



SENAI - CIMATEC

PROJETO DE PESQUISA

**Impacto da Estimulação Elétrica
Transcraniana de Alta Definição por
Corrente Alternada sobre as Funções
Executivas em Indivíduos com Transtorno
do Déficit de Atenção e Hiperatividade**

Salvador, Bahia

2023



PROJETO DE PESQUISA

Impacto da Estimulação Elétrica Transcraniana de Alta Definição por Corrente Alternada sobre as Funções Executivas em Indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

Instituição Pleiteante:

SENAI-CIMATEC

Coordenadores do Projeto:

Daniel Almeida Filho.

Professor Adjunto.

Ingrid Winkler

Prof. Associada.

Equipe Executora da instituição pleiteante:

Camila Vila-Nova.

Pós Doc - PPG em Modelagem Computacional e Inovação Tecnológica.

André Luis Pires Wenceslau Soares

Aluno Graduação Engenharia Bolsista PIBIC

Lila Teixeira de Araújo.

Pesquisadora.

Scientific Writer na Organização Representativa de Pesquisa Clínica

Instituição Parceira:

Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Equipe Executora da instituição parceira:

Ailton de Souza Melo.

Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB).

Ana Paola Robatto Nunes.

Professora do Magistério Superior da FMB - Departamento de Pediatria.

José Garcia Vivas Miranda.

Professor Titular do Instituto de Física.

RESUMO

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por níveis inapropriados de atividade motora, e de funções executivas como a impulsividade e desatenção. Apresenta também déficit em memória de trabalho. A influência de áreas frontais e parietais sobre a memória de trabalho possibilita investigar os efeitos de técnicas de estimulação cerebral não invasiva em pacientes com TDAH. A estimulação elétrica transcraniana por corrente alternada de alta definição (*tACS-HD*) permite, além da alta capacidade de focalidade, investigar como cada região reage a diferentes frequências de corrente elétrica, tornando possível a dosagem da mesma para regiões específicas. A convergência de tecnologias como a *tACS-HD*, a realidade virtual e medidas neurofisiológicas pode fornecer cuidados altamente integrados, e individualizados, livres da natureza isolada dos modelos de saúde existentes, aumentando a aderência ao tratamento, e ampliando os benefícios da neuro reabilitação. O presente estudo pretende analisar os efeitos da estimulação elétrica com *tACS-HD* associado ao uso de realidade virtual sobre a memória de trabalho e seus efeitos sobre a impulsividade em adolescentes com TDAH.

Palavras-chave:

Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade; memória de trabalho; estimulação elétrica transcraniana por corrente alternada; realidade virtual.

SINOPSE PARA FINS DE ORÇAMENTO

Título do Estudo Clínico	Impacto da Estimulação Elétrica Transcraniana de Alta Definição por Corrente Alternada sobre as Funções Executivas em Indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
Status do documento	Versão datada de 07 de dezembro de 2023.
População do Estudo Clínico	216 indivíduos de ambos os sexos na faixa etária entre 12 -18 anos de idade, onde 192 são indivíduos com diagnóstico de TDAH, de acordo com critérios DSMV, residentes em Salvador e região metropolitana, matriculados em escola regular ou que já tenham concluído o ensino médio. Os 24 indivíduos restantes não apresentam o diagnóstico de TDAH (neurotípicos), na faixa etária acima mencionada.
Objetivo(s) para avaliação da eficácia	• Objetivo primário de eficácia Avaliar o impacto da tACS-HD, da realidade virtual durante a tarefa de memória de trabalho, sobre essa função executiva, em participantes com TDAH ◦ Variável primária Eletoencefalograma (EEG) e testes de memória de trabalho (recordação livre) • Objetivos secundários de eficácia Os objetivos secundários do estudo são: Avaliar o impacto da neuroreabilitação com tACS-HD durante tarefa de memória de trabalho sobre o controle inibitório (impulsividade) ◦ Variáveis secundárias testes de impulsividade (Go/No-Go)
Objetivo exploratório	• Não se aplica
Objetivo de segurança	Avaliar os eventos adversos ocorridos ao longo do estudo, bem como a sua classificação, e relação de causalidade com a intervenção.
Critérios de inclusão	a. Fornecimento do Consentimento Livre e Esclarecido por escrito, assinado e datado; b. Fornecimento do TALE-Termo de Assentimento Livre e Esclarecido por escrito, assinado e datado; c. Indivíduos de ambos os sexos, destros, com idade entre 12-18 anos, com diagnóstico de TDAH, de acordo com critérios DSMV, residentes em Salvador e região metropolitana, matriculados em escola regular ou que já tenham concluído o ensino médio, e que tenham autorização médica para a suspensão de uso da medicação psicoestimulante por 48 horas antes das intervenções (D-3, D1, D2, D3, D4, D5, D35) e mais 5 dias durante o período da intervenção; d. Indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 12-18 anos, sem diagnóstico de TDAH, residentes em Salvador e região metropolitana, matriculados em escola regular ou que já tenham concluído o ensino médio;

Critérios de exclusão	a. Participante da pesquisa que tenha participado de protocolos de estudos clínicos nos últimos 12 (doze) meses, a menos que o investigador julgue que possa haver benefício direto ao mesmo (Resolução CNS 251, de 7 de agosto de 1997, item III, subitem J); b. Abuso de álcool e fármacos (diagnóstico prévio de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM V); c. Uso de drogas ilícitas; d. Qualquer alteração clínica que seja interpretada pelo médico Investigador como um risco à inclusão do participante no estudo. e. Presença de lesões na cabeça contraindicadas à utilização da neuromodulação; f. Uso de marcapasso, implante coclear ou placa metálica na cabeça, tumor cerebral, deformidades cranianas; g. Diagnóstico de depressão e/ou transtornos de ansiedade, segundo o DSM-V, nos últimos 6 meses; h. Diagnóstico de transtorno bipolar, esquizofrenia, transtorno do espectro autista e , outras desordens do desenvolvimento diagnosticados segundo o DSM-V; i. Diagnóstico de epilepsia; j. Gestantes; k. Diagnóstico de TDAH apenas hiperativos; l. Início de novos psicofármacos ou mudança de dose da medicação habitual nos últimos 3 meses; m. Uso de psicoestimulantes 48h antes e durante a intervenção. n. Transtornos de linguagem oral e transtornos cognitivos que impeçam a compreensão dos procedimentos do estudo e as respostas necessárias ao mesmo; o. Indivíduos que sofreram desordens neurológicas adquiridas ou possuem transtorno neurológico congênito, que podem interferir na compreensão dos resultados do estudo: acidente vascular encefálico, encefalopatias; p. Alterações visuais ou auditivas que impeçam o uso efetivo da RV; q. Episódios de enjoo e labirintite que, mesmo tratados, impeçam o uso de RV. r. Qualquer afecção que na opinião do investigador principal ofereça risco ao participante da pesquisa durante a sua participação no estudo.
Metodologia	Ensaio clínico, de superioridade, de Fase III, randomizado, duplo cego, sham-controlado, em grupos paralelos, cujo desfecho primário é a evolução na tarefa de memória de trabalho após 4 sessões de tACS-HD em pacientes com TDAH.
Tamanho amostral	Deverão ser incluídos 24 participantes por subgrupo, num total de 216 participantes, para que se atinja a população avaliável, considerando possíveis <i>drop outs</i> e falhas de triagem.

Produtos Sob Investigação	PSI 1: produto teste Frequência: serão utilizadas uma das frequências de 4Hz ou 60Hz, a depender do subgrupo da amostra. Localização de aplicação: Córtex pré frontal dorsolateral ou lobo parietal inferior, a depender do subgrupo da amostra. Intervalos entre as intervenções: cada uma das 4 sessões de estimulação obedecerá o intervalo de 24h entre elas. A duração de cada uma será de 20 minutos. PSI 2: placebo tipo sham: Serão utilizadas rampas de subida e descida de intensidade da aplicação do estímulo, respeitando-se o tempo de 30 segundos para que o equipamento atinja a frequência alvo no início da sessão, nos primeiros 30 segundos do início do experimento, e, nos últimos 30 segundos antes da finalização dos 20 minutos do tempo de estimulação, será aplicada a rampa de descida do estímulo, respeitando-se os mesmos 30 segundos. Esse procedimento é feito para que ocorra maior conforto e acomodação sensorial do paciente ao estímulo aplicado.
Duração do Tratamento	O estudo terá duração de aproximadamente 12 meses por participante (10 meses de recrutamento e 60 dias de experimento). Estão previstas 10 visitas programadas, sendo elas: • Visita V-1: Triagem (24 h antes de V0 com janela de ± 3 dias) • Visita de Inclusão e randomização (V0: Triagem (24 h após de V-1 com janela de ± 3 dias) 7 • D-3 Visita 1 de Experimento (24 após de V0 com janela de ± 2 dias)10 • D1 Visita 2 de Experimento (24 após de D-3 com janela de ± 2 dias)12 • D2 Visita 3 de Experimento (24 após de D1 com janela de ± 2 dias)15 • D3 Visita 4 de Experimento (24 após de D2 com janela de ± 2 dias)18 • D4 Visita 5 de Experimento (24 após de D3 com janela de ± 2 dias)21 • D5 Visita 6 de Experimento (24 após de D4 com janela de ± 2 dias)24 • D35 Visita Testes finais (30 dias após de D5 com janela de ± 2 dias) • VF - Visita de entrega de resultados e orientações (48 h após de D35 com janela de ± 2 dias).
Desenho do estudo	Trata-se de estudo de superioridade, de fase III, randomizado, duplo cego, “sham” controlado, em grupos paralelos, cujo desfecho primário é a evolução na tarefa de memória de trabalho após 4 sessões de estimulação transcraniana por corrente alternada de alta definição em pacientes com TDAH.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento de reconhecido interesse na literatura e é caracterizado por níveis inapropriados de atividade motora, impulsividade e desatenção, que interferem frequentemente no funcionamento e desenvolvimento, levando a prejuízos psicossociais ao longo da vida [1]. Esses sintomas manifestam-se de forma excessiva e persistente, não ocorrem em um único contexto e não podem ser atribuídos a outro diagnóstico [2].

