PASCUAL-MARQUI, R. D. et al. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res*, v. 90, n.3, p. 169-179, 1999.

PASCUAL-MARQUI, R. D. et al. Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24 Suppl C, 91-95, 2002.

PATRA, J. et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality from different stroke types -a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, v. 10, p. 258, 2010.

PETRAKIS, I.L. et al. Comorbidity of alcoholism and psychiatric disorders. *Alcohol Res Health*, v. 26, p. 81–89, 2002.

PFEFFERBAUM, A. et al. In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, v. 24, p. 1214–1221, 2000.

POLICH, J. et al. P300 topography of amplitude/latency correlations. *Brain Topogr*, v. 9, p. 275–82, 1997.

POREISZ, C. et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation

concernng healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, v. 72, n. 4-6, p. 208-14, 2007.

PORJESZ, B.; BEGLEITER, H. Event-related potentials and cognitive function in alcoholism. *Alcohol Health Res World*, v.19, n.2, p. 108–112, 1995.

PRIORI, A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol*, v.114, p. 589–595, 2003.

PURPURA, D. P.; MCMURTRY, J. G. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, v. 28, p. 166-85, 1965.

RAJKOWSKA, G.; GOLDMAN-RAKIC, P.S. Cytoarchitectonic definition of prefrontal áreas in the normal human cortex. *Cerebral Cortex*, v. 5, n. 4, p.307-322, 1995.

RANG, H.P; DALE, M.M; RITTER, J.M. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Elsevier. 2007.

REGIER, D.A, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA: J Ame Med Associat*, v. 264, n.19, p. 2511– 2518, 1990.

REHM, J, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol use disorders. *Lancet*,v. 373, p. 2223–22233, 2009.

REILLY, J. et al. Frontal lobe damage impairs process and content in semantic memory: Evidence from category-specific effects in progressive non- fluent aphasia. *Cortex*, v. 47, p. 645-658, 2011.

RIBEIRO, M.; LARANJEIRA, R.; CIVIDANES, G. Transtorno bipolar do humor e uso indevido de substâncias psicoativas. *Rev. Psiq. Clín.* 32, supl 1; 78-88, 2005.

ROURKE, S.B.; LÖBERG, T. The neurobehavioral correlates of alcoholism. In: Nixon, S.J., ed. *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders*, 2d ed. New York: Oxford University Press, p. 423–485, 1996.

RUGG, M. D. Functional neuroimaging in cognitive neuroscience. In C. M. Brown & P. Hagoort (Eds.), *The neurocognition of language*, p. 15–36. New York: Oxford University Press, 1999.

RUGG, M.D.; COLES, M.G.H. The ERP and cognitive psychology: conceptual issues. In: Rugg, MD.;Coles, MG., editors. *Electrophysiology of Mind. Event-Related Brain Potentials and Cognition*. McGraw-Hill; New York, p. 27-39, 1995.

SAMOKHVALOV, A.V.; IRVING, H.M.; REHM, J. Alcohol as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, v. 17, p. 706–712, 2010.

SASS, H. et al. Relapsed prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, v. 53, n. 8, p. 673-680, 1996.

SAYETTE, M. A. The measurement of drug craving. *Addiction*, v.95, n 2, p. 189-210, 2000.

SCHUCKIT, M. A. Alcohol y Alcoholismo. In: KASPER D. L.; FAUCI A.S.; LONGO D. L. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16<sup>o</sup> ed. México: Mac Graw Hill, 2005.

SEIBEL, S. D. ; TOSCANO JÚNIOR, A. Comorbidade Psiquiátrica. In:SEIBEL, S.D. ; TOSCANO JÚNIOR, A., eds. *Dependência de Drogas*.Rio de Janeiro, Atheneu, p. 303-309, 2001.

SEMENDEFERI,K.et al. Prefrontal córtex in humans and apes: A comparative study of área 10. *Am J Phys Anthropol*, v.114, n.3, p. 224-241, 2001.

SHAMAY-TSOORY, S.G. et al. The role of the orbitofrontal cortex in affective theory of mind deficits in criminal offenders with psychopathic tendencies. *Cortex*, v. 46, p. 668-677, 2010.

SIEBNER, H.R. et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*, v. 24, p. 3379–3385, 2004.

SOWELL, E. R. et al. In vivo evidence for post- adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neurosci*, v. 2, p. 859–861, 1999.

SOWELL, E. R. et al. Mapping cortical change across the life span. *Nature Neurosci*, v.6, p. 309–3150, 2003.

STAGG, C. J. et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci*, v. 29, n. 16, p. 5202–6, 2009.

STUSS, D.T. et al. Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: Effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychol*, v. 38, n. 5, p. 388 – 402, 2000.

SULLIVAN, E.V. Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: Relationships to changes in brain structure. *Neuropsychol*, v. 14, v. 3, p. 178 – 188, 2000.

SULLIVAN, E.V. Neuropsychological vulnerability to alcoholism: Evidence from neuroimaging studies. In: Noronha, A.; Eckardt, M.J.; and Warren, K., eds. Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) Research Monograph N. 34. Bethesda, MD: NIAAA, p. 473–508, 2000.

TAYLOR, B. et al. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response

relationships determined through systematic review and meta-analysis. *Addiction*, v. 104, p. 1981–1990, 2009.

TIFFANY, S. T.; WRAY, J. M.. The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci*, v.1248, p. 1-17, 2012.

TIMBERLAKE DS. et al. College attendance and its effect on drinking behaviors in a longitudinal study of adolescents. *Alcohol Clin Exp Res*, v. 31, n. 5, p. 1020–30, 2007.

UTZ, K.S, et al. Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation(GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology— a review of current data and future implications. *Neuropsychol*, v.48, n. 2, p. 2789–2810, 2010.

VALENZUELA, C.F. Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health Res World*, v. 21, n. 2, p. 144–148, 1997.

VASCONCELOS, S. M. M. Efeitos Comportamentais, Neuroquímicos e Bioquímicos do etanol em roedores na presença e na ausência de antagonistas dopaminérgicos, glutamatérgicos e opióide. 2001. 245 p. Tese (Doutorado). Programa de Pós-graduação em Farmacologia. Universidade Federal do Ceara. Fortaleza, CE-Brasil.

VASCONCELOS, S. M. M. et al. Effects of chronic ethanol treatment on monoamine levels in rat hippocampus and striatum. *Brazilian J Medical Biol Res*, v. 37, n.12, p.1839-1846, 2004.

VAILLANT, G.E. História Natural do Alcoolismo Revisitada. Porto Alegre, Artes Médicas, p. 185-219, 1999.

WAGNER, T.; VALEROCABRE, A.; PASCUAL-LEONE, A. Noninvasive human brainstimulation. *Annual Bio Eng*, v. 9, n. Figure 1, p. 527–65, 2007.



WEISS, F.; PORRINO, L.J. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: Recent advances and challenges. *J Neur*, v. 22, p. 3332–3337, 2002.

WESTERMEYER, J. Historical and social context of psychoactive substance disorders. In: FRANCIS, R.; MILLER, S., eds. *Clinical Textbook of Addictive Disorders*. New York, Guilford, p. 23-40, 1991.

WOBROCK, T. et al. Effects of abstinence on brain morphology in alcoholism: a MRI study. *Eur.Arch. Psychiatry Clin Neurosci*, v. 259, p. 143–150, 2009.

World Health Organization (WHO). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision*. Geneva: WHO, 1993.

World Health Organization. *Mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.

WUETHRICH, F.B. Neurobiology: Does alcohol damage female brains more? *Neurobiology*, v. 291, n. 55, p. 2077–2078, 2001.

YETERIAN, E. H. et al. The cortical connectivity of the prefrontal cortex in the monkey brain. *Cortex*, v. 48, n.1, p. 57-80, 2012.

ZAGO, S. et al. Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *Neuroscientist*, v.14, p. 521–528, 2008.

ZAGO-GOMES, M.P.; NAKAMURA-PALACIOS, E.M. Cognitive components of frontal lobe function in alcoholics classified according to Lesch's typology. *Alcohol Alcohol*, v.44, p. 449–457, 2009.

ZAPPALA, G.; THIEBAUT, M.; ESLINGER, P.J. What can we gain with diffusion tensor imaging. *Cortex*, v.48, n. 2, p. 156-165, 2012.

ZHANG, X. et al. Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia*, v.41, n. 1, p.52-60, 2000.

## 8 ANEXOS

### ANEXO I- DSM IV

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

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

## Anexo II- Termo de consentimento



### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

#### Objetivo do estudo

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

#### Procedimentos

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

Você não é obrigado a participar do estudo.

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

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

Você será submetido a cinco sessões de estimulação elétrica de baixa intensidade (uma por dia por cinco dias consecutivos) na parte anterior de sua cabeça, ou uma simulação desta estimulação, sendo que você irá sentir uma sensação de coceira nos 5 segundos iniciais e mais nada, não sentirá dor ou desconforto, A sessão de aplicação da estimulação elétrica de baixa intensidade dura cerca de 46 minutos (13 minutos de estimulação seguida de 20 minutos de descanso e mais 13 minutos de estimulação) é de baixo risco. Em raros casos, pode produzir uma leve tontura. Feridas leves na pele no local da aplicação do estímulo são descritas apenas em aplicações repetidas (acima de 5 aplicações), o que não será o caso neste estudo. A aplicação desta estimulação cerebral não-invasiva poderá melhorar a sua capacidade de memória e também inibir a sua vontade de beber bebida alcoólica, podendo favorecer o seu tratamento da dependência ao álcool.

Os responsáveis por este estudo são: Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios, CRM 4746/ES, Dra. Maria da Penha Zago Gomes, CRM 2724/ES.

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.

