

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

EDSON KRUGER BATISTA

**REDUÇÃO DO “*CRAVING*” AO USO DE CRACK-COCAINA
PRODUZIDA PELA MODULAÇÃO DO CORTEX PRÉ-FRONTAL
DORSOLATERAL POR ESTIMULAÇÃO CEREBRAL
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTINUA DE BAIXA
INTENSIDADE**

**VITÓRIA
2015**

EDSON KRUGER BATISTA

**REDUÇÃO DO “*CRAVING*” AO USO DE CRACK-COCAINA
PRODUZIDA PELA MODULAÇÃO DO CORTEX PRÉ-FRONTAL
DORSOLATERAL POR ESTIMULAÇÃO CEREBRAL
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTINUA DE BAIXA
INTENSIDADE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre(a) em Ciências Fisiológicas. Orientadora: Profa. Dra. Ester Miyuki Nakamura-Palacios

**VITÓRIA
2015**



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Universidade Federal do Espírito Santo
Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

Parecer Final da Comissão Julgadora da Dissertação de Mestrado

O mestrando **Edson Kruger Batista**, sob orientação da Prof^a. Dr^a. **Ester Miyuki Nakamura-Palacios**, encaminhou a dissertação de mestrado intitulada "**Redução do "Craving" ao Uso de Crack-Cocaína Produzida pela Modulação do Córtex Pré-Frontal Dorsolateral por Estimulação Cerebral Transcraniana por Corrente Contínua de Baixa Intensidade**" à Comissão Julgadora composta pelo examinador externo Prof. Dr. **Ronaldo Laranjeira** e o examinador interno Prof. Dr. **Marcelo Perim Baldo**. A Dissertação de Mestrado foi cuidadosamente analisada e cada avaliador emitiu um parecer sobre o trabalho executado pelo candidato. O candidato, com a concordância de sua orientadora, acatou todas as alterações propostas pelos avaliadores, rerepresentando uma nova versão da Dissertação de Mestrado.

Diante do exposto acima, a Comissão Julgadora considera o candidato aprovado e, portanto, fazendo jus à obtenção do Grau de Mestre em Ciências Fisiológicas, após a apresentação pública do seu trabalho.

Vitória – ES, 18 de Maio de 2015

Prof. Dr. **Marcelo Perim Baldo**
Presidente da Comissão Julgadora - Programa
de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

Prof. Dr. **Ivanita Stefanon**
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências Fisiológicas



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Universidade Federal do Espírito Santo
Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

Registro de Julgamento de Dissertação de Mestrado

A Comissão Julgadora que examinou a Dissertação de Mestrado do candidato Edson Kruger Batista, intitulada "Redução do "Craving" ao Uso de Crack-Cocaína Produzida pela Modulação do Córtex Pré-Frontal Dorsolateral por Estimulação Cerebral Transcraniana por Corrente Contínua de Baixa Intensidade", decidiu, por unanimidade, aprovar a referida Dissertação de Mestrado.

O candidato cumpriu todos os requisitos descritos no Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas e, portanto, declara que o aluno faz jus à obtenção do Grau de Mestre em Ciências Fisiológicas, após a apresentação pública do seu trabalho.

Vitória – ES, 18 de Maio de 2014

Prof. Dr. Marcelo Perim Baldo
Presidente da Comissão Julgadora - Programa
de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

Prof. Dr. Ester Miyuki Nakamura-Palacios
Orientadora - Programa de Pós-Graduação em
Ciências Fisiológicas

Prof. Dr. Ivarita Stefanon
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências Fisiológicas

Fonseca S. do Carmo
Secretário Administrativo - Programa de Pós-
Graduação em Ciências Fisiológicas

*Dedico este trabalho aos meus pais,
Mirian e Edson, e à minha esposa
Larissa, que estiveram ao meu lado,
que são meu alicerce e meu porto
seguro.*

AGRADECIMENTOS

Seria impossível trilhar um longo caminho como o do mestrado, sem ter ao lado pessoas que te querem bem e desejam o seu sucesso. Seria impossível chegar até aqui sem a amizade e a cumplicidade de várias pessoas. E é por isso que agradeço...

Aos meus pais, que sempre deram o melhor de si para me assegurar uma boa educação e formação, que sempre me apoiaram, entenderam minha ausência em alguns momentos e me deram seu amor incondicional. Obrigado por acreditarem na minha capacidade e se orgulharem disso! Obrigado por me incentivarem a seguir em frente, mesmo nos momentos mais difíceis!

À minha esposa, por toda a compreensão, paciência, amor, carinho, força e respeito. Obrigado por sempre estar ao meu lado, me ajudar a superar os obstáculos, vibrar com meu sucesso e me fazer tão feliz todos os dias!

À toda a minha família e amigos pelo incentivo e torcida.

À minha orientadora, Profa. Dra. Ester, pelos seus ensinamentos, pela ética e pela dedicação e pela oportunidade de crescer cientificamente. Você foi a responsável pelo meu amadurecimento científico.

Aos meus colegas de laboratório por toda a ajuda e parceria e pela excelente convivência.

Aos professores do Departamento de Ciências Fisiológicas com os quais enriqueci os meus conhecimentos teórico-científicos e práticos.

Ao Dr. Luis Henrique Casagrande, que nos deu todo o apoio institucional da Clínica Greenhouse e não mediu esforços para nos ajudar.

Aos colaboradores internacionais, Dr. Michael Andreas Nitsche da Universidade Georg-August da Alemanha e Dr. Felipe Fregni, neurologista vinculado à Universidade de Harvard, pelas intensas discussões científicas e aprendizado.

À todos os funcionários da clínica de tratamento intensivo, que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos pacientes e seus familiares, que disponibilizaram seu tempo e esforço, sem eles nada disso seria possível!

À CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro.

"A mente que se abre a uma nova
idéia jamais voltará ao seu tamanho
original."

Albert Einstein

"O que é necessário para mudar uma
pessoa é mudar sua consciência de si
mesma."

Abraham Maslow

RESUMO

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), tem se mostrado clinicamente útil no tratamento da dependência de drogas. Este foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que teve como objetivo examinar os efeitos modulatórios do ETCC bilateral repetitiva (catodo esquerdo e anodo direito) sobre o CPF DL direito no tratamento da dependência ao crack-cocaína. O desfecho primário analisou as manifestações da compulsão ao uso do crack-cocaína (*craving*) antes, durante e após o tratamento, enquanto que os desfechos secundários incluíram análises do estado cognitivo global, da função frontal, de sintomas de depressão e ansiedade e da qualidade de vida. De um total de 36 usuários de crack do sexo masculino (idade média de $30,4 \pm 9,8$ anos), 17 foram randomizados para receber cinco sessões de ETCC-ativa (2 mA, 35 cm^2 , por 20 minutos), a cada dois dias e 19 (idade média de $30,3 \pm 8,4$ SD) foram alocados no grupo sham-ETCC (placebo), como grupo de controle. Escores de *craving* no grupo ETCC-ativa diminuíram significativamente após o tratamento, quando comparados ao grupo ETCC-sham ($p = 0,028$) e ao seu valor inicial ($p = 0,003$) e reduziram linearmente ao longo das 4 semanas de tratamento (antes, durante e após) no grupo ETCC-ativa apenas ($p=0,047$). Houve um aumento dos escores de ansiedade no grupo ETCC-sham e uma redução no grupo ETCC-ativa ($p=0,03$). A percepção global de qualidade de vida ($p=0,031$) e de saúde ($p=0,048$) diferiu entre os grupos, tendo uma diminuição no grupo ETCC-sham e um aumento no grupo ETCC-ativa. A ETCC bilateral repetitiva sobre o CPF DL reduziu as manifestações da compulsão ao uso do crack-cocaína (*craving*), diminuiu a ansiedade e melhorou a percepção de qualidade de vida. Nossa hipótese é a de que os efeitos da ETCC repetitiva podem estar associados ao aumento do processamento pré-frontal e regulação do comportamento de *craving*.

Palavras-chave: ETCC, usuários de crack-cocaína, cortex pré-frontal dorsolateral, padrão de compulsão, qualidade de vida.

ABSTRACT

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) over dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) has been shown to be clinically useful in the treatment of drug addiction. This was a double-blind randomized clinical trial aiming to examine the modulatory effects of repetitive bilateral tDCS over dlPFC (left cathodal/right anodal) on crack-cocaine addiction, having craving as the primary outcome and other clinical measurements, including global cognitive status, frontal function, depressive and anxiety symptoms, and quality of life, as secondary outcomes. 17 male crack-cocaine users (mean age 30.4 ± 9.8 SD) were randomized to receive five sessions of active tDCS (2 mA, 35 cm^2 , for 20 minutes), every other day, and 19 males (mean age 30.3 ± 8.4 SD) to receive sham-tDCS (placebo), as a control group. Craving scores significantly reduced the tDCS group after treatment when compared to sham-tDCS ($p = 0.028$) and to baseline values ($p = 0.003$), and decreased linearly over the 4-weeks (before, during and after treatment) in the tDCS group only ($p = 0.047$). Changes of anxiety scores towards increasing in the sham-tDCS and decreasing in the tDCS group ($p = 0.03$), and of the overall perception of quality of life ($p = 0.031$) and of health ($p = 0.048$) towards decreasing in the sham-tDCS group and increasing in the tDCS group, differed significantly between groups. Repetitive bilateral tDCS over the dlPFC reduced craving to crack-cocaine use, decreased anxiety and improved quality of life. We hypothesize that repetitive tDCS effects may be associated with increased pre-frontal processing and regulation of craving behavior.

Key words: tDCS; crack-cocaine users; dorsolateral prefrontal cortex; craving; quality of life.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema do sistema de ETCC.....	26
Figura 2. Fluxograma do estudo.....	36
Figura 3. Posicionamento dos eletrodos para ETCC bilateral no CPFDL..	39
Figura 4. Evolução do <i>Craving</i>	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Domínios da Escala de Qualidade de Vida.....	43-44
Tabela 2. Características sócio-demográficas.....	48
Tabela 3. Padrões de consumo do crack-cocaína	50
Tabela 4. Dados clínicos	55
Tabela 5. Qualidade de vida (WHOQOL-BREF)	57-58
Tabela 6. Efeitos adversos	59

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	Sigla em inglês para Coeficiente de Difusão Aparente
AF	Anisotropia Fracionada
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CID	Classificação Internacional de Doenças
CPF DL	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
COF	Córtex Órbita-Frontal
CONSORT	<i>sigla em inglês: Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CPF	Córtex Pré-Frontal
DMN	<i>sigla em inglês: Default mode network</i>
DSM-IV-TR	sigla em inglês para Manual de Diagnostico e Estatística dos Transtornos Mentais em sua Quarta Edição
<i>DTI</i>	<i>sigla em inglês: Diffusion Tensor Imaging</i>
DWI	<i>sigla em inglês: Diffusion Weighted MRI</i>
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FAB	sigla em inglês para Bateria de Avaliação Frontal
FLAIR	<i>sigla em inglês: Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i>
GC	Giro Cingulado
GRE	Gradiente Eco
HAM-A	sigla em inglês para Escala de Ansiedade de Hamilton
HAM-D	sigla em inglês para Escala de Depressão de Hamilton
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes
IR	<i>sigla em inglês: Inversion Recovery</i>
LENAD	Levantamento Nacional de Álcool e Drogas
OCCS	sigla em inglês para Escala Obsessivo-Compulsiva de Cocaína
OCCUS	sigla em inglês para Escala de Uso Obsessivo-Compulsivo de Cocaína
OMS	Organização Mundial da Saúde
MMSE	sigla em inglês para Mini Exame do Estado Mental
MP RAGE	<i>sigla em inglês: Magnetization-Prepared Rapid Acquisition</i>
PRE	Potenciais Relacionados a Eventos
RM	Ressonância Magnética
RS-fMRI	Imagem de Ressonância Magnética Funcional em Estado de Repouso
SNC	Sistema Nervoso Central
SNR	sigla em inglês para Relação Sinal-ruído
TR	Tempo de Repetição
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
WHOQOL	<i>sigla em inglês: World Health Organization Quality of Life</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Substâncias psicoativas	17
1.2 Crack-cocaína	18
1.2.1 Histórico	18
1.2.2 Erythroxyton coca: a base do crack e cocaína	19
1.2.3 Farmacologia	19
1.2.4 Cultivo, produção e consumo	21
1.3 Efeitos sobre o Sistema Nervoso Central	22
1.4 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC).....	24
1.4.1 Aspectos técnicos da ETCC	25
1.4.2 Segurança da ETCC	27
1.4.3 Mecanismo de ação.....	28
1.5 Justificativa.....	29
2 OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo Geral	32
2.2 Objetivos Específicos.....	32
3 MATERIAIS E MÉTODOS	33
3.1 Aprovação e registro	34
3.2 Critérios de elegibilidade.....	34
3.3 Fluxograma do estudo	35
3.4 Procedimentos gerais pós-triagem	36
3.4.1 Abordagem inicial na clínica de tratamento intensivo.....	36
3.4.3 Internação na Clínica Especializada no Tratamento de Dependência Química.....	37
3.5 Aplicação da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de Baixa Intensidade (ETCC).....	38
3.6 Avaliações pré e pós-tratamento: detalhamento dos procedimentos	40
3.6.1 <i>Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)</i> (Anexo 3)	40
3.6.2 <i>Avaliação da Função Frontal (FAB)</i> (Anexo 4)	40
3.6.5 Avaliação dos Padrões Obsessivos e Compulsivos do Uso de crack- cocaína	41
5.6.5.2 Padrão de compulsão ao uso de crack (Anexo 5).....	41

3.6.6 Depressão, Ansiedade e Qualidade de Vida	42
3.6.6.1 Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D) (Anexo 6).....	42
3.6.6.2 Escala de Hamilton para Ansiedade (HAM-A) (Anexo 7)	42
3.6.6.3 Qualidade de Vida (Anexo 8).....	42
4 RESULTADOS	46
4.2 Padrões de consumo e impressão dos dependentes de crack-cocaína.....	48
4.3 Parâmetros Clínicos	50
4.3.1 Testes qualitativos para detecção de substâncias na urina	50
4.3.2 Craving.....	51
4.3.2 Desempenho cognitivo	53
4.3.3 Efeitos adversos	58
5 DISCUSSÃO	60
5.1 Efeitos do tratamento com a ETCC ativa versus a ETCC simulada sobre o <i>craving</i>	61
5.2 Dados sócio-demográficos.....	66
5.3 Dados clínicos	67
5.4 Limitações do estudo	69
6 CONCLUSÃO	70
REFERÊNCIAS	72
ANEXOS	80

1 INTRODUÇÃO

1.1 Substâncias psicoativas

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define droga como qualquer substância química capaz de alterar processos bioquímicos e fisiológicos de tecidos ou organismos. Já em termos usuais, droga refere-se a substâncias especificamente psicoativas e/ou drogas ilícitas (WHO, 1994). As substâncias psicoativas são capazes de alterar quantitativa e/ou qualitativamente o funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC), podendo ter propriedades reforçadoras, como no caso das substâncias psicotrópicas (Carlini *et al.*, 2001).

O uso das substâncias psicoativas pode variar entre experimental, recreativo, nocivo (também chamado de abuso) e dependência. O abuso corresponde ao padrão de uso que leva a prejuízos biopsicossociais, enquanto que a dependência relaciona-se a um padrão de uso descontrolado que acarreta graves prejuízos ao usuário (Laranjeira, Figlie e Bordin, 2010). A dependência é, portanto, um transtorno crônico que se caracteriza pela compulsão na busca e consumo da droga, descontrole no consumo e aparecimento de um estado emocional negativo, associado a ansiedade e irritabilidade, quando em abstinência (Koob e Le Moal, 2008; Koob e Volkow, 2010).

A dependência a drogas reflete-se em especial por dois comportamentos disfuncionais principais, a impulsividade e a compulsividade. Estes compõem, juntos, as três etapas do ciclo da dependência: (1) *binge* (uso em grande quantidade em um curto espaço de tempo) ou intoxicação; (2) abstinência e (3) *craving* (necessidade incontrolável de uso) ou preocupação/antecipação (Koob e Volkow, 2010). Assim, a dependência é caracterizada por disfunções progressivas que atingem primeiramente as áreas cerebrais de recompensa e posteriormente as

áreas envolvidas com as funções cognitivas de aprendizado, funções executivas, consciência cognitiva e emoções (Koob e Volkow, 2010).

1.2 Crack-cocaína

1.2.1 Histórico

Em 1860 Albert Niemann isolou a cocaína da folha de coca (*Erythroxylum coca*), planta nativa da América do Sul (Karch, 1999). Seu sucessor, Wilhelm Losse, em 1865, determinou a sua fórmula química: $C_{17}H_{21}NO_4$. Juntos, eles observaram que ao colocar cristais da substância na língua, esta ficava dormente. Este foi provavelmente o primeiro relato das propriedades anestésicas da cocaína. No entanto, somente em 1884, Carl Köller propôs seu uso como anestésico, em cirurgias oftalmológicas (Goerig, Bacon e van Zundert, 2012). Devido à sua propriedade vasoconstritora, o seu uso popularizou-se e a droga era amplamente utilizada em cirurgias oftálmicas, de ouvido, nariz e garganta (Karch, 2005). Paralelamente, o seu uso e dependência aumentaram.

Muito tempo antes, porém, os incas, ao mascarem a folha de coca, já se beneficiavam dos seus efeitos estimulantes. No entanto naquela época o seu consumo não estava associado à dependência uma vez que a quantidade de cocaína presente na folha de coca é de apenas 0.5% (White e Lambe, 2003).

Porém, semelhantemente a outras drogas como o tabaco e a maconha, o histórico da coca demonstra como uma substância natural pode ser modificada em uma substância que é prejudicial para a saúde (Karch, 2005). De fato, os relatos de uso abusivo e problemáticos da coca aumentaram e em 1885 há relatos de diferentes formas de comercialização da cocaína, incluindo cigarros, inalantes,

xaropes, cristais e em solução (para uso hipodérmico) (Leite e Andrade, 1999). Em 1914, o *Harrison Narcotics Tax Act*, nos Estados Unidos, foi o primeiro instrumento que tentou controlar a produção e comercialização de opióides e cocaína, através da cobrança de taxas e regulamentação. Porém, somente na década de 1970 a cocaína passou a ser controlada nos Estados Unidos (Das, 1993).

1.2.2 *Erythroxylon coca: a base do crack e cocaína*

A partir da maceração ou pulverização das folhas de coca, na presença de solventes orgânicos e uma mistura de ácido clorídrico e carbonato de sódio, obtêm-se a base da cocaína ou sulfato de cocaína (Shanti e Lucas, 2003), que pode ser fumada. A partir desta base de cocaína, ao adicionar éter, acetona, ácido clorídrico e submeter essa mistura a um novo processo de filtração e secagem obtém-se a cocaína em pó, que pode ser inalada ou dissolvida em água e então injetada por via endovenosa (Shanti e Lucas, 2003). Já a pedra de crack, que pode ser fumada, é formada através da evaporação da base da cocaína, após a sua mistura com bicarbonato de sódio, amônia e água. Além das formas descritas, foi encontrado, mais recentemente nas ruas brasileiras, uma outra forma de cocaína fumada, chamada de “óxi”, produzida através do cozimento da base da cocaína com gasolina ou querosene e cal virgem (Bastos *et al.*, 2011).

1.2.3 *Farmacologia*

O crack é atualmente a forma mais prevalente de abuso, produzindo efeitos mais intensos e aumentando a dependência em relação à cocaína. A fumaça produzida pela queima das pedras de crack leva, em média, 5 segundos para atingir o SNC, mais especificamente os centros recompensadores cerebrais. Porém a

euforia associada cessa após cerca de 15 minutos, enquanto que os efeitos da cocaína perduram por até 60 minutos quando administrada por via intranasal (Jekel *et al.*, 1986; Warner, 1993; Warner, Kosten e O'Connor, 1997). No entanto os efeitos psicofisiológicos são similares (Shanti e Lucas, 2003).

Após a administração, a cocaína é rapidamente redistribuída no plasma, atingido altas concentrações em tecidos altamente vascularizados, como o cérebro. Cerca de 5% da cocaína é excretada na urina sem metabolização, e pode ser detectada após 3 a 6 horas do uso. Já 85% da droga é metabolizada no plasma e por esterases hepáticas, produzindo o éster metilecgonina e benzoilecgonina, que podem ser detectados na urina por até 14 dias após o consumo (Fleming, Byck e Barash, 1990).

As propriedades farmacodinâmicas da cocaína são complexas. A anestesia local ocorre devido ao bloqueio de canais de sódio (Na^+) dependentes de voltagem, levando à despolarização da membrana e bloqueio da condução nervosa periférica (Brunton, Chabner e Knollmann, 2011). Já no sistema nervoso central, a cocaína inibe a recaptação de catecolaminas (norepinefrina e dopamina) e serotonina. Como consequência, a concentração de norepinefrina na fenda sináptica permanece elevada, mesmo após a despolarização. Isso resulta em um prolongamento na ativação do sistema nervoso simpático, tendo diversas consequências patofisiológicas. O aumento da atividade serotoninérgica pode estar associado à dependência e efeitos de recompensa da droga. No entanto, acredita-se que o excesso de dopamina é o principal causador dos sintomas de euforia, aumento da auto-confiança e alerta, em baixas doses, e de agressividade, desorientação e alucinações, em altas doses. O uso repetido e contínuo de cocaína resulta na

depleção dos estoques de dopamina, que pode levar à ansiedade e síndrome da abstinência (Shanti e Lucas, 2003).