O TDAH não é apenas o transtorno neuropsiquiátrico mais comum na infância, mas também uma das condições mais investigadas em saúde mental infantil, com prevalência estimada em 5,9% nessa população [3].

Além dos impactos decorrentes da tríade sintomatológica básica (desatenção, hiperatividade e impulsividade), até 89% das crianças com TDAH podem ter déficits em pelo menos uma função executiva [4], como déficit em memória operacional e em controle inibitório (impulsividade) [5].

As consequências dos déficits executivos incluem diminuição do desempenho acadêmico, isolamento social, baixa auto-estima e comportamento de risco. Ainda pode trazer como consequências, aumento de custos financeiros pessoais e para a sociedade impactando em uso de outros medicamentos, de outros transtornos psiquiátricos e necessidade de mais terapias [6].

É preconizado que o tratamento siga uma abordagem multimodal, incluindo terapia medicamentosa, orientação da família e da escola e suporte com terapias especializadas [2]. Apesar de apresentar-se como um recurso eficaz, estudos de bancos de dados farmacêuticos e de tratamento mostraram que a prevalência de descontinuação ou não adesão medicamentosa está entre 13,2% e 64% [7]. Isso acontece devido, em geral, à variabilidade da ação da medicação para diferentes pacientes, resultando em eventos adversos [8]; melhora insuficiente dos sintomas [9] [8][9] ou eficácia limitada a longo prazo em alguns casos [10]).

Estudos de neuromodulação têm testado alternativas para os casos de TDAH em adolescentes [11], adolescentes e crianças [12] e adultos [13], mas ainda há limitação de

informações capazes de criar diretrizes claras de tratamento e integrar essa técnica à rotina clínica [8].

A influência de áreas frontais e parietais sobre a memória de trabalho levaram os pesquisadores a investigar os efeitos de técnicas de estimulação elétrica e magnética em pacientes com TDAH. Contudo essas técnicas apresentam falhas como elevada dissipação de corrente sobre extensas áreas corticais, custo elevado e pouca padronização dos parâmetros de aplicação, nem sempre com efeitos positivos. Os estudos analisam impulsividade, atenção, memória de trabalho e conectividade cerebral [14]; [15]; [12,16]; [17]; [18]).

O aperfeiçoamento das técnicas de neuromodulação com o uso de frequências específicas de oscilação da corrente elétrica, como a estimulação elétrica transcraniana por corrente alternada, que coaduna com o padrão oscilatório já conhecido e existente no cérebro, já vem sendo utilizadas em estudos envolvendo memória operacional em adultos [19]. Estes estudos, associados a compreensão do padrão de frequências de ondas cerebrais através de técnicas já bem estabelecidas como o uso de eletroencefalograma (EEG), podem auxiliar na compreensão da atividade neural rítmica envolvida nas funções executivas, especificamente sobre a memória de trabalho, e verificar se a modulação dessa função pode influenciar outras funções executivas, como o controle inibitório.

A associação da neuromodulação com técnicas mais avançadas de reabilitação, como a realidade virtual, podem também beneficiar o interesse dos participantes na aderência à terapia, principalmente em na faixa etária de adolescentes, e ampliar os benefícios da neuro reabilitação.

O presente estudo pretende analisar os efeitos da estimulação elétrica com corrente alternada de alta definição (tACS-HD) associado ao uso de realidade virtual sobre a memória de trabalho e seus efeitos sobre a impulsividade em adolescentes com TDAH.

REFERENCIAL TEÓRICO:

No atual DSM-5 (quinta edição), o TDAH é descrito como um transtorno do neurodesenvolvimento com critérios específicos para crianças e adultos [20].

Como um transtorno do neurodesenvolvimento, o TDAH se manifesta precocemente e influencia o funcionamento profissional, social, acadêmico e pessoal. Os sintomas principais do TDAH são desatenção, hiperatividade e impulsividade, que se manifestam de forma excessiva, persistente e inapropriada para a idade, não ocorrem em um único contexto e não podem ser atribuídos a outro diagnóstico [20].

A desatenção é a capacidade limitada de permanecer atento por um tempo necessário para realizar ou compreender determinada tarefa. Já a hiperatividade caracteriza-se pelo excesso de atividade motora e/ou mental, e a impulsividade manifesta-se por reações impensadas e repentinas. Esse conjunto de sintomas leva a uma dificuldade em inibir comportamentos, com prejuízos nas habilidades de planejamento e de interrupção de tarefas, apresentando características como baixa tolerância à espera, alta necessidade de recompensa imediata, falha na previsão das consequências, déficit na autorregulação e presença de respostas rápidas, porém imprecisas [21].

O TDAH é mais frequentemente observado em meninos do que em meninas, com taxas que variam de 2:1 em amostras populacionais até 10:1 em amostras clínicas [20].

Quadro clínico e identificação

A contextualização dos sintomas na história de vida do indivíduo é necessária para a identificação do TDAH, considerando a duração, frequência, intensidade e persistência dos sintomas em diferentes contextos.

O TDAH é apresentado no DSM-V segundo os subtipos predominantemente desatento, predominantemente hiperativo-impulsivo e combinado [20]. É descrito também que a caracterização em subtipos não é estanque, podendo variar de acordo com a idade em que o diagnóstico é considerado [22], o que sugere uma condição dinâmica em que sintomas de desatenção e hiperatividade podem flutuar de intensidade e prevalência desde o diagnóstico até a vida adulta. .

Para o diagnóstico formal, os sintomas devem aparecer antes dos 12 anos de idade, o que demonstra a importância de uma apresentação clínica marcada durante a infância [20]. A

tríade sintomatológica muitas vezes é verificada após o ingresso escolar, pois neste período as dificuldades são percebidas pelos professores por meio da comparação com outras crianças da mesma idade e no mesmo ambiente.

Caracterização da Cognição no TDAH

As funções executivas envolvem uma série de capacidades que regulam, controlam e planejam o comportamento e os processos cognitivos para que atividades independentes, proativas e produtivas possam se desenvolver [23]. Essas capacidades são o planejamento, atenção, memória operacional (manipulação ativa de informações mantidas em memória temporária), controle inibitório (capacidade de reter ou suprimir uma resposta comportamental prepotente), flexibilidade cognitiva (capacidade de alternar de maneira flexível entre conjuntos mentais), dentre outras. [24].

No TDAH, as principais funções executivas, estão envolvidas no transtorno, interferindo na regulação emocional, interação social e comportamento disruptivo [21]. Indivíduos com TDAH frequentemente apresentam prejuízo no desempenho de tarefas que exigem foco e manutenção da atenção, sendo considerados mais lentos do que os seus pares [25].

Substrato anatômico e funcional no TDAH

Diferentes funções cognitivas podem ser mapeadas em regiões do córtex pré-frontal (PFC). A tradição localizacionista associa o controle inibitório com o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), córtex frontal inferior (IFC) ou córtex frontal orbital (OFC). Postula-se que o controle inibitório é um mecanismo pelo qual o PFC exerce seus efeitos também em regiões subcorticais e corticais posteriores durante o esta função executiva [26].

Em um estudo com crianças, adolescentes e adultos com TDAH análise de neuroimagens mostram áreas de superfícies corticais diminuídas em crianças, principalmente nas regiões frontal, cíngulada e temporal. O giro fusiforme e a espessura cortical do pólo temporal também foram menores em crianças com TDAH [27].

Outro estudo identifica, com alta significância e poder, menor volume cortical do córtex temporal superior, médio e inferior esquerdo, bem como o córtex parietal inferior esquerdo, em crianças com TDAH desatentas e TDAH combinado, comparadas com crianças saudáveis [28].

O cerebelo também é descrito como área que suporta funções cognitivas que se apresentam alteradas no TDAH. Em um estudo multicoorte, usou-se dados longitudinais para caracterizar o desenvolvimento cerebelar e avaliar a trajetória de crescimento do cerebelo ao longo da vida de indivíduos com TDAH comparados com indivíduos saudáveis. O grupo TDAH apresentou crescimento mais lento na primeira infância em comparação com o grupo de desenvolvimento típico. Mas observou-se que isso foi revertido no final da infância, com crescimento mais rápido no grupo com TDAH no corpo medular esquerdo. O estudo conclui que essas descobertas são consistentes com o conceito de TDAH como um distúrbio das conexões estruturais do cérebro, formado em parte pelo desenvolvimento de tratos de substância branca córtico-cerebelar [29].

Áreas subcorticais também são consideradas diferentes entre meninos e meninas com TDAH. Em estudo prévio, participantes com TDAH foram comparados com participantes com desenvolvimento típico, e observou-se que os volumes subcorticais eram reduzidos entre pré-escolares com TDAH, com maiores reduções no caudado, globo pálido e tálamo. Entre meninas (mas não meninos) com TDAH, os volumes do putâmen e do tálamo foram associados à gravidade dos sintomas do TDAH. Os padrões observados de diferenças subcorticais em pré-escolares com TDAH (maiores reduções em meninas), contrastados com as diferenças observadas entre crianças em idade escolar (maiores reduções em meninos) sugerem que crianças com TDAH apresentam dimorfismo sexual no desenvolvimento neuroanatômico que acompanha a trajetória inicial dos sintomas início e atenuação [30].