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Título do Estudo: "Tratamento do Alcoolismo pela Neuromodulação Cognitiva Produzida pela Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua Repetida sobre o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo."**

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)

\_\_\_\_\_ (data) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

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

Pesquisadora Responsável pelo estudo

\_\_\_\_\_ (data) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

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

\_\_\_\_\_ (data) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Dr. Luis Henrique Casagrande CRM/ES 5389 Tel. 3324-6040

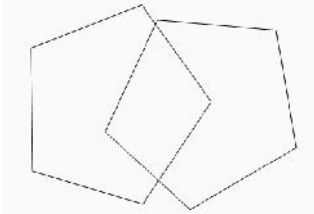
Testemunha 1 \_\_\_\_\_ (data) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

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

## Anexo III- Bateria de Avaliação Frontal (FAB)

FAB - Bateria de Avaliação Frontal																															
<p><b>1) Semelhanças ( )</b>            Em que se parecem...            a) Banana e Laranja _____            b) Mesa e Cadeira _____            c) Tulipa, rosa e margarida _____</p> <p style="text-align: right;"><b>3 corretas: 3 pontos</b>  <b>2 corretas: 2 pontos</b>  <b>1 correta: 1 ponto</b>  <b>Nenhuma Correta: 0</b></p>																															
<p><b>2) Fluência Verbal ( )</b>            Palavras que começam com a letra "s", não podendo ser nome próprio:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 25%;">1</td><td style="width: 25%;">2</td><td style="width: 25%;">3</td><td style="width: 25%;">4</td></tr> <tr><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td></tr> <tr><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr> <tr><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td></tr> <tr><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td></tr> <tr><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td></tr> <tr><td>25</td><td>26</td><td>27</td><td>28</td></tr> </table>				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	2	3	4																												
5	6	7	8																												
9	10	11	12																												
13	14	15	16																												
17	18	19	20																												
21	22	23	24																												
25	26	27	28																												
<p><b>3) Seqüência Motora ( )</b>            Punho, palma, lado (primeiro junto, após sozinho)  <b>6 séries consecutivas corretas sozinho: 3 pontos</b>  <b>Pelo menos 3 séries consecutivas sozinho: 2 pontos</b>  <b>3 séries consecutivas com o examinador: 1 ponto</b>  <b>Não realiza 3 consecutivas mesmo com examinador: 0</b></p>																															
<p><b>4) Instruções Conflitantes ( )</b>            Bata duas vezes quando eu bater uma 1-1-1            Bata uma vez quando eu bater duas 2-2-2            1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p> <p style="text-align: right;"><b>Nenhum erro: 3 pontos</b>  <b>1 ou 2 erros: 2 pontos</b>  <b>Mais do que 2 erros: 1 ponto</b>  <b>O paciente bate como o examinador por pelo menos 4 vezes consecutivas: 0</b></p>																															
<p><b>5) Go-No-Go ( )</b>            Bata uma vez quando eu bater uma 1-1-1            Não bata quando eu bater duas 2-2-2            1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p> <p style="text-align: right;"><b>Nenhum erro: 3 pontos</b>  <b>1 ou 2 erros: 2 pontos</b>  <b>Mais do que 2 erros: 1 ponto</b>  <b>O paciente bate com o examinador por pelo menos 4 vezes consecutivas: 0</b></p>																															
<p><b>6) Comportamento ( )</b>            Não toque as minhas mãos            (O paciente deve ficar com as mãos no joelho, com palma para cima. Sem nada dizer o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente, se este toca-las, então o examinador vai dizer: Agora não toque as minhas mãos. A seguir repete a execução)</p> <p style="text-align: right;"><b>Se o paciente não tocar as mãos do examinador: 03 pontos</b>  <b>Se o paciente hesitar e perguntar o que deve fazer: 02 pontos</b>  <b>Se o paciente tocar as mãos do examinador sem hesitar: 01 ponto</b>  <b>O paciente toca a mão do examinador, mesmo após receber a instrução para não tocar: 0</b></p>																															

### Anexo IV- Mini Exame do Estado Mental

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



## Anexo V- Escala de Compulsão

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

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

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

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

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

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

2.Com que frequência estes pensamentos surgem?

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

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

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

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

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

13.Qual a sua motivação em consumir bebidas alcoólicas?

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

### Anexo VI- Alcohol Urge Questionnaire

Abaixo estão listadas questões que dizem respeito a seu desejo por bebidas. Os termos “bebida” ou “beber algo” se referem a bebidas alcoólicas, como cerveja, vinho ou licor. Por favor, indique o quanto você concorda ou discorda de cada sentença assinalando com um X nos espaços entre “**CONCORDO PLENAMENTE**” e “**DISCORDO PLENAMENTE**”. O mais perto que você marcar destas duas opções indica o maior grau de concordância ou discordância. Por favor, complete todos os itens. Estamos interessados em como você pensa e sente neste momento durante o preenchimento do questionário.

#### AGORA

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

CONCORDO PLENAMENTE \_3 / \_2 / \_1 / \_0 / \_1 / \_2 / \_3\_ DISCORDO PLENAMENTE

2. **Eu não necessito de uma bebida agora:**

CONCORDO PLENAMENTE \_3 / \_2 / \_1 / \_0 / \_1 / \_2 / \_3\_ DISCORDO PLENAMENTE

3. **Seria difícil virar uma bebida neste minuto:**

CONCORDO PLENAMENTE \_3 / \_2 / \_1 / \_0 / \_1 / \_2 / \_3\_ DISCORDO PLENAMENTE

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

CONCORDO PLENAMENTE \_3 / \_2 / \_1 / \_0 / \_1 / \_2 / \_3\_ DISCORDO PLENAMENTE

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

CONCORDO PLENAMENTE \_3 / \_2 / \_1 / \_0 / \_1 / \_2 / \_3\_ DISCORDO PLENAMENTE

6. **Nada poderia ser melhor do que beber agora:**

CONCORDO PLENAMENTE \_3 / \_2 / \_1 / \_0 / \_1 / \_2 / \_3\_ DISCORDO PLENAMENTE

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

CONCORDO PLENAMENTE \_3 / \_2 / \_1 / \_0 / \_1 / \_2 / \_3\_ DISCORDO PLENAMENTE

8. **Eu desejo muito uma bebida agora:**

CONCORDO PLENAMENTE \_3 / \_2 / \_1 / \_0 / \_1 / \_2 / \_3\_ DISCORDO PLENAMENTE

## Anexo VII- Escala de depressão de Hamilton

### 1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

- (0) Ausente.
- (1) Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
- (2) Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
- (3) Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
- (4) Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

### 3. SUICÍDIO

- (0) Ausente.
- (1) Sente que a vida não vale a pena.
- (2) Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.
- (3) Idéias ou gestos suicidas.
- (4) Tentativa de suicídio ( qualquer tentativa séria, marcar 4).

### 5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

- (0) Sem dificuldades.
- (1) O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
- (2) Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2( exceto p/ urinar).

### 7. TRABALHO E ATIVIDADES

- (0) Sem dificuldades.
- (1) Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.
- (2) Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
- (3) Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).
- (4) Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

### 2. SENTIMENTOS DE CULPA

- (0) Ausente
- (1) Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
- (2) Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações.
- (3) A doença atual é um castigo.
- (4) Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

### 4. INSÔNIA INICIAL

- (0) Sem dificuldades para conciliar o sono.
- (1) Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.
- (2) Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

### 6. INSÔNIA TARDIA

- (0) Sem dificuldades.
- (1) Acorda de madrugada, mas volta a dormir
- (2) Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

### 8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

- (0) Pensamento e fala normais.
- (1) Leve retardo à entrevista.
- (2) Retardo óbvio à entrevista.
- (3) Entrevista difícil.
- (4) Estupor completo.

### 9. AGITAÇÃO

- (0) Nenhuma.
- (1) Inquietude.
- (2) Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
- (3) Mexe-se, não consegue sentar quieto.
- (4) Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

## 10. ANSIEDADE PSÍQUICA

- (0) Sem dificuldade.  
 (1) Tensão e irritabilidade subjetivas.  
 (2) Preocupação com trivialidades.  
 (3) Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.  
 (4) Medos expressos sem serem inquiridos.

## 12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTestinais

- (0) Nenhum  
 (1) Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen  
 (2) Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

## 14. SINTOMAS GENITAIS Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

- (0) Ausentes  
 (1) Leves  
 (2) Intensos

## 16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

## A - Quando avaliada pela história clínica

- (0) Sem perda de peso.  
 (1) Provável perda de peso associada à moléstia atual.  
 (2) Perda de peso definida ( de acordo com o paciente)  
 (3) Não avaliada.

## B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

- (0) Menos de 0,5 Kg de perda por semana.  
 (1) Mais de 0,5 Kg de perda por semana.  
 (2) Mais de 1 Kg de perda por semana.  
 (3) Não avaliada.

## 18. VARIAÇÃO DIURNA

## A - Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

- (0) Nenhuma  
 (1) Pior de manhã.  
 (2) Pior à tarde.

## 19. DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE. Tais como: sensações de irrealidade, idéias nihilistas

- (0) Ausente  
 (1) Leve.  
 (2) Moderadas..  
 (3) Graves.  
 (4) Incapacitantes.

## 21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

- (0) Nenhum.  
 (1) Leves.  
 (2) Graves.

## 11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como: **Gastrointestinais:** boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; **Cardiovasculares:** palpitações, cefaléia; **Respiratórios:** hiperventilação, suspiros; **Frequência urinária; Sudorese**

- (0) Ausente :  
 (1) Leve  
 (2) Moderada  
 (3) Grave  
 (4) Incapacitante

## 13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

- (0) Nenhum  
 (1) Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias.  
 Perda de energia e cansaço.  
 (2) Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

## 15. HIPOCONDRIA

- (0) Ausente  
 (1) Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)  
 (2) Preocupação com a saúde  
 (3) Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc.  
 (4) Idéias delirantes hipocondríacas.