1.2.4 Cultivo, produção e consumo

Atualmente o cultivo da coca está restrito à Bolívia, Peru e Colômbia e este vem diminuindo ao longo dos anos. Como resultado, a produção estimada de cocaína pura também foi reduzida (UNODC, 2014).

O uso da cocaína manteve-se estável durante 2012 (últimos dados do UNODC, 2014). Estima-se hoje que há cerca de 14 a 21 milhões de usuários (0.4% da prevalência anual). O uso da cocaína permanece mais elevado na América do Norte e América do Sul (1.8 e 1.2% da prevalência anual, respectivamente) (UNODC, 2014). A América do Sul, principal fornecedora mundial de cocaína, observou um aumento no consumo de cocaína e de crack. O Brasil é considerado hoje o maior mercado mundial de crack (LENAD, 2012) e tem se tornado também um potencial consumidor de crack e cocaína (Abdalla *et al.*, 2014).

O Brasil é um país vulnerável ao tráfico de cocaína, principalmente devido à sua localização geográfica, que facilita sua exportação para a Europa. Além disso, o país também é vulnerável ao consumo, devido à sua ampla população urbana. Um estudo probabilístico domiciliar realizado pelo LENAD em 2012, não contemplando a população de rua, demonstrou uma prevalência no uso da cocaína uma vez na vida, de 3,8% na população adulta e de 2,3% entre os adolescentes. Já a prevalência do uso de crack alguma vez na vida observado foi de 1,3% na população adulta e de 0,8% entre os adolescentes. Além disso, dados alarmantes sugerem que cerca de 41,4% dos usuários de cocaína são dependentes da droga (Abdalla *et al.*, 2014).

1.3 Efeitos sobre o Sistema Nervoso Central

O Córtex Pré-Frontal (CPF) é subdividido em: córtex orbito-frontal (COF), giro cingulado (GC) e córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) (Cummings, 1993). O CPF encontra-se no mais alto nível de hierarquia das funções corticais cerebrais, sendo essencial no planejamento e execução de ações (as chamadas funções executivas (Moorhouse, Gorman e Rockwood, 2009).

Os principais circuitos neuronais e estruturas envolvidas nas ações do crack e cocaína no SNC são aqueles associados aos mecanismos de recompensa (núcleo accumbens e globo pálido ventral), memória e aprendizado (amígdala e hipocampo), motivação (córtex órbito-frontal) e controle (córtex pré-frontal e giro cingulado anterior). Em indivíduos dependentes da droga, a perda do controle inibitório do córtex pré-frontal prejudica a regulação da atividade dos demais circuitos, perpetuando assim o ciclo da dependência. Esta provavelmente é a complicação mais comum do uso de cocaína (Volkow, Fowler e Wang, 2003). Diversos estudos têm apontado para a existência de déficits cognitivos em usuários crônicos dessas drogas, especialmente nas áreas de atenção e memória (Di Sclafani *et al.*, 2002; Hester e Garavan, 2004).

As disfunções executivas já foram descritas em dependentes de cocaína e crack (Hoff *et al.*, 1996; Aharonovich, Nunes e Hasin, 2003; Aharonovich *et al.*, 2006; Cunha *et al.*, 2010; Winhusen *et al.*, 2013) e entre elas podemos citar: déficit da memória operacional e da memória de curto-prazo, dificuldades de atenção, deficiências na solução de problemas e tomadas de decisão, dificuldades no planejamento de ações futuras, impulsividade ou dificuldades em inibir comportamentos e uma tendência a engajar-se em comportamentos repetitivos ou

perseverantes provavelmente decorrentes de uma dificuldade em modificar o padrão de resposta (Moselhy, Georgiou e Kahn, 2001). As disfunções cognitivas são particularmente prejudiciais para as habilidades cognitivas de elevada complexidade que permitem a realização de respostas comportamentais dirigidas a metas, acionadas em situações não rotineiras tais como situações novas, ou frente a tarefas conflitantes ou complexas, ou seja, as funções executivas (Godefroy, 2003). No abuso de drogas, as disfunções cognitivas provavelmente resultam de mudanças funcionais e/ou estruturais em áreas cerebrais que compõe o circuito de gratificação cerebral (basicamente constituído pelo sistema mesolímbocortical dopaminérgico), especialmente do córtex pré-frontal (Goldstein *et al.*, 2004; Goldstein e Volkow, 2011; Conti e Nakamura-Palacios, 2014). De fato, Fein e colaboradores (Fein, Di Sclafani e Meyerhoff, 2002) demonstraram uma associação entre a redução do volume do córtex pré-frontal e as alterações cognitivas mediadas pelo córtex pré-frontal em dependentes de crack-cocaína, o que sugere que a redução do volume cerebral tem consequências funcionais (Di Sclafani *et al.*, 2002; Fein, Di Sclafani e Meyerhoff, 2002).

Estudo com ressonância magnética e tomografia computadorizada demonstraram a presença de alterações morfológicas cerebrais em dependentes de cocaína (Bartzokis *et al.*, 2000; Lim *et al.*, 2008). Além disso, também já foram descritas alterações metabólicas associadas à redução da massa cinzenta e hipoatividade em regiões do córtex pré-frontal, orbito-frontal e giro cingulado (Volkow *et al.*, 2011).

1.4 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

A passagem de uma corrente elétrica unidirecional e constante polariza tecidos. Apesar de o efeito de correntes elétricas de baixa intensidade sobre tecidos ser conhecida há séculos, apenas recentemente o seu efeito direto sobre o cérebro humano foi demonstrado. Além disso, evidências de que a aplicação de corrente diretamente sobre o couro cabeludo induz alterações na excitabilidade cerebral que persistem após o estímulo, ampliou as possibilidades de novas abordagens no tratamento de condições neurológicas (Priori, 2003).

Uma técnica de neuromodulação que tem sido cada vez mais utilizada e testada é a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) (em inglês *transcranial Direct Current Stimulation - tDCS*). Neste método, uma fraca corrente direta é induzida no córtex cerebral através de dois eletrodos colocados geralmente sobre o couro cabeludo (Nitsche *et al.*, 2008). Vários estudos têm mostrado que este método não-invasivo de estimulação cerebral está associado a mudanças significativas na excitabilidade cortical - aumentando-a ou diminuindo-a - de acordo com a polaridade do estímulo (Nitsche e Paulus, 2000; 2001; Nitsche *et al.*, 2008; Zaghi *et al.*, 2010). Os estudos em animais a partir das décadas de 50 e 60 mostraram que os efeitos da ETCC estão associados a mudanças no limiar da membrana neuronal em repouso (Bindman, Lippold e Redfearn, 1964; Purpura e McMurtry, 1965). Há evidências mostrando que a estimulação anódica transcraniana melhora a função cognitiva no homem, e este efeito parece ser devido a um reforço das sinapses glutamatérgicas (Nitsche *et al.*, 2003; Fregni *et al.*, 2005; Iyer *et al.*, 2005).

1.4.1 Aspectos técnicos da ETCC

Na ETCC utiliza-se um gerador de corrente contínua, filtrada e de baixa frequência, que possui 2 eletrodos e gera uma corrente de amplitude máxima de 20 mA. Uma vez que o fluxo de corrente é ininterrupto e de intensidade constante, a corrente pode ser denominada de corrente contínua, constante, direta ou galvânica.

A corrente elétrica é conduzida ao indivíduo através dos eletrodos, geralmente um ânodo e um cátodo, embora na ETCC de alta definição (em inglês, *High Definition tDCS*) utilizem-se 4 eletrodos (Minhas *et al.*, 2010). O ânodo é posicionado na região que se deseja aumentar a excitabilidade cortical, enquanto que o cátodo é posicionado na região que se deseja diminuir a atividade. A passagem da corrente é facilitada pelo revestimento dos eletrodos com esponjas embebidas em solução salina ou pela utilização de um gel condutor (Nitsche *et al.*, 2008). Nem toda a corrente aplicada sobre o couro cabeludo atinge o tecido cerebral. Dymond e Coger em 1975, sugeriram que apenas 45% da corrente aplicada atingiria o tecido cerebral, enquanto que estudos mais recentes demonstraram que para correntes de 2mA, apenas 10% atingem o córtex cerebral (Miranda, Lomarev e Hallett, 2006).

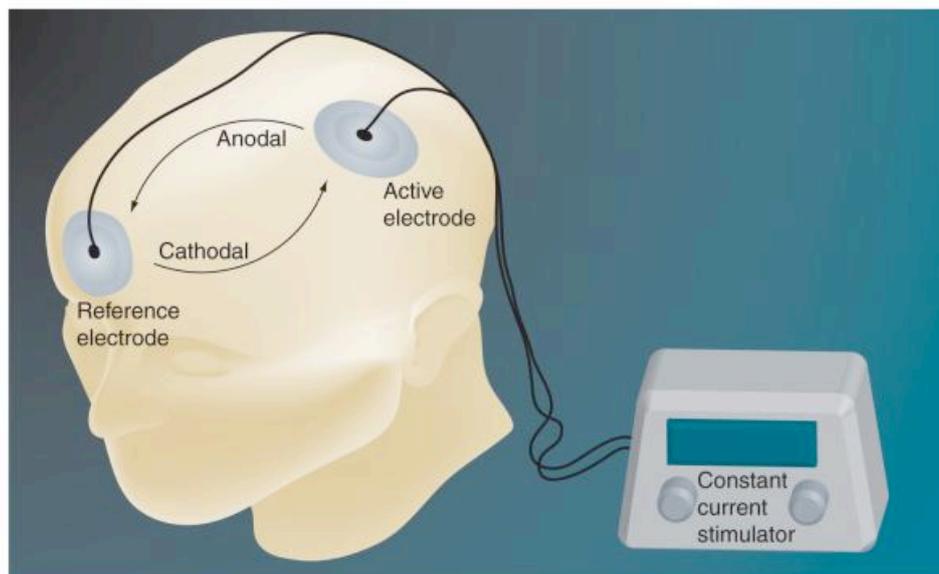


Figura 1. Esquema do sistema de ETCC. (Schlaug e Renga, 2008).

O tamanho do eletrodo também influencia no foco do estímulo. Quanto maior o tamanho do eletrodo, menor é a densidade da corrente e assim o estímulo é menos focal. Por isso, estudos recentes têm utilizado eletrodos pequenos, a fim de se aumentar a precisão e o foco para a região a ser estimulada (Nitsche *et al.*, 2007; Brunoni *et al.*, 2011). A intensidade da corrente elétrica utilizada varia entre 1 e 2 mA, sendo que correntes abaixo de 0,5 mA parecem não produzir efeitos notáveis, enquanto que correntes superiores a 2 mA aumentam a sensação somatossensorial (Nitsche e Paulus, 2000).

O tamanho do eletrodo, a intensidade da corrente e a duração do estímulo são as principais variáveis determinantes da segurança do método. Assim, os limites de segurança podem ser calculados através das fórmulas 1 e 2:

$$\text{Carga total} = \frac{\text{intensidade de estimulação}}{\text{tamanho do eletrodo} \times \text{duração total da estimulação}} \quad (1)$$

sendo a carga total em Coulomb/cm², a intensidade de estimulação em ampères (A), o tamanho do eletrodo em cm e a duração total da estimulação em segundos (s).

$$\text{Densidade de corrente} = \frac{\text{intensidade de estimulação}}{\text{tamanho do eletrodo}} \quad (2)$$

sendo a densidade de corrente em ampères/cm², a intensidade de estimulação em ampères (A) e o tamanho do eletrodo em cm.

Os estudos têm demonstrado uma densidade entre 0,029 e 0,08 mA/cm² como seguras (Nitsche *et al.*, 2008). Além disso, o aumento da duração total de estimulação, que normalmente varia entre 5 e 35 minutos (Brunoni *et al.*, 2011), interfere na duração dos efeitos pós-estimulatórios (Nitsche *et al.*, 2008). Sessões inferiores a 3 minutos não desencadeiam efeitos neuromodulatórios, enquanto que 9 minutos de ETCC desencadeiam efeitos pós-estimulatórios de 1 hora e 13 minutos de ETCC aumentam os efeitos pós-estimulatórios para 1 hora e 30 minutos (Nitsche e Paulus, 2000). Além disso, a repetição da estimulação com um intervalo de 20 minutos é capaz de prolongar os efeitos pós-estimulatórios por até 24 horas, como demonstrado por Monte-Silva e colaboradores (Monte-Silva *et al.*, 2010). Assim estudos que objetivam efeitos cumulativos variam as sessões para 5 a 15 dias de duração em dias consecutivos ou alternados (Monte-Silva *et al.*, 2010).

1.4.2 Segurança da ETCC

Uma vez que poucos efeitos adversos foram relacionados aos ETCC, poucos estudos foram conduzidos com este objetivo. No entanto, alguns estudos de

segurança foram realizados utilizando os protocolos de ETCC mais frequentes (densidade de corrente de até 0.029 mA/cm² e estimulação de até 13 minutos) e observaram que estes parâmetros não produzem aquecimento sob os eletrodos (Nitsche e Paulus, 2000), não elevam os níveis de marcadores de injúria neuronal como a enolase (Nitsche e Paulus, 2001), não produzem alterações em exames como ressonância magnética e eletroencefalograma, bem como não causam distorções cognitivas (Iyer *et al.*, 2005).

Para os estudos alguns critérios de exclusão devem ser considerados como: não ser portador de doenças que podem aumentar os efeitos da estimulação, como a epilepsia ou eczema agudo na região de colocação dos eletrodos e não possuir implantes metálicos próximos aos eletrodos (Nitsche *et al.*, 2008).

Os efeitos colaterais mais comuns são: dor de cabeça, tonturas, náuseas e sensação de coceira/irritação da pele sob os eletrodos (Hummel *et al.*, 2005).

Os protocolos contendo parâmetros de estimulação mais intensos do que os usualmente utilizados devem realizar análises de segurança mais profundas como teste cognitivos, exames de ressonância magnética, estudos com marcadores de injúria neuronal e questionários sobre efeitos colaterais e sintomas clínicos (Nitsche *et al.*, 2008).

1.4.3 Mecanismo de ação

A ETCC difere qualitativamente de outras técnicas de estímulo cerebral por não induzir potenciais de ação neuronais. O tecido exposto é polarizado e a ETCC modifica a excitabilidade e atividade neuronal por mudanças no limiar do potencial de repouso. A eficiência da ETCC será determinada pela densidade de corrente e

tempo de duração do estímulo (Nitsche *et al.*, 2008). Assim, a ETCC produz alterações prolongadas em regiões cerebrais específicas, porém seus efeitos são reversíveis.

1.5 Justificativa

Apesar dos notáveis avanços no conhecimento da neurobiologia da dependência à cocaína e crack, não foram ainda encontradas terapias farmacológicas efetivas (Kalivas e Volkow, 2011).

Estudos sugerem que o estabelecimento e a manutenção da dependência de drogas pode estar associada às disfunções no processamento da memória operacional no córtex pré-frontal (Nakamura-Palacios, 2011). Além disso, o fato das alterações cerebrais nos dependentes serem regionalizadas, possibilita e facilita o uso da ETCC.

Assim, as abordagens farmacológicas e/ou não-farmacológicas que possam de alguma forma minorar as disfunções cognitivas, notadamente da memória operacional e subsequentemente das funções executivas, seriam de extraordinária importância para o tratamento da síndrome de dependência ao crack-cocaína e outras drogas.

Estudos do nosso grupo já demonstraram um efeito benéfico da ETCC em pacientes alcoolistas graves, reduzindo as recaídas ao uso do álcool e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (Klauss *et al.*, 2014).

Portanto, no presente estudo pretendemos dar continuidade às investigações do grupo, porém visando a verificação dos potenciais efeitos benéficos da ETCC

aplicada de forma repetida sobre o CPFDL esquerdo e direito no tratamento de usuários de crack-cocaína internados em clínicas especializadas para o tratamento de dependência química no estado do Espírito Santo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo clínico randomizado duplo-cego foi o de examinar os potenciais efeitos neuromodulatórios da estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua de baixa intensidade repetida sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e direito no tratamento da dependência ao crack-cocaína, em pacientes internados em clínicas especializadas no tratamento intensivo da dependência química.

2.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos incluem a verificação dos efeitos da estimulação elétrica transcraniana repetida (cinco aplicações) sobre:

- (1) a compulsão ao crack-cocaína;
- (2) o desempenho da função frontal;
- (3) sintomas de depressão;
- (4) sintomas de ansiedade;
- (5) a qualidade de vida.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Aprovação e registro

Este estudo clínico foi aprovado de acordo com as orientações do *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)* e foi registrado no Clinical Trials.gov sob indentificação NCT02091167.

O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa para projetos desenvolvidos em seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo com a anuência do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, sob o registro 384.281.

3.2 Critérios de elegibilidade

Neste estudo foram convidados a participar pacientes com idade superior a 18 anos, do sexo masculino, com diagnóstico de dependência de crack-cocaína. A escolha por pacientes do sexo masculino deve-se principalmente pela sua maior prevalência e melhor acesso aos pacientes nas clínicas de tratamento. No entanto não exclui-se a possibilidade de realização de estudo semelhante em pacientes do sexo feminino.

Para serem incluídos no presente estudo os pacientes deveriam preencher os critérios para a dependência de drogas, segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID) na categoria F14.0 (Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína) e o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais em sua Quarta Edição - Revisada (DSM-IV-TR) (Anexo 1).

Os critérios de seleção foram: 1) não apresentar doenças passadas ou atuais que poderiam ser agravadas durante o tratamento; 2) não apresentar anormalidades nos exames laboratoriais, que poderiam sugerir uma deterioração do estado físico durante a participação no estudo e; 3) ser capaz de ler, escrever e falar português.

Foram excluídos: 1) pacientes com diagnóstico de qualquer outra síndrome de dependência que não ao crack-cocaína, podendo, no entanto, apresentarem uso de nicotina e/ou cafeína (sendo ambos controlados durante a internação), 2) pacientes com outros diagnósticos de desordens mentais; 3) pacientes portadores de algum metal, exceto titânio, em seu cérebro ou crânio (lascas, fragmentos, pinos, etc.), devido a restrições da técnica de estimulação cerebral não-invasiva; 4) pacientes com histórico de epilepsia ou traumatismo craniano grave; 5) pacientes portadores de implante coclear, implante para neuroestimulação, marca-passo cardíaco, linhas de metal intracardíacas, válvula cardíaca, placa, pino, parafuso, *stent*, clipe de aneurisma cerebral, estilhaço metálico no corpo, piercing, prótese metálica, aparelho ortodôntico, devido a restrições dos exames de ressonância magnética, parte do estudo que não será aqui descrito; 6) pacientes claustrofóbicos e com maquiagem definitiva ou tatuagem realizada nos últimos três meses, também por restrições dos exames de ressonância magnética.

3.3 Fluxograma do estudo

A **Figura 2** representa o fluxograma final do estudo, detalhando o número total de pacientes selecionados, as alocações nos grupos experimentais, o seguimento e análise dos dados.

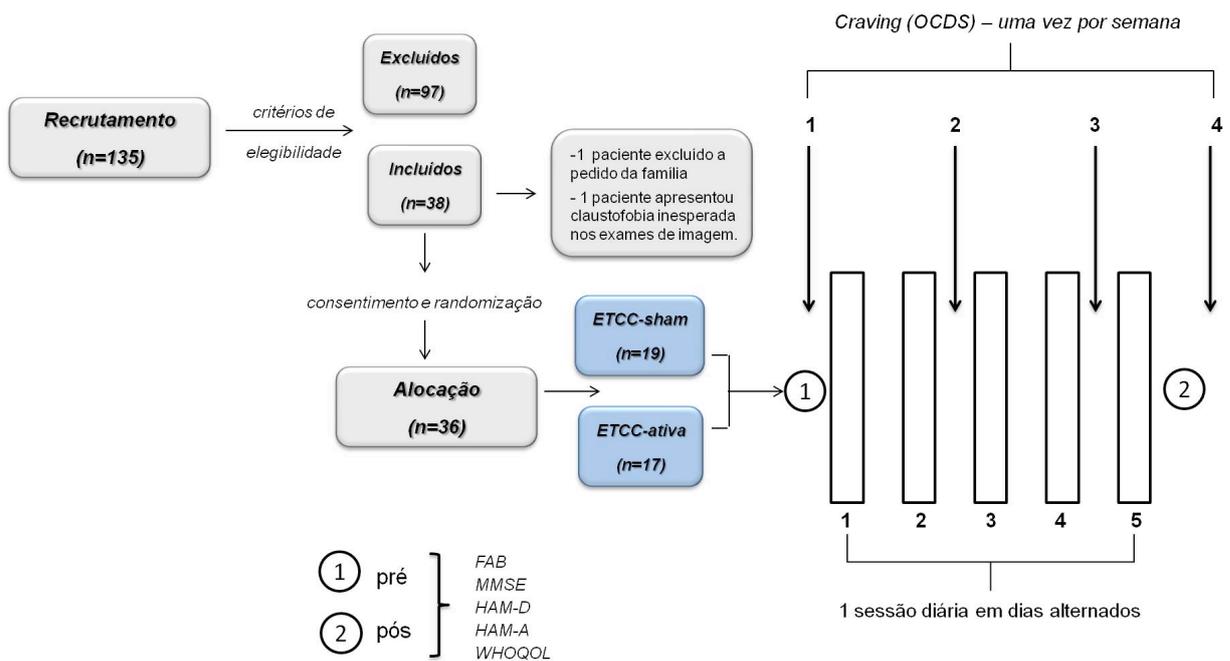


Figura 2. Fluxograma do estudo.

