



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

Tarcísio Gomes Dutra

**Aplicação da Estimulação Cerebral Não Invasiva no Transtorno de Déficit de
Atenção e Hiperatividade**

Recife | 2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

Tarcísio Gomes Dutra

**Aplicação da Estimulação Cerebral Não Invasiva no Transtorno de Déficit de
Atenção e Hiperatividade (TDAH)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito à obtenção do título de doutor.

Área de Concentração: Neuropsicopatologia

Orientação:

Prof.^a Dr.^a. Kátia Karina do Monte Silva

Co- orientação:

Prof.^a Dr.^a. Maria Lúcia Gurgel da Costa

Recife | 2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

D978a Dutra, Tarcísio Gomes.
Aplicação da estimulação cerebral não invasiva no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) / Tarcísio Gomes Dutra – 2015.
215 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Kátia Karina do Monte Silva.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2015.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. 2. Estimulação magnética transcraniana. 3. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 4. Adulto. I. Silva, Kátia Karina do Monte (Orientadora). II. Título.

612.665 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2016-150)

TARCÍSIO GOMES DUTRA

**APLICAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO-INVASIVA NO
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

APROVADA EM: 17/11/2015

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Kátia Karina do Monte Silva (Presidente da Banca)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Ana Cláudia de Carvalho Vieira
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Leopoldo Nelson Fernandes Barbosa
Faculdade Pernambucana de Saúde

Profa. Dra. Danielle Carneiro de Menezes Sanguinetti
Universidade Federal de Pernambuco

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DIRETOR**

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E
CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO
COORDENADOR**

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

VICE-COORDENADORA

Profª Dra. Sandra Lopes de Souza

CORPO DOCENTE

Profª. Drª. Ângela Amâncio dos Santos

Profª. Drª. Ana Elisa Toscano

Prof. Dr. Amaury Cantilino

Profª. Drª. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa

Profª. Drª. Claudia Jacques Lagranha

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Prof. Dr. Hilton Justino da Silva

Prof. Dr. Hildo Rocha Cirne Azevedo Filho

Prof. Dr. Hugo André de Lima Martins

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de oliveira

Prof. Dr. João Henrique da Costa Silva

Profª. Drª. Kátia Karina do Monte Silva

Profª. Drª. Luciana Patrízia A. de Andrade Valença

Prof. Dr. Lucio Vilar Rabelo Filho

Prof. Dr. Luis Ataíde Júnior

Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues

Profª. Drª. Maria Lúcia Bustamantes Simas

Profª. Drª. Maria Lúcia Gurgel da Costa

Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins

Prof. Dr. Othon Coelho Bastos Filho

Profª. Drª. Paula Rejane Beserra Diniz

Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho

Prof. Dr. Raul Manhães de Castro

Profª. Drª. Rosana Christine C. Ximenes

Profª Drª. Sílvia Regina Arruda de Moraes

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, autor de todas as coisas. Sem ele nada se realiza;

À orientadora deste trabalho, Prof. Dra. Kátia Karina do Monte-Silva, por confiar e acreditar no meu potencial desde à seleção até a finalização do projeto de pesquisa. Meu agradecimento por você é imenso;

À co-orientadora deste trabalho, Prof. Dra. Maria Lúcia Gurgel da Costa, pelo apoio e suporte diante das dificuldades;

À doutoranda e integrante do Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA), Adriana Baltar Maciel. As honras da organização deste trabalho devem-se a você. Sem a tua disponibilidade, competência e seriedade, quase nada teria sido possível. O meu profundo carinho e admiração por você. Qualquer palavra de gratidão é frágil diante do que você representa para mim neste momento;

À minha mãe, pelo apoio incondicional nas horas difíceis;

Às minhas chefes e amigas, Silvia Amélia de Melo Oliveira e Isabelle Barreto de Almeida pela compreensão durante a realização do curso de doutorado, desde o primeiro momento que me receberam;

A todos os integrantes do LANA pela receptividade e presteza em todos os momentos de aprendizagem;

Aos meus colegas de trabalho, em especial à Leilane Almeida Paixão, Alcineide Borba de Lucena, Bruno Nogueira Ferraz pelo apoio e suporte nas horas necessárias;

Aos voluntários que participaram deste estudo, contribuindo com o desenvolvimento científico.

RESUMO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) possui como características principais um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade. O TDAH afeta tanto crianças como adultos, causando importantes prejuízos funcionais. O diagnóstico é realizado de forma eminentemente clínica e em adultos torna-se mais complexo pela carência de instrumentos de mensuração. O tratamento de base se dá através de medicamentos. Alguns portadores do transtorno, entretanto, não possuem resposta satisfatória ou enfrentam limitações devido aos efeitos colaterais. Tendo em vista que a estimulação cerebral não invasiva tem, nas últimas décadas, auxiliado no diagnóstico e no tratamento de algumas doenças neuropsiquiátricas, a presente pesquisa objetivou investigar o uso da estimulação cerebral em adultos com TDAH. Para isto foram realizados dois estudos. O primeiro estudo objetivou identificar se parâmetros neurofisiológicos obtidos através da estimulação magnética transcraniana (EMT) podem contribuir como recurso diagnóstico auxiliar do transtorno. Uma revisão sistemática com metanálise foi realizada nos bancos de dados PUBMED, Web of Science e COCHRANE. Foram incluídos 9 estudos observacionais que investigaram as seguintes medidas obtidas pela EMT: Limiar Motor de Repouso (LMR), Potencial Evocado Motor (PEM), Limiar Motor Ativo (LMA) Período Silente Cortical (PSc), Período Silente ipsilateral (PSi) Inibição Intracortical (IIC) e Facilitação Intracortical (FIC). O resultado da metanálise revelou que indivíduos com TDAH apresentam menor inibição intracortical que indivíduos saudáveis, indicando que esta medida poderia auxiliar no diagnóstico da doença. As demais medidas não mostraram claras diferenças em comparação com os indivíduos saudáveis. O segundo estudo investigou o efeito da estimulação cerebral não-invasiva excitatória sobre o desempenho atencional em adultos com sintomatologia de TDAH, comparando-os com adultos saudáveis. Através de um estudo *crossover* randomizado, controlado e duplo cego, 20 voluntários passaram por uma sessão real e uma *sham* (fictícia) de estimulação excitatória, utilizando-se a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) ou a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). A EMTr foi aplicada no córtex dorsolateral esquerdo (CPDLE) com intensidade de 80% do LMR e frequência de 10 Hz. A ETCC foi aplicada colocando-se o ânodo no CPDLE e o cátodo na região supraorbital contralateral, com intensidade de 1mA e duração de 20 minutos. A avaliação dos resultados da estimulação excitatória sobre o CPDLE foi realizada através de testes neuropsicológicos, considerando os seguintes desfechos:atenção focada e sustentada (*Trail Making Test - Parte A, Digit Symbol Modality Test, teste D2*); amplitude atencional (*digit span backward/forward*), manipulação mental (*Digit Span Forward e Trail Making Test - Parte B*) e resistência à interferência (Teste D2).Para a caracterização da amostra, realizou-se uma análise descritiva, utilizando de medidas de tendência central (média e desvio-padrão) para as variáveis contínuas e medidas de frequência para as categóricas. A normalidade dos dados foi analisada a partir do teste Shapiro-Wilk. Na comparação intragrupos foi utilizado o teste t pareado para as variáveis normais e o teste de Wilcoxon para

as variáveis não normais. Na comparação entre os grupos foi utilizado o teste *t* para amostras independentes para as variáveis normais e o teste de Mann Whitney para variáveis não normais. De forma geral, os resultados evidenciaram melhora após a estimulação cerebral no que diz respeito à atenção focada, sustentada e a capacidade de resistência à interferência no grupo com sintomatologia com TDAH, a partir dos instrumentos aplicados, mais especificamente no *Trail Making Test* (parte A) e no teste D2. Observou-se também que a estimulação excitatória exerceu efeito contrário no grupo controle, piorando o desempenho atencional quando avaliado por alguns instrumentos. Em conclusão, os resultados obtidos neste estudo sugerem que a estimulação cerebral não invasiva excitatória pode aumentar o desempenho atencional em adultos com sintomatologia de TDAH, mais especificamente em relação ao *span* atencional, a atenção focada e sustentada, e resistência à interferência.

Palavras-chave: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. Estimulação Magnética Transcraniana. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. Adulto.

ABSTRACT

Attention Deficit Disorder and Hyperactivity Disorder (ADHD) has as main features a persistent pattern of inattention and / or hyperactivity and impulsivity. ADHD affects both children and adults, causing significant functional impairment. The diagnosis is made primarily of clinical presentation and for adults, the diagnosis becomes more complex by the lack of measurement instruments. The basic treatment is through medication. Some with the disorder, however, have no satisfactory answer or face limitations due to side effects. Considering that, in recent decades, the non-invasive brain stimulation has aided in the diagnosis and treatment of some neuropsychiatric disorders, this study investigated the use of non-invasive brain stimulation in adults with ADHD. For this two studies were performed. The first study aimed to identify whether neurophysiological parameters measured by transcranial magnetic stimulation (TMS) could serve as an auxiliary tool for diagnostic of ADHD. A systematic review with meta-analysis was conducted in the databases PubMed, Web of Science and COCHRANE. Observational nine studies were included that investigated the following parameters: Resting Motor Threshold (RMT), Motor Evoked Potential (MEP), Active Motor Threshold (AMT), Cortical Silent Period (PSc), ipsilateral Silent Period (ISP) Inhibition intracortical (IIC) and intracortical facilitation (ICF). The results of meta-analysis revealed that individuals with ADHD have less inhibition intracortical than healthy individuals, indicating that this measurement could aid in the diagnosis of the disease. The other parameters did not show clear differences compared to healthy subjects. The second study investigated the effect of non-invasive brain stimulation excitatory in adults with ADHD symptoms compared them with healthy adults. Through a randomized, controlled, double-blind, crossover study, 20 volunteers underwent to real and sham sessions of excitatory stimulation, using the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or transcranial direct current stimulation (tDCS). rTMS was applied on the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) with an intensity of 80% of RMT and frequency of 10 Hz. tDCS was applied by placing the anode in DLPFC and the cathode in the contralateral supraorbital region with an intensity of 1 mA and duration 20 minutes. The evaluation of the results of excitatory stimulation on CPDLE was performed by neuropsychological tests, considering the following outcomes: focused and sustained attention (Trail Making Test - Part A, Symbol Digit Modality Test; D2 Test); attentional span (digit span backward / forward), mental manipulation (Digit Span Forward and Trail Making Test - Part B) and resistance to interference (D2 test). To characterize the sample, we carried out a descriptive analysis using measures of central tendency (mean and standard deviation) for continuous variables and frequency measures for categorical.

The normality of the data was analyzed by Shapiro-Wilk test. In intra-group comparison was used the paired t test for normal variables and the Wilcoxon test for non-normal variables. For comparing the groups, we used the t test for independent samples for the normal variables and the Mann Whitney test for the non-normal variables. Overall, the results showed improvement with respect to the focused, sustained attention and interference resistance capacity in the group with ADHD symptomatology in the used measurements, more specifically in part A of Trail Making Test and D2 Test . It was also observed that the excitatory stimulation exerted opposite effect in the control group, worsening the attentional performance in some outcomes. It is suggested that more studies are conducted to understand this distinction.

Keywords: Attention Deficit Disorder withHyperactivity. Transcranial Magnetic Stimulation.Transcranial Direct Current Stimulation. Adult.

LISTA DE ABREVIATURAS

EMT – Estimulação Magnética Transcraniana

EMT-p - Estimulação Magnética Transcraniana por pulso único

EMG - Eletromiografia

EMT-pp – Estimulação Magnética Transcraniana por Pulso Pareado

EMTr - Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva

PEM – Potencial Evocado Motor

LMR – Limiar Motor de Repouso

FIC – Facilitação intracortical

IIC – Inibição intracortical

FE- Funções executivas

Hz – Hertz

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

APA - *American Psychiatric Association*

DSM-IV - Diagnostic Statistical Manual- Version IV

DSM-IV-TR - Diagnostic Statistical Manual – Version IV – Tradução revisada

PID – Primeiro interósseo dorsal

PSi – Período Silente Ipsilateral

PSc – Período Silente Contralateral

CPFDLE – Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo

ABP- Músculo Abductor do Polegar

LANA – Laboratório de Neurociência Aplicada

LISTA DE TABELAS

Metodologia

Tabela 1 – Organização metodológica dos testes neuropsicológicos utilizados, de acordo com o modelo atencional proposto por Mateer e Mapou (1996).....91

Estudo 1 – Artigo de Revisão sistemática

Table 1. Criteria for inclusion and exclusion of studies for the systematic review.....118

Table 2. Quality assessment of observational studies by Agency for Healthcare Research and quality (AHRQ)123

Table 3. Main characteristics of the studies included in the review.....125

Estudo 2 – Artigo Original

Tabela 1. Organização metodológica dos testes neuropsicológicos utilizados, de acordo com o modelo atencional proposto por Mateer e Mapou (1996)....149

Tabela 2. Caracterização da amostra do artigo 2.....151

LISTA DE FIGURAS

Revisão de literatura

Figura 1. Estimulação Magnética transcraniana (EMT) no córtex motor.....61

Figura 2. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Despolarização e hiperpolarização das células piramidais ocasionadas pela passagem da corrente anódica e catódica através do córtex motor.....67

Métodos

Figura 3. *Design* metodológico do estudo 287

Estudo 1 – Artigo de Revisão sistemática

Figure 1. Flowchart of selection of studies121

Figure 2. Forest plot for the silent period127

Figure 3. Forest plot for the resting motor threshold128

Figure 4. Forest plot for the short intracortical inhibition.....129

Estudo 2 – Artigo Original

Figura1. *Design* metodológico do estudo.....146

Figura 2. Desempenho dos grupos controle e com sintomatologia de TDAH no <i>Digit Span Backward</i>	152
Figura 3. Desempenho dos grupos controle e com sintomatologia de TDAH no <i>Digit Span Forward</i>	153
Figura 4. Desempenho dos grupos controle e com sintomatologia de TDAH no <i>Digit Symbol Modality Test</i>	155
Figura 5. Desempenho dos grupos controle e com sintomatologia de TDAH no <i>Trail Making Test – parte A</i>	155
Figura 6. Desempenho dos grupos controle e com sintomatologia de TDAH no teste <i>D2</i>	156
Figura 7. Desempenho dos grupos controle e com sintomatologia de TDAH no <i>Trail Making Test – parte B</i>	157



SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).....	21
2.1.1 - Características gerais	21
2.1.2 – Prevalência	24
2.1.3 – Critérios Diagnósticos	24
2.1.4 – Domínios cognitivos relacionados ao TDAH.....	30
2.1.5 – A investigação de déficits cognitivos relacionados ao TDAH na infância e adolescência.....	40
2.1.6 - Estudos que investigaram déficits cognitivos relacionados ao TDAH na idade adulta	47
2.1.7 – Testagem neuropsicológica em adultos com TDAH	51
2.1.8 – Tratamento do TDAH.....	54
2.2- Estimulação Cerebral Não-invasiva	60
2.2.1 - Estimulação Magnética Transcraniana.....	60
2.2.2 - Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.....	65
2.3 - Estimulação cerebral não invasiva e Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).....	68
2.3.1 - A investigação da EMT com finalidade diagnóstica no TDAH.....	68
2.3.2 – A investigação da EMT com finalidade terapêutica no TDAH.....	74
3. HIPÓTESES DOS ESTUDOS.....	75
3.1 – Estudo 1	75
3.2 – Estudo 2.....	76

4. OBJETIVOS	76
4.1 – Objetivos do Estudo 1: Revisão sistemática	76
4.1.1 – Objetivo geral.....	76
4.1.2 – Objetivos específicos	76
4.2 – Objetivos do Estudo 2:	77
4.2.1 – Objetivo geral.....	77
4.2.2 – Objetivos específicos	77
5. METODOLOGIA.....	77
5.1 – Metodologia do estudo 1:.....	77
5.1.1 – Pesquisa bibliográfica	78
5.1.2 – Critérios de inclusão	78
5.1.3 – Critérios de exclusão	79
5.1.4 – Avaliação e Análise dos dados	79
5.2 – Metodologia do estudo 2.....	80
5.2.1 – Desenho do estudo.....	80
5.2.2 – Local do estudo.....	80
5.2.3 - Amostra do estudo.....	81
5.2.4 - Aspectos éticos.....	81
5.2.5 – Critérios de inclusão	82
5.2.6 - Procedimento Experimental: Aplicação da Estimulação Cerebral Não Invasiva	83
5.2.7 – Método de avaliação do procedimento experimental.....	87
6. ANÁLISE E PROCESSAMENTO DE DADOS	91
7. RESULTADOS	92
8. CONCLUSÃO.....	92
REFERÊNCIAS	95
APÊNDICES.....	106

APENDICE 1 – Panfleto contendo <i>checklist</i> de sintomas de TDAH.	107
APÊNDICE 2 – Questionário biosociodemográfico.....	109
APÊNDICE 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	110
APÊNDICE 4 - Questionário de Segurança para o uso da Estimulação Magnética Transcraniana.....	113
ANEXOS	168
ANEXO 1 – Critérios de avaliação de qualidade segundo a AHRQ para estudos observacionais.....	169
ANEXO 2 – Folha de aprovação do projeto de pesquisa no comitê de ética.	170
ANEXO 3 – Adaptação brasileira da <i>Adult Self Report Scale</i> (ASRS-18)...	171
ANEXO 4 - Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) – versão 5.0.0.....	172_Toc451628250
ANEXO 5 – <i>Span</i> de dígitos ordem direta e inversa	210
ANEXO 6 – Digit SymbolModality Test	211
ANEXO 7 – Teste D2 – Exemplo de um protocolo aplicado	212
ANEXO 8 – Trail Making Test – A.....	213
ANEXO 9 – Trail making Test - B.....	214
ANEXO 10 – Comprovante de submissão do artigo de revisão sistemática com metanálise.....	215

1 - INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) possui como característica essencial um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento ou no desenvolvimento (APA, 2014), sendo uma condição neuropsiquiátrica que emerge durante a infância e frequentemente persiste na idade adulta. De acordo com o DSM-V (APA, 2014) levantamentos populacionais sugerem que o TDAH ocorre na maioria das culturas em cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos. Em outros estudos a prevalência em adultos tem sido estimada entre 3,4% e 4,4% (KESSLER *et al.*, 2006; FAYYAD *et al.*, 2007).

O diagnóstico do transtorno é eminentemente clínico, baseando-se de forma geral nos parâmetros do DSM-5 (APA, 2014), e do CID- 10. O processo de avaliação do TDAH em adultos é trabalhoso devido à carência de instrumentos específicos e escalas de avaliação e à existência de morbidades de sintomatologia semelhante ao TDAH, como por exemplo, o Transtorno do Humor Bipolar e Transtorno de Ansiedade. Considera-se também que de acordo com a forma que se expressa na idade adulta, o TDAH pode aparecer de uma forma camuflada, com mascaramento dos sintomas, expressando-se em problemas de relacionamento afetivo e interpessoal, problemas de humor e abuso de substâncias; ou seja, caracterizados pelas comorbidades (LOPES *et al.*, 2005).

Em relação aos achados neuroanatômicos e de neuroimagem, pacientes portadores de TDAH evidenciaram anormalidades em circuitos fronto-estriatais (CASTELLANOS & ACOSTA, 2002; ARNSTEN, 2006). As medicações estimulantes, utilizadas no tratamento do TDAH atuam primariamente nas vias dopaminérgicas e noradrenérgicas, particularmente, no sistema dopaminérgico mesocortical que pode estar alterado e afetado (HEILMAN, VOELLER & NADEAU, 1991; ERNST *et al.*, 1999). Entretanto, tais medicamentos possuem múltiplos efeitos adversos que limitam o uso e a aderência ao tratamento em muitos casos (KOCIANCIC *et al.*, 2004). O tratamento parece não se apresentar tão efetivo em adultos (MAIDMENT *et al.*, 2003; WANNMACHER, 2006).

Considerando a complexidade em relação ao diagnóstico do TDAH e do tratamento em adultos, métodos de estimulação cerebral não-invasiva potencialmente apresentam-se como promissoras no entendimento de características e tratamento de transtornos neuropsiquiátricos (FREGNI & MARCOLIN, 2004). Já existem evidências que métodos não invasivos de estimulação cerebral, mais especificamente, a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) pode produzir efeitos sobre o sistema dopaminérgico em sujeitos saudáveis (STRAFELLA *et al.*, 2001; POGARELL *et al.*, 2007). Outro tipo de estimulação transcraniana não invasiva denominada Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) tem ganhado destaque por ser uma ferramenta indolor, e de fácil aplicação; além do que, há resultados que aplicação de corrente contínua de baixa intensidade sobre o crânio pode também ser capaz de modular a excitabilidade cortical e o sistema dopaminérgico

(NITSCHKE & PAULUS, 2000; MONTE-SILVA *et al.*, 2009).

Especificamente na psiquiatria, o uso das estimulações transcranianas não invasivas tem demonstrado efeitos positivos em condições psiquiátricas como a depressão (O'REARDON *et al.*, 2007; GEORGE *et al.*, 2010), transtorno afetivo bipolar (PRAHARAJ, RAM & ARORA, 2009; DELL'OSSO *et al.*, 2010) e o Transtorno Obsessivo-Compulsivo (RUFFINI *et al.*, 2009). Outros também têm estudado a aplicação no desempenho das funções cognitivas como a atenção seletiva e o aprendizado motor implícito (KINCSES *et al.*, 2004), memória operacional (FREGNI *et al.*, 2006; BOGGIO *et al.*, 2006), linguagem (BACKER *et al.*, 2010) e funções executivas (DOCKERY *et al.*, 2009). Em adultos com TDAH, os estudos ainda são preliminares, tendo como exemplo estudo de caso realizado por Bloch *et al.* (2010), em que se observou breve efeito sobre o desempenho atencional.

Diante o exposto, a proposta da presente tese foi investigar se a aplicação das técnicas de estimulação transcranianas não invasivas podeauxiliar tanto (i) no diagnóstico, através de uma revisão sistemática com metanálise de estudos que utilizaram medidas de EMT para mensurar o padrão de atividade cerebral de pacientes com TDAH (Estudo 1); quanto sobre o (ii) tratamento do TDAH, através da realização de ensaio clínico randomizado com a aplicação de estimulação cerebral excitatória em adultos com sintomatologia de TDAH (Estudo 2). As hipóteses, objetivos, metodologias e resultados desses estudos serão apresentados em tópicos separados nas seções a seguir.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Nesta sessão, serão abordados de forma detalhada os principais temas envolvidos na realização dos estudos.

2.1 - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

2.1.1 - Características gerais

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), antes da nomenclatura usada atualmente, já foi historicamente chamado de “hiperatividade”, “transtorno hipercinético da infância” ou “disfunção cerebral mínima”, sendo primeiramente descrito a cerca de 100 anos atrás como uma condição da infância encontrada principalmente em garotos (STILL, 1902 *apud* SEIDMAN, 2006). A evolução do construto diagnóstico sofreu inúmeras mudanças no século passado, sendo a mais importante realizada na década de 70, onde o conceito da disfunção atencional foi incluída como a característica definidora sendo o transtorno renomeado mais adequadamente (DOUGLAS, 1972).

Na composição familiar algumas características merecem destaque. Se um dos pais tem o transtorno, uma criança tem mais de 50 % de chances de também o ter. Para os irmãos de uma criança com TDAH este risco é de 32% e gêmeos idênticos têm muito mais probabilidade de serem concordantes (isto é, apresentarem o transtorno) do que os gêmeos fraternos, sugerindo que o TDAH

pode ser conceitualizado como um transtorno neurobiológico (KIELING *et al.*, 2008; PLISZIKA, 2004). Atualmente, o TDAH é classificado de acordo com os parâmetros do DSM-5 (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, APA, 2014) como um transtorno do neurodesenvolvimento, sendo entendido como um problema de saúde mental que envolve incapacidade de atenção, hiperatividade e impulsividade. Outros autores categorizam o TDAH, conceituando-o como um transtorno neuropsiquiátrico comum; caracterizado por ter início precoce, com padrões desenvolvimentais inapropriados, persistentes e generalizados, de desatenção, hiperatividade e impulsividade (MANNUZZA & KLEIN, 2000; WILENS & DODSON, 2004).

Os indivíduos com TDAH costumam apresentar dificuldades crônicas com a atenção e/ou impulsividade-hiperatividade, de forma que se acredita que apresentem tais características desde muito cedo, em um grau excessivo ou inadequado para a idade ou nível de desenvolvimento. Os problemas de atenção geralmente são referidos por pais e professores como “parece não ouvir”, “não termina as tarefas”, “sonha acordado”, “costuma perder as coisas”, “não se concentra”, “distrai-se facilmente”, “não consegue trabalhar sem supervisão”, “precisa de mais direcionamento”, “muda de uma atividade incompleta para outra”, “parece confuso ou estar nas nuvens” (BARKLEY, DuPAUL & McMURRAY, 1990; STEWART, PITTS, CRAIG & DIERUF, 1966 *apud* BARKLEY, 2008). A hiperatividade pode ser vista em frequente inquietação das mãos ou dos pés, dificuldade em manter a postura por certo tempo, manutenção de um estado de completa agitação na maior parte do tempo e em proporções maior que a

esperada nas atividades realizadas. Quanto à impulsividade, parece manifestar-se pela dificuldade em esperar sua vez, responder uma questão antes que seja completada e frequentemente interromper a conversação de outros (RAFALOVICH, 2001; RODHE & MATTOS, 2003).

Em Adultos, o TDAH parece apresentar-se com as seguintes características: (1) Hiperatividade motora (inquietação motora e incapacidade de relaxar-se); (2) Déficit de atenção (incapacidade de concentrar-se em uma conversação ou leitura, perder objetos frequentemente); (3) Labilidade emocional (euforia, depressão e baixa autoestima; (4) Temperamento explosivo (impulsividade e irritabilidade), (5) hipereatividade emocional (incapacidade de suportar o estresse cotidiano); (6) desorganização (incapacidade de completar tarefas e organizar-se no desenvolvimento do trabalho) e (7) instabilidade matrimonial, menor êxito acadêmico e laboral (ROIZBLATT *et al.*, 2003). Estas condições interferem na vida acadêmica, profissional, afetiva e social do paciente e comprometem a sua qualidade de vida (SABOYA *et. al.*, 2002). Torna-se importante ressaltar que, de acordo com Murphy e Gordon (2008), nos adultos deve-se considerar que o diagnóstico do TDAH, pode-se tornar mais complexo pelas seguintes razões: a) baseia-se principalmente em relatos sobre o funcionamento durante a infância, que na maioria das vezes se tratam de informações históricas de memória em detrimento de registros reais; b) os adultos são mais propensos a sofrerem de uma ampla variedade de condições pré-mórbidas, provavelmente secundárias aos anos de frustração e fracassos relacionados ao TDAH; c) muitos transtornos psiquiátricos têm seu início típico no

final da adolescência ou início da vida adulta, de forma que nos adultos pode existir uma faixa mais ampla de transtornos a descartar do que em crianças; d) os adultos são mais propensos a ter condições médicas que possam produzir sintomas semelhantes ao TDAH, como hipotireoidismo, hipertireoidismo, diabetes e problemas cardíacos que podem afetar a atenção e a memória de trabalho; sendo estes últimos aspectos cognitivos podem resultar em déficit com importante prejuízo funcional. Aprofundamento de tais déficits são descritos nas subseção seguintes, considerando tanto a infância e adolescência, quanto a idade adulta.

2.1.2 – Prevalência

Na infância a prevalência do TDAH é de aproximadamente de 3-5%, destes estima-se que 60% a 70% mantêm o transtorno na vida adulta (AMARAL, 2001; BARKLEY, 2002; RISUEÑO, 2001; SOUZA *et al.*, 2001; TRAVELLA, 2004). De acordo com o DSM-5 (APA, 2014) os levantamentos populacionais sugerem que o TDAH ocorre na maioria das culturas em cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos.

2.1.3 – Critérios Diagnósticos

O diagnóstico do TDAH é fundamentalmente clínico, baseados em critérios inicialmente estabelecidos pelo DSM-IV e atualmente pelo DSM-V ou CID-10 (MARTINS *et al.*, 2014) Os critérios diagnósticos atuais do TDAH baseados no

DSM-V (APA, 2014) destacam que os indivíduos devem ter apresentado sintomas de TDAH por pelo menos seis meses, de forma que tais sintomas ocorram em um grau que represente inadequação ao nível desenvolvimental, e que estes sintomas que produzem comprometimentos estejam presentes antes dos 12 anos de idade. Além disso, características associadas que apoiam o diagnóstico podem incluir baixa tolerância à frustração, irritabilidade ou labilidade do humor, desempenho acadêmico prejudicado e risco aumentado de tentativa de suicídio na idade adulta; principalmente quando há comorbidade com transtornos do humor, da conduta ou por uso de substância. Na íntegra, os critérios diagnósticos segundo o DSM-5 (APA, 2014) são descritos da seguinte forma:

A. Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento e no desenvolvimento, conforme caracterizado nos tópicos 1 e/ou 2:

1. Desatenção: Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:

- a. Frequentemente não presta atenção a detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades (p. ex., negligência ou deixar passar detalhes, o trabalho é impreciso);
- b. Frequentemente tem dificuldade para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (p.ex., dificuldade de manter o foco durante as

- aulas, conversar ou leituras prolongadas);
- c. Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente (p. ex., parece estar com a cabeça longe, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia);
 - d. Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho (p. ex., começa as tarefas, mas rapidamente perde o foco e facilmente perde o rumo);
 - e. Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (p. ex., dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e objetos pessoais em ordem; trabalho desorganizado e desleixado; mal gerenciamento do tempo; dificuldade em cumprir prazos);
 - f. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental prolongado (p. ex., trabalhos escolares ou lições de casa ; para adolescentes mais velhos e adultos, preparo de relatórios, preenchimento de formulários, revisão de trabalhos longos);
 - g. Com frequência perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., materiais escolares, lápis, livros, instrumentos, carteiras, chaves, documentos, óculos, celular);
 - h. Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos (para

adolescentes mais velhos e adultos, pode incluir pensamentos não relacionados);

- i. Com frequência é esquecido em relação a atividades cotidianas (p. ex., realizar tarefas, obrigações; para adolescentes mais velhos e adultos, retornar ligações, pagar contados, manter horários agendados).

2. Hiperatividade e impulsividade: Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:

- a. Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira;
- b. Frequentemente levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado (p. ex., sai do seu lugar na sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho ou em outras situações que exijam que se permaneça em um mesmo lugar);
- c. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isto é inapropriado. (Nota: Em adolescentes e adultos, pode se limitar a sensações de inquietude);
- d. Com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente;
- e. Com frequência “não para”, agindo como se estivesse “com o motor

ligado” (p. ex., não consegue ou se sente desconfortável em ficar parado muito tempo, como em restaurantes, reuniões; outros podem ver o indivíduo como inquieto ou difícil de acompanhar);

f. Frequentemente fala demais;

g. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída (p. ex., termina frases dos outros, não consegue aguardar a vez de falar);

h. Frequentemente tem dificuldade de esperar sua vez (p. ex., aguardar em uma fila);

i. Frequentemente interrompe ou se intromete (p. ex., mete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se em ou assumir o controle sobre o que outros estão fazendo).

B. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.

C. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes em dois ou mais ambientes (p. ex., em casa, na escola, no trabalho, com amigos ou parentes; em outras atividades).

D. Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou profissional ou de que reduzem sua qualidade.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso da esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (p. ex., transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno de personalidade, intoxicação ou abstinência de substância).

Além dos critérios acima, de acordo com os critérios do DSM-V, pode-se codificar o TDAH nos seguintes subtipos:

- *Apresentação combinada*: se tanto o critério A1 (desatenção) quanto o critério A2 (hiperatividade-impulsividade) são preenchidos durante os últimos 6 meses;
- *Apresentação predominantemente desatenta*: se o critério A1 (desatenção) é preenchido, mas o critério A2 (hiperatividade-impulsividade) não é preenchido nos últimos 6 meses;
- *Apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva*: hiperativo-impulsivo: se o critério A2 (hiperatividade-impulsividade) é preenchido, e o critério A1 (desatenção) não é preenchido nos últimos 6 meses.

De acordo com o manual, ainda encontra-se o especificador “em remissão parcial”, e os especificadores quanto à gravidade atual “leve”, “moderada” e “grave”.

O segundo sistema de classificação também empregado, diz respeito à Classificação Internacional de Doenças, em sua 10ª versão (CID-10), inserido no grupo de Transtornos Hiperativos (F.90), em que é preciso que a criança

apresente pelo menos seis sintomas relacionados a desatenção, três relacionados à hiperatividade, um relacionado à impulsividade, considerando o período de seis meses. O critério diagnóstico também leva em conta que os sintomas devem estar presentes para além de uma situação isolada ou único contexto, causar angústia clinicamente significativa ou comprometimento no funcionamento social, escolar ou ocupacional; e, não satisfazer critérios para os transtornos invasivos do desenvolvimento.

Importante ressaltar que a utilização de distintos critérios diagnósticos é uma das principais razões para as discrepâncias nas estimativas de prevalência do transtorno (POLANCZYK *et al.*, 2007).

2.1.4 – Domínios cognitivos relacionados ao TDAH

Dentre os domínios cognitivos relacionados pela literatura ao TDAH, merecem destaque as funções executivas e a atenção. Por este motivo, as subseções a seguir, apresentarão alguns aspectos teóricos relevantes em relação aos modelos formulados sobre tais domínios.

2.1.4.1 – Funções executivas – conceituação e principais modelos

As funções executivas (FE) referem-se de forma geral à capacidade do sujeito engajar-se em comportamentos orientados a objetivos, ou seja, à realização de ações voluntárias, independentes, autônomas, auto-organizadas e

orientadas para metas específicas (SULLIVAN, RICCIO & CASTILLO, 2009; GAZZANIGA; IVRY & MANGUN, 2002). Estas se encontram estritamente relacionadas ao córtex pré-frontal e suas interconexões com outras regiões cerebrais (GAZZANIGA, IVRY & MAGUN, 2006; LOPERA, 2008).

Tais habilidades cognitivas, que permitem ao indivíduo controlar e regular seus pensamentos e comportamentos são referidas de diversas formas na literatura, incluindo termos como “funções executivas”, “funcionamento executivo”, “habilidade executiva”, dentre outros sinônimos. Apesar de não existir um consenso sobre a conceituação das funções executivas, estas geralmente são definidas como o conjunto de habilidades e capacidades que permitem executar as ações necessárias para a consecução de um objetivo (GARON, BRYSON & SMITH, 2008; LEZAK, HOWIESON & LORING, 2004).

Diversos modelos foram elaborados, a fim de explicar a complexa e diversificada natureza das FE. Em uma perspectiva neuropsicológica, pode-se dizer que o seu conceito possui como antecessor direto o neuropsicólogo Alexandr Romanovich Luria, que com bases em achados clínicos, propôs um modelo de funcionamento cerebral composto por três unidades funcionais. Tal complexo sistema cerebral seria mediado por regiões neuroanatômicas funcionalmente hierárquicas, que ao trabalharem em conjunto, regulariam todos os comportamentos e processos mentais. Dessa forma, a primeira unidade funcional regularia as funções fisiológicas básicas, como tônus cortical, vigília e batimentos cardíacos, associada às estruturas subcorticais. A segunda unidade, relacionada

com as áreas posteriores do cérebro (regiões parietal, temporal e occipital), seria responsável por obter, analisar e armazenar informações por meio das modalidades visual, auditiva e tátil. A terceira unidade, por fim, exerceria as funções de programação, regulação e verificação das atividades de programação, regulação e verificação das atividades mentais, compreendendo principalmente os lobos frontais (LURIA 1966, 1973 *apud* UEHARA, CHARCHAT-FICHMAN & LANDEIRA-FERNANDEZ, 2013). Apesar de não utilizar o conceito de FE, a terceira unidade do cérebro, também denominada “Unidade III”, desempenharia um papel executivo de autorregulação e monitoramento do indivíduo (UEHARA, CHARCHAT-FICHMAN & LANDEIRA-FERNANDEZ, 2013).

Um dos principais marcos da origem do termo “função executiva” foi dado por Muriel Lezak (1982) a partir dos seus achados clínicos. Seu modelo teórico refere-se a quatro grandes componentes, a saber: a) volição, b) planejamento, c) comportamento com propósito e d) desempenho efetivo (LEZAK, 2004). A Volição refere-se à capacidade de envolver-se em um comportamento emocional e formular um objetivo ou intenção, de forma que indivíduos com alterações nesse componente mostram-se incapazes de iniciar atividades. O planejamento refere-se à identificação e organização dos elementos necessários à realização de um objetivo. O comportamento com propósito diz respeito a atividades programadas afins com o objetivo almejado; envolvendo a capacidade de iniciar e manter a atividade, alterar seu curso (flexibilidade) ou mesmo interromper sua sequência (inibição). Por fim, o desempenho efetivo está relacionado com habilidades de autocorreção, monitoramento e regulação do comportamento (UEHARA,

CHARCHAT-FICHMAN & LANDEIRA-FERNANDEZ, 2013; SEABRA, REPPOLD, DIAS & PEDRON, 2014).

Outros modelos teóricos também tentam, atualmente, abarcar a complexidade de tal construto. Cicerone, Levin, Malec, Stuss e Whyte (2006) elaboraram um modelo em que as funções executivas são divididas em quatro domínios: a) funções executivas cognitivas, b) funções autorreguladoras do comportamento; c) funções de regulação da atividade e d) processos metacognitivos. As funções executivas cognitivas dizem respeito às habilidades envolvidas no controle e direcionamento do comportamento (planejamento, monitoramento, flexibilidade, inibição, memória de trabalho e mecanismos atencionais). As funções autoreguladoras do comportamento envolvem a regulação comportamental em situações nas quais a análise cognitiva ou sinais ambientais são insuficientes para determinar uma resposta adaptativa. O domínio das funções de regulação da atividade é responsável em prover iniciativa e continuidade a ações direcionadas a metas e, por fim, os processos metacognitivos relacionam-se à teoria da mente¹ e autoconsciência, ajustamento e comportamento social apropriado (SEABRA, REPPOLD, DIAS & PEDRON, 2014).

Outra compreensão do funcionamento executivo, bastante difundido na literatura refere-se ao modelo fatorial, derivado a partir de estudos com análises fatoriais ou modelagem de equação estrutural, sugerindo a existência de fatores relativamente independentes em vez de um fator unitário para as baterias de

¹ Refere-se à capacidade de compreender os estados mentais (isto é, sentimentos, desejos, crenças e intenções) dos outros e de si mesmo (Jou & Sperb, 1999).

funções executivas (SEABRA, REPPOLD, DIAS & PEDRON, 2014). Neste sentido, Mikake *et al.* (2000), destacaram a existência de três componentes que constituiriam as funções executivas: inibição, memória de trabalho e flexibilidade. Tal estrutura foi corroborada por Diamond (2013), que em recente revisão cita a existência da concordância destes três domínios como características nucleares das funções executivas. O controle inibitório envolve a habilidade para controlar comportamentos inapropriados, assim como os processos atencionais e os pensamentos (SEABRA, REPPOLD, DIAS & PEDRON, 2014). Já a memória de trabalho diz respeito à habilidade de sustentar a informação em mente por determinado tempo enquanto a utiliza para soluções de problemas ou atualização de informações necessárias à realização de determinada tarefa. Permite assim, a manipulação mental das informações; possibilitando o relacionamento de ideias, a integração de informações presentes com outras armazenadas na memória de longo prazo, a projeção de sequências de ações no futuro, dentre outros aspectos (BADELLEY, 2000; DIAMOND, 2013). Por fim, a flexibilidade cognitiva refere-se à habilidade de mudar o foco atencional, perspectivas, prioridades e regras, adaptando-se às demandas do ambiente (DIAMOND, 2013).