## 17. CONSCIÊNCIA

- (0) Reconhece que está deprimido e doente.  
 (1) Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.  
 (2) Nega estar doente.

## 18.

## B - Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

- (0) Nenhuma.  
 (1) Leve  
 (2) Grave

NOTA: Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

## 20. SINTOMAS PARANÓIDES

- (0) Nenhum.  
 (1) Desconfiança.  
 (2) Idéias de referência.  
 (3) Delírio de referência e perseguição.

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ÍTENS (EXCETO 18 A)

CONTAGEM TOTAL: \_\_\_\_ (0-62)

## Anexo VIII- Escala de Ansiedade de Hamilton

### Escala de Ansiedade de Hamilton

Iniciais do paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Instruções:** Esta lista de verificação é para auxiliar o clínico ou psiquiatra na avaliação de cada paciente de acordo com o seu grau de ansiedade e condição patológica. Preencha com o grau apropriado, na casela correspondente ao lado de cada item, na coluna à direita.

**GRAUS:** Nenhum = 0; Leve = 1; Médio = 2; Forte = 3; Máximo = 4

Nº	ITEM	COMPORTAMENTO	GRAU
1	Humor Ansioso	Preocupações, previsão do pior, antecipação temerosa, irritabilidade, etc.	
2	Tensão	Sensações de tensão, fadiga, reação de sobressalto, como ve-se facilmente, tremores, incapacidade para relaxar e agitação.	
3	Medos	De escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidões, etc. (avaliar qualquer um por intensidade e frequência de exposição).	
4	Insônia	Dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, sonhos penosos, pesadelos, terrores noturnos, etc.	
5	Intelectual (cognitivo)	Dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.	
6	Humor Deprimido	Perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor, 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, sensações de fraqueza, visão turva, sensação de picadas, formigamento, câimbras, dormências, sensações auditivas de tinidos, zumbidos, etc.	
9	Sintomas Cardiovasculares	Taquicardia, palpitações, dores torácicas, sensação de desmaio, sensação de extrasístoles, latejamento dos vasos sanguíneos, vertigens, batimentos irregulares, etc.	
10	Sintomas Respiratórios	Sensações de opressão ou constricção no tórax, sensações de sufocamento ou asfixia, suspiros, dispnéia, etc.	
11	Sintomas Gastrointestinais	Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, dores abdominais, ardência ou azia, dor pré ou pós-prandial, sensações de plenitude ou de vazio gástrico, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, etc.	
12	Sintomas Geniturinários	Polaciúria, urgência da micção, amenorréia, menorragia, frigidez, ereção incompleta, ejaculação precoce, impotência, diminuição da libido, etc.	
13	Sintomas Autonômicos	Boca seca, rubor, palidez, tendência a sudorese, mãos molhadas, inquietação, tensão, dor de cabeça, pêlos eriçados, tonteadas, etc.	
14	Comportamento na Entrevista	Tenso, pouco à vontade, inquieto, a andar a esmo, agitação das mãos (tremores, remexer, cacóetes) franzir a testa e face tensa, engolir seco, arrotos, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, palidez facial, pupilas dilatadas, etc.	

**Observação:** Conforme se pode constatar, esta *Escala de Ansiedade de Hamilton* (1959) compreende 14 itens distribuídos em dois grupos, sendo o primeiro grupo, com 7 itens, relacionado a sintomas de humor ansioso e o segundo grupo, também com 7 itens, relacionado a sintomas físicos de ansiedade – o que possibilita obter escores parciais, ou seja, separadamente para cada grupo de itens. O escore total é obtido pela soma dos valores (graus) atribuídos em todos os 14 itens da escala, cujo resultado varia de 0 a 56. Esta escala deve ser aplicada pelo profissional

## Anexo IX- Escala de Qualidade de Vida- WHOQOL

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

		muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre <b>o quanto</b> você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.						
		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5

4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

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

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre <b>quão bem ou satisfeito</b> você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.						
		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	Muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5



23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

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

		nunca	Algumas vezes	freqüentemente	muito freqüentemente	Sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?  
 .....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?  
 .....

**Você tem algum comentário sobre o questionário?**

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

## Anexo X- Confirmação de Submissão

12/3/2014 ScholarOne Manuscripts

CAMBRIDGE JOURNALS THE INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY

Edit Account | Instructions & Forms | Log Out | [Get Help Now](#)

SCHOLARONE™ Manuscripts

[Main Menu](#) → [Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Ester Nakamura-Palacios

### Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *The International Journal of Neuropsychopharmacology*.

Manuscript ID: IntJNP-14-0111

Title: A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence

Authors: Klaus, Jaisa  
Pinheiro, Leon  
Merlo, Bruna  
Santos, Gerson  
Fregni, Felipe  
Nitsche, Michael  
Nakamura-Palacios, Ester

Date Submitted: 12-Mar-2014

 Print  Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.14.1 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2014. All Rights Reserved.  
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

 Follow ScholarOne on Twitter

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

## Anexo IX- Artigo Submetido

The International Journal of Neuropsychopharmacology



### A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence

Journal:	<i>The International Journal of Neuropsychopharmacology</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Regular Research Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Klauss, Jaisa; Federal University of Espírito Santo, Physiological Sciences Pinheiro, Leon; Federal University of Espírito Santo, Physiological Sciences Merlo, Bruna; Federal University of Espírito Santo, Physiological Sciences Santos, Gerson; Federal University of Espírito Santo, Physiological Sciences Fregni, Felipe; Harvard Medical School, Department of Physical Medicine & Rehabilitation and Massachusetts General Hospital Nitsche, Michael; University of Goettingen, Clinical Neurophysiology Nakamura-Palacios, Ester; Federal University of Espírito Santo, Department of Physiological Sciences
Research Focus: Choose one or more (maximum 5) that best describe the research focus of your paper:	Substance abuse – alcohol < Clinical, Brain stimulation - Other < Treatment
Keywords: Enter up to 5 (minimum 3) keywords that best reflect the research reported in your paper.:	tDCS, alcoholics, dorsolateral prefrontal cortex, relapses, quality of life

SCHOLARONE™  
Manuscripts

*Klauss et al.**Prefrontal tDCS reduces alcohol relapses* 1

**Title:** A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence

**Short Title:** Prefrontal tDCS reduces alcohol relapses

**Authors:** Jaisa Klauss<sup>a</sup>, Leon Cleres Penido Pinheiro<sup>a</sup>, Bruna Lima Silva Merlo<sup>a</sup>, Gerson de Almeida Correia Santos<sup>a</sup>, Felipe Fregni<sup>b,c</sup>, MD, PhD, MPH; Michael A. Nitsche<sup>d</sup>, MD; Ester Miyuki Nakamura-Palacios<sup>a</sup>, MD, PhD

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

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

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

<sup>d</sup>Laboratory of Neuroplasticity, University Medical Center, Dept. Clinical Neurophysiology, Georg-August-University, Göttingen, Germany

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

*Regular research article.* Number of words in abstract: 250; Number of words in article body: 3,938; Number of figures: 3; Number of tables: 4; Number of references: 47; Supplemental information: 1

**Abstract**

Preliminary small studies have shown that transcranial direct current stimulation (tDCS) reduces craving in alcoholic subjects. It is unclear whether tDCS also leads to changes in clinically meaningful outcomes for alcohol dependence in a properly powered phase II randomized clinical trial. We aimed to investigate whether repetitive tDCS changes the risk of alcohol use relapse in severe alcoholics from outpatient services. 35 subjects were randomized to receive active bilateral (left cathodal/right anodal over the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC)) repetitive (five consecutive days) tDCS (2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, two times daily stimulation for 13 min with a 20-min interval) or sham-tDCS. There were two dropouts before treatment. From 33 alcoholic subjects, 17 (mean age 45.5 ± 8.9 SD, 16 males) were randomized to sham and 16 (44 ± 7.8 SD, 16 males) to real tDCS treatment. By the end of the six months of follow-up, 2 subjects treated with sham (11.8%) and 8 treated with real tDCS (50%) were still alcohol-abstinent [ $p = 0.02$ , Long-rank (Mantel-Cox) Test, HR = 0.35 (95% CI, 0.14- 0.85)]. No differences with regard to changes on scores of craving, frontal function, global mental status, depressive and anxiety symptoms were observed between groups. However, subjects from the tDCS group improved with regard to their overall perception of quality of life ( $p = 0.02$ ), and increased their scores in the environment domain ( $p = 0.04$ ) after treatment. Bilateral tDCS over the dlPFC reduces relapse probability in severe alcoholic subjects, and results in improved perception of quality of life.

**Key words:** tDCS; alcoholics; dorsolateral prefrontal cortex; relapses; quality of life.

## 1. Introduction

Alcohol dependence has become one of the most important risk factors for disease and disability (Navarro *et al.*, 2011; Proescholdt *et al.*, 2012). Although well-established pharmacologic treatments and bio-psychosocial therapies have been used, they have only modest or mixed success in clinical trials (Assanangkornchai and Srisurapanont, 2007; Miller *et al.*, 2011). Besides, these approaches are often focused on managing acute or protracted withdrawal symptoms, rather than craving and/or relapses control. Efforts are thus needed to develop novel approaches to improve therapeutic success.

We hypothesized that novel therapeutic approaches to treat alcohol dependence should be targeted to specific brain areas. One potential target is the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) as frontal dysfunction is a hallmark of alcoholism (Moselhy *et al.*, 2001; Duka *et al.*, 2011), even in alcoholic subjects with no major clinical and global cognitive deficits (Moselhy *et al.*, 2001; Nakamura-Palacios *et al.*, 2013). The dlPFC is a key substrate for processing of working memory (Arnsten *et al.*, 2012), providing high-level executive control processes involved in “top-down” regulation of attention, and cognitive control (Cummings, 1993; Arnsten and Rubia, 2012), and thus is ultimately involved in the ability to control drinking behavior (Duka *et al.*, 2011). In fact, abnormal functional connectivity between the dlPFC and the striatum predicts impairments in learning and the magnitude of alcohol craving (Park *et al.*, 2010).