3.4 Procedimentos gerais pós-triagem

3.4.1 Abordagem inicial na clínica de tratamento intensivo

Após a triagem, seguindo os critérios de inclusão e exclusão mencionados, os pacientes foram informados detalhadamente sobre o protocolo experimental. No caso de concordarem com a participação era solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2). Os pacientes foram submetidos à avaliação psiquiátrica e a um exame clínico geral. Seguidamente foram aplicados: o Mini Exame de Estado Mental (MEEM) (Anexo 3) e a bateria breve de avaliação frontal (*Frontal Assessment Battery* - FAB) (Anexo 4), além do questionário para avaliar o padrão de compulsão (*craving*) ao uso de crack-cocaína (Anexo 5), as Escalas de Hamilton para Depressão (Anexo 6) e Ansiedade (Anexo 7), bem como de Qualidade de Vida (Anexo 8).

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

É importante ressaltar que o estudo iniciou-se após o primeiro mês de internação, para ambos os grupos randomizados, pois durante este período os pacientes apresentam um desejo muito forte pela droga e estão fisicamente e psicologicamente muito instáveis.

3.4.3 Internação na Clínica Especializada no Tratamento de Dependência Química

Após as avaliações iniciais, os pacientes foram internados na clínica de tratamento intensivo onde foram submetidos a ETCC bilateral (detalhamento deste procedimento a seguir).

Na clínica os pacientes receberam atendimento especializado por uma equipe multiprofissional (psiquiatria, enfermagem, psicologia, nutrição, pedagogia, educação física e outros) em regime fechado (sem visitas) nos primeiros 15 dias, seguidos de 30 dias de internação com visitas familiares em dois dias da semana. Após este período foram concedidas licenças domiciliares (para retornarem para suas casas) por períodos intermitentes e progressivamente maiores até o final do período da internação (alta definitiva).

Ao serem internados os pacientes tabagistas foram submetidos à abstinência imediata do uso do tabaco, sendo instituído tratamento específico para aliviar os sintomas da abstinência nos casos de dependência de nicotina.

Testes qualitativos para detecção de substâncias psicoativas na urina dos pacientes foram realizados rotineiramente a intervalos aleatórios durante todo o período de internação como forma de assegurar a adesão à terapêutica multiprofissional fornecida pela clínica. O tratamento farmacológico, quando necessário, incluiu o uso de benzodiazepínicos, antipsicóticos, antidepressivos, estabilizadores do humor, controladores da impulsividade e metilfenidato. As intervenções eram direcionadas principalmente à mudança do estilo de vida (atividade física, controle dietético, higiene do sono, prevenção de doenças sexualmente transmissíveis).

3.5 Aplicação da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de Baixa Intensidade (ETCC)

Os pacientes foram selecionados para os grupos ETCC-sham e ETCC-ativa, por meio de randomização por blocos 4 x 6, pelo site *www.randomization.com*. O investigador que conduzia as sessões de tratamento era informado o grupo a que pertencia o paciente imediatamente antes da 1ª sessão do tratamento.

A estimulação transcraniana por corrente contínua de baixa intensidade foi realizada empregando-se um par de eletrodos constituído de material de silicone de 35 cm². O contato com a pele era realizado através de uma camada de gel condutor para viabilizar o fluxo da corrente elétrica, liberada por um estimulador de corrente contínua (Striat, Ibramed Industria Brasileira de Equipamentos Médicos Ltd, São Paulo, Brasil).

O cátodo foi alocado sobre a posição F3 do córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) esquerdo e o ânodo sobre a posição F4 no hemisfério direito, ou seja, o CPF DL direito, de acordo com o sistema de EEG 10/20 (**Figura 3**).

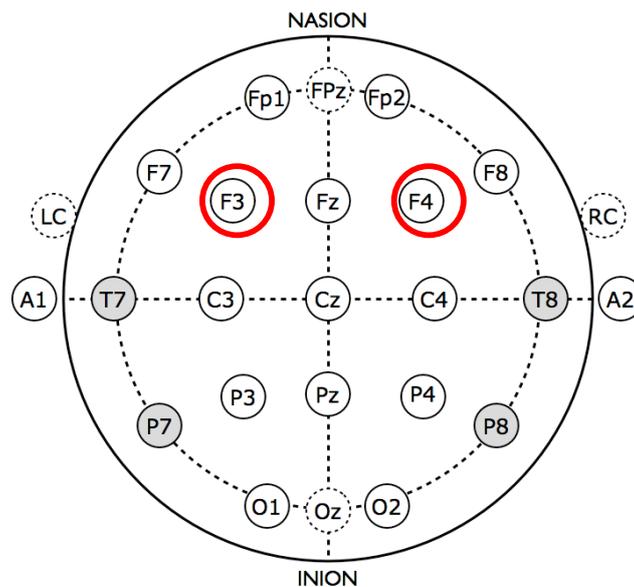


Figura 3. Posicionamento dos eletrodos para ETCC bilateral no CPF DL. O cátodo é posicionado à esquerda (F3) e o ânodo à direita (F4).

Fonte: www.eegatlas-online.com/index.php/montages

Uma corrente constante de intensidade de 2 mA foi aplicada por 20 minutos. Foram realizadas 5 sessões, com intervalo de 48 horas entre elas.

Os pacientes do grupo ETCC-sham tiveram os eletrodos posicionados nos mesmos locais, porém a corrente elétrica foi gradualmente reduzida e desligada após 20 segundos. Assim, os pacientes mantiveram-se “cegos” ao procedimento, uma vez que a maioria descreveu uma sensação de coceira durante a estimulação inicial, sem, contudo, referir-se a dor ou desconforto (Brunoni *et al.*, 2011). Além

disso, outros estudos já validaram este procedimento de simulação de ETCC, demonstrando uma eficácia similar ao placebo (Brunoni *et al.*, 2014).

3.6 Avaliações pré e pós-tratamento: detalhamento dos procedimentos

Antes e ao final das aplicações de ETCC os pacientes foram avaliados clinicamente e cognitivamente (estado cognitivo global e avaliação frontal), quanto ao padrão de compulsão ao uso de crack-cocaína, quanto aos sintomas de Depressão e Ansiedade e Qualidade de Vida.

3.6.1 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Anexo 3)

Foi empregado o MEEM adaptado para a língua portuguesa (Bertolucci *et al.*, 1994). Como na sua versão original (Folstein, Folstein e McHugh, 1975) trata-se de um teste de 11 itens com uma pontuação máxima de 30 pontos examinando cinco áreas cognitivas: orientação, registro, atenção e cálculo, evocação e linguagem. Este exame foi feito no início (linha de base) e depois das cinco aplicações de ETCC, por um examinador “cego”.

3.6.2 Avaliação da Função Frontal (FAB) (Anexo 4)

Foi realizada uma bateria breve para avaliação das funções frontais (*The Frontal Assessment Battery (FAB)*) (Dubois *et al.*, 2000) explorando seis diferentes domínios das funções executivas: conceituação (conceituar a relação entre dois objetos de uma mesma categoria, por exemplo, maçã e banana), flexibilidade mental (evocar o Máximo de palavras que puderem iniciadas com uma dada letra em um

minuto), programação motora (executar uma série motora em uma ordem correta), sensibilidade à interferência (apresentar uma resposta contrária ao sinal alternado do examinador), controle inibitório (inibir uma resposta que foi dada previamente para o mesmo estímulo) e autonomia (inibir a ativação de padrões comportamentais deflagrados pela estimulação sensorial, como o comportamento de preensão mediante a visualização da mão estendida do examinador). Cada um destes itens é pontuado de 0 (zero) a 3 (três). Portanto, a pontuação máxima do FAB é de 18 pontos.

3.6.5 Avaliação dos Padrões Obsessivos e Compulsivos do Uso de crack-cocaína

5.6.5.2 Padrão de compulsão ao uso de crack (Anexo 5)

Para uma avaliação do “padrão” de compulsão ao uso de crack, foi utilizada uma adaptação da escala original de avaliação de Distúrbios Obsessivos-Compulsivos e da qual de Wildt *et al* (2005) destacaram cinco itens que consideram de fato relacionados ao “craving” (Furieri e Nakamura-Palacios, 2007). Os itens são idênticos aos da Escala de Uso Obsessivo-Compulsivo de Cocaína (*Obsessive Compulsive Cocaine Use Scale, OCCUS*) e da Escala Obsessivo-Compulsiva de Cocaína (*Obsessive-Compulsive Cocaine Scale, OCCS*), nas quais a Escala de Beber Compulsivo (*Obsessive Compulsive Drinkink Scale, OCDS*) está baseada. Estes itens permitem a quantificação de pensamentos sobre o uso do crack-cocaína, como proposto recentemente por Hormes e colaboradores (Hormes *et al.*, 2012), bem como por Vorspan e colaboradores (Vorspan *et al*, 2012). A escala foi aplicada uma vez por semana na semana anterior (linha de base), no decorrer (durante) das duas semanas de tratamento e na primeira semana após (final) as cinco sessões de ETCC.

3.6.6 Depressão, Ansiedade e Qualidade de Vida

3.6.6.1 Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D) (Anexo 6)

A avaliação da gravidade dos sintomas de depressão foi realizada por meio de um questionário estruturado de múltipla escolha. Hamilton (Hamilton, 1960), propôs uma escala 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 indivíduos no início (linha de base) e ao final das cinco sessões de ETCC.

3.6.6.2 Escala de Hamilton para Ansiedade (HAM-A) (Anexo 7)

A avaliação dos sintomas de ansiedade também foi realizado por meio de um questionário estruturado de múltipla escolha elaborado por Hamilton (Hamilton, 1959). A escala possui 14 itens, cada qual definidos por uma serie de sintomas. Permite avaliar a ansiedade psíquica (ex., agitação mental e desconforto psicológico) e a ansiedade somática (ex., queixas físicas relacionadas a ansiedade) que foi ser preenchido pelo examinador. Estas escala foi aplicada no início (linha de base) e ao final das cinco sessões de ETCC.

3.6.6.3 Qualidade de Vida (Anexo 8)

A qualidade de vida foi avaliada por uma escala abreviada do módulo do questionário de Qualidade de Vida original da Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization Quality of Life*), o WHOQOL-100, porém na versão em português (Fleck, 2000). Este é instrumento validado e amplamente utilizado por diversos estudos em saúde mental. Fleck *et al* (Fleck, 2000) confirmou a aplicabilidade na população brasileira demonstrou que o instrumento apresenta

características satisfatórias de consistência interna. O instrumento é composto por 26 questões, sendo duas questões gerais e as demais representam o instrumento original (WHOQOL-100). As questões são divididas em 4 domínios: físico, psicológico, relação social e meio ambiente (**Tabela 1**). Todos os domínios têm os valores normatizados em uma escala de 0 (zero) a 100, com maiores valores refletindo melhor qualidade de vida no respectivo domínio. A aplicação foi realizada no início (linha de base) e ao final das cinco sessões de ETCC.

Tabela 1. Domínios da Escala de Qualidade de Vida.

Domínio físico

1. Dor e desconforto
2. Energia e fadiga
3. Sono e repouso
9. Mobilidade
10. Atividades da vida cotidiana
11. Dependência de medicação ou de tratamentos
12. Capacidade de trabalho

Domínio psicológico

4. Sentimentos positivos
5. Pensar, aprender, memória e concentração
6. Auto-estima
7. Imagem corporal e aparência
8. Sentimentos negativos

Relações Sociais

13. Relações pessoais
14. Apoio social
15. Atividade sexual

Meio Ambiente

16. Segurança física e proteção
17. Ambiente no lar

18. Recursos financeiros
 19. Cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade
 20. Oportunidades de adquirir novas informações e habilidades
 21. Participação em, e oportunidades de recreação / lazer
 22. Ambiente físico (poluição / ruído / trânsito / clima)
 23. Transporte
-

3.8 Análise dos Resultados

A hipótese nula primária foi que os escores de *craving* não iriam diferir significativamente entre os grupos ETCC-sham e ETCC-ativa. Assumindo um tamanho de efeito de 0,35 com poder de 80% para testarmos a hipótese nula primária, utilizando análises de variância repetidas (teste ANOVA) e uma probabilidade de erro tipo I de 5%, um número mínimo de 32 participantes seria necessário; no entanto, considerando que as desistências e exclusões são comuns nestas condições, aumentamos a amostra estimada em 10%, atingindo um total de 36 participantes.

O desfecho primário (*craving*) foi analisado por regressão linear, devido ao seu padrão. Foi realizada a análise MANOVA, com medidas repetidas, incluindo os valores iniciais como variáveis moderadoras, os grupos como fatores independentes (ETCC-ativo *versus* ETCC-sham) e tratamento como fator repetitivo (antes e depois da ETCC), seguida de teste de comparações múltiplas (teste de Bonferroni), para comparações das escalas de *craving* antes e após o tratamento.

Para o desfecho secundário, como a maioria dos dados apresentaram distribuição normal (confirmado pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk), utilizamos o teste *t* de Student e o teste *t* pareado para comparar os resultados entre os grupos ETCC-ativa e ETCC-sham. Para os dados nominais e ordinais, as

análises foram realizadas por testes Qui-quadrado, para comparação entre os grupos e para as análises intra-grupo.

A informação do número de pedras consumidas por dia não foi fornecida por 5 pacientes e os dias de abstinência não foram computados para 1 paciente. Estes dados faltantes foram imputados por método de regressão linear.

Em todas as análises foi empregado um nível de significância $p < 0,05$. As análises estatísticas e os gráficos foram feitos utilizando-se os softwares: *SPSS Statistics Base 17.0* (SPSS Inc, EUA) e *GraphPad Prism 5.0* (GraphPad Software Inc, EUA).

4 RESULTADOS

4.1 Características sócio-demográficas dos dependentes de crack-cocaína

De um total de 135 pacientes, 38 enquadravam-se nos critérios de elegibilidade. Destes, 1 não foi incluído no estudo a pedido da família e outro apresentou episódio de claustrofobia nos exames de imagem. Portanto, foram incluídos no estudo 36 potenciais participantes. Nenhum outro participante foi excluído durante o estudo e todos completaram integralmente o protocolo. Eles foram randomicamente alocados para os grupos ETCC-ativa (n=19) e ETCC-sham (n=17).

Conforme demonstrado na **Tabela 2**, os participantes de ambos os grupos apresentaram características semelhantes. A idade média é de 30,4 anos na amostra total. Os participantes possuem, no geral, baixa escolaridade (menos de 3 anos de educação) e estão desempregados (47,2%). A maioria dos participantes é solteiro (63,9%). Além disso, a maioria dos participantes era fumante (83,3%).

Com exceção do estado civil, que apresentou diferença entre os grupos ($p < 0,02$), principalmente pela maior proporção de participantes casados no grupo ETCC-sham e de divorciados no grupo ETCC-ativa, os demais parâmetros demográficos não foram diferentes entre os grupos estudados (**Tabela 2**).

Tabela 2. Características sócio-demográficas, da amostra total dos dependentes de crack-cocaína submetidos a ETCC bilateral (ETCC-ativa: 2mA, 35 cm², 20 min, 5 sessões, dias alternados, n = 19) ou ETCC-sham (n = 17).

		Usuários de crack-cocaína (n=36)	ETCC-sham (n = 19)	ETCC-ativa (n =17)		Valor p
Características Sócio-demográficas						
Idade [média (DP)]		30,4 (9,0)	30,3 (8,4)	30,4 (9,8)	$t(34) = -0,03$	0,98
Gênero n (%)		36 (100%)	19 (100%)	17 (100%)		
Anos de educação [média(DP)]		2,4 (0,8)	2,3 (0,6)	2,6 (1,0)	$t(34) = -1,22$	0,23
Situação trabalhista n (%)	Trabalho formal	5 (13,9%)	3 (15,8%)	2 (11,8%)	$X_2 = 4,91$	0,30
	Trabalho informal	2 (5,6%)	1 (5,3%)	1 (5,9%)		
		17 (47,2%)	6 (31,6%)	11 (64,7%)		
	Desempregado	6 (16,7%)	4 (21,1%)	2 (11,8%)		
	Autônomo	6 (16,7%)	5 (26,3%)	1 (5,9%)		
	Auxílio doença					
Estado civil n (%)	Solteiro	23 (63,9%)	11 (57,9%)	12 (70,6%)	$X_2 = 9,46$	0,02*
	Casado	8 (22,2%)	7 (36,8%)	1 (5,9%)		
	Divorciado	4 (11,1%)	0 (0%)	4 (23,5%)		
	União estável	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (5,3%)		
Uso de tabaco n (%)	Sim	30 (83,3%)	14 (73,7%)	16 (94,1%)	$X_2 = 2,70$	0,10
	Não	6 (16,7%)	5 (26,3%)	1 (5,9%)		

DP = desvio padrão

4.2 Padrões de consumo e impressão dos dependentes de crack-cocaína

Conforme demonstrado na **Tabela 3**, o padrão de consumo do crack-cocaína também não foi diferente entre os grupos estudados. Ambos iniciaram o uso da droga cedo, com média de idade de 21,7 anos, o consumo médio foi de 13,1 pedras

por dia e estavam com aproximadamente 34,6 dias de abstinência antes do início do protocolo experimental.

Neste estudo, os participantes não tinham conhecimento se estavam sendo submetidos à ETCC real (ETCC-ativa) ou a simulada (ETCC-sham). Quando perguntados sobre a sua impressão a respeito do tratamento que estavam recebendo, 33 (91,7%) dos 30 participantes responderam que estavam recebendo a ETCC real. Ou seja, apenas 3 (8,3%) acreditaram estarem recebendo a ETCC simulada e estes eram realmente do grupo ETCC-sham. Interessantemente, dentre os participantes do grupo ETCC-sham, 16 dos 19 (84,2%) responderam estar recebendo a ETCC-ativa, enquanto que todos os participantes (100%) do grupo ETCC-ativa responderam positivamente, acreditando estarem sendo submetidos à ETCC-ativa.

Ao serem questionados sobre a confiança de sua resposta, 23 participantes (82,2%) responderam estarem extremamente confiantes, sendo 11 (73,3%) do grupo ETCC-sham e 12 (92,4%) do grupo ETCC-ativa. Esta escala não foi aplicada aos primeiros 8 participantes, devido aos ajustes iniciais da equipe participante do protocolo experimental. Não foram encontradas diferenças em relação à impressão e confiança na sua impressão, entre os grupos estudados (**Tabela 3**).

Tabela 3. Padrões de consumo do crack-cocaína e impressão, da amostra total dos dependentes de crack-cocaína submetidos a ETCC bilateral (ETCC-ativa: 2mA, 35 cm², 20 min, 5 sessões, dias alternados, n = 19) ou ETCC-sham (n = 17).

	Usuários de crack-cocaína (n=36)	ETCC-sham (n = 19)	ETCC-ativa (n =17)		Valor p
Uso de crack-cocaína					
Idade de início do uso de crack-cocaína [média (DP)]	21,7 (8,0)	21,0 (7,1)	22,5 (9,0)	$t(34) = -0,56$	0,58
Quantidade de crack-cocaína consumida (pedras/dia) [média (DP)]	13,1 (11,3)	12,9 (12,0)	13,4 (11,0)	$t(34) = -0,13$	0,90
Dias de abstinência anterior ao estudo [média (DP)]	34,6 (10,2)	35,0 (9,9)	34,2 (10,9)	$t(34) = 0,23$	0,82
Impressão n (%)					
ETCC-sham	3 (8,3%)	3 (15,8%)	0 (0%)	$X_2 = 2,93$	0,09
ETCC-ativa	33 (91,7%)	16 (84,2%)	17 (100%)		
Confiança na sua impressão n (%)	Pouco	1 (3,6%)	1 (6,7%)	$X_2 = 1,96$	0,58
	Médio	4 (14,3%)	3 (20,0%)		
	Muito confiante	12 (42,9%)	6 (40,0%)		
	Extremamente confiante	11 (39,3%)	5 (33,3%)		

4.3 Parâmetros Clínicos

4.3.1 Testes qualitativos para detecção de substâncias na urina

É importante ressaltar que apesar de os participantes terem permanecido em um ambiente com restrição ao uso de drogas, a presença destas na urina foi rastreada periodicamente durante o tratamento e, felizmente, todos os resultados foram negativos.

4.3.2 Craving

ANOVA de duas vias para medidas repetidas foi realizada para avaliar o efeito da intervenção sobre o desejo incontrolável pelo consumo (craving) (**Figura 4B**). Esta análise demonstra haver uma interação significativa entre os fatores analisados (grupos e condição antes e após tratamento) [$F(1,33) = 5,29$, $p = 0,028$, $\eta^2 = 0,14$]. Considerando as comparações post-hoc com correção pelo teste de Bonferroni, observou-se uma diferença estatística entre os grupos ($p = 0,028$), e entre os escores obtidos antes e após o tratamento para o grupo ETCC-ativa ($p = 0,003$).