A partir de uma perspectiva com ênfase aos aspectos emocionais, Ker e Zelazzo (2004) também propuseram uma classificação das FE, dividindo-as em processos executivos “frios” e “quentes”. Os componentes “frios” estão relacionados aos processos que não tendem a envolver muita excitação emocional, compreendendo assim, os aspectos mais lógicos e cognitivos, como o raciocínio lógico e abstrato, planejamento, resolução de problemas e memória de

trabalho. Por outro lado, os componentes “quentes” estariam mais implicados em processos emocionais, crenças e desejos, regulação do afeto, da motivação, tomada de decisão, recompensa e punição, comportamento social, teoria da mente, interpretações pessoais e julgamento moral.

Dentre todos os modelos do funcionamento executivo, um foi desenvolvido na tentativa de explicar os déficits cognitivos e comportamentais associados ao TDAH, denominado de modelo de autorregulação de Barkley (1997). Segundo o autor, a autorregulação reuniria a maior parte dos componentes-chave das FE, incluindo o comportamento orientado para a meta, a utilização de regras, a internalização da fala, a elaboração de planos para orientação dirigida ao futuro, bem como o controle de impulsos. Neste modelo, a inibição comportamental oferece um período de atraso necessário para que os processos executivos possam ocorrer. Além disto, o modelo de Barkley (1997) incluiu quatro domínios executivos, a saber: a) a memória de trabalho, compreendendo a capacidade de manter e manipular informações; b) a autorregulação do afeto, da motivação e da estimulação; sendo a capacidade de motivação ou envolvimento afetivo para um fim específico; c) a internalização da fala, um método de autoquestionamento e monitoramento antes de agir e; d) a reconstituição (análise e síntese do comportamento), representando o processo de análise – que fragmenta comportamentos ou situações em partes – e o processo de síntese, que recombina tais partes em novas formas de sequencias de comportamento (BARKLEY, 2008; UEHARA, CHARCHAT-FICHMAN & LANDEIRA-FERNANDEZ, 2013). A alteração-chave deste modelo seria um déficit na capacidade de inibir

respostas, sendo tal alteração decorrente de modificações no funcionamento do córtex pré-frontal, o que geraria os vários tipos de manifestações e comportamentos do TDAH (SABOYA, SARAIVA, PALMINI, LIMA & COUTINHO, 2007).

Torna-se importante ressaltar, que apesar das diferenças entre os modelos teóricos expostos, todos convergem no sentido de entender as funções executivas de forma complexa e multifacetada, ao mesmo tempo que tais componentes mantêm intrínsecas relações entre si.

2.1.4.2 – Atenção – conceituação, classificação e principais modelos

Assim como as funções executivas, a atenção também se apresenta conceituada de várias formas. De forma geral, é entendida como um mecanismo cerebral cognitivo que possibilita alguém processar informações, pensamentos ou ações relevantes, enquanto ignora outros irrelevantes ou dispersivos (GAZZANIGA, IVRY & MAGUN, 2006). Similarmente, em outras palavras, pode-se conceituá-la como a capacidade do indivíduo responder a estímulos que lhe são significativos, em detrimento de outros. (LIMA, 2005). Neste processo, o sistema nervoso é capaz de manter um contato seletivo com as informações que chegam através dos órgãos sensoriais, dirigindo os recursos atencionais àquelas que são comportamentalmente relevantes e garantindo uma interação eficaz com o meio. (BRANDÃO, 1995).

Considerando o caráter multifatorial da atenção sua classificação se dá de formas distintas. Em relação à sua origem ou natureza, pode-se dividi-la em voluntária ou involuntária (DALGALARRONDO, 2000). A atenção voluntária envolve a seleção ativa e deliberada do indivíduo em determinada atividade; enquanto a atenção involuntária (ou reflexa) é suscitada a partir das características de estímulos do ambiente, de forma que o indivíduo não é agente de escolha de sua atenção (BRASIL, 1984). “Ela descreve o fenômeno no qual alguma coisa, como um evento sensorial, capta nossa atenção” (GAZZANIGA, IVRY & MAGUN, 2006, p. 265).

Outra forma de classificação da atenção refere-se à forma como ela é operacionalizada. Neste aspecto, Sohlberg e Mateer (2011), apresentam um modelo clínico útil, baseado na análise do desempenho da tarefa em pessoas com lesão cerebral. Tal modelo consiste de cinco componentes da atenção, sumarizados a seguir:

- a) Atenção focada: Consiste na habilidade de responder discretamente a estímulos visuais, auditivos ou táteis específicos;
- b) Atenção mantida (ou sustentada): Refere-se à habilidade de manter um comportamento coerente em resposta à duração contínua e repetitiva de uma atividade, sendo dividida em dois subcomponentes: vigilância (manutenção da atenção ao longo do tempo durante atividade contínua) e memória de trabalho (sustentação e manipulação ativa da informação);

- c) Atenção seletiva: Refere-se à habilidade de manter uma série comportamental ou cognitiva em face da distratibilidade ou de estímulos competitivos;
- d) Atenção alternada: Refere-se à capacidade para flexibilidade mental que permite aos indivíduos mudar seus focos atencionais e se movimentar entre tarefas com diferentes requisitos cognitivos, controlando assim qual informação será seletivamente processada;
- e) Atenção dividida: Envolve a habilidade de responder simultaneamente a múltiplas tarefas ou múltiplas exigências da tarefa. Duas ou mais respostas comportamentais devem ser requeridas, ou dois ou mais tipos de estímulos podem necessitar ser monitorados. Tal nível de capacidade atencional é requerido quando as múltiplas exigências simultâneas devem ser controladas.

Da mesma forma do processamento executivo, diversas teorias tentam explicar o processamento atencional. Tratando-se do processamento do estímulo atencional, duas merecem destaque. Uma das mais influentes teorias atencionais foi proposta por Broadbent (1958 *apud* NABAS & XAVIER, 2004), denominada “Teoria do Filtro Atencional”. De acordo com os seus pressupostos, as informações sensoriais entram em um sistema em paralelo, sendo temporariamente arquivadas por curto período de tempo e depois transferidas para um sistema de processamento, sob o controle de um “filtro seletivo”, que se incumbem de selecionar as informações com base em características físicas específicas (por exemplo, cor, forma, orientação, som; dentre outras), de forma

somente após à seleção, as informações passariam para os níveis mais elaborados de processamento e armazenamento.

Posteriormente, Deutsch e Deutsch (1963 *apud* NABAS & XAVIER, 2004), propuseram a “Teoria Atencional da Seleção da Resposta”, que contrariamente à formulação de Broadbent - em que o mecanismo de atenção envolve um canal de categorização limitada e um filtro protetor – todas as mensagens sensoriais que incidem sobre o organismo são perceptualmente analisadas em um nível superior. Dessa forma, em vez de um canal de capacidade limitada, haveria um sistema contendo um grande número de “estruturas centrais” ou “mecanismos de classificação” que processaria informações independentemente de ter-se ou não prestado atenção a elas.

Em síntese, as duas teorias admitem a existência de um filtro selecionador, entretanto, de acordo com a primeira propõe que a seleção é realizada em estágios iniciais do processamento da informação; a segunda postula que tal seleção ocorre em uma etapa tardia, em sistema de processamento próximo a emissão de uma reação (HELENE & XAVIER, 2003).

Sobre funcionamento da atenção, um modelo merece destaque. Proposto por Mateer e Mapou (1996), tal formulação dividiu o funcionamento (e estruturação) da atenção em duas grande áreas: distribuição e capacidade da atenção. A distribuição atencional refere-se à habilidade de focar ou modificar o foco atencional; e compreende aspectos como a vigilância, a atenção focada e sustentada. A capacidade atencional refere-se à habilidade de armazenar e

manipular as informações; compreendendo a amplitude² da atenção, a manipulação mental e a resistência à interferência. Tal modelo demonstra como o domínio da atenção pode ser entendido de forma complexo, multifacetado e ao mesmo tempo integrado, de forma que sua avaliação mais apurada demanda a investigação dos vários subfatores que se interligam entre si.

2.1.5 – A investigação de déficits cognitivos relacionados ao TDAH na infância e adolescência

Atualmente, inúmeros estudos têm investigado quais as principais funções cognitivas que parecerem apresentar-se deficitárias no TDAH. Tendo como objetivo de testar os componentes propostos no modelo de Barkley (1997) sobre os prejuízos no TDAH – inibição comportamental, auto-regulação da motivação e memória de trabalho – Stevens *et al.* (2002) investigaram 76 crianças com diagnóstico de TDAH e 76 crianças sem diagnóstico psiquiátrico; sendo submetidas a uma tarefa de *span* de atenção computadorizada que requisitava processamento e armazenamento das informações e também a um teste rápido de inteligência. Os resultados indicaram que as crianças com TDAH apresentavam déficits no controle inibitório, memória de trabalho e memória de curto prazo, comparadas com as crianças saudáveis. Além disso, torna-se imprescindível destacar que um dos principais sintomas do TDAH parece referir-se em déficit na sustentação da atenção, de forma que crianças com TDAH comparadas com controles apresentam maior quantidade de erros por omissão em tarefas que

² Em inglês, utiliza-se o termo “*span*”.

avaliam a atenção sustentada (OADES, 2000). Por outro lado, Nigg *et al.* (2005) chama atenção que nem sempre crianças com TDAH possuem déficit nas funções executivas, podendo ser hipotetizado que existem subtipos do transtorno no que concerne a presença ou não de síndrome desexecutiva. A relevância disto, segundo o que discutem os autores pode motivar pesquisadores atuais a se debruçar sobre a avaliação de uma série de funções cognitivas, de forma a tornar cada vez mais claro que outras variáveis estão implicadas no perfil neurocognitivo do transtorno.

Recentemente Yañez-Téllez *et al.* (2012) realizaram uma avaliação ampla das funções cognitivas de crianças com as apresentações do TDAH predominantemente hiperativa-impulsiva e combinada, tendo como objetivo analisar que características neuropsicológicas poderiam relacionar-se com o comportamento hiperativo-impulsivo. Para isto, os autores aplicaram uma bateria neuropsicológica para crianças contendo testes relacionados à atenção, linguagem (processamento fonológico, nomeação, repetição, vocabulário), escrita de palavras, aritmética (cálculos orais e escritos, problemas aritméticos), memória de curto e longo prazo. Também foram aplicados o teste da torre de Londres, o teste *Stroop* e o Wisconsin. De acordo com os resultados, comparadas com controles, as crianças com TDAH apresentaram menor desempenho nas tarefas de atenção sustentada, grande número de erros perseverativos e mais tempo durante o desempenho nas tarefas de nomeação de figuras e cores; assim como, mais erros no conhecimento de instruções escritas e ditado de palavras. Além disso, também mostraram ter deficiência em tarefas de aritmética de comparação

de números e resolução de problemas. As crianças com TDAH ainda mostraram flexibilidade mental e capacidade de abstração reduzida quando comparada com o grupo controle.

Também com o objetivo de investigar múltiplos déficits no TDAH, Sjöwall *et al.* (2013) estudaram 102 crianças diagnosticadas com TDAH comparando-as com um grupo controle de também 102 crianças pareadas por gênero e idade. Baseando-se em avaliações dos pais e professores, 71 crianças preencheram os critérios para a apresentação combinada, 4 crianças para a apresentação hiperativa/impulsiva e 27 crianças para a apresentação desatenta³. O estudo teve como hipótese que as crianças portadoras do transtorno apresentariam desempenho rebaixado nos testes que mensuram o funcionamento executivo (especificamente em relação à memória de trabalho, inibição e alternância⁴), variação do tempo de reação e a característica do TDAH, que os autores denominam de “*delay aversion*”⁵. Foram então aplicados testes de memória de trabalho espacial⁶ e verbal⁷. A inibição foi mensurada a partir dos erros de impulsividade em tarefa do paradigma “*go/no-go*” e a variação do tempo de reação, através das respostas corretas obtidas nos testes. Os resultados mostraram que as crianças com diagnóstico apresentaram desempenho rebaixado

³ Destaque-se que os autores do estudo usam a terminologia “subtipos” em vez do termo “apresentação”, pelo estudo ter se baseado a partir dos parâmetros do DSM-IV, que utilizava tal terminologia.

⁴ Em inglês, o termo usado é “shifting”

⁵ Tendência a preferir uma recompensa imediata inferior ao invés de conseguir esperar por uma recompensa maior que demande mais tempo para sua aquisição.

⁶ Teste chamado “Find the phone task”, segundo os autores, similar ao *design* da tarefa de memória de trabalho da Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB; OWENS *et al.*, 1990 apud Sjöwall, 2013).

⁷ Teste chamado “The Children’s Size- Ordering Task” (MCLNERNEY, HRABOK & KERNS, 2005 apud Sjöwall, 2013).

em relação ao funcionamento executivo – em todas as variáveis estudadas, exceto em relação a “*delay aversion*” - e à variabilidade do tempo de reação, sendo que, somente cerca de um terço apresentaram comprometimento executivo e cerca de metade comprometimento na variabilidade de tempo de reação, indicando que os déficits apresentam-se de forma heterogênea entre as crianças. Os autores, entretanto, não analisaram os resultados considerando a forma de apresentação do TDAH.

Em outro estudo recente, Meerbeke *et al.* (2012) compararam 119 crianças com TDAH com 85 controles. Pode-se identificar na maior parte das crianças a apresentação do transtorno, sendo 35 com apresentação predominantemente desatenta, 11 predominantemente hiperativa/impulsiva e 63 com apresentação combinada. Os resultados obtidos dos através dos subtestes da bateria neuropsicológica utilizada⁸, revelaram múltiplos déficits cognitivos, especialmente nas tarefas que requerem habilidade em planejamento e memória de trabalho nas crianças com TDAH. Também se observou que as crianças com a apresentação hiperativa/impulsiva e desatenta, mostraram alterações em áreas mais específicas, especialmente na habilidade de planejamento e criação de figuras abstratas (fluência gráfica), sugerindo de certa forma que as distintas apresentações do TDAH podem apresentar perfil com peculiaridades em relação aos déficits.

Miller, Loya e Hinshaw (2013) avaliaram a trajetória do desenvolvimento

⁸ Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) (Rosselli *et al.*, 2004 apud Meerbeke *et al.*, 2012).

das funções executivas em mulheres com TDAH apresentação predominantemente desatenta ou combinada⁹, comparando-as com controles também. Os critérios de inclusão dos autores excluíram do estudo as mulheres que apresentaram a apresentação hiperativa-impulsiva do transtorno¹⁰. As participantes foram avaliadas durante a infância (com idades de 6-12 anos), durante a adolescência (com idades de 11-18 anos) e no final da adolescência/início da vida adulta (idades de 17-24 anos). Além deste objetivo, o estudo também procurou observar se haveria associação entre as mudanças nas funções executivas e as mudanças nos sintomas do TDAH, mediante o desenvolvimento. Para isto uma bateria neuropsicológica foi administrada durante a infância, adolescência e idade adulta. Os instrumentos aplicados mensuraram múltiplos domínios das funções executivas como planejamento, inibição de respostas e organização¹¹; atenção sustentada (erros por omissão e impulsividade)¹² e memória de trabalho auditiva¹³. Não houve nenhum tipo de intervenção ou tratamento específico, apenas o acompanhamento através dos resultados neuropsicológicos durante o desenvolvimento. As análises evidenciaram que houve relação entre a melhora dos sintomas de hiperatividade/impulsividade com a diminuição dos erros impulsivos e a melhora

⁹ Avaliação realizada a partir das escalas DISC-IV e SNAP-IV (Swanson, 1992 apud Miller, Loya & Hinshaw, 2013).

¹⁰ Os autores também utilizam no estudo a terminologia “subtipos” de TDAH, de acordo com os parâmetros do DSM-IV.

¹¹ Através dos instrumentos Rey- Osterrieth Complex Figure Test (RCFT) (OSTERRIETH, 1944 apud Miller, Loya & Hinshaw, 2013), Taylor Complex Figure Test (Taylor, 1969 apud Miller, Loya & Hinshaw, 2013), Conners Continuous Performance Task (CPT) (Conners, 1995 apud Miller, Loya & Hinshaw, 2013)

¹² Conners Continuous Performance Task (CPT) (Conners, 1995 apud Miller, Loya & Hinshaw, 2013).

¹³ Através do instrumento WISC-III Digit Span (Wechsler, 1991 apud Miller, Loya & Hinshaw, 2013)

nas funções executivas globais¹⁴. Em relação aos sintomas de desatenção, observou-se associação entre a elevação dos escores das funções executivas globais e o decréscimo destes; entretanto também não se observou que os erros por omissão, por impulsividade e memória de trabalho foram relacionados a mudanças em tais sintomas. Também se verificou que aquelas em que houve melhora nas medidas de inibição de resposta (através da análise da quantidade de erros por impulsividade), mostraram considerável declínio nos sintomas de hiperatividade e impulsividade. Como a trajetória dos resultados relacionados à memória de trabalho não diferiu entre os grupos estudados, tal dado pareceu apoiar a noção de que o déficit neste domínio pode ser a característica nuclear na síndrome do TDAH. Os resultados do estudo indicaram que as mudanças nas habilidades executivas podem, em alguma extensão, provocar também mudanças subjacentes nos sintomas de TDAH, sugerindo que o funcionamento neuropsicológico pode ser uma relevante área para o desenvolvimento de futuros tratamentos.

Além de entender possíveis déficits característicos, Tseng e Gau (2013) buscaram investigar se características do funcionamento executivo mediaria o transtorno de atenção e hiperatividade e os problemas sociais decorrentes de tal condição. Para isto, investigaram jovens com idade entre 11 e 17 anos com TDAH e jovens estudantes sem TDAH. Entre os jovens com o transtorno, identificaram-se dois subgrupos: os que apresentavam dificuldades sociais e os que não

¹⁴ Os autores chamaram de funções executivas globais, os aspectos mensurados de forma genérica pelo Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCFT).

apresentavam. Os participantes foram submetidos a instrumentos específicos¹⁵ para a avaliação de problemas sociais (ex.: não se dar bem com outras crianças), memória de curto prazo espacial, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e planejamento espacial. Após análises realizadas, os autores destacaram que os achados apoiaram a hipótese que as medidas de memória de trabalho e planejamento parecem mediar os efeitos do TDAH sobre os problemas sociais, independentemente de idade, gênero e QI. Evidência parcial também foi encontrada para apoiar a hipótese que os jovens que apresentavam problemas sociais apresentaram desempenho pior nas tarefas de funções executivas. Interessantemente não se encontrou correlação entre a flexibilidade cognitiva e controle inibitório com a existência das dificuldades sociais, o que os autores destacam como um fator não esperado, uma vez que a habilidade para inibir atos de impulsividade ou respostas inadequadas é uma característica que pode ser crucial nas interações sociais (UEKERMANN *et al.*, 2010). Outro aspecto encontrado foi que os déficits sociais não foram associados com a severidade dos sintomas de TDAH ou as comorbidades existentes¹⁶ (p. ex.: ansiedade, depressão, transtorno obsessivo compulsivo).

¹⁵ Os instrumentos utilizados foram quatro tarefas da Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): Spatial Span, Spatial Working Memory, Intradimensional/Extradimensional Shifts, Stockings of Cambridge. (LUCIANA, 2003 apud). Para a mensuração dos problemas sociais foi utilizada uma subescala do Youth Self-Report Form (YSR) and Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach, 1991 apud Tseng & Gau, 2013).

¹⁶ As possíveis comorbidades foram checadas a partir da entrevista clínica semi-estruturada Chinese Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Epidemiological version (K - SADS -E). Foram descritas como comorbidades existentes nos dois grupos: Transtorno Desafiador Opositivo, Transtorno de Conduta, Transtorno Depressivo Maior e Transtorno de Ansiedade Generalizada. Os autores não apresentam de forma clara como foi realizado o controle das comorbidades, apenas apresentam que não há diferença significativa entre os grupos TDAH com e sem problemas sociais, de acordo com a estatística utilizada (χ^2/F value >0.05).

De forma geral, os estudos que investigam os aspectos cognitivos presentes no TDAH durante a infância e adolescência, têm apresentado como resultado uma multiplicidade de déficits que relacionam-se a prejuízos no controle inibitório, na memória de curto prazo, na manutenção e sustentação do foco atencional (erros por omissão), na flexibilidade mental (erros perseverativos), no tempo de reação à nomeação, em aspectos do funcionamento executivo (resolução de problemas, cálculos, planejamento) e; sobretudo na memória de trabalho. Os déficits, portanto, aparecem envolvendo múltiplos domínios cognitivos. Uma fragilidade encontrada, entretanto, reside no fato de tais estudos apresentarem-se metodologicamente heterogêneos, não delimitando claramente as análises mediante as apresentações do transtorno¹⁷ e, portanto, não contribuindo para a geração de perfis neuropsicológicos que possam discriminar tais apresentações.

2.1.6 - Estudos que investigaram déficits cognitivos relacionados ao TDAH na idade adulta

Estudos também têm sido desenvolvidos com adultos, uma vez que estudos longitudinais com crianças têm sugerido que déficits nas funções executivas persistem na idade adulta (BIEDERMAN *et al.*, 2007) . Neste sentido, Szuromi, Bitter e Czobor (2013), considerando que uma alta proporção de adultos

¹⁷ De acordo com Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos mentais (DSM-IV) (APA, 2014), o TDAH classifica-se da seguinte forma: Apresentação combinada, predominantemente desatenta ou predominantemente hiperativa/impulsiva.

com sintomas de TDAH sofrem com persistente prejuízos funcionais¹⁸ investigaram 158 adultos portadores de TDAH com o objetivo de verificar se tal prejuízo estava correlacionado com o grau de apresentação dos sintomas psicopatológicos; e se também existia uma relação entre tais prejuízos e déficits em características do funcionamento executivo. Os domínios investigados foram atenção sustentada¹⁹ (considerando o tempo de reação, erros por impulsividade e controle inibitório), alternância e memória de trabalho²⁰. As análises mostraram que existiram significativas associações entre o prejuízo funcional e sintomas específicos de TDAH, mais pronunciadamente a impulsividade. Não se encontrou, entretanto, relação significativa com os resultados dos instrumentos neuropsicológicos de atenção e funcionamento executivo. Destaque-se que apesar de os autores discriminarem as apresentações distintas do TDAH, de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV, não há referência a análises estratificadas que façam distinção por apresentação²¹.

Diferentemente dos estudos que investigam as funções executivas através de testes convencionais, Torralva *et al.* (2013) também estudaram adultos com diagnóstico de TDAH, que após executarem avaliação neuropsicológica padrão foram classificados em um grupo considerado com alto funcionamento cognitivo e em outro com baixo funcionamento. Além disso, a avaliação do funcionamento

¹⁸ Os autores não descrevem especificamente a que prejuízos funcionais se referem. Referem-se que no processo de triagem os prejuízos funcionais foram captados a partir de entrevista clínica considerando os itens C e D dos critérios diagnósticos segundo o DSM-IV.

¹⁹ Utilizou-se o Conners Continuous Performance Test (CPT II) (CONNERS *et al.*, 1999 *apud* SZUROMI, BITTER & CZOBOR, 2013).

²⁰ Utilizou-se o Trail Making Test A e B, e o Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (CONNERS *et al.*, 2000; REITAN *et al.*, 1985 *apud* SZUROMI, BITTER & CZOBOR, 2013).

²¹ Como os parâmetros seguidos são do DSM-IV, os autores referem-se a “subtipos de TDAH”.

executivo foi realizada através de uma “tarefa ecológica²²”, ou seja, através de atividades que simularam o desempenho dos indivíduos em situações do cotidiano. Observou-se que em relação às medidas padrão obtidas na avaliação neuropsicológica, o grupo com alto funcionamento cognitivo não diferiu significativamente do grupo controle, enquanto em relação ao grupo classificado como apresentando baixo desempenho houve diferença significativa. Contudo, quando os pacientes com TDAH foram comparados com os controles nas tarefas ecológicas ou que exigiam alta demanda executiva, diferenças significativas apareceram consistentemente, independentemente se os pacientes tinham apresentado alto ou baixo funcionamento cognitivo na avaliação neuropsicológica padrão. Tais resultados indicaram que o real desempenho do funcionamento executivo de indivíduos com TDAH pode se apresentar diferente dos mensurados nos testes formais.

Em outro estudo, Rohlf *et al.* (2012), buscando entender o desempenho da memória de trabalho e flexibilidade mental em adultos com diagnóstico de TDAH apresentação combinada²³, estudaram pacientes diagnosticados comparando-os com adultos saudáveis. O estudo apresentou como diferencial o fato de que o grupo portador de TDAH foi dividido em dois subgrupos: os que não apresentavam comorbidades associadas (TDAH⁻) e os que apresentavam (TDAH⁺). Além de objetivar comparar o desempenho de adultos com e sem TDAH, os autores também procuraram investigar se potenciais déficits em tais domínios cognitivos

²² Tarefa chamada “The hotel task” (MANLY *et al.*, 2002 *apud* Torralva *et al.*, 2013), em que uma série de tarefas são requeridas como se o indivíduo trabalhasse em um hotel.

²³ Os autores ainda utilizam o termo “tipo combinado, seguindo os parâmetros do DSM-IV.

estariam relacionados à presença dos adicionais transtornos psiquiátricos comórbidos ao TDAH. Observou-se que em relação aos adultos saudáveis, o grupo total com TDAH apresentou pior desempenho nas tarefas de flexibilidade mental e planejamento²⁴. Além disso, a comparação entre os indivíduos somente portadores de TDAH com os que apresentavam comorbidades psiquiátricas associadas mostrou que estes revelaram prejuízos no rastreamento visual, velocidade psicomotora e velocidade do processamento de informação, mensurados por teste específico²⁵. Dessa forma, um desempenho pior do grupo total com TDAH quando comparado com os saudáveis, segundo os autores, pode ter sido parcialmente influenciado pela presença das comorbidades associadas. De forma original, Semeijn *et al.* (2015) examinaram se adultos mais velhos com TDAH e com idade média acima de 60 anos, apresentavam desempenho mais baixo em tarefas de memória, atenção e funcionamento executivo; em detrimento de adultos de mesma faixa etária, sem TDAH. Observou-se que os portadores de TDAH apresentaram escores mais altos em uma escala utilizada para mensuração de sintomatologia depressiva, entretanto, dentre os vários testes cognitivos aplicados, apenas observou-se diferença significativa no *span* de dígitos inverso. Dessa forma, os indícios – apesar de frágeis no estudo em questão – sinalizaram prejuízo somente nos domínios de atenção e memória de trabalho.

Em síntese, assim como os estudos atuais realizados com crianças e

²⁴ Mensuração através dos testes Computergestütztes Kartensortierverfahren/ Computadorized card sorting test (CKV) (Drühe-Wienholt & Wienholt, 2004 *apud* Rohlf *et al.*, 2012) e Trail Making Test A e B (Reitan, 1986 *apud* Rohlf *et al.*, 2012).

²⁵ Utilizou-se o Trail Making Test parte A. (Reitan, 1986 *apud* Rohlf *et al.*, 2012).

adolescentes, há uma variabilidade metodológica grande nos estudos com adultos. Os resultados denotam, de certa forma, maior dificuldade em acessar que déficits cognitivos parecem influenciar a funcionalidade da vida adulta. Os achados, entretanto, considerando os estudos citados nesta sessão, sinalizam prejuízos na velocidade psicomotora, na velocidade de processamento mental, em recursos atencionais e na memória de trabalho. Também não há clareza metodológica para que os possíveis déficits neuropsicológicos sejam entendidos a partir de perfis considerando as formas de apresentação do transtorno.

2.1.7 – Testagem neuropsicológica em adultos com TDAH

A avaliação neuropsicológica apresenta tipicamente três objetivos gerais: a) identificação de disfunção neuropsicológica capaz de produzir prejuízos em relação a presença, tipo e etiologia de disfunções cerebrais; b) avaliação ampla de pontos fortes e fracos relacionados a cognição podendo servir de parâmetro para guiar um tratamento; c) avaliar o nível de desempenho ao longo de um amplo intervalo de tempo (SEIDMAN & TOOMEY, 1999; SEIDMAN & BRUDER, 2003).

Em relação à testagem em adultos com TDAH, alguns instrumentos podem auxiliar no diagnóstico, considerando-se o prejuízo atencional e executivo do transtorno (LOPES, 2005). Destes destacam-se:

- WCST (*Wisconsin Card Sort Test*): Apresenta-se como um instrumento de medida das funções executivas, requerendo a habilidade para desenvolver e manter estratégias de resolução de problemas que implicam na troca de

estímulos. De acordo com o compêndio de testes neuropsicológicos (STRAUSS, SHERMAN & SPREEN, 2006), o WCST apresenta o propósito de avaliar a habilidade de formação de conceitos abstratos, além da avaliação da mudança e manutenção do “set²⁶”. Compreende-se também que o teste representa uma medida das funções executivas que usam dicas externas para guiar o comportamento, o automonitoramento e a tendência à perseveração (ROMINE *et al.*, 2004). É constituído por quatro cartas-estímulo e 128 cartas-resposta, que representam quatro formas geométricas (triângulo, estrela, cruz ou círculo), em diferentes cores (vermelho, verde, amarelo ou azul) e números de figuras (um, dois, três ou quatro). (CUNHA *et al.*, 2005);

- *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-III) - Escala de Inteligência Wechsler para Adultos: Bateria desenvolvida para avaliar a capacidade intelectual de adultos entre 16-89 anos. É composto por 14 subtestes que medem funções específicas de inteligência: 1) Completar figuras; 2) Vocabulário; 3) Códigos (*Digit Symbol*); 4) Semelhanças; 5) Cubos; 6) Aritmética; 7) Raciocínio matricial; 8) Dígitos (*Digit Span*); 9) Informação; 10) Arranjo de figuras; 11) Compreensão; 12) Procurar símbolos; 13) Sequência de números e letras; 14) Armar objetos. Fornece três escores de QI tradicionais - verbal, de execução e total - e quatro escores de índices fatoriais - compreensão verbal, organização perceptual, memória operacional e velocidade de processamento. (NASCIMENTO, 2004);

²⁶ Termo que pode ser entendido como o engajamento em determinada tarefa ou atividade.

- Teste D2- Consiste em um teste de cancelamento que tem como objetivo a medida de atenção concentrada, da capacidade de concentração e análise da flutuação da atenção. Dessa forma, examina déficits da atenção (BRINCKENKANP, 2002);
- *Trail Making Test* (TMT) – O teste é formado por duas partes: A e B. Avalia a capacidade de manutenção do engajamento mental, rastreamento visual, destreza motora, memória operacional e capacidade inibitória. A parte A solicita ao sujeito que desenhe linhas ligando círculos numerados de forma consecutiva e a parte B que o examinando ligue os círculos com números e letras de forma intercalada e em ordem crescente (LEZAK, HOWIESON & LORING, 2004);
- Teste AC – Consiste em um teste de cancelamento que possui como objetivo mensurar manutenção da atenção concentrada em um trabalho. (CAMBRAIA, 2009);
- *Stroop Test* – Tem o objetivo de avaliar o comprometimento pré-frontal que surge quando o indivíduo apresenta dificuldade de inibir respostas. A tarefa propõe que o sujeito nomeie as cores ao invés das palavras, ou seja, diga quais são as cores das palavras (ROHDE & MATTOS, 2003). Existem várias versões do teste, dentre as quais, destacam-se a versão Victória e a Versão Ouro (STRAUSS, SHERMAN, & SPREEN, 2006).

Os testes expostos apresentam apenas um pequeno recorte de instrumentos que podem ser utilizados na avaliação do TDAH, não sendo exclusivos, entretanto, para o transtorno. Ressalta-se, entretanto, que avaliação

neuropsicológica permite caracterizar – tanto na pesquisa básica, quanto na prática clínica – as funções que se apresentam comprometidas, pode facilitar o diagnóstico e a identificação de comorbidades; auxilia na orientação do paciente, familiares e profissionais de saúde e na avaliação da eficácia do tratamento (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2008).

2.1.8 – Tratamento do TDAH

De forma geral, o tratamento do TDAH se dá clinicamente a partir do uso de psicoestimulantes tais como o metilfenidato e a anfetamina. Outras substâncias não estimulantes também têm sido utilizadas no tratamento, uma vez que cerca de 10% a 30% dos pacientes não respondem adequadamente aos tratamentos estimulantes ou apresentam intolerância aos seus efeitos colaterais (SPENCER *et al.*, 2004). Considera-se, entretanto, que várias questões sobre os benefícios e os efeitos a longo prazo dessas medicações ainda permanecem sem resposta; além do que, o valor de terapias alternativas e complementares continuam a ser controversas (KIELY & ADESMAN, 2015).

Em relação ao metilfenidato, medicamento mais utilizado, sabe-se que o seu mecanismo de ação está relacionado aos receptores alfa e beta-adrenérgicos diretamente, ou então a partir da liberação de dopamina e noradrenalina dos terminais sinápticos, indiretamente. O medicamento possui início de ação em uma média de 30 minutos, com o pico em uma a duas horas e meia-vida de duas a três horas (BENNETT *et al.*, 1999). Tal mecanismo de ação está relacionado às

hipóteses acerca do papel dos receptores alfa-adrenérgicos na fisiopatologia do transtorno em que estruturas como o *locus ceruleus*, córtex parietal posterior e neurônios adrenérgicos localizados no córtex pré-frontal se destacam. Os receptores alfa-adrenérgicos de tais estruturas parecem exercer ação sobre o controle atencional em relação à distratores externos, resposta a novos estímulo, processamento de estímulos relevantes e inibição dos irrelevantes, respectivamente (NEWCORN *et al.*, 1998). Ainda em relação ao metilfenidato, encontram-se descritos como efeitos colaterais a redução de apetite, insônia, dor abdominal e cefaleia, surgimento de tiques e de forma mais rara, psicose; todos estes efeitos em curto prazo e que passíveis de tentativa de manejo (PASTURA & MATTOS, 2004). Outros estudos têm procurado observar se há efeito do tratamento com estimulantes sobre o desenvolvimento dos indivíduos portadores de TDAH. Estudos que acompanharam crianças, após o início do tratamento medicamentoso observaram redução na velocidade de crescimento físico durante o primeiro ano de tratamento, mas tais efeitos parecem atenuar-se com o tempo (LISSKA & RIVKEES, 2003; SWANSON *et al.*, 2007; FARAONE & GIEFER, 2007; FARAONE *et al.*, 2008).

Outras medicações como a Droxidropa, uma catecolamina sintética prescrita para quadros de hipotensão neurogênica e com ação no aumento da norepinefrina, também tem sido estudada para o uso de adultos com TDAH, demonstrando preliminarmente potencial efeito sobre os sintomas (ADLER & GORNY, 2015). Embora os estimulantes metilfenidato e anfetamina terem mostrado ser seguros e efetivos para o tratamento do TDAH (SEIXAS, WEISS &

MULLER, 2012), a utilização é limitada por cautela sobre potencial abuso ou diversão (WILLENS *et al.*, 2008).

A atomoxetina, - um inibidor do transporte de norepinefrina pressináptica (WILENS, 2006) embora efetiva nos adultos com TDAH (ADLER *et al.*, 2009), requer o uso de titulação e pode demorar várias semanas para exercer um efeito clínico depois de cada ajuste de dose (MICHELSON *et al.*, 2003). A guanfacina – uma agonista dos receptores de norepinefrina do subtipos α -2a – também apresenta-se como uma opção para o tratamento dos sintomas do transtorno, sendo especialmente utilizada para pacientes que apresentam vulnerabilidade ao abuso de substâncias (BIEDERMAN, 2006). Outra substância chamada clonidina – agonista do receptor adrenérgico α -2 – apresenta efeito sobre os sintomas de hiperatividade e impulsividade, mas não de desatenção. Sendo considerado como uma agente de segunda linha, a clonidina pode ser usada particularmente em alguns pacientes que apresentam o TDAH e a Síndrome de *Tourette* ou outro transtorno com tiques (ROBERTSON, 2006; WILLENS, 2006). Efeitos colaterais frequentes são boca seca, sedação, sonolência, tontura e constipação (POWERS, 2000 apud KOLAR *et al.*, 2008).

Entre os antidepressivos, alguns também merecem destaque. A Bupropiona – um inibidor da recaptção de dopamina e norepinefrina – apresenta-se como uma possibilidade em pacientes que apresentam como comorbidade uso de substâncias psicoativas e transtornos do humor. A desipramina – antidepressivo tricíclico que atua na inibição da recaptção da

norepinefrina – apresenta-se como uma possibilidade menos efetiva que os psicoestimulantes, mas possuindo ação em adultos com TDAH (SPENCER *et al.*, 2004). Destacam-se como efeitos colaterais mais frequentes – semelhantes aos outros antidepressivos tricíclicos – boca seca, constipação, suor, visão turva, insônia, diminuição do apetite, aumento da pressão arterial, hipotensão ortostática e sonolência. Os efeitos adversos ainda sugerem possíveis efeitos cardiotoxicos (KOLAR *et al.*, 2008).

Tratamentos alternativos também têm sido estudados, como o *neurofeedback*, que possui como objetivo treinar os indivíduos a modular sua atividade cerebral. Crianças com TDAH tendem a apresentar altos níveis de ondas de baixa frequência e baixos níveis de ondas de alta frequência em seus resultados eletroencefalográficos (KERSON & THE COLLABORATIVE NEUROFEEDBACK GROUP, 2013). Apesar de se ter encontrado significativa redução de sintomas de TDAH mediante o treinamento com *neurofeedback* existem limitações nos estudos, como a falta de duplo-cegamento e um tratamento fictício (*sham*) eficaz (LOFTHOUSE *et al.*, 2012). Diante disto, Mayer *et al.* (2015) estão em curso de investigar, através de protocolo de pesquisa para estudo randomizado e controlado, o efeito de dois tipos de *neurofeedback*: *slow cortical potential (SCP)* e *near-infrared spectroscopy (NIRS)*, sobre parâmetros neurofisiológicos e a sintomatologia de adultos com TDAH. Para isto, pretendem investigar 60 participantes adultos que serão randomizados em três grupos de 20 pessoas, estratificados por idade, sexo e nível educacional que serão comparados com os resultados de 20 controles, em relação à mensuração dos parâmetros

neurofisiológicos e neuropsicológicos.

Outros estudos têm tentado observar se a suplementação com ácidos graxos poliinsaturados, como o ω -3 e o ω -6, podem ajudar nos sintomas do TDAH, como tratamento complementar. Recentes metanálises, de estudos que investigaram a atuação da suplementação de tais ácidos graxos em crianças e adolescentes, concluíram que houve com melhora modesta em relação aos sintomas do TDAH. Entretanto, mais estudos precisam ser realizados, pelo fato de resultados ainda se apresentarem controversos (BLOCH & QAWASAMI, 2011; GILLIES *et al.*, 2012).

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) também se apresenta como um recurso útil ao tratamento do TDAH. As orientações de tratamento clínico recomendam para como primeira linha para o tratamento do TDAH o uso combinado de medicação e psicoterapia (VOLKOW & SWANSON, 2013) e a TCC tem sido validada principalmente pelas evidências obtidas em pesquisas, sobretudo em adultos (SAFREN *et al.*, 2005; BRAMHAM *et al.*, 2009; SAFREN *et al.*, 2010; WEISS *et al.*, 2012). Revisão de estudos de ensaios controlados e randomizados com adultos tem destacado a TCC como uma estratégia de tratamento viável e aceitável em adultos medicados, possibilitando a melhora dos sintomas e problemas decorrentes de comorbidades (MONGIA & HETCHMAN, 2012). Entretanto, outra revisão de estudos que utilizaram TCC em adultos com TDAH, enfatiza que os resultados a longo prazo apresentam-se limitados (KOUSE & SAFREN, 2010). Recente metanálise encontrou que a aplicação da TCC com

sessões de reforço apresentou-se mais efetiva e com resultados mais consistentes em crianças com transtornos de humor e de ansiedade (GEARING, SCHWALBE, LEE & HOAGWOOD, 2013). Tratando-se de TDAH, um atual ensaio clínico randomizado visa investigar se a TCC apresenta-se efetiva no tratamento de adultos com TDAH e problemas relacionados; e se o tratamento com sessões de reforço apresenta-se superior ao somente realizado com o protocolo habitual utilizado (HUANG, QIUJUN & WANG, 2015).