Os sinais e sintomas de TDAH também variam bastante com a idade. Varreduras cerebrais foram adquiridas e analisadas para investigar alterações estruturais nas neuroimagens e correlacionar esses achados com o desempenho na memória de trabalho em diferentes faixas etárias (adolescentes e adultos). Uma subamostra de ambos os grupos deste estudo (TDAH, n = 21; controles n = 23), sem uso de psicoestimulantes, realizou uma tarefa de memória de

trabalho enquanto era realizada ressonância magnética funcional. O estudo identificou menor volume de massa cinzenta bilateralmente em adolescentes com TDAH no caudado na idade de 20-24 anos. A memória de trabalho foi pior em participantes com TDAH na adolescência, com falha na ativação caudada. Já adultos jovens diagnosticados com TDAH na adolescência apresentam déficits estruturais e funcionais no caudado associados à função anormal da memória de trabalho. Esses achados não são secundários ao tratamento com estimulantes e enfatizam a importância de se ter uma perspectiva mais ampla sobre os resultados do TDAH do que simplesmente se um determinado paciente atende ou não aos critérios diagnósticos em um determinado momento [31].

Um estudo de revisão de literatura descreve que as funções executivas como controle inibitório e atenção estão associadas às regiões ventrais e mediais do córtex pré-frontal (incluindo o córtex cingulado anterior) e outras funções como auto regulação, memória de trabalho, planejamento e flexibilidade cognitiva estão associadas ao córtex pré-frontal dorsolateral. Os autores descrevem que dados convergentes de neuroimagem, neuropsicologia, genética e estudos neuroquímicos apontam consistentemente para o envolvimento da rede frontoestriatal como um provável contribuinte para a fisiopatologia do TDAH. Essa rede envolve o córtex pré-frontal lateral, o córtex cingulado dorsal anterior, o núcleo caudado e o putâmen. Além disso, uma literatura crescente demonstra anormalidades afetando outras regiões corticais e o cerebelo. As regiões cerebrais exploratórias de interesse nas quais foram identificadas anormalidades, mas que não foram previstas por modelos cognitivos de TDAH, são o lobo temporal, o lobo parietal, o lobo occipital e os ventrículos laterais. Estudos anatômicos sugerem reduções generalizadas de volume em todo o cérebro e cerebelo, enquanto estudos de imagem funcional sugerem que os indivíduos afetados ativam áreas mais difusas do que os controles durante o desempenho de tarefas cognitivas. Mais precisamente, foram observadas reduções do volume cerebral total, no córtex pré-frontal, nos gânglios da base (striatum), no córtex cingulado anterior dorsal, no corpo caloso e no cerebelo. Além disso, a hipofunção do córtex cingulado dorsal anterior, do córtex frontal e dos gânglios da base (estriado) também foi relatada. Os paradigmas mais utilizados na ressonância magnética funcional (fMRI) são tarefas de inibição motora, interferência e atenção como o “*go/no-go test*” (“vai/não-vai”), o “*stop signal test*” (“sinal de parada”) e o *Stroop test*[32].

Tratamentos

O tratamento do paciente com TDAH deve ser iniciado após identificação dos pontos de maior interferência na vida de cada indivíduo e estabelecimento de um plano, com objetivos claros e definidos.

A abordagem deve ser multimodal por levar em consideração os diferentes contextos (escola, psicoeducação familiar, terapia cognitiva e/ou comportamental), envolvendo técnicas e profissionais de diversas áreas.

Deve ser realizada adequada orientação aos familiares e ao indivíduo com TDAH a respeito das bases científicas do transtorno, tanto neurobiológicas como genéticas, para que ocorra uma maior compreensão das dificuldades apresentadas (Mattos & Casella, 2011). A boa comunicação entre os pais, professores e demais profissionais da escola também são essenciais para a monitoração do progresso e efetividade das intervenções [33].

De modo geral, a terapia medicamentosa é fundamental. As medicações mais utilizadas e com maior tamanho de efeito são os estimulantes como o metilfenidato, que atua inibindo a recaptura de dopamina e noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos e os derivados de anfetamina, como a lisdexanfetamina, que além do mecanismo anterior, aumenta a excreção destas catecolaminas de vesículas do neurônio pré-sináptico.

O tratamento medicamentoso sugerido pela agência federal norte-americana *Food and Drug Administration (FDA)*, que regulamenta a prescrição de medicamentos nesse país, está estabelecido após os seis anos de idade. Mas, a Academia Americana de Pediatria, em publicação de diretrizes gerais para o TDAH, estabelece que, em situações específicas a terapêutica medicamentosa possa ser utilizada a partir dos quatro anos de idade em casos que as medidas não farmacológicas não tiverem êxito até essa faixa etária [34,35].

O tratamento com estimulantes (metilfenidato ou anfetamina) apresenta cerca de 85% de possibilidades de ser efetivo e são considerados como primeira opção medicamentosa [34,35]. A escolha do tipo de medicação depende de fatores como: tempo de necessidade de cobertura, possibilidade de administração em maior número de vezes ao dia, análise dos custos

do tratamento, já que as medicações de longa ação são significativamente mais dispendiosas. [35].

Também podem ser utilizadas drogas não estimulantes no tratamento do TDAH, como imipramina, agonistas alfa-adrenérgicos (clonidina) e bupropiona. Embora menos eficazes, também podem ser utilizadas em situações específicas no tratamento para o TDAH [33].

As terapias de suporte devem ser indicadas de forma individualizada. Alguns indivíduos precisam de acompanhamento fonoaudiológico, outros de pedagogos, mas a maioria das famílias necessitará em algum momento do suporte psicoterapêutico.

A integração dos serviços de suporte com o psiquiatra, psicólogo e/ou profissionais da saúde mental pode ser indicada, especialmente se a pessoa com TDAH é afetada pela coexistência de comorbidades e continua a experimentar dificuldades, apesar do tratamento medicamentoso.

A Terapia Cognitivo Comportamental, na qual há a associação entre o treinamento cognitivo, com o foco em funções cognitivas específicas e, princípios de condicionamento comportamental, buscando aumentar o comportamento desejado [1], tem sido utilizada junto à terapêutica medicamentosa nas pessoas com TDAH.

Técnicas Não Invasivas de Estimulação Cerebral

A neuromodulação não invasiva (termo mais conhecido: NIBS em inglês - *Non invasive brain stimulation*) tem sido investigada para o tratamento de uma série de transtornos neurológicos e psiquiátricos [36].

Recentemente iniciou-se a investigação da utilização dessa ferramenta no TDAH, tanto em adultos, adolescentes e crianças [17].

Uma das técnicas mais utilizadas é a estimulação elétrica não invasiva (termo mais conhecido: tES - *transcranial electrical stimulation*) que envolve aplicação de corrente de baixa intensidade para a modulação de atividade cerebral cortical e subcortical.

A maior parte das publicações atuais têm explorado a estimulação magnética transcraniana (termo mais conhecido: TMS - *transcranial magnetic stimulation*) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (termo mais conhecido: tDCS - *transcranial direct current stimulation*).

O número de publicações relacionadas ao uso de NIBS para o tratamento de TDAH tem sido cada vez maior [15,37,38]; [39] [18], incluindo estudos em crianças [8,40][15,37,38]; [8].

Apesar dos benefícios dessas técnicas, a TMS esbarra principalmente no custo do equipamento e a tDCS barreira principalmente na dificuldade de compreensão mais aprofundada do que acontece em termos neurofisiológicos quando essa técnica é aplicada[41]. A corrente é dissipada em diversas regiões do córtex, limitando a compreensão de que área exatamente interferiu na melhora clínica do sujeito que passou pelo procedimento. Além disso, ainda existe a falta de padronização do procedimento para cada transtorno, sendo aplicados diferentes parâmetros com os mesmos objetivos[41].

Além disso, os protocolos de neuromodulação utilizados nos estudos publicados são variáveis em termos de localização dos eletrodos para tratamento da mesma patologia, há poucas pesquisas explorando correntes de intensidades diferentes de 1 mA [42] a 2 mA [43]. Quando há modificação dessas correntes, a localização e, algumas vezes, os formatos dos eletrodos são diferentes de outros estudos. Apesar da maioria dos estudos utilizar correntes entre 1 mA e 2 mA, com eletrodos de 35 cm², é difícil realizar a comparação entre esses estudos devido à escolha de outros parâmetros diferentes, como localização dos eletrodos ou tempo de estimulação[41]. Os estudos de metanálises mostram que poucos estudos seguem protocolos bem desenhados, quando grande parte dos artigos são excluídos desses estudos, por não se encaixarem aos critérios de seleção exigidos para esse tipo de revisão. E estudos com TDAH não fogem a essa regra.

Contudo, um estudo pioneiro [19] para a avaliação dos efeitos de neuromodulação sobre a memória de trabalho, demonstra resultados robustos com a aplicação da técnica utilizando parâmetros que levam em consideração maior focalidade da aplicação e melhor controle dos resultados nas áreas aplicadas, demonstrando a dependência entre tipo de corrente e área

estimulada. O tipo de corrente utilizada é a corrente alternada transcraniana (termo mais conhecido: tACS - *transcranial alternating current stimulation*).

Este tipo de corrente para fins terapêuticos em transtornos neurológicos e psiquiátricos tem ganhado espaço na literatura científica.

Tanto a tDCS, quanto a tACS utilizam, como uns dos parâmetros, a configuração da montagem e tamanho dos eletrodos. As montagens consideradas tradicionais, por conta do número de publicações científicas sobre o tema, são as que utilizam 2 eletrodos retangulares com medidas de 25cm² a 35 cm², ambos posicionados na cabeça ou um dos eletrodos (de estimulação) na cabeça e o outro (eletrodo de referência) sobre a superfície do braço (músculo deltóide). Mas, com o objetivo de compreender melhor a ação dessas correntes no cérebro, pesquisadores estão optando por investigar a ação da tDCS e da tACS quando aplicadas utilizando-se montagem e tamanho de eletrodos que proporcionem aumento de focalidade e especificidade da corrente sobre áreas do córtex. Assim, evita-se a dissipação de corrente e melhor compreensão de quais áreas e quais funções estão realmente sendo estimuladas.