In this context, the use of a simple but effective, relatively focal and non-invasive modulator of neuroplasticity - transcranial direct current stimulation (tDCS) - can be tested as an agent to change the addictive behavior via modulation of dlPFC excitability. Modulation of dlPFC functions with tDCS has been shown to reduce craving for smoking (Fregni *et al.*, 2008a), marijuana (Boggio *et al.*, 2010) and also for food in healthy subjects (Fregni *et al.*, 2008b).

For alcohol craving, positive preliminary tDCS data are available. Boggio et al. (2008) reported that bilateral tDCS, either left cathodal/right anodal or left anodal/right cathodal, over the dlPFC reduces alcohol craving in alcoholic subjects. We subsequently showed that single (Nakamura-Palacios et al., 2012) and repetitive (da Silva et al., 2013) anodal tDCS over the left dlPFC reduced craving and depressive symptoms and improved frontal executive functions in severe alcoholics. However, a trend towards increased instances of relapse was observed in alcoholics submitted to repetitive unilateral anodal tDCS over the left dlPFC (da Silva et al., 2013). Given these results, we hypothesized that cathodal tDCS over the left dlPFC would induce an opposite effect, that is, a reduction of alcohol relapses. Furthermore, we have recently shown that the left rostral middle frontal cortex (including the left dlPFC) together with the left cerebellar cortex are predictive for frontal executive functions in alcoholics (Nakamura-Palacios et al., 2013).

Therefore, in this trial we first aimed to investigate whether repetitive bilateral tDCS (left cathodal/right anodal) over the dlPFC would reduce relapse probability over a prolonged time course. Secondly, we tested the impact of this type of stimulation on frontal cognitive functions. We hypothesized that active bilateral tDCS would be associated with less relapses over time.

## 2. Methods and Materials

We report this clinical trial according to CONSORT guidelines. This trial was registered under Clinical Trials.gov number NCT01330394.

### 2.1 Trial Design

This clinical trial was a parallel randomized sham controlled and single center trial. Subjects were randomly assigned to receive real brain stimulation (tDCS group) or a simulation of this procedure (sham-tDCS group) in a 1:1 ratio (Fig. 1) using a computer-generated randomization sequence that was kept with the unblinded study coordinator (not involved in the recruitment) and only revealed to the co-investigator conducting treatments immediately before first session.

## 2.2 Participants

Between October and November of 2012, 35 alcohol-dependent patients meeting our inclusion criteria (see below) agreed to participate in this study. They were referred to us from outpatient public services from the rural region of Espírito Santo state, Brazil. There were two dropouts only and thus 33 of 35 (94.3%) successfully completed the study. The two dropouts were excluded after randomization but before brain stimulation. One from the tDCS group showed severe withdrawal symptoms and another patient from the sham-tDCS group developed a new cerebral ischemic lesion (see consort diagram flow in the figure 2).

The inclusion criteria for this study were: (1) patients between the age of 18 and 75 years; (2) met criteria for alcohol dependence according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV)*, as determined by clinical evaluation; (3) in stable clinical condition with no need for inpatient care; (4) able to read, write, and speak Portuguese; and (5) no severe withdrawal signs or symptoms at baseline. Conversely, exclusion criteria included: (1) a condition of intoxication or withdrawal due to a substance other than alcohol, (2) unstable mental or medical disorder or substance abuse or addiction other than alcohol dependence, except nicotine and/or caffeine; (3) a diagnosis of epilepsy, convulsions, or *delirium tremens*



during abstinence from alcohol; (4) a previous history of drug hypersensitivity or adverse reactions to diazepam or other benzodiazepines and haloperidol; (5) any contraindication for electrical brain stimulation procedures such as electronic implants or metal implants; (6) suspected pregnancy for female participants.

Ethical approval for both trials was provided by the Brazilian Institutional Review Board of the Federal University of Espírito Santo (registration 017/09), Brazil. The study was conducted in strict adherence to the Declaration of Helsinki and is in accordance with the ethical standards of the Committee on Human Experimentation of the Federal University of Espírito Santo, ES, Brazil, where this study was conducted. Subjects were fully informed about the experimental protocol and voluntarily signed an informed consent form before the start of the experiment.

### 2.3 Intervention

The intervention in this clinical trial was the non-invasive brain stimulation technique: transcranial direct current stimulation (tDCS). Direct currents were transferred via a pair of carbonated silicone electrodes (35 cm<sup>2</sup>) with a thick layer of high-conductive EEG gel underneath them according to our previous study (Nakamura-Palacios et al., 2012). The electric current was delivered by an electric stimulator (Striat, Ibramed Indústria Brasileira de Equipamentos Médicos Ltd, São Paulo, Brazil). For tDCS, the cathode was placed over the left dlPFC (F3) while the anode was placed over the right dlPFC (F4) according to the 10–20 international system (Fig. 1). In each daily session, the currents flowed continuously twice for 13 min (2.0 mA) with a rest interval (no stimulation) of 20 min in between (13:20:13 schedule) in accordance with a study showing extended after-effects with this protocol (Monte-Silva et al., 2013).

For sham tDCS, the electrodes were placed at the same positions, but the stimulator was gradually turned off after 20s. In this way subjects remain blinded to the respective stimulation condition, as many experience the itching sensation often felt initially during stimulation (Brunoni *et al.*, 2011). A previous study validated the sham procedure of 2mA tDCS; showing similar blinding efficacy as a placebo pill (Brunoni *et al.*, 2014).

Both, sham- and real tDCS groups received only one session a day for five consecutive days (Fig. 1). After the completion of repetitive DC stimulations, patients were clinically followed up weekly in the first four weeks and monthly up to six months (Fig. 1).

#### 2.4 Outcomes

The primary outcome was alcohol use relapse as verbally assessed (information received from the patient, family or caregivers) during the entire treatment period, then weekly in a four-week follow-up period, and monthly for up to six months (Fig. 1).

Secondary outcomes consisted of global physical and clinical examination including the assessment of frontal executive functions, cognitive mental status, depressive and anxiety symptoms, alcohol craving, and quality of life as listed below and detailed in appendix (appendix 1 – supplementary data). They were assessed at baseline and after the 5-week treatment period: (i) Frontal Assessment Battery (FAB); (ii) Mini Mental Status Examination (MMSE); (iii) Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS); (iv) Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D); (v) Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A); (vi) quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-BREF).

All clinical measurements were conducted by one of the experimenters blinded for the brain stimulation procedures; conversely the experimenter responsible for tDCS application was blinded to all clinical outcomes for the entire period of the study.

### 2.5 Statistical analyses

The primary null hypothesis was that relapse rate would not differ significantly between the group receiving real tDCS and the group receiving sham tDCS. We powered the study for a large effect size given our hypothesis that tDCS would be associated with a large reduction in relapse rate. Therefore assuming a hazard ratio of 0.3 with a power of 80% to test the primary null hypothesis using a log-rank test and a two-sided probability of a type I error of 5%, a sample of 28 subjects would be necessary; however to account for unexpected issues (such as dropouts) we increased the sample in 25% to 35 subjects.

The main outcome - alcohol use relapse - was defined in this study as the first episode of return to the previous uncontrolled pattern of alcohol use (drinks per day), during the treatment (first week), over the immediate follow-up (weekly for four weeks), and over a late follow-up (monthly for following five months) period. This thus constituted "at risk for relapse periods" defined in days for each person which were analyzed by the Log-rank (Mantel-Cox) test with Hazard Ratio using the Mantel-Haenszel method.

For secondary outcomes, because some data were normally distributed, and some ordinally-scaled (Shapiro-Wilk normality test), we used parametric and non-parametric tests for statistical analysis, as appropriate. Student's *t* test for two independent samples, pairwise *t* tests and Chi-square tests were used to compare results between and within sham and real tDCS groups.

When differences were found between groups in baseline scores, such as in the FAB and MMSE, scores obtained in these instruments were included in an analysis of covariance (ANCOVA), including the respective baseline values as moderator variables, and the independent group factor (sham-tDCS vs tDCS) and repeated measure factor treatment (before, and after tDCS).

A two-tailed p-value of 0.05 or less was considered to indicate statistical significance. SPSS Statistics Base 17.0 (SPSS Inc, USA) and GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc, USA) were employed for statistical analysis and graphic presentations.

### 3. Results

#### 3.1 Baseline Data

Baseline socio-demographic characteristics, patterns of drug use and clinical outcomes are presented in tables 1 and 2. Alcoholic subjects were in average 44.8 years old in the total sample. These subjects came from the countryside, where agriculture is the main regional economic source. Thus, they were generally (84.8%) low-educated (less than 4 years of education) with only one subject (3%) having a college degree. The majority of subjects were freelance workers or working in informal jobs (54.5%). Also, most subjects were either single (39.4%) or, conversely, in a stable marital state (42.5%) (Tab. 1). They started to drink alcohol early in life with the age of onset, in average, at 17.5 years. All subjects were heavy drinkers consuming on average 17.3 drinks per day (Table 1, equivalent to an average of 240 grams of alcohol per day). Tobacco use was also common in this sample (45.5%) (Tab. 1).

Table 1 shows that use of alcohol characteristics were not different between sham (n = 17) and real tDCS group (n = 16) (Table 1).