As manifestações do craving pelo crack-cocaína reduziram linearmente entre o início (semana anterior ao tratamento) e o final (semana após o tratamento) apenas no grupo ETCC-ativa [Regressão linear: $4,412 - 0,617X$, $r^2 = 0,058$, $F(1,66) = 4,089$, $p = 0,047$] (**Figura 4A**), sugerindo que este decréscimo deve-se ao tratamento com a ETCC real.

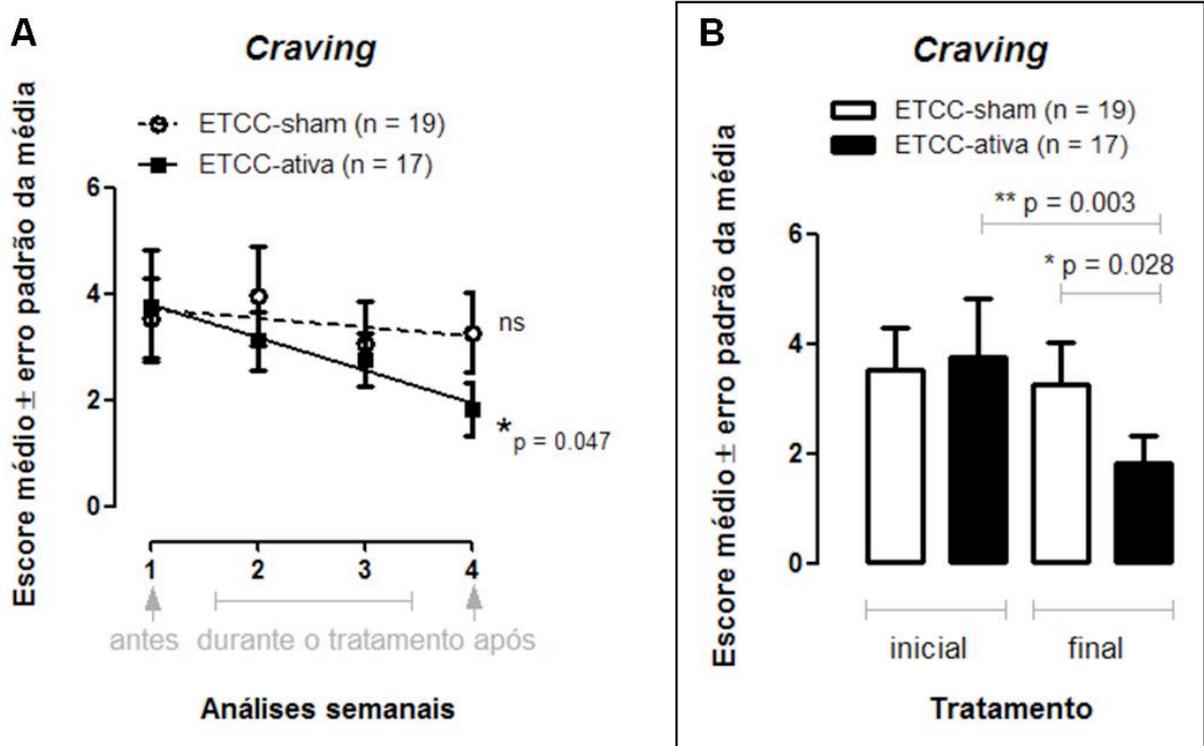


Figura 4. Evolução das manifestações de desejo pelo consumo (*craving*) de crack-cocaína, analisados por cinco itens da escala OCCS (*Obsessive Compulsive Cocaine Scale*) adaptada para crack-cocaína, dos dependentes submetidos a ETCC bilateral real (ETCC-ativa, n = 19) ou simulada (ETCC-sham, n = 17). **A**, Escore médio \pm erro padrão média na semana anterior ao tratamento, na 2ª e 3ª semanas durante o tratamento e na semana após o tratamento com a ETCC bilateral (2mA, 35 cm², catodo esquerdo/anodo direito, estimulação diária a cada dois dias, totalizando 5 sessões); regressão linear: $4,412 - 0,617X$, $r^2 = 0,058$, $p = 0,047$. **B**, escores médios de *craving* observados na semana anterior e na semana após o tratamento com ETCC. * $p = 0,028$, ** $p = 0,003$ (teste de Bonferroni após ANOVA de duas vias de medidas repetidas com ajuste de linha de base).

4.3.2 Desempenho cognitivo

Na análise inicial, a pontuação FAB na amostra total foi de $11,1 \pm 3,5$, sendo compatível com a faixa da população brasileira, levando-se em consideração a baixa escolaridade, porém a pontuação é baixa, levando-se em consideração a idade dos participantes (Rodrigues *et al.*, 2009; Beato *et al.*, 2012). As pontuações iniciais não foram diferentes entre os grupos estudados (**Tabela 4**). No entanto, observou-se um aumento significativo ($p = 0,01$) na média da pontuação FAB no grupo ETCC-sham, em relação ao ETCC-ativa, após o tratamento. Não foram observadas diferenças entre os grupos quando comparadas as mudanças obtidas pelas subtrações das pontuações finais menos as iniciais.

Em relação ao estado mental, avaliado pelo MEEM, a pontuação média da amostra total foi de $23,4 \pm 3,5$ para o MEEM, sendo esta inferior à esperada (pontuação em torno de 25), considerando a idade e nível de escolaridade dos participantes (Crum *et al.*, 1993). No entanto, este escore foi recuperado após o tratamento em ambos os grupos estudados, tendo alcançado uma diferença estatística ($p = 0,03$) no grupo ETCC-ativa (**Tabela 4**). Mas, não houve diferenças entre os grupos na comparação das mudanças (final – inicial).

As análises dos escores nas Escalas de Hamilton para depressão (HAM-D) e ansiedade (HAM-A) não demonstraram diferenças entre o início e o final do tratamento, entre os grupos estudados. O escore de HAM-D reduziu em ambos os grupos, porém a diferença foi estatisticamente significativa apenas no grupo ETCC-ativa, com $p = 0,04$ (**Tabela 4**). Porém, não foram observadas diferenças entre os grupos quando comparadas as subtrações finais menos as iniciais. Para os escores de HAM-A, houve um aumento no grupo ETCC-sham, que quase atingiu

significância estatística ($p = 0,053$), enquanto que houve uma tendência à diminuição dos escores no grupo ETCC-ativa (**Tabela 4**). Estas mudanças em direções opostas observadas nos escores de ansiedade foram estatisticamente diferentes na análise entre os grupos ($p = 0,03$) quando consideradas as subtrações dos scores finais menos as iniciais.

Tabela 4. Dados clínicos da amostra total dos dependentes de crack-cocaína submetidos a ETCC bilateral (ETCC-ativa: 2 mA, 35 cm², 20 min, 5 sessões, dias alternados, n = 19) ou ETCC-sham (n = 17).

Parâmetros clínicos		ETCC-sham (n = 19)	ETCC-ativa (n = 17)	Análise entre grupos	
média (DP)					
FAB	Inicial	11,1 (3,7)	11,1 (3,4)	$t(34) = -0,01$	$p = 1,0$
	Final	12,9 (3,0)	11,2 (3,8)	$t(34) = 1,45$	$p = 0,16$
	<i>Análise intra-grupo</i>	$t(18) = -2,78, p = 0,01^{**}$	$t(16) = -0,33, p = 0,74$		
	Final - inicial	1,84 (2,89)	0,18 (2,19)	$t(34) = -1,93$	$p = 0,06$
MMSE	Inicial	23,8 (3,0)	22,9 (4,0)	$t(34) = 0,81$	$p = 0,42$
	Final	24,8 (3,5)	24,4 (4,5)	$t(34) = 0,32$	$p = 0,75$
	<i>Análise intra-grupo</i>	$t(18) = -1,48, P = 0,16$	$t(16) = -2,36, p = 0,03^*$		
	Final - inicial	1,0 (2,94)	1,53 (2,67)	$t(34) = -0,56$	$p = 0,58^*$
HAM-D	Inicial	4,3 (3,1)	5,0 (3,0)	$t(34) = -0,67$	$p = 0,51$
	Final	3,5 (3,3)	3,2 (3,2)	$t(34) = 0,27$	$p = 0,79$
	<i>Análise intra-grupo</i>	$t(18) = 1,04, p = 0,31$	$t(16) = 2,2, p = 0,04^*$		
	Final - inicial	-0,79 (3,31)	-1,65 (3,37)	$t(34) = 0,77$	$p = 0,45$
HAM-A	Inicial	6,0 (4,3)	7,6 (5,8)	$t(34) = -0,94$	$p = 0,36$
	Final	8,7 (6,5)	6,4 (4,3)	$t(34) = 1,26$	$p = 0,22$
	<i>Análise intra-grupo</i>	$t(18) = -2,07, p = 0,053$	$t(16) = 1,07, p = 0,30$		
	Final - inicial	2,68 (5,65)	-1,24 (4,75)	$t(34) = -2,24$	$p = 0,03^*$

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. * $p < 0,05$, ** $p = 0,01$.

Nas análises de qualidade de vida, as comparações dos escores obtidos pelo WHOQOL-BREF demonstraram diferenças significativas entre os grupos estudados nas questões Q1 ($p = 0,031$), que explora a percepção global da qualidade de vida individual, e Q2 ($p = 0,048$), relacionada à percepção global de sua saúde global, quando consideradas as extensões de mudanças entre os escores iniciais e finais (**Tabela 5**). Ambas as questões mudaram no sentido de aumento no grupo submetido à ETCC-ativa e decréscimo no grupo ETCC-sham. Não foram observadas diferenças nas mudanças em domínios específicos, entre os grupos estudados.

Ambos os grupos estudados mostraram algumas alterações nas análises pareadas. Quando comparados os escores finais (após o tratamento) com os iniciais (antes do tratamento), observou-se um aumento estatístico ($p = 0,02$) na questão Q1 no grupo ETCC-ativa apenas (**Tabela 5**). No domínio do meio ambiente, observou-se mudanças significantes para ambos os grupos ($p = 0,04$ para o grupo ETCC-sham e $p = 0,0002$ para o grupo ETCC-ativa) (**Tabela 5**), sendo que o "meio ambiente físico" melhorou para o grupo ETCC-sham apenas ($p = 0,016$), enquanto que os itens "segurança física" ($p = 0,014$), "acesso aos serviços de saúde" ($p = 0,014$) e "transporte" ($p = 0,027$) melhoraram para o grupo ETCC-ativa. Apenas o grupo ETCC-ativa apresentou uma melhora significativa no domínio psicológico ($p = 0,04$) (**Tabela 5**), que ocorreu principalmente pelo aumento de sua auto-estima ($p = 0,029$).

Tabela 5. Qualidade de vida (WHOQOL-BREF) dos usuários de crack-cocaína submetidos a ETCC bilateral (ETCC-ativa: 2 mA, 35 cm², 20 min, 5 sessões, dias alternados, n = 19) ou ETCC-sham (n = 17).

média (DP)		ETCC-sham (n = 19)	ETCC-ativa (n = 17)	Análise entre grupos	
Q1 Percepção global da qualidade de vida individual	Inicial	4,00 (0,82)	3,65 (1,06)	$t(34)=1,13$	$p=0,27$
	Final	3,95 (0,85)	4,35 (0,70)	$t(34)=-1,55$	$p=0,13$
	Análise intra-grupo	$t(18)=0,27, p=0,79$	$t(18)=-2,51, p=0,02^*$		
	Final - inicial	-0,526 (0,85)	0,706 (1,16)	$t(34)=-2,26$	$p=0,031^*$
Q2 Percepção global da sua saúde individual	Inicial	4,21 (0,79)	4,06 (0,83)	$t(34)=0,56$	$p=0,58$
	Final	4,00 (0,94)	4,41 (0,62)	$t(34)=-1,53$	$p=0,14$
	Análise intra-grupo	$t(18)=1,17, p=0,26$	$t(18)=-1,69, p=0,11$		
	Final - inicial	-0,211 (0,79)	0,353 (0,86)	$t(34)=-2,05$	$p=0,048^*$
DOMÍNIOS (escores transformados)					
Físico	Inicial	15,85 (2,36)	15,97 (1,77)	$t(34)=-0,17$	$p=0,87$
	Final	15,85 (2,26)	16,27 (1,75)	$t(34)=-0,62$	$p=0,54$
	Análise intra-grupo	$t(18)=0,00, p=1,0$	$t(18)=-1,06, p=0,31$		
	Final - inicial	-0,0001 (2,77)	0,3024 (1,18)	$t(34)=-0,42$	$p=0,68$
Psicológico	Inicial	15,93 (1,89)	15,37 (2,09)	$t(34)=0,88$	$p=0,38$
	Final	16,17 (1,58)	16,35 (1,53)	$t(34)=-0,34$	$p=0,74$
	Análise intra-grupo	$t(18)=-0,65, p=0,53$	$t(18)=-2,25, p=0,04^*$		
	Final - inicial	-0,246 (1,65)	0,980 (1,80)	$t(34)=-1,28$	$p=0,21$

Relações Sociais	Inicial	14,11 (3,06)	14,98 (1,80)	$t(34)=-1,03$	$p=0,31$
	Final	15,23 (2,93)	15,14 (2,40)	$t(34)=0,10$	$p=0,92$
	<i>Análise intra-grupo</i>	$t(18)=-1,54, p=0,14$	$t(18)=-0,29, p=0,78$		
	Final - inicial	1,122 (3,18)	0,157 (2,25)	$t(34)=1,04$	$p = 0,306$
Meio ambiente	Inicial	13,82 (1,67)	13,26 (1,96)	$t(34)=0,91$	$p=0,37$
	Final	14,63 (2,02)	14,79 (1,68)	$t(34)=-0,26$	$p=0,80$
	<i>Análise intra-grupo</i>	$t(18)=-2,19, p=0,04^*$	$t(18)=-4,83, p=0,0002^{***}$		
	Final - inicial	0,816 (1,63)	1,529 (1,30)	$t(34)=-1,44$	$p=0,16$

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. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

4.3.3 Efeitos adversos

Em relação aos efeitos adversos, foram feitos questionamentos a respeito de dores na cabeça, no pescoço e no couro cabeludo, zumbido, formigamento no couro cabeludo, sensação de ardência no couro cabeludo, sonolência, alterações agudas de humor, déficit de concentração, entre outros (Brunoni *et al.*, 2011).

Da amostra total, 26 participantes (72,2%), relataram sensação de formigamento no couro cabeludo sob os eletrodos e este relato foi semelhante entre os grupos estudados (ETCC-sham: 73,7% e ETCC-ativa: 70,6%) (**Tabela 6**). Apenas 3 participantes do grupo ETCC-ativa (17,6%) descreveram sensação de ardência no couro cabeludo e 1 participante deste grupo (5,9%) relatou zumbido. Apenas 1 participante do grupo ETCC-sham (5,3%) relatou dor de cabeça após o tratamento.

5 participantes do grupo ETCC-sham (13,9%) e 1 participante do grupo ETCC-ativa (5,9%) não reportaram nenhum efeito adverso. Além disso, nenhum outro

efeito adverso foi relatado pelos participantes de ambos os grupos estudados e nenhuma outra diferença significativa foi encontrada (**Tabela 6**).

Tabela 6. Efeitos adversos da amostra total dos dependentes de crack-cocaína submetidos a ETCC bilateral (ETCC-ativa: 2 mA, 35 cm², 20 min, 5 sessões, dias alternados, n = 17) ou ETCC-sham (n = 19).

Efeitos adversos n (%)	Usuários de crack-cocaína (n = 36)	ETCC-sham (n = 17)	ETCC-ativa (n = 19)		Valor p
Nenhum	5 (13,9%)	4 (21,1%)	1 (5,9%)	$\chi^2 = 6,86$	0,14
Dor de cabeça	1 (2,8%)	1 (5,3%)	0 (0%)		
Zumbido	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (5,9%)		
Formigamento do couro cabeludo	26 (72,2%)	14 (73,7%)	12 (70,6%)		
Sensação de ardência no couro cabeludo	3 (8,3%)	0 (0%)	3 (17,6%)		

5 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar os efeitos terapêuticos da estimulação transcraniana por corrente contínua de baixa intensidade bilateral no córtex pré-frontal dorsolateral de usuários de crack-cocaína. 38 participantes foram randomizados em 2 grupos: ETCC-sham e ETCC-ativa.

5.1 Efeitos do tratamento com a ETCC ativa versus a ETCC simulada sobre o *craving*

O principal resultado deste estudo foi a redução do *craving*. De acordo com Sinha (Sinha, 2013), as manifestações compulsivas às drogas retomaram um papel relevante na fisiopatologia da dependência às drogas e está incluso no DSM-V como um sintoma clínico importante. Isso se deve principalmente por estudos recentes que demonstraram evidências neurobiológicas na ativação neural, relacionados às manifestações compulsivas às drogas, e evidências clínicas que corroboram a sua associação com as recaídas e o processo de recuperação (Sinha, 2013) .

O *craving* vem sendo definido como uma vontade intensa e incontrolável de consumir drogas, sendo este estado resultante particularmente da presença de fortes obsessões e compulsões irresistíveis ao uso de drogas (Robinson e Berridge, 1993; Hormes *et al.*, 2012). O *craving* aumenta com o uso repetido e com o maior consumo de drogas (Robinson e Berridge, 1993; Sinha, 2013), estando presente mesmo quando os efeitos prazerosos cessaram e também pode evoluir durante longos períodos de abstinência (Robinson e Berridge, 1993; Grimm *et al.*, 2001).

A definição de *craving* ainda é uma questão de grande debate e que vai além do escopo e objetivos deste estudo. No entanto, o seu significado clínico parece ser

menos controverso (Tiffany e Wray, 2012) e está associado à dificuldade de superação da dependência de drogas (George e Koob, 2013).

Para os dependentes, o desejo de uso da substância torna-se um problema real no cotidiano, podendo levar ao domínio de seus pensamentos e gerando angústia (Tiffany e Wray, 2012). No presente estudo, o *craving* foi avaliado através de uma adaptação da Escala original do beber obsessivo compulsivo (*Obsessive Compulsive Drinking Scale*, OCDS), desenvolvida para alcoolistas, mas adaptada com sucesso para usuários de crack-cocaína (Hormes *et al.*, 2012; Vorspan *et al.*, 2012). A escala original refere-se ao desejo durante um dia inteiro, em vez da sua manifestação imediata, sendo esta considerada como um índice mais apropriado para a dependência de droga (Kavanagh *et al.*, 2013). A partir da escala original de 14 itens, nós só usamos cinco itens deles.

De acordo com Wildt e colaboradores (de Wildt *et al.*, 2005) muitos itens das OCDS estão relacionadas com as consequências do desejo e não representam o conceito central do desejo. Este autor considera que apenas cinco itens dos quatorze (itens: 1, 2, 4, 5 e 13) são para aqueles que realmente avaliam, com confiabilidade, o desejo à droga, permitindo a avaliação deste comportamento a longo prazo. O uso da escala abreviada foi utilizada com sucesso em um estudo de nosso grupo, com alcoolistas (Furieri e Nakamura-Palacios, 2007). Uma vantagem adicional desta escala abreviada consiste no menor tempo necessário para a sua aplicação, o que permitiu a avaliação com o mínimo de perturbação na rotina do paciente no seu tratamento.

Neste estudo, os usuários de crack tratados com a ETCC-ativa mostraram uma diminuição progressiva nas manifestações compulsivas ao uso do crack-

cocaína, padrão este não observado nos participantes do grupo ETCC-sham. Ao final do tratamento, o grupo ETCC-ativa apresentou pontuações significativamente inferiores quando comparado com o grupo-ETCC sham e também quando comparados com as suas pontuações iniciais (linha de base), demonstrando assim a eficiência da ETCC na redução do *craving*.

Infelizmente, ainda não há medidas terapêuticas eficazes que visem o controle às manifestações compulsivas ao uso de drogas na rotina dos tratamentos de dependência química. Estudos recentes têm sugerido que as técnicas de estimulação cerebral não-invasiva, como a Estimulação Magnética Transcraniana e Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, podem constituir abordagens promissoras para ajudar no tratamento de abuso e dependência de drogas. A estimulação cerebral não-invasiva tem demonstrado efeitos importantes na redução do *craving* (Jansen *et al.*, 2013).

Jansen e colaboradores (Jansen *et al.*, 2013) realizaram recentemente uma meta-análise para avaliar as evidências disponíveis sobre os efeitos da neuroestimulação não-invasiva no córtex pré-frontal dorsolateral sobre as manifestações de desejo a substâncias químicas e à comida. A análise incluiu 17 estudos e demonstrou um efeito positivo da neuroestimulação não-invasiva, reduzindo o *craving*. A análise não demonstrou diferenças entre as técnicas utilizadas nos diferentes estudos, entre as várias substâncias de abuso e entre substâncias de abuso e a comida. Eles concluíram que a neuroestimulação não-invasiva sobre o CPFDL, independentemente se por estimulação magnética ou corrente contínua, é efetiva na diminuição do *craving* (Jansen *et al.*, 2013).