Tais mudanças de parâmetros são caracterizados por eletrodos circulares medindo por volta de 12mm de circunferência com N eletrodos com polaridade catódica, dispostos de forma a circundar 1 eletrodo anódico com o mesmo tamanho dos demais. Tal técnica é denominada de aplicação de alta definição (termo mais conhecido: *HD - High Definition*) [44]; [45]. Estudos sobre a segurança do uso da técnica também têm sido descritos, inclusive em crianças [46].

Estudo com uso de HD-tDCS em 33 crianças e adolescentes com TDAH e 13 controles saudáveis foi realizado por [47] com protocolo de 5 dias de intervenção. Os participantes receberam 0,5 ou 0,25 mA de intensidade de corrente a depender da sensibilidade cutânea individual de cada um. Foram avaliados controle inibitório através do GO/NO-GO teste e memória de trabalho através do N-back paradigma. As avaliações foram feitas antes, logo após e 4 meses depois da intervenção. Houve diferença entre os resultados dos testes clínicos e da amplitude do P300 entre o grupo que recebeu 0,5 mA e o que recebeu 0,25 mA, sugerindo efeitos diferentes quando as diferentes intensidades são aplicadas. O estudo conclui a

importância da compreensão aprofundada dos diferentes resultados de estudos com tES em relação aos parâmetros utilizados [47].

A principal diferença entre a utilização da HD-tACS em relação à HD-tDCS é a utilização de frequências específicas de estimulação com uso da primeira técnica.

A HD-tACS permite, além da alta capacidade de focalidade, investigar como cada região reage a diferentes frequências de corrente elétrica, tornando possível a dosagem da mesma para específicas regiões.

Não é suficiente apenas a continuidade da exploração do uso de tES sem que se busque técnicas capazes de melhorar a compreensão desta no córtex. O aumento da focalidade não é apenas mais uma mudança de parâmetro dentro do estudo da tES, mas a tentativa de entender e encontrar melhores resultados da aplicação de corrente para fins terapêuticos no cérebro.

Eletroencefalograma e Potenciais Relacionados a Eventos

A utilização do EEG para aquisição de sinais neurais, além de ter sido amplamente estudado como forma de comunicar o cérebro com computadores[48–50], é capaz de identificar mudanças do potencial desses sinais neurais, quando utilizada antes e após a tACS. Com essa ferramenta, pode-se explorar as frequências de ondas cerebrais mais ou menos presentes em diferentes áreas do córtex e, com o uso de outras ferramentas como a neuromodulação, o neurofeedback e a realidade virtual, modificar comportamentos e viabilizar novos aprendizados[51].

A partir do EEG também pode-se identificar algumas assinaturas (respostas) neurais características, que ocorrem em períodos e amplitudes específicas como respostas a estímulos visuais e auditivos. Essas assinaturas são potenciais relacionados a eventos (PRE) conhecidos em inglês com event related potentials (ERP), como o P300 e o N200. Estes são potenciais visualizados no EEG, 300 e 200 ms depois de eventos auditivos ou visuais que o sujeito experiencia[52,53].

O sinal P300 é uma assinatura neural bem conhecida amplamente utilizado em estudos de atenção focada, e está relacionado com integração de informações contextualizadas e

memória (Halgren e outros, 1995). Com a detecção automática do P300, pode-se fornecer um feedback direto sobre o desempenho do sujeito ao responder determinado estímulo e avaliar o uso dessas ferramentas neurofisiológicas no contexto da reabilitação cognitiva[51].

Realidade Virtual e Neuroreabilitação

A realidade virtual (RV) tem sido cada vez mais utilizada na neuroreabilitação, em particular para o controle motor, e tem mostrado resultados promissores [54][55][56]. As aplicações cognitivas no campo da neuro-reabilitação e o uso combinado de RV com interfaces com máquinas, tem sido usados com crianças com TDAH.[51]

Sugere-se que plataformas de jogos que incluem interações sociais e feedback específico baseado no comportamento neurofisiológico ou nas respostas fisiológicas periféricas dos usuários podem reforçar comportamentos significativos, como interações sociais usando sinais neurocomportamentais para promover melhora comportamental, cognitiva e emocional. Nesta linha, [57]; [58–60] defendem que o uso de ambientes virtuais ecológicos, realistas e interativos podem ser a solução para o problema de generalização da reabilitação de habilidades sociais em indivíduos com transtornos do neurodesenvolvimento. Golan e Baron-Cohen (2006) sugeriram que o uso de intervenção computadorizada em indivíduos com TEA permite o desenvolvimento de habilidades de forma altamente padronizada, ambiente previsível e controlado, ao mesmo tempo em que permitindo que um indivíduo trabalhe em seu próprio ritmo e nível de habilidade [61].

Como apresentado na literatura, a realidade virtual tem potencial técnico para se tornar uma ferramenta para procedimentos e protocolos de neuroreabilitação. Entretanto, a adoção dessa tecnologia passa também por questões de mercado e da própria dedicação dos especialistas no desenvolvimento da plataforma de RV. Sob o ponto de vista dos desenvolvedores, o metaverso foi apontado como uma das cinco principais tecnologias atuantes em 2023 em um estudo realizado pelo *Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE)* [62], sendo a assistência médica um dos setores citados que mais sofrerá impacto pelo uso dessa tecnologia. O metaverso se trata de um ambiente de interação humana por meio de avatares virtuais sendo um reflexo do mundo real, mas sem as limitações físicas. Uma das

ferramentas utilizadas para a imersão no metaverso é a própria RV. Segundo a Goldman Sachs, esse mercado movimentará 80 bilhões de dólares até 2025, transformando setores como saúde e educação. Esses fatores sugerem que o uso de RV para neuroreabilitação pode se tornar emergente em poucos anos[63].

RELEVÂNCIA DO PROJETO PARA O DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO, TECNOLÓGICO E DE INOVAÇÃO DO ESTADO DA BAHIA

A tecnologia tem desempenhado um papel crucial no avanço do campo da saúde nos últimos anos, oferecendo novas e eficazes soluções de tratamento para uma variedade de doenças e transtornos que acometem o ser humano. Essas inovações têm permitido aos profissionais da saúde fornecer tratamentos mais precisos, eficazes e personalizados aos pacientes, melhorando sua qualidade de vida e aumentando suas chances de recuperação.

A realidade virtual tem sido explorada para a reabilitação neurológica e tem sido investigada principalmente para crianças com TEA, mas há pouca exploração das vantagens da ferramenta para pessoas com TDAH. Além disso, o uso desse instrumento interativo e com sentido também lúdico, pode tornar mais efetiva a aderência dos participantes às terapias. Ao incluirmos o avatar e o metaverso como estratégias de reabilitação no presente projeto, tenta-se recriar experiências de tratamento em saúde que podem ser capazes de demonstrar notável eficácia de resultados e proporcionar uma experiência mais agradável e motivadora para os pacientes.

Além disso, o ambiente criado a partir da RV é capaz de inibir distratores externos (inputs sensoriais) que possam interferir no desempenho dos participantes durante a testagem.

A convergência dessas tecnologias da nova era pode fornecer ao tratamento de pessoas com TDAH um conjunto de cuidados altamente integrados, intencionais e individualizados, livres da natureza isolada dos modelos de saúde existentes. A rapidez da comunicação permitirá níveis maiores de sofisticação na neuroreabilitação.

Além do fato de ser necessária a criação de alternativas para indivíduos que não respondem a terapias medicamentosas para o TDAH, deve-se pensar também no

desconhecimento do uso de psicoestimulantes a longo prazo no organismo humano. O alto custo dos psicoestimulantes também é fator que estimula a criação de novas alternativas.

OBJETIVO PRIMÁRIO:

Avaliar o impacto da tACS-HD, da realidade virtual, durante a tarefa de memória de trabalho sobre esta função executiva em participantes com diagnóstico de TDAH, entre a faixa etária de 12 a 18 anos de idade, residentes em Salvador e região metropolitana, Bahia.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

Avaliar o impacto da neuro reabilitação com *tACS-HD* durante tarefa de memória de trabalho sobre o controle inibitório (impulsividade) em adolescentes com TDAH em curto (imediato) e médio (30 dias) prazos.

METODOLOGIA:

DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de estudo de superioridade, de fase III, randomizado, duplo cego, “*sham*” controlado, em grupos paralelos, cujo desfecho primário é a evolução na tarefa de memória de trabalho após 4 sessões de estimulação transcraniana por corrente alternada de alta definição em pacientes com TDAH.

RANDOMIZAÇÃO

Os participantes serão randomizados para o grupo intervenção ou grupo controle *sham* na proporção de 1:1. Será realizada randomização em blocos, estratificados por idade e performance cognitiva. O processo de randomização se dará por uma central, contactada via telefone ou internet. O pesquisador preencherá os dados do sujeito e os fatores de estratificação. Assim que o sujeito for considerado elegível, será randomizado de maneira aleatória no grupo controle ou um dos grupos intervenção.

O grupo de alocação do participante será revelado no dia da intervenção apenas para os pesquisadores “não cegos”, responsáveis pela aplicação da estimulação e diferentes do

pesquisador responsável por receber, entrevistar o sujeito e conduzi-lo durante a execução das tarefas. Os dados dos participantes serão analisados conforme alocação no momento da randomização (*intention to treat*).

CEGAMENTO

O estudo é duplo-cego, portanto tanto os participantes quanto os pesquisadores que analisarão os dados não terão conhecimento sobre as frequências específicas utilizadas para a intervenção. Apenas os pesquisadores que aplicarão a estimulação transcraniana terão conhecimento dos grupos controle e intervenção.