Considerando a multiplicidade de pesquisas e métodos estudados para proporcionar ou auxiliar o tratamento do TDAH e as lacunas ainda existentes, ressalta-se que as técnicas de estimulação cerebral não-invasiva, especificamente a EMT e a ETCC, se apresentam potencialmente promissoras para o tratamento de desordens neurológicas e psiquiátricas, principalmente pelo fato de que as duas técnicas podem estimular ou inibir diferentes regiões cerebrais a nível cortical podendo ter repercussões subcorticais; possibilitando assim a modulação cerebral e, ao nível neuronal gerando processos de potenciação longa duração (LTP, do inglês *Long-term Potenciation*) ou depressão de longa duração (LTD, do inglês *Long-term Depression*) (CAVENHAGUI *et al.*, 2013). Tornam-se relevantes, portanto, estudos que contribuam para o entendimento das alterações cerebrais que se seguem nas doenças neurológicas e psiquiátricas, e suas implicações na prática clínica (FREGNI & MARCOLIN, 2004). Diante disto, apresentar-se-á na próxima sessão, os principais fundamentos da Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC).

2.2- Estimulação Cerebral Não-invasiva

2.2.1 - Estimulação Magnética Transcraniana

A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) consiste em uma técnica não invasiva de investigação e modulação da excitabilidade cortical em humanos (CONFORTO *et al.*, 2003), incluindo o córtex cerebral, tratos espinais e nervos craniais e periféricos (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003). A EMT foi introduzida como um método não-invasivo e livre de dor para estimular o córtex humano por Barker *et al.* em 1985. Esses pesquisadores demonstraram que um simples pulso magnético aplicado sobre o córtex motor primário produzia respostas nos músculos que recebiam o *input* da área motora cortical estimulada, mas especificamente através do registro de potenciais de ação sobre o abductor do dedo mínimo contralateral (BRASIL-NETO & BOECHAT-BARROS, 2012; GROPPA *et al.*, 2012).

A EMT possui a capacidade de gerar correntes induzidas de forma não invasiva no cérebro a partir de campos eletromagnéticos, possibilitando a despolarização de neurônios (ARAÚJO *et al.*, 2011). Tais campos eletromagnéticos são produzidos a partir de uma bobina que é posicionada sobre o crânio humano na região do córtex cerebral correspondendo à parte móvel do equipamento. A unidade fixa é composta por um ou mais capacitores de armazenamento, um alternador de carga e circuitos para modelar a forma do pulso e a recuperação de energia. Uma vez que a energia elétrica que está armazenada nos capacitores é liberada, ocorre a geração de corrente elétrica que

passa rapidamente pela bobina, produzindo um pulso de alta intensidade e duração breve (BRASIL-NETO & BOECHAT-BARROS, 2012). Decorre deste processo, que a mudança constante na orientação da corrente elétrica no interior da bobina gera um campo magnético, com linhas de fluxo perpendiculares à bobina, capaz de atravessar materiais como a pele e o osso. Tal campo gera então uma corrente elétrica dentro do crânio restrita a pequenas áreas dependendo da forma da bobina (HALLET, 2000; CONFORTO, 2003) (Figura 1).

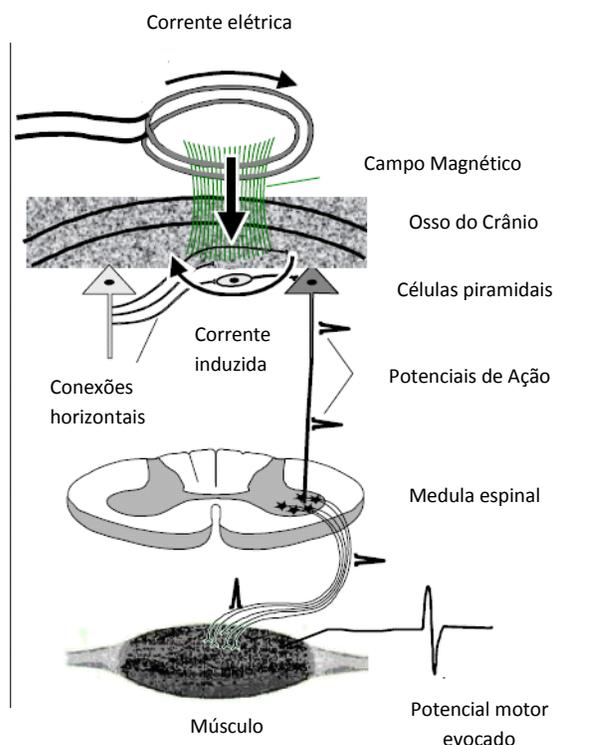


Figura 1 – Estimulação Magnética transcraniana (EMT) no córtex motor. Adaptado de Sadowisk (2008).

O mecanismo exato que causa a descarga neural ainda não é totalmente compreendido, sabendo-se que a corrente pode gerar potenciais de ação no soma e alternativamente estimular os axônios. Destaca-se também que a área de ativação neural dependerá da forma e do posicionamento da bobina, geralmente

sendo a ativação primária restrita a uma área de 1,0 a 1,5 cm² (GAZZANIGA, IVRY & MAGUN, 2006). A ação focal da EMT no córtex cerebral constitui-se uma característica peculiar que outras terapias elétricas falharam em demonstrar. Além disso, desde o início de sua aplicação, a técnica mostrou-se potencialmente atrativa para o tratamento de distúrbios psiquiátricos de forma que os exames de neuroimagem têm levado à compreensão que os tais quadros cursam com alterações focais do funcionamento cerebral (FREGNI & MARCOLIN, 2004), tornando-se um ponto de convergência ao uso da EMT. Importante ressaltar também, que as únicas regiões cerebrais que ao serem estimuladas provocam um efeito mensurável são o córtex motor primário, provocando contrações nos grupos musculares correspondentes à região estimulada, mensuradas a partir da eletromiografia (EMG) e o córtex visual primário, tendo como referência a referência do paciente a fosfenos e escotomas (FATEMI-ARDEKANI, 2008).

O uso da EMT pode se dar de modalidades distintas, de acordo com a forma de aplicação do estímulo gerado pelo campo magnético: pulsos único (EMT-p), pulso pareado (EMT-pp) e estimulação transcraniana repetitiva (EMTr) (ARAÚJO, 2011).

Na EMT-p, um pulso de corrente elétrica passa pela bobina em intervalos não capazes de interferir no padrão de atividade cerebral (CONFORTO, 2003). Diversas medidas podem ser extraídas com o uso da EMT-p, como o potencial evocado motor (PEM), o tempo de condução motora central (TCMC) – referente ao tempo de condução do impulso nervoso, do córtex a motoneurônios espinhais

–, limiar motor de repouso (LMR), período silente, entre outras (GROPPA *et al.*, 2012). Através da EMT-p também é possível interromper o funcionamento de uma área cortical em um ponto específico durante o planejamento ou desempenho de uma tarefa motora, sendo possível dessa forma avaliar as consequências comportamentais da interrupção cortical transitória, além de gerar informações mais específicas sobre o desempenho subjacente em substratos neurais relacionados ao desempenho de uma tarefa particular (DAY *et al.*, 1989; AMASSIAN *et al.*, 1989; WALSH & RUSHWORTH, 1999).

A EMT-pp consiste em uma modalidade de aplicação da EMT, em que administram-se dois pulsos magnéticos de forma consecutiva. Tal técnica pode ser empregada para a investigação dos mecanismos de facilitação intracortical (FIC) e inibição intracortical (IIC), assim como o estudo de interações córtico-corticais (ROSSI *et al.*, 2009). Os pulsos podem ser aplicados através de uma ou duas bobinas magnéticas separadas, variando os intervalos interestímulo para eliciar inibição ou facilitação intracortical (HARIS-LOVE & COHEN, 2006). De forma geral, a intensidade do primeiro pulso (estímulo condicionante) aplicado com intensidade sublimiar (LMR) e a do segundo (estímulo teste) com intensidade supralimiar. Quando os pulsos são aplicados em intervalos de 1-6ms, verifica-se uma diminuição da amplitude do PEM, quando se compara com o registro da administração de um único pulso. Fenômeno oposto ocorre quando os pulsos são administrados a intervalos entre 7 ms e 30ms, ocorrendo aumento da amplitude do PEM (CONFORTO, 2003).

De forma geral, os estudos observam que os efeitos máximos inibitórios são encontrados em um curto intervalo entre os estímulos de 1-4 ms, sendo o estímulo condicionante de 60-80% do LMR, enquanto, os efeitos facilitatórios do estímulo condicionante sobre o estímulo teste podem ser observados em intervalos de 7-20 ms (KUJIRAI *et al.*, 1993). A mensuração dos mecanismos de inibição fornecem informações sobre os mecanismos de inibição intracortical predominantemente mediados pelo ácido γ -aminobutírico relacionados aos receptores GABA_A e GABA_B, respectivamente (ZIEMANN, LONNECKER & PAULUS, 1995; SANGE, GARG & CHEN, 2001)

Quanto à EMTr, consiste na aplicação de vários pulsos de forma seguida e de acordo com frequência determinada. A EMTr pode ser classificada como de baixa frequência quando os pulsos ocorrem em uma frequência igual ou inferior a 1 Hz, provocando inibição da atividade cortical; e de alta frequência, quando os pulsos ocorrem em frequência superior a 1 Hz, provocando o aumento da excitabilidade cortical (ARAÚJO, 2011; FREGNI, BOGGIO & BRUNONI, 2012; SADOWSK, 2008; CALDIERARO & BERLIM, 2012). Os neurônios estimulados por esta técnica repetitiva apresentam descargas frequentes, gerando um aumento no tempo de refratariedade desses neurônios e induzindo uma modulação na atividade cortical, considerando-se que quanto maior for a frequência e a intensidade da estimulação, maior interferência cortical ocorrerá durante o período da estimulação. Dessa forma, a EMTr apresenta-se como uma técnica usada para modulação da excitabilidade do córtex cerebral tanto abaixo da estimulação realizada pela bobina, como também trans-sinápticamente em regiões

distantes (PASCUAL-LEONE *et al.*, 1998).

No que concerne a duração dos efeitos da EMTr, parece existir uma relação direta com o tempo de tratamento, de forma que sessões repetidas geram efeito prolongado em detrimento de uma única sessão. (FREGNI & MARCOLIN, 2004). As principais aplicações da EMT em pesquisas podem ser elencadas em: a) mensuração da excitabilidade corticoespinal; b) avaliação das consequências fisiológicas ou comportamentais mediante interferência em regiões cerebrais focais; c) mensuração de vários aspectos do funcionamento cerebral tais como inibição e facilitação intracortical e inibição interemisférica; d) modulação da função cerebral com potencial objetivo terapêutico e e) estudo de redes neuronais (MILLS *et al.*, 1999; GEORGE & BELMARKER, 2000; PASCUAL-LEONE, BARTRES-FAZ & KEENAN, 1999; PASCUAL-LEONE, WALSH & ROTHWELL, 2000; HARRIS-LOVE & COHEN, 2006). A EMTr atualmente tem se constituído em uma ferramenta importante em diversos transtornos neurológicos e psiquiátricos como na depressão (O'REARDON *et al.*, 2007; GEORGE *et al.*, 2010), transtorno afetivo bipolar (PRAHARAJ, RAM & ARORA, 2009); esquizofrenia (POULET *et al.*, 2005), doença de Alzheimer (BENTWICH *et al.*, 2011; MOHAMED *et al.*, 2012), Doença de Parkinson (KOCH *et al.*, 2004; BOGGIO *et al.*, 2005).

2.2.2 - Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

Além da EMT, outra modalidade de estimulação transcraniana tem sido

utilizada em alguns transtornos psiquiátricos, chamada Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). A ETCC consiste em uma técnica não-invasiva de estimulação cerebral capaz de alterar a atividade e excitabilidade cortical através da aplicação de corrente direta de baixa intensidade sobre o crânio intacto (NITSCHÉ & PAULUS, 2000; 2001). Diferenciando-se de outras técnicas de estimulação cerebral, como a EMT, pelo fato de não induzir um potencial de ação neuronal através de uma rápida despolarização na membrana neuronal (NITSCHÉ *et al.*, 2008). Na ETCC, a corrente elétrica é passada diretamente através do escalpe para o cérebro, através da colocação de um ânodo e um cátodo (GEORGE *et al.*, 2007). Atualmente destacam-se como vantagens do uso da ETCC o baixo custo, poucos efeitos colaterais, alta tolerabilidade e resultados promissores em distintas especialidades médicas, como neurologia, psiquiatria, reabilitação física e neuropsicológica (BRUNONI, PINHEIRO & BOGGIO, 2012).

Para a aplicação da ETCC, consideram-se como principais parâmetros a densidade da corrente, a duração da estimulação e a orientação do campo elétrico, que geralmente é definida pela posição e polaridade dos eletrodos (NITSCHÉ, 2008). O equipamento utilizado que gera a corrente contínua é constituído basicamente por quatro componentes principais: eletrodos (cátodo e ânodo), amperímetro (medidor de intensidade de corrente elétrica), e o potenciômetro (que controla a tensão entre os eletrodos, permitindo com isso que a intensidade da corrente elétrica seja manipulada. Dependendo da montagem, a ETCC é denominada de anódica, quando o ânodo é posicionado sobre a área a qual se deseja modular; ou catódica, quando o cátodo é posicionado na área de

interesse. A estimulação anódica possui a capacidade de produzir a despolarização do corpo celular neuronal, enquanto a estimulação catódica de apresentar o efeito contrário, produzindo hiperpolarização (BRUNONI, PINHEIRO & BOGGIO, 2012); de forma que, a estimulação anódica aumenta a excitabilidade cortical, enquanto a catódica diminui (BOGGIO *et al.*, 2013), como representado abaixo na figura 2.

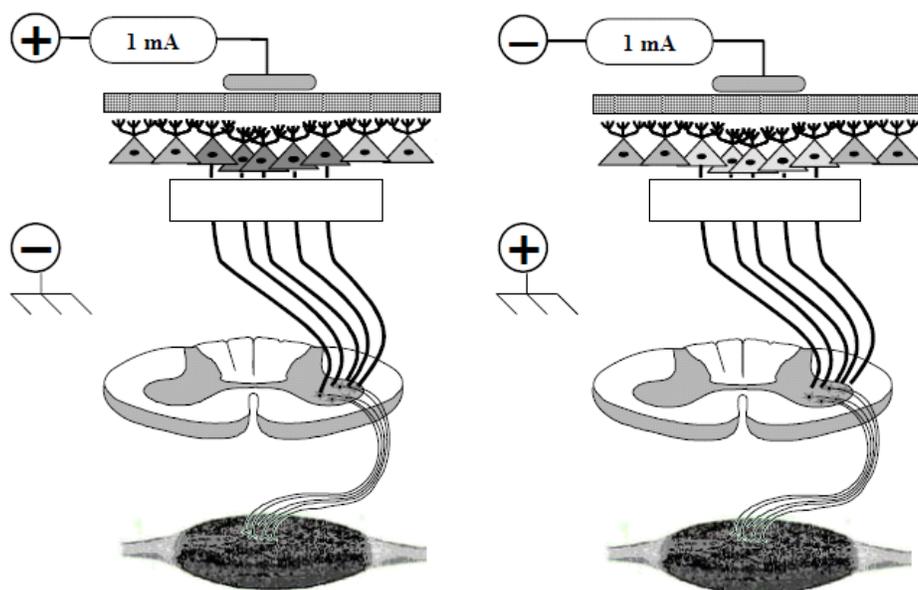


Figura 2 – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Despolarização e hiperpolarização das células piramidais ocasionadas pela passagem da corrente anódica e catódica através do córtex motor. Adaptado de Sadowisk (2008).

As modulações na excitabilidade cortical por meio do uso da ETCC parecem estar associadas com mudanças nos potenciais de repouso de membrana, levando a modificações na frequência de disparos espontâneos e a ativação dos receptores NMDA (do inglês, *N-methyl-D-aspartate*) (LIEBETANZ, NITSCHKE, TERGAU & PAULUS, 2001; NITSCHKE *et al.*, 2003). A ETCC tem

ganhado destaque como uma ferramenta de estimulação cortical não-invasiva, indolor, de fácil aplicação e capaz de modular o sistema Dopaminérgico (KUO *et al.*, 2008; MONTE-SILVA *et al.*, 2009). Estudos revelam que a ETCC no córtex pré-frontal, área essencial para a formulação de planos de ação e a atenção seletiva, aumenta o rendimento do aprendizado motor implícito (KINCSES *et al.*, 2004) e a memória operacional em sujeitos saudáveis e pacientes com Doença de Parkinson (FREGNI *et al.*, 2005; BOGGIO *et al.*, 2006).

Até onde se tem conhecimento, não existem ainda estudos que utilizaram a ETCC em indivíduos portadores de TDAH. Portanto, as próximas subseções serão apresentados os principais estudos que utilizaram a EMT tanto com objetivo de diagnóstico quanto de tratamento no TDAH.

2.3 - Estimulação cerebral não invasiva e Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)

2.3.1 - A investigação da EMT com finalidade diagnóstica no TDAH

Em relação ao uso da EMT para avaliar parâmetros neurofisiológicos no TDAH, alguns estudos atuais merecem destaque, no que concerne a comparação com indivíduos saudáveis. Atualmente, envolvem tanto a investigação com crianças quanto em adultos. Moll *et al.* (2001) investigaram crianças que foram divididas em quatro grupos: crianças com TDAH somente, crianças com TDAH associado à Síndrome de *Tourette*, crianças com a Síndrome de *Tourette* somente e crianças saudáveis. O objetivo do estudo foi analisar o limiar motor de

repouso, o limiar motor ativo, o período silente cortical, e a inibição e facilitação intracortical de tais grupos, para avaliar se seria possível identificar um padrão disfuncional distinto para as comorbidades comumente existentes com o TDAH. A análise da inibição intracortical revelou que crianças com diagnóstico de TDAH isolado ou que apresentavam conjuntamente a Síndrome de *Tourette*, apresentaram inibição intracortical reduzida quando comparadas com as crianças saudáveis ou aquelas que apresentavam apenas a Síndrome de *Tourette*. Quanto aos mecanismos de facilitação intracortical, não foram observadas diferenças significativas. Moll *et al.* (2000) também verificaram que inibição intracortical apresentou-se reduzida em crianças com TDAH comparadas com controles, enquanto outras medidas como limiar motor, período silente cortical, e facilitação intracortical não apresentaram diferenças entre os grupos. Além disso, o estudo também verificou que após uma única dose de metilfenidato, houve melhora significativa nos mecanismos de inibição intracortical. Em outro estudo, Gilbert *et al.* (2011) comparando crianças com TDAH com crianças com desenvolvimento normal, também encontraram que a inibição intracortical foi reduzida nas que possuíam o diagnóstico e tal redução foi correlacionada com a severidade dos sintomas e pior desempenho motor mensurado a partir de instrumentos específicos. Novamente não foram encontradas diferenças em outras medidas como limiar motor de repouso e ativo, facilitação intracortical e período silente.

Também com o objetivo de investigar os mecanismos da excitabilidade cortical que podem contribuir para a hiperatividade motora em crianças com TDAH, Buchmann *et al.* (2003) realizaram um estudo com crianças, em que

usando a EMT sobre o córtex motor objetivou-se verificar se o período silente ipsilateral (PSi) poderia ser usado como um parâmetro neurofisiológico para discriminar TDAH de controles. De forma geral, encontrou-se que a duração e a latência do PSi apresentaram-se diferentes em relação aos controles. Enquanto a latência foi significativamente maior, a duração apresentou-se menor nas crianças com TDAH. Contudo também se observou que a duração tendeu a aumentar e a latência a diminuir nas crianças mais velhas. Similarmente a outros estudos, a análise dos dados mostrou que não houve diferenças entre o limiar motor de repouso e amplitude do potencial evocado motor. Além disso, outra medida - o período silente contralateral (PSc) – também se apresentou semelhante em ambos os grupos do estudo.

Ainda buscando entender os alguns parâmetros neurofisiológicos no TDAH, WU *et al.* (2012) buscaram investigar se a inibição inter-hemisférica (através da latência do PSi), em crianças com TDAH, estava correlacionada com a avaliação clínica comportamental e os déficits no controle motor; mediante a hipótese de que comparadas com controles, as crianças com o transtorno deveriam apresentar latências maiores em relação ao PSi e que tal condição estaria correlacionada com a intensidade dos sintomas e escores do desenvolvimento motor. Além de ter sido observado que, de fato, as crianças com TDAH apresentaram maior latência que os controles, também se encontrou uma correlação entre esta medida e a intensidade dos sintomas de TDAH, especificamente relacionados à hiperatividade e impulsividade.

Ainda em relação ao PSi, Garvey *et al.* (2005) compararam a maturação desta medida neurofisiológica entre garotos (com idade entre 7 e 13 anos) com TDAH e garotos em desenvolvimento e saudáveis, sem indícios de transtornos psiquiátricos ou do desenvolvimento. A hipótese condutora do estudo foi que a maturação do período silente poderia ser anormal nos acometidos pelo transtorno, mediante resultados de estudos prévios que mostraram um atraso desenvolvimental na função neuromotora em garotos com TDAH (DENCKLA & RUDEL, 1978 apud GARVEY *et al.*, 2005; GARVEY *et al.*, 2003). A medida observável utilizada foi a velocidade de movimentação dos dedos e os resultados mostraram que nos garotos com TDAH, a maturação de tal medida foi mais lenta que no grupo controle. Observou-se também que os garotos mais velhos do grupo controle apresentaram menor latência do período silente em relação aos mais novos, enquanto que, no grupo com TDAH, não houve mudanças na latência com a idade. Tais resultados são parcialmente diferentes do estudo já citado de Buchmann *et al.* (2003), em que verificou-se uma tendência à diminuição na latência com a idade nas crianças com TDAH, e um aumento na duração do período silente.

Em outro estudo, Steve *et al.* (2012), investigando a latência em crianças entre 8 e 12 anos com TDAH e comparando-as com crianças com desenvolvimento normal, também encontraram que a latência do PSi apresentou-se mais longa nas crianças com TDAH, resultado concordante com os estudos de Buchmann *et al.* (2003) e Garvey *et al.* (2005). Além disso, o estudo encontrou correlação entre a severidade dos sintomas e a alteração da latência, mais

especificamente em relação à hiperatividade/impulsividade, com resultado em consonância ao estudo já citado, realizado por Gilbert *et al.* (2011), no qual encontrou-se correlação em relação a redução da inibição intracortical e a sintomatologia do transtorno.

Estudos também foram realizados com adultos. Richter *et al.* (2007) buscaram avaliar a excitabilidade cortical comparando pacientes com indivíduos saudáveis. Para isto, foram aplicados pulsos simples e duplos sobre o córtex motor esquerdo junto à captação de um eletromiograma, com eletrodos posicionados sobre o músculo abductor do polegar da mão direita. Observou-se que após a avaliação dos resultados, a inibição cortical apresentou-se diminuída em adultos com TDAH em relação ao grupo controle. Outras medidas como a facilitação intracortical, limiar motor de repouso, e a latência do potencial motor evocado, que também foram avaliadas, não apresentaram diferenças.

Adultos com TDAH também foram avaliados com o uso da EMT por Hoepfner *et al.* (2008). A excitabilidade cortical motora foi testada com um protocolo de EMT-pp e a comparação também foi feita com um grupo controle. Diferentemente do estudo realizado por Richter *et al.* (2007) e dos estudos realizados com crianças, os autores não encontraram diferenças nos mecanismos de inibição e facilitação motora intracortical mensuradas pela EMT. Não houve diferenças significativas também em relação ao limiar motor de repouso e à amplitude do potencial evocado motor. Em outro estudo, Hasan *et al.* (2013) estudaram adultos com o objetivo de comparar as medidas de excitabilidade

cortical daqueles que tinham sofrido um primeiro episódio de esquizofrenia, aqueles que tinham diagnóstico de TDAH e adultos saudáveis, considerando a hipótese de que a esquizofrenia e o TDAH poderiam apresentar um padrão patofisiológico motor em comum, uma vez que ambas as condições estão associadas com uma transmissão dopaminérgica disfuncional nos circuitos límbicos-frontais e estruturas cerebrais mesencefálicas (PANI, 2002; SOLANTO, 2002). De forma geral, observou-se que os dois grupos experimentais apresentaram um período silente cortical prolongado e uma tendência a uma reduzida inibição intracortical no hemisfério esquerdo, quando comparados com os controles. Além disso, também se observou que ambos os grupos também apresentaram um disfuncional padrão hemisférico de facilitação cortical, suportando a hipótese de que pode existir um curso patológico comum relacionado à transmissão cerebral nesses transtornos.

Em síntese, nos estudos com crianças os achados dirigem-se para uma homogeneidade no que diz respeito à diminuição da inibição intracortical e relação deste aspecto com a intensidade dos sintomas de TDAH e pior desenvolvimento motor. Outras medidas investigadas – período silente ipsilateral e contralateral - apresentam resultados heterogêneos no que concerne as variáveis duração e período de latência. Demais parâmetros neurofisiológicos, como a facilitação intracortical, limiar motor de repouso e potencial evocado motor não apresentam diferenças em relação aos controles. Nos estudos com adultos, de forma geral, também se observou a diminuição da inibição intracortical, como característica mais proeminente e não diferenciação das demais medidas em relação aos

controles.

Além da investigação dos parâmetros neurofisiológicos com o uso da estimulação transcraniana, já existem, preliminarmente, estudos que objetivaram estudar o efeito modulatório da EMT sobre os aspectos cognitivos do TDAH, discutidos de forma sintética na sessão a seguir.

2.3.2 – A investigação da EMT com finalidade terapêutica no TDAH

A investigação relacionada ao efeito da EMT sobre os aspectos cognitivos em indivíduos portadores de TDAH é bastante escassa. Como destaca Zaman, Lonnecher e Paulus (2013), apenas dois pequenos estudos até o presente momento usaram a EMT com propósito terapêutico em relação ao TDAH. Neste sentido, Niederhofer (2008) estudou o efeito da EMTr, em uma mulher de 42 anos diagnosticada com TDAH, que submeteu-se a aplicação de EMT de baixa frequência (1Hz, 1200 estímulos/dia) com duração de uma hora, durante cinco dias. Observou-se que houve um efeito positivo sobre os sintomas de hiperatividade, enquanto que não se verificou benefício nos itens atencionais, mensurados por escala específica.

Em outro estudo, Bloch *et al.* (2010), através de um estudo piloto *crossover*, duplo cego randomizado e *sham* controlado investigaram o uso da EMTr aplicada sobre o córtex pré-frontal direito, em 13 pacientes que preencheram os critérios para o TDAH, de acordo com o DSM-IV. Os participantes receberam estimulação em uma frequência de 20 Hz com intensidade de 100% do limiar motor e

passaram por avaliações antes e depois das sessões de EMT, com instrumentos que mensuraram sintomas atencionais, de hiperatividade, humor e ansiedade. Os resultados mostraram que os escores atencionais melhoraram significativamente após a EMTr real comparados com a avaliação pré-estimulação e o efeito atencional estendeu-se por no mínimo 10 minutos após o término da estimulação, intervalo de tempo em que as avaliações eram realizadas. Não se observou, entretanto, mudança no que concernem os itens relacionados ao humor e ansiedade. A melhora dos aspectos cognitivos em portadores de TDAH, hipoteticamente parece estar relacionada com mudanças no sistema dopaminérgico, provocado pela EMT.

Existem já evidências que o uso da EMT pode alterar o sistema dopaminérgico. Strafella *et al.*(2001) mostraram que a EMTr quando aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo provocou a liberação de dopamina endógena do núcleo caudado esquerdo como consequência de uma estimulação axonal corticoestriatal direta, aumentando assim a concentração de dopamina extracelular. Os autores destacaram ainda que os achados de tal estudo abrem caminho para que outros estudos *in vivo* com indivíduos portadores de transtornos neurológicos ou psiquiátricos que estejam associados a disfunção dopaminérgica subcortical.

3. HIPÓTESES DOS ESTUDOS

3.1 – Estudo 1

Medidas da EMT sobre o padrão de atividade cerebral podem auxiliar o diagnóstico de indivíduos portadores de TDAH.

3.2 – Estudo 2

A aplicação de estimulações cerebrais não invasivas do tipo excitatória sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo aumenta o desempenho atencional de indivíduos adultos com sintomatologia de TDAH.

4. OBJETIVOS

4.1 – Objetivos do Estudo 1: Revisão sistemática

4.1.1 – Objetivo geral

Investigar o uso de medidas da EMT como recurso para caracterizar o padrão de atividade cerebral e auxiliar no diagnóstico do TDAH.

4.1.2 – Objetivos específicos

- Identificar que medida (s) neurofisiológica (s) mensurada(s) pela EMT pode(m) auxiliar no diagnóstico de indivíduos com sintomatologia de TDAH;
- Avaliar a qualidade dos estudos que utilizaram medidas neurofisiológicas através do uso da EMT em crianças e adultos com TDAH.

4.2 – Objetivos do Estudo 2:

4.2.1 – Objetivo geral

Investigar se uma única aplicação de estimulações cerebrais não invasivas do tipo excitatória pode alterar o desempenho atencional de indivíduos adultos com sintomatologia de TDAH.

4.2.2 – Objetivos específicos

-Comparar os efeitos de estimulações cerebrais não invasivas do tipo excitatório no desempenho atencional de indivíduos com sintomatologia de TDAH com o de indivíduos controles, considerando aspectos da capacidade atencional (atenção focada e sustentada);

- comparar os efeitos de estimulações cerebrais não invasivas do tipo excitatória no desempenho atencional de indivíduos com sintomatologia de TDAH com a de indivíduos controles, considerando aspectos da distribuição atencional (amplitude, manipulação mental e resistência à interferência).

5. METODOLOGIA

5.1 – Metodologia do estudo 1:

5.1.1 – Pesquisa bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PUBMED, Web of Science e COCHRANE sem restrição quanto a data de publicação. Os descritores utilizados foram “cortical excitability”, “transcranial magnetic stimulation”, “attention deficit disorder with hyperactivity”, “motor excitability”, sendo utilizados em combinações diversas para captação dos estudos relevantes. Além disso, as listas de referência de todos os artigos incluídos na revisão foram investigadas com a finalidade de encontrar alguma publicação não identificada na pesquisa inicial.

A pesquisa foi realizada por dois revisores independentes, que utilizaram como estratégia de busca inicial a identificação dos artigos através do título e resumo, que preencheram os critérios de inclusão. Os conflitos de opinião entre os revisores foram resolvidos por consenso.

5.1.2 – Critérios de inclusão

Foram critérios de inclusão de artigos para a composição da revisão:

- Apresentar crianças ou adultos diagnosticados com TDAH e grupo controle formado por indivíduos saudáveis, pareados por idade;
- Apresentar avaliação do padrão de atividade cerebral através do uso da EMT;
- Apresentar comparação entre os resultados de indivíduos com TDAH e

indivíduos saudáveis;

- Possuir resultados de medidas da EMT (Ex.: potencial evocado motor, limiar motor de repouso, facilitação e inibição cortical e período silente).
- Serem metodologicamente estudos transversais.

5.1.3 – Critérios de exclusão

Foram excluídos os artigos que:

- Envolveram indivíduos com mais de um transtorno psiquiátrico além do TDAH ou não foram realizados com humanos;
- Utilizaram a EMT associada com outro tipo de intervenção;
- Realizaram comparação com grupo controle formado por indivíduos não saudáveis;
- Utilizaram outro tipo de avaliação no TDAH (Ex.: fMRI, PET);
- Constituíram artigos de revisão e estudos de caso.

5.1.4 – Avaliação e Análise dos dados

A avaliação da qualidade e validade de cada artigo foi realizada a partir dos critérios da “Agency for Healthcare Review and Quality – AHRQ” (WEST *et al.*, 2002) para estudos observacionais. A AHRQ é uma escala que possui pontuação máxima de 100 pontos e avalia os estudos de acordo com os seguintes domínios

e número máximo de pontos atribuíveis: pergunta do estudo (2 pontos), população do estudo (8 pontos), comparabilidade dos sujeitos de todos os estudos observacionais (22 pontos), exposição ou intervenção (11 pontos), medidas de desfecho (20 pontos), análise estatística (19 pontos), resultados (8 pontos), discussão (5 pontos) e financiamento ou patrocínio (5 pontos) (ver anexo 1).

Os dados extraídos de acordo com os objetivos da revisão foram: características dos sujeitos, medidas de desfecho, principais resultados, média e desvio-padrão das medidas de padrão de atividade cerebral.

Os valores disponíveis nos estudos dos grupos de pacientes com TDAH e de indivíduos controles foram incluídos em uma metáanálise. O *Cochrane Collaboration's Review Manager software* (RevMan 5.3) foi usado para calcular o tamanho do efeito e o intervalo de confiança de 95% dos estudos. A heterogeneidade foi verificada através dos testes de Tau^2 e I^2 .

5.2 – Metodologia do estudo 2

5.2.1 – Desenho do estudo

O estudo realizado foi do tipo ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego.

5.2.2 – Local do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA), localizado no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de

Pernambuco.

5.2.3 - Amostra do estudo

Os participantes adultos com sintomatologia de TDAH foram captados a partir de panfletos espalhados contendo um sintético *checklist* com sintomas de característicos da expressão do TDAH em adultos (Apêndice 1), e baseado na adaptação brasileira da escala *Adult Self Report Scale (ASRS-18)* (MATTOS *et al.* 2006) (Anexos 3). Os interessados em participar do estudo entraram em contato por telefones disponibilizados e então foram avaliados se preenchiam os critérios para a sintomatologia de TDAH. Aqueles que não preencheram os critérios puderam ser alocados no grupo controle. Além disso, o grupo controle também foi formado a partir de convites verbais feitos pelas pessoas envolvidas no estudo. Dessa forma, tratou-se de uma amostra não probabilística. Todos os voluntários também preencheram um questionário biosociodemográfico, com o objetivo de coletar dados tais como a idade, o estado civil, escolaridade, histórico familiar de transtorno psiquiátrico, uso de medicação, histórico de doenças, dentre outras características (Apêndice 2).

5.2.4 - Aspectos éticos

O estudo foi elaborado seguindo as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, além de respeitar a Declaração de Helsinki de 1964.

Antes de iniciar os procedimentos experimentais, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 3), em que foram informados, dentre outros aspectos, sobre sua participação voluntária no estudo, riscos e benefícios de sua participação no estudo, direito de desistência em qualquer momento dos procedimentos experimentais. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE:0255.0.172.000-0) (Anexo 2). Em adição, este estudo foi registrado publicamente no site *Clinical Trial Registrations* sob o número NCT 02250690.

5.2.5 – Critérios de inclusão

Para os indivíduos com sintomatologia de TDAH, os critérios de inclusão utilizados foram:

- Presença de ao menos quatro itens descritos como “frequentemente” ou “muito frequentemente” em cada uma das partes da *Adult Self Report Scale* (ASRS-18) (Anexo 3);
- Sintomatologia intensa de desatenção e/ou hiperatividade/ impulsividade por um período de pelo menos 6 meses, de acordo com os critérios diagnósticos considerados pelo DSM-IV;
- Presença de evidências que os sintomas de desatenção ou hiperatividade/ impulsividade estiveram presentes em dois ou mais contextos (ex.: trabalho, escola de acordo com os critérios do DSM-IV;

Para os indivíduos sem sintomatologia de TDAH, os critérios de inclusão utilizados foram:

- Ausência de sintomatologia intensa de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade por um período de pelo menos 6 meses, de acordo com os critérios diagnósticos considerados pelo DSM-IV;

- Ausência de sintomatologia de transtornos psiquiátricos de acordo com a *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I) – versão 5.0.0. (Anexo 4);

Para ambas as populações, com ou sem sintomatologia de TDAH, os critérios de exclusão utilizados no estudo foram:

- Pacientes ou voluntários com história de epilepsia, neurocirurgia (incluindo implante de cliques metálicos), traumatismo craniano e implante de marca-passo – contraindicações formais ao uso de EMT;

- Indivíduos que fazem uso atual de drogas epileptogênicas (ex.: cocaína);

- Doença orgânica grave não controlada que possa interferir na condução do estudo, como neoplasias e cardiopatias;

- Mulheres grávidas.

Tais características foram investigadas a partir da aplicação de um questionário de segurança para o uso da estimulação cerebral (Apêndice 4)

5.2.6 - Procedimento Experimental: Aplicação da Estimulação Cerebral Não Invasiva

Para aplicação das estimulações cerebrais não invasivas de caráter

excitatório, os voluntários foram submetidos a duas sessões de estimulação cortical: ativa e fictícia (*sham*). A ordem das sessões foi randomizada e estas foram separadas por um período de uma semana. Os pacientes não estavam cientes de qual tipo de estimulação (real ou *sham*) estará sendo administrada. Como no presente estudo o objetivo foi investigar o efeito da aplicação de técnicas de estimulação cerebral não invasiva do tipo excitatória no CPFLE, tanto a EMTr de alta frequência quanto a ETCC anódica foram aplicadas. A escolha da técnica ocorreu de modo aleatório entre os participantes do estudo, de modo que parte dos voluntários (com e sem sintomatologia do TDAH) fossem estimulados com a EMTr e outra parte com a ETCC.

5.2.6.1 – Aplicação da EMTr

Para aplicação da EMTr, Inicialmente, os pacientes foram instruídos a sentar em uma cadeira e buscar uma posição confortável. Em seguida, a estimulação magnética foi aplicada através de um estimulador magnético com uma bobina em forma de 8. A bobina de estimulação foi segurada manualmente, encostada no escalpe, em um ângulo de 45 graus da linha média e apontada para a região anterior do crânio. Os seguintes parâmetros de estimulação foram utilizados:

- Local da Estimulação: A EMTr foi aplicada sobre o Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo (CPFLE). Estudos prévios têm demonstrado que a modulação dessa área com EMTr resulta em uma melhora do funcionamento cognitivo geral do indivíduo (TRIGGS *et al*, 1999; MOSER *et*

al.,2002). A sua marcação foi realizada correspondendo a 5 cm a frente da área de representação cortical do músculo primeiro interósseo dorsal (PID).

- Intensidade da Estimulação/ Determinação do Limiar Motor de Repouso (LMR): A intensidade adotada para ETMr foi de 80% do LMR do músculo primeiro interósseo dorsal (PID). O LMR é definido como a menor intensidade requerida do aparelho de estimulação para se obter um PEM de pelo menos 0,05mV no músculo em repouso em cinco de dez tentativas (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003). Estímulos simples supra-liminares foram administrados sobre o córtex motor esquerdo para determinar a área de representação cortical do músculo PID. A carga do aparelho de estimulação foi aumentada em 2% cada vez, até se observar deflecções de 50 μ V do músculo PID em 5 de 10 estimulações.
- Frequência e Duração das Sessões: A ETMr foi aplicada em apenas uma sessão dividida em 5 blocos. Cada bloco de estimulação foi separado por intervalos de 300s. Em cada bloco, foram aplicados 15 trens (10pulsos/trem) de EMTr com uma frequência de 10Hz. O intervalo entre as séries foi de 10 segundos.

A estimulação fictícia (*sham*) foi aplicada de modo que fosse percebida pelo paciente como o tratamento real. Assim, durante as sessões de EMTr *sham* foram empregados os mesmos procedimentos das sessões de EMTr ativa, no entanto, a estimulação foi realizada com duas bobinas: uma bobina conectada ao estimulador era colocada sobre uma cadeira próxima, mas não visível ao paciente para que o som, característico da estimulação, fosse audível, e a outra bobina,

desconectada do estimulador, era posicionada sobre a cabeça do indivíduo.