No entanto, a ETCC tem demonstrado efeitos diversos sobre o *craving*. Fregni e colaboradores (Fregni *et al.*, 2008) demonstraram que a ETCC anódica (esquerda e direita) sobre o CPFDL (2 mA, 35 cm², 20 min) reduziu o *craving* após a estimulação, porém sem alterações significativas de humor. Já no estudo mais recente de Pripfl e Lamm (Pripfl e Lamm, 2014), não foram observados efeitos da ETCC anódica (esquerda ou direita; 2 mA, 35 cm², 20 min) sobre o CPFDL quando comparados com o grupo placebo sobre o desejo de uso da nicotina. Outro estudo com fumantes também não demonstrou efeitos benéficos de uma única sessão (ânodo esquerdo, 2 mA, 35 cm², 20 min) de ETCC sobre o CPFDL (Xu *et al.*, 2013). Porém ambos estudos com fumantes demonstraram uma redução significativa nas emoções negativas (Pripfl e Lamm, 2014) .

Shahbabaie e colaboradores (Shahbabaie *et al.*, 2014) encontraram um efeito estado-dependente da ETCC sobre o desejo de uso da metanfetamina. A ETCC anódica (2 mA, 35 cm², 20 min) sobre o CPFDL direito reduziu o desejo quando os indivíduos estavam abstinentes e em repouso, mas aumentou o desejo quando os indivíduos foram expostos a estímulos relacionados com a metanfetamina.

A ETCC anódica única (1 mA, 35 cm², 10 min) sobre o CPFDL esquerdo melhorou a função frontal e aumentou a amplitude de P3 associada com sons relacionados com o álcool . Porém, quando aplicado repetidamente (2 mA, 35 cm², 20 min), tendeu a aumentar as recaídas em alcoolistas, embora tenha diminuído significativamente o *craving* ao álcool (da Silva *et al.*, 2013).

A ETCC bilateral única (2 mA, 35 cm², 20 min) sobre o CPFDL diminuiu o *craving* em alcoolistas, independentemente da polaridade (ânodo esquerdo / cátodo direito ou cátodo esquerdo / ânodo direito) (Boggio *et al.*, 2008). Quando aplicada

repetidamente no CPFDL (2 mA, 35 cm², 13:20:13 minutos; cátodo esquerdo / ânodo direito), levou à redução das recaídas durante um período de seis meses de *follow-up* e melhorou a percepção de qualidade da vida em alcoolistas graves (Klauss *et al.*, 2014).

Facteau e colaboradores (Facteau *et al.*, 2014), utilizando a ETCC bilateral sobre o CPFDL (cátodo esquerdo/ânodo direito), observaram a diminuição do número de cigarros fumados após dois tratamentos de ETCC por cinco dias (2 mA, 35 cm², 30 minutos). Eles também observaram que os fumantes rejeitaram mais frequentemente as ofertas de cigarros, mas não as de dinheiro, após o tratamento com a ETCC; além de exibirem um desejo reprimido de fumar em um questionário padronizado de desejo de nicotina.

Há poucos estudos na literatura que tenham investigado os efeitos da ETCC sobre a dependência à cocaína e nenhum sobre a dependência de crack-cocaína. Gorini e colaboradores (Gorini *et al.*, 2014) investigaram os efeitos da excitabilidade cortical esquerda e direita em duas tarefas de risco. Os usuários de cocaína e controles (não usuários) receberam aleatoriamente: ETCC real 1,5 mA, 32 cm², por 20 min), sendo uma sessão ânodo esquerdo/cátodo direito, outra ânodo direito/cátodo esquerdo e uma sessão simulada (placebo), com pelo menos, 48 horas de intervalo. Eles observaram que os usuários de cocaína e indivíduos do grupo controle aumentaram comportamentos de segurança após a estimulação anódica direita, enquanto que após a estimulação anódica esquerda, houve aumento dos comportamentos de risco, apenas nos usuários de cocaína. Assim, os autores sugerem que os dependentes de cocaína apresentam anormalidades funcionais nas redes neurais pré-frontais envolvidas na tomada de decisões e comportamentos de

risco. A propensão ao risco excessivo em dependentes de cocaína seria devido a uma hipotivação do CPFDL direito e a um desequilíbrio nas interação entre os hemisférios cerebrais (Gorini *et al.*, 2014).

No presente estudo, utilizamos a ETCC bilateral sobre o CPFDL (cátodo esquerdo/ânodo direito; 2 mA, 35 cm², por 20 min), porém repetidamente, senso um total de 5 sessões, em dias alternados. Os resultados indicam uma diminuição ao *craving* nos usuários de crack-cocaína submetidos à ETCC-ativa. Nossos resultados vão de encontro com os estudos relatados acima, o que nos permite sugerir que um melhor controle do *craving* decorrente da estimulação transcraniana pode resultar em um comportamento mais seguro, ou ao contrário, o melhor controle dos comportamentos de risco ajudaria no controle às manifestações de compulsão à droga. Entretanto, a melhora nos comportamentos de risco e *craving* podem não estar diretamente relacionadas, mas representarem dimensões diferentes que convergem para um melhor controle cognitivo, após a ETCC sobre o CPFDL.

5.2 Dados sócio-demográficos

A eficácia da ETCC bilateral repetida sobre o CPFDL não se deve a diferenças de características que possam ter ocorrido durante a distribuição randômica dos participantes, uma vez que não foram observadas diferenças entre os grupos quanto a idade, escolaridade e condições trabalhistas, bem como quanto aos dias de abstinência antes do início do protocolo, ao padrão de uso de crack-cocaína, a idade de início de uso da droga e o consumo diário da mesma.

Os dados sócio-demográficos e de padrão de uso de crack-cocaína dos participantes deste estudo demonstram que estes apresentaram as mesmas

características observadas na população de usuários do Brasil (Duailibi, Ribeiro e Laranjeira, 2008; Oliveira e Nappo, 2008; Dieckmann *et al.*, 2014; Moura *et al.*, 2014) e de outros países (Wallace, 1989; Vivancos *et al.*, 2006; Haas, Karila e Lowenstein, 2009; Oliveira, Ponce Jde e Nappo, 2010).

5.3 Dados clínicos

A função frontal, avaliada pelo FAB, apresentou melhora apenas no grupo ETCC-sham, sugerindo uma recuperação das funções executivas frontais pela abstinência à droga. Em contrapartida, os indivíduos do grupo ETCC-ativa, não tiveram alterações dos escores de FAB, talvez porque a ETCC de alguma forma preveniu qualquer mudança no desempenho executivo. Por outro lado, este grupo (ETCC-ativa), demonstrou uma melhora no estado mental cognitivo, avaliado pelo MEEM, enquanto que nenhuma mudança neste escore foi observado no grupo ETCC-sham.

Em relação aos demais dados clínicos, ocorreu uma diminuição nos sintomas de depressão, avaliados pelo HAM-D, no grupo ETCC-ativa apenas. Já os sintomas de ansiedade, avaliados pelo HAM-A, alteraram-se em direções opostas, sendo que houve um aumento no grupo ETCC-sham e uma diminuição no grupo ETCC-ativa.

A qualidade de vida foi avaliada neste estudo, especialmente porque a dependência ao crack-cocaína tem impactos nocivos sobre a vida do indivíduo, suas famílias e a comunidade em que vive. Além disso, já é sabido que quanto mais grave é a dependência, pior é a qualidade de vida (da Silva Lima *et al.*, 2005) e muito provavelmente, quanto pior é a percepção da qualidade de vida, maior a probabilidade de agravar a dependência de drogas, como num ciclo vicioso.

Neste estudo, a *percepção global da qualidade de vida individual* e da sua saúde individual melhorou ao final do tratamento, nos usuários de crack-cocaína tratados pela ETCC ativa. Em contraste, os usuários do grupo ETCC-sham apresentaram uma alteração no sentido inverso, ou seja, um decréscimo na qualidade de vida. Além disso, os usuários do grupo ETCC-ativa apresentaram uma melhora na sua auto-estima (domínio psicológico). Menor *craving*, menos ansiedade e melhora na qualidade de vida são processos que favorecem um melhor resultado no tratamento de dependência química.

Interessantemente, o *craving* e a qualidade de vida tem sido recomendadas como formas de análise adicionais em estudos de tratamento da dependência química (Tiffany *et al.*, 2012). A dependência, muitas vezes afeta o indivíduo além dos efeitos imediatos do uso da droga, incluindo consequências nos domínios da saúde, bem-estar, o funcionamento psicológico, as relações pessoais, a sua produtividade e envolvimento com a criminalidade (Tiffany *et al.*, 2012). Assim, tratamentos de dependência são mais eficazes quando reduzem o impacto das consequências negativas do uso de drogas. A estimulação direta bilateral repetitiva sobre o CPFDL parece enquadrar-se nesses critérios.

Embora altamente relevante, esta potencial relação entre a modulação pela ETCC, a qualidade de vida e o *craving* em usuários de crack-cocaína precisa ser investigada em uma amostra maior.

5.4 Limitações do estudo

Existem limitações deste estudo que necessitam ser consideradas. A amostra de usuários de crack-cocaína é relativamente pequena, impedindo-nos, assim, de expandir o significado clínico dos nossos resultados. Além disso, os pacientes estavam há cerca de 35 dias de abstinência da droga no início do estudo, pois durante o primeiro mês de tratamento da dependência, no serviço de internação, os pacientes apresentam um desejo muito forte pela droga e estão fisicamente e psiquicamente muito instáveis. Portanto, aguardamos a estabilização do estado físico e mental global antes do recrutamento para este estudo. No entanto, este tempo foi igual para ambos os grupos randomizados.

É importante ressaltar, no entanto, que os resultados observados serão importantes para auxiliar em estudos futuros, enriquecendo os estudos sobre os efeitos da ETCC sobre o CPFDL no tratamento à dependência de drogas.

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, este demonstrou que usuários de crack-cocaína submetidos a uma sessão diária de ETCC bilateral sobre o CPFDL (cátodo esquerdo / ânodo direito), em dias alternados, totalizando 5 sessões, apresentaram uma significativa redução no *craving* quando comparado com o grupo placebo (ETCC-sham) e com seus valores iniciais. O tratamento também levou a uma melhora no estado mental global, reduziu sintomas de ansiedade, melhorou a percepção da qualidade de vida e saúde, no grupo ETCC-ativa. Estes resultados demonstram um efeito benéfico da ETCC no tratamento da dependência ao crack-cocaína, no entanto, estudos futuros que visem explorar parâmetros e dados clínicos adicionais como recaídas e efeitos a longo prazo são necessários.

REFERÊNCIAS

Abdalla, R. R. et al. Prevalence of cocaine use in Brazil: data from the II Brazilian national alcohol and drugs survey (BNADS). **Addict Behav**, v. 39, n. 1, p. 297-301, 2014.

Aharonovich, E. et al. Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. **Drug Alcohol Depend**, v. 81, n. 3, p. 313-22, 2006.

Aharonovich, E.; Nunes, E.; Hasin, D. Cognitive impairment, retention and abstinence among cocaine abusers in cognitive-behavioral treatment. **Drug Alcohol Depend**, v. 71, n. 2, p. 207-11, 2003.

Bartzokis, G. et al. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. **Psychiatry Res**, v. 98, n. 2, p. 93-102, 2000.

Bastos, F. I. et al. Smoked crack cocaine in contemporary Brazil: the emergence and spread of 'oxi'. **Addiction**, v. 106, n. 6, p. 1191-2, 2011.

Beato, R. et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 70, n. 4, p. 278-80, 2012.

Bertolucci, P. H. et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 1-7, 1994.

Bindman, L. J.; Lippold, O. C.; Redfearn, J. W. The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. **J Physiol**, v. 172, p. 369-82, 1964.

Boggio, P. S. et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. **Drug Alcohol Depend**, v. 92, n. 1-3, p. 55-60, 2008.

Brunoni, A. R. et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 14, n. 8, p. 1133-45, 2011.

Brunoni, A. R. et al. Comparison of blinding effectiveness between sham tDCS and placebo sertraline in a 6-week major depression randomized clinical trial. **Clin Neurophysiol**, v. 125, n. 2, p. 298-305, 2014.

Brunton, L. L.; Chabner, B. A.; Knollmann, B. C. **Goodman and Gilman'S the Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12 edition. McGraw-Hill Professional, 2011.

Carlini, E. A. et al. Drogas psicotrópicas - o que são e como agem., Revista IMESC, v. 3, 2001.

Conti, C. L.; Nakamura-Palacios, E. M. Bilateral transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex changes the drug-cued reactivity in the anterior cingulate cortex of crack-cocaine addicts. **Brain Stimul**, v. 7, n. 1, p. 130-2, 2014.

Crum, R. M. et al. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. **JAMA**, v. 269, n. 18, p. 2386-91, 1993.

- Cummings, J. L. Frontal-subcortical circuits and human behavior. **Arch Neurol**, v. 50, n. 8, p. 873-80, 1993.
- 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. 875-81, 2010.
- 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. 473-8, 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, n. 6, p. 493-502, 2013.
- Das, G. Cocaine abuse in North America: a milestone in history. **J Clin Pharmacol**, v. 33, n. 4, p. 296-310, 1993.
- de Wildt, W. A. et al. Investigating the structure of craving using structural equation modeling in analysis of the obsessive-compulsive drinking scale: a multinational study. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 29, n. 4, p. 509-16, 2005.
- Di Sclafani, V. et al. Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. **Drug Alcohol Depend**, v. 66, n. 2, p. 161-71, 2002.
- Dieckmann, L. H. et al. Effects of biperiden on the treatment of cocaine/crack addiction: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 24, n. 8, p. 1196-202, 2014.
- Duailibi, L. B.; Ribeiro, M.; Laranjeira, R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 24 Suppl 4, p. s545-57, 2008.
- Dubois, B. et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. **Neurology**, v. 55, n. 11, p. 1621-6, 2000.
- Fecteau, S. et al. Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study. **Drug Alcohol Depend**, v. 140, p. 78-84, 2014.
- Fein, G.; Di Sclafani, V.; Meyerhoff, D. J. Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. **Drug Alcohol Depend**, v. 68, n. 1, p. 87-93, 2002.
- Fleck, M. L., S; Xavier, M; achamovich, E; Vieira, G; Santos, L; Pinzon, V. 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, J. A.; Byck, R.; Barash, P. G. Pharmacology and therapeutic applications of cocaine. **Anesthesiology**, v. 73, n. 3, p. 518-31, 1990.

- Folstein, M. F.; Folstein, S. E.; McHugh, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, v. 12, n. 3, p. 189-98, 1975.
- Fregni, F. et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. **Experimental Brain Research**, v. 166, n. 1, p. 23-30, 2005.
- Fregni, F. et al. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. **J Clin Psychiatry**, v. 69, n. 1, p. 32-40, 2008.
- Furieri, F. A.; Nakamura-Palacios, E. M. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **J Clin Psychiatry**, v. 68, n. 11, p. 1691-700, 2007.
- George, O.; Koob, G. F. Control of craving by the prefrontal cortex. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 110, n. 11, p. 4165-6, 2013.
- Godefroy, O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. **J Neurol**, v. 250, n. 1, p. 1-6, 2003.
- Goerig, M.; Bacon, D.; van Zundert, A. Carl Koller, cocaine, and local anesthesia: some less known and forgotten facts. In: (Ed.). **Reg Anesth Pain Med**. United States, v.37, 2012. p.318-24.
- Goldstein, R. Z. et al. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. **Neuropsychologia**, v. 42, n. 11, p. 1447-58, 2004.
- Goldstein, R. Z.; Volkow, N. D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. **Nat Rev Neurosci**, v. 12, n. 11, p. 652-69, 2011.
- Gorini, A. et al. Modulation of risky choices in recently abstinent dependent cocaine users: a transcranial direct-current stimulation study. **Front Hum Neurosci**, v. 8, p. 661, 2014.
- Grimm, J. W. et al. Neuroadaptation. Incubation of cocaine craving after withdrawal. **Nature**, v. 412, n. 6843, p. 141-2, 2001.
- Haas, C.; Karila, L.; Lowenstein, W. [Cocaine and crack addiction: a growing public health problem]. **Bull Acad Natl Med**, v. 193, n. 4, p. 947-62; discussion 962-3, 2009.
- Hamilton, M. The Assessment of Anxiety-States by Rating. **British Journal of Medical Psychology**, v. 32, n. 1, p. 50-55, 1959.
- Hamilton, M. A Rating Scale for Depression. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 56-62, 1960.
- Hester, R.; Garavan, H. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. **J Neurosci**, v. 24, n. 49, p. 11017-22, 8 2004.

- Hoff, A. L. et al. Effects of crack cocaine on neurocognitive function. **Psychiatry Res**, v. 60, n. 2-3, p. 167-76, 1996.
- Hormes, J. M. et al. The Obsessive Compulsive Cocaine Use Scale: development and initial validation of a self-rated instrument for the quantification of thoughts about cocaine use. In: (Ed.). **Drug Alcohol Depend**. Ireland: 2011 Elsevier Ireland Ltd, v.120, 2012. p.250-4.
- Hummel, F. et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. **Brain**, v. 128, n. Pt 3, p. 490-9, 2005.
- Iyer, M. B. et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. **Neurology**, v. 64, n. 5, p. 872-5, 2005.
- Jansen, J. M. et al. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 37, n. 10 Pt 2, p. 2472-80, 2013.
- Jekel, J. F. et al. Epidemic free-base cocaine abuse. Case study from the Bahamas. **Lancet**, v. 1, n. 8479, p. 459-62, 1986.
- Kalivas, P. W.; Volkow, N. D. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. **Mol Psychiatry**, v. 16, n. 10, p. 974-86, 2011.
- Karch, S. **A Brief History of Cocaine**. 2 edition. CRC Press, 2005.
- Karch, S. B. Cocaine: history, use, abuse. **J R Soc Med**, v. 92, n. 8, p. 393-7, 1999.
- Kavanagh, D. J. et al. Measurement of alcohol craving. **Addict Behav**, v. 38, n. 2, p. 1572-84, 2013.
- Klauss, J. et al. A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 17, n. 11, p. 1793-803, 2014.
- Koob, G. F.; Le Moal, M. Addiction and the brain antireward system. **Annu Rev Psychol**, v. 59, p. 29-53, 2008.
- Koob, G. F.; Volkow, N. D. Neurocircuitry of addiction. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 217-38, 2010.
- Laranjeira, R.; Figlie, N. B.; Bordin, S. **Aconselhamento em Dependência Química**. Editora Roca, 2010.
- Leite, M. d. C.; Andrade, A. G. d. **Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento**. Editora Artes Médicas Sul, 1999.
- LENAD. **II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD)**. 2012
- Lim, K. O. et al. Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. **Drug Alcohol Depend**, v. 92, n. 1-3, p. 164-72, 2008.
- Minhas, P. et al. Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. **J Neurosci Methods**, v. 190, n. 2, p. 188-97, 2010.

- Miranda, P. C.; Lomarev, M.; Hallett, M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. **Clin Neurophysiol**, v. 117, n. 7, p. 1623-9, 2006.
- Monte-Silva, K. et al. Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). **J Neurophysiol**, v. 103, n. 4, p. 1735-40, 2010.
- Moorhouse, P.; Gorman, M.; Rockwood, K. Comparison of EXIT-25 and the Frontal Assessment Battery for evaluation of executive dysfunction in patients attending a memory clinic. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 27, n. 5, p. 424-8, 2009.
- Moselhy, H. F.; Georgiou, G.; Kahn, A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. **Alcohol Alcohol**, v. 36, n. 5, p. 357-68, 2001.
- Moura, H. F. et al. Crack/cocaine users show more family problems than other substance users. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 69, n. 7, p. 497-9, 2014.
- Nakamura-Palacios, E. M. Working Memory and Prefrontal Cortex and their Relation with the Brain Reward System and Drug Addiction In: Levin, E. S. (Ed.). **Working Memory: Capacity, Developments and Improvement Techniques**. New York: Nova Science Publishers 2011. (Neuroscience Research Progress).
- Nitsche, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimul**, v. 1, n. 3, p. 206-23, 2008.
- Nitsche, M. A. et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. **J Neurophysiol**, v. 97, n. 4, p. 3109-17, 2007.
- Nitsche, M. A. et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. **J Physiol**, v. 553, n. Pt 1, p. 293-301, 2003.
- Nitsche, M. A.; Paulus, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **J Physiol**, v. 527 Pt 3, p. 633-9, 2000.
- Nitsche, M. A.; Paulus, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, v. 57, n. 10, p. 1899-901, 2001.
- Oliveira, L. G.; Nappo, S. A. [Characterization of the crack cocaine culture in the city of Sao Paulo: a controlled pattern of use]. **Rev Saude Publica**, v. 42, n. 4, p. 664-71, 2008.
- Oliveira, L. G.; Ponce Jde, C.; Nappo, S. A. Crack cocaine use in Barcelona: a reason of worry. **Subst Use Misuse**, v. 45, n. 13, p. 2291-300, 2010.
- Priori, A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. **Clin Neurophysiol**, v. 114, n. 4, p. 589-95, 2003.
- Pripfl, J.; Lamm, C. Focused transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex modulates specific domains of self-regulation. **Neurosci Res**, 2014.