O cegamento só será quebrado em situações excepcionais, como ocorrência de evento adverso grave em algum dos participantes ou qualquer outra situação relacionada ao estudo que comprometa a segurança dos participantes. Eventuais quebras ou violações ao cegamento serão reportadas às instâncias éticas pelo investigador principal e descritas no corpo do estudo. Em caso de interrupção do estudo ou não publicação dos resultados, o investigador principal deverá justificar os motivos perante o CEP ou CONEP, de forma fundamentada, conforme previsto na Resolução CNS 466/12.

Para garantir o cegamento do paciente durante o *sham*, será utilizado equipamento que simula a estimulação. Apenas o pesquisador aplicador da neuromodulação saberá a programação do equipamento.

POPULAÇÃO E AMOSTRA

Serão incluídos cerca de 216 indivíduos de ambos os sexos na faixa etária entre 12 e 18 anos de idade, sendo 192 com diagnóstico de TDAH de acordo com os critérios do DSM-V, residentes em Salvador e região metropolitana, matriculados em escola regular ou que já tenham concluído o ensino médio. Os 24 indivíduos restantes serão indivíduos sem diagnóstico de TDAH, representados aqui como neurotípicos, e na mesma faixa etária citada acima.

A faixa etária escolhida (adolescentes) é justificada pelo fato de que, nesse grupo, todos os sinais e sintomas do TDAH já terão aparecido, já que, segundo o DSM-V, o surgimento das características do transtorno são gradativas e apresentam-se preferencialmente antes dos 12

anos de idade [2]. Adultos (maiores de 18 anos) não foram incluídos pois o desenvolvimento do córtex pré-frontal, principal região relacionada com os sinais e sintomas do TDAH, apresenta desenvolvimento geralmente até os 25 anos de idade em neurotípicos [64] e podem atrasar mais de 2 anos em pessoas com TDAH [65], levando, por vezes, a melhora dos sintomas que podem interferir na detecção das alterações do presente estudo [66].

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Serão incluídos cerca de 216 indivíduos na faixa etária entre 12 e 18 anos de idade, de ambos os sexos sem e com diagnóstico de TDAH desatentos e desatentos e hiperativos, segundo critérios do DSM-V;
- Que sejam capazes de fornecer o consentimento livre e esclarecido através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e termo de anuência livre e esclarecida (TALE) do estudo;
- Destros;
- Matriculadas em escola regular ou que já tenham concluído o ensino médio;
- Que tenham autorização médica para a suspensão de uso da medicação psicoestimulante por 48 horas antes das intervenções (D-3, D1, D2, D3, D4, D5, D35) e mais 5 dias durante o período da intervenção. Tal procedimento é rotina em outras pesquisas com TDAH e neuromodulação no Brasil [12,67], não está relacionado com efeitos colaterais relevantes e é necessário para a avaliação dos efeitos dessa intervenção sem influência farmacoterapêutica. O manejo da medicação e acompanhamento do sujeito durante todo o procedimento serão feitos por médico psiquiatra com experiência em TDAH.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO ESTUDO:

- Presença de lesões na cabeça contraindicadas à utilização da neuromodulação;
- Uso de marcapasso, implante coclear ou placa metálica na cabeça, tumor cerebral, deformidades cranianas;
- Diagnóstico de depressão e/ou transtornos de ansiedade, segundo o DSM-V, nos últimos 6 meses;

- Diagnóstico de transtorno bipolar, esquizofrenia, transtorno do espectro autista e , outras desordens do desenvolvimento diagnosticados segundo o DSM-V;
- Diagnóstico de epilepsia;
- Gestantes;
- Diagnóstico de TDAH apenas hiperativos;
- Início de novos psicofármacos ou mudança de dose da medicação habitual nos últimos 3 meses;
- Uso de psicoestimulantes 48h antes e durante a intervenção.
- Transtornos de linguagem oral e transtornos cognitivos que impeçam a compreensão dos procedimentos do estudo e as respostas necessárias ao mesmo;
- Indivíduos que sofreram desordens neurológicas adquiridas ou possuem transtorno neurológico congênito, que podem interferir na compreensão dos resultados do estudo: acidente vascular encefálico, encefalopatias;
- Alterações visuais ou auditivas que impeçam o uso efetivo da RV;
- Episódios de enjoos e labirintite que, mesmo tratados, impeçam o uso de RV.
- Qualquer afecção que na opinião do investigador principal ofereça risco ao participante da pesquisa durante a sua participação no estudo.

ESTRATÉGIAS DE RECRUTAMENTO:

O período definido para o recrutamento será de 12 meses.

Por se tratar de uma amostra de 216 participantes, serão planejadas outras parcerias com institutos e centros de atendimento especializados em TDAH públicos e privados. Serão realizadas ações de divulgação por meio de redes sociais, após aprovação dessa estratégia pelo comitê de ética em pesquisa, com o objetivo de informar aos profissionais e pessoas com TDAH sobre a pesquisa.

Toda coleta de dados será realizada no SENAI-CIMATEC, que possui infraestrutura suficiente para os procedimentos do projeto.

DESCRIÇÃO DOS EXPERIMENTOS

Antes do início do experimento, será realizada avaliação neuropsicológica e psiquiátrica para confirmação diagnóstica e confirmação dos critérios de inclusão no estudo e coletadas assinaturas do termo de consentimento livre e esclarecido e termo de anuência livre e esclarecido.

O projeto consta de três experimentos, todos com estrutura semelhante e descrita abaixo. Todos os experimentos iniciam com 2 sessões de habituação com a RV, têm como intervenção a aplicação de tACS-HD por 4 dias, e como variáveis medidas: 3 registros de EEG, 3 testes de impulsividade (Go/No-Go) e 6 testes de memória de trabalho (recordação livre).

A duração total de cada experimento será de 36 dias. No 1º dia será realizado processo de habituação com o equipamento de RV. O processo de habituação ocorrerá por 30 minutos com o uso do headset de RV (sendo 20 minutos de jogos e vídeos diversos e 10 minutos de interação com um Avatar).

No 2º dia, considerado o *Baseline*, o sujeito repetirá o processo de habituação para o uso do equipamento de RV por 30 minutos e passará pelo teste de memória de trabalho (recordação livre). Em seguida, o EEG será montado (cerca de 20 min) e os dados de eletroencefalografia serão registrados enquanto o sujeito é submetido ao teste de impulsividade (Go/No-Go).

A tACS-HD e o teste de recordação livre ocorrerão simultaneamente no 3º, 4º, 5º e 6º dias do experimento durante 20 min cada, completando 4 dias de tACS-HD + teste de recordação livre.

Ainda no 6º dia do experimento, que corresponde ao quarto e último dia da tACS-HD + teste de recordação livre, logo depois será realizada novamente a tarefa de impulsividade (Go/No-Go) associada a novo registro de EEG.

Trinta dias após a última estimulação por tACS-HD, será realizado um follow up para verificar a manutenção dos resultados da intervenção com a repetição da tarefa de recordação livre seguida do teste de impulsividade (Go/No-Go) associado a um novo registro de EEG.

Nos tempos de realização do EEG (2º, 6º e 36º dias do início do experimento) serão utilizados 20 minutos para a colocação dos eletrodos do equipamento antes do teste.

Nos experimentos serão aplicadas estimulações tACS nas frequências de 60 hz (banda Gama) e de 4 hz (banda Teta), em áreas também específicas do córtex cerebral, associadas à memória. Essa escolha tem base no fundamento de que áreas específicas do córtex podem modificar seu funcionamento quando são estimuladas com frequências específicas [68,69].

As áreas alvo serão lobo parietal inferior (LPI) e o córtex pré frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdos, conforme Grover *et. al* (2022), que demonstrou melhora robusta da memória de trabalho com estimulações do tipo tACS-HD utilizando as frequências acima citadas nestas regiões [19].

É descrito que o LPI é uma região que apresenta alterações neurofisiológicas e associação com a memória de trabalho [70] e que o CPFDL está associado à memória de longo prazo [71]. Mas isso ainda é controverso. Estudos associam a memória de trabalho também a áreas mais frontais do córtex [72].

O efeito das estimulações das frequências do tipo Gama e Teta nas regiões supracitadas serão exploradas em três experimentos descritos abaixo, todos seguindo os passos da estrutura experimental descrita acima:

1. No **experimento 1** serão testadas a tACS-HD com frequência teta aplicada sob o LPI, em 24 participantes com TDAH, gama sob CPFDL em outros 24 participantes com TDAH e *sham* (equipamento montado porém sem estimulação) em outros 24 participantes com TDAH.
2. No **experimento 2** serão testadas a tACS-HD com frequência teta aplicada sob o CPFDL em 24 participantes com TDAH, gama sob LPI em outros 24 participantes com TDAH e *sham* em outros 24 participantes com TDAH.
3. No **experimento 3** serão testadas os padrões estimulatórios que apresentarem melhor resultado dentre os experimentos anteriores em 24 participantes com TDAH (e.g. um grupo de 24 participantes com estimulação teta em IPL e estimulação gama no CPFDL) e a estimulação *sham* em mais 24 participantes neurotípicos.