5.2.6.2 – Aplicação da ETCC

Para aplicação da ETCC, os voluntários foram instruídos a sentar em uma cadeira e buscar uma posição confortável. A aplicação da corrente elétrica se deu através de eletrodos de superfície. Os eletrodos utilizados em todos os experimentos desse estudo tiveram dimensões de 5x7cm (35cm²) e foram compostos por borracha condutora de eletricidade e envoltos por esponjas embebidas em soro fisiológico. A limpeza da pele, a área de contato, a umidade da esponja e uma cinta elástica para fixar os eletrodos, foram itens importantes observados para que se obtivesse uma baixa resistência elétrica durante a aplicação da ETCC.

Para a aplicação da ETCC, o ânodo foi posicionado sobre CPFLE (5cm anterior à C3, sistema de marcação 10/20) e o cátodo posicionado na região supraorbital contralateral. Os parâmetros de intensidade e de duração da corrente estimulação usados foram previamente estabelecidos em humanos: intensidade de 1 mA; duração de 20 minutos (BOGGIO *et al.*, 2006).

Nas sessões de estimulações fictícias (*sham*) foram empregados os mesmos procedimentos das sessões de ETCC ativa, no entanto o aparelho de estimulação foi desligado cinco segundos após o início, como descrito previamente por Siebner *et al.* (2004). Uma síntese do *design* metodológico do estudo esta apresentado no desenho esquemático a seguir.

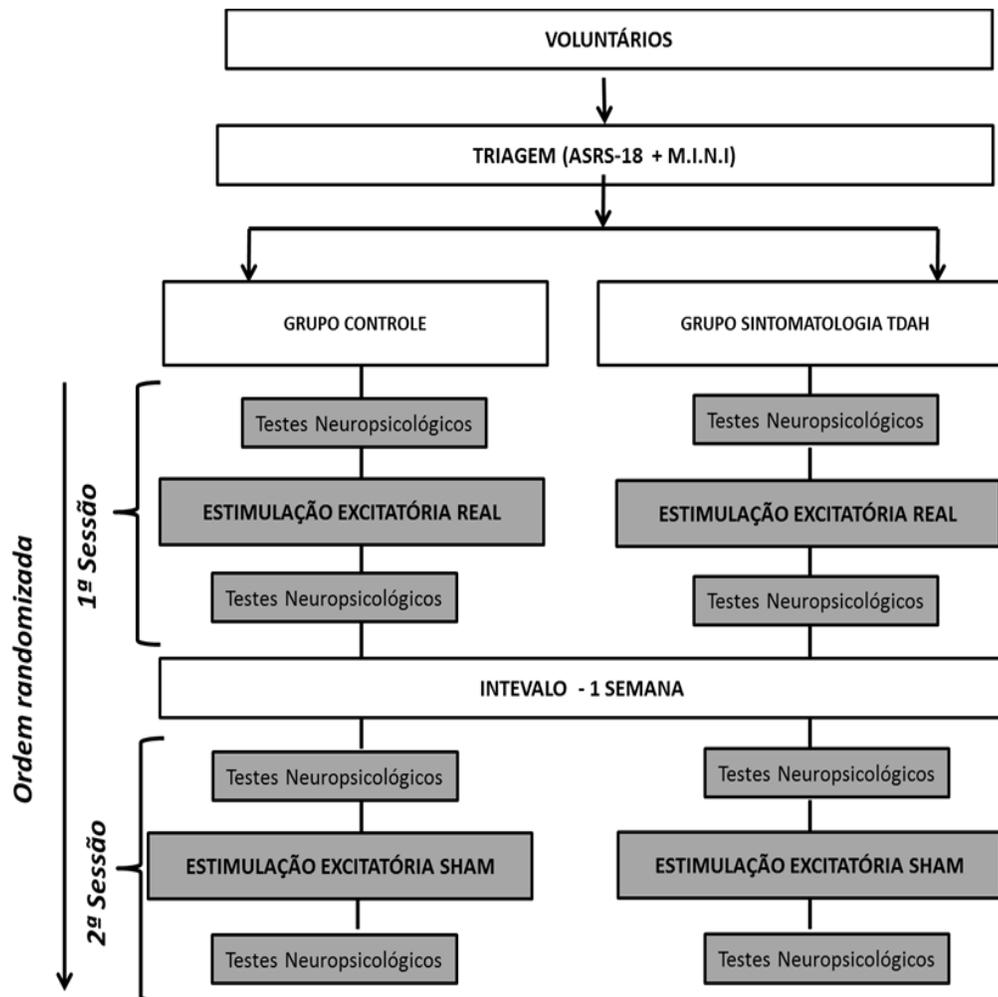


Figura 3 – Design metodológico do estudo 2. ASRS- 18 – *Adult Self report Scale*; M.I.N.I - *Mini International Neuropsychiatric Interview*.

5.2.7 – Método de avaliação do procedimento experimental

As avaliações dos efeitos da aplicação das estimulações cerebrais não invasivas (EMTr e ETCC) foram realizadas, em cada sessão, em dois momentos, através de testes neuropsicológicos:

- Tempo (0): antes da aplicação das estimulações cerebrais não-invasivas;

- Tempo 1 (T1): imediatamente após a aplicação das estimulações cerebrais não invasivas.

O pesquisador responsável pela aplicação dos testes e os voluntários desconheciam se a sessão de estimulação aplicada era real ou *sham* e o pesquisador responsável pela aplicação da estimulação desconhecia se o voluntário apresentava ou não sintomatologia de TDAH.

Os testes usados no presente estudo foram utilizados considerando os dois eixos do modelo atencional de Mateer e Mapou (1996) - capacidade e distribuição atencional – descrito na subseção 2.1.4.2 desta tese.

5.2.7.1 – Testes neuropsicológicos utilizados para mensuração da capacidade e distribuição atencional

- *Digit span Backward/ Forward* – O teste de *span* de dígitos é comumente utilizado para mensurar a recordação verbal imediata, sendo uma medida de atenção auditiva (LEZAK, HOWIESON & LORING, 2004), dependendo da habilidade de retenção a curto-prazo (SHUM, MCFARLAND & BAIN, 1990). O *Digit Span Backward* também tem sido usado em pesquisas como uma medida de memória de trabalho auditivo-verbal e o *Digit Span Forward* para acessar o componente executivo-central (MESQUITA, COUTINHO & MATTOS, 2010; SJÖWALL & THORELL, 2014). O *Digit Span Backward* é composto por oito itens de sequencias de números que devem ser recordadas em ordem direta após a leitura do examinador e o *Digit Span Forward* possui sete itens de sequências de

números que devem ser recordados em sequência inversa. Ambos são interrompidos quando duas sequências de um mesmo item é errado (Anexo 5) . O número de respostas corretas foi o parâmetro utilizado na análise do resultado primário do teste. O *Digit Span Backward* foi utilizado para a mensuração da distribuição atencional no que se refere à amplitude da atenção e o *Digit Span Forward* para a mensuração da distribuição atencional em relação ao aspecto manipulação mental.

- *Digit Symbol Modality Test (DSMT)* – Tal teste solicita que o indivíduo identifique nove diferentes símbolos correspondentes a uma sequência de números de 1 a 9, e proceda a escrita do número correto abaixo do símbolo correspondente. Um tempo de 90 segundos é dado para a execução do teste e o score é calculado a partir do número total de respostas corretas de cada sessão (LEZAK, HOWIESON & LORING 2004). O DSTM consiste em um instrumento que investiga a atenção dividida e velocidade de processamento motor (STRAUSS, SHERMAN & SPREEN, 2006) (Anexo 6). O número de respostas corretas foi o parâmetro utilizado para a análise dos resultados primários do teste. O teste foi utilizado para a mensuração da capacidade atencional (atenção focada e sustentada);

- Teste D2 – Caracteriza-se como um teste de atenção concentrada visual, sendo constituído por 14 linhas em que os indivíduos devem identificar em cada linha as letras “d” que possuem dois traços, independente da configuração que se apresentem. O teste requer dos examinandos a diferenciação rápida e segura

entre detalhes semelhantes. Avaliação do teste é fácil e rápida. O número total dos sinais examinados pelo indivíduo – sem levar em consideração os erros ou acertos – constitui o resultado bruto (RB). Subtraindo-se o total de erros obtém-se o resultado líquido (RL) obtido a partir do total de sinais corretamente analisados. O total de erros ainda pode ser convertido em percentual (E%) e a diferença entre o máximo e mínimo desempenho nas linhas do teste fornece a amplitude de oscilação (AO) (BRICKENKAMP, 2000) (Anexo 7). Os resultados primários do teste foram obtidos considerando-se o resultado líquido (RL), sendo utilizado para a mensuração da capacidade atencional (atenção focada e sustentada) e da distribuição atencional (resistência à interferência).

- *Trail Making Test (TMT)* – O teste é formado por duas partes, denominadas A (Anexo 8) e B (Anexo 9). Na parte A, os indivíduos são solicitados a desenhar uma linha de conexão entre círculos numerados em ordem sequencial na parte A. O TMT consiste em uma medida de atenção, velocidade de processamento e flexibilidade mental (STRAUSS, SHERMAN & SPREEN, 2006). O tempo de execução motora foi o parâmetro utilizado para a obtenção do resultado primário do teste. A parte A foi utilizada para a mensuração da capacidade atencional (atenção focada e sustentada) e a parte B para a mensuração da distribuição atencional (manipulação mental).

Em síntese, a esquematização dos instrumentos, considerando as áreas e subáreas atencionais avaliadas, estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 – Organização metodológica dos testes neuropsicológicos utilizados, de acordo com o modelo atencional proposto por Mateer e Mapou (1996).

Teste utilizado	Área atencional	Subárea atencional	Parâmetro utilizado para avaliação
Digit Span Backward	Distribuição	Amplitude	Número de respostas corretas
Digit Span Forward	Distribuição	Manipulação Mental	Número de respostas corretas
Digit Symbol Modality Test	Capacidade	Atenção Focada e sustentada	Número de respostas corretas
Teste D2	Capacidade/ Distribuição	Atenção Focada e Sustentada/ Resistência à interferência	Resultado Líquido
Trail Making Test – parte A	Capacidade	Atenção Focada e Sustentada	Tempo de execução em segundos
Trai Making Test – parte B	Distribuição	Manipulação mental	Tempo de execução em segundos

6. ANÁLISE E PROCESSAMENTO DE DADOS

Para análise dos dados, foi feita uma análise estatística descritiva para as variáveis demográficas e clínicas de caracterização da amostra. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste *Shapiro Wilk*.

Os dados utilizados para a análise foram obtidos através da diferença obtidas dos escores dos testes considerando a administração pós estimulação (T1) menos a aplicação pré-estimulação (T0). A análise intra-grupos foi realizada através do teste não paramétrico de *Wilcoxon*. A análise intergrupos foi realizada através do teste t pareado para as variáveis que apresentaram distribuição normal e do teste não paramétrico *Mann-Whitney* para as variáveis que não apresentaram

distribuição normal. O nível de significância foi adotado de $p < 0,05$. Para tais análises utilizou-se o software SPSS versão 18.0 para Windows.

7. RESULTADOS

Os resultados desta tese serão apresentados em dois artigos científicos dispostos nos apêndices

1. Um artigo de revisão sistemática com metanálise dos estudos observacionais que compararam os parâmetros neurofisiológicos obtidos pela EMT em indivíduos acometidos com TDAH com os de indivíduos saudáveis (Estudo 1). Este artigo foi submetido a revista *Research in Developmental Disabilities* (Qualis A2, medicina II; Anexo 10)
2. Um artigo original realizado a partir da aplicação de estimulação cerebral não-invasiva excitatória em adultos com sintomatologia de TDAH (Estudo 2).

8. CONCLUSÃO

Os métodos de estimulação cerebral não-invasivas tem se constituído como ferramentas promissoras na investigação e tratamento de condições neurológicas e psiquiátricas. Em relação à população objeto de estudo desta tese

– portadores do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) – a realização da revisão sistemática com metanálise (estudo 1), de estudos observacionais, evidenciou que há diferenças entre os parâmetros neurofisiológicos nos indivíduos como TDAH quando comparados com indivíduos saudáveis; de forma que, indivíduos com o transtorno apresentam menor inibição intracortical que os saudáveis. Tal constatação apresenta-se como um importante aspecto que merece destaque em relação ao conhecimento neurofisiológico do TDAH.

No que concerne o uso da estimulação cerebral excitatória em adultos com sintomatologia de TDAH (estudo 2), os resultados obtidos corroboram a hipótese de que a estimulação cerebral não invasiva excitatória, aplicada sobre o CPFDLE, pode aumentar o desempenho atencional, mais propriamente em relação à amplitude atencional, a atenção focada e sustentada, e a resistência à interferência; parâmetros estes, mensurados através de testes neuropsicológicos específicos. Outro dado digno de destaque refere-se à constatação de que em alguns instrumentos utilizados (Digit Span Backward, Trail Making Test – parte A e o D2), os indivíduos saudáveis aumentaram o desempenho atencional considerando-se a administração pré e pós estimulação *sham*; possivelmente devido ao efeito de aprendizagem. Isto não foi observado no grupo que possuía sintomatologia de TDAH, o que denota que tal efeito não esteve presente. Ao contrário, a segunda exposição aos testes pareceu prejudicar o desempenho quando submetidos a sessão *sham*. Isto ocorreu, por exemplo, no teste *Digit Span Backward*.

O efeito de aprendizagem, aqui destacado, pareceu ocorrer nos indivíduos com sintomatologia de TDAH apenas quando a estimulação excitatória real foi aplicada no CPFDE, sinalizando que a estimulação induziu uma melhora no desempenho atencional dos indivíduos em relação à atenção focada e sustentada e à habilidade de resistência à interferência.

Ainda em relação aos resultados obtidos, observou-se que em alguns testes (Digit Span Backward e Trail Making Test – parte B), a estimulação cerebral excitatória pareceu induzir a uma diminuição do efeito de aprendizagem observado nos indivíduos sem sintomatologia de TDAH. Isto parece indicar que de alguma forma, o funcionamento cortical habitual e sua estabilidade foram alterados quando os indivíduos saudáveis foram expostos à estimulação real.

Considera-se a necessidade de mais pesquisas, com amostras maiores para melhor compreensão e aprofundamento de tais achados.

REFERÊNCIAS

ADLER, L. A. et al. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A 6-month, double-blind trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, n. 29, p. 44-50, 2009.

ADLER, L.; GORNY, S. W. Pilot study of Droxidropa whit Carbidopa in adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, n. 23, p. 1-10, 2015.

AMARAL, A. H. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. *Arquivos de* .

AMASSIAN, V. E.; CRACCO, R. Q.; MACCABEE, P. J.; CRACOO, J. B., RUDELL, A. EBERLE, L. Supression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Eletroencephalogr Clin Neurophysiol*, n. 74, p. 458-462, 1989.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4 ed. Texto revisado DSM-IV-TR. Porto Alegre: Artmed; 2002.

ARNSTEN, A. F. T. Fundamentals of attention deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clín Psychiatry*, n. 67, p. 7-12.

BARKER, A.T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I.L. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*, 2, 1107, 1985.

BARKLEY, P. A. Behavioral inhibition, sustentained attention, and executive functions: constructing a unifying of ADHD. *Psychol Bull*, n. 121, p. 65-94, 1997.

BARKLEY, R. A. Principais sintomas, critérios diagnósticos, prevalência e diferenças de gênero. In: BARKLEY, R. A. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade – manual para diagnóstico e tratamento. Porto alegre: Artmed, 2008.

BARKLEY, R. A. Transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade (TDAH): guia completo e autorizado para os pais, professores e profissionais da saúde saúde. Trad. Luís Sérgio Roizman. Porto Alegre, RS:Artmed, 2002.

BENNETT, F. C.; BROWN, R. T.; CRAVER, J.; ANDERSON, D. Stimulant medication for the child with Attention-Deficit/hyperactivity Disorder. *Pediatr Clin North Am*, n.46, p. 929-944, 1999.

BENTWICH *et al.* Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J Neural Transm*, n. 118, p. 463-471, 2011.

BIEDERMAN *et al.* Stability of executive function deficits into Young adult years: a prospective longitudinal follow-up study of grown up males with ADHD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, n. 116, p. 129-136, 2007.

BLOCH, M. H.; QAWASMI, A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, n. 50, p. 991-1000, 2011.

BLOCH, Y.*et al.* Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD subjects: a randomized controlled pilot study. *The journal of Biological Psychiatry*, n.11,p. 755-758, 2010.

BOGGIO, P. S. *et al.* Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, n. 80, p. 444-447, 2013.

BOGGIO, P. S. *et al.* Effect of repetitive TMS and Fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Movement Disorders*, n. 9, v. 20, p. 1178-1219, 2005.

BOGGIO, P.S. *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, n. 249, v.1, p. 31-38, 2006.

BRAMHAM, J. *et al.* Evaluation of group cognitive behavioural therapy for adults with ADHD. *J. Attent Disord*, n. 12, p. 434-441, 2009.

BRASIL-NETO, J.P.; BOECHAT-BARROS, R. Estimulação magnética transcraniana. In: FREGNI, F., BOGGIO, P.S. & BRUNONI, A.R. *Neuromodulação Terapêutica – Princípios e avanços da estimulação cerebral não-invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia*. São Paulo: Savier, 2012.

BRICKENKAMP, R. Teste d2 – atenção concentrada. Manual: instruções, avaliação e interpretação. São Paulo: Centro Editor de Testes e Pesquisa em Psicologia, 2000.

BRUNONI, A. B; PINHEIRO, F. S; BOGGIO, P. S. Estimulação transcraniana por corrente contínua. In: FREGNI, F.; BOGGIO, P. S.; BRUNONI, A. R.

Neuromodulação Terapêutica – Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. São Paulo: Savier, 2012.

CALDIERARO, M.A.K.; BERLIM, M.T. Depressão maior. In: FREGNI, F.; BOGGIO, P. & BRUNONNI, A.R. Neuromodulação Terapêutica – Princípios e avanços da estimulação cerebral não-invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. São Paulo: Savier, 2012.

CAVENHAGUI, V. B. et al. Estimulação cerebral não-invasiva na prática clínica: atualização. Arquiv Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo, no prelo, 2013.

CHO, S.S.; STRAFELLA, A.P. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. PLoS ONE 14 (8) e6725; www.plosone.org, 2009.

CONFORTO, A.B; MARIE, S.K.N; COHEN, L.G., SCAFF, M. Estimulação magnética transcraniana. Arq Neuropsiquiatr, n. 61, v.1,p. 146-152, 2003.

DAY, B. L.; ROTHWELL, J. C.; THOMPSON, P. D. et al. Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic stimulation in intact man. Evidence for the storage of motor programs in the brain. Brain, n. 112, p. 649-663, 1989.

DELL'OSSO, B.; BUOLI, M. HOLLANDER, E.; ALTAMURA, A. C. Duration of untreated illness as a predictor of treatment response and remission in obsessive-compulsive disorder. World J Bio Psychiatry, n. 11, v. 1, p. 59-65, 2010.

DOUGLAS, V. I. Stop, look and listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. Canadian Journal of Behavioral Science, n. 4, p. 259 - 282, 1972.

ERNST, M. et al. High midbrain [18F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. American Journal of Psychiatry. N. 156, p. 1209-1215.

FARAONE, S. V.; BIEDERMAN, J.; MOREY, C. P. ; SPENCER, T.J. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. J. am Acad Child Adolesc Psychiatry, n. 47, p. 994 -1009, 2008.

FARAONE, S. V.; GIEFER, E. E. Long-term effects of methylphenidate transdermal delivery system treatment of ADHD on growth. J. Acad child Adolesc Psychiatry, n. 46, p. 1138-1147, 2007.

FATEMI-ARDEKANI, A. Transcranial magnetic stimulation: physics, electrophysiology, and applications. Crit Rev Biomed Eng, n. 36, v.5-6, p. 375-412, 2008.

FAYYAD, J. et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*, n. 190, p. 402-409.

FREGNI, F.; MARCOLIN, M. A. O uso da estimulação magnética na terapêutica dos transtornos neuropsiquiátricos: o papel da estimulação magnética transcraniana na prática clínica. *Rev Psiq Clin*, n. 31, v.5, p. 221-230, 2004.

FREGNI, F.; MARCOLIN, M.A. O retorno da estimulação cerebral na terapêutica dos transtornos neuropsiquiátricos: o papel da estimulação magnética transcraniana na prática clínica. *Rev. Psiq Clín*, n. 31, v. 5, p. 221-230, 2004.

GARVEY et al. Cortical correlates of neuromotor development in healthy children. *Clin Neurophysiol*, n. 114, p. 1662-1670, 2003.

GARVEY et al. The ipsilateral silent period in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical neurophysiology*, n. 116, p. 1889-1896, 2005.

GAZZANIGA, M. S; IVRY, R. B.; MANGUN, I. G. *Neurociência Cognitiva*. 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

GEARING, R. E.; SCHWALBE, C. J. S.; LEE, R.; ROAGWOOD, K. E. The effectiveness of booster sessions in Cbt treatment for child and adolescent mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety*, n. 30, p. 800-808, 2013.

GEORGE, M. S et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled cross-over trial. *Am J Psychiatry*, n. 154, p.1752-1756, 1997.

GEORGE, M. S. et al. Brain stimulation for the treatment of psychiatric disorders. *Current opinion in Psychiatry*, n. 20, p. 250-254, 2007.

GEORGE, M. S. *et al.* Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, n. 67, v. 5, p. 507-516, 2010.

GEORGE, M. S.; BELMAKER, R. H. *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington: APA, 2000.

GEORGE, M. S. et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, n. 67, v. 5, 507-516, 2010.

GILBERT, D. et al. Motor cortex inhibition- A marker of ADHD and motor development in children. *Neurology*, n. 76, p. 615-621, 2008.

GILLIES, D. et al. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents: *Cochrane Database Syst Rev*, 2012.

HALLETT, M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406, 147-150, 2000.

HARRIS-LOVE, M. L.; COHEN, L. G. Noninvasive cortical stimulation in neurorehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 87, suppl 2, 84-93.

HASAN, A. et al. A similar distinctive pattern of impaired cortical excitability in first-episode schizophrenia and ADHD. *Neuropsychobiology*, n. 67, p. 74-83, 2013.

HEILMAN, K. M.; VOELLER, K. K. S.; NADEAU, S. E. A possible pathophysiologic substrate of attention deficit disorder. *Journal of Child Neurology*, n. 6, p. 76-81.

HUANG, F.; QIUJUN, Q.; WANG, Y. Cognitive behavioral therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, n. 16, p.161, 2015.

KERSON, C.; THE COLLABORATIVE NEUROFEEDBACK GROUP. A proposed multisite double-blind randomized clinical trial of neurofeedback for ADHD: need, rationale, and strategy. *J Atten Disord*, n. 17, p. 420 – 436, 2013.

KESSLER, R. C. et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the national comorbidity survey replication. *Am J Psychiatry*, n. 163, p. 716-723, 2006.

KIELING, C.; GONCALVES, R.R.; TANNOCK, R.; CASTELLANOS, F.X. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17(2), 285–307, 2008.

KIELY, B.; ADESMAN, A. What we do not know about ADHD... yet. *Office pediatrics*, n. 00, v. 27, p. 1 – 10, 2015.

KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*; 2:145-155, 2003.

KOCH, M. High-frequency rTMS improves time perception in Parkinson disease. *Neurology*, n. 63, p. 2405 -2406, 2004.

KOCIANCIC, T.; REED, M. D.; FINDLING, R. L. Evaluation of risks associated with short- and long-term psychostimulant therapy for treatment of ADHD in children. *Expert Opin Drug Saf*, n. 3, p. 93-100.

KUJIRAI, T. et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, n. 471, p. 501-519, 1993.

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

LEZAK, M. D.; HOWIESON, D. B., LORING, D. W. *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press, 2004.

LIEBETANZ, D. NITSCHKE, M. A.; TERGAU, F.; PAULUS, W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, n. 125, p. 2238-2247, 2002.

LISSKA, M. C.; RIVKEES, S. A. Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study. *J Pediatric Endocrinol Metab*, n. 16, p. 711-718, 2003.

LOFTHOUSE, N. et al. A review of neurofeedback treatment for pediatric ADHD. *J Atten Disord*, n. 16, p. 351-372, 2012.

LOPERA, R. F. Funciones ejecutivas: aspectos clínicos. Ver *Neuropsicol Neuropsiq Neurociencias*, n. 8, p. 59-76, 2008.

MANNUZZA, S.; KLEIN, R. G. Long-term prognosis in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and adolescent Psychiatric Clinics of North America*, n.9, p. 711-726, 2000.

MATEER, C. A.; MAPOU, C.(1996). Understanding, evaluating e managing attention disorders following traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, n. 11, p. 1-16.

MAYER, K.; WYCKOFF, S. N.; FALLGATTER, A. J.; EHLIS, A.; STREHL, U. Neurofeedback as a nonpharmacological treatment for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, n. 16, v. 1, p.174, 2015.

MEERBEKE, V. V. Evaluating executive function in schoolchildren with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Neurología*, n. 28, v. 6, p.348-355, 2012.

MESQUITA, C.; COUTINHO, G.; MATTOS, P. Perfil neuropsicológico de adultos com queixas de desatenção: diferenças entre portadores de TDAH e controles clínicos. **Revista de Psiquiatria Clínica**, n.37, p. 212-215, 2010.

MICHELSON, D. et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biological Psychiatry*, n.53, p. 112-120, 2003.

MILLER, M.; LOYA, F.; HINSHAW, S. P. Executive functions in girls with and without childhood ADHD: developmental trajectories and associations with symptom change. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, n. 59, v. 4, p. 1005-1015, 2013.

MIYAKE, E. et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks:a latent variable analysis. *Cogn*

Psychol, n. 41, v. 1, p. 49-100, 2000.

MOHAMED et al. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *J Neurol*, n. 259, p. 83-92, 2012.

MOLL, G. H et al. Children with comorbid attention-deficit-hyperactivity disorder and tic disorder: evidence for additive inhibitory deficits within the motor system. *Ann Neurol*, n. 49, p. 393-396, 2001.

MOLL, G. H. et al. Deficient intracortical inhibition in drug-naïve children with attention-deficit hyperactivity disorder is enhanced by methylphenidate. *Neuroscience Letters*, n. 284, p. 121-125, 2000.

MONGIA, M.; HECHTMAN, L. Cognitive behavior therapy for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of recent randomized controlled trials. *Curr Psychiatry Rep*, n. 14, v. 5, p. 561-567, 2012.

MONTE-SILVA, K.; KUO, M. F.; THIRUGNANASAMBANDAM, N.; LIEBETANZ, D.; PAULUS, W.; NITSCHKE, M. A. Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. *J Neurosci*, 13;29(19):6124-31, 2009.

MOSER, D.J. et al. Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, n. 58, v.8, p.1288-1290, 2002.

NEWCORN, J. H. et al. Alfa-2 adrenergic agonists. *Pediatr Clin North Am*, n. 45, v. 5, p. 1099-1122, 1998.

NIEDERHOFER, H. Effectiveness of the repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) of 1HZ for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatria Danubina*, 20(1), 10-398.

NIGG, J. T.; WILLCUTT, E. G.; DOYLE, A. E.; SONUNGA-BARKE, E. J. S. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: Do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry*, n. 57, p. 1224-1230, 2005.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, n. 527, v. 3, p633-639.

NITSCHKE, M. A. *et al.* Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*, n. 553, p. 293-301, 2003.

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

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol.*, n. 527, p.633-639, 2000.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex in humans. *Neurology*, n. 57, p. 1899-1901, 2001.

O'REARDON, J.P. *et al.* Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007, 62(11): 1208-1216.

OADES, F. D. Diferencial measures of sustained attention in children with attention-deficit/hyperactivity or tic disorders relations to monoamine metabolism. *Psychoatry Res*, n. 37, p. 971-987, 1996.

PANI, L. Clinical implications of dopamine research in schizophrenia. *Curr Med Res Opin*, n. 18, suppl. 2, s3-s7, 2002.

PASCUAL-LEONE, A.; BARTRES-FAZ, D.; KEENAN, J.P. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction or 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, n.354, p. 1229-1238, 1999.

PASCUAL-LEONE, A. *et al.* Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*, n.15, p. 333-343, 1998.

PASCUAL-LEONE, A.; WALSH, V.; ROTHWELL, J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience – virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol*, v.10, p.232-237, 2000.

PASTURA, G.; MATTOS, P. Efeitos colaterais do metilfenidato. *Rev Psiq Clin*, n. 31, v. 2, p. 100-104, 2004.

POGAREL, O. *et al.* Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D-amphetamine. *Psychiatry Res*, n. 56, p. 251-255.

POULET, E. *et al.* Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, v. 57, n. 2, p. 188-191.

PRAHAJAD, S. K.; RAM, D.; ARORA, M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J affect Disord*, n. 117, v. 3, p. 146-150, 2009.

PRAHARAJ, S. K.; RAM, D.; ARORA, M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord*, n. 117, v. 3: 146-150, 2009.

RICHTER, M; EHLIS, A.; JACOB, C. P.; FALLGATTER, A. J. Cortical excitability in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience Letters*, n. 419, p.137-141, 2007.

RISUEÑO, A. E. (2001) Aportes de la neuropsicología dinámica integral al diagnóstico y tratamiento Del ADHD. *Revista de Psiquiatría Psicológica del Niño y Adolescente*, 4(1), 79-87.

ROHLF, H. et al. Set shifting and working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Neural Transm*, n. 119, p. 95-106.

ROSSI, R. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 2009; 120: 2008 – 2039.

SADOWSKI, B. Plasticity of the cortical motor system. *Journal of Human Kinetics*, v. 20, p. 5-21, 2008.

SAFREN, S. A. et al. Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behav Res Ther*, n. 43, p. 831-842, 2005.

SAFREN, S. A. et al. Cognitive-behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms a randomized controlled trial. *JAMA*, n. 304, p. 875-880, 2010.

SANGER, T.D.; GARG, R. R., CHEN, R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol*, n. 530, p. 307-317, 2001.

SEIDMAN, L. J. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clinical Psychology Review*, n. 26, p. 466-485, 2006.

SEIXAS, M., WEISS, M.; MULLER, U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology*, n.26, p.753-765, 2012.

SEMEIJN, E. J. *et al.* No lower cognitive functioning in older adults with attention-defi RUFFINI, C. *et al.* Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, n. 11, v. 5, p. 226-230, 2009.

SIEBNER, H.R. et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*, n. 24, v.13, p. 3379-3385, 2004.

SJÖWALL, D.; THORELL, L.B. Functional impairments in attention deficit hiperactivity disorder: the mediating role of neuropsychological functioning. *Developmental Neuropsychology*, n. 39, v.3, 187-204, 2014.

SOLANTO, M. V. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res*, n. 130, p.65-71, 2002.

STEVENS, J.; QUITTNER, A.; ZUCKERMAN, J. B.; MOORE, S. Behaviour inhibition, self regulation of motivation, and working memory in children with attention deficit hiperactivity disorder. *Deve Neuropsychol*, v. 21, n. 2, p. 117-140, 2002.

STRAFELLA, A.P.; PAUS, T.; BARRETT, J., DAGHER, A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *The Journal of Neuroscience*, v. 21, p.1-4, 2001.

STRAUSS, E.; SHERMAN, E.M.S.; SPREEN, O. A Compendium of Neuropsychological tests - administration, norms, and commentary. 3a ed. New York: Oxford University Press, 2006.

SUZUROMI, B.; BITTER, I.; CZOBOR, P. Functional impairment in adults positively screened for attention-deficit hiperactivity disorder: the role of symptom presentation and executive functioning. *Comprehensive Psychiatry*, n. 54, p. 974-981, 2013.

SWANSON, J. M. et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46, p. 1015-1027, 2007.

TORRALVA, T. *et al.* "Ecological" and highly demanding executive tasks detect real-life deficits in high-functioning adult ADHD patients. *Journal of Attention Disorders*, n. 17, v. 1 p. 11-19, 2013.

TRAVELLA, J. (2004). Síndrome da Atención Dispersa, Hiperactividad en pacientes adultos (ADHD). Disponível no site: <http://www.adhd.com.ar>.

TRIGGS, W.J. *et al.* Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry*, n.45, v.11,p.1440-1446, 1999.

TSENG, W.; GAU, S. S. Executive function as a mediator in the link between attention-deficit/hyperactivity disorder and social problems. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, n. 54, v. 9, p. 996-1004, 2013.

UEKERMANN, J. et al. Social cognition in attention-deficit hiperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34, 734-743.

VOLKOW, N. D.; SWANSON, J. M. Clinical practice: adult attention deficit-

hyperactivity disorder. *N Engl J Med*, n. 369, p. 875-880, 2013.

WALSH, V.; RUSHWORTH, M. A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia*, n. 37, p. 125-135, 1999.

WEISS, M. et al. A randomized controlled trial of CBT therapy for adults with ADHD with and without medication. *BMC Psychiatry*, n. 12, 30, 2012.

WILENS, T. E.; DODSON, W. A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. *Journal of clinical Psychiatry the American Medical Association*, n. 292, p. 619-623, 2004.

WU, S. W. et al. Transcranial magnetic stimulation measures in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol.*, n. 47, v. 3, p. 177-185, 2012.

ZAMAN, R. (2013). Adult-ADHD and potential role of transcranial magnetic stimulation (TMS & RTMS) investigation and treatment. *Psychiatria Danubina*, 25, suppl. 2, p. 366-367.

ZIEMANN, U.; LONNECHER, S.; PAULUS, W. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain*, n. 118, p. 1437-1446, 1995.

APÊNDICES

APENDICE 1 – Panfleto contendo *checklist* de sintomas de TDAH.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
LABORATÓRIO DE NEUROCIÊNCIA APLICADA - LANA

Você sabe o que é Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade?

Preencha o teste abaixo e veja se você tem a possibilidade de ter sintomas relacionados ao Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade:

TESTE TDA/H	<i>Nunca</i>	<i>Raramente</i>	<i>Por Vezes</i>	<i>Frequentemente</i>	<i>Muito Frequentemente</i>
<i>Dificuldade em finalizar os últimos detalhes de uma tarefa, assim que estão realizadas as partes mais complicadas</i>					
<i>Dificuldade para manter as coisas em ordem quando precisa de realizar uma tarefa que exige organização</i>					
<i>Problemas para se lembrar de compromissos ou obrigações</i>					
<i>Evitar ou adiar o início de uma tarefa que exige muita concentração</i>					
<i>Mexer-se na cadeira ou balançar as mãos ou os pés quando precisa de ficar sentado(a) durante um longo período de tempo</i>					
<i>Sentir-se excessivamente activo(a) e compelido(a) a fazer coisas, como se tivesse um motor dentro de si</i>					

BASEADO NO QUESTIONÁRIO (ASRS-18) DESENVOLVIDO POR PESQUISADORES EM COLABORAÇÃO COM A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

O que é o TDAH?

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é um transtorno neurológico, de causas genéticas, que aparece na infância e frequentemente acompanha o indivíduo por toda a sua vida. TDAH é o transtorno mais comum em crianças e adolescentes encaminhados para serviços especializados. Ele ocorre em 3 a 5% das crianças, em várias regiões diferentes do mundo em que já foi pesquisado. Em mais da metade dos casos o transtorno acompanha o indivíduo na vida adulta, embora alguns sintomas sejam mais brandos.

Quais são os sintomas de TDAH em adultos?

O TDAH se caracteriza por sintomas de desatenção, inquietude e impulsividade. Em adultos, ocorrem problemas de desatenção para coisas do cotidiano e do trabalho, bem como com a memória (são muito esquecidos). São inquietos (parece que só relaxam dormindo), vivem mudando de uma coisa para outra e também são impulsivos ("colocam os carros na frente dos bois"). Eles têm dificuldade em avaliar seu próprio comportamento e quanto isto afeta os demais à sua volta. São frequentemente considerados "egoístas". Eles têm uma grande frequência de outros problemas associados, tais como o uso de drogas e álcool, ansiedade e depressão.

Fonte: www.tdah.org.br

Resultado do teste:

Várias respostas marcadas como FREQUENTEMENTE ou MUITO FREQUENTEMENTE (pelo menos 3) existe chances de você ser portador de TDAH. No entanto, o diagnóstico definitivo só pode ser fornecido por um especialista.

Assim, o convidamos a participar de uma pesquisa científica na qual através de uma avaliação clínica e da aplicação de um método de diagnóstico não invasivo, será possível indentificar a presença do transtorno. Agende sua avaliação pelo fone: 81 8824-1448 e 81 9103-4199

Coordenadora da Pesquisa: Prof. Dr. Kátia Monte-Silva



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

APÊNDICE 2 – Questionário biosociodemográfico

Data de realização da entrevista: ____/____/____ Identificação: _____

ANAMESE

Nome: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: () M () F

Endereço: _____

Telefone: _____

Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

Responsável para contato: _____

Médicos acompanhantes: _____ Encaminhado por: _____

1. Qual o seu estado civil? Solteiro () Casado () Mora junto com o companheiro ()

Viúvo () Separado ()

2. Qual a sua escolaridade? Ensino Fundamental Incompleto () Ensino Fundamental Completo ()

Ensino Médio Incompleto () Ensino Médio Completo ()

Ensino Superior Incompleto () Ensino Superior Completo ()

Pós-graduação ()

3. Você trabalha? Sim () Não () Qual sua ocupação? _____

4. Você tem algum problema de saúde? Sim () Não () Qual? _____

5. Faz uso de alguma medicação? Sim () Não () Qual? _____

6. Você tem história de algum transtorno psiquiátrico? Sim () Não () Qual? _____

7. Na sua família, alguém tem ou teve história de transtorno psiquiátrico? Sim () Não ()

Qual? _____

DECLARAÇÃO

Eu, _____ declaro que todas as informações prestadas acima são verdadeiras, que não omiti nem faltei com a verdade em nenhum dado relevante e responsabilizo-me inteiramente por qualquer consequência que advenha de informações inexatas.

Recife, ____/____/____

APÊNDICE 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(de acordo com a Resolução 196/96 – CNS)

Título do Projeto: Estimulação Cerebral Não-Invasiva: Uma proposta para o tratamento do Transtorno de Deficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em adultos.

Coordenadora: Prof. Dra. Kátia Karina do Monte Silva Machado

Endereço do local de Pesquisa: Laboratório de Neurociência Aplicada – Departamento de Fisioterapia – Centro de Ciências da Saúde – Universidade Federal de Pernambuco.

Endereço Profissional dos Pesquisadores: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Fisioterapia. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária. Recife – PE – Brasil. CEP:50670-901. Telefone: (81) 2126-8939. FAX: (81) 2126-8939.

Comitê de Ética e Pesquisa: Av. Prof. Moraes Rego s/n. Cidade Universitária, Recife-PE. CEP: 50670-901. Tel: 2126-8588.

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada **“Estimulação Cerebral Não-Invasiva : Uma proposta para diagnóstico e tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em Adultos** realizada no Laboratório de Neurociência Aplicada do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, tendo como responsáveis a Prof. Dr. Kátia Karina do Monte Silva Machado, a Prof. Dr. Maria Lúcia Gurgel da Costa e o Doutorando Prof. Ms. Tarcísio Gomes Dutra.

Se decidir participar, é importante que leia as informações sobre a pesquisa e o seu papel enquanto participante dela. É preciso entender a natureza, os riscos e benefícios da sua participação, dando também seu consentimento livre e esclarecido por escrito. Você pode recusar sua participação nesta pesquisa desde já ou a qualquer momento durante a realização da pesquisa, retirando seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com os pesquisadores ou a instituição que apoia esta pesquisa. Em caso de decidir retirar-se do estudo, deverá notificar, mas não justificar, ao pesquisador que o esteja atendendo.