### 3.2 Primary outcome

At the end of the six months observation period, 15 of 17 subjects from sham-tDCS and 8 of 16 from the tDCS group had relapsed (Fig. 3). The difference in survival between groups was statistically significant at the end of the six months follow-up period ( $p = 0.021$ ) (Fig. 3 and Tab. 4). By this point of time, alcoholics from the real tDCS group had relapsed about three times less compared to alcoholics from the sham-tDCS group. The hazard ratio calculated by the Mantel-Haenszel method was 0.35 (Table 4).

### 3.3 Secondary outcomes

The total sample of alcoholic subjects showed generally no impairment of executive function. In the baseline evaluation, the total FAB score (mean of the total sample: 11.3 (2.7 SD)) was within the range expected in the Brazilian population, with regard to age and schooling (Rodrigues et al., 2009; Beato et al., 2012). As baseline FAB scores were different between the groups, we controlled for baseline differences in an ANCOVA model and observed significant differences of pre vs. post FAB performance [ $F(1,30) = 14.7, p = 0.001$ ]. However, there was no significant interaction between groups and timepoints [ $F(1,30) = 0.75, p = 0.39$ ] suggesting that the gain on FAB performance in both groups after treatment was not influenced by treatment effects. For the other cognitive assessment - MMSE, the mean score for the total sample of alcoholics was 23.2 (3.9 SD), which is also within the normal range, considering age and educational level, according to Crum et al. (1993). ANCOVA

models also showed no significant interaction between group and timepoint for this outcome [ $F(1,30) = 0.10, p = 0.75$ ] (Tab. 2).

Other behavioral assessments including craving (OCDS) scores, mood (indexed by HAM-D) and anxiety (indexed by HAM-A) did not show differences between groups when comparing before treatment with after treatment ( $p < 0.05$  for all these comparisons, see table 2 for details).

Comparisons of quality of life assessed by WHOQOL-BREF showed no significant differences between groups in all domains. However, there was a trend ( $p = 0.06$ ) (Tab. 3) observed towards a greater mean score in the tDCS group when compared to the sham-tDCS group after treatment in the first individual question (Q1) which regards the individual's overall perception of quality of life. The respective mean score of the real, but not the sham-tDCS group, was significantly larger ( $p = 0.02$ ) after treatment when compared to scores observed before treatment. Interestingly, 5 out of 17 (29.4%) subjects from the sham, but none from the real tDCS group, shifted their perception to a worse quality of life. Additionally, 5 subjects (29.41%) from the sham-tDCS group and 9 out of 16 (56.25%) from the real tDCS group had identical values, and the remaining 7 (41.18%) subjects from the sham and 7 (43.75%) from the real tDCS group shifted their perception to better quality of life after treatment ( $\chi^2 = 6.12, p = 0.05$ ). Moreover, a greater proportion (37.5%) of subjects from the real tDCS group perceived their quality of life as maximal ("very good") after treatment while only 12.5% chose this score before treatment. By contrast, a smaller proportion (5.9%) of the sham-tDCS group scored the maximum value in this question after treatment while 17.6% chose this score before the treatment. Regarding pairwise analysis, only the real tDCS group showed a significant ( $p = 0.04$ ) increase in the environment domain after

treatment (Tab. 3), notably for the section related to “physical safety and security” [ $t(15) = -2.42, p = 0.03$ ].

### 3.4 Adverse effects

Regarding the adverse events, besides itching sensation and a rare mild redness of the scalp under the electrodes in patients with very white skin, no other adverse events were reported by alcoholics from both groups in this study. In fact, subjects were not able to clearly differentiate between real stimulation and sham procedure, because 12 alcoholics out of 15 (80%) from the sham-tDCS and 13 out of 14 (92.86%) from the real tDCS groups answered positively when they were asked whether they thought they had received real stimulation at the end of the treatment ( $p = 1.0$ , Fisher test for the respective between group comparison). There was missing data in two patients from the sham-tDCS and two patients from the real tDCS group regarding blinding.

## 4. Discussion

The most important result of this study is that alcoholics submitted to once daily sessions of bilateral dlPFC tDCS (left cathodal/right anodal) for five consecutive days relapsed significantly less when compared to alcoholics who received placebo (sham-tDCS) treatment. 11.8% of alcoholics from the sham-tDCS group, but 50% of the real tDCS group were abstinent by the end of the six months follow-up. No between group differences were observed for changes in clinical measurements for frontal function, global mental status, craving, depressive and anxiety symptoms. The overall perception of quality of life was improved in alcoholics treated with tDCS.

The sham- and real tDCS groups were well matched by socio-demographic characteristics such as age, gender, schooling, working and marital status and also by characteristics of alcohol use, especially regarding days of abstinence before tDCS intervention. This is important as the main clinical outcome in this study was the relapse to alcohol use after intervention.

Unfortunately most treated alcoholics usually relapse to the alcohol use after treatment and it may occur very rapidly (Maddux and Desmond, 1986). Many studies report that only few treated alcoholics, around 18 to 21%, remain abstinent over six months after treatment (Maddux and Desmond, 1986; Moos and Moos, 2006).

The low percentage (11.8%) of subjects that kept abstinence in the sham-tDCS group by the end of 6 months follow-up in our study was similar to the one reported by Chick *et al* (2000), in a multicenter prospective study with 581 alcoholics investigating the preventive effects of acamprosate over relapses to the use of alcohol. In this study, in both groups treated with placebo and acamprosate, only 11% and 12% of subjects, respectively, were abstinent by the end of 6 months, showing no preventive effects of acamprosate.

By contrast, Sass *et al* (1996) in their prospective study with 272 alcoholics, showed that a larger proportion of alcoholics receiving acamprosate for a year were abstinent (43%) when compared to placebo (21%) by the end of 48 weeks after treatment, for what they concluded that acamprosate was able to treat the alcohol dependence and to keep the abstinence over two years. In our study, 50% of tDCS-treated alcoholics kept the abstinence over six months.

In the present study, craving was measured by a subscale of the OCDS which refers to craving over an entire day rather than only to acute symptoms, which has been recently considered as a more appropriate index in alcoholics (Kavanagh *et al.*, 2013).



Alcoholics from both groups, irrespective to placebo or real tDCS treatments, showed significant decreases in craving after the intervention. However, there was no difference in the amount of change in craving between the two groups. It is important to underscore here that craving was assessed over a period of time rather than with cue-induced craving which is how most tDCS studies have been previously designed when assessing acute effects of tDCS (Boggio et al., 2008; Fregni et al., 2008a; Boggio et al., 2010).

This is the first study showing long-lasting beneficial modulatory effects of repetitive DC stimulation on alcohol use relapse. Interestingly, in our previous study opposite effects were observed using another tDCS montage: with anodal tDCS over the left dlPFC. In this study, there was a trend towards greater readiness for alcohol use relapse along with a larger decrease in craving (da Silva et al., 2013). This is an interesting contrast as it supports an important concept observed in tDCS studies: montage is critical to determine the effects of tDCS; we have also shown this in a pain study (Mendonca et al., 2011).

Relapse here was defined as resuming the heavy alcohol intake to the previous pattern for each subject (Wesson et al., 1986; Iruzubieta et al., 2013), in a harmful manner, in oppose to what has been called as lapses, slips or chipping (Maddux and Desmond, 1986), defined by sporadic drinking episodes, usually in small amounts and self-limited (Iruzubieta et al., 2013). Craving, considered here as the uncontrolled urge to consume alcohol, is usually related to relapse, but may constitute different conditions (Miller and Gold, 1994; Sayette et al., 2000; Tiffany and Wray, 2012). Relapse may be triggered by other factors besides craving, such as mood, expectancies, intentions, self-efficacy or environment (Miller and Gold, 1994; Tiffany and Wray, 2012; Kavanagh et al., 2013). In fact, some subjects scoring high on craving scales may not relapse to

alcohol use, and subjects relapsing to the use of alcohol may not show signs of craving, at least consciously (Miller and Gold, 1994; Tiffany and Wray, 2012).

Depressive and anxiety symptoms may also affect the probability for alcohol use relapse in general (Parsons et al., 1990; Willinger et al., 2002), but changes in these symptoms were not different between groups, and thus cannot account for the results of the present study.

However, changes of perceived quality of life may somehow alter the need for alcohol use and subsequently the likelihood of relapse to the use of this drug. It has been shown that the more severe the alcoholism the worse the quality of life perceived by alcoholic subjects (da Silva Lima et al., 2005). In this study the individual's overall perception of quality of life was increased in alcoholics treated with tDCS after the end of the treatment. The perception of better quality of life could be the reason for the long-lasting abstinence from alcohol in this group. By contrast the perception of a worse quality of life was observed in some subjects from the sham-tDCS group which may have caused them to be more susceptible to relapsing. Interestingly, the tDCS group showed an increase in the environment domain of the quality of life assessment, which may favor the view that the perception of a better and safer environment may help these subjects to hold their abstinence. Although intriguing, this potential relationship between tDCS modulation and quality of life in alcoholics needs to be expanded in a larger sample.

In this study, the cathode was placed over the left and the anode over the right dlPFC. A recent study in rodents describes that cathodal, but not anodal, tDCS over the frontal cortex yielded a large and long-lasting increase of extracellular dopamine levels, but not serotonin, in the striatum (Tanaka et al., 2013) in its more ventral portion, possibly including the nucleus accumbens. The prefrontal cortex, the nucleus

accumbens, and the ventral tegmental area are brain structures connected by mesocortical and mesolimbic dopamine pathways constituting the brain reward circuitry (Tzschenke, 2001; Nestler, 2004; Koob and Volkow, 2010; Nakamura-Palacios, 2011; Volkow et al., 2011). These pathways seem to become controlled by drugs of abuse, including alcohol (Hyman et al., 2006; Volkow et al., 2011), yielding highly addictive behavior (Goldstein and Volkow, 2002, 2011) and impaired frontal functions (Park et al., 2010; Volkow et al., 2011), both being conditions that are highly related to the risk of relapse. Thus, it could be speculated that the inhibitory cortical modulation induced by cathodal tDCS over the left dlPFC would disengage the brain reward circuitry from alcohol influence favoring a reduced probability of relapse. This may possibly occur by interrupting cognitive functions attributed specifically to the left dlPFC, such as cognitive dissonance, which plays a causal role in preference changes after a difficult decision as recently demonstrated by Mengarelli et al (Mengarelli et al., 2013). However, the underlying mechanisms that may be involved in the long-lasting prefrontal modulatory effects of repetitive double bilateral tDCS need to be investigated in future studies.