- Purpura, D. P.; McMurtry, J. G. Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. **J Neurophysiol**, v. 28, p. 166-85, 1965.
- Robinson, T. E.; Berridge, K. C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. **Brain Res Brain Res Rev**, v. 18, n. 3, p. 247-91, 1993.
- Rodrigues, G. R. et al. Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. **J Neurol**, v. 256, n. 11, p. 1809-15, 2009.
- Schlaug, G.; Renga, V. Transcranial direct current stimulation: a noninvasive tool to facilitate stroke recovery. **Expert Rev Med Devices**, v. 5, n. 6, p. 759-68, 2008.
- Shahbabaie, A. et al. State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 17, n. 10, p. 1591-8, 2014.
- Shanti, C. M.; Lucas, C. E. Cocaine and the critical care challenge. **Crit Care Med**, v. 31, n. 6, p. 1851-9, 2003.
- Sinha, R. The clinical neurobiology of drug craving. **Curr Opin Neurobiol**, v. 23, n. 4, p. 649-54, 2013.
- Tiffany, S. T. et al. Beyond drug use: a systematic consideration of other outcomes in evaluations of treatments for substance use disorders. **Addiction**, v. 107, n. 4, p. 709-18, 2012.
- Tiffany, S. T.; Wray, J. M. The clinical significance of drug craving. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1248, p. 1-17, 2012.
- UNODC. **United Nations Office on Drugs and Crime - World Drug Report 2014**. 2014.
- Vivancos, R. et al. Crack/cocaine use in a rural county of England. **J Public Health (Oxf)**, v. 28, n. 2, p. 96-103, 2006.
- Volkow, N. D.; Fowler, J. S.; Wang, G. J. The addicted human brain: insights from imaging studies. **J Clin Invest**, v. 111, n. 10, p. 1444-51, 2003.
- Volkow, N. D. et al. Reduced metabolism in brain "control networks" following cocaine-cues exposure in female cocaine abusers. **PLoS One**, v. 6, n. 2, p. e16573, 2011.
- Vorspan, F. et al. The Obsessive-Compulsive Cocaine Scale (OCCS): a pilot study of a new questionnaire for assessing cocaine craving. **Am J Addict**, v. 21, n. 4, p. 313-9, 2012.
- Wallace, B. C. Psychological and environmental determinants of relapse in crack cocaine smokers. **J Subst Abuse Treat**, v. 6, n. 2, p. 95-106, 1989.
- Warner, E. A. Cocaine abuse. **Ann Intern Med**, v. 119, n. 3, p. 226-35, 1993.

Warner, E. A.; Kosten, T. R.; O'Connor, P. G. Pharmacotherapy for opioid and cocaine abuse. **Med Clin North Am**, v. 81, n. 4, p. 909-25, 1997.

White, S. M.; Lambe, C. J. The pathophysiology of cocaine abuse. **J Clin Forensic Med**, v. 10, n. 1, p. 27-39, 2003.

WHO. Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organization. 1994. Disponível em: <www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/>.

Winhusen, T. M. et al. Frontal systems deficits in stimulant-dependent patients: evidence of pre-illness dysfunction and relationship to treatment response. **Drug Alcohol Depend**, v. 127, n. 1-3, p. 94-100, 2013.

Xu, J. et al. Transcranial direct current stimulation reduces negative affect but not cigarette craving in overnight abstinent smokers. **Front Psychiatry**, v. 4, p. 112, 2013.

Zaghi, S. et al. Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. **Neuroscientist**, v. 16, n. 3, p. 285-307, 2010.

ANEXOS

Anexo 1: DSM-IV & DSM-IV-TR: Critérios para dependência

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

<p>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.</p>	
<p>2. abstinência, manifestada pelos seguintes sintomas: a) síndrome de abstinência característica para a substância (critérios A e B específicos estabelecidos para a substância).</p> <p>b) a mesma substância (ou uma muito próxima) é tomada para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.</p>	
<p>3. a substância é freqüentemente ingerida em quantidades maiores ou em um período maior que o pretendido.</p>	
<p>4. há um desejo persistente ou esforços sem sucesso para interromper ou controlar o uso da substância.</p>	
<p>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.</p>	
<p>6. atividades sociais, ocupacionais, ou recreacionais importantes são desistidas ou reduzidas por causa da substância.</p>	
<p>7. o uso da substância é continuada a despeito do conhecimento de haver problemas físicos ou psicológicos persistentes ou recorrente que parecem ter sido causados ou 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).</p>	
<p>Especificar se: com dependência fisiológica: evidência de tolerância ou abstinência (i.e., ambos os itens 1 e 2 estão presentes).</p>	
<p>Sem dependência fisiológica: nenhuma evidência de tolerância ou abstinência (i.e., nenhum dos itens 1 e 2 estão presentes)</p>	

Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



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

Objetivo do estudo

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

Procedimentos

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

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

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

Na estimulação elétrica, ou na simulação deste procedimento, você poderá sentir uma sensação de coceira nos locais onde estiverem os eletrodos nos cinco segundos iniciais e mais nada, e não sentirá

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

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

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

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

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

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

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

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

_____ (data) ___/___/___

Assinatura (paciente/representante legal)

_____ (data) ___/___/___

Dr. Edson Kruger Batista, CRM 9856/ES Tel. (27) 9273-3736

(Médico Psiquiatra – Clínica de Tratamento Intensivo)

_____ (data) ___/___/___

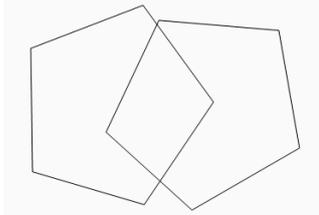
Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios CRM/ES 4746 Tel. (27) 3335-7337 (Coordenadora do Projeto de Pesquisa)

Testemunha 1 _____ (data) ___/___/___

Testemunha 2 _____ (data) ___/___/___

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

Anexo 3: Mini Exame do Estado Mental

Questões	Pontos
Qual é: Ano? Estação (Metade do ano)? Data? Dia? Mês?	5
Onde estamos: Estado? País? Cidade? Bairro ou Hospital? Andar?	5
Nomeie três objetos (borracha, guarda roupa, saudade)	3
Soletre "MUNDO" de trás para frente ou subtraia 100-7 5 vezes consecutivas.	5
Peça ao paciente que nomeie os 3 objetos aprendidos na questão 3.	3
(caneta relógio). Peça ao paciente que os nomeie	2
Peça ao paciente que repita "nem aqui, nem ali, nem lá".	1
Obedeça à instrução: "Pegue o papel com sua mão direita. Dobre-o ao meio com as duas mãos. Coloque o papel no chão".	3
Ler e obedecer: "Feche os olhos".	1
Escreva uma frase de sua escolha.	1
Copie o seguinte desenho	1
	
Escore total: (máximo de 30) _____	

Anexo 4: Bateria de Avaliação Frontal (FAB)

FAB - Bateria de Avaliação Frontal																															
<p>1) Semelhanças () Em que se parecem...</p> <p>a) Banana e Laranja _____</p> <p>b) Mesa e Cadeira _____</p> <p>c) Tulipa, rosa e margarida _____</p> <p style="text-align: right;">3 corretas: 3 pontos 2 corretas: 2 pontos 1 correta: 1 ponto Nenhuma Correta: 0</p>																															
<p>2) Fluência Verbal () Palavras que começam com a letra "s", não podendo ser nome próprio:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>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>3) Sequência Motora () Punho, palma, lado (primeiro junto, após sozinho)</p> <p style="text-align: right;">6 séries consecutivas corretas sozinho: 3 pontos Pelo menos 3 séries consecutivas sozinho: 2 pontos 3 séries consecutivas com o examinador: 1 ponto Não realiza 3 consecutivas mesmo com examinador: 0</p>																															
<p>4) Instruções Conflitantes () Bata duas vezes quando eu bater uma 1-1-1 Bata uma vez quando eu bater duas 2-2-2 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p> <p style="text-align: right;">Nenhum erro: 3 pontos 1 ou 2 erros: 2 pontos Mais do que 2 erros: 1 ponto O paciente bate como o examinador por pelo menos 4 vezes consecutivas: 0</p>																															
<p>5) Go-No-Go () Bata uma vez quando eu bater uma 1-1-1 Não bata quando eu bater duas 2-2-2 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p> <p style="text-align: right;">Nenhum erro: 3 pontos 1 ou 2 erros: 2 pontos Mais do que 2 erros: 1 ponto O paciente bate com o examinador por pelo menos 4 vezes consecutivas: 0</p>																															
<p>6) Comportamento () 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;">Se o paciente não tocar as mãos do examinador: 03 pontos Se o paciente hesitar e perguntar o que deve fazer: 02 pontos Se o paciente tocar as mãos do examinador sem hesitar: 01 ponto O paciente toca a mão do examinador, mesmo após receber a instrução para não tocar: 0</p>																															

Anexo 5: Escala de Compulsão (*Craving*)

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

Adaptação para crack-cocaína

Paciente: _____

Aplicador: _____

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

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

Nenhum

menos de 1 hora por dia

1 a 3 horas por dia

4 a 8 horas por dia

mais de 8 horas por dia

2. Com que frequência estes pensamentos surgem?

nunca

menos que 8 vezes ao dia

mais que 8 vezes ao dia, porém a maior parte do meu dia é livre destes pensamentos

mais que 8 horas por dia e durante a maior parte do dia

os pensamentos são muito numerosos e uma (1) hora raramente passa sem que vários deles ocorram.

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

nenhuma

leve, infrequente, e não muito perturbadores

moderada, freqüente, e perturbadores, mas ainda controlável

severa, muito freqüente, e muito perturbadores

extrema, quase constante, a angústia é incapacitante.

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

meus pensamentos em usar são tão poucos, eu não preciso impor resistência. Se eu os tenho, eu faço um esforço sempre para resistir

eu tento resistir a maior parte das vezes

eu faço algum esforço para resistir

eu cedo a todos sem tentar controlá-los, mas eu faço isso com alguma relutância

eu cedo completa e voluntariamente a todos esses pensamentos

13.Qual a sua motivação em consumir crack?

nenhuma motivação

alguma motivação para usar

forte motivação para usar

motivação muito forte para usar

a motivação para usar é completamente involuntária e irresistível

Anexo 6: Escala de depressão de Hamilton

Nome do paciente:

Entrevistador:

Data: ____/____/____

Introdução:

Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)? Se paciente ambulatorial: Você tem trabalhado? Se não: Especifique por que não?

1. Como tem estado seu humor na última semana?

Você tem se sentido para baixo ou deprimido?

Triste? Sem esperança?

Na última semana, com que frequência você se sentiu (utilize a palavra referida pelo paciente)?

Todos os dias? O dia inteiro?

Você tem chorado?

Humor depressivo (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0- ausente

1- sentimentos relatados somente se perguntados

2- sentimentos relatados espontaneamente, com palavras

3- comunica os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro

4- o paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal

Se pontuou de 1 a 4, pergunte: ***Há quanto tempo você tem se sentido desta maneira?***

2. Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas?

SE SIM: quais foram esses pensamentos?

Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez?

Você tem pensado que, de alguma forma, você é responsável pela sua depressão?

Você sente que está sendo punido ficando doente?

Sentimentos de culpa:

0- ausente

1- auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas

2- idéias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas (más) no passado

3- paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa

4- ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. Nessa última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena viver ou que você estaria melhor morto? ou pensamentos de se machucar ou até de se matar?

SE SIM: o que você tem pensado sobre isso? Você já se machucou?

Suicídio:

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

4. Como tem sido seu sono na última semana?

Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo leva para conseguir dormir?

Em quantas noites nesta última semana você teve problemas para iniciar o sono?

Insônia inicial:

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

5. Durante essa última semana, você tem acordado no meio da noite?

SE SIM: você sai da cama? o que você faz? (somente vai ao banheiro?)

Quando volta para a cama, você volta a dormir logo?

Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

Insônia intermediária:

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

6. A que horas você tem acordado pela manhã na última semana?

Se cedo: acorda com despertador ou sozinho? A que horas você normalmente acordava (ou seja, antes de ficar deprimido)?

Insônia tardia:

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

7. Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)?
 Você se sente interessado em fazer (essas atividades) ou você tem de se forçar?
 Você parou de fazer atividades que costumava fazer? SE SIM: Por quê?
 Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?
 (no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

Trabalho e atividades:

0- sem dificuldades

1- pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou passatempos

2- perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras atividades)

3- diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria

4- parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria, ou se não consegue realizá-las sem ajuda

8. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

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

0 pensamentos e fala normais

1 lentificação discreta à entrevista

2 lentificação óbvia durante à entrevista

3 entrevista difícil

4 estupor completo

9. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

Agitação:

0 nenhuma

1 inquietação

2 mexe as mãos, cabelos etc.

3 movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista

4 retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana?

Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes com as quais normalmente não se preocuparia? SE SIM: Como com o quê, por exemplo?

Ansiedade psíquica:

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

11. Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?

Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram? Quanto tempo ou com que frequência os teve?

Nota: não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina)

Ansiedade - somática:

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

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

CV: palpitação, cefaléias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar freqüentemente

Sudorese

- 0 ausente
 - 1 duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados
 - 2 leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes
 - 3 moderado: mais do que 2 sintomas e com maior freqüência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal
 - 4 grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente
-

12. Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara ao seu apetite habitual?)

Você tem tido que se força a comer?

As outras pessoas têm insistir para você comer?

Sintomas gastrointestinais – somáticos:

- 0 nenhum
 - 1 perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência
 - 2 dificuldade para comer se não insistirem
-

13. Como tem estado sua "energia" nesta última semana?

Você se sente cansado o tempo todo?

Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular?

Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

Sintomas somáticos gerais:

0 nenhum

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

2 qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

14. Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (não estou lhe perguntando sobre seu desempenho, mas sobre seu interesse por sexo- o quanto você tem pensado nisso?

Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (em relação à época em que você não estava deprimido)?

Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: isso é pouco habitual para você?

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

0 ausentes

1 leves ou infreqüentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado

2 óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

15. Na última semana, o quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento de seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual)

Você se queixa muito de sintomas físicos?

Você tem-se deparado com situações em que você pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?

SE SIM: Como o quê, por exemplo? Com que freqüência isso tem ocorrido?

Hipocondria:

0 ausente

1 auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2 preocupação com a saúde

3 queixas freqüentes, pedidos de ajuda etc.

4 delírios hipocondríacos

16. Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou? SE SIM: Quanto?

SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?

No Seguimento: Você voltou a ganhar peso?

Perda de Peso (desde o início da doença ou da última avaliação)

0 sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual

1 perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo

2 perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais

17. Avaliação baseada na observação***Crítica (Conseqüência da doença):***

0 reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento

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

2 nega estar doente

Escore total HAM-D – 17 itens

18. Nesta última semana você se sentiu melhor ou pior em algum período específico do dia – manhã ou noite?

SE VARIAÇÃO: Quanto pior você se sente (de MANHÃ OU de NOITE)?

SE INDECISO: Um pouco pior ou muito pior?

Variação Diurna:

A. Anote se os sintomas são piores de manhã ou à noite. SE NÃO HOUVER variação diurna, marque nenhuma:

Sem variação ou não deprimido no momento

pior pela manhã

pior a tarde/à noite

B. Quando presente, anote a gravidade da 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 18 B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

19. Na última semana você teve subitamente a sensação de que tudo é irreal, ou que você está em um sonho, ou separado do contato com as outras pessoas de uma maneira estranha?

Alguma sensação de flutuação?

SE SIM: Quão ruim isso tem sido? Quantas vezes isso aconteceu nesta ; última semana?

Despersonalização e Desrealização (como sensação de irrealidade a idéias nilistas)

0- ausentes

1 leves

2 moderadas

3 graves

4 incapacitantes

20. Na última semana você sentiu que alguém tentou o prejudicar ou machucar?

SE NÃO: e sobre alguém falando de você pelas costas?

SE SIM: fale mais sobre isso

Sintomas Paranóides:

- 0 nenhum
 - 1 desconfiado
 - 2 idéias de referência
 - 3 delírios de referência e perseguição
-

21. Na última semana, você teve fazer alguma coisa várias vezes? Houve algo que você teve de fazer e refazer várias vezes, como checar se as portas estavam fechadas?

SE SIM: você pode me dar um exemplo?

Você teve algum pensamento que não faz sentido para você, mas que fica voltando à sua cabeça sempre sem parar?

SE SIM: você pode me dar um exemplo?

Sintomas Obsessivos e Compulsivos:

- 0 nenhum
 - 1 leves
 - 2 graves
-

Escore total HAM-D – 21 itens

Anexo 7: Escala de ansiedade de Hamilton

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE HAMILTON

Protocolo Nº. _____ 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, comove-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 freqüência 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, tonteiras, etc.	
14	Comportamento na Entrevista	Tenso, pouco à vontade, inquieto, a andar a esmo, agitação das mãos (tremores, remexer, cacoetes) franzir a testa e face tensa, engolir seco, arrotos, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, palidez facial, pupilas dilatadas, etc.	
		ESCORE TOTAL:	

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 8: Escala de Qualidade de Vida - WHOQOL

WHOQOL – ABREVIADO

Versão em Português

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 o quanto você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.						
		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que 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 quão bem ou satisfeito 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	frequentemente	muito frequentemente	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 9: Artigo publicado

International Journal of Neuropsychopharmacology Advance Access published July 2, 2015

OXFORD

International Journal of Neuropsychopharmacology, 2015, 1–11

doi:10.1093/ijnp/yyv066

Research Article

RESEARCH ARTICLE

A Randomized Placebo-Controlled Trial of Targeted Prefrontal Cortex Modulation with Bilateral tDCS in Patients with Crack-Cocaine Dependence

Edson Kruger Batista, MSc, MD; Jaisa Klauss, MSc; Felipe Fregni, MD, PhD, MPH; Michael A. Nitsche, MD; Ester Miyuki Nakamura-Palacios, MD, PhD

Laboratory of Cognitive Sciences and Neuropsychopharmacology, Program of Post-Graduation in Physiological Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória-ES, Brazil (Dr Batista, Ms Klauss, and Dr Palacios); Spaulding Neuromodulation Center, Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Massachusetts General Hospital, Spaulding Neuromodulation Center, Harvard Medical School, Boston, MA (Dr Fregni); Berenson-Allen Center for Non-invasive Brain Stimulation, Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA (Dr Fregni); Laboratory of Neuroplasticity, University Medical Center, Department of Clinical Neurophysiology, Georg-August-University, Göttingen, Germany (Dr Nitsche); Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Resources, Dortmund, Germany (Dr Nitsche); Department of Neurology, University Medical Hospital Bergmannsheil, Bochum, Germany (Dr Nitsche).

Correspondence: Ester M. Nakamura-Palacios, MD, PhD, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, 29.043-900 Vitória, ES, Brazil (emnpalacios@gmail.com).

Abstract

Background: Transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex has been shown to be clinically useful in the treatment of drug addiction.

Methods: We conducted a double-blind randomized clinical trial aiming to assess the effects of bilateral dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (left cathodal/right anodal) on crack-cocaine addiction. We defined craving as the primary outcome, and other clinical measurements, including depressive and anxiety symptoms, and quality of life, as secondary outcomes. Seventeen male crack-cocaine users (mean age 30.4 ± 9.8 SD) were randomized to receive 5 sessions of active transcranial direct current stimulation (2 mA, 35 cm², for 20 minutes), every other day, and 19 males (mean age 30.3 ± 8.4 SD) to receive sham-transcranial direct current stimulation (placebo) as control group.

Results: Craving scores were significantly reduced in the transcranial direct current stimulation group after treatment when compared with sham-transcranial direct current stimulation ($P = .028$) and baseline values ($P = .003$), and decreased linearly over 4 weeks (before, during, and after treatment) in the transcranial direct current stimulation group only ($P = .047$). Changes of anxiety scores towards increase in the sham-transcranial direct current stimulation and decrease in the transcranial direct current stimulation group ($P = .03$), and of the overall perception of quality of life ($P = .031$) and of health ($P = .048$) towards decrease in the sham-transcranial direct current stimulation group and increase in the transcranial direct current stimulation group differed significantly between groups.

Received: March 3, 2015; Revised: May 7, 2015; Accepted: June 3, 2015

© The Author 2015. Published by Oxford University Press on behalf of CINP

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

Conclusions: Repetitive bilateral transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduced craving for crack-cocaine use, decreased anxiety, and improved quality of life. We hypothesize that transcranial direct current stimulation effects may be associated with increased prefrontal processing and regulation of craving behavior.

Keywords: tDCS, crack-cocaine, dorsolateral prefrontal cortex, craving, quality of life

Introduction

Crack-cocaine is a highly addictive form of cocaine classified as a strong, short-acting stimulant drug (McClelland, 2005). It can be heated and inhaled or smoked (Wallace, 1989), yielding physiological and psychoactive effects that are qualitatively similar to snorting cocaine, but more intense (Hatsukami and Fischman, 1996; McClelland, 2005). It establishes a rapid and more severe dependence and strong withdrawal effects, and prognosis is worse compared with cocaine hydrochloride (Hatsukami and Fischman, 1996; Moura et al., 2014).

The treatment of crack-cocaine dependence imposes a greater challenge compared with snorted cocaine because of the greater addictive profile and more harmful physical and mental consequences. The highly uncontrollable craving to the drug use and, consequently, crack-cocaine binges (Chaves et al., 2011) and the high frequency of relapses are remarkable clinical patterns of this dependence. Pharmacological treatments and bio-psychosocial therapies are of limited efficacy to defeat this drug addiction (McClelland, 2005; De Oliveira et al., 2009; Goldstein and Volkow, 2011; Connolly et al., 2012). Thus, efforts are needed to develop alternative approaches to improve therapeutic success.