Objetivo da Pesquisa: O propósito deste estudo é investigar se a Estimulação Cerebral Não Invasiva Excitatória, através do uso da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) e da estimulação

transcraniana por corrente contínua (ETCC), pode reduzir sintomas do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em adultos.

Justificativa: Tendo em vista que o TDAH em adultos é um transtorno caracterizado por dificuldades no tratamento, esta pesquisa justifica-se pela necessidade de estudar novas estratégias para tal finalidade.

Procedimentos da Pesquisa: Você receberá informações a respeito do estudo e receberá uma cópia deste termo de consentimento para o seu registro. Se concordar em participar, você passará por avaliações que identificarão a presença ou não de sintomas de TDAH. Em seguida você será submetido(a) à EMT. Para isso, você sentará em uma cadeira confortável e estímulos não dolorosos serão aplicados sobre o seu córtex motor. O estímulo magnético neste local irá produzir involuntariamente uma contração muscular em seu polegar que será registrado através de eletrodos de superfície fixados no músculo abductor breve do polegar. Através deste estímulo cerebral e da contração periférica do polegar iremos, durante alguns minutos, determinar e registrar o seu limiar motor de repouso. Após este registro, você passará por sessões de duas técnicas: duas sessões de EMT e duas sessões de ETCC. Em cada tipo de estimulação existirá sempre uma sessão fictícia – ou seja, você não receberá a estimulação – e uma real, mas você não será informado em quais sessões você de fato se submeteu a estimulação. Antes e após cada uma das duas sessões de estimulação (real ou fictícia), você será submetido a testes neurocognitivos que avaliarão aspectos atencionais. É importante que fique claro que não será permitida a escolha da técnica terapêutica a qual você será submetido.

Riscos: O estudo oferece pouco risco à saúde dos participantes, uma vez que as técnicas, as quais serão empregadas no projeto, já estão bem estabelecidas na literatura científica e serão realizadas sob a supervisão de pesquisadores experientes na área. Alguns efeitos adversos foram identificados como sendo induzidos pelas estimulações cerebrais não invasivas, tais como a indução de crises epilépticas e dor de cabeça. Estudos demonstram que a EMTr de alta frequência, devido ao seu efeito estimulante, pode predispor à convulsão indivíduos suscetíveis se aplicada fora das margens de segurança preconizadas. Antes de 1996 foram relatados apenas seis casos de crises convulsivas, sem sequelas clínicas tardias. Pesquisadores dos diversos centros mundiais reuniram-se nos Estados Unidos da América (EUA) e estabeleceram os limites de parâmetros de estimulação considerados seguros. Após a adoção destas regras internacionais não houve nenhum relato de crise induzida pela EMTr. No presente projeto os pesquisadores seguirão estritamente as precauções segundo as normas de segurança internacionalmente adotadas. É importante ressaltar que resultados de vários centros vêm demonstrando há aproximadamente 10 anos que a EMTr de alta frequência sobre o córtex prefrontal dorsolateral esquerdo apresenta resultados satisfatórios e significativos no tratamento de pacientes com condições clínicas variadas, mostrando eficácia semelhante a das demais modalidades terapêuticas, com a vantagem de ter início de ação mais rápido e ótima tolerabilidade por ser praticamente isenta de efeitos colaterais. Estudos mostram que algumas vezes pacientes submetidos a EMTr ou ETCC podem apresentar dor de cabeça, que se acredita ser por tensão muscular. Esse efeito normalmente desaparece em 30-45 minutos após o fim da estimulação.

Benefícios: Você será beneficiado pela possibilidade de realizar gratuitamente novas técnicas não-invasivas e indolores que podem auxiliar no tratamento do Transtorno de Déficit de atenção e hiperatividade. Através de sua participação na pesquisa, você também estará beneficiando o conhecimento científico das técnicas empregadas para o tratamento desta patologia.

Relevância da Pesquisa: A relevância da pesquisa reside no fato de que ela fornecerá dados para (i) Realização do primeiro estudo brasileiro a utilizar métodos de neuromodulação não-invasivos em adultos com sintomatologia de TDAH, de forma a contribuir em uma nova perspectiva, com uma ferramenta promissora no tratamento dessas pessoas; (ii)Emprego de tecnologias não invasivas, de baixo custo e de possível efetividade no tratamento do TDAH que poderá ser empregada no futuro como uma estratégia mais custo-efetiva, representando um avanço que vai além dos métodos tradicionais de tratamento..

Custos/ Reembolso: Esse estudo não requer nenhum tipo de ônus para você, sendo todos os custos de total responsabilidade dos pesquisadores. Sua participação também será voluntária, ou seja, você não receberá nenhuma retribuição financeira.

Caráter confidencial da pesquisa: Todos os dados da pesquisa serão armazenados no Laboratório de Neurociência Aplicada do Departamento de Fisioterapia da UFPE sob a responsabilidade dos pesquisadores e em quaisquer dados que venham a ser publicados não constará seu nome, ou seja, sua identidade não será revelada.

Eu, _____, RG _____, idade _____, declaro que fui devidamente informado(a) e esclarecido sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Estou ciente que os resultados deste estudo poderão ser aproveitados para fins de ensino e pesquisa, desde que minha identidade não seja revelada. Enfim, tendo sido orientado quanto à natureza e o objetivo do estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou pagar, por minha participação.

Local e Data

Voluntário(a)

Testemunha 1

Pesquisador

Testemunha 2

APÊNDICE 4 - Questionário de Segurança para o uso da Estimulação Magnética Transcraniana.

Nome:

Data:

Idade:

O voluntário já teve:

Alguma reação adversa a estimulação magnética transcraniana? () Sim () Não

Crises epiléticas? () Sim () Não

Um EEG – eletroencefalograma? () Sim () Não

Um trauma craniano severo (que inclui neurocirurgia)? () Sim () Não

Você tem algum metal na sua cabeça (excluir boca) como pedaço de projétil, clipe cirúrgico, fragmentos de soldagem ou trabalho com metal? () Sim () Não

Você tem algum aparelho implantado como marca-passos cardíaco, cateter endovenoso?

() Sim () Não

Você sofre de dores de cabeça frequentes ou severas? () Sim () Não

Você já teve alguma doença relacionada ao cérebro? () Sim () Não

Você já teve alguma doença que cause dano cerebral? () Sim () Não

Você está tomando alguma medicação? () Sim () Não

Alguém na sua família tem epilepsia? () Sim () Não

Você necessita de mais explicação sobre a EMT e seus riscos associados? () Sim () Não

Se você a resposta foi sim em alguma das questões acima, por favor, forneça mais detalhes:

APÊNDICE 5 – Artigo de Revisão Sistemática com Metanálise

Title: Motor Cortex Excitability in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review and Meta-analysis.

Authors: Dutra TG¹, Baltar A¹, Monte-Silva KK¹

Affiliations

¹Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

Correspondence Author and address:

Kátia Monte-Silva

Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco.

Av. Prof. Moraes Rego s/n 50670-900 Recife, Brazil.

Phone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491.

ABSTRACT

Background:The core characteristic of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a persistent pattern of inattention and/or hyperactivity-impulsivity that causes developmental or functional impairment. Observational studies have investigated neurophysiological features in individuals with ADHD using transcranial magnetic stimulation (TMS) to identify which intracortical mechanisms are associated with the symptoms. This systematic review aimed to assess the quality of these studies and present meta-analyses of the available neurophysiological measures. **Methods:** This systematic review searched the PubMed, Scopus, Web of Science, with no date restrictions. The methodological quality of observational studies was assessed utilizing the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) criteria for observational studies. The analysis of the mean and standard deviation of the neurophysiological measurements was performed using the RevMan software version 5.0 for the meta-analyses of studies. **Results:**Nine publications that met the inclusion criteria were evaluated. Most of the AHRQ criteria were satisfied, indicating the good quality of the studies. On comparing subjects with ADHD and controls, the forest plot profiles were similar in respect to the resting motor threshold (RMT), and silent period (SP) but a significant difference was found for short intracortical inhibition (SICI). **Conclusion:** This meta-analysis found reduced SICI in individuals with ADHD, when compared with controls. Given the small number of studies, it is important that further studies be conducted for a more robust conclusion to be formed.

Key words: Cortical excitability, transcranial magnetic stimulation, attention deficit hyperactivity disorder

What this paper adds?

This systematic review shows that individuals with ADHD had lower cortical inhibition than healthy subjects. This finding is an important aspect that should be highlighted in the neurophysiologic understanding of ADHD.

INTRODUCTION

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) can be considered the most prevalent psychiatric disorder of childhood with a prevalence estimated between 5-10%(American Psychiatric Association & Association, 1980; Biederman, 2005; Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007). The main symptoms of ADHD are impulsivity, hyperactivity and inattention. These symptoms seem to persist into adulthood in about 50-60% of cases, with a prevalence of 2.5% in the general population (American Psychiatric Association & Association, 1980)(Barkley, Fischer, Smallish, & Fletcher, 2002; Mick, Faraone, & Biederman, 2004). The disorder is associated to a host of other difficulties such as cognitive, developmental and academic difficulties, and even physicalhealth-related problems (Barkley, 2008).

The diagnosis of ADHD is established clinically based on the criteria listed in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) and the International Classification of Diseases (ICD). Similar to other psychiatric disorders, there is still no tool with sufficient predictive power to diagnose ADHD in children and adults (Dias, et al., 2013). Among the challenges that characterize ADHD in older individuals, there is the inappropriateness of the description of symptoms used to record specific clinical developmental

manifestations, and difficulties in retrospectively assessing symptoms in childhood. Moreover, in respect to the diagnostic criteria of the DSM, adults may present substantial impairment even with a low number of symptoms in either of the two dimensions (inattention and hyperactivity/impulsivity) (Matte, Rohde, & Grevet, 2012), making diagnosis more difficult. According to the DSM-5 (APA, 2013) no biomarker has been identified until now that would help to diagnose ADHD.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) may be useful to diagnose ADHD. TMS is an established neurophysiological tool used to examine neural circuitry in respect to neurological and psychiatric disorders ((Groppa, et al., 2012; Kobayashi & Pascual-Leone, 2003) including ADHD (Bunse, et al., 2014). Indeed, some studies have suggested that some TMS measurements, in particular intracortical inhibition, may be a neurophysiological marker of ADHD (Gilbert, Isaacs, Augusta, Macneil, & Mostofsky, 2011; Wu, Gilbert, Shahana, Huddleston, & Mostofsky, 2012). However, to apply TMS measurements in the clinical practice for the diagnosis of ADHD, it is important to evaluate critically existing literature to ascertain the current level of evidence on this issue. Therefore, this systematic review aims to provide an up-to-date view of publications related to the use of TMS as a diagnostic tool in ADHD, regarding the measurement of the main neurophysiological parameters used by this noninvasive technique.

METHODS

Literature search

A literature search of the following databases was performed with no date restriction: PubMed, Scopus, Web of Science. The key search terms used were “cortical excitability”, “transcranial magnetic stimulation”, “attention deficit disorder with hyperactivity”, and “motor excitability”. These terms were used in various combinations to find relevant studies. Furthermore, the references of all papers found were checked to find publications not identified in the initial search. The investigation was carried out between October 2014 and April 2015 with no language restriction.

The search was performed by two authors independently (A.B. and T.D.) who screened the title and abstract of papers found by the initial search strategy against the inclusion criteria (Table 1) of this study. Differences of opinion between the authors were resolved by consensus.

Table 1 - Criteria for inclusion and exclusion of studies for this systematic review

	INCLUSION	EXCLUSION
<i>Participants</i>	Studies involving children or adults diagnosed with ADHD and healthy controls paired by age.	Studies involving subjects with more than one psychiatric disorder; non-human subjects.
<i>Assessment</i>	Studies involving evaluation by transcranial magnetic stimulation.	Studies involving evaluation by transcranial magnetic stimulation associated with other interventions.
<i>Comparison</i>	Studies in which the comparison of interest was “ADHD vs. healthy controls”	Other control groups
<i>Outcomes</i>	Studies, in which the outcomes were the measures of transcranial magnetic stimulation, such as: motor evoked potential, motor threshold, intracortical inhibition, intracortical facilitation and others.	Other types of evaluation (fMRI, PET)
<i>Study type</i>	Observational studies	Review articles, case reports, selective reviews

Outcome measures

The following measures were considered: motor evoked potential (MEP), motor threshold (MT), intracortical inhibition and facilitation (SICI and ICF), and silent period (SP).

Quality assessment

The quality and validity of each article comprising this analysis were assessed using the Agency for Healthcare Review and Quality – AHRQ (West, et al., 2002) criteria for observational studies. The inclusion and exclusion criteria of each study were evaluated by at least two authors and any disagreements were resolved by consensus. The items “study groups comparable to non-participants with regard to confounding factors”, “length of follow-up adequate for question”, “modeling and multivariate techniques appropriate” and “dose-response assessment if appropriate” of the AHRQ were not applied to this analysis because these topics were not important in the design of the studies of interest. The maximum score for this study was 88 points, studies scoring 40 to 55 were considered to be of moderate quality and those above 56 were considered to be of high quality.

Data extraction and analysis

Data relevant to the aims of this study were extracted: (1) characteristics of participants; (2) outcome measures; (3) main results; and (4) mean values and standard deviations (SD) for the different excitability parameters.

The main measures from ADHD patients and the control groups of the different studies were used in the meta-analyses. The Cochrane Collaboration Review Manager Software (RevMan 5.3) was used to calculate the mean difference and the confidence interval (95%) between studies. Each parameter, SICI, SP and MT, was analyzed separately. Heterogeneity was assessed using the Tau^2 and the I^2 tests.

RESULTS

The flowchart in Figure 1 details the process used to select studies. The search strategy identified 179 articles however after removing duplicates ($n = 33$), 146 articles were considered potentially relevant. Of these, 93 did not match the eligibility criteria and 11 were considered appropriate for this review. After reading the full text, nine articles were included in the qualitative analysis, but only six provided data appropriate to the meta-analyses.

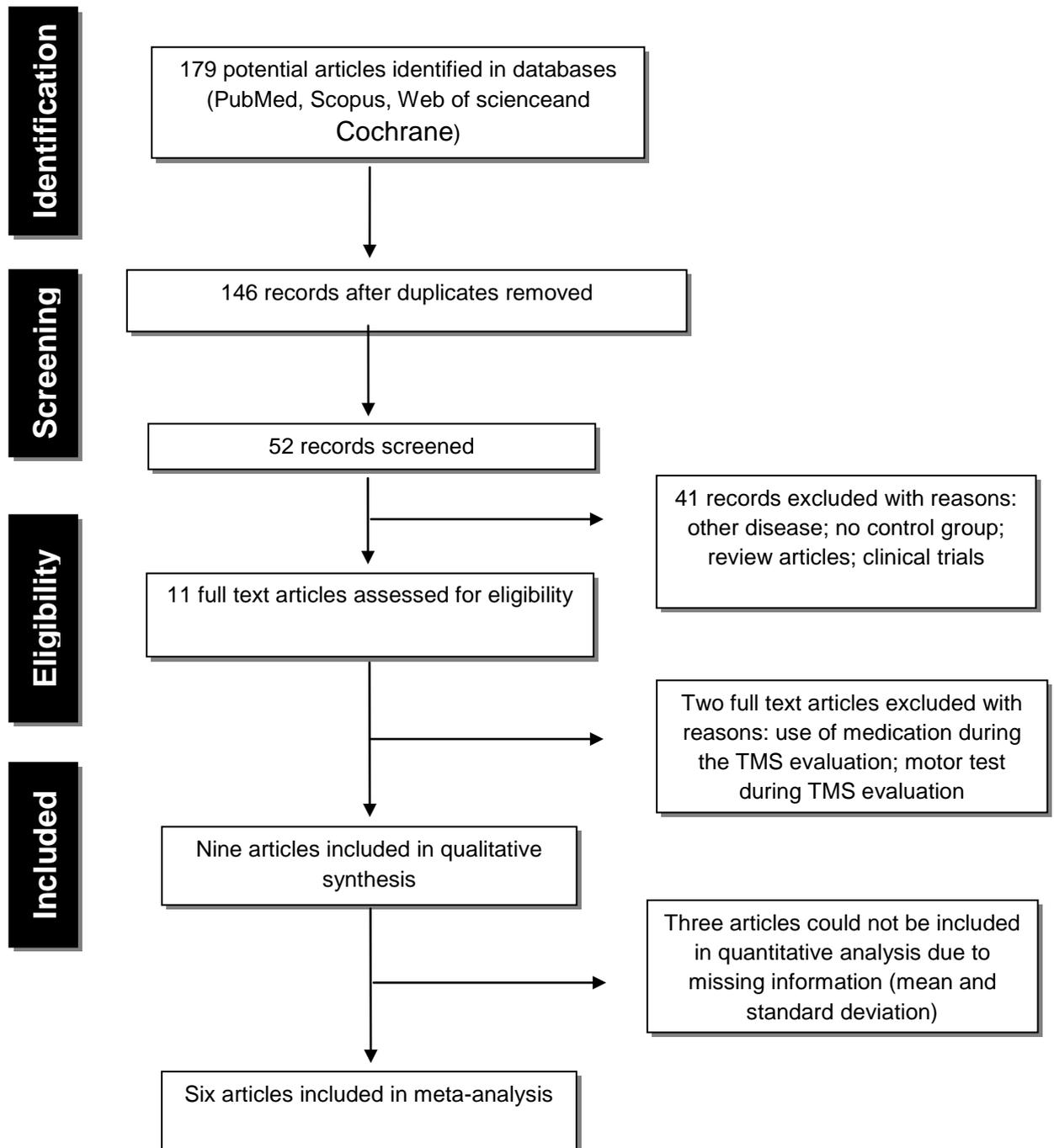


Figure 1: Flowchart of selection of studies.

Quality analysis

The analysis using the AHRQ scale demonstrated a good quality of the studies as almost all criteria were satisfied by the included studies. However, some exceptions should be highlighted. Only two of the nine studies reported using blinding in relation to the analysis of the results (Gilbert *et al.*, 2011; WU *et al.*, 2012). Moreover, two studies (Moll, Heinrich, Trott, Wirth, & Rothenberger, 2000; Moll, et al., 2001) did not describe the tests used in the statistical analysis correctly. (Buchmann, et al., 2003; Hoepfner, et al., 2008) and (Wu, et al., 2012) did not cite the assessment of confounding factors and none provided the power calculation. The conclusions of the studies of (Buchmann, et al., 2003; Moll, et al., 2000; Moll, et al., 2001) are not clear and they did not describe limitations including possible biases. The studies of (Gilbert, et al., 2011; Richter, Ehlis, Jacob, & Fallgatter, 2007; Wu, et al., 2012) are the only ones that had some financial support (Table 2).

Table 2: Quality assessment of observational studies using the Agency for Healthcare Research and quality (AHRQ) criteria

Author/year	Study Question (Score - 2)	Study Population (Score – 8)	Comparability of subjects for all observational studies (Score – 19)	Exposure or Intervention (Score – 11)	Outcome measures (Score – 15)	Statistical analysis (Score – 15)	Results (Score – 8)	Discussion (Score – 5)	Funding (Score – 5)	Total (Score – 88)
<i>Buchaman et al., 2003</i>	2	5	11	11	10	4	5	0	0	48
<i>Garvey et al., 2005</i>	2	5	14	11	10	4	5	5	0	56
<i>Gilbert et al., 2011</i>	2	5	15	11	15	4	5	5	5	67
<i>Hasan et al., 2013</i>	2	5	15	11	10	4	5	5	0	57
<i>Hoepner et al., 2008</i>	2	5	15	11	10	4	5	5	0	57
<i>Moll et al., 2000</i>	2	5	8	11	10	4	5	0	0	45
<i>Moll et al., 2011</i>	2	5	11	11	10	4	5	0	0	48
<i>Ritcher et al., 2007</i>	2	5	13	11	10	4	5	5	0	55
<i>Wu et al., 2012</i>	2	4	15	11	15	4	5	5	5	66

All studies were published between 2000 and 2013. In total, nine studies involving 217 patients with ADHD (diagnosis according the DSM-IV criteria) were included and 244 healthy subjects with ages ranging from 10 to 35 years. All studies used the figure-of-eight coil to evaluate the cortical excitability and the main measures were SICI, RMT, ICF and MEP.

The patients were free of psychotropic medications in four of the studies (Buchmann, et al., 2003; Hoepfner, et al., 2008; Moll, et al., 2000; Richter, et al., 2007). However, in one study (Moll, et al., 2001) the patients were drug-free only for 48h before the study, in another two (Gilbert, et al., 2011; Wu, et al., 2012) they were drug free for 24h and in one (Garvey, et al., 2005) they had been drug free for seven days before testing. Table 3 shows the characteristics of the studies.

Table 3. Main characteristics of the studies included in the review

Author/Year	Study population (males)	Age (mean \pm SD)	Measures investigated	Local of investigation	Main results
Moll, G. <i>et al.</i> , 2000	ADHD children (2F/16M)	10.9 (\pm 1.5)	RMT, AMT, cSP, SICI, ICF	Left M1/right ADM	Children with ADHD had significantly reduced intracortical inhibition compared to healthy controls.
	Healthy children (4F/14M 14)	11.5 (\pm 1.8)			
Moll, G. <i>et al.</i> , 2001	16 ADHD children	12.0 (\pm 1.6)	RMT, AMT, cSP, SICI, ICF	Left M1/right ADM	Children diagnosed with ADHD had a reduced SICI compared to children without ADHD (controls)
	Healthy children (10F/6M)	12.3 (\pm 1.8)			
Buchmann <i>et al.</i> , 2003	ADHD children (4F/11M)	10.75 (\pm 1.69)	RMT, MEP amplitude, cSP, iSP (onset latency), iSP (duration)	4 – 6 cm lateral to Cz and oriented in a mediolateral direction/ both FDI	iSP latencies and duration were abnormal in children with ADHD compared to controls. MEP amplitudes, RMT and cSP were similar.
	Healthy children (4F/11M)	10.89 (\pm 1.69)			
Garvey <i>et al.</i> , 2005	12 ADHD children	10.7 (\pm 1.6)	RMT, AMT, iSP	Right M1/ right FDI	Boys with ADHD showed delayed maturation of finger speed and an absence of the age-related decrease in iSP latency, which was present in the healthy boys.
	12 healthy children	11.4 (\pm 1.9)			
Richter <i>et al.</i> , 2007	ADHD adults (4F/6M)	29.0 (\pm 3.4)	RMT, SICI, ICF, MEP	Left M1/Right APB	Cortical inhibition was diminished in ADHD, however the cortical facilitation was not altered
	Healthy adults (6F/4M)	26.2 (\pm 6.0)			
Hoepfner <i>et al.</i> , 2008	ADHD adults (9F/12M)	28.9 (\pm 9.2)	MEP, SICI, ICF	Left M1/Right FDI	No difference was observed between ADHD and healthy subjects.
	Healthy adults (12F/9M)	29.4 (\pm 9.3)			

Gilbert <i>et al.</i> , 2011	ADHD children (19F/30M)	10.6 (\pm 1.6)	MEP, RMT, AMT, SICI, ICF, Left M1/Right FDI cSP		SICI significantly diminished in dominant motor cortex in ADHD children. Reduced SICI correlates with ADHD diagnosis and symptom severity and reflects motor skill development in children.
	Healthy children (19F/30M)	10.5 (\pm 1.3)			
Wu, S. W. <i>et al.</i> , 2012	50 ADHD children 64 healthy children	8-12 years old	MEP, RMT, ISP, SICI	Left M1/Right FDI	Significantly longer ISP latencies in ADHD children compared to their typically developing peers. Correlation of longer ISP and parent-related ADHD symptom severity, particularly related to hyperactivity/impulsivity.
Hasan, A. <i>et al.</i> , 2013	ADHD adults (13F/15M)	32.36 (\pm 9.1)	MEP, RMT, SICI, ICF, cSP	Left M1/Right FDI	ADHD adults demonstrate a prolonged cSP and cortical disinhibition measured by TMS protocols compared to healthy adults.
	Healthy subjects (21F/20M).	33.37 (\pm 9.1)			

F – Female; M – Male; ADHD – attention deficit hyperactivity disorder; MEP – motor evoked potential; RMT – resting motor threshold; AMT – active motor threshold; cSP – cortical silent period; SICI – short intracortical inhibition; ICF – intracortical facilitation; iSP – ipsilateral silent period; FDI – first dorsal interosseous; ADM – abductor digiti minini muscle; APB – abductor pollicis brevis muscle.

Meta-analysis

The results for RMT, SP and SICI of six trials were pooled for the meta-analysis (Gilbert, et al., 2011; Hasan, et al., 2013; Moll, et al., 2000; Moll, et al., 2001; Wu, et al., 2012), however the data for the ICF and MEP were insufficient.

Silent period

In the meta-analysis for the SP (Figure 2), the pooled mean difference (MD) was 5.24 (95% CI: -2.79 to 13.28; $p = 0.20$), indicating that this neurophysiological parameter is not useful for the diagnosis of ADHD.

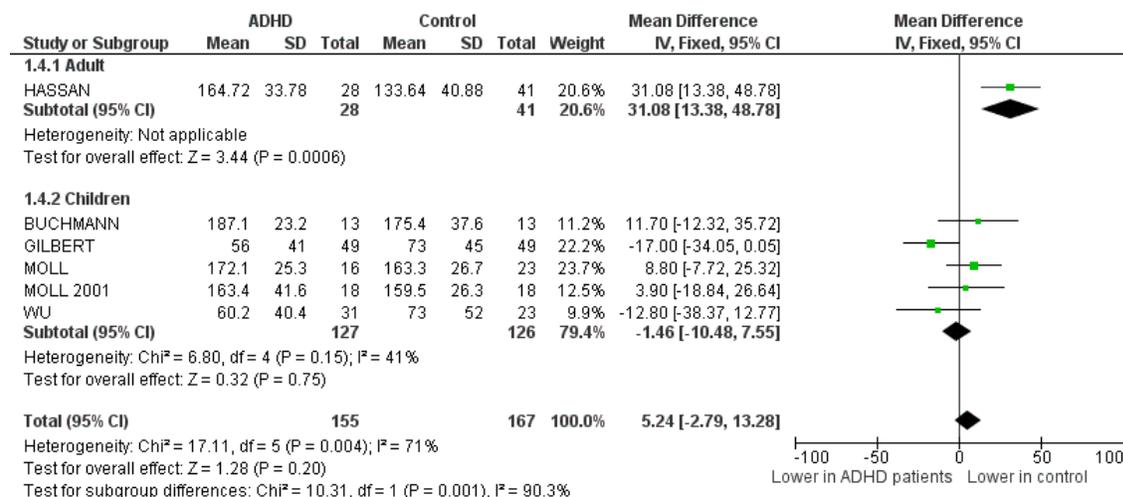


Figure 2. Forest plot for the silent period

Resting motor threshold and motor evoked potential

The meta-analysis (Figure 3) also showed that the RMT is not a parameter that distinguishes ADHD from healthy individuals (MD: 2.11; 95% CI: -0.21 to 4.42; $p = 0.07$). In relation to the MEP, the results of four studies (Buchmann, et al., 2003;

Hasan, et al., 2013; Hoeppepner, et al., 2008; Richter, et al., 2007) identified no differences between ADHD and control groups.

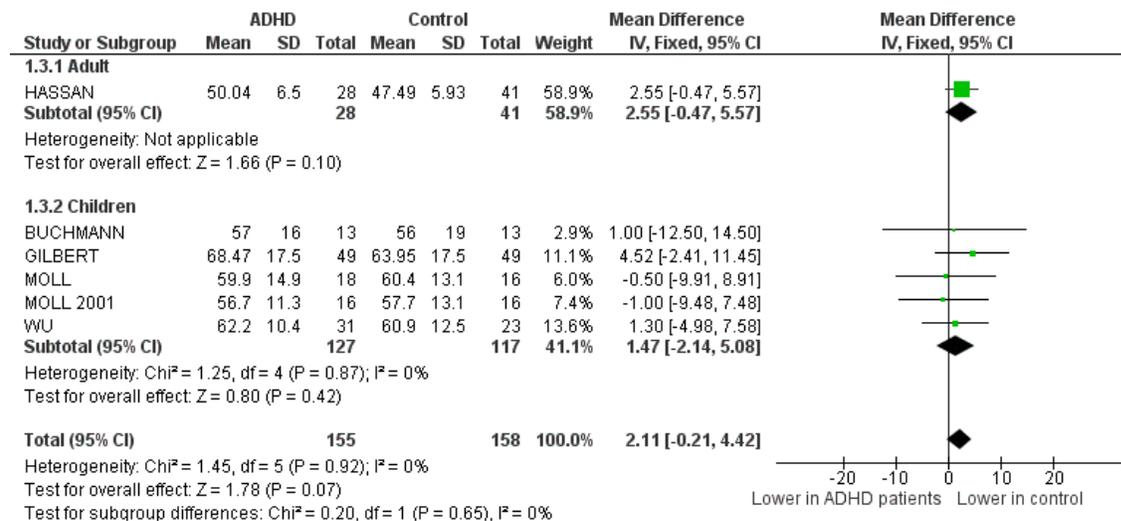


Figure 3. Forest plot for the resting motor threshold.

Intracortical Inhibition and facilitation

The pooled MD for SICI was 20.23 (95% CI: 14.29 to 26.17) for the fixed effect model (Figure 4). A very consistent finding is a reduced SICI in patients with ADHD compared to healthy subjects. Children with ADHD showed reduced SICI compared to healthy children (Gilbert, et al., 2011; Moll, et al., 2000; Moll, et al., 2001; Wu, et al., 2012). Adults with ADHD also showed reduced SICI (Richter, et al., 2007). Regarding the ICF measurement, in general, no differences were found for both children (Gilbert, et al., 2011; Moll, et al., 2000; Moll, et al., 2001; Wu, et al., 2012) and adults (Hoeppepner, et al., 2008; Richter, et al., 2007). However, the study of Hasan et al. (2013) reported an increased ICF in ADHD adults compared

to healthy adults when considering an interstimulus interval of 7 ms between paired pulses applied to the left hemisphere.

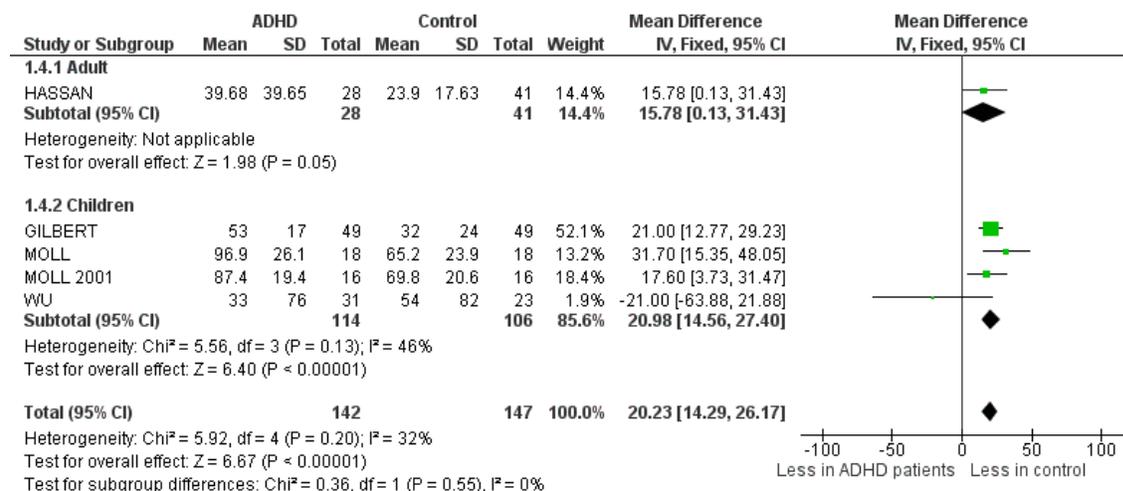


Figure 4. Forest plot for the short intracortical inhibition

DISCUSSION

The findings of this review suggest that SICI is a promising measure to help in the diagnosis of ADHD. However, at present, there are too few studies and the number of participants is too small to draw a reliable conclusion.

This meta-analysis found that patients with ADHD have a reduced SICI compared to controls. No statistically significant difference was found either for the SP or RMT between ADHD patients and controls. In general, taking into account the quality of the studies, these results support the hypothesis that ADHD patients have lower cortical inhibition than healthy subjects.

Regarding the quality analysis and the characteristics of the studies, it is important to highlight the clinical and methodological heterogeneity. Although most studies have similar clinical characteristics, the influence of inter-individual variability on cortical excitability should be considered. Previous studies have shown that measurements of cortical excitability are influenced by some factors, such as gender, age, and circadian rhythm (Ridding & Ziemann, 2010). The studies included in this review do not report the possible influence of these factors. Regarding methodological heterogeneity, potentially relevant aspects to be taken into account are the shape, size and maximum magnetic field strength of the coils, and the direction of the current through the stimulating coil (mono- or bi-phasic) used in the different studies; these stimulator characteristics are sometimes not explicitly reported in studies, although they may greatly influence the results.

Furthermore, the studies showed differences in the intensity of the conditioning and test stimuli. The interstimulus intervals used to induce the SICI and ICF, respectively, were as follows: 2-3 ms/8-15 ms (Richter, et al., 2007); 3 ms/13 ms (Hoepfner, et al., 2008); 3 ms/10 ms (Garvey, et al., 2005; Gilbert, et al., 2011; Wu, et al., 2012); 2-5 ms/7-20 ms (Moll, et al., 2000; Moll, et al., 2001) and 3-5 ms/7-15 ms (Hasan, et al., 2013). It should be stressed that, in general, maximum inhibitory effects are found at short interstimulus intervals of 1-4 ms and conditioning stimuli of 60-80% of the resting motor threshold (Kujirai, et al., 1993; Schäfer, Biesecker, Schulze-Bonhage, & Ferbert, 1997). Facilitator effects of the conditioning TMS pulse on test MEP can be observed at intervals of 7-20 ms (Kujirai, et al., 1993; Ziemann, Lönnecker, Steinhoff, & Paulus, 1996).

It is believed that the SP is related to the inhibitory mechanisms of the motor cortex (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003). Only a few studies have investigated the cSP or iSP in individuals with ADHD compared to healthy controls (Moll *et al.*, 2000; Moll *et al.*, 2001; Buchmann *et al.*, 2003; Garvey *et al.*, 2005; Gilbert *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2012; Hasan *et al.*, 2013). Significant statistical heterogeneity was detected between trials. Indeed, while Moll *et al.* (2000) found no difference in the duration of cSP between ADHD and healthy children, Gilbert *et al.* (2011) found that children with ADHD showed a reduced duration of cSP compared to controls (Gilbert, *et al.*, 2011). Buchmann *et al.* (2003) found that, in the group of ADHD children, the iSP latency was significantly longer and the duration significantly shorter than in controls. They also observed that the latency decreased with increasing age in both groups. (Garvey, *et al.*, 2005) showed divergent findings; the latency of iSP in boys with ADHD did not decrease with age, but it did decrease in boys with typical development. The results of (Wu, *et al.*, 2012) also highlight longer latency of iSP in children with ADHD, but the duration was not affected.

It is important to highlight that all measurements were taken in the motor cortex and studies of the motor cortex cannot be simply translated to other brain regions (Bunse *et al.*, 2014). For instance, differences in the cortical architecture, interneuron composition, neuron- and receptor-density, and receptor distribution might result in different responses compared to those observed in the motor system. Thus, other studies have used TMS associated with other techniques such as EGG to extend the measure of TMS excitability potentially to all cortical areas.

This is highly relevant to understand better the cortical excitability of ADHD patients.

CONCLUSION

This systematic review shows important results of observational studies using TMS in the investigation of neurophysiological parameters in individuals with ADHD compared to healthy subjects. The results show that, in general, the studies on the theme have a good quality regarding the criteria analyzed.

Studies show that there are differences between the neurophysiological parameters of individuals with ADHD compared to healthy subjects. Despite the small number of observational studies that measured differences in cortical excitability, the results were more homogeneous in respect to SICl. Individuals with ADHD had lower cortical inhibition than healthy subjects. This finding is an important aspect that should be highlighted in the neurophysiologic understanding of ADHD. Additional research is needed, taking into account the need for methodological homogeneity, to generate a body of information with greater power of generalization.

REFERENCES

- American Psychiatric Association, A., & Association, A. P. (1980). Diagnostic and statistical manual of mental disorders.
- Barkley, R. A. (2008). *Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: Manual para diagnóstico e tratamento*: Artmed.
- Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L., & Fletcher, K. (2002). The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *Journal of abnormal psychology*, *111*, 279.

- Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological psychiatry*, *57*, 1215-1220.
- Buchmann, J., Wolters, A., Haessler, F., Bohne, S., Nordbeck, R., & Kunesch, E. (2003). Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Clinical Neurophysiology*, *114*, 2036-2042.
- Bunse, T., Wobrock, T., Strube, W., Padberg, F., Palm, U., Falkai, P., & Hasan, A. (2014). Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review. *Brain stimulation*, *7*, 158-169.
- Dias, T. G. C., Kieling, C., Graeff-Martins, A. S., Moriyama, T. S., Rohde, L. A., & Polanczyk, G. V. (2013). Developments and challenges in the diagnosis and treatment of ADHD. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *35*, S40-S50.
- Garvey, M. A., Barker, C. A., Bartko, J. J., Denckla, M. B., Wassermann, E. M., Castellanos, F. X., Dell, M. L., & Ziemann, U. (2005). The ipsilateral silent period in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, *116*, 1889-1896.
- Gilbert, D., Isaacs, K., Augusta, M., Macneil, L., & Mostofsky, S. (2011). Motor cortex inhibition A marker of ADHD behavior and motor development in children. *Neurology*, *76*, 615-621.
- Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L., Mall, V., Kaelin-Lang, A., Mima, T., Rossi, S., & Thieckbroom, G. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, *123*, 858-882.
- Hasan, A., Schneider, M., Schneider-Axmann, T., Ruge, D., Retz, W., Rösler, M., Falkai, P., & Wobrock, T. (2013). A similar but distinctive pattern of impaired cortical excitability in first-episode schizophrenia and ADHD.
- Hoepfner, J., Neumeyer, M., Wandschneider, R., Herpertz, S. C., Gierow, W., Haessler, F., & Buchmann, J. (2008). Intracortical motor inhibition and facilitation in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of neural transmission*, *115*, 1701-1707.
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*, *2*, 145-156.
- Kujirai, T., Caramia, M., Rothwell, J. C., Day, B., Thompson, P., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., & Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology*, *471*, 501-519.
- Matte, B., Rohde, L. A., & Grevet, E. H. (2012). ADHD in adults: a concept in evolution. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *4*, 53-62.
- Mick, E., Faraone, S. V., & Biederman, J. (2004). Age-dependent expression of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Psychiatric Clinics of North America*, *27*, 215-224.
- Moll, G. H., Heinrich, H., Trott, G.-E., Wirth, S., & Rothenberger, A. (2000). Deficient intracortical inhibition in drug-naive children with attention-deficit hyperactivity disorder is enhanced by methylphenidate. *Neuroscience letters*, *284*, 121-125.