There are limitations of this study that need to be taken into account. The sample of alcoholics is relatively small, thus preventing us from expanding the clinical significance of our findings. Furthermore, the follow-up was based on information gathered by self-reports or reports of family members by telephone calls or through the visit of a member of our research team, and not based on a regular healthcare service, which would have helped to gather more evidence for relapse.

In summary, repetitive bilateral tDCS over the dlPFC (left cathodal and right anodal) reduced alcohol use relapse for up to six months after treatment and increased the perception of quality of life in alcoholic subjects.

**Acknowledgments:** We want to thank patients and families who agreed to participate in this study, Catarine Conti who helped to apply tDCS in some subjects, Acyoman Pernambuco who kindly helped in the admission of patients at the research center and application of the WHOQOL, and other graduate students who helped to collect part of the data. JK and LCPP were recipients of governmental (CNPq or CAPES) student fellowships.

**Statement of Interest:** MAN is in the advisory board of Neuroelectrics. All the other authors (JK, LCPP, BM, GACS, FF and EMNP) reported no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

**References**

- Arnsten AF, Rubia K (2012) Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51:356-367.
- Arnsten AF, Wang MJ, Paspalas CD (2012) Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron* 76:223-239.
- Assanangkornchai S, Srisurapanont M (2007) The treatment of alcohol dependence. *Curr Opin Psychiatry* 20:222-227.
- Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimaraes HC, Tumas V, Souza CP, Oliveira GN, Caramelli P (2012) Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr* 70:278-280.
- 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 Alcohol Depend* 112:220-225.
- Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, Basaglia A, Fregni F (2008) Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend* 92:55-60.
- Brunoni AR, Schestatsky P, Lotufo PA, Bensenor IM, Fregni F (2014) Comparison of blinding effectiveness between sham tDCS and placebo sertraline in a 6-week major depression randomized clinical trial. *Clin Neurophysiol* 125:298-305.
- Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F (2011) A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 14:1133-1145.
- Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B (2000) United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol* 35:176-187.

- Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF (1993) Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 269:2386-2391.
- Cummings JL (1993) Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50:873-880.
- da Silva Lima AF, Fleck M, Pechansky F, de Boni R, Sukop P (2005) Psychometric properties of the World Health Organization quality of life instrument (WHOQoL-BREF) in alcoholic males: a pilot study. *Qual Life Res* 14:473-478.
- da Silva MC, Conti CL, Klauss J, Alves LG, do Nascimento Cavalcante HM, Fregni F, Nitsche MA, Nakamura-Palacios EM (2013) Behavioral effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *J Physiol Paris* 107:493-502.
- Duka T, Trick L, Nikolaou K, Gray MA, Kempton MJ, Williams H, Williams SC, Critchley HD, Stephens DN (2011) Unique brain areas associated with abstinence control are damaged in multiply detoxified alcoholics. *Biol Psychiatry* 70:545-552.
- 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. *J Clin Psychiatry* 69:32-40.
- Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FA, Nitsche MA, Mecca T, Macedo EC, Pascual-Leone A, Boggio PS (2008b) Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite* 51:34-41.
- Goldstein RZ, Volkow ND (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 159:1642-1652.
- Goldstein RZ, Volkow ND (2011) Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 12:652-669.

- Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ (2006) Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 29:565-598.
- Iruzubieta P, Crespo J, Fabrega E (2013) Long-term survival after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 19:9198-9208.
- Kavanagh DJ, Statham DJ, Feeney GF, Young RM, May J, Andrade J, Connor JP (2013) Measurement of alcohol craving. *Addict Behav* 38:1572-1584.
- Koob GF, Volkow ND (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35:217-238.
- Maddux JF, Desmond DP (1986) Relapse and recovery in substance abuse careers. *NIDA Res Monogr* 72:49-71.
- Mendonca ME, Santana MB, Baptista AF, Datta A, Bikson M, Fregni F, Araujo CP (2011) Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *J Pain* 12:610-617.
- Mengarelli F, Spoglianti S, Avenanti A, di Pellegrino G (2013) Cathodal tDCS Over the Left Prefrontal Cortex Diminishes Choice-Induced Preference Change. *Cereb Cortex*.
- Miller NS, Gold MS (1994) Dissociation of "conscious desire" (craving) from and relapse in alcohol and cocaine dependence. *Ann Clin Psychiatry* 6:99-106.
- Miller PM, Book SW, Stewart SH (2011) Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Int J Psychiatry Med* 42:227-266.
- Monte-Silva K, Kuo MF, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA (2013) Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul* 6:424-432.
- Moos RH, Moos BS (2006) Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders. *Addiction (Abingdon, England)* 101:212-222.
- Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A (2001) Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol* 36:357-368.

- Nakamura-Palacios EM (2011) Working Memory and Prefrontal Cortex and their Relation with the Brain Reward System and Drug Addiction In: Working Memory: Capacity, Developments and Improvement Techniques (Levin ES, ed). New York: Nova Science Publishers
- Nakamura-Palacios EM, Souza RS, Zago-Gomes MP, de Melo AM, Braga FS, Kubo TT, Gasparetto EL (2013) Gray Matter Volume in Left Rostral Middle Frontal and Left Cerebellar Cortices Predicts Frontal Executive Performance in Alcoholic Subjects. *Alcoholism, clinical and experimental research*.
- Nakamura-Palacios EM, de Almeida Benevides MC, da Penha Zago-Gomes M, de Oliveira RW, de Vasconcellos VF, de Castro LN, da Silva MC, Ramos PA, Fregni F (2012) Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. *Int J Neuropsychopharmacol* 15:601-616.
- Navarro HJ, Doran CM, Shakeshaft AP (2011) Measuring costs of alcohol harm to others: a review of the literature. *Drug Alcohol Depend* 114:87-99.
- Nestler EJ (2004) Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 47 Suppl 1:24-32.
- Park SQ, Kahnt T, Beck A, Cohen MX, Dolan RJ, Wrase J, Heinz A (2010) Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence. *J Neurosci* 30:7749-7753.
- Parsons OA, Schaeffer KW, Glenn SW (1990) Does neuropsychological test performance predict resumption of drinking in posttreatment alcoholics? *Addict Behav* 15:297-307.
- Proescholdt MG, Walter M, Wiesbeck GA (2012) [Alcohol and violence: a current review]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 80:441-449.
- Rodrigues GR, Souza CP, Cetlin RS, de Oliveira DS, Pena-Pereira M, Ujikawa LT, Marques W, Jr., Tumas V (2009) Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. *J Neurol* 256:1809-1815.



- Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgansberger W (1996) Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 53:673-680.
- Sayette MA, Shiffman S, Tiffany ST, Niaura RS, Martin CS, Shadel WG (2000) The measurement of drug craving. *Addiction (Abingdon, England)* 95 Suppl 2:S189-210.
- Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Hironaka N, Kobayashi K, Hanakawa T, Watanabe K, Honda M (2013) Transcranial direct-current stimulation increases extracellular dopamine levels in the rat striatum. *Front Syst Neurosci* 7:6.
- Tiffany ST, Wray JM (2012) The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci* 1248:1-17.
- Tzschentke TM (2001) Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol* 63:241-320.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F (2011) Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:15037-15042.
- Wesson DR, Havassy BE, Smith DE (1986) Theories of relapse and recovery and their implications for drug abuse treatment. *NIDA Res Monogr* 72:5-19.
- Willinger U, Lenzinger E, Hornik K, Fischer G, Schonbeck G, Aschauer HN, Meszaros K (2002) Anxiety as a predictor of relapse in detoxified alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 37:609-612.

**Figure Legends**

Figure 1 – Diagram of the general procedure: eligible alcoholics recruited from outpatient services were forwarded to the research center, signed the Term of Consent and were randomized to receive repetitive bilateral (cathode left/anode right over the Dorsolateral Prefrontal Cortex) transcranial Direct Current Stimulation [tDCS (n = 17), 2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, two times daily stimulation for 13 min with 20 min interval in-between; one subject was excluded after randomization because of severe withdrawal syndrome observed in the first physical examination before the beginning of the treatment] or placebo [sham-tDCS (n = 18), one subject was excluded after randomization because of a suspect of cerebral ischemic process detected during the first physical examination before intervention] treatment (daily sessions for 5 consecutive days). Relapse to the use of alcohol were followed up weekly in the first four weeks and monthly in the following five months. A = anterior, P = posterior, R = right, L = left, a = anode, c = cathode, BS = brain stimulation, FAB = Frontal Assessment Battery, MMSE = Mini Mental Status Examination, OCDS = Obsessive Compulsive Drinking Scale, HAM-D = Hamilton Scale for Depression, HAM-A = Hamilton Scale for Anxiety, WHOQOL = Quality of Life.

Figure 2 – Flow diagram according to CONSORT 2010.

Figure 3 – Percent of abstinence over time (days) during (5-days) and after (following six months of follow-up) treatment with bilateral repetitive transcranial Direct Current Stimulation (tDCS, 2mA, 35 cm<sup>2</sup>: cathode left/anode right over the Dorsolateral Prefrontal Cortex; daily double stimulation: 13 min – 20 min interval – 13 min; 5

consecutive days; n = 16) or placebo (sham-tDCS; n = 17) in severe alcoholics.  $p = 0.021$  between groups analysis by Log-rank (Mantel-Cox) test.