The chronic use of crack-cocaine seems to disrupt general cognitive functioning, verbal memory, and attentional resources (De Oliveira et al., 2009). These effects may be reversed after its discontinuation (De Oliveira et al., 2009). Prefrontal cortex (PFC) dysfunction with regard to regulation of limbic reward regions and its involvement in high-order executive function (self-control, salience attribution, and awareness) has been associated with the loss of control over drug use (Goldstein and Volkow, 2011; Connolly et al., 2012), which is an important characteristic of addiction (Garavan et al., 2008). Dorsolateral PFC (dlPFC) activity is highly required when executive control of cognition is required (Kane and Engle, 2002; Enriquez-Geppert et al., 2013). Thus, treatment focusing on dlPFC modulation and possibly improving cognitive control over drug intake may be beneficial in the management of crack-cocaine dependence.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a noninvasive brain stimulation technique that induces polarity-dependent alterations of cortical excitability (Nitsche and Paulus, 2000; Nitsche et al., 2003, 2007, 2008). Modulation of dlPFC functions with tDCS has been shown to reduce craving for smoking (Fregni et al., 2008a), marijuana (Boggio et al., 2010), and food in healthy subjects (Fregni et al., 2008b). We thus hypothesized that tDCS over the dlPFC might be a promising therapeutic approach to treat drug dependence.

Previous studies from our group showed that anodal tDCS over the left dlPFC reduced craving and depressive symptoms (da Silva et al., 2013) and improved frontal executive functions (Nakamura-Palacios et al., 2012) in severe alcoholic subjects. However, when anodal tDCS was applied repetitively over the left dlPFC, relapses to the use of alcohol were likely increased in alcoholics (da Silva et al., 2013). In addition, Gorini et al. (2014) showed that risk-taking behavior increased after a single session of left dlPFC anodal stimulation, whereas increased safe

behavior was observed after right dlPFC anodal stimulation in cocaine users. Therefore, we altered the stimulation protocols in subsequent studies by placing the cathode over the left dlPFC and the anode over the right dlPFC. With this bilateral montage we showed a long-lasting reduction of relapse probability and improvement of perception of quality of life in severe alcoholics after repetitive application (Klauss et al., 2014). Furthermore, we showed that single and repetitive application of tDCS can impact cognitive processing of neutral and especially crack-related visual cues in prefrontal areas (Conti et al., 2014a; Conti and Nakamura-Palacios, 2014b).

Therefore, in this trial we aimed to investigate the clinical effects of repetitive bilateral tDCS (left cathodal/right anodal) of the dlPFC on crack-cocaine addiction measuring craving as the primary outcome. Secondly, we tested the impact of tDCS on other clinical measurements. We hypothesized that active tDCS would result in a greater reduction of craving compared with sham tDCS.

Methods and Materials

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

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 (Figure 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 the first session.

Participants

A total of 135 crack-cocaine addicted ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition subjects, as defined by the DSM-IV, were interviewed for this trial, and 38 subjects meeting our inclusion criteria (see below) agreed to participate in this study. They were recruited from the Clinic for Drug Dependence Treatment from Espírito Santo state, Brazil. One subject declined to participate after the beginning of the study and one subject showed claustrophobia and was excluded. So, 36 subjects successfully completed the study (see diagram flow in the Figure 1).

The inclusion criteria for this study were: (1) male patients over the age of 18 years; (2) met criteria for crack-cocaine dependence according to the ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, as determined by clinical evaluation; (3) in stable clinical condition with no need for inpatient

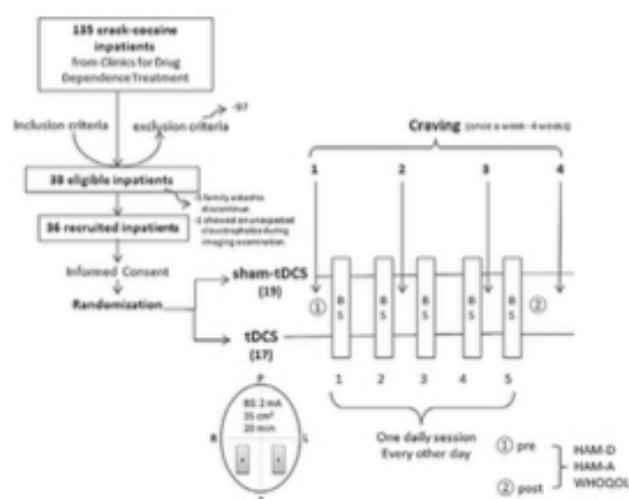


Figure 1. Diagram of the general procedure: eligible crack-cocaine users were recruited from the clinics for treatment of drug dependence, signed the term of consent, and were randomized to receive repetitive bilateral (cathode left/anode right over the dorsolateral prefrontal cortex) transcranial direct current stimulation (tDCS; 2 mA, 35-cm², stimulation for 20 min) every other day for a total of 5 sessions. Craving to the use of crack-cocaine was examined once per week for 4 weeks (the week before treatment, during the second and third treatment weeks, and the week after treatment). a, anode; A, anterior; BS, brain stimulation; c, cathode; HAM-D, Hamilton Scale for Depression; HAM-A, Hamilton Scale for Anxiety; L, left; F, posterior; R, right; WHOQOL, Quality of Life.

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

Ethical approval was provided by the Brazilian Institutional Review Board of the Federal University of Espírito Santo (registration 384.281), 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.

Intervention

The intervention in this clinical trial was noninvasive brain stimulation by transcranial direct current stimulation (tDCS). Direct currents were transferred via a pair of carbonated silicone electrodes (35 cm²) 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 (Figure 1). In each session, the currents flowed continuously for 20 minutes (2.0 mA).

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

Both groups (sham- and real tDCS) received one session per day, every other day, with a total of 5 sessions (Figure 1). Patients were clinically evaluated (HAM-D, HAM-A, and WHOQOL) before intervention and after completion of the protocol. Furthermore, craving evaluation was performed once per week during the 4 weeks of treatment (Figure 1).

Outcomes

Craving was scored with a brief scale composed of 5 items (1, 2, 4, 5, and 13) from the Obsessive Compulsive Drinking Scale (Anton et al., 1995; Anton et al., 1996; Anton, 2000), which assesses craving in a narrow sense according to De Wit et al. (2005). These items are identical with those from the Obsessive Compulsive Cocaine Use Scale and Obsessive-Compulsive Cocaine Scale, on which the Obsessive Compulsive Drinking Scale was based, as proposed recently by Hormes et al. (2012) and Vorspan et al. (2012). They allow the quantification of thoughts and feelings (obsessions) and behavioral intention (de Wit et al., 2005) about cocaine/crack use and are detailed in the appendix (Appendix 1, supplementary Data).

Secondary outcomes consisted of global physical and clinical examination, including the assessment of depressive and anxiety symptoms, and quality of life as listed below and detailed

in the appendix (Appendix 1, supplementary Data). For these parameters, the patients were assessed at baseline and after the 5-session treatment period (2 weeks): (1) Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D); (2) Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A); and (3) 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.

Statistical Analyses

We powered the study for a moderate effect size given our hypothesis that tDCS would be associated with a relevant reduction in craving scores. Thus, assuming an effect size of 0.35 considering a repeated-measure ANOVA as principal statistical test with a power of 80% 2-sided probability of a type I error of 5%, a minimum of 32 subjects would be necessary. However, to account for waning or dropouts expected to be very common in this condition, we increased the estimated sample to 10%, resulting in 36 subjects.

Comparisons of craving, HAM-D, HAM-A, and quality of life scores before and after treatment were analyzed by a repeated-measure ANOVA, including the respective baseline values as moderator variables, the independent group factor (sham-tDCS vs tDCS), and repeated measure factor treatment (before and after tDCS), followed by Bonferroni-corrected posthoc *t* tests. Regarding the predictability of tDCS intervention on craving scores, a linear regression was employed considering the 4 weeks of treatment.

When the interaction was not statistically significant in the ANOVA, we used exploratory paired *t* tests to compare results before and after treatment within sham and real tDCS groups. Student *t* tests for independent measures were used for between-group comparisons considering the extension of changes (final – initial). For Likert-scale data of subjective confidence regarding the treatment they were receiving, the Mann-Whitney test was used for between-group comparison, because these data were not normally distributed (Shapiro-Wilk normality test).

For nonparametric nominal data, chi-square tests were used to compare results between and within sham and real tDCS groups.

The amount of crack-rocks consumed per day was missing for 5 patients, and the days of abstinence data were missing for 1 patient. These missing data were imputed by linear regression.

A 2-tailed $P \leq .05$ or less was considered to indicate statistical significance. SPSS Statistics Base 17.0 (SPSS Inc) and GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc) were employed for statistical analysis and graphic presentations.

Results

Baseline Data

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

Crack-cocaine subjects were young, with an average of 30.4 years old in the total sample, generally low-educated (<3 years of education), mostly unemployed (47.2%), and single (63.9%) (Table 1). In addition, most of them (83.3%) were tobacco smokers (Table 1).

Except for the marital state, which showed differences between groups ($P < .02$), mostly because of the greater proportion of married subjects in the sham-tDCS group and of divorced subjects in the tDCS groups, no other socio-demographic parameter differed between groups (Table 1).

They started to use crack-cocaine on average at 21.7 years, consumed on average 13.1 rocks per day, and they were about 34.6 days abstinent before the beginning of the experimental protocol (Table 1). None of these characteristics differed between sham ($n = 19$) and real tDCS groups ($n = 17$) (Table 1).

Patients were kept in a restrictive environment for drug use. Presence of the drug was checked qualitatively in the urine at random intervals during the period of their treatment. All urine samples were found to be negative during the study period.

Subjects were blinded for sham- or real tDCS treatment. When they were asked about their impression of what treatment they had received at the end of the treatment, 33 (91.7%) subjects answered they were exposed to real tDCS (Table 1). That is, only 3 (8.3%) subjects answered they received sham-tDCS. These 3 were from the sham-tDCS group. Interestingly, from the sham-tDCS group, 16 of 19 (84.2%) answered they were receiving real tDCS treatment, whereas all subjects (100%) from the real tDCS group answered positively. In 28 subjects, when they were asked how confident they were with regard to treatment condition, 23 (82.2%) were very to extremely confident in the total sample, 11 (73.3%) from sham-tDCS group, and 12 (92.4%) from tDCS group. There were no statistically significant differences between groups for both the impression and confidence (Table 1). However, it should be noted that this scale was not applied to the first 8 subjects entered in this study due to initial study procedures that prevented application of this scale.

Primary Outcome

A repeated-measures ANOVA with baseline as moderator variable was conducted to examine the intervention effect on craving (Figure 2, inset). tDCS and sham-tDCS groups differed on craving over time, and the results of the ANOVA show a significant interaction between groups and treatment [$F(1,33) = 5.29$, $P = .028$, partial $\eta^2 = 0.14$]. Pairwise comparisons by Bonferroni-corrected posthoc tests showed a statistically significant difference between groups after treatment ($P = .028$) and for craving scores obtained before and after treatment ($P = .003$) for the real tDCS group only.

Craving scores decreased linearly from baseline (week before treatment) to the week after treatment only in the tDCS group [linear regression: $4.412 - 0.617X$, $r^2 = 0.058$, $F(1,66) = 4.089$, $P = .047$] (Figure 2), meaning that the decrease of craving scores could be predicted by active tDCS treatment.

Secondary Outcomes

Depression (indexed by HAM-D) and anxiety (indexed by HAM-A) symptoms were not different between groups, before or after treatment, and no significant interaction was found between groups and treatment factors (Table 2). Scores of HAM-D decreased in both groups after treatment, but this change was statistically significant ($P = .04$) only for the real tDCS group. For HAM-A, scores increased in the sham-tDCS group almost significantly ($P = .053$), whereas they decreased in the real tDCS group (Table 2). This opposing change in anxiety scores was statistically different ($P = .03$) between group analysis.

In general, values of quality of life assessed by WHOQOL-BREF increased after treatment in the real tDCS group but decreased

Table 1. Socio-Demographic Characteristics, Patterns of Crack-Cocaine Use, Impression of What Treatment They Were in and Confidence of This Impression, and Adverse Events, for the Total Sample of Drug Users and Subdivided in Users Submitted to Bilateral Repetitive Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS: cathode left/anode right dorsolateral Prefrontal Cortex, 2 mA, 35 cm², 20min, 5 sessions, every other day, n = 17) or placebo (sham-tDCS: n = 19)

	Crack-Cocaine Users (n = 36)	Sham-tDCS (n = 19)	tDCS (n = 17)		P Value	
Socio-demographic characteristics						
Age [mean (SD)]	30.4 (9.0)	30.3 (8.4)	30.4 (9.8)	t(34) = -0.03	0.98	
Gender n (%)	Male	36 (100%)	19 (100%)	17 (100%)		
Years of education [mean (SD)]	2.4 (0.8)	2.3 (0.6)	2.6 (1.0)	t(34) = -1.22	0.23	
Employment situation n (%)	Formal job	5 (13.9%)	3 (15.8%)	2 (11.8%)	$\chi^2 = 4.91$	0.30
	Informal job	2 (5.6%)	1 (5.3%)	1 (5.9%)		
	Unemployed	17 (47.2%)	6 (31.6%)	11 (64.7%)		
	Freelance	6 (16.7%)	4 (21.1%)	2 (11.8%)		
	Disease benefit	6 (16.7%)	5 (26.3%)	1 (5.9%)		
Marital state n (%)	Single	23 (63.9%)	11 (57.9%)	12 (70.6%)	$\chi^2 = 9.46$	0.02*
	Married	8 (22.2%)	7 (36.8%)	1 (5.9%)		
	Divorced	4 (11.1%)	0 (0%)	4 (23.5%)		
	Common-law marriage	1 (2.8%)	0 (0%)	1 (5.9%)		
Tobacco use n (%)	Yes	30 (83.3%)	14 (73.7%)	16 (94.1%)	$\chi^2 = 2.70$	0.10
	No	6 (16.7%)	5 (26.3%)	1 (5.9%)		
Crack-cocaine use						
Age at onset of crack-cocaine use [mean (SD)]	21.7 (8.0)	21.0 (7.1)	22.5 (9.0)	t(34) = -0.56	0.58	
Amount of crack-cocaine used (rocks/d) [mean (SD)]	13.1 (11.3)	12.9 (12.0)	13.4 (11.0)	t(34) = -0.13	0.90	
Days of abstinence before study [mean (SD)]	34.6 (10.2)	35.0 (9.9)	34.2 (10.9)	t(34) = 0.23	0.82	
Impression n (%)						
Sham (placebo) treatment	3 (8.3%)	3 (15.8%)	0 (0%)	$\chi^2 = 2.93$	0.09	
tDCS treatment	33 (91.7%)	16 (84.2%)	17 (100%)			
Confidence in their impression n (%)	[mean (SD)]	4.2 (0.8)	4.0 (0.9)	4.4 (0.7)	$U = 75.5$	0.29
	(1) None	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
	(2) Little	1 (3.6%)	1 (6.7%)	0 (0%)		
	(3) Medium	4 (14.3%)	3 (20.0%)	1 (7.7%)		
	(4) Very confident	12 (42.9%)	6 (40.0%)	6 (46.2%)		
	(5) Extremely confident	11 (39.3%)	5 (33.3%)	6 (46.2%)		
Adverse events n (%)						
None	5 (13.9%)	4 (21.1%)	1 (5.9%)	$\chi^2 = 6.86$	0.14	
Headache	1 (2.8%)	1 (5.3%)	0 (0%)			
Buzzing	1 (2.8%)	0 (0%)	1 (5.9%)			
Tingling in the scalp	26 (72.2%)	14 (73.7%)	12 (70.6%)			
Burning sensation in the scalp	3 (8.3%)	0 (0%)	3 (17.6%)			

Table 2. Clinical Measurements in Crack-Cocaine Users 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 = 19)	tDCS (n = 17)	Between-group analysis
mean (SD)				
HAM-D	Initial	4.3 (3.1)	5.0 (3.0)	$F_{(1,33)} = 0.39$ $p = 0.54$ partial $\eta^2 = 0.01$
	Final	3.5 (3.3)	3.2 (3.2)	
	Within-group analysis Final-Initial	t(18) = 1.04, p = 0.31 -0.79 (3.31)	t(16) = 2.2, p = 0.04* -1.65 (3.37)	
HAM-A	Initial	6.0 (4.3)	7.6 (5.8)	$F_{(1,33)} = 3.91$ $p = 0.056$ partial $\eta^2 = 0.11$
	Final	8.7 (6.5)	6.4 (4.3)	
	Within-group analysis Final-Initial	t(18) = -2.07, p = 0.053 2.68 (5.65)	t(16) = 1.07, p = 0.30 -1.24 (4.75)	

HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale. * $p < 0.05$.

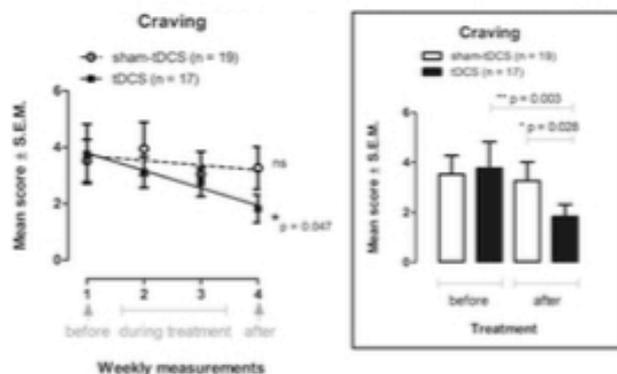


Figure 2. Craving is shown as mean score \pm S.E.M. in the week before treatment, the second and third weeks during the treatment, and the week after treatment with bilateral repetitive transcranial direct current stimulation (tDCS; 2mA, 35cm²; cathode left/anode right over the dorsolateral prefrontal cortex; stimulation for 20 min every other day for a total of 5 sessions; n=17) or placebo (sham-tDCS; n=19) in crack-cocaine addicts in the left figure [linear regression: $4.412 - 0.617X$, $r^2=0.058$, $F=0.047$]. Inset: mean scores of craving shown the week before and the week after treatment in the real and sham-tDCS groups. * $P < .05$, ** $P < .005$ (Bonferroni)-corrected t tests test following repeated-measures ANOVA (adjusted for baseline).

in the sham-tDCS group in Q1 and Q2. There were no significant interactions between groups and treatment factors in the ANOVA (Table 3). However, when considering the extension of changes between final and initial scores, there were significant differences between groups in Q1 ($P = .031$), which explores the individual's overall perception of quality of life, and Q2 ($P = .048$), related to the individual's overall perception of health (Table 3). Changes in specific domains were not different between groups (Table 3).

Both groups showed some changes in the pairwise analyses. When comparing scores after treatment with baseline values (before treatment), a statistically significant change ($P = .02$) was observed towards a greater mean score after treatment for the first individual question (Q1) in the real tDCS group only (Table 3). From the environmental domain, which showed significant changes for both groups at the global level ($P = .04$ for sham-tDCS, $P = .0002$ for the real tDCS group) (Table 3), the "physical environment" item improved for the sham-tDCS group ($P = .016$), whereas the "physical safety and security" ($P = .014$), "access to health and social care" ($P = .014$), and "transport" ($P = .027$) items improved for the tDCS group. Only the real tDCS group showed a significant increment of the global psychological domain ($P = .04$) (Table 3), which was mostly due to an increased "self-esteem" item in this group ($P = .029$).

Adverse Events

We asked subjects about the following adverse effects: headache, neck and scalp pain, tingling, itching, skin redness, burning sensation of the scalp, sleepiness, acute mood changes, trouble concentrating, and others (Brunoni et al., 2011) after treatment. From these potential events, the tingling sensation was reported by 26 subjects (72.2%) in the total sample and equally by the sham- (14 subjects, 73.7%) and real tDCS (12 subjects, 70.6%) groups (Table 1). Three subjects from the tDCS group (17.6%) reported a burning sensation, and one subject (5.9%) from this group reported a tinnitus sensation after treatment. Only one subject from the sham-tDCS group (5.3%) reported headache after treatment. Five subjects (13.9%) from the sham-tDCS group and one from the real tDCS group (5.9%) reported no events at all. No other adverse events were reported by crack-cocaine users from both groups in this study, and no significant difference was found between groups (Table 1).

Discussion

The most important result of this study is that crack-cocaine addicts who received 5 sessions of bilateral dlPFC tDCS (left cathodal/right anodal) every other day showed a significant reduction of craving after treatment when compared with crack-cocaine addicts who received placebo (sham-tDCS) treatment and also to respective baseline values. Secondly, exploratory analyses show that active and sham tDCS groups also differed regarding changes in anxiety scores, overall perception of quality of life, and health. In all these secondary outcomes, active tDCS resulted in improved outcomes compared with sham tDCS.

The sham- and real tDCS groups were well matched by socio-demographic characteristics such as age, gender, schooling, and occupation and also by characteristics of crack-cocaine use, especially regarding days of abstinence before tDCS intervention. The socio-demographic characteristics of crack-cocaine users and patterns of drug use are similar to those reported in the Brazilian population (Dasilibi et al., 2008; Oliveira and Nappo, 2008; Dieckmann et al., 2014; Moura et al., 2014) and also to other countries (Wallace, 1989; Vivanos et al., 2006; Haas et al., 2009; Oliveira et al., 2010).