- Moll, G. H., Heinrich, H., Trott, G. E., Wirth, S., Bock, N., & Rothenberger, A. (2001). Children with comorbid attention-deficit-hyperactivity disorder and tic disorder: Evidence for additive inhibitory deficits within the motor system. *Annals of neurology*, *49*, 393-396.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *The American journal of psychiatry*, *164*, 942-948.
- Richter, M. M., Ehlis, A.-C., Jacob, C. P., & Fallgatter, A. J. (2007). Cortical excitability in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience letters*, *419*, 137-141.
- Ridding, M., & Ziemann, U. (2010). Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *The Journal of physiology*, *588*, 2291-2304.
- Schäfer, M., Biesecker, J., Schulze-Bonhage, A., & Ferbert, A. (1997). Transcranial magnetic double stimulation: influence of the intensity of the conditioning stimulus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, *105*, 462-469.
- West, S. L., King, V., Carey, T. S., Lohr, K. N., McKoy, N., Sutton, S. F., & Lux, L. (2002). *Systems to rate the strength of scientific evidence*: Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services.
- Wu, S. W., Gilbert, D. L., Shahana, N., Huddleston, D. A., & Mostofsky, S. H. (2012). Transcranial magnetic stimulation measures in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatric neurology*, *47*, 177-185.
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B., & Paulus, W. (1996). Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of neurology*, *40*, 367-378.

APÊNDICE 6 – Artigo Original

Título: Efeitos da Estimulação Cerebral Não Invasiva Excitatória sobre o Desempenho Atencional de Adultos com Sintomatologia do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).

Autores: Dutra TG¹, Foerster. A¹. Baltar A¹, Costa, MLG²; Monte-Silva KK¹

Afiliação:

¹Laboratório de Neurociência Aplicada, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

²Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

Correspondência para o autor e endereço:

Kátia Monte-Silva

Laboratório de Neurociência Aplicada, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco.

Av. Prof. Moraes Rego s/n 50670-900 Recife, Brasil.

Fone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491.

RESUMO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) emerge durante a infância e em muitos casos persiste na vida adulta, apresentando como principais características a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade, causando prejuízo funcional significativo. Objetivou-se, neste estudo, avaliar o desempenho atencional de adultos com sintomatologia de TDAH, quando submetidos a técnicas de estimulação cerebral não invasiva excitatória. Através de um estudo *crossover*, *sham* controlado e duplo-cego, 20 voluntários foram submetidos a uma sessão real e uma sessão *sham* de estimulação, com intervalo de uma semana entre as sessões, utilizando-se a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) ou a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). A EMTr foi aplicada no córtex dorsolateral esquerdo (CPDLE) com intensidade de 80% do limiar motor de repouso e frequência de 10 Hz. A ETCC foi aplicada colocando-se o ânodo no CPDLE e o cátodo na região supraorbital contralateral, com intensidade de 1mA e duração de 20 minutos. A avaliação dos resultados da estimulação excitatória sobre o CPDLE foi realizada através de testes neuropsicológicos, considerando os seguintes desfechos:atenção focada e sustentada (*Trail Making Test - Parte A*, *Digit Symbol Modality Test*, teste D2); amplitude atencional (*digit span backward*), manipulação mental (*Digit Span Forward* e *Trail Making Test - Parte B*) e resistência à interferência (Teste D2). Em suma, observou-se que a estimulação excitatória

exerceu efeito distinto entre os grupos, prejudicando o desempenho atencional dos adultos saudáveis e beneficiando os portadores de sintomatologia de TDAH. Destaca-se que em relação à estimulação *sham* o grupo controle aumentou o desempenho atencional de forma significativa, possivelmente decorrente do efeito de aprendizagem, enquanto o grupo com sintomatologia de TDAH só obteve aumento no desempenho após a aplicação da estimulação real. Os achados ratificam a compreensão que a estimulação cerebral não invasiva excitatória pode contribuir para melhora cognitiva em adultos acometidos por sintomas do TDAH, e sugerem que processo inverso pode acontecer em relação aos indivíduos saudáveis.

Palavras-chave: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Adultos, Neuropsicologia, Estimulação Cerebral Não Invasiva.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é uma condição neuropsiquiátrica que emerge durante a infância e, muitas vezes, persiste na vida adulta, apresentando como principais sintomas a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade (Missonnier *et al.*, 2013; APA, 2014). A prevalência do transtorno na população adulta é estimada entre 3,4% e 4,4% (Kessler *et al.*, 2006; Fayyad *et al.*, 2007). Nestes, a hiperatividade é muitas vezes evidenciada como uma sensação subjetiva de inquietude interna (Missonnier *et al.*, 2013). Nos adultos, além dos sintomas característicos do transtorno, os indivíduos comumente

apresentam instabilidade emocional, temperamento explosivo (Roizenblatt *et al.*, 2003) e déficits neuropsicológicos nos domínios da atenção, inibição comportamental e memória de trabalho (Hervey, Epistein & Curry, 2004; Seidman, 2006). Tais aspectos interferem no âmbito profissional, acadêmico, comportamental, social e afetivo do pacientes, além de prejudicar a qualidade de vida (Woltering *et al.*, 2013).

Algumas áreas cerebrais, tais como os córtices pré-frontais direito e esquerdo, núcleo caudado, globo pálido (Castellanos *et al.*, 1996 ; Casey *etal.*, 1997), córtex cingulado anterior (Bush *et al.*, 1999) e a área rostral do corpo caloso (Giedd *et al.*, 1994) têm sido relacionadas aos déficits neuropsicológicos no TDAH. Estudos que utilizam instrumentos de neuroimagem têm revelado que a atividade cerebral em pacientes com TDAH é reduzida na região pré-frontal dos hemisférios cerebrais (Szobot *et al.*, 2001). O córtex pré-frontal possui importantes funções cognitivas, tais como inibição comportamental, atenção seletiva, autocontrole, criação de estratégias para resolver problemas e planejamento ações, todas acham-se gravemente perturbadas nos portadores de TDAH (BENCZIK, 2008). Além disso, sabe-se que o sistema dopaminérgico parece estar afetado no TDAH (Ernst *et al.*, 1999). Portanto, um tratamento que pudesse aumentar a concentração de dopamina no córtex pré-frontal poderia ter um efeito positivo no quadro clínico de pacientes portadores do TDAH. De fato, os estudos farmacológicos que utilizaram metilfenidato no tratamento do TDAH mostraram que o medicamento aumenta a quantidade de dopamina no cérebro, reduzindo assim os sintomas (Faraone *et al.*, 2004).

Neste contexto, as técnicas de estimulação cerebrais não-invasivas parecem ser um método de tratamento em potencial para o TDAH. Strafella *et al.* (2001) mostraram que a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) aplicada sobre o córtex pré-frontal induziu a liberação de dopamina endógena. Strafella e Cho (2009) também forneceram evidência da modulação do sistema dopaminérgico após a EMTr do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL). Em psiquiatria, a EMTr tem sido investigada como um possível método terapêutico de modulação cortical para vários transtornos. Exemplos incluem transtorno afetivo bipolar (Praharaj, Ram & Arora, 2009; Dell'Osso *et al.*, 2010), depressão maior (O'Reardon *et al.*, 2007; George *et al.*, 2010) e transtorno obsessivo compulsivo (Ruffini *et al.*, 2009).

Outra modalidade de estimulação cerebral não invasiva, denominada Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) também ganhou relevância como uma ferramenta indolor, fácil de aplicar e capaz de modular o sistema dopaminérgico (Kuo *et al.*, 2008; Monte-Silva *et al.*, 2009). Estudos revelam que a aplicação da ETCC no córtex pré-frontal - área essencial para a formulação de planos de ação e atenção seletiva - aumenta a eficiência da aprendizagem motora implícita (Kincses *et al.*, 2004) e memória de trabalho em indivíduos saudáveis e pacientes com doença de Parkinson (Fregni *et al.*, 2005; Boggio *et al.*, 2006). Outros domínios cognitivos também tem sido estudados como as funções executivas (Dockery *et al.*, 2009) e a linguagem (Backer *et al.*, 2010).

Um grande número de estudos têm se concentrado no estudo das funções executivas no TDAH, gerando a compreensão de que os déficits executivos são uma característica central do transtorno (Barkley, 1997; Gau & Shang, 2010; Tseng & Gau, 2013; Miller, Loya & Hinshaw, 2013). Os déficits cognitivos no TDAH parecem ser mais amplos não se limitando apenas aos aspectos executivos, mas abrangendo também a atenção (Hervey, Epstein & Curry, 2004). A atenção pode ser entendida como uma complexa função cognitiva que apresenta vários subfatores. Mateer e Mapou (1996) com o objetivo de integrar vários aspectos de modelos de atenção propuseram um modelo que classifica a atenção em duas áreas: distribuição e capacidade atencional. A distribuição atencional refere-se à habilidade de focar ou modificar o foco atencional; e compreende aspectos como a vigilância, a atenção focada e sustentada. A capacidade atencional refere-se à habilidade de armazenar e manipular as informações; compreendendo a amplitude da atenção, a manipulação mental e a resistência à interferência. Tal modelo demonstra como o domínio da atenção pode ser entendido de forma complexo, multifacetado e ao mesmo tempo integrado, de forma que sua avaliação mais apurada demanda a investigação dos vários subfatores que se interligam entre si.

Levando-se em consideração que a estimulação cerebral não invasiva atualmente abre perspectivas para o desenvolvimento de novas estratégias úteis no tratamento de indivíduos que apresentam déficits atencionais, como é o caso de pessoas com TDAH, este estudo teve como objetivo avaliar o desempenho atencional de adultos com sintomatologia de TDAH comparando-os com adultos

saudáveis, após a aplicação de técnicas de estimulação cerebral não invasiva excitatória (EMTr e ETCC).

MÉTODO

Vinte indivíduos, de ambos os sexos, e com idade entre 19 e 50 anos participaram de um estudo *crossover*, controlado, randomizado e duplo-cego, realizado de acordo com protocolo aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Pernambuco. Em adição, o estudo foi registrado publicamente no site *Clinical Trial Registrations* sob o número NCT 02250690. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Amostra do estudo e critérios de elegibilidade

Os voluntários foram captados a partir de panfletos espalhados no *Campus* e no Hospital da Universidade. Os interessados em participar do estudo entraram em contato por telefones e então foram avaliados se preenchiam os critérios para a sintomatologia de TDAH. Aqueles que não preencheram os critérios puderam ser alocados no grupo controle.

Para os indivíduos com sintomatologia de TDAH, os critérios de inclusão utilizados foram:

- Presença de ao menos quatro itens descritos como “frequentemente” ou “muito frequentemente” em cada uma das partes da *Adult Self Report Scale* (ASRS-18) (Mattos *et al.*, 2006);

- Sintomatologia intensa de desatenção e/ou hiperatividade/ impulsividade por um período de pelo menos 6 meses, de acordo com os critérios diagnósticos considerados pelo DSM-IV;

- Presença de evidências que os sintomas de desatenção ou hiperatividade/ impulsividade estiveram presentes em dois ou mais contextos (ex.: trabalho, escola de acordo com os critérios do DSM-IV;

Para os indivíduos sem sintomatologia de TDAH, os critérios de inclusão utilizados foram:

- Ausência de sintomatologia intensa de desatenção e/ou hiperatividade/ impulsividade por um período de pelo menos 6 meses, de acordo com os critérios diagnósticos considerados pelo DSM-IV;

- Ausência de sintomatologia de transtornos psiquiátricos de acordo com a *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I) – versão 5.0.0. (Amorim, 2000);

Para ambas as populações, com ou sem sintomatologia de TDAH, os critérios de exclusão utilizados no estudo foram:

- Pacientes ou voluntários com história de epilepsia, neurocirurgia (incluindo implante de cliques metálicos), traumatismo craniano e implante de marca-passo – contraindicações formais ao uso de EMT;

- Indivíduos que fazem uso atual de drogas epileptogênicas (ex.: cocaína);

- Doença orgânica grave não controlada que possa interferir na condução do estudo, como neoplasias e cardiopatias;

- Mulheres grávidas.

Procedimento Experimental

Os voluntários (com ou sem sintomatologia de TDAH) foram submetidos a duas sessões de estimulação cortical: real e fictícia (*sham*). A ordem das sessões foi randomizada e estas foram separadas por um período de uma semana. Os pacientes não eram cientes de qual tipo de estimulação (real ou *sham*) estava sendo administrada. Como no presente estudo o objetivo foi investigar o efeito da aplicação de técnicas de estimulação cerebral não invasiva do tipo excitatória no CPFDL esquerdo (CPFDE), tanto a EMTr de alta frequência quanto a ETCC anódica foram aplicadas. A escolha da técnica ocorreu de modo aleatório entre os participantes do estudo, de modo que parte dos voluntários (com e sem sintomatologia do TDAH) fossem estimulados com a EMTr e outra parte com a ETCC.

Aplicação da EMTr

Para aplicação da EMTr, inicialmente, os pacientes foram instruídos a sentar em uma cadeira e buscar uma posição confortável. Em seguida, a estimulação magnética foi aplicada através de um estimulador magnético com uma bobina em forma de 8. A bobina de estimulação foi segurada manualmente, encostada no escalpe, em um ângulo de 45 graus da linha média e apontada para a região anterior do crânio. Os seguintes parâmetros de estimulação foram utilizados:

- Local da Estimulação: A ETMr foi aplicada sobre o CPFLE. Estudos prévios têm demonstrado que a modulação dessa área com EMTr resulta em uma melhora do funcionamento cognitivo geral do indivíduo (Triggs *et al*, 1999; Moser *et al*, 2002). A sua marcação foi realizada correspondendo a 5 cm a frente da área de representação cortical do músculo primeiro interósseo dorsal.
- Intensidade da Estimulação/ Determinação do Limiar Motor de Repouso (LMR): A intensidade adotada para ETMr foi de 80% do LMR do músculo primeiro interósseo dorsal. O LMR é definido como a menor intensidade requerida do aparelho de estimulação para se obter um potencial evocado motor de pelo menos 0,05mV no músculo em repouso em cinco de dez tentativas (Kobayashi & Pascual-leone, 2003).
- Frequência e Duração das Sessões: A ETMr foi aplicada em apenas uma sessão dividida em 5 blocos. Cada bloco de estimulação foi separado por intervalos de 300s. Em cada bloco, foram aplicados 15 trens (10pulsos/trem) de EMTr com uma frequência de 10Hz. O intervalo entre as séries foi de 10 segundos.

A estimulação fictícia (*sham*) foi aplicada de modo que fosse percebida pelo paciente como o tratamento real. Assim, durante as sessões de EMTr *sham* foram empregados os mesmos procedimentos das sessões de EMTr real, no entanto, a estimulação foi realizada com duas bobinas: uma bobina conectada ao estimulador era colocada sobre uma cadeira próxima, mas não visível ao paciente para que o som, característico da estimulação, fosse audível, e a outra bobina,

desconectada do estimulador, era posicionada sobre a cabeça do indivíduo.

Aplicação da ETCC

Para aplicação da ETCC, os voluntários foram instruídos a sentar em uma cadeira e buscar uma posição confortável. A aplicação da corrente elétrica se deu através de eletrodos de superfície. Os eletrodos utilizados em todos os experimentos desse estudo tiveram dimensões de 5x7cm (35cm²) e foram compostos por borracha condutora de eletricidade e envoltos por esponjas embebidas em soro fisiológico. Para a aplicação da ETCC, o ânodo foi posicionado sobre CPFLE (5cm anterior à C3, sistema de marcação 10/20) e o cátodo posicionado na região supraorbital contralateral. Os parâmetros de intensidade e de duração da corrente estimulação usados foram previamente estabelecidos em humanos: intensidade de 1 mA; duração de 20 minutos (Boggio *et al.*, 2006).

Nas sessões de estimulações fictícias (*sham*) foram empregados os mesmos procedimentos das sessões de ETCC real, no entanto o aparelho de estimulação foi desligado cinco segundos após o início.

Uma síntese do *design* metodológico do estudo está apresentado na Figura 1.

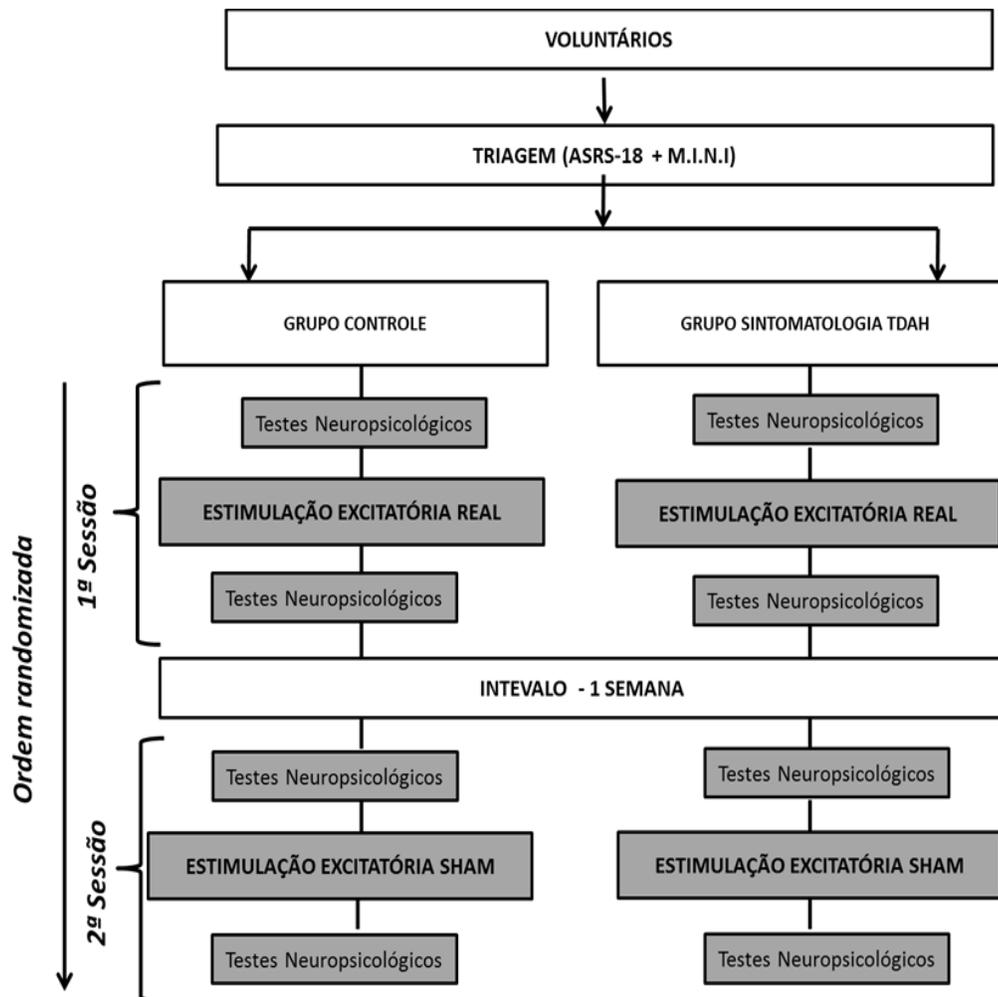


Figura 1 – Design metodológico do estudo 2. ASRS- 18 – *Adult Self report Scale*; M.I.N.I - *Mini International Neuropsychiatric Interview*.

Método de avaliação

Os indivíduos foram submetidos a uma avaliação (testes neuropsicológicos) antes e imediatamente após a aplicação de estimulação cerebral não-invasiva. O pesquisador responsável pela aplicação dos testes e os voluntários desconheciam se a sessão de estimulação aplicada era real ou *sham* e o pesquisador

responsável pela aplicação da estimulação desconhecia se o voluntário apresentava ou não sintomatologia de TDAH. Os testes usados no presente estudo foram utilizados considerando os dois eixos do modelo atencional de Mateer e Mapou (1996): capacidade e distribuição atencional.

Testes neuropsicológicos utilizados para a mensuração da capacidade e distribuição atencional

Digit span (forward/backward) - O *digit span* é comumente usado para mensurar a recordação verbal imediata, sendo uma medida de atenção auditiva (Lezak, Howieson & Loring, 2004) e depende da capacidade de retenção a curto prazo (Shum; Mcfarland & Bain, 1990). O *digit span backward* também tem sido usado em pesquisas como uma medida de memória de trabalho auditivo-verbal e o *digit span forward*, para avaliar o componente executivo central (Mesquita, Coutinho & Mattos, 2010; Sjöwall & Thorell, 2014). O *digit span backward* é composto por oito itens de sequências de dígitos que devem ser recordados em ordem direta após a leitura pelo examinador e o *digit span forward* apresenta sete itens de sequências de números que devem ser recordados em ordem inversa. Ambos são interrompidos quando duas sequências do mesmo item são erradas. Neste estudo o teste *digit span backward* foi utilizado para avaliar a capacidade atencional no que se refere à amplitude.

Symbol Digit Modality Test (SDMT) -. O SDMT requer que os identifiquem nove símbolos diferentes correspondentes aos números de 1 a 9, e preencham

manualmente em espaços brancos, o número correto abaixo de cada símbolo correspondente. Na administração oral, o participante recebe uma cópia em branco do teste e pede-se que verbalize o número correto para cada símbolo correspondente. O participante possui 90 s para completar cada aplicação. A pontuação escrita e oral é calculada somando o número de respostas corretas para cada seção (Lezak, Howieson & Loring 2004). O SDMT é um teste utilizado para investigar a atenção dividida, velocidade visual de rastreamento e processamento motor (Strauss, Sherman & Spreen, 2006). Este estudo utilizou administração escrita do teste com o objetivo de mensurar a distribuição atencional no que se refere à atenção focada e sustentada.

Teste D2 - Caracterizado como um teste de atenção visual concentrada e no sentido mais amplo, de capacidade de concentração. É composto por 14 linhas, em que os indivíduos devem identificar as letras "d" que possuem dois traços, com um limite de tempo de 20 segundos para completar cada linha. Este teste requer dos examinandos diferenciação rápida e segura entre os detalhes semelhantes. O resultado do teste é avaliado pelo número total de sinais examinados - sem levar em conta se as marcações foram certas ou erradas - é chamado de resultado bruto (RB). Subtraindo-se o total de erros (TE), obtém-se o resultado líquido (RL), fornecendo o número total de sinais corretamente analisados (Brickenkamp, 2000). Utilizou-se o D2 para mensuração tanto de aspectos da distribuição atencional (atenção focada e sustentada) quando para mensurar a capacidade atencional no que concerne a resistência à interferência.

Trail Making Test A e B (TMT) - O TMT consiste em duas partes: A e B. Na parte A, os examinandos são requeridos a desenhar uma linha de conexão entre os círculos numerados em ordem crescente. Na parte B, a mesma tarefa é executada, no entanto, o examinando deve conectar círculos numerados alternando-os entre os números em ordem crescente e as letras em ordem alfabética (Reitan & Wolfson, 1985). O TMT é descrito como uma medida da atenção, da velocidade de processamento e flexibilidade mental (Strauss, Sherman & Spreen, 2006). Utilizou-se o TMT- parte A para mensurar a distribuição atencional em relação à atenção focada e sustentada. O TMT-parte B foi utilizado para mensurar a capacidade atencional no que se refere à manipulação mental.

Em síntese, a esquematização dos instrumentos, considerando as áreas e subáreas atencionais segundo o modelo de Mateer e Mapou (1996), estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 – Organização metodológica dos testes neuropsicológicos utilizados, de acordo com o modelo atencional proposto por Mateer e Mapou (1996).

Teste utilizado	Área atencional	Subárea atencional	Parâmetro utilizado para avaliação
Digit Span Backward	Capacidade	Amplitude	Número de respostas corretas
Digit Span Forward	Capacidade	Manipulação Mental	Número de respostas corretas
Digit Symbol Modality Test	Distribuição	Atenção Focada e sustentada	Número de respostas corretas
Teste D2	Distribuição/ Capacidade	Atenção Focada e Sustentada/ Resistência à interferência	Resultado Líquido
Trail Making Test – parte A	Distribuição	Atenção Focada e Sustentada	Tempo de execução em segundos
Trai Making Test –	Capacidade	Manipulação mental	Tempo de execução em

parte B

segundos

Processamento e análise dos dados

Os dados obtidos nos testes foram processados da seguinte forma: no *digit span backward/ forward* foi computado o número total de sequências repetidas corretamente. Para o DSMT foram contados o número de acertos obtidos dentro do tempo de execução do teste (90 segundos). No teste D2 utilizou-se a diferença entre o número de acertos e o número de erros (resultado líquido) e no *Trail Making Test* (partes A e B) foi registrado em segundos, o tempo necessário para completar o teste.

Em relação à caracterização da amostra, foi realizada uma análise descritiva, usando medidas de tendência central (média e desvio-padrão) para as variáveis contínuas e medidas de frequência para as categóricas. Comparações entre os grupos com e sem sintomatologia de TDAH, com relação a variáveis de caracterização da amostra, foram realizadas utilizando-se o teste Mann-Whitney para as variáveis contínuas e o teste qui-quadrado para as variáveis categóricas.

A normalidade dos dados foi obtida a partir do teste Shapiro-Wilk. Na comparação intragrupos foi utilizado o teste t pareado para as variáveis normais (*Digit Symbol Modality Test*) eo teste de Wilcoxon para as variáveis não normais (demais testes). Na comparação entre os grupos foi utilizado o teste t para

amostras independentes para as variáveis normais eo teste de Mann Whitney para variáveis não normais. Em todas as análises foi utilizado o pacote estatístico SPSS versão 18.0 para Windows, com nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

A tabela 2 apresenta os dados relativos à caracterização da amostra. Comparado ao grupo controle, como esperado, observa-se que os indivíduos do grupo com sintomatologia de TDAH apresentaram maiores escores na escala ASRS-18 tanto para sintomas atencionais quanto para impulsividade/hiperatividade, além de apresentarem outras comorbidades segundo a M.I.N.I. A partir dos resultados da ASRS-18, observa-se que os voluntários com sintomatologia de TDAH podem ser descritos como possuindo apresentação combinada (desatenção e hiperatividade/impulsividade) de acordo com os parâmetros do DSM-5.

Tabela 2 – Caracterização da Amostra

Características	Grupo Sintomatologia TDAH (n=9)	Grupo Controle (n=11)	Valor-p p<0,05
Idade (M±DP)	32,0±8,8	23,8±4,5	0,02 ¹
Gênero (H:M)	4:5	5:6	0,65 ²
Escore Sintomas Atencionais (ASRS-18)	5,1±1,4	1,6±0,9	0,00 ¹
Escore Sintomas Impulsividade/Hiperatividade (ASRS-18)	4,2±1,7	1,0±1,0	0,00 ¹

Escore Total (ASRS-18)	9,3±3,1	2,6±0,9	0,00 ¹
Comorbidades de acordo com a M.I.N.I (M±DP)	5,0±2,5	0	0,00 ¹

M = Média; DP = Desvio-Padrão; H = Homem; M = mulher; ASRS-18 = Adult Self Report Scale; M.I.N.I = Mini International Neuropsychiatric Interview. ; 1. Teste Mann Withney; 2. Teste Qui-Quadrado.

No teste *digit span backward* (amplitude atencional), na sessão *sham*, os indivíduos do grupo controle obtiveram aumento ($p=0,04$) no número de respostas corretas (melhora do desempenho) após a estimulação fictícia, enquanto que no grupo de adultos com sintomatologia de TDAH, observou-se uma piora no desempenho ($p=0,04$) (Figura 2). No que se refere à sessão real, apesar de não sido confirmado pelo teste estatístico, a aplicação da estimulação cerebral parece interferir positivamente, promovendo uma melhora do desempenho dos indivíduos com sintomatologia de TDAH. No entanto, um efeito oposto (prejuízo na amplitude atencional) parece ocorrer no grupo controle após a estimulação.

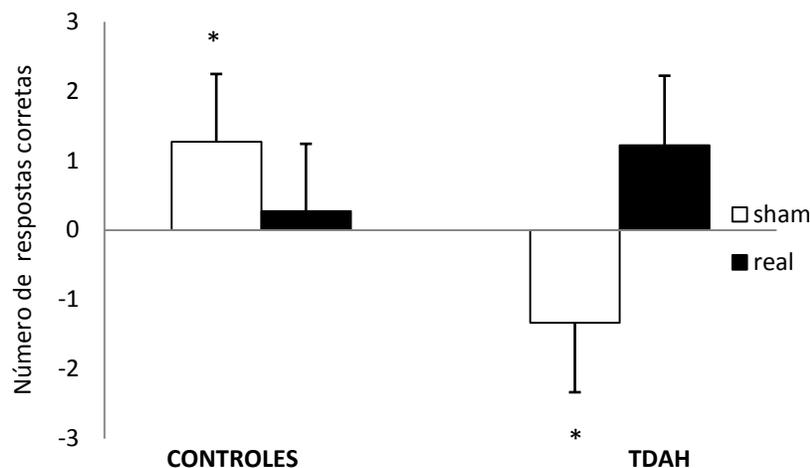


Figura 2 - Desempenho dos grupos controle e com sintomatologia de TDAH no *Digit Spanbackward*. As colunas representam o número de respostas corretas obtido pela diferença obtida entre os escores do teste pós-estimulação e pré-estimulação. As barras de erros representam o erro-padrão da média e os asteriscos indicam diferença significativa em relação ao resultado pré-estimulação.

Um padrão semelhante ao resultado do *digit span backward* parece ocorrer no teste *digit span forward*(Figura 3), em que há uma redução no número de respostas corretas quando os indivíduos do grupo controle são submetidos à estimulação real e padrão inverso no grupo com sintomatologia de TDAH. No entanto, não foi verificada diferença estatística nas comparações intra e intergrupos.

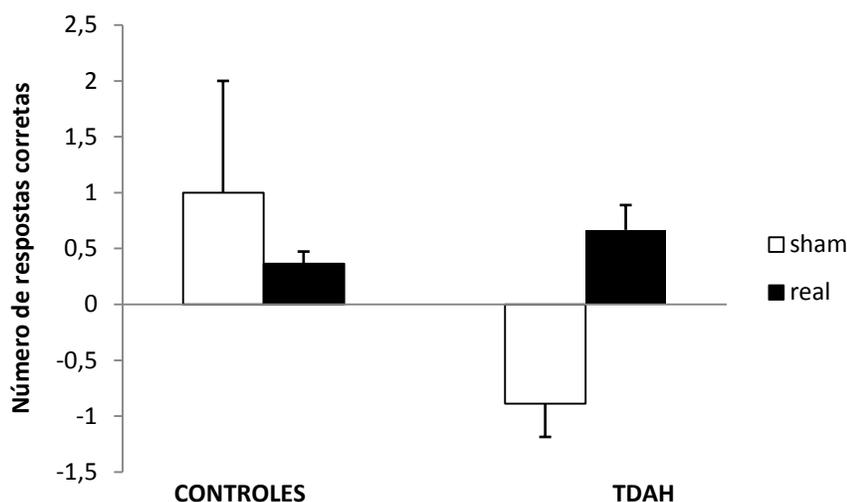


Figura 3 – Desempenho dos grupos controle e com sintomatologia de TDAH no *Digit Spanforward*. As colunas representam o número de respostas corretas obtido pela diferença obtida entre os escores do teste pós-estimulação e pré-estimulação. As barras de erros representam o erro-padrão da média.

No que concerne à mensuração da atenção focada e sustentada através do *Digit symbol modality test* (Figura 4), também não foi verificada diferença estatística nas comparações intra e intergrupos. No entanto, uma melhora no desempenho da atenção focada e sustentada, revelada através do aumento do número de acertos no teste, parece ocorrer no grupo com sintomatologia de TDAH após a estimulação real. Esse efeito positivo da estimulação sobre a atenção focada e sustentada foi confirmada pelo *Trail Making Test* (parte A; Figura 5), no qual, foi observado uma redução ($p=0,01$) do tempo de execução do teste, indicativo de melhora no desempenho atencional, quando os indivíduos com sintomatologia de TDAH foram submetidos a estimulação cerebral sobre o CPFLE. Similar aos outros testes, no *Trail Making Test* (parte A), a estimulação real parece de alguma forma prejudicar o desempenho atencional dos voluntários do grupo sem sintomatologia de TDAH (grupo controle).

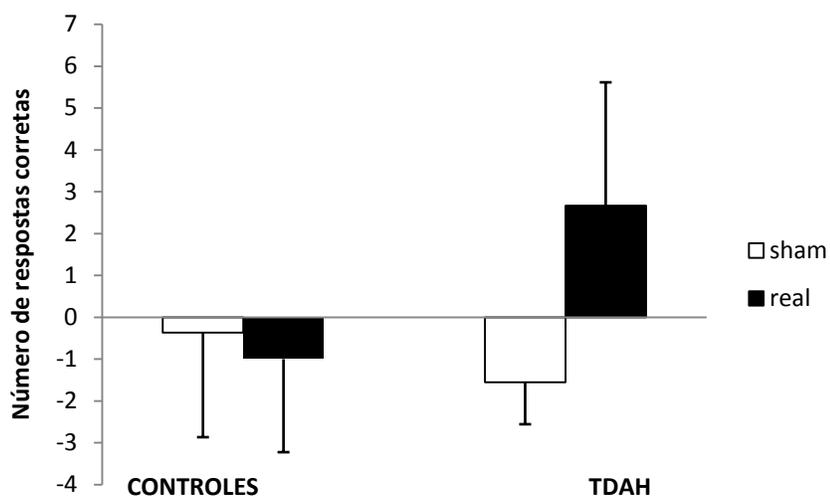


Figura 4 – Desempenho dos grupos controle e com sintomatologia de TDAH *Digit Symbol Modality Test*. As colunas representam o número de respostas corretas obtido pela diferença obtida entre os escores do teste pós-estimulação e pré-estimulação. As barras de erros representam o erro-padrão da média.

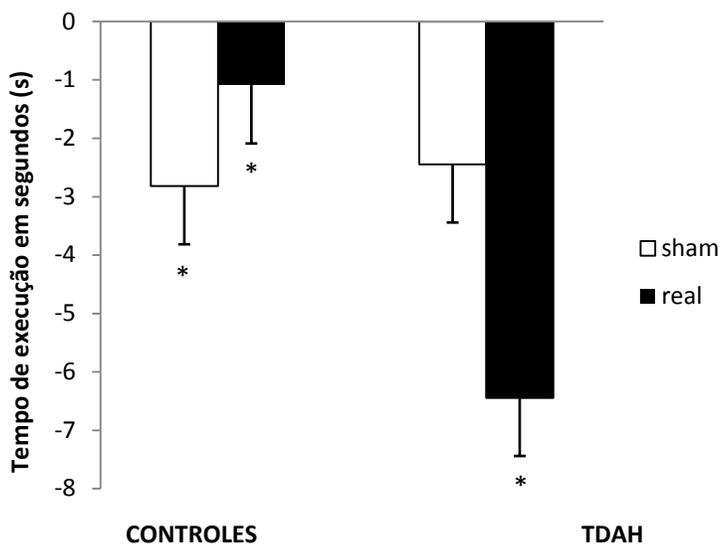


Figura 5 – Desempenho atencional, calculado a partir do tempo de execução em segundos, dos grupos controle e com sintomatologia de TDAH no *Trail Making Test* – parte A. As colunas representam a diferença de tempo de execução do teste pós-estimulação com o da pré-

estimulação. As barras de erros representam o erro-padrão da média e os asteriscos indicam diferença significativa em relação ao resultado pré-estimulação.

Similarmente, no D2 test, que além da atenção focada e sustentada analisa também a capacidade atencional do indivíduo com relação à resistência à interferência, também foi observado o benefício (aumento do número de acertos) da aplicação da estimulação cerebral no grupo com sintomatologia de TDAH (Figura 6). No grupo controle, quando comparado com a estimulação *sham*, a estimulação real parece não interferir no desempenho do teste.

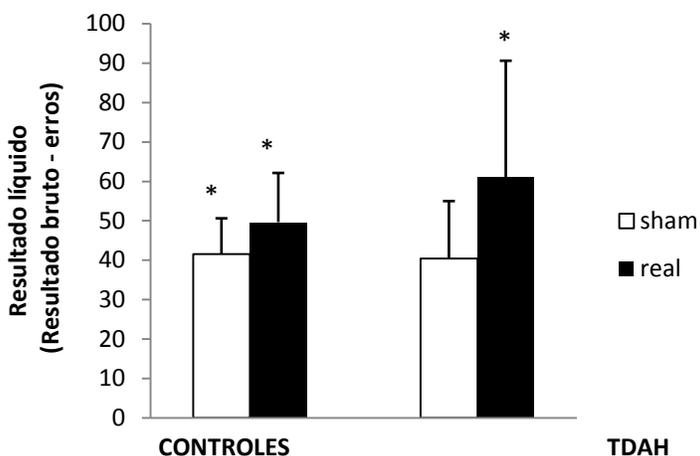


Figura 6 - Desempenho dos grupos controle e com sintomatologia de TDAH no teste D2. As colunas representam a variação do resultado líquido (diferença entre o número de acertos e o número de erros) do teste pós-estimulação com relação ao resultado líquido pré-estimulação. As barras de erros representam o erro-padrão da média e os asteriscos indicam diferença significativa em relação aos valores pré-estimulação.

No Trail Making Test (parte B), que avalia a manipulação mental, a estimulação real parece prejudicar o desempenho atencional em ambos os grupos (Figura 7).

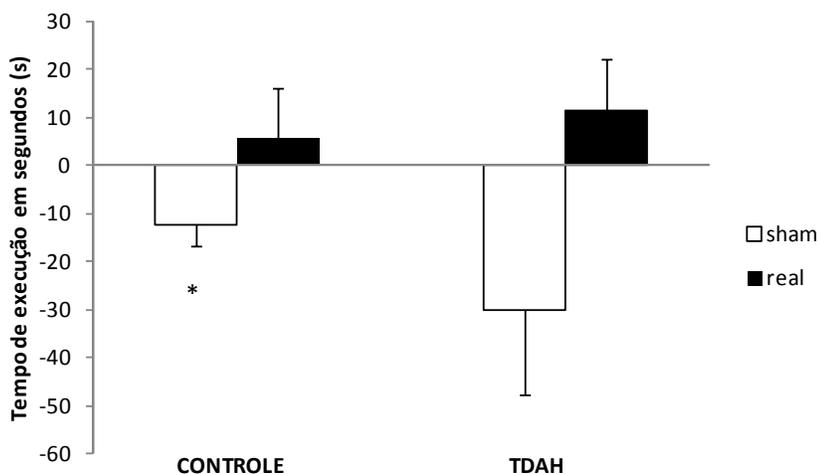


Figura 7 - Desempenho dos grupos controle e com sintomatologia de TDAH no *Trail Making Test* – parte B. As colunas representam a diferença de tempo de execução do teste pós-estimulação com o da pré-estimulação. As barras de erros representam o erro-padrão da média e os asteriscos indicam diferença significativa em relação ao tempo de execução pré-estimulação.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo corroboram a hipótese de que a estimulação cerebral não invasiva excitatória aplicada sobre o CPFLE pode aumentar o desempenho atencional de adultos com sintomatologia de TDAH, mais especificamente em relação à amplitude atencional, a atenção focada e sustentada e resistência à interferência. No entanto, para os adultos saudáveis (sem sintomatologia de TDAH), a estimulação cerebral parece prejudicar o desempenho em testes atencionais.

Em relação ao uso das técnicas de estimulação cerebral não invasiva, até onde se tem conhecimento, apenas dois estudos utilizaram a EMT com proposta terapêutica em indivíduos com TDAH (Niederhofer, 2008; Bloch *et al.*, 2010).

Niederhofer (2008) apresenta um estudo de caso, em que se aplicou EMTr de baixa frequência (1Hz) na área motora suplementar pelo período de 5 dias e com duração de uma hora em uma mulher com 42 anos com diagnóstico de TDAH. Após as sessões, a sintomatologia do transtorno mensurada através da *Conner's Rate for Adults* pareceu reduzir discretamente. No estudo de Bloch *et al.* (2010), a EMTr de alta frequência (20 Hz) foi aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito, em uma única sessão, em 24 indivíduos com TDAH. Uma melhora atencional avaliada através do questionário *The positive and Negative Affect Schedule* foi observada após estimulação.