Proof For Review

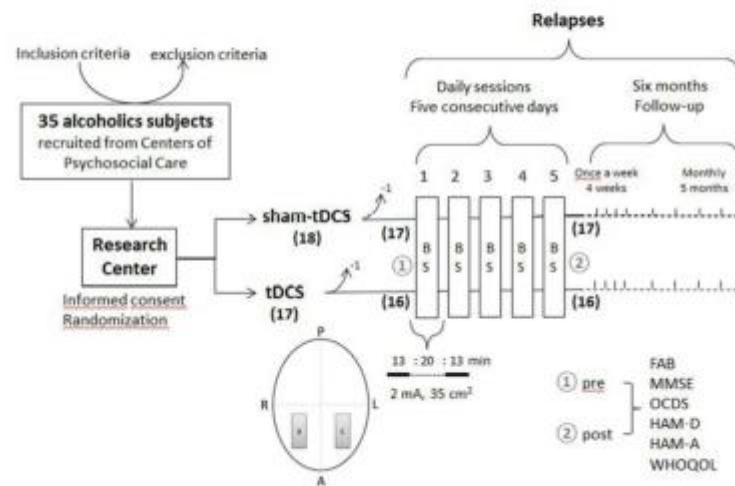


Figure 1 – Diagram of the general procedure: eligible alcoholics recruited from outpatient services were forwarded to the research center, signed the Term of Consent and were randomized to receive repetitive bilateral (cathode left/anode right over the Dorsolateral Prefrontal Cortex) transcranial Direct Current Stimulation [tDCS (n = 17), 2 mA, 35 cm<sup>2</sup>, two times daily stimulation for 13 min with 20 min interval in-between; one subject was excluded after randomization because of severe withdrawal syndrome observed in the first physical examination before the beginning of the treatment] or placebo [sham-tDCS (n = 18), one subject was excluded after randomization because of a suspect of cerebral ischemic process detected during the first physical examination before intervention] treatment (daily sessions for 5 consecutive days). Relapse to the use of alcohol were followed up weekly in the first four weeks and monthly in the following five months. A = anterior, P = posterior, R = right, L = left, a = anode, c = cathode, BS = brain stimulation, FAB = Frontal Assessment Battery, MMSE = Mini Mental Status Examination, OCDS = Obsessive Compulsive Drinking Scale, HAM-D = Hamilton Scale for Depression, HAM-A = Hamilton Scale for Anxiety, WHOQOL = Quality of Life.

208x135mm (96 x 96 DPI)

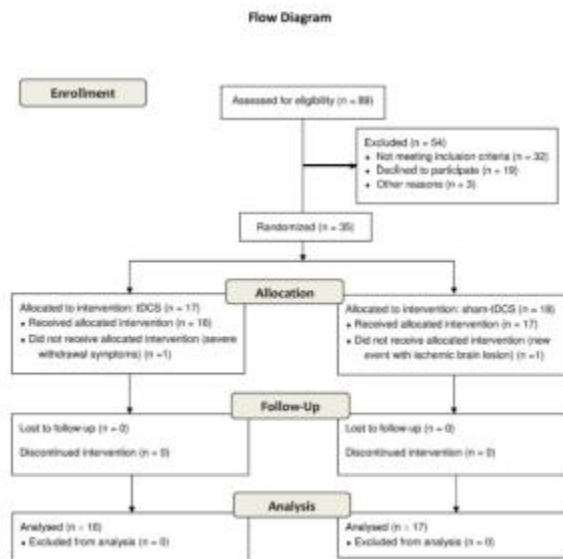


Figure 2 – Flow diagram according to CONSORT 2010.  
297x420mm (300 x 300 DPI)

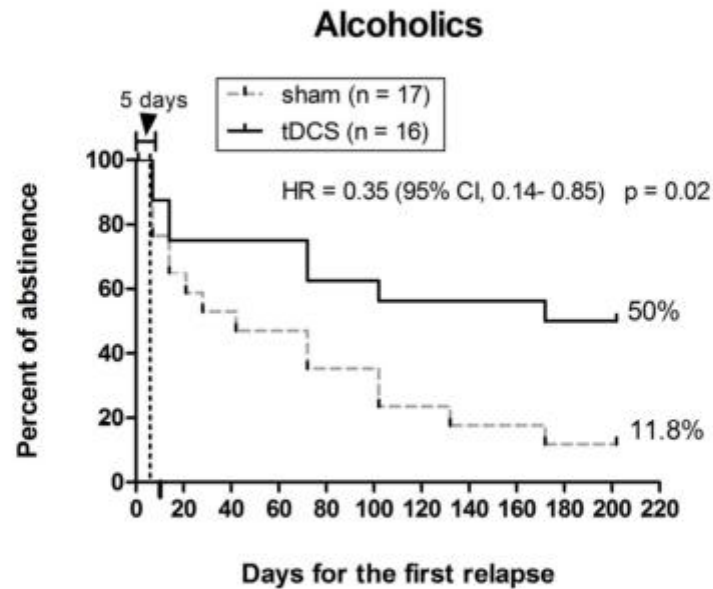


Figure 3 – Percent of abstinence over time (days) during (5-days) and after (following six months of follow-up) treatment with bilateral repetitive transcranial Direct Current Stimulation (tDCS, 2mA, 35 cm<sup>2</sup>: cathode left/anode right over the Dorsolateral Prefrontal Cortex; daily double stimulation: 13 min – 20 min interval – 13 min; 5 consecutive days; n = 16) or placebo (sham-tDCS; n = 17) in severe alcoholics. p = 0.021 between groups analysis by Log-rank (Mantel-Cox) test.  
104x91mm (300 x 300 DPI)

Table 1 – Socio-demographic characteristics and patterns of alcohol use for the total sample of severe alcoholics and subdivided in alcoholics submitted to bilateral repetitive transcranial Direct Current Stimulation (tDCS, 2mA, 35 cm<sup>2</sup>: cathode left/anode right Dorsolateral Prefrontal Cortex; daily double stimulation: 13 min – 20 min interval – 13 min; 5 consecutive days; n = 16) or placebo (sham-tDCS; n = 17).

		Alcoholics (n = 33)	Sham-tDCS (n = 17)	tDCS (n =16)	<i>p</i> value	
<b>Socio-demographic characteristics</b>						
Age [mean (SD)]		44.8 (8.3)	45.5 (8.9)	44.0 (7.8)	<i>t</i> (31) = 0.52	0.60
Gender n (%)	Male	32 (97%)	16 (94.1%)	16 (100%)	$\chi^2 = 0.97$	0.33
	Female	1 (3%)	1 (5.9%)	0 (0%)		
Years of education n (%)	0-4 y	28 (84.8%)	14 (82.4%)	14 (87.5%)	$\chi^2 = 2.3$	0.51
	5-8 y	1 (3%)	1 (5.9%)	0 (0%)		
	9-12 y	3 (9.1%)	1 (5.9%)	2 (12.5%)		
	> 13 y	1 (3%)	1 (5.9%)	0 (0%)		
Employment situation n (%)	Formal job	7 (21.2%)	2 (11.8%)	5 (31.3%)	$\chi^2 = 6.3$	0.39
	Retired	3 (9.1%)	1 (5.9%)	2 (12.5%)		
	Informal job	8 (24.2%)	6 (35.3%)	2 (12.5%)		
	Unemployed	3 (9.1%)	2 (11.8%)	1 (6.3%)		
	Freelance	10 (30.3%)	4 (23.5%)	6 (37.5%)		
	Disease benefit Not informed	1 (3%) 1 (3%)	1 (5.9%) 1 (5.9%)	0 (0%) 0 (0%)		
Marital state n (%)	Single	13 (39.4%)	5 (29.4%)	8 (50%)	$\chi^2 = 2.0$	0.57
	Married	2 (6.1%)	1 (5.9%)	1 (6.3%)		
	Divorced	6 (18.2%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)		
	Common-law marriage	12 (36.4%)	8 (47.1%)	3 (17.6%)		
<b>Alcohol use</b>						
Age at onset of alcohol use [mean (SD)]		17.5 (5.1)	17.3 (6.3)	17.6 (3.5)	<i>t</i> (31) = -0.2	0.85
Amount of alcohol used (drinks/day) [mean (SD)]		17.3 (15.3)	21.1 (16.8)	13.3 (12.7)	<i>t</i> (31) = 1.5	0.14
Days of abstinence before study [mean (SD)]		21.3 (28.7)	21.3 (32.1)	21.3 (25.7)	<i>t</i> (31) = 0.004	1.0
Tobacco Use n (%)	Yes	15 (45.5%)	8 (47%)	7 (43.75%)	$\chi^2 = 0.03$	0.85
	No	18 (54.5%)	9 (53%)	9 (56.25%)		

Table 2 – Clinical Measurements in alcoholics at the beginning (initial) and at the end (final) of the treatment with bilateral repetitive tDCS or placebo (sham-tDCS).