The main outcome parameter of this study was craving for crack-cocaine. According to Sinha, drug-craving has reemerged as a relevant and important construct in the pathophysiology of addiction with its inclusion in DSM-V as a key clinical symptom of addictive disorders (Sinha, 2013). This is due to recent inputs of neurobiological evidence for craving-related neural activation and clinical evidence supporting its association with drug use, relapse, and recovery processes (Sinha, 2013).

Craving is defined as an uncontrolled urge to consume a drug, a state resulting from the presence of particularly strong obsessions about and irresistible compulsions to use (Robinson and Berridge, 1993; Holmes et al., 2012). It may be considered as a dimensional construct that grows with repetition and increasing levels of drug use (Robinson and Berridge, 1993; Sinha, 2013), even when pleasurable effects are no longer present and after the cessation of withdrawal symptoms (Robinson and Berridge, 1993), and it may also increase in strength over extended periods of abstinence (Robinson and Berridge, 1993; Grimm et al., 2001).

Although definition of craving is still a matter of extensive debate and is beyond the scope of this study, its clinical

Table 3. Quality of Life (WHOQOL-BREF) in Crack-Cocaine Inpatients at the Beginning (Initial) and at the End (Final) of the Treatment with Bilateral Repetitive tDCS or Placebo (sham-tDCS)

WHOQOL-BREF		Sham-tDCS (n = 19)	tDCS (n = 17)	Between-group analysis
mean (SD)				
Q1 Individual's overall perception of quality of life	Initial	4.00 (0.82)	3.65 (1.06)	$F_{(1,33)} = 3.85$, $p = 0.058$ partial $\eta^2 = 0.11$
	Final	3.95 (0.85)	4.35 (0.70)	
	Within-group analysis Final-initial	$t(18) = 0.27, p = 0.79$ -0.526 (0.85)	$t(16) = -2.51, p = 0.02^*$ 0.706 (1.16)	$t(34) = -2.26$ $p = 0.031^*$
Q2 Individual's overall perception of their health	Initial	4.21 (0.79)	4.06 (0.83)	$F_{(1,33)} = 4.04$, $p = 0.053$ partial $\eta^2 = 0.11$
	Final	4.00 (0.94)	4.41 (0.62)	
	Within-group analysis Final-initial	$t(18) = 1.17, p = 0.26$ -0.211 (0.79)	$t(16) = -1.69, p = 0.11$ 0.353 (0.86)	$t(34) = -2.05$ $p = 0.048^*$
DOMAINS (transformed scores)				
Physical health	Initial	15.85 (2.96)	15.97 (1.77)	$F_{(1,33)} = 0.36$, $p = 0.55$ partial $\eta^2 = 0.01$
	Final	15.85 (2.26)	16.27 (1.75)	
	Within-group analysis Final-initial	$t(18) = 0.00, p = 1.0$ -0.0001 (2.77)	$t(16) = -1.06, p = 0.31$ 0.3024 (1.18)	$t(34) = -0.42$ $p = 0.68$
Psychological	Initial	15.93 (1.89)	15.37 (2.09)	$F_{(1,33)} = 0.82$, $p = 0.37$ partial $\eta^2 = 0.02$
	Final	16.17 (1.58)	16.35 (1.53)	
	Within-group analysis Final-initial	$t(18) = -0.65, p = 0.53$ -0.246 (1.65)	$t(16) = -2.25, p = 0.04^*$ 0.980 (1.80)	$t(34) = -1.28$ $p = 0.21$
Social relationships	Initial	14.11 (3.06)	14.98 (1.80)	$F_{(1,33)} = 0.35$, $p = 0.56$ partial $\eta^2 = 0.01$
	Final	15.23 (2.93)	15.14 (2.40)	
	Within-group analysis Final-initial	$t(18) = -1.54, p = 0.14$ 1.122 (3.18)	$t(16) = -0.29, p = 0.78$ 0.157 (2.25)	$t(34) = 1.04$ $p = 0.306$
Environment	Initial	13.82 (1.67)	13.26 (1.96)	$F_{(1,33)} = 1.33$, $p = 0.25$ partial $\eta^2 = 0.04$
	Final	14.63 (2.02)	14.79 (1.68)	
	Within-group analysis Final-initial	$t(18) = -2.19, p = 0.04^*$ 0.816 (1.63)	$t(16) = -4.83, p = 0.0002^{***}$ 1.529 (1.30)	$t(34) = -1.44$ $p = 0.16$

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. * $P < .05$, *** $P < .001$.

significance is less controversial (Tiffany and Wray, 2012b). Craving might be the main factor that makes addiction to drugs so difficult to overcome (George and Koob, 2013). For those who are addicted, craving is a very real intrusion in their daily lives, at times dominating their thoughts and generating considerable distress (Tiffany and Wray, 2012b).

In this study, crack-cocaine users treated with real tDCS showed a progressive decrease in craving over the intervention, a pattern not seen in subjects from the sham-tDCS group. By the end of the treatment, the tDCS group showed significantly lower craving scores compared with the sham-tDCS group and also compared with their initial scores (baseline).

There are still no effective therapeutic maneuvers for controlling drug craving in the routine treatment of drug dependence. Recent studies, however, suggest that noninvasive brain stimulation techniques, such as Transcranial Magnetic Stimulation and tDCS, may constitute promising approaches to aid the treatment of substance abuse and drug dependence (Jansen et al., 2013).

Jansen et al. (2013) recently conducted a meta-analysis to evaluate the available evidence regarding the effects of noninvasive neurostimulation (Transcranial Magnetic Stimulation and tDCS) of the dlPFC on craving in substance dependence, including highly palatable food. They included 17 eligible studies and found a significant medium effect size favoring active noninvasive neurostimulation over sham stimulation for reduction of craving, with no differences between the techniques, between the various substances of abuse and between substances of abuse and food. They concluded that noninvasive neurostimulation of the dlPFC, irrespectively if magnetic or direct current stimulation, clearly decreases craving.

However, tDCS so far has been shown variable effects on drug craving. Fregni et al. (2008a) showed that in tobacco smokers, stimulation of both left and right dlPFC with anodal tDCS reduced craving after stimulation, but no effects have been found of anodal left or anodal right tDCS over the dlPFC on nicotine craving in more recent studies (Xu et al., 2013; Prippl and Lamm, 2014). Shabbabaie et al. (2014) found a state-dependent

effect of anodal tDCS over the right dlPFC on methamphetamine craving. Anodal tDCS of the left dlPFC slightly improved frontal function and increased the mean amplitude of P3 associated with alcohol-related sounds (Nakamura-Palacios et al., 2012), but when applied repetitively, it tended to increase relapses to alcohol use in alcoholics although it significantly decreased craving to the use of alcohol (da Silva et al., 2013). Bilateral tDCS decreased craving in alcoholics irrespectively of the polarity (anodal left/cathodal right or cathodal left/anodal right) over the dlPFC (Boggio et al., 2008). Similar effects were obtained with repetitive stimulation of a comparable protocol but with the cathode over the left dlPFC and anode over the right dlPFC, reducing relapse probability to the use of alcohol over a 6-month follow-up (Klauss et al., 2014). With cathodal left and anodal right dlPFC stimulation, Fecteau et al. (2014) observed a decrease in the number of cigarettes smoked by tobacco smokers. In this scenario, we found that repetitive bilateral dlPFC tDCS (cathodal left/anodal right) decreased craving for crack-cocaine use.

There are few studies aimed to investigate the effects of tDCS on cocaine/crack-cocaine addiction. Gorini et al. (2014) investigated the effects of modulation of left and right cortical excitability on 2 risk tasks. Cocaine users and healthy controls randomly received left anodal/right cathodal, right anodal/left cathodal, and sham (placebo) stimulation at least 48 hours apart. They observed that cocaine users and control subjects showed increased safe behavior after right dlPFC anodal stimulation, whereas risk-taking behavior increased after left dlPFC anodal stimulation in cocaine users only. They suggest that dependent cocaine users have functional abnormalities in the prefrontal neural networks involved in decision-making and risk-taking behavior. The excessive risk propensity in dependent cocaine users would be due to a hypoactivation of the right dlPFC and a dysbalanced interhemispheric interaction (Gorini et al., 2014).

In the present study, we also used left cathodal/right anodal tDCS over dlPFC but applied it repetitively (5 applications every other day). Our results seem to agree with those reported above, which allow us to suggest that a better craving control induced by brain stimulation could result in less risk-taking behavior, or the other way around, the better control of risk-taking behavior would help to control craving. However, risk-taking and craving may also not be directly related but represent different dimensions converging to a more favorable cognitive control by tDCS-induced modulation of dlPFC function.

A careful assessment of quality of life was made in this study, especially because crack-cocaine addiction has tremendous harmful impacts on the individual's life, the families, and the community he/she lives in. In this study the individual's overall perception of quality of life and health improved in crack-cocaine users treated with tDCS after the end of the treatment. By contrast, those who were treated with sham-tDCS showed a change in the opposite direction, that is, towards decrement of quality of life. In addition, the self-esteem of crack-cocaine users from the real tDCS group improved in the psychological domain.

Less craving, less anxiety, and better quality of life are all favorable features to a better outcome of drug dependence treatment. Craving and quality of life have been recommended as a broader array of outcome measures in research on addiction treatment that go beyond the limited measures of drug use (Tiffany et al., 2012a). While craving is a highly salient construct, experienced by the addicted subject as aversive and disruptive to functioning, the addictive process often affects functioning beyond the immediate effects of drug use, including consequences in the domains of health, well-being, psychological functioning, relationships, productivity, and criminality (Tiffany

et al., 2012a). Thus, addiction treatments would be more effective if they reduce the impact of negative consequences of drug use. The effects of repetitive bilateral direct current stimulation over the dlPFC seem to nicely fit to these criteria.

There are limitations of this study that need to be taken into account. The sample of crack-cocaine users was relatively small, thus limiting assumptions about the clinical relevance of our findings. Furthermore, patients were about 35 days abstinent of the drug at the beginning of the study, when Obsessive-Compulsive Cocaine Scale scores were possibly already reduced. The reason for this was that during the first month of their drug dependence treatment in the inpatient service, patients usually experience very strong craving and are physically and mentally very unstable. Therefore, they were given some time to stabilize their global status before recruitment to this study. However, this procedure was identical for both randomized groups.

In summary, repetitive bilateral tDCS over the dlPFC (left cathodal and right anodal) reduced craving to crack-cocaine use and anxiety symptoms and improved the overall perception of quality of life and health in crack-cocaine dependents. Further studies should explore further parameters and additional clinical outcomes such as relapses and long-term effects.

Acknowledgments

We want to thank the patients and families who agreed to participate in this study. We thank the Greenhouse Clinic team, especially Dr. Luis Henrique Casagrande, who allowed us to conduct this study in patients from this Clinic for Treatment of Mental Disorders and Drug Dependence, to use its facilities, and made all effort to help us. This work was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (grant nos. 475232/2013-5, 443824/2014-2, and 466650/2014-0 to E.M.N.P.). E.M.N.P. received a researcher fellowship from Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo. E.K.B. and J.K. were recipients of student fellowships from CNPq and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Statement of Interest

M.A.N. is member of the advisory board of Neuroelectrics. All other authors (E.K.B., J.K., F.F., and E.M.N.P.) reported no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

References

- Anton RF (2000) Obsessive-compulsive aspects of craving: development of the Obsessive Compulsive Drinking Scale. *Addiction* 95:211-217.
- Anton RF, Moak DH, Latham P (1995) The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 19:92-99.
- Anton RF, Moak DH, Latham PK (1996) The obsessive compulsive drinking scale: a new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies. *Arch Gen Psychiatry* 53:225-231.
- 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.
- 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 dor-

- solateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend* 112:220–225.
- Brunoni AR, Amadera J, Serbel 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.
- 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.
- Chaves TV, Sanchez ZM, Ribeiro LA, Nappo SA (2011) Crack cocaine craving: behaviors and coping strategies among current and former users. *Rev Saude Publica* 45:1168–1175.
- Connolly CG, Foxe JJ, Nierenberg J, Shpaner M, Garavan H (2012) The neurobiology of cognitive control in successful cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend* 121:45–53.
- Conti CL, Mosconi JA, Fregni F, Nitsche MA, Nakamura-Palacios EM (2014a) Cognitive related electrophysiological changes induced by non-invasive cortical electrical stimulation in crack-cocaine addiction. *Int J Neuropsychopharmacol* 17:1465–1475.
- Conti CL, Nakamura-Palacios EM (2014b) Bilateral transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex changes the drug-cued reactivity in the anterior cingulate cortex of crack-cocaine addicts. *Brain Stimul* 7:130–132.
- da Silva MC, Conti CL, Klaus 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.
- de Oliveira LG, Barroso LP, Silveira CM, Sanchez ZV, De Carvalho Ponce J, Vaz LJ, Nappo SA (2009) Neuropsychological assessment of current and past crack cocaine users. *Subst Use Misuse* 44:1941–1957.
- de Wildt WA, Leherer 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. *Alcohol Clin Exp Res* 29:509–516.
- Diekmann LH, Ramos AC, Silva EA, Justo LP, Sabioni P, Frade IF, de Souza AI, Galduroz JC (2014) Effects of biperiden on the treatment of cocaine/crack addiction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 24:1196–1202.
- Dualibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R (2008) Profile of cocaine and crack users in Brazil. *Cad Saude Publica* 24:s545–557.
- Enriquez-Geppert S, Huster RJ, Herrmann CS (2013) Boosting brain functions: Improving executive functions with behavioral training, neurostimulation, and neurofeedback. *Int J Psychophysiol* 88:1–16.
- Fecteau S, Agosta S, Hone-Blanchet A, Fregni F, Boggio P, Ciraulo D, Pascual-Leone A (2014) Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study. *Drug Alcohol Depend* 140:78–84.
- 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.
- Garavan H, Kaufman JN, Hester R (2008) Acute effects of cocaine on the neurobiology of cognitive control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3267–3276.
- George O, Koob GF (2013) Control of craving by the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:4165–4166.
- Goldstein RZ, Volkow ND (2011) Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 12:652–669.
- Gorini A, Lucchiari C, Russell-Edu W, Pravettoni G (2014) Modulation of risky choices in recently abstinent dependent cocaine users: a transcranial direct-current stimulation study. *Front Hum Neurosci* 8:661.
- Grimm JW, Hope BT, Wise RA, Shaham Y (2001) Neuroadaptation. Incubation of cocaine craving after withdrawal. *Nature* 412:141–142.
- Haas C, Karila L, Lowenstein W (2009) [Cocaine and crack addiction: a growing public health problem]. *Bull Acad Natl Med* 193:947–962; discussion 962–943.
- Hatsukami DK, Fischman MW (1996) Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA* 276:1580–1588.
- Hormes JM, Coffey SE, Drobos DJ, Saladin ME (2012) The Obsessive Compulsive Cocaine Use Scale: development and initial validation of a self-rated instrument for the quantification of thoughts about cocaine use. *Drug Alcohol Depend* 120:250–254.
- Jansen JM, Daams JG, Koeter MW, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE (2013) Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 37:2472–2480.
- Kane MJ, Engle RW (2002) The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychon Bull Rev* 9:637–671.
- Klaus J, Penido Pinheiro LC, Silva Merlo BL, de Almeida Correia Santos G, Fregni F, Nitsche MA, Miyuki Nakamura-Palacios E (2014) A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *Int J Neuropsychopharmacol* 17:1793–1803.
- McClelland GT (2005) The effects and management of crack cocaine dependence. *Nurs Times* 101:26–27.
- Moura HF, Benzano D, Pechansky F, Kessler FH (2014) Crack/cocaine users show more family problems than other substance users. *Clinics (Sao Paulo)* 69:497–499.
- 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.
- Nitsche MA, Paulus W (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527 Pt 3:633–639.
- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlöter A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003) Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553:293–301.
- Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2007) Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 97:3109–3117.

- Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A (2008) Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 1:206-223.
- Oliveira LG, Nappo SA (2008) [Characterization of the crack cocaine culture in the city of Sao Paulo: a controlled pattern of use]. *Rev Saude Publica* 42:664-671.
- Oliveira LG, Ponce Jde C, Nappo SA (2010) Crack cocaine use in Barcelona: a reason of worry. *Subst Use Misuse* 45:2291-2300.
- Pripfl J, Lamm C (2014) Focused transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex modulates specific domains of self-regulation. *Neurosci Res*.
- Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18:247-291.
- Shahbabaie A, Golestorkhi M, Zamanian B, Ebrahimpour M, Keshvari F, Nejadi V, Fregni F, Ekhtiari H (2014) State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. *Int J Neuropsychopharmacol* 17:1591-1598.
- Sinha R (2013) The clinical neurobiology of drug craving. *Curr Opin Neurobiol* 23:649-654.
- Tiffany ST, Friedman I, Greenfield SF, Hasin DS, Jackson R (2012a) Beyond drug use: a systematic consideration of other outcomes in evaluations of treatments for substance use disorders. *Addiction* 107:709-718.
- Tiffany ST, Wray JM (2012b) The clinical significance of drug craving. *Ann NY Acad Sci* 1248:1-17.
- Vivanco R, Maskrey V, Rumball D, Harvey I, Holland R (2006) Crack/cocaine use in a rural county of England. *J Public Health (Oxf)* 28:96-103.
- Vorspan F, Bellais L, Romo L, Bloch V, Neira R, Lepine JP (2012) The Obsessive-Compulsive Cocaine Scale (OCCS): a pilot study of a new questionnaire for assessing cocaine craving. *Am J Addict* 21:313-319.
- Wallace BC (1989) Psychological and environmental determinants of relapse in crack cocaine smokers. *J Subst Abuse Treat* 6:95-106.
- Xu J, Fregni F, Brody AL, Rahman AS (2013) Transcranial direct current stimulation reduces negative affect but not cigarette craving in overnight abstinent smokers. *Front Psychiatry* 4:112.

Appendix 1: Details of Clinical Assessments Craving (5 items from OCCS)

Craving was scored with a brief scale composed of 5 items (1, 2, 4, 5, and 13) from the Obsessive Compulsive Cocaine Scale (OCCS). The questions of this brief scale are answered on a scale ranging from 0 to 4, resulting in a total score between 0 and 20. The first item (1 of the original scale) asks how much of a person's time (total per day), when the drug is not used, is occupied by thoughts, ideas, desires, or impulses related to cocaine/crack and its effects, having the possible answers: (0) never; (1) <1 h/d; (2) 1-3 h/d; (3) 4-8 h/d; and (4) >8 h/d (or all day long). The second item (2 of the original scale) asks how frequently these thoughts, ideas, desires, or impulses related to cocaine/crack and its effects occur, having as answers: (0) never; (1) no more than 8 times per day; (2) >8 times per day, but most of the day of this person is free of these thoughts; (3) >8 times per day and most of the day the patient is occupied by these thoughts; and (4) these thoughts are so frequent that he/she cannot count them (almost no hour is free of these thoughts). The third item (4 of the original scale) asks how much distress or disturbance these

ideas, thoughts, impulses or desire related to cocaine/crack use cause when the person is under withdrawal, having as answers: (0) no disturbance; (1) slight or infrequent disturbance; (2) moderate or frequent disturbance, but still manageable; (3) severe, very frequent disturbance; (4) extremely disturbing, almost constant or causing disabling distress. The fourth item (5 of the original scale) asks how much effort the person has to make to resist these thoughts, ideas, desires, or impulses, or how much energy he/she has to spend to think of something else when they enter the mind under withdrawal (what matters here is the effort required to resist to the thoughts and not the failure or success to control them), having as answers: (0) intensity is so weak that it requires no effort to resist them; (1) try to resist most of the time; (2) need to make a lot of effort to resist; (3) the effort would be so hard that they give in to these thoughts after a while; (4) They can absolutely not resist and they give in to all these thoughts without trying. Finally, the last item (13 from the original scale) asks about the person's drive to use cocaine/crack, having as answers: (0) they never feel compelled to use cocaine/crack; (1) some pressure to use cocaine/crack; (2) strong pressure to use cocaine/crack; (3) they feel a very important drive that compels them to use cocaine/crack; (4) they feel a very powerful drive to use cocaine/crack that they cannot resist (Vorspan et al., 2012). This scale was applied in the week before the beginning of the real or sham-tDCS treatment, during the treatment (first and second weeks) and in the week after the end of the treatment.

Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)

The severity of depression symptoms was analyzed via a multiple-choice questionnaire. This instrument assesses the severity of depression symptoms 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 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 (eg, 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 treatment.

Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)

The severity of anxiety symptoms was analyzed via a structured multiple-choice questionnaire (Hamilton, 1959). The scale consists of 14 items, each defined by a series of symptoms, and measures both psychic anxiety (eg, mental agitation and psychological distress) and somatic anxiety (eg, physical complaints related to anxiety). This scale was also applied at the beginning and at the end of the treatment.

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 (Skevington et al., 2004) translated to Portuguese (Fleck et al., 2000) was applied at the beginning and at the end of the treatment. This instrument yields 4 domains (physical health, psychological, social relationships, and environment) and 2 individually scored items regarding overall perception of quality of life (Q1, ie, first question) and health (Q2, ie, second question). The 4 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

- 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-brief]. *Rev Saude Publica* 34:178-183.
- 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, Lofly 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.
- Vorspan E, Bellais L, Romo L, Bloch V, Neira R, Lepine JP (2012) The Obsessive-Compulsive Cocaine Scale (OCCS): a pilot study of a new questionnaire for assessing cocaine craving. *Am J Addict* 21:313-319.
- WHO (1996) Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. Field trial version.