Em nosso estudo, observou-se que sem a estimulação cerebral (sessão *sham*) os adultos sem sintomatologia de TDAH (grupo controle) aumentaram o desempenho atencional, tornando-se mais hábeis em estabelecer e manter o foco quando observado nos testes *Digit Span Backward*, *Trail Making (parte A)* e *D2*, o que não aconteceu com adultos com sintomas de TDAH. Uma possível explicação para esse resultado é que o aumento no desempenho dos testes no grupo controle pode ter se dado a partir do efeito de aprendizagem, considerando a segunda exposição ao teste (avaliação pós-estimulação fictícia). Se esta hipótese for considerada, pode-se concluir que o efeito aprendizagem não esteve presente no grupo de indivíduos com sintomatologia de TDAH. Ao contrário, a segunda exposição aos testes pode prejudicar seu desempenho quando a estimulação cerebral não for aplicada, como ocorreu, por exemplo, no teste *Digit Span Backward*.

A aprendizagem pode ser definida como o processo de aquisição de informações, resultando na formação de uma memória (Gazzaniga, Ivry & Magun, 2006). Um estudo recente que investigou os processos de memória em 97 homens com TDAH e dificuldades de aprendizagem, observou que estes na sua maioria mostraram prejuízos nos domínios de memória de longo prazo e, parcialmente, na memória de curto prazo, sugerindo que a dificuldade de aprendizagem interfere nos mecanismos de consolidação (Wu et al., 2014).

O efeito de aprendizagem nos testes (*digit span backward*, *Trail Making*—parte A— e *D2*) parece ocorrer nos indivíduos com sintomatologia de TDAH apenas quando a estimulação excitatória real foi aplicada no CPFLE, sinalizando que a estimulação induziu uma melhora no desempenho atencional dos indivíduos quando relacionado a atenção focada e sustentada e na habilidade de resistência à interferência. Estudo prévio em indivíduos com Parkinson também tem demonstrado o benefício do uso da aplicação da estimulação cerebral do tipo excitatória (ETCC anódica) aplicada no CPFLE sobre a memória operacional dos pacientes (Boggio et al., 2006).

Os mecanismos envolvidos neste efeito positivo da estimulação sobre o desempenho atencional de indivíduos que não se beneficiam com o efeito de aprendizagem ainda precisa ser melhor elucidado. No entanto, pode-se especular que a estimulação cerebral tenha ocasionado um aumento da concentração de dopamina no córtex pré-frontal e isso ter refletido na melhora atencional dos voluntários com sintomatologia de TDAH em nosso estudo. Essa hipótese é

baseada em estudos que apontam que no TDAH, o que parece estar alterado no córtex pré-frontal é o funcionamento do sistema de neurotransmissores, principalmente da dopamina (Ernst et al., 1999) e que é possível modular o sistema DOPAMinérgico através da estimulação cerebral não invasiva do córtex dorsolateral pré-frontal (Strafella *et al.* 2001; Cho e Strafella, 2009). Mais estudos são necessários para confirmar os mecanismos envolvidos nos efeitos da estimulação sobre o desempenho atencional de indivíduos com TDAH.

Ainda em relação aos resultados do nosso estudo outro aspecto merece destaque. Em alguns testes (*Digit Span Backward e o Trail Making– parte B*), a estimulação cerebral excitatória parece induzir a uma diminuição do efeito aprendizagem observado nos adultos sem sintomatologia de TDAH, resultado oposto ao observado nos indivíduos com sintomatologia. Tal observação parece indicar que, de alguma forma, o funcionamento cortical habitual e sua estabilidade foi prejudicado quando os adultos sem TDAH foram expostos à estimulação.

No que concerne o uso da estimulação cerebral não invasiva excitatória em indivíduos saudáveis, existem dados que corroboram este achado. Rami *et al.* (2003), por exemplo, aplicaram em 16 homens saudáveis EMTr de alta frequência no CPFLE e observaram rebaixamento no desempenho nas tarefas de memória episódica. Ainda em relação a sujeitos saudáveis submetidos à intervenção objetivando modulação cerebral, Pineda *et al.* (2015) realizaram estudo com 13 crianças portadoras de autismo comparando-as com crianças saudáveis, submetendo-as a 30 horas de aplicação de *neurofeedback* e avaliando-as pré e

pós neuromodulação. Dentre os resultados, verificou-se que as crianças saudáveis pioraram nos escores do *Autismo Treatment evaluation checklist* (ATEC) e do *Vineland Adaptive Behaviour Scales* (Vineland-II); instrumentos que observam várias características comportamentais relacionadas ao transtorno. Apesar de tratar-se de intervenção e transtorno distintos, tal achado, assim como nosso estudo, observou que o benefício da neuromodulação cortical limitou-se ao grupo de pacientes, afetando os grupos diferentemente. Hipoteticamente, parece haver mecanismo neurofisiológico específico capaz de provocar resultados distintos entre grupos de pacientes e de sujeitos saudáveis. Nesta ótica, no nosso estudo, o funcionamento cortical dos indivíduos saudáveis parece desequilibrar-se momentaneamente, enquanto aqueles com sintomatologia de TDAH equilibrar-se em habilidades esperadas em funcionamento habitual.

É importante ressaltar que os resultados obtidos neste estudo precisam ser interpretados com cautela, por certas limitações. Primeiro, a amostra do estudo foi pequena, uma vez que a população escolhida para o estudo ainda é de difícil captação. É possível que este tenha sido o motivo da falta de confirmação do teste estatístico dos resultados dos testes *Digit Span Forward* e no *Digit Symbol Modality Test*. Segundo, apesar dos procedimentos de estimulação utilizados serem consonantes nas duas técnicas aplicadas (EMTr e ETCC), tendo como fim a modulação através do aumento da excitabilidade cortical; e o objetivo do estudo ter sido avaliar o efeito da estimulação excitatória não-invasiva na população já mencionada, é possível que as técnicas de estimulação possam ter efeitos distintos sobre o desempenho atencional dos pacientes com TDAH. Assim,

sugere-se que estudos futuros possam, a partir de composição de amostra maior, estratificar os resultados em relação a cada técnica isoladamente.

Até onde se tem conhecimento, não há estudos que empregaram apenas tDCS anódica sobre o desempenho atencional de adultos com TDAH. Este estudo também se limitou a identificar tais efeitos a partir de uma única aplicação de estimulação cerebral, da mesma forma que o já citado estudo de Bloch *et al.* (2010). Futuros estudos podem elaborar um plano de tratamento composto por várias sessões, inclusive com a realização de follow-up para a avaliação da duração de efeitos.

Também é importante ressaltar que os testes utilizados neste estudo, podem ser vistos como instrumentos convencionais, construídos dentro de um paradigma não ecológico. Testes ecológicos são formulados para imitar situações do mundo real e têm sido de interesse crescente na neuropsicologia (Gioia & Isquith, 2004; Torralva *et al.*, 2009). Em estudo recente, Torralva *et al.* (2013) observaram que mediante o uso de testes neuropsicológicos convencionais, adultos com TDAH que apresentavam um perfil neuropsicológico de alto funcionamento – mensurado através de uma bateria padrão – não apresentaram resultados diferentes do grupo controle. Entretanto, quando submetidos à tarefa ecológica e testes computadorizados específicos, observou-se diferença significativa entre os grupos. Dessa forma, testes padrão podem apresentar baixa sensibilidade para discriminar indivíduos saudáveis de portadores de TDAH (Saboya, Coutinho, Sengeheich, Ayrão & Mattos, 2009). Destaca-se que estudos

ainda são carentes de metodologias que contemplem avaliações neuropsicológicas mais próximas ao funcionamento cotidiano e uniformização metodológica que permitam comparação de resultados.

REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association (2014). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5ª Edição. Porto Alegre: Artmed.

Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para o diagnóstico de transtornos mentais. Rev Bras Psiquiatr, 22(3):106-15.

Backer, J.M.; Rorden, C.; Fridriksson, J. (2010) Using transcranial direct current stimulation to treat stroke patients with aphasia. Stroke, 41, 1229-1236.

Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. Psychological Bulletin, 121, 65-94.

BENCZIK, E. B. P. (2008). Manual da Escala de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade: Um guia de orientação para profissionais. 4ª ed. São Paulo: Casa do Psicólogo.

Bloch, Y.; Harel, E.V.; Aviram, S.; Govezensky, J.; Ratzoni, G.; Levkovitz, Y. (2010). Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD subjects: a randomized controlled pilot study. The World journal of Biological Psychiatry, 11, 755-758.

Boggio, P.S. et al. (2006) Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. J. Neurol. Sci., 249(1):31-38.

Brickenkamp, R. (2000). Teste d2 – atenção concentrada. Manual: instruções, avaliação e interpretação. São Paulo: Centro Editor de Testes e Pesquisa em Psicologia.

Bush, G. et al. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Revealed by fMRI and counting Stroop. Biol Psychiatry, 45, 1542-1552.

Casey, B. J. et al. (1997). Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(3), 374-383.

Castellanos, F.X. et al. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53(7), 607-616.

Cho S.S., Strafella, A.P. (2009) rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS ONE* 14 (8) e6725; www.plosone.org

Dell'Osso, B.; Buoli, M.; Hollander, E., Altamura, A.C. (2010) Duration of untreated illness as a predictor of treatment response and remission in obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry*, 11(1), 59-65.

Dockery, C.A.; Hueckel-Weng, R.; Birbaumer, N.; Plewnia, C. Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation. *J Neurosci*, 29, 7271-7277, 2009.

Ernst, M.; Zametkin, A.J.; Matochik, J.A.; Pascualvaca, D.; Jons, P.H.; Cohen, RM. (1999). High midbrain [18] DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 891-895.

Faraone, S.V.; Spencer, T.; Aleardi, M.; Pagano, C.; Biederman, J. Meta-Analysis of the Efficacy of Methylphenidate for Treating Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2004, 24(1), 24-29.

Fayyad, J. et al. (2007) Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*, 190, 402-409.

Fregni, F.; Boggio, P.S.; Nitsche, M., Berman, F.; Antal, A.; Feredoes, E. et al. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*;166:23-30.

Gau, S.S.; Shang, C.Y. (2010). Executive functions as endophenotypes in ADHD: evidence from the Cambridge Neuropsychological Test Battery (CANTAB). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51, 838-849.

George, M.S. et al.(2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67(5), 507-516.

Giedd, J.N.; Castellanos, F.X.; Casey, B.J.; Kozuch, P.; King, A.C.; Hamburger, S.D.; Rapoport, J.L. Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1994; 151:665-669.

Gioia, G. A.; Isquith, P. K. (2004). Ecological assessment of executive function in traumatic brain injury. *Developmental Neuropsychology*, 25, 135-158.

Hervey, A.S.; Estein, J.; Curry, J.F. (2006). The neuropsychology of adults with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analytic review, *Neuropsychology*, 18(3), 485-503.

Kessler, R. C., et al. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the national comorbidity survey replication. *Am J Psychiatry*, 163, 716-723.

Kincses, T.Z.; Antal, A.; Nitsche, M.A.; Bartfai, O.; Paulus W. (2004). Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia*, 42(1), 113-117.

Kobayashi, M.; Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*, 2(3), 145-156.

Kuo, M.F.; Paulus, W.; Nitsche, M.A. (2008) Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex*. 18(3):648-51.

Matter CA; Mapou R. (1996). Understanding evaluating and managing attention disorders following traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 11, 1-16.

Mattos, P.; Segeneich, D; Saboya, E.; Louza, M.; Dias, G.; Romano, M. (2006). Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. *Rev Psiq. Clín*, 33(4); 188-194.

Mesquita, C.; Coutinho, G & Mattos, P. (2010). Perfil neuropsicológico de adultos com queixas de desatenção: diferenças entre portadores de TDAH e controles clínicos. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 37, 212-215.

Miller, M.; Loya, F.; Hinshaw, S. P. (2013). Executive functions in girls with and without childhood ADHD: developmental trajectories and associations with symptom change. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 54(9), 1005-1015.

Missonnier, P. *et al.* (2013). EEG anomalies in adult adhd subjects performing a working memory task. *Neuroscience*, 241, 135-146.

Monte-Silva, K.; Kuo, M.F.; Thirugnanasambandam, N.; Liebetanz, D. Paulus, W., Nitsche, M.A. (2009) Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. *J Neurosci*. 13;29(19):6124-31.

Moser, D.J.; Jorge, R.E.; Manes, F.; Paradiso, S.; Benjamin, M.L.; Robinson, R.G. (2002) Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 58(8):1288-90.

Niederhofer, H. Effectiveness of the repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) of 1HZ for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatria Danubina*, 20(1), 91-92.

O'Reardon, J.P. et al. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 62(11), 1208-12016.

Pineda, J.A.; Carrasco, K.; Datko, M.; Pillen, S.; Schalles, M. (2015). Neurofeedback training produces normalization in behavioural and electrophysiological measures of high-functioning autism. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 369, 1-10.

Praharaj, S.K.; Ram, D.; Arora, M. (2007). Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord*, 117(3), 146-150.

Reitan, R.M.; Wolfson, D. (1985) The Halstead-Reitan neuropsychological test battery. Tucson: Neuropsychology Press.

Roizblatt, A.; Bustamente, F.; Bacigalupo, F.(2003). Transtorno por déficit atencional con hiperactividad em adultos. *Revista Médica Chile*, 131, 1195-1201.

Ruffini, C. et al. (2009). Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 11(5), 226-230.

Saboya, E.; Coutinho, G; Segenreich, D; Ayrão, V.; Mattos, P. (2009). Lack of executive function deficits among adult ADHD individuals from a Brazilian clinical sample. *Dementia & Neuropsychologia*, 3, 34-37.

Shum, D. H. K.; McFarland, K. A.; Bain, J. D. (1990). Construct validity of eight tests of attention: Comparison of normal and closed head injured samples. *The Clinical Neuropsychologist*, 4, 151-162.

Sjöwall, D.; Thorell, L.B. Functional impairments in attention deficit hyperactivity disorder: the mediating role of neuropsychological functioning. *Developmental Neuropsychology*, 39(3), 187-204.

Strafella, A.P.; Paus, T.; Barrett, J.; Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci.*, 21, 1-4.

Strauss, E.; Sherman, E. M. S.; Spreen, O. (2006) A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 3rd ed. New York: Oxford university press.

Torralva, T.; Gleichgerrcht, E.; Lischinsky, A; Roca, M.; Manes, F. "Ecological" and highly demanding executive tasks detect real-life deficits in high-functioning adult ADHD patients, *Journal of Attention Disorders*, 17(1), 11-19.

Torralva, T; Roca, M.; Gleichgerrcht, E.; Bekinschtein, M.; Manes, F. (2009). A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*, 132, 1299-1309.

Triggs, W.J; et al. (1999).Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry*.;45(11):1440-6.

Tseng, W.; Gau, S. S. (2013). Executive function as a mediator in the link between attention-deficit/hyperactivity disorder and social problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(9), 996-1004.

Woltering, S.; Liu, Z.; Rokeach, A.; Tannock, R. Neurophysiological differences in inhibitory control between adults with ADHD and their peers. *Neuropsychologia*, 51, 1888-1895.

WU, Z. et al. (2014). Memory characteristic in boys with attention deficit/hyperactivity disorder comorbid learning disability.*Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 94(22), 1701-1704.

ANEXOS

ANEXO 1 – Critérios de avaliação de qualidade segundo a AHRQ para estudos observacionais.

CRITERION	Weighted Score
1. Study Question	2
• Clearly focused and appropriate question	
2. Study Population	8
• Description of study population	5
• Sample size justification	3
3. Comparability of Subjects for All Observational Studies	22
• Specific inclusion/exclusion criteria for all groups	5
• Criteria applied equally to all groups	3
• Comparability of groups at baseline with regard to disease status and prognostic factors	3
• Study groups comparable to non-participants with regard to confounding factors	3
• Use of concurrent controls	5
• Comparability of follow-up among groups at each assessment	3
4. Exposure or Intervention	11
• Clear definition of exposure	5
• Measurement method standard, valid and reliable	3
• Exposure measured equally in all study groups	3
5. Outcome measures	20
• Primary/secondary outcomes clearly defined	5
• Outcomes assessed blind to exposure or intervention	5
• Method of outcome assessment standard, valid and reliable	5
• Length of follow-up adequate for question	5
6. Statistical Analysis	19
• Statistical tests appropriate	5
• Multiple comparisons taken into consideration	3
• Modeling and multivariate techniques appropriate	2
• Power calculation provided	2
• Assessment of confounding	5
• Dose-response assessment if appropriate	2
7. Results	8
• Measure of effect for outcomes and appropriate measure of precision	5
• Adequacy of follow-up for each study group	3
8. Discussion	5
• Conclusions supported by results with possible biases and limitations taken into consideration	
9. Funding or Sponsorship	5
• Type and source of support for study	
TOTAL SCORE	100

ANEXO 2 – Folha de aprovação do projeto de pesquisa no comitê de ética.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Av. da Engenharia, s/n – 1º Andar, Cid. Universitária, CEP 50740-600, Recife - PE,
Tel/fax: 81 2126 8588 - www.ufpe.br/ccs; e-mail: cepcs@ufpe.br

Ofício Nº. 307/2012 - CEP/CCS

Recife, 18 de julho de 2012

A

Prof. Dra. Kátia Karina do Monte Silva
Departamento de Fisioterapia – CCS/UFPE

Registro do SISNEP FR – 356261

CAAE – 0255.0.172.000-10

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 253/10

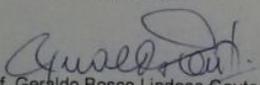
Título: Estimulação cerebral não invasiva: Uma proposta para diagnóstico e tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em adultos

Pesquisador Responsável: Kátia Karina do Monte Silva

Senhor (a) Pesquisador (a):

O Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) recebeu em 10/07/2012 o relatório final do protocolo em epígrafe e considera que o mesmo foi devidamente aprovado por este Comitê nesta data.

Atenciosamente


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

ANEXO 3 – Adaptação brasileira da Adult Self Report Scale (ASRS-18)

Por favor, responda as perguntas abaixo se avaliando de acordo com os critérios do lado direito da página. Após responder cada uma das perguntas, circule o número que corresponde a como você se sentiu e se comportou nos últimos seis meses. Por favor, dê este questionário completo ao profissional de saúde para que vocês possam discutir na consulta de hoje.

	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
1. Com que frequência você comete erros por falta de atenção quando tem de trabalhar num projeto chato ou difícil?	0	1	2	3	4
2. Com que frequência você tem dificuldade para manter a atenção quando está fazendo um trabalho chato ou repetitivo?	0	1	2	3	4
3. Com que frequência você tem dificuldade para se concentrar no que as pessoas dizem, mesmo quando elas estão falando diretamente com você?	0	1	2	3	4
4. Com que frequência você deixa um projeto pela metade depois de já ter feito as partes mais difíceis?	0	1	2	3	4
5. Com que frequência você tem dificuldade para fazer um trabalho que exige organização?	0	1	2	3	4
6. Quando você precisa fazer algo que exige muita concentração, com que frequência você evita ou adia o início?	0	1	2	3	4
7. Com que frequência você coloca as coisas fora do lugar ou tem de dificuldade de encontrar as coisas em casa ou no trabalho?	0	1	2	3	4
8. Com que frequência você se distrai com atividades ou barulho a sua volta?	0	1	2	3	4
9. Com que frequência você tem dificuldade para lembrar de compromissos ou obrigações?	0	1	2	3	4

PARTE A – TOTAL

1. Com que frequência você fica se mexendo na cadeira ou balançando as mãos ou os pés quando precisa ficar sentado (a) por muito tempo?	0	1	2	3	4
2. Com que frequência você se levanta da cadeira em reuniões ou em outras situações onde deveria ficar sentado (a)?	0	1	2	3	4
3. Com que frequência você se sente inquieto (a) ou agitado (a)?	0	1	2	3	4
4. Com que frequência você tem dificuldade para sossegar e relaxar quando tem tempo livre para você?	0	1	2	3	4
5. Com que frequência você se sente ativo (a) demais e necessitando fazer coisas, como se estivesse "com um motor ligado"?	0	1	2	3	4
6. Com que frequência você se pega falando demais em situações sociais?	0	1	2	3	4
7. Quando você está conversando, com que frequência você se pega terminando as frases das pessoas antes delas?	0	1	2	3	4
8. Com que frequência você tem dificuldade para esperar nas situações onde cada um tem a sua vez?	0	1	2	3	4
9. Com que frequência você interrompe os outros quando eles estão ocupados?	0	1	2	3	4

PARTE B – TOTAL

M.I.N.I.

Mini International Neuropsychiatric Interview

Brazilian version 5.0.0

DSM IV

Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine
Hôpital de la Salpêtrière – Paris - França

D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida – Tampa – E.U.A.

Tradução para o português (Brasil) :P. Amorim

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização escrita prévia dos autores. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas (como universidades, hospitais, organismos governamentais) podem fotocopiar o M.I.N.I. para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

NOME DO(A) ENTREVISTADO(A) : _____ **PROTOCOLO** **NÚMERO:**

DATA DE NASCIMENTO : _____ **HORA DO INÍCIO DA ENTREVISTA:**

NOME DO(A) ENTREVISTADOR(A): _____ **HORA DO FIM DA ENTREVISTA:** _____

DATA DA ENTREVISTA: _____ **DURAÇÃO TOTAL DA ENTREVISTA:**

MINI 5.0.0 / Brazilian Version / DSM-IV / Current

MÓDULOS	PERÍODOS EXPLORADOS
A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual (2 últimas semanas) + vida inteira
A. EDM com características melancólicas	Atual (2 últimas semanas) <u>Opcional</u>
B. DISTÍMIA	Atual (2 últimos anos)
C. RISCO DE SUICÍDIO	Atual (último mês)
D. EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO	Atual + vida inteira
E. TRANSTORNO DE PÂNICO	Vida inteira + atual (último mês)
F. AGORAFOBIA	Atual
G. FOBIA SOCIAL	Atual (último mês)
H. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO	Atual (último mês)
I. TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO	Atual (último mês) <u>Opcional</u>
J. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE ÁLCOOL	Atual (12 últimos meses)
K. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE SUBSTÂNCIA(S) (Não a	Atual (12 últimos meses)
L. SÍNDROME PSICÓTICA	Vida inteira + atual
M. ANOREXIA NERVOSA	Atual (3 últimos meses)
N. BULÍMIA NERVOSA	Atual (3 últimos meses)
O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (6 últimos meses)
P. TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL	Vida inteira <u>Opcional</u>

INSTRUÇÕES GERAIS

O M.I.N.I. (DSM IV) é uma entrevista diagnóstica estruturada, de aplicação rápida (em torno de 15 minutos), explorando de modo padronizado os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM IV (American Psychiatric Association, 1994). O M.I.N.I. pode ser utilizado por clínicos, após uma formação breve. Os entrevistadores não clínicos necessitam de uma formação mais intensiva.

- **Entrevista:**

Com o objectivo de reduzir o mais possível a duração da entrevista deve-se preparar o(a) entrevistado(a) para este enquadramento clínico pouco habitual, informando que lhe serão feitas perguntas precisas sobre os seus problemas psicológicos e que se espera dele(a) respostas “sim” ou “não”.

- **Apresentação:**

O MINI está dividido em **módulos** identificados por letras, cada um correspondendo a uma categoria diagnóstica.

- No início de cada um dos módulos diagnósticos (exceto do que explora os sintomas psicóticos), uma ou várias questões/filtros que correspondem aos critérios principais do Transtorno são apresentadas num quadro com fundo acinzentado.
- No final de cada módulo, um ou vários **quadros diagnósticos** permite(m) ao clínico indicar se os critérios de diagnóstico foram ou não preenchidos.

- **Convenções:**

As frases escritas em “letras minúsculas” devem ser lidas “palavra por palavra” para o(a) entrevistado(a) de modo a padronizar a exploração de cada um dos critérios diagnósticos.

As frases escritas em “MAÍUSCULAS” não devem ser lidas para o(a) entrevistado(a). São instruções às quais o clínico deve-se referenciar de modo a integrar os algoritmos diagnósticos ao longo de toda a entrevista.

As frases escritas em “negrito” indicam o período de tempo a explorar. O clínico deve lê-las tantas vezes quanto necessário, ao longo da exploração dos sintomas e só levar em conta aqueles presentes ao longo desse período.

As frases escritas entre (parêntesis) são exemplos clínicos que descrevem o sintoma avaliado. Podem ser lidos de modo a clarificar a questão.

Quando os termos são separados por uma barra (/) o clínico deve considerar apenas o termo que corresponde ao sintoma apresentado pelo(a) entrevistado(a) e que foi explorado anteriormente.

As respostas com uma seta sobreposta (^) indicam que um dos critérios necessários ao estabelecimento do diagnóstico explorado não é preenchido. O clínico deve ir diretamente para o fim do módulo, cotar “**NÃO**” no(s) quadro(s) diagnóstico(s) correspondente(s) e passar ao módulo seguinte.

- **Instruções de cotação :**

Todas as perguntas feitas devem ser cotadas. A cotação faz-se à direita de cada uma das questões, envolvendo com um círculo a resposta correspondente do(a) entrevistado(a), seja “SIM” ou “NÃO”.

O clínico deve-se assegurar que cada um dos termos formulados na questão foi, de fato, considerado pelo(a) entrevistado(a) na sua resposta (em particular, os critérios de duração, de frequência e as alternativas “e / ou”).

Não levar em conta os sintomas imputáveis a uma doença física, ou ao uso de medicamentos, droga ou álcool.

Se tem questões ou sugestões, se deseja ser treinado(a) na utilização do M.I.N.I. ou informado(a) das atualizações, pode contactar:

Yves LECRUBIER / Thierry HERGUETA
Inserm U302
Hôpital de la Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
F. 75651 PARIS
FRANCE

tel: +33 (0) 1 42 16 16 59
fax: +33 (0) 1 45 85 28 00
e-mail : hergueta@ext.jussieu.fr

Patrícia AMORIM
N.A. P. S. Novo Mundo
Avenida Manchester 2000
Jd Novo Mundo
74000 – Goiânia - Goiás
BRASIL

Tel: + 55 62 208 85 50
fax: + 55 62 285 43 60
e-mail: p.amorim@persogo.com.br

David SHEEHAN
University of South Florida
Institute for Research in Psychiatry
3515 East Fletcher Avenue
TAMPA, FL USA 33613-4788

ph: +1 813 974 4544
fax: +1 813 974 4575
e-mail : dsheehan@com1.med.usf.edu

⚡: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALARNÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, teve, quase todo tempo, o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
	A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM ?	→ NÃO	SIM	

A3 Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:

a	O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg, para uma pessoa de 65 Kg) COTAR SIM , SERESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	3
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto, quase todos os dias?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7
f	Teve dificuldade em concentrar-se ou em tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	9

**A4 HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ?
(ou 4 se A1OUA2 = "NÃO")**

NÃO SIM

***EPISÓDIO
DEPRESSIVO
MAIOR ATUAL***

SE o(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:

A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]?	→ NÃO	SIM	10
-----	---	-----------------	-----	----

b Desta vez, antes de se sentir deprimido(a) e/ou sem interesse pela maioria das coisas, sentia-se bem desde há pelo menos dois meses? NÃO SIM 11

A5b É COTADA SIM ?

NÃO SIM
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO

^: **IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALARNÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE**

A'. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)
SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = **SIM**), EXPLORAR O SEGUINTE:

A6 a	A2 É COTADA SIM ?	NÃO	SIM	12
	b Durante este último período de depressão, quando sentiu-se pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o (a) alegravam?	NÃO	SIM	13
	SE NÃO: Quando acontecia alguma coisa agradável, era incapaz de sentir-se melhor, mesmo temporariamente?			13
	A6a QUA6b SÃO COTADAS SIM ?	→	NÃO SIM	

Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido (a) e sem interesse pela maioria das coisas:

A7 a	Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida?	NÃO	SIM	14
	b Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior pela manhã ?	NÃO	SIM	15
	c Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, e tinha dificuldade Para voltar a dormir, quase todos os dias?	NÃO	SIM	16
	d A3c É COTADA SIM (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS)?	NÃO	SIM	17
	e A3a É COTADA SIM (ALTERAÇÕES DO APETITE /DO PESO)?	NÃO	SIM	18
	f Sentia-se excessivamente culpado(a) ou sentia uma culpa exagerada em relação à situação que vivia?	NÃO	SIM	19

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A7 ?

NÃO SIM

*EPISÓDIO
DEPRESSIVO
MAIOR
com Características
Melancólicas
ATUAL*

⚠: **IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE**

B. TRANSTORNO DISTÍMICO

Não explorar este módulo se o(a) entrevistado(a) apresenta um Episódio Depressivo Maior Atual.

B1	Durante os últimos 2 anos, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do tempo ?	→ NÃO	SIM	20
----	--	----------	-----	----

B2	Ao longo desse período, sentiu-se bem durante 2 meses ou mais ?	→ NÃO	SIM	21
----	---	----------	-----	----

B3 Desde que se sente deprimido(a) a maior parte do tempo:

a	O seu apetite mudou de forma significativa ?	NÃO	SIM	22
---	--	-----	-----	----

b	Tem problemas de sono ou dorme demais ?	NÃO	SIM	23
---	---	-----	-----	----

c	Sente-se cansado ou sem energia ?	NÃO	SIM	24
---	-----------------------------------	-----	-----	----

d	Perdeu a auto-confiança ?	NÃO	SIM	25
---	---------------------------	-----	-----	----

e	Tem dificuldade em concentrar-se ou em tomar decisões ?	NÃO	SIM	26
---	---	-----	-----	----

f	Sente-se sem esperança ?	NÃO	SIM	27
---	--------------------------	-----	-----	----

HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS “SIM” EM B3?

→ NÃO	SIM
----------	-----

B4	Esses problemas causam - lhe um sofrimento importante ou perturbam de maneira significativa seu trabalho, suas relações sociais, ou outras áreas importantes ?	→ NÃO	SIM	28
----	--	----------	-----	----

B4 É COTADA SIM?

NÃO	SIM
-----	-----

**TRANSTORNO
DISTÍMICO
ATUAL**

C. RISCO DE SUICÍDIO

Durante o último mês:

C1	Pensou que seria melhor estar morto (a) ou desejou estar morto (a) ?	NÃO	SIM	1
C2	Quis fazer mal a si mesmo (a) ?	NÃO	SIM	2
C3	Pensou em suicidar-se ?	NÃO	SIM	3
C4	Pensou numa maneira de se suicidar ?	NÃO	SIM	4
C5	Tentou o suicídio ?	NÃO	SIM	5

Ao longo da sua vida:

C6	Já fez alguma tentativa de suicídio ?	NÃO	SIM	6
----	---------------------------------------	-----	-----	---

HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE C1 À C6 ?

SE SIM, ESPECIFICAR O NÍVEL DO RISCO DE SUICÍDIO:

C1 ou C2 ou C6 = SIM : LEVE
C3 ou (C2 + C6) = SIM : MODERADO
C4 ou C5 OU (C3 + C6) = SIM : ELEVADO

NÃO	SIM
RISCO DE SUICÍDIO ATUAL	
LEVEo	
MODERADOo	
ELEVADOo	

⚠: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

D. EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO

D1 ^a	Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual ?	NÃO	SIM	1
	NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL.			
	SE O(A) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE “EUFÓRICO” OU “CHEIO DE ENERGIA”, EXPLICAR DA SEGUINTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou extremamente impulsivo(a).	NÃO	SIM	2
b	SE “SIM” Sente-se, atualmente, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?			
D2 ^a	Alguma vez teve um período em que estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com pessoas que não eram de sua família?	NÃO	SIM	3
	NÃO CONSIDERAR OS PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL.			
b	SE “SIM” Sente-se, excessivamente irritável atualmente?	NÃO	SIM	4
	D1a OU D2a SÃO COTADAS “SIM” ?	➔ NÃO	SIM	

D3 SE **D1b** OU **D2b** = “SIM”: EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL
SE **D1b** E **D2b** = “NÃO”: EXPLORAR O EPISÓDIO MAIS GRAVE

Quando se sentiu mais eufórico(a), cheio(a) de energia / mais irritável :

a	Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante?	NÃO	SIM	5
b	Tinha menos necessidade de dormir do que costume (sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono) ?	NÃO	SIM	6
c	Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a) ?	NÃO	SIM	7

d Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los ?	NÃO	SIM	8
e Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando ?	NÃO	SIM	9
f Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa ?	NÃO	SIM	10
g Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você...) ?	NÃO	SIM	11

⚠: **IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE**

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3

OU **4SE D1a = "NÃO"** (EPISÓDIO PASSADO) OU **D1b = "NÃO"** (EPISÓDIO ATUAL) ?



NÃO SIM

D4 Esses problemas dos quais acabamos de falar já duraram pelo menos uma semana e lhe causaram dificuldades em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais **ou** você foi hospitalizado(a) por causa desses problemas?

NÃO SIM 12

COTAR SIM, SE SIM NUM CASO OU NO OUTRO

D4 É COTADA "NÃO" ?

SE **SIM**, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO SIM

**EPISÓDIO
HIPOMANÍACO**

Atual

Passado

D4 É COTADA "SIM" ?

SE **SIM**, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO SIM

EPISÓDIO MANÍACO

Atual

Passado

E. TRANSTORNO DE PÂNICO

E1	Alguma vez teve episódios repetidos durante os quais se sentiu subitamente muito ansioso(a), muito desconfortável ou assustado(a), mesmo em situações em que a maioria das pessoas não se sentiria assim ? Estes episódios de ansiedade atingiam sua intensidade máxima em menos de 10 minutos?	NÃO	SIM	1
----	--	-----	-----	---

SÓ COTAR SIM SE RESPOSTA SIM ÀS DUAS QUESTÕES

SE **E1** = “NÃO”, COTAR “NÃO” EM E5 E PASSAR A F1.

E2	Alguns desses episódios de ansiedade, mesmo há muito tempo, foram imprevisíveis ou ocorreram sem que nada os provocasse/ sem motivo ?	NÃO	SIM	2
----	---	-----	-----	---

SE **E2** = “NÃO”, COTAR “NÃO” EM E5 E PASSAR A F1.

E3	Após um ou vários desses episódios, já houve um período de pelo menos um mês durante o qual teve medo de ter outros episódios ou estava preocupado(a) com as suas possíveis consequências ?	NÃO	SIM	3
----	---	-----	-----	---

SE **E3** = “NÃO”, COTAR “NÃO” EM E5 E PASSAR A F1.

E4	Durante o episódio em que se sentiu pior :			
a	Teve palpitações ou o seu coração bateu muito rápido ?	NÃO	SIM	4
b	Transpirou ou ficou com as mãos úmidas ?	NÃO	SIM	5
c	Teve tremores ou contrações musculares ?	NÃO	SIM	6
d	Teve dificuldade para respirar ou sentiu-se abafado(a) ?	NÃO	SIM	7
e	Teve a impressão de sufocar ou de ter um nó na garganta ?	NÃO	SIM	8
f	Sentiu dor ou aperto ou desconforto no peito ?	NÃO	SIM	9
g	Teve náuseas, problemas de estômago ou diarreia repentina ?	NÃO	SIM	10
h	Sentiu-se tonto(a), com vertigens ou ao ponto de desmaiar ?	NÃO	SIM	11
i	Teve a impressão que as coisas à sua volta eram estranhas ou irreais ou sentiu-se como que desligado (a) do todo ou de uma parte do seu corpo ?	NÃO	SIM	12
j	Teve medo de enlouquecer ou de perder o controle ?	NÃO	SIM	13
k	Teve medo de morrer ?	NÃO	SIM	14
l	Teve dormências ou formigamentos no corpo ?	NÃO	SIM	15
m	Teve ondas de frio ou de calor ?	NÃO	SIM	16

E5	HÁ PELO MENOS 4 RESPOSTAS "SIM" EM E4 ?	NÃO	SIM	
----	---	-----	-----	--

*Transtorno de Pânico
Vida inteira*

SE E5 = “NÃO”, PASSAR a E7.

E6 Durante o último mês, teve pelo menos 2 desses episódios de ansiedade, seguidos de um medo constante de ter outro episódio ?

NÃO SIM 17

*Transtorno de Pânico
Atual*

SE E6 = “SIM”, PASSAR AF1.

E7 HÁ 1, 2 OU 3 “SIM” EM E4 ?

NÃO SIM 18

*Ataques Pobres em
Sintomas Vida inteira*

⚠: **IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALARNÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE**

F. AGORAFOBIA

F1	Sente-se particularmente ansioso ou desconfortável em lugares ou em situações das quais é difícil ou embaraçoso escapar ou, ainda, em que é difícil ter ajuda como estar numa multidão, esperando numa fila, longe de casa ou sozinho (a) em casa, sobre uma ponte, dentro de um ônibus, de um carro ou de um avião?	NÃO	SIM	19
----	--	-----	-----	----

SE **F1** = “**NÃO**”, COTAR “**NÃO**” EM F2.

F2	Tem tanto medo dessas situações que na prática, evita-as, sente um intenso mal-estar quando as enfrenta ou procura estar acompanhado(a) ao ter que enfrentá-las ?	NÃO	SIM	20
----	---	-----	-----	----

*Agorafobia
Atual*

F2 (Agorafobia atual) É COTADA “**NÃO**”
e
E6 (Transtorno de Pânico atual) É COTADA “**SIM**” ?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DE PÂNICO sem Agorafobia ATUAL	

F2 (Agorafobia atual) É COTADA “**SIM**”
e
E6 (Transtorno de Pânico atual) É COTADA “**SIM**” ?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DE PÂNICO com Agorafobia ATUAL	

F2 (Agorafobia atual) É COTADA “**SIM**”
e
E5 (Transtorno de Pânico Vida Inteira) É COTADA “**NÃO**” ?

NÃO	SIM
AGORAFOBIA sem história de Transtorno de Pânico ATUAL	

⚠: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALARNÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

G. FOBIA SOCIAL

G1	Durante o último mês, teve medo ou sentiu-se incomodado por estar no centro das atenções, teve medo de ser humilhado(a) em algumas situações sociais; por exemplo, quando devia falar diante de um grupo de pessoas, ou comer com outras pessoas ou em locais públicos, ou escrever quando alguém estava olhando ?	→ NÃO	SIM	1
G2	Acha que esse medo é excessivo ou injustificado ?	→ NÃO	SIM	2
G3	Tem tanto medo dessas situações sociais que, na prática, as evita ou sente um intenso mal-estar quando as enfrenta ?	→ NÃO	SIM	3
G4	Esse medo causa-lhe um sofrimento importante ou perturba de forma significativa seu trabalho ou suas relações sociais?	NÃO	SIM	4

G4 É COTADA “SIM” ?

NÃO SIM
*FOBIA SOCIAL
ATUAL*

H. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

H1 Durante o último mês, teve, com frequência, pensamentos ou impulsos ou imagens desagradáveis, inapropriados ou angustiantes que voltavam repetidamente à sua mente, mesmo não querendo, por exemplo, a idéia de que estava sujo(a) **ou** que tinha micróbios **ou** medo de contaminar os outros **ou** de agredir alguém mesmo contra a sua vontade **ou** de agir impulsivamente **ou** medo ou superstição de ser responsável por coisas ruins **ou** ainda de ser invadido por idéias/imagens sexuais ou religiosas repetitivas, dúvidas incontroláveis **ou** uma necessidade de colecionar **ou** ordenar as coisas? NÃO SIM 1

NÃO LEVAR EM CONSIDERAÇÃO PREOCUPAÇÕES EXCESSIVAS COM PROBLEMAS DA VIDA COTIDIANA, NEM AS OBSESSÕES LIGADAS À PERTURBAÇÃO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR, DESVIOS SEXUAIS, JOGO PATOLÓGICO, ABUSO DE DROGAS OU ÁLCOOL, PORQUE O(A) ENTREVISTADO(A) PODE TER PRAZER COM ESSAS EXPERIÊNCIAS E DESEJAR RESISTIR A ELAS APENAS POR SUAS CONSEQÜÊNCIAS NEGATIVAS.

SE **H1** = “NÃO”, PASSARA **H4**.