Clinical Measurements		Sham-tDCS (n = 17)	tDCS (n = 16)	inter-group analysis	
mean (SD)					
<b>FAB</b>	<b>Initial</b>	10.3 (2.4)	12.3 (2.7)	$t(31) = -2.3$	$p = 0.03$
	<b>Final</b>	12.2 (3.1)	14.1 (1.4)	$t(31) = -1.9$	$p = 0.03$
	<i>intra-group analysis</i>	$t(16) = -3.4, p = 0.004$	$t(15) = -3.7, p = 0.002$		
<b>MMSE</b>	<b>Initial</b>	21.9 (4.5)	24.6 (2.6)	$t(31) = -2.1$	$p = 0.04$
	<b>Final</b>	22.6 (3.9)	24.9 (3.7)	$t(31) = -1.6$	$p = 0.13$
	<i>intra-group analysis</i>	$t(16) = -0.9, P = 0.37$	$t(15) = -0.07, p = 0.94$		
<b>OCDS</b>	<b>Initial</b>	8.4 (3.6)	7.3 (4.3)	$t(31) = 0.8$	$p = 0.43$
	<b>Final</b>	3.3 (3.1)	2.8 (3.1)	$t(31) = 0.4$	$p = 0.66$
	<i>intra-group analysis</i>	$t(16) = 5.4, p < 0.0001$	$t(15) = 3.3, p = 0.004$		
<b>HAM-D</b>	<b>Initial</b>	9.4 (7.5)	8.6 (8.9)	$t(31) = -0.3$	$p = 0.77$
	<b>Final</b>	5.7 (4.8)	6.8 (1.7)	$t(31) = -0.3$	$p = 0.74$
	<i>intra-group analysis</i>	$t(16) = 2.9, p = 0.01$	$t(15) = 1.3, p = 0.22$		
<b>HAM-A</b>	<b>Initial</b>	12.5 (10.4)	11.0 (9.0)	$t(31) = -0.4$	$p = 0.67$
	<b>Final</b>	7.6 (9.2)	7.1 (7.3)	$t(31) = 0.2$	$p = 0.88$
	<i>intra-group analysis</i>	$t(16) = 2.1, p = 0.05$	$t(15) = 2.0, p = 0.06$		

FAB = Frontal Assessment Battery; MMSE = Mini Mental Status examination; OCDS= Obsessive Compulsive Drinking Scale (5-items related to craving); HAM-D = Hamilton Depression Rating Scale; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale.



Table 3 – Quality of life (WHOQOL-BREF) in alcoholics at the beginning (initial) and at the end (final) of the treatment with bilateral repetitive tDCS or placebo (sham-tDCS).

<b>WHOQOL-BREF</b>		<b>Sham-tDCS (n = 17)</b>	<b>tDCS (n = 16)</b>	<i>inter-group analysis</i>	
<i>mean (SD)</i>					
<b>Q1</b> <i>Individual's overall perception of quality of life</i>	<b>Initial</b>	3.5 (0.9)	3.4 (1.0)	<i>t(31) = -0.3</i>	<i>p = 0.78</i>
	<b>Final</b>	3.7 (0.6)	4.1 (0.8)	<i>t(31) = -1.9</i>	<i>p = 0.06</i>
	<i>intra-group analysis</i>	<i>t(16) = -0.5, p = 0.65</i>	<i>t(15) = -2.6, p = 0.02</i>		
<b>Q2</b> <i>Individual's overall perception of their health</i>	<b>Initial</b>	3.8 (0.8)	3.8 (0.9)	<i>t(31) = 0.05</i>	<i>p = 0.96</i>
	<b>Final</b>	4.2 (0.6)	4.0 (0.9)	<i>t(31) = 0.9</i>	<i>p = 0.37</i>
	<i>intra-group analysis</i>	<i>t(16) = -1.9, p = 0.07</i>	<i>t(15) = -1.1, p = 0.30</i>		
<b>DOMAINS (transformed scores)</b>					
<b>Physical health</b>	<b>Initial</b>	14.5 (2.6)	14.0 (2.9)	<i>t(31) = 0.5</i>	<i>p = 0.64</i>
	<b>Final</b>	15.5 (1.8)	15.1 (2.4)	<i>t(31) = 0.5</i>	<i>p = 0.61</i>
	<i>intra-group analysis</i>	<i>t(16) = -1.6, p = 0.13</i>	<i>t(15) = -1.6, p = 0.14</i>		
<b>Psychological</b>	<b>Initial</b>	14.9 (2.7)	14.0 (3.1)	<i>t(31) = -0.8</i>	<i>p = 0.40</i>
	<b>Final</b>	15.3 (2.1)	14.6 (2.8)	<i>t(31) = -0.9</i>	<i>p = 0.39</i>
	<i>intra-group analysis</i>	<i>t(16) = -0.7, p = 0.52</i>	<i>t(15) = -0.8, p = 0.42</i>		
<b>Social relationships</b>	<b>Initial</b>	15.0 (3.6)	15.8 (2.7)	<i>t(31) = -0.8</i>	<i>p = 0.45</i>
	<b>Final</b>	16.0 (3.0)	14.8 (3.3)	<i>t(31) = 1.1</i>	<i>p = 0.27</i>
	<i>intra-group analysis</i>	<i>t(16) = -1.4, p = 0.19</i>	<i>t(15) = 1.8, p = 0.09</i>		
<b>Environment</b>	<b>Initial</b>	14.1 (2.4)	13.5 (2.1)	<i>t(31) = 0.8</i>	<i>p = 0.42</i>
	<b>Final</b>	14.6 (1.8)	14.6 (2.3)	<i>t(31) = 0.03</i>	<i>p = 1.0</i>
	<i>intra-group analysis</i>	<i>t(16) = -1.3, p = 0.23</i>	<i>t(15) = -2.2, p = 0.04</i>		

WHOQOL-BREF = Abbreviated instrument of quality of life of the World Health Organization (translated to Portuguese). Domains were presented in transformed scores to be comparable with the scores used in the WHOQOL-100.

Table 4 – Hazard analysis on the first relapse to the use of alcohol in alcoholics at the beginning (initial) and at the end (final) of the treatment with bilateral repetitive tDCS or placebo (sham-tDCS) over six months of follow-up.

Log-rank (Mantel-Cox) Test	
Chi square	5.33 P value = 0.02
Hazard Ratio (Mantel-Haenszel method)	0.35 95% CI of ratio 0.14 to 0.85
Median survival	
Sham-tDCS	42.0
tDCS	187.0
Ratio	4.452
95% CI of ratio	4.03 to 4.88

### *Appendix 1 – details of clinical assessments*

#### ***Frontal Assessment Battery (FAB)***

The FAB, developed by Dubois et al. (2000), was used to explore the following six different domains of executive function: 1) conceptualization; 2) mental flexibility; 3) motor programming; 4) sensitivity to interference; 5) inhibitory control; and 6) autonomy. Each of these items is scored from 0 (zero) to a maximum of 3. Thus, the maximum score of FAB is 18. A single well-trained examiner administered this assessment. The instrument was carefully explained and pre-trained shortly before its full application at the beginning and at the end of the five-week treatment (Fig. 1).

#### ***Mini Mental Status Examination (MMSE)***

An adapted version of the MMSE in Portuguese was used. This version includes an 11-item examination that examines five areas of cognitive function: orientation, registration, attention and calculation, recall, and language. The maximum score that could be achieved was 30, while a mean score between 23 and 26 or between 26 and 29 would be expected according to age and educational level (Crum et al., 1993) of the patients. The instrument was also explained and pre-trained shortly before its full application at the beginning and at the end of the five-week treatment (Fig. 1).

#### ***Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS)***

A subscale of five items (1, 2, 4, 5, 13) from the original OCDS (Bohn et al., 1996), which are believed to reliably assess craving in a narrow sense (de Wildt et al., 2005;

Furieri and Nakamura-Palacios, 2007), was applied at the beginning and at the end of the five-week treatment with sham- or real tDCS (Fig. 1).

#### ***Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)***

A structured multiple-choice questionnaire was used to assess the severity of depression symptoms. This instrument assesses the severity of symptoms observed in depression, such as low mood, insomnia, agitation, anxiety and weight loss (Hamilton, 1960). The examiner must choose between the possible answers to each question by interviewing the patient and by observing the patient's symptoms. Each question has between 3 and 5 possible answers that increase in severity. In the original scale, the first 17 questions contribute to the total score, while questions 18 to 21 provide additional information about depression (e.g., diurnal variation, paranoid symptoms), but are not included in the total score of the scale. This scale was applied at the beginning and at the end of the five-week treatment (Fig. 1).

#### ***Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)***

A structured multiple-choice questionnaire (Hamilton, 1959) designed to assess the severity of anxiety symptoms was employed. The scale consists of 14 items, each defined by a series of symptoms, and measures both psychic anxiety (e.g., mental agitation and psychological distress) and somatic anxiety (e.g., physical complaints related to anxiety). This scale was also applied at the beginning and at the end of the five-week treatment (Fig. 1).

### *Quality of Life*

An abbreviated instrument of cross-culturally valid assessment of quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-BREF) with 26 questions (1998; Skevington et al., 2004) translated to Portuguese (Fleck et al., 2000) was applied at the beginning and at the end of the five-week treatment (Fig. 1). This instrument yields four domains (physical health, psychological, social relationships and environment) and two individually scored items regarding overall perception of quality of life (Q1, i.e., first question) and health (Q2, i.e., second question). The four domain scores are scaled in a way that higher scores stand for higher quality of life. These scores were transformed to be comparable with the scores used in the WHOQOL-100 (WHO, 1996).

### *References*

- (1998) Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med* 28:551-558.
- Bohn MJ, Barton BA, Barron KE (1996) Psychometric properties and validity of the obsessive-compulsive drinking scale. *Alcoholism, clinical and experimental research* 20:817-823.
- Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF (1993) Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 269:2386-2391.
- de Wildt WA, Leher P, Schippers GM, Nakovics H, Mann K, van den Brink W (2005) Investigating the structure of craving using structural equation modeling in analysis of the obsessive-compulsive drinking scale: a multinational study. *Alcoholism, clinical and experimental research* 29:509-516.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000) The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55:1621-1626.
- Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V (2000) [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica* 34:178-183.
- Furieri FA, Nakamura-Palacios EM (2007) Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 68:1691-1700.
- Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32:50-55.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62.
- Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA (2004) The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res* 13:299-310.
- WHO (1996) WHOQOL-BREF. Introduction, Administration, Scoring and Generic Version of the Assessment. Field Trial Version.