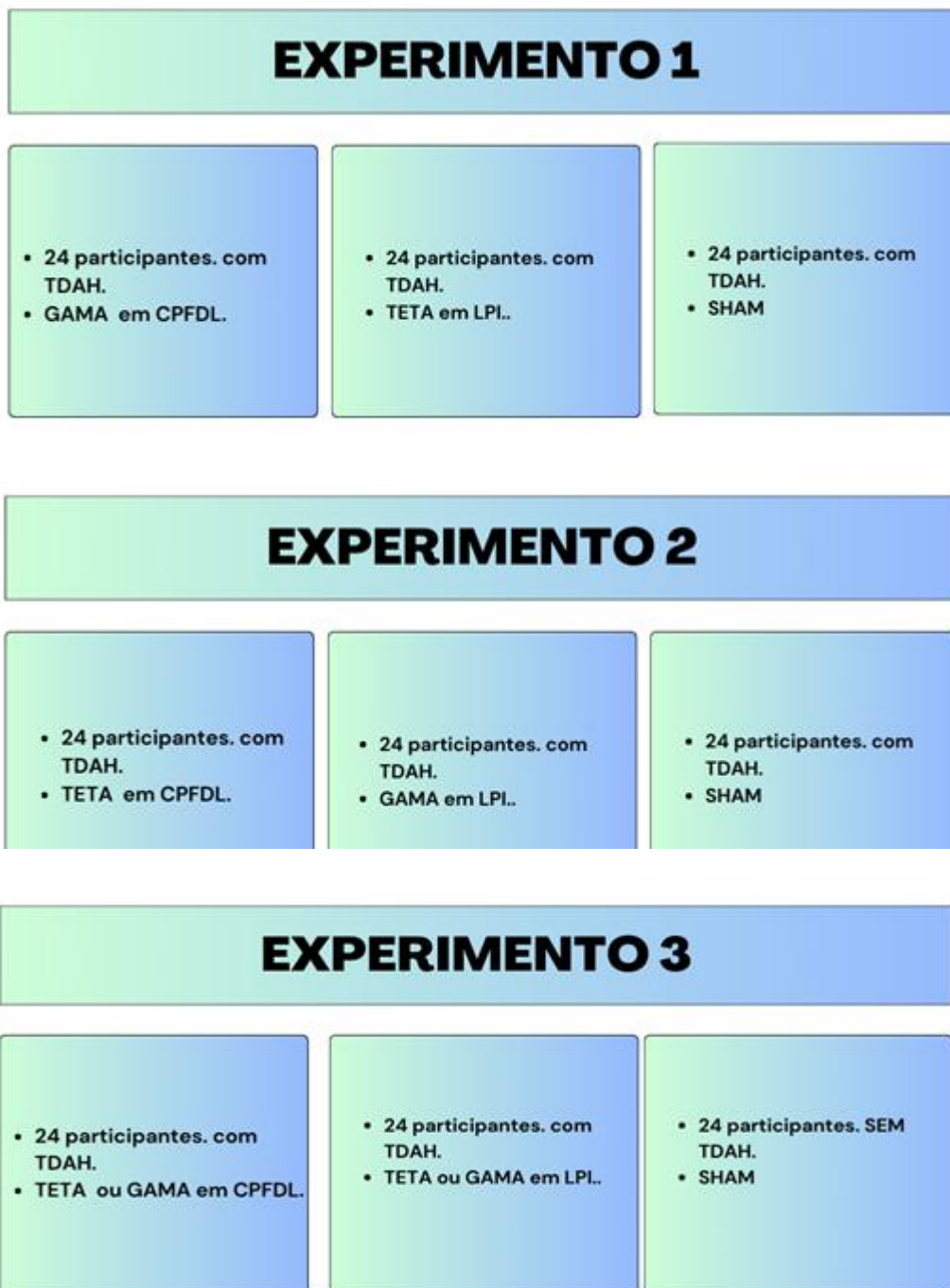


Figura 1. Esquema de estimulação de diferentes regiões do córtex durante os experimentos 1 a 3

Cada sessão de estimulação terá duração de 20 minutos. Serão utilizadas rampas de subida e descida de intensidade da aplicação do estímulo, respeitando-se o tempo de 30 segundos para que o equipamento atinja a frequência alvo no início da sessão, nos primeiros 30 segundos do início do experimento, e, nos últimos 30 segundos antes da finalização dos 20 minutos do tempo de estimulação, será aplicada a rampa de descida do estímulo, respeitando-se os mesmos 30 segundos. Esse procedimento é feito para que ocorra maior conforto e acomodação sensorial do paciente ao estímulo aplicado.

Quando realizada a estimulação *sham*, as rampas de subida e descida da aplicação do estímulo, explicadas do parágrafo anterior, também serão utilizadas, para que gere a sensação de que o estímulo elétrico está sendo aplicado, contudo, o equipamento é desligado ao fim dos primeiros 30 segundos.

Veja também o design do experimento no anexo 1 para mais informações detalhadas.

CRONOGRAMA DE VISITAS E PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Procedimento para entrada dos Participantes

1. Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)/ Termo de ~~Anuência~~ Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)

Todos os benefícios e riscos que possam ocorrer durante a participação no estudo serão explicitados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao participante (ou representante legal, neste caso, será fornecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os responsáveis legais) da pesquisa antes da realização de quaisquer procedimentos relacionados ao estudo.

Caso o mesmo concorde em participar do estudo, o participante ou representante legal deverá assinar, datar e rubricar de próprio punho, duas vias originais do TCLE, assim como o Investigador e/ou o responsável pela aplicação do documento. Uma das vias permanecerá com o Investigador e a outra deverá ser entregue ao participante.

Deve ser fornecido também o termo de Anuência Livre e Esclarecido.

Caso o participante da pesquisa estiver impossibilitado de escrever por conta do comprometimento muscular secundário à doença em estudo, apenas a impressão digital deverá ser coletada no documento.

Caso o participante da pesquisa e/ou seu representante legal não forem capazes de ler e compreender, uma testemunha imparcial deverá estar presente durante a discussão do consentimento. Após a leitura e explicação do TCLE, o participante da pesquisa deverá fornecer oralmente seu consentimento, e então, deverá ser coletada sua impressão digital no documento e a testemunha deverá assinar e datar o TCLE no local apropriado.

O TCLE (anexo 2) deverá ter sido previamente aprovado pelo CEP do centro de pesquisa.

2. Código dos participantes de pesquisa

Após o consentimento do participante (ou representante legal) para participação no estudo, o participante receberá um código de identificação.

Será utilizado um código sequencial, concatenando a letra C maiúscula com o número de quatro dígitos a partir do número 1, conforme a inclusão do participante no estudo, por exemplo, C0001.

O código do participante deverá constar em toda a documentação envolvendo o mesmo e deverá acompanhá-lo do início ao fim do estudo, com o objetivo de preservar sua identidade.

3. Métodos contraceptivos aceitáveis

Neste estudo, os seguintes métodos anticoncepcionais são considerados, em geral, confiáveis quando utilizados corretamente: contraceptivos orais, adesivos contraceptivos, injeção de contraceptivos, preservativo masculino, diafragma ou capuz cervical com espermicida, anel vaginal contraceptivo, dispositivo intrauterino, esterilização cirúrgica (ligação tubária bilateral), parceiro vasectomizado ou abstinência sexual.

O Investigador e o próprio participante decidirão o método de contracepção adequado que será utilizado durante o estudo.

Avaliações e procedimentos específicos do estudo

Os participantes realizarão 10 visitas ao longo do estudo, sendo uma visita de triagem (V0), onde serão realizadas 2 avaliações (neuropsicológica e psiquiátrica), uma visita de inclusão (V1), uma visita basal que corresponde a 1ª visita de habituação (D-3), posteriormente irá comparecer a 2ª visita de habituação (D1), onde além dos testes de impulsividade e de memória de trabalho, serão realizados exames eletrofisiológicos (EEG). Nas 4 visitas subsequentes (D2, D3, D4, D5), serão realizadas as intervenções com neuromodulação e o treinamento de memória de trabalho. Na visita D5, além da neuromodulação, será repetido o teste de impulsividade e o segundo EEG. Na visita D35, serão realizados os mesmos testes de D1 e D5, além do terceiro EEG. A visita de encerramento (VF) incluirá a avaliação dos exames realizados pelo médico e a devolutiva ao participante, além das orientações de encerramento do estudo.

Avaliação clínica: dados demográficos, história médica e exame físico

Os participantes serão avaliados clinicamente pelo médico do estudo, devendo, os seguintes itens ser avaliados e registrados no documento-fonte:

Quadro 1. Avaliação clínica

Dados demográficos	Data de nascimento, sexo, raça
História médica	História da doença atual, antecedentes médicos e familiares
Exame físico	Estado geral, avaliação dos sistemas (cardiovascular, pulmonar, digestório, ósteomuscular e periférico, com ênfase na avaliação neurológica e outros) e dados vitais.

Exames eletrofisiológicos: Eletroencefalograma (EEG)

Os exames a serem realizados no estudo estão descritos a seguir. Os valores de normalidade do EEG deverão seguir os valores de referência. Esses exames serão realizados nas visitas D1, D5 e D35.

VISITAS

Visita V-1: Triagem (24 h antes de V0 com janela de ± 3 dias)

- Assinatura do TCLE;
- Avaliação dos critérios de inclusão e exclusão;
- Registro dos dados demográficos (data de nascimento, sexo e raça);
- Avaliação neuropsicológica e psiquiátrica: história médica e exame físico /dados vitais peso e altura;
- Dispensação de método anticoncepcional, se aplicável;
- Registro de medicação de uso prévio/concomitante;
- Avaliação de eventos adversos;
- Realização de β -hCG urinário nas mulheres (teste rápido);
- Orientações gerais.

Visita de Inclusão (V0: Triagem (24 h após de V-1 com janela de ± 3 dias)

- Reavaliação e confirmação dos critérios de inclusão e exclusão;
- Registro dos dados demográficos (data de nascimento, sexo e raça);
- Avaliação dos exames realizados na visita anterior;
- Dispensação de método anticoncepcional, se aplicável;

- Registro de medicação de uso prévio/concomitante;
- Avaliação de eventos adversos;
- Realização de β -hCG urinário nas mulheres (teste rápido);
- Orientações gerais.