H2 Tentou, mas não conseguiu resistir a algumas dessas idéias, ignorá-las ou livrar-se delas ? NÃO SIM 2

SE **H2** = “NÃO”, PASSARA **H4**

H3 Acha que essas idéias são produto de seus próprios pensamentos e que não lhe são impostas do exterior ? NÃO SIM 3

H4 Durante o último mês, teve, com frequência, a necessidade de fazer certas coisas sem parar, sem poder impedir-se de fazê-las, como lavar as mãos muitas vezes, contar ou verificar as coisas sem parar, arrumá-las, colecioná-las ou fazer rituais religiosos? NÃO SIM 4

H3OUH4 SÃO COTADAS “SIM” ?

→
NÃO SIM

H5 Pensa que essas idéias invasivas e/ou comportamentos repetitivos são irracionais, absurdos(as) ou exagerados(as) ? → NÃO SIM 5

H6 Essas idéias invasivas e/ou comportamentos repetitivos perturbam de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas, suas relações sociais ou tomam mais de uma hora por dia do seu tempo ? NÃO SIM 6

H6 É COTADA “SIM” ?

NÃO SIM

***TRANSTORNO
OBSESSIVO-
COMPULSIVO
ATUAL***

I. TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (opcional)

I1	Alguna vez viveu ou presenciou ou teve que enfrentar um acontecimento extremamente traumático, no decorrer do qual morreram pessoas ou você mesmo e/ou outros foram ameaçados de morte ou foram gravemente feridos ou atingidos na sua integridade física? EXEMPLOS DE CONTEXTOS TRAUMÁTICOS: ACIDENTE GRAVE, AGRESSÃO, ESTUPRO, ATENTADO, SEQÜESTRO, RAPTO, INCÊNDIO, DESCOBERTA DE CADÁVER, MORTE SÚBITA NO MEIO EM QUE VIVE, GUERRA, CATÁSTROFE NATURAL...	→ NÃO	SIM	1
I2	Durante o último mês, pensou freqüentemente nesse acontecimento de forma penosa ou sonhou com ele ou freqüentemente teve a impressão de revivê-lo?	→ NÃO	SIM	2
I3	Durante o último mês:			
a	Tentou não pensar nesse acontecimento ou evitou tudo o que pudesse fazê-lo(a) lembrar-se dele?	NÃO	SIM	3
b	Teve dificuldades em lembrar-se exatamente do que se passou?	NÃO	SIM	4
c	Perdeu o interesse pelas coisas das quais gostava antes?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se desligado(a) de tudo ou teve a impressão de se ter tornado um(a) estranho(a) em relação aos outros?	NÃO	SIM	6 7
e	Teve dificuldade em sentir as coisas, como se não fosse mais capaz de amar?	NÃO	SIM	
f	Teve a impressão de que a sua vida não seria nunca mais a mesma, ou que morreria mais cedo do que as outras pessoas ?	NÃO	SIM	8
	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM I3 ?	→ NÃO	SIM	
I4	Durante o último mês:			
a	Teve dificuldade para dormir ?	NÃO	SIM	9
b	Estava particularmente irritável, teve explosões de raiva facilmente?	NÃO	SIM	10
c	Teve dificuldades para se concentrar ?	NÃO	SIM	11
d	Estava nervoso(a), constantemente alerta?	NÃO	SIM	12

e Ficava sobressaltado(a) por quase nada? NÃO SIM 13



HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS “SIM” EM I4

NÃO SIM

15 Durante o último mês, esses problemas perturbaram de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas ou suas relações sociais? NÃO SIM 14

I5 É COTADA SIM?

NÃO SIM
TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL

^: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

J. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE ÁLCOOL

J1 Nos últimos 12 meses, em três ou mais ocasiões você bebeu pelo menos cinco latas de cerveja ou uma garrafa de vinho ou três doses de uma bebida alcoólica forte (pinga, caipirinha, conhaque, vodka, whisky...), num período de três horas ? → NÃO SIM 1

J2 Nos últimos 12 meses:

a Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de álcool para obter o mesmo efeito ? NÃO SIM 2

b Quando bebia menos, as suas mãos tremiam, transpirava ou sentia-se agitado (a) ?
 Alguma vez bebeu uma dose para evitar esses problemas ou evitar uma ressaca? NÃO SIM 3

COTAR “SIM”, SE RESPOSTA “SIM” NUM CASO OU NO OUTRO

c Quando começava a beber, com frequência bebia mais do que pretendia ? NÃO SIM 4

d Tentou, mas não conseguiu diminuir seu consumo de álcool ou parar de beber ? NÃO SIM 5

e Nos dias em que bebia, passava muito tempo procurando bebida, bebendo ou se recuperando dos efeitos do álcool ? NÃO SIM 6

f Reduziu suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da bebida ? NÃO SIM 7

g Continuou a beber mesmo sabendo que isso lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?

NÃO SIM 8

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM J2 ?

NÃO	SIM
<i>DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL ATUAL</i>	

O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UMA DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL ?

NÃO  SIM

J3 Durante os últimos 12 meses:

a Ficou embriagado ou de “ressaca” várias vezes, quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas?

NÃO SIM 9

COTAR "SIM" SOMENTE SE A EMBRIAGUEZ / RESSACA CAUSOU PROBLEMAS

⚠: **IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALARNÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE**

- | | | | | |
|---|--|-----|-----|----|
| b | Alguma vez esteve sob o efeito do álcool em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso... ? | NÃO | SIM | 10 |
| c | Teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha bebido? | NÃO | SIM | 11 |
| d | Continuou a beber mesmo sabendo que a bebida lhe causava problemas com seus familiares ou com outras pessoas ? | NÃO | SIM | 12 |

HÁ PELO MENOS 1 RESPOSTA "SIM" EM J3 ?

NÃO SIM
*ABUSO DE ÁLCOOL
ATUAL*

LISTA DE SUBSTÂNCIAS

ANFETAMINA

BRANCA

CANNABIS

BASEADO

COCAÍNA

CODEÍNA

COLA

CRACK

MACONHA

MERLA

ECSTASY

ERVA

ÉTER

GASOLINA

HAXIXE

HEROÍNA

L.S.D.

MARIJUANA

MESCALINA

METADONA

MORFINA

ÓPIO

PCP

PÓ

RITALINA

COGUMELO

SPEEDS

TEGISEC

TOLUENO

TRICLOROETILENO

K. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE SUBSTÂNCIAS (NÃO ALCOÓLICAS)

K1 Agora, vou lhe mostrar / ler (MOSTRAR A LISTA DAS SUBSTÂNCIAS / LER A LISTA ABAIXO) uma lista de drogas e de medicamentos e gostaria que me dissesse se, durante os últimos 12 meses, usou várias vezes uma destas substâncias para se sentir melhor, para mudar o seu estado de humor ou para ficar “ de cabeça feita / chapado”? → NÃO SIM

ENVOLVER COM UM CÍRCULO CADA SUBTÂNCIA CONSUMIDA

Estimulantes : anfetaminas, “speed”, ritalina, pílulas anorexígenas.

Cocaína: cocaína, “coca”, crack, pó, folha de coca, “neve”, “branca”

Opiáceos: heroína, morfina, ópio, metadona, codeína, meperidina

Alucinogêneos: L.S.D., “ácido”, mescalina, PCP, “pó de anjo”, “cogumelos”, ecstasy.

Solventes voláteis: “cola”, éter, “lança perfume”, “loló”

Canabinóides: cannabis, “erva”, maconha, “baseado”, haxixe, THC

Sedativos: Valium, Diazepam, Lexotan, Lorax, Halcion, Frontal, Rohypnol, barbitúricos

Diversos: Anabolisantes, esteróides, remédio para dormir ou para cortar o apetite sem prescrição médica
Toma outras substâncias?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA (S) MAIS CONSUMIDA (S): _____

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA (S) A SER(EM) EXPLORADA(S) SEGUNDO OS CRITÉRIOS ABAIXO INDICADO

- SE HÁ CONSUMO DE VÁRIAS SUBSTÂNCIAS (AO MESMO TEMPO OU SEQUENCIALMENTE):

CADA SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) SEPARADAMENTE

SOMENTE A SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) MAIS CONSUMIDA

- SE HÁ CONSUMO DE UMA SÓ SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS):

SOMENTE UMA SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS)

K2 **Considerando o seu consumo de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], durante os últimos 12 meses:**

- a Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] para obter o mesmo efeito ? NÃO SIM 1

- b Quando usava menos ou parava de consumir [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a))?
 Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor ? NÃO SIM 2
 COTAR “SIM”, SE RESPOSTA “SIM” NUM CASO OU NO OUTRO
- c Quando começava a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], freqüentemente consumia mais do que pretendia ? NÃO SIM 3
- d Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA]? NÃO SIM 4
- e Nos dias em que usava [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], passava mais de 2 horas tentando conseguir a(s) droga(s), se drogando, ou se recuperando dos efeitos do(a) [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], ou ainda pensando nessas drogas ? NÃO SIM 5

⚠: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALARNÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

- f Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da(s) droga(s) ? NÃO SIM 6
- g Continuou a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] mesmo sabendo que esta(s) lhe causava(m) problemas de saúde ou problemas psicológicos? NÃO SIM 7

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM K2 ?

ESPECIFICAR
SUBSTÂNCIA(S): _____

A(S)

NÃO SIM
**DEPENDÊNCIA DE
SUBSTÂNCIA(S)
ATUAL**

O (A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UMA DEPENDÊNCIA DE UMA/ VÁRIAS SUBSTÂNCIA(S) CONSUMIDA(S) ?

→
NÃO SIM

K3 Durante os últimos 12 meses:

- a Por várias vezes ficou intoxicado ou “ de cabeça feita / chapado” com [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas? NÃO SIM 8
COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS
- b Alguma vez esteve sob o efeito de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.? NÃO SIM 9
- c Teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA]? NÃO SIM 10
- d Continuou a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] mesmo sabendo que esta(s) droga(s) lhe causava(m) problemas com os seus familiares ou com outras pessoas ? NÃO SIM 11

HÁ PELO MENOS 1 "SIM" EM K3 ?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S) :

NÃO SIM

**ABUSO DE
SUBSTÂNCIA(S)
ATUAL**

L. SÍNDROME PSICÓTICA

PARA TODAS AS QUESTÕES DESTEMÓDULO, PEDIR UM EXEMPLO EM CASO DE RESPOSTA POSITIVA.

*SÓ COTAR **SIM** SE OS EXEMPLOS MOSTRAM CLARAMENTE UMA DISTORÇÃO DO PENSAMENTO E / OU DA PERCEPÇÃO OU SE SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADOS OU DISTOANTES.*

AVALIAR SE OS SINTOMAS DESCRITOS APRESENTAM OU NÃO CARACTERÍSTICAS "BIZARRAS" E COTAR A ALTERNATIVA APROPRIADA..

DELÍRIOS BIZARROS : SÃO AQUELES CUJO CONTEÚDO É MANIFESTAMENTE ABSURDO, IMPLAUSÍVEL, INCOMPREENSÍVEL E QUE NÃO PODE ESTAR BASEADO EM EXPERIÊNCIAS HABITUAIS DA VIDA.

ALUCINAÇÕES BIZARRAS: VOZES QUE COMENTAM OS PENSAMENTOS OU OS ATOS DO(A) ENTREVISTADO(A) OU DUAS OU MAIS VOZES QUE CONVERSAM ENTRE SI.

Agora vou fazer-lhe algumas perguntas sobre experiências pouco comuns ou estranhas que algumas pessoas podem ter.

			BIZARRO	
L1a	Alguma vez acreditou que alguém o espionava ou estava conspirando contra você ou tentando lhe fazer mal ?	NÃO SIM	SIM	1
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO SIM	SIM ^L6a	2
L2a	Alguma vez acreditou que alguém podia ler ou ouvir os seus pensamentos ou que você podia ler ou ouvir os pensamentos de outra (s) pessoa (s) ?	NÃO SIM	SIM	3
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO SIM	SIM ^L6a	4
L3a	Alguma vez acreditou que alguém ou alguma força exterior colocava, dentro da sua cabeça, pensamentos estranhos que não eram os seus ou o fazia agir de uma maneira diferente do seu jeito habitual ? Alguma vez acreditou que estava possuído?	NÃO	SIM	5
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM ^L6a	6

L4a	Alguma vez acreditou que estava recebendo mensagens especiais através da televisão, do rádio ou do jornal ou teve a impressão de que alguém que não conhecia pessoalmente estava particularmente interessado em você?	NÃO		SIM	7	
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO		SIM ^L6a	8	
L5a	Alguma vez teve idéias que os seus familiares ou amigos achavam estranhas ou fora da realidade e que eles não compartilhavam com você ?	NÃO	SIM	SIM	9	
	COTAR “SIM” APENAS SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA CLARAMENTE IDÉIAS DELIRANTES HIPOCONDRIACAS OU DE POSSESSÃO, DE CULPA, DE RUÍNA, DE GRANDEZA OU OUTRAS NÃO EXPLORADAS PELAS QUESTÕES DE L1 A L4					
b	SE SIM : Atualmente eles acham suas idéias estranhas ?	NÃO	SIM	SIM	10	
L6a	Alguma vez ouviu coisas que outras pessoas não podiam ouvir, como, por exemplo, vozes?	NÃO	SIM		11	
	COTAR “SIM” “BIZARRO” UNICAMENTE SE O(A) ENTREVISTADO(A) RESPONDE SIM À QUESTÃO: Estas vozes comentavam os seus pensamentos ou atos ou ouvia duas ou mais vozes a falar entre elas?					
b	SE SIM : Isto lhe aconteceu durante o último mês?	NÃO	SIM	SIM ^L8a	12	
L7a	Alguma vez viu alguma coisa ou alguém que outras pessoas presentes não podiam ver, isto é, teve visões quando estava completamente acordado?	NÃO	SIM		13	
	COTAR “SIM” SE AS VISÕES SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADAS OU DESTOANTES.					
b	SE SIM : Isto lhe aconteceu durante o último mês?	NÃO	SIM		14	
	<u>OBSERVAÇÕES DO CLÍNICO:</u>					
L8b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM DISCURSO CLARAMENTE INCOERENTE OU DESORGANIZADO OU APRESENTA UMA PERDA EVIDENTE DAS ASSOCIAÇÕES ?	NÃO	SIM		15	
L9b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM COMPORTAMENTO CLARAMENTE DESORGANIZADO OU CATATÔNICO?	NÃO	SIM		16	
L10	OS SINTOMAS NEGATIVOS TÍPICAMENTE ESQUIZOFRÊNICOS					
b	(EMBOTAMENTO AFETIVO, POBREZA DO DISCURSO, FALTA DE ENERGIA OU DE INTERESSE PARA INICIAR OU TERMINAR AS ATIVIDADES) SÃO PROEMINENTES DURANTE A ENTREVISTA?	NÃO	SIM		17	
L11	DE L1 A L10 HÁ PELO MENOS : UMA QUESTÃO « b » COTADA “SIM” BIZARRO OU DUAS QUESTÕES « b » COTADAS “SIM” (NÃO BIZARRO)?	NÃO SIM SÍNDROME PSICÓTICA ATUAL				

- L12 DE L1 A L7 HÁ PELO MENOS:
 UMA QUESTÃO « a »COTADA “SIM” BIZARRO
 OU
 DUAS QUESTÕES « a »COTADAS “SIM” (NÃO BIZARRO) ?
 (VERIFICAR SE OS 2 SINTOMAS OCORRERAM AO MESMO TEMPO)
 OU
 L11 É COTADA “SIM” ?

NÃO	SIM
SÍNDROME PSICÓTICA VIDA INTEIRA	

L13a SE L12 É COTADA “SIM” E SE HÁ PELO MENOS UM “SIM” DE L1 A L7:

- O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA
 UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4) OU PASSADO (A5b)
 OU
 UM EPISÓDIO MANÍACO ATUAL OU PASSADO (D4) ?

→
 NÃO SIM

b SE L13a É COTADA “SIM”:

Você me disse, há pouco, que teve um (vários) período(s) em que se sentiu deprimido (a) / eufórico(a) / particularmente irritável.

Ao longo da sua vida, as idéias ou experiências das quais acabamos de falar, como (CITAR OS SINTOMAS COTADOS "SIM" DE L1 À L7) ocorreram **somente** durante esse(s) período(s) em que se sentia deprimido (a) / eufórico (a) / irritável ?

→
 NÃO SIM 18

SE L13a É COTADA “SIM”:

ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (A4) OU UM EPISÓDIO MANÍACO (D4) ASSOCIADO A UMA SÍNDROME PSICÓTICA (L11) ?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DO HUMOR com Sintomas Psicóticos ATUAL	

d L13b OU L13c SÃO COTADAS “SIM”?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DO HUMOR com Sintomas Psicóticos VIDA INTEIRA	

⚠: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALARNÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

M. ANOREXIA NERVOSA

M1a	Qual é a sua altura ?	_ _ _ cm		
b	Nos últimos 3 meses, qual foi seu peso mais baixo ?	_ _ _ kg		
c	O PESO DO(A) ENTREVISTADO(A) É INFERIOR AO LIMITE CRÍTICO INDICADO PARA A SUA ALTURA ? (Ver TABELA DE CORRESPONDÊNCIA ABAIXO)	→ NÃO SIM		1

Durante os últimos 3 meses:

M2	Recusou-se a engordar , embora pesasse pouco ?	→ NÃO SIM		2
M3	Teve medo de ganhar peso ou de engordar demais, mesmo estando abaixo do seu peso normal ?	→ NÃO SIM		3
M4a	Achou que era muito gordo(a) ou pensou que uma parte do seu corpo era muito gorda ?	NÃO SIM		4
b	Sua opinião sobre si mesmo(a) ou a sua auto-estima foram muito influenciadas pelo seu peso ou por suas formas corporais ?	NÃO SIM		5
c	Achou que o seu peso era normal ou até excessivo ?	NÃO SIM		6
M5	HÁ PELO MENOS 1 "SIM" EM M4 ?	→ NÃO SIM		
M6	PARA AS MULHERES APENAS: Nos últimos três meses sua menstruação não veio quando normalmente deveria ter vindo (na ausência de uma gravidez) ?	→ NÃO SIM		7

PARA AS MULHERES: M5 E M6 SÃO COTADAS "SIM" ?
PARA OS HOMENS: M5 É COTADA "SIM" ?

NÃO SIM
ANOREXIA NERVOSA
ATUAL

TABELA DE CORRESPONDÊNCIA ALTURA - LIMITE CRÍTICO DE PESO (SEM SAPATOS, SEM ROUPA)

ALTURA (cm)	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
-------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

PESO (Kg)	Mulheres	37	38	39	41	43	45	47	50	52	54	57
	Homens	41	43	45	47	49	51	52	54	56	58	61

(15% DE REDUÇÃO EM RELAÇÃO AO PESO NORMAL)

⚠: **IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALARNÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE**

N. BULIMIA NERVOSA

N1	Nos últimos 3 meses, teve crises de “comer descontroladamente” durante as quais ingeriu quantidades enormes de alimentos num espaço de tempo limitado, isto é, em menos de 2 horas?	→ NÃO	SIM	8
N2	Durante os últimos 3 meses, teve crises de “comer descontroladamente” pelo menos duas vezes por semana ?	→ NÃO	SIM	9
N3	Durante essas crises de “comer descontroladamente” tem a impressão de não poder parar de comer ou de não poder limitar a quantidade de alimento que come ?	→ NÃO	SIM	10
N4	Para evitar engordar depois das crises de “comer descontroladamente”, faz coisas como provocar o vômito, dietas rigorosas, praticar exercícios físicos importantes, tomar laxantes, diuréticos ou medicamentos para tirar a fome ?	→ NÃO	SIM	11
N5	Sua opinião sobre si mesmo(a) ou a sua auto-estima são muito influenciadas pelo seu peso ou pelas suas formas corporais ?	→ NÃO	SIM	12
N6	O (A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UMA ANOREXIA NERVOSA (MÓDULO “M”)? SE N6 = “NÃO”, PASSAR A N8	NÃO	SIM	13
N7	Estas crises de “comer descontroladamente” ocorrem sempre que o seu peso é inferior a ____ Kg* ?	NÃO	SIM	14

* RETOMAR O PESO CRÍTICO DO(A) ENTREVISTADO(A) EM FUNÇÃO DA SUA ALTURA E SEXO.NA TABELA DO MÓDULO “M” (ANOREXIA NERVOSA)

N8 N5 É COTADA "SIM" E N7 COTADA “NÃO” (OU NÃO COTADA)?

NÃO SIM

**BULIMIA NERVOSA
ATUAL**

N7 É COTADA "SIM" ?

NÃO SIM

**ANOREXIA NERVOSA
tipo Compulsão Periódica / Purgativa
ATUAL**

⚠: **IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALARNÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE**

O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

O1 a Durante os últimos 6 meses, sentiu-se excessivamente preocupado (a), inquieto (a), ansioso (a) com relação a vários problemas da vida cotidiana (trabalho / escola, casa, familiares / amigos), ou teve a impressão ou lhe disseram que se preocupava demais com tudo ?

→
NÃO SIM 1

NÃO COTAR SIM SE A ANSIEDADE DESCRITA CORRESPONDE A UM TIPO DE ANSIEDADEJÁ EXPLORADA, COMO MEDO DE TER UM ATAQUE DE PÂNICO (TRANSTORNO DE PÂNICO), DE SERHUMILHADO EM PÚBLICO (FOBIA SOCIAL), DE SER CONTAMINADO (TOC), DE GANHAR PESO (ANOREXIA NERVOSA)...

b Teve essas preocupações quase todos os dias?

→
NÃO SIM 2

O2 Tem dificuldade em controlar essas preocupações (/ essa ansiedade) ou ela (s) o(a) impede(m) de se concentrar no que tem que fazer?

→
NÃO SIM 3

DE O3 A O3f COTAR “NÃO” OS SINTOMAS QUE OCORREM APENAS NO CONTEXTO DOS TRANSTORNOS JÁ EXPLORADOS ANTERIORMENTE

O3 Nos últimos seis meses, quando se sentia particularmente preocupado(a), inquieto(a), ansioso(a), freqüentemente:

a Sentia –se agitado(a), tenso(a), com os nervos à flor da pele? NÃO SIM 4

b Tinha os músculos tensos? NÃO SIM 5

c Sentia-se cansado (a), fraco(a) ou facilmente exausto(a)? NÃO SIM 6

d Tinha dificuldade para se concentrar ou tinha esquecimentos / “brancos” ? NÃO SIM 7

e Sentia-se particularmente irritável ? NÃO SIM 8

f Tinha problemas de sono (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)? NÃO SIM 9

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM O3 ?

NÃO SIM
**TRANSTORNO DE ANSIEDADE
GENERALIZADA ATUAL**

P. TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional)

P1 Antes dos 15 anos:

a	Freqüentemente faltou à escola ou passou a noite fora de casa ?	NÃO	SIM	1
b	Freqüentemente mentiu, passou a perna/ enganou os outros ou roubou ?	NÃO	SIM	2
c	Brutalizou, ameaçou ou intimidou os outros ?	NÃO	SIM	3
d	Destruiu ou incendiou coisas porque quis?	NÃO	SIM	4
e	Fez sofrer animais ou pessoas porque quis?	NÃO	SIM	5
f	Forçou alguém a ter relações sexuais com você?	NÃO	SIM	6

HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS “SIM” EM P1?

➔
NÃO SIM

P2 NÃO COTAR “SIM” AS RESPOSTAS ABAIXO SE OS COMPORTAMENTOS DESCRITOS ACONTECEM UNICAMENTE EM CONTEXTOS POLÍTICOS OU RELIGIOSOS ESPECÍFICOS.

Depois dos 15 anos:

a	Freqüentemente teve comportamentos que os outros achavam irresponsáveis, como não pagar as dívidas, agir impulsivamente ou não querer trabalhar para se sustentar ?	NÃO	SIM	7
b	Fez coisas ilegais (mesmo que não tenha sido preso), como destruir a propriedade alheia, roubar, vender droga ou cometer um crime?	NÃO	SIM	8
c	Freqüentemente foi violento fisicamente, inclusive com seu(sua) companheiro (a) ou seus filhos ?	NÃO	SIM	9
d	Freqüentemente mentiu, passou a perna ou enganou os outros para obter dinheiro ou prazer ou mentiu apenas para se divertir ?	NÃO	SIM	10
e	Expôs pessoas a perigos sem se preocupar com elas?	NÃO	SIM	11
f	Não sentiu nenhuma culpa depois de ter mentido, ferido, maltratado ou roubado alguém, ou destruído a propriedade alheia?	NÃO	SIM	12

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM P2 ?

NÃO SIM

**TRANSTORNO DA
PERSONALIDADE
ANTI-SOCIAL
VIDA INTEIRA**

REFERÊNCIAS

Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short diagnostic interview : Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 1997 ; **12** : 232-241.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, Schinka J, Knapp E, Sheehan MF, Dunbar GC. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) according to the SCID-P. *European Psychiatry*, 1997 ; **12** : 232-241.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), : The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998 ; 59 [suppl 20] : 22-33.

Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-III-R Psychotic disorders : procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *European Psychiatry*, 1998 ; **13** : 26-34.

As versões originais francesa e inglesa do MINI / DSM IV foram traduzidas e podem ser solicitadas aos autores (ver página 3). Uma versão CIM-10 do MINI está também disponível em francês, inglês e dinamarquês.

Traduções	M.I.N.I. 4.4 e versões anteriores	M.I.N.I. 4.6/5.0, M.I.N.I. Plus 4.6/5.0, M.I.N.I. Screen 5.0:
Afrikaans	R. Emsley	
Alemão	I. van Denffer, M. Ackenheil, R. Dietz-Bauer	G. Stotz, R. Dietz-Bauer, M. Ackenheil
Árabe		O. Osman, E. Al-Radi
Basco		Em preparação
Bengali		H. Banerjee, A. Banerjee
Búlgaro		L.G. Hranov
Catalão		Em preparação
Checo		P. Zvolsky
Chinês		L. Carroll, K-d Juang
Croata		Em preparação
Dinamarquês	P. Bech	P. Bech, T. Scütze
Esloveno	M. Kocmur	M. Kocmur
Espanhol	L. Ferrando, J. Bobes-Garcia, J. Gilbert-Rahola, Y. Lecrubier	L. Ferrando, L. Franco-Alfonso, M. Soto, J. Bobes-Garcia, O. Soto, L. Franco, G. Heinze
Estonian	J. Shlik, A. Aluoja, E. Kihl	
Farsi/Persa		K. Khooshabi, A. Zomorodi
Finlandês	M. Heikkinen, M. Lijeström, O. Tuominen	M. Heikkinen, M. Lijeström, O. Tuominen
Francês	Y. Lecrubier, E. Weiller, P. Amorim, L. Bonora, J.P. Lepine	Y. Lecrubier, E. Weiller, P. Amorim, T. Hergueta
Grego	S. Beratis	T. Calligas, S. Beratis
Gujarati		M. Patel, B. Patel
Hebreu	J. Zohar, Y. Sasson	R. Barda, I. Levinson
Hindi		C. Mittal, K. Batra, S. Gambhir
Holandês/ Flamenco	I.Van Vliet, H. Leroy, H. van Megen	E. Griez, K. Shruers, T. Overbeek, K. Demyttenaere
Húngaro	I. Bitter, J. Balazs	I. Bitter, J. Balazs
Inglês	D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan	D. Sheehan, R. Baker, J. Janavs, K. Harnett-Sheehan, M. Sheehan
Islandês		J.G. Stefansson
Italiano	L. Bonora, L. Conti, M. Piccinelli, M. Tansella, G. Cassano, Y. Lecrubier, P. Donda, E. Weiller	L. Conti, A. Rossi, P. Donda
Japonês		T. Otsubo, H. Watanabe, H. Miyaoka, K. Kamijima, J. Shinoda, K. Tanaka, Y. Okajima
Letão	V. Janavs, J. Janavs, I. Nagobads	V. Janavs, J. Janavs
Norueguês	G. Pedersen, S. Blomhoff	K.A. Leiknes, U. Malt, E. Malt, S. Leganger
Polaco	M. Masiak, E. Jasiak	M. Masiak, E. Jasiak

Português	P. Amorim	P. Amorim, T. Guterres, P. Levy
Português - Brasil	P. Amorim	P. Amorim
Punjabi		A. Gahunia, S. Gambhir
Romeno		O. Driga
Russo		A. Bystitsky, E. Selivra, M. Bystitsky
Sérvio	I. Timotijevic	I. Timotijevic
Setswana		K. Ketlogetswe
Sueco	M. Waern, S. Andersch, M. Humble	C. Allgulander, M. Waern, A. Brimse, M. Humble, H. Agren
Turco	T. Örnek, A. Keskiner, I. Vahip	T. Örnek, A. Keskiner
Urdu		A. Taj, S. Gambhir

O desenvolvimento e a validação do M..I.N.I. foram possíveis graças, em parte, a fundos cedidos pela CNAM (701061), os laboratórios SmithKline Beecham e a U.E. Imp. 18.1

ANEXO 5 – Span de dígitos ordem direta e inversa

Ordem direta

1	7-1	
	3-6	
2	2-8-5	
	4-9-6	
3	9-3-4-6	
	6-8-2-7	
4	1-3-7-2-4	
	6-3-8-5-7	
5	3-7-4-9-1-6	
	7-8-4-2-9-3	
6	8-2-4-7-1-9-5	
	6-8-3-9-7-1-4	
7	4-7-1-5-9-2-8-3	
	7-4-6-2-9-1-8-5	
8	4-5-8-2-6-8-5-7-2	
	8-6-5-2-4-9-3-1-7	

Ordem inversa

1	4-2	
	7-5	
2	5-1-4	
	9-2-6	
3	9-7-2-3	
	8-6-9-4	
4	6-8-2-5-1	
	3-4-8-1-6	
5	8-1-4-9-3-5	
	6-5-8-4-2-7	
6	8-1-2-9-3-6-5	
	8-2-1-9-3-7-4	
7	3-5-6-9-1-8-2-7	
	8-5-2-6-7-3-4-9	

ANEXO 6 – Digit Symbol Modality Test

KEY

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

1	2	3	4	5	6	7	8	9						
---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	--	--

1	2	3	4	5	6	7	8	9						
---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	--	--

1	2	3	4	5	6	7	8	9						
---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	--	--

1	2	3	4	5	6	7	8	9						
---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	--	--

1	2	3	4	5	6	7	8	9						
---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	--	--

1	2	3	4	5	6	7	8	9						
---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	--	--

ANEXO 7 – Teste D2 – Exemplo de um protocolo aplicado

Nome: M.M.B. Sexo: F
 Idade: 23 a 1 m Data de nascimento: 09/01/83
 Nível de Instrução: Letras Profissão: _____
 Data de Aplicação: 26/02/86

Teste d2


Exemplos: 4 4 4

Exercício: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

	NS	TE	SL	ES	AO
PONTOS	509	39	470	44	19
PERCENTIL	40	—	60	30	30

LINHAS	1-4	5-10	11-14
DISTRIBUIÇÃO DE ERROS	19	13	7

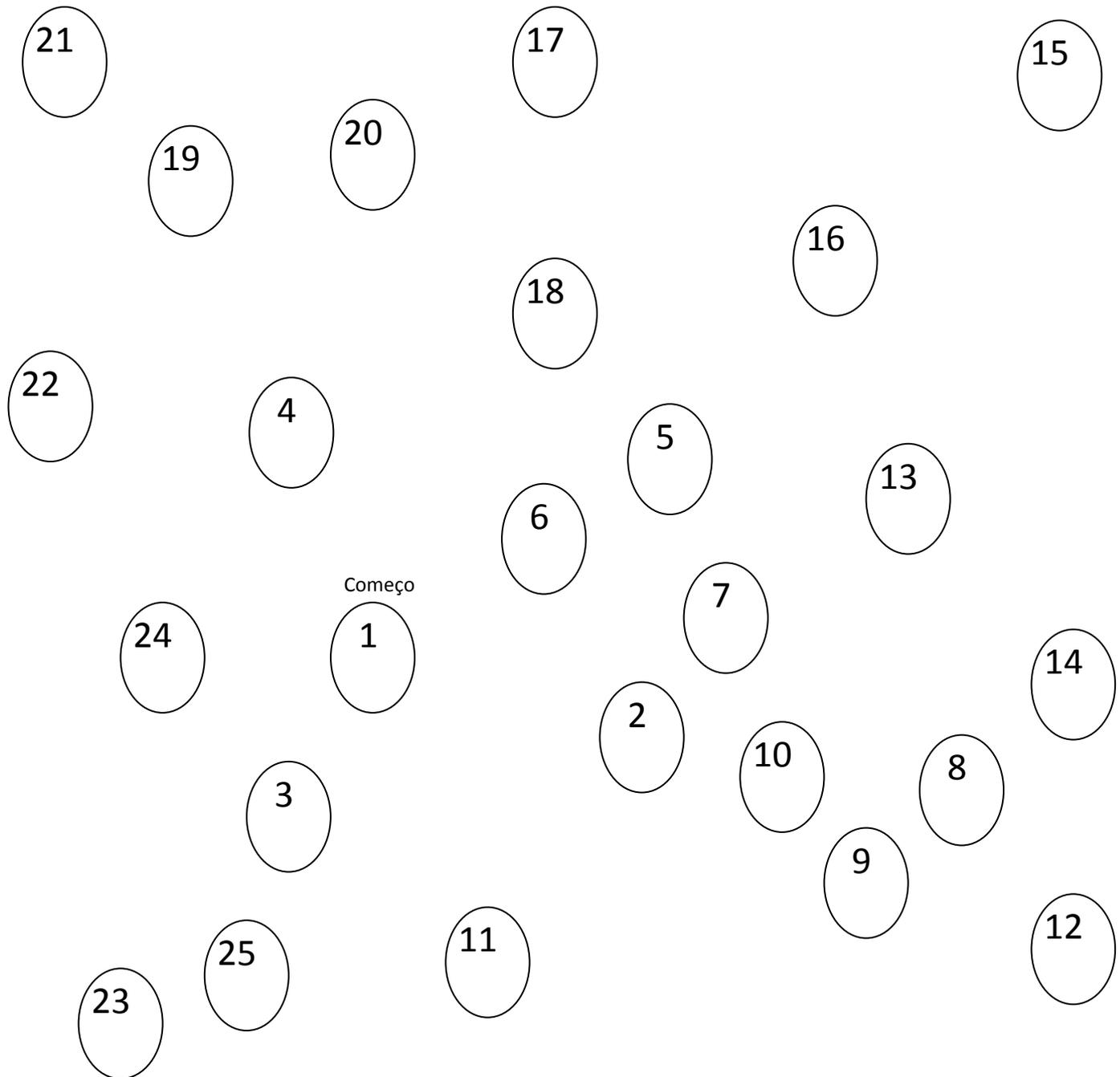
Copyright by Psychology Dr. C. J. HOOPER, copyright 1978. Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial, sem autorização, sob qualquer forma ou por qualquer meio eletrônico, mecânico, gravado, fotocopiado, ou por qualquer outro sistema de armazenamento e transmissão de informação.

97.1

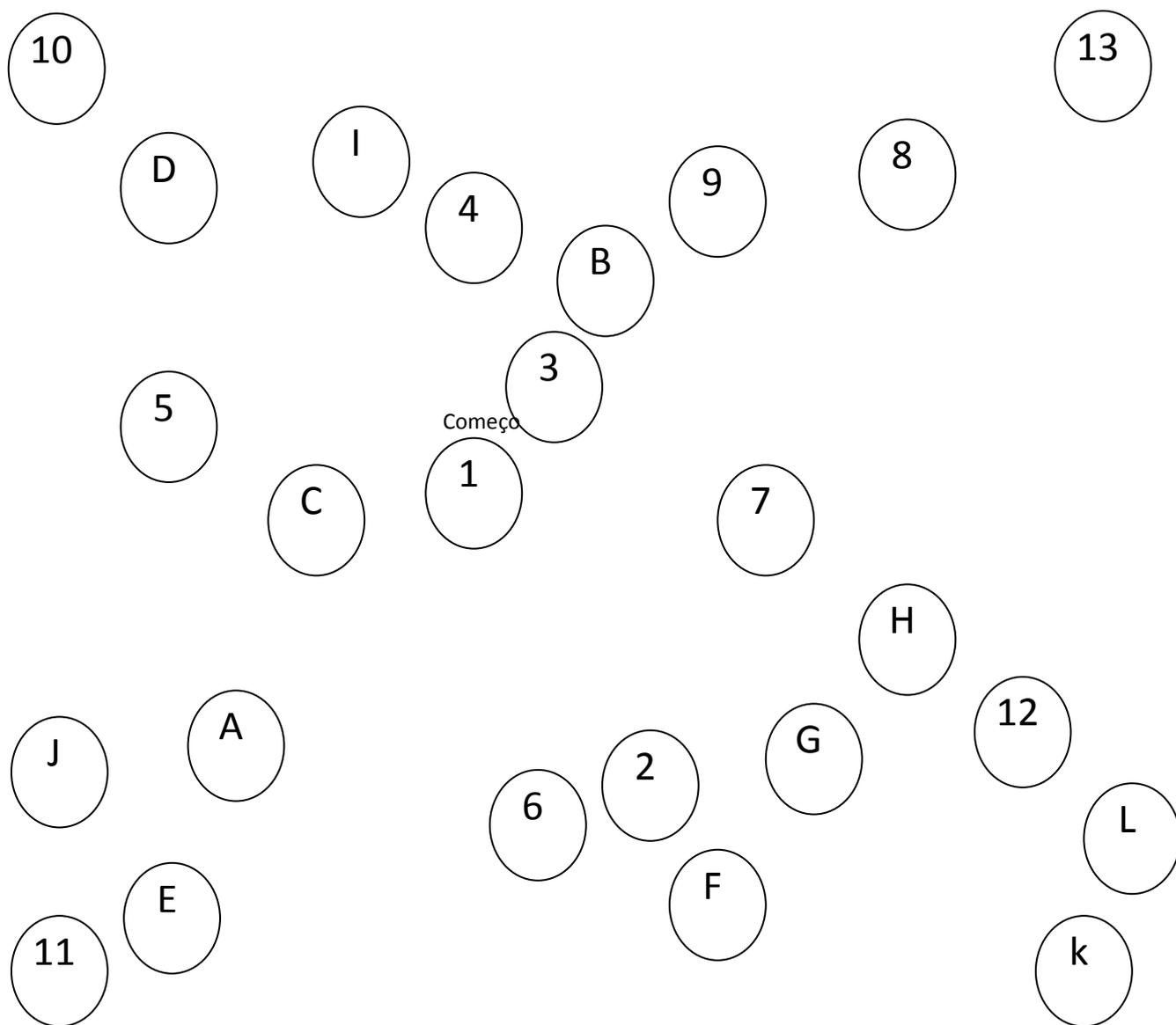
1.		RB	E1	E2	
		46	7	1	
2.		44	5		
3.		33	1		
4.		37	5		13
5.		53			
6.		33			
7.		33	2		
8.		40	6		
9.		37	2		
10.		34	3		13
11.		29			
12.		32	2		
13.		47	2		
14.		33	3		7
		509	38	1	

97.1

ANEXO 8 – Trail Making Test – A



ANEXO 9 – Trail making Test - B



ANEXO 10 – Comprovante de submissão do artigo de revisão sistemática com metanálise.

Elsevier Editorial System(tm) for Research
in Developmental Disabilities

Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Motor Cortex Excitability in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review and Meta-analysis.

Article Type: Review Article

Keywords: Cortical excitability, transcranial magnetic stimulation, attention deficit hyperactivity disorder

Corresponding Author: Dr. Kátia Monte-Silva, Ph.D.

Corresponding Author's Institution: Universidade Federal de Pernambuco

First Author: Tarcísio Dutra

Order of Authors: Tarcísio Dutra; Adriana Baltar; Kátia Monte-Silva, Ph.D.