D-3 Visita 1 de Experimento (24 após de V0 com janela de ± 2 dias)

- Habituação para as intervenções (1^a);

D1 Visita 2 de Experimento (24 após de D-3 com janela de ± 2 dias)

- Habituação para as intervenções (2^a);
- Teste de impulsividade
- Teste de memória de trabalho
- Eletroencefalograma (realização e avaliação);

D2 Visita 3 de Experimento (24 após de D1 com janela de ± 2 dias)

- Tarefa de memória de trabalho
- Neuromodulação

D3 Visita 4 de Experimento (24 após de D2 com janela de ± 2 dias)

- Tarefa de memória de trabalho
- Neuromodulação

D4 Visita 5 de Experimento (24 após de D3 com janela de ± 2 dias)

- Tarefa de memória de trabalho

- Neuromodulação

D5 Visita 6 de Experimento (24 após de D4 com janela de ± 2 dias)

- Tarefa de memória de trabalho
- Neuromodulação
- Teste de impulsividade
- EEG

D35 Visita Testes finais (30 dias após de D5 com janela de ± 2 dias)

- Teste de impulsividade
- Teste de memória de trabalho
- Eletroencefalograma (realização e avaliação);

Visita Final

VF - Visita de entrega de resultados e orientações (48 h após de D35 com janela de ± 2 dias)

- Avaliação médica: história médica e exame físico /dados vitais peso e altura;
- Avaliação dos exames realizados na visita anterior;
- Registro de medicação de uso prévio/concomitante;
- Avaliação de eventos adversos;
- Orientações gerais para o participante sobre a conclusão do estudo.

Visitas extraordinárias

Caso o participante apresente algum evento adverso ou sinais e sintomas relevantes durante o período do estudo ou ainda se o participante necessitar ser avaliado antes das visitas

regulares, o mesmo deverá contatar o Investigador ou o próprio Investigador pode contatar o participante caso seja necessário. Nesses casos específicos, a avaliação do Investigador será considerada como visita extraordinária.

Caso a consulta extraordinária resulte em retirada do participante do estudo, a mesma será considerada como visita de encerramento e todas as atividades referentes à Visita de acompanhamento final deverão ser realizadas.

Avaliação da adesão de participantes ao estudo

1. Comparecimento às consultas

O comparecimento às visitas é essencial para a máxima compliance ao estudo. A ausência do participante a 2 ou mais visitas será considerado um baixo nível de adesão, devendo o mesmo ser excluído do estudo.

Preenchimento de formulário "diário do participante"

Os participantes devem preencher os diários para informar a equipe como se sentem rotineiramente durante o estudo, e entregá-lo preenchido a cada visita. Aqueles que não preencherem um percentual além de 30% do total devem ser excluídos do estudo.

EVENTOS ADVERSOS

Eventos adversos (EA)

Define-se evento adverso como qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mesmo que não possua, necessariamente, relação causal com esse tratamento.

Nem todas as anormalidades laboratoriais, clínicas ou de outros exames devem ser consideradas como evento adverso. No caso de alteração que, na opinião do Investigador, não seja relevante do ponto de vista clínico, que não haja necessidade de ação médica, essa alteração deve ser registrada como Não Clinicamente Significante (NCS), ser rubricado e datado. Em caso de alteração clinicamente significativa, abre-se um evento.

Inclusão de eventos adversos na ficha clínica (CRF física ou eletrônica)

Todos os eventos adversos observados após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e/ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), independente da possível relação causal com o tratamento administrado no estudo clínico. Esses EA deverão ser relatados no formulário de Eventos Adversos da Ficha Clínica ou documento similar fornecido pelo Patrocinador.

Se o participante da pesquisa tiver história clínica prévia relevante, deverá ser descrita no campo História Médica, pois condições prévias não serão consideradas eventos adversos. Somente serão considerados eventos adversos se houver:

- Descompensação do quadro clínico previamente controlado antes do início do estudo clínico;
- Incremento da frequência ou da intensidade de sinal/sintoma descritos na história clínica;
- Descrição no protocolo do estudo clínico.

Não serão considerados eventos adversos:

- Procedimentos eletivos planejados antes do início do estudo clínico, mesmo quando realizados durante a vigência do mesmo, sendo a exceção quaisquer complicações ocorridas durante o procedimento.

Classificação e avaliações efetuadas pelo investigador referente ao evento adverso

O investigador deve avaliar cada um dos eventos adversos de acordo com os parâmetros de previsibilidade, intensidade, necessidade de tratamento, gravidade e causalidade, descritos abaixo:

a) Previsibilidade:

Para classificação de previsibilidade dos eventos adversos relatados durante o estudo clínico, a brochura do investigador deverá ser consultada como documento de referência.

- Quando um evento adverso não está descrito na brochura do investigador, o mesmo deve ser classificado como evento Inesperado;
- Quando um evento adverso está descrito na Brochura do Investigador, o mesmo deve ser descrito como evento Esperado.

b) Intensidade:

- Quando um EA não necessita de terapia prolongada e nem hospitalização e/ou que opinião do Investigador tenha pouco impacto para o participante, este EA deverá ser classificado como EA de intensidade leve;
- Quando um EA requer a mudança da droga utilizada na terapia, ou necessite de tratamento prolongado ou internação ou aumento do tempo de hospitalização em casos de estudos com participantes internados; ou seja, que tenham impacto de forma moderada para o participante. Esse EA deverá ser classificado como EA de intensidade moderada.
- Quando um EA tem alto impacto para o participante na opinião do investigador, causando danos intensos e/ou permanentes ou requerendo tratamento médico intensivo, esse EA deverá ser considerado EA de intensidade severa.

c) Necessidade de tratamento do evento adverso

O investigador deverá relatar se houve necessidade de tratamento concomitante, farmacológico (medicamento concomitante) ou cirúrgico, bem como qualquer outra conduta médica que se faça necessária para a resolução dos eventos adversos apresentados.

d) Gravidade

Todos os eventos adversos devem ser avaliados quanto à gravidade: Evento adverso grave (EAG) ou Evento adverso não-grave. Serão considerados graves as situações que ocorrerem em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos clínicos:

- Óbito;

- Ameaça à vida, há risco de morte no momento do evento;
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente: hospitalização é um atendimento hospitalar com necessidade de internação. Também consideramos hospitalização a permanência do paciente por período igual ou superior a doze (12) horas em unidade hospitalar.
- Incapacidade significativa ou persistente: é uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal;
- Anomalia congênita;
- Qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento;
- Evento clinicamente significativo: qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização.

Todas as situações que não resultem nos desfechos clínicos acima citados são considerados como não-grave.

e) Causalidade:

Para determinação da causalidade o investigador deverá utilizar o algoritmo de Naranjo, respondendo as questões contidas no quadro a seguir:

Quadro 2. Intervalo adequado entre o uso do medicamento e a reação.

Algoritmo de Naranjo - Ferramenta para Avaliação de Causalidade do Fármaco				
Pergunta	SIM	NÃO	S/ INFO	Resultado
1. Há informação prévia e validada, associando esta RAM a este medicamento?	1	0	0	
2. A RAM apareceu após o medicamento ser administrado?	2	-1	0	
3. Paciente melhorou após descontinuar a droga ou aplicar antagonista?	1	0	0	
4. RAM reapareceu com a readministração do medicamento?	2	-1	0	
5. Efeito Adverso pode ser explicado por outros fatores que não o medicamento?	-1	2	0	
6. RAM reapareceu após administrado placebo?	-1	1	0	
7. A droga foi detectada no sangue ou fluidos em quantidade tóxica?	1	0	0	
8. RAM é mais intensa com dose alta ou menos intensa com dose baixa?	1	0	0	
9. Paciente teve efeito semelhante em exposições anteriores ao fármaco ou a esta classe terapêutica?	1	0	0	
10. A RAM foi confirmada por evidências objetivas?	1	0	0	
	Total			0
Escalas				
> 9 = DEFINIDO		Resultado Final		
De 5 a 8 = PROVÁVEL				
De 1 a 4 = POSSÍVEL				
< 1 = CONDICIONAL				

Fonte: algoritmo de Naranjo. Naranjo et Al. Method for assessing probability of ADRs. *Clin Pharmacol. Ther.* August 1981; 30 (2): 239-245.

A causalidade deverá ser classificada nas seguintes categorias:

Definida:

- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal plausível em relação à administração da intervenção;
- Não pode ser explicado por doença ou outra intervenção, medicamento;

- Resposta à interrupção ou retirada plausível (farmacologicamente, patologicamente);
- Evento definido farmacologicamente ou fenomenologicamente (i.e. uma desordem objetiva e específica ou um fenômeno farmacologicamente reconhecido);
- Reexposição satisfatória, se necessária.

Provável:

- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção;
- Improvável que seja atribuído a uma doença ou outra intervenção, medicamento;
- Resposta à interrupção ou retirada clinicamente razoável;
- Reexposição não exigida.

Possível:

- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção;
- Pode também ser explicado por doença ou outras intervenções, medicamentos;
- Informação sobre a retirada ou interrupção do tratamento pode estar faltando ou obscura.

Improvável

- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial que em relação ao momento de administração da intervenção faz uma relação improvável (mas não impossível);
- Doença ou outros tratamentos subsidiam explicações plausíveis.

Condicional/não classificada

- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial;
- Mais dados são necessários para uma avaliação apropriada, ou;
- Dados adicionais sob investigação.

f) Informações sobre ação tomada quanto ao Produto Sob Investigação

- Nenhuma;
- Redução;
- Suspensão;
- Interrupção temporária;
- Aumento da dose.

g) Desfecho do evento

O investigador deverá relatar o desfecho clínico, considerando a seguinte evolução:

- Recuperado;
- Não recuperado;
- Recuperado com sequela;
- Piora;
- Óbito.

Nos casos de óbito, devem-se registrar os dados de *causa mortis* descrito no atestado de óbito ou relatório de necropsia médica.

Acompanhamento dos relatos de eventos adversos

Para todos os relatos de eventos adversos independente de sua gravidade, o Investigador deverá preencher adequadamente o formulário de EA, permanecendo disponível para esclarecimentos caso seja solicitado pelo Patrocinador.

Todos os eventos adversos deverão ser acompanhados pelo Investigador até seu desfecho ou estabilização. Caso haja necessidade, o Setor de Farmacovigilância do patrocinador poderá contatar o investigador responsável pelo relato para coleta de informações de acompanhamento.

Após o término do estudo, o investigador ficará responsável por informar ao qualquer evento adverso ocorrido, relatados de forma espontânea, após completado ou descontinuado o estudo clínico, se houver a possibilidade de relação de causalidade entre o evento adverso com o produto sob investigação.

Relatos de ocorrência de gravidez direta ou indireta

Gravidez não é considerada um evento adverso, a menos que ocorra por falha terapêutica do produto sob investigação (no caso de estudo clínico com contraceptivo) ou haja suspeita de que o produto em estudo tenha interferido na eficácia de medicação contraceptiva em uso pelo participante da pesquisa.

Portanto tanto a gravidez direta com a indireta devem apesar de não serem EA devem ser analisadas e tratadas como tal, com o acompanhamento adequado.

Acompanhamento gestacional

O investigador deverá realizar o acompanhamento da evolução da gravidez (direta e/ou indireta), puerpério e o nascimento do conceito, mesmo após a exclusão do participante da pesquisa do estudo clínico, considerando que tais informações são importantes para avaliação do perfil de segurança.

Registro de acompanhamento gestacional

Para participantes da pesquisa que eventualmente engravidarem (direta e/ou indiretamente) após a assinatura do TCLE, independente da exposição ao produto sob

investigação, será requerido acompanhamento gestacional trimestral registrado no formulário de gravidez. Os acompanhamentos devem ocorrer nos seguintes períodos:

- Final do 1º trimestre: preferencialmente entre 12ª e 16ª semanas;
- Final do 2º trimestre: preferencialmente entre 24ª e 28ª semanas;
- Final do 3º trimestre: preferencialmente entre 36ª e 40ª semanas.

Notificação de EA ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) também deverá ser comunicado de todos os eventos adversos graves ocorridos com o participante da pesquisa centro de sua responsabilidade, através de seus investigadores responsáveis. O formato da submissão deverá seguir as instruções da normativa vigente, sendo de responsabilidade do Investigador, elaborar periodicamente o relatório consolidado desses eventos.

Em caso de estudo multicêntrico, o Setor de pesquisa clínica do patrocinador encaminhará aos demais centros de pesquisa somente os relatos de eventos adversos graves e inesperados, que possuam relação de causalidade com o produto sob investigação e cada centro de pesquisa fica responsável por notificar ao seu CEP.

Os eventos adversos não-graves deverão ser reportados ao CEP nos relatórios periódicos semestrais e no relatório final do estudo.

Notificação de EA ao Patrocinador

Os relatos de eventos adversos classificados como graves devem ser encaminhados pelo investigador principal ou profissional por ele delegado no prazo máximo de até 24h, após o conhecimento pelo centro de pesquisa, através do preenchimento do Formulário de Relato de Evento Adverso Grave .

Este envio ao Setor de Pesquisa Clínica do patrocinador independe da relação entre o evento adverso e o produto sob investigação, e em sua descrição o investigador deverá preencher o formulário detalhadamente e assiná-lo antes do envio. As informações referentes aos acompanhamentos destes relatos deverão ocorrer da mesma forma e nos mesmos prazos do relato grave.

Os relatos de eventos adversos classificados como não graves deverão ser reportados no relatório final do estudo. Caso o investigador julgue necessário, o Patrocinador pode ser contatado para orientações sobre a condução de qualquer evento.

Notificação de Gravidez direta ou indireta

O relato de gravidez direta ou indireta deve ser encaminhado em até 24h após o conhecimento pelo centro de pesquisa para o Patrocinador e para o CEP, através do preenchimento do Formulário de Notificação e Acompanhamento de Gravidez.

Caso o investigador determine uma possível relação de risco-benefício favorável, que garanta a continuação do medicamento em estudo, deverá alinhar com o Patrocinador as ações a serem tomadas. Em caso de descontinuação do estudo, a participante permanecerá em acompanhamento obstétrico, não realizará mais nenhum procedimento do estudo e o motivo da sua descontinuação deverá ser documentado no documento-fonte.

Quaisquer efeitos secundários que surjam durante o estudo devem ser comunicados à equipe com a máxima brevidade.

Chamada de segurança

A título de continuar o acompanhamento de segurança para a máxima identificação de quaisquer eventos adversos, a partir da visita D5, os participantes receberão chamadas de segurança via telefônica numa frequência de 2 vezes por semana até a visita D35.

MATERIAIS

Questionários Psicométricos

Apesar do diagnóstico de TDAH ser clínico, avaliação neuropsicológica será realizada para investigação do desenvolvimento intelectual e estimativa de nível e desempenho dos participantes em processos atencionais, memória de trabalho e controle inibitório. Todos os participantes serão avaliados por experiente neuropsicólogo, utilizando os seguintes instrumentos: Triagem Intelectual: Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-III; The Psychological Corporation, 2002) da capacidade intelectual e funções cognitivas. Entrevista minuciosa e avaliação multidisciplinar auxiliam na caracterização do TDAH. Características observadas durante a avaliação como impulsividade, falhas na memória de trabalho e de longo prazo, desorganização, dificuldade de planejamento, irão auxiliar no diagnóstico. [73]

Será utilizado o teste neuropsicológico *Wechsler Intelligence Scale* (WISC-III; The Psychological Corporation, 2002) para reavaliação diagnóstica e para a avaliação geral das funções executivas de memória de trabalho e controle inibitório antes do experimento.

Será aplicado o questionário Inventário de Comportamentos da Infância e da Adolescência, que avalia competência social e problemas comportamentais em indivíduos de 4 a 18 anos, com base nas informações fornecidas pelos responsáveis [74], validado em português para caracterização dos sintomas de TDAH [75].

Será aplicado o Inventário de Depressão Beck-II para excluir os casos de depressão. O valor de corte será de 21 pontos, como descrito no artigo de Gomes-Oliveira et al. (2012) [76]

Será aplicado o Inventário de Ansiedade Beck para a exclusão dos casos de transtorno de ansiedade. [77]

Teste de Memória de Trabalho (Recordação Livre)

Será aplicado o teste de recordação livre de palavras [78], utilizado amplamente para a investigação de memória de trabalho [79] [54,80].[81] O mesmo teste foi aplicado no estudo

de Grover *et al.* [19] e Innocenti *et al.* [82]. O teste será aplicado durante os 20 minutos de estimulação cerebral.

A recordação livre é um paradigma básico usado para estudar a memória humana em crianças [83], adultos [19,84] e idosos [19]. Em uma tarefa de evocação livre, será apresentada a cada sujeito uma lista de itens a serem lembrados, um de cada vez. A tarefa consiste em cinco listas de 20 palavras (variando de quatro a 12 letras) de alta frequência no português, não relacionadas semanticamente. As palavras serão extraídas do Penn Electrophysiology of Encoding and Retrieval Study consistindo em 1.638 palavras com significado claro [85], e serão traduzidas para o Português. Palavras com valores abstratos serão removidas para criar uma relação relativamente homogênea do *pool* de palavras. Para cada participante, 30 listas de palavras serão atribuídas aleatoriamente para os 6 dias de teste (cinco listas/100 palavras por dia). Durante cada experimento, as palavras serão lidas em voz alta para o participante, um de cada vez, a uma taxa de 1,5 a 2 segundos por palavra com um intervalo entre palavras de aproximadamente 2 segundos. Imediatamente depois da apresentação de cada lista, os participantes evocarão livremente quantas palavras recordarem, dentro de um período de 2 minutos. Dois avaliadores observarão independentemente as palavras lembradas e sua posição serial. A duração da tarefa será de aproximadamente 18 minutos.

No teste de recordação livre com 20 palavras, as primeiras 4 palavras e as últimas 4 palavras apresentam maior frequência de recordação (mais lembradas). Este efeito é chamado de primazia (4 primeiras) e recência (4 últimas) [78]. Grover et al (2022) mostraram que há um efeito de melhora gradual do efeito de primazia ou maior probabilidade de relembrar as 4 primeiras palavras relacionada a eletroestimulação do CPFDL em frequência gama e melhora gradual do efeito de recência relacionada a eletroestimulação do LPI em frequência teta.

Teste de Impulsividade ou Controle Inibitório (Go/No-Go)

A tarefa Go/No-Go é usada para medir a capacidade de atenção sustentada e controle inibitório, especialmente em pacientes com TDAH [86]. O sujeito realiza uma ação (exemplo: pressionar um botão) exclusivamente em resposta a um determinado estímulo, e procura-se

inibir essa ação sob qualquer outro estímulo. No presente estudo, o sujeito será colocado em ambiente imersivo em câmara semi anecóica para evitar interferências de estímulos eletromagnéticos, auditivos ou visuais externos. Após montagem de EEG e posicionamento do *headset* de RV, os participantes adentrarão um ambiente escuro e passarão por uma adaptação do protocolo descrito em [86]. Em descrição breve, uma cruz de cerca de 1x1m aparecerá a uma distância perceptiva de cerca de 200m. Um avião aparecerá voando nas direções cardeais norte, sul, leste ou oeste por 2s, e os participantes serão instruídos a pressionar o botão para uma direção alvo (condição Go) em no máximo 2s (período entre rodadas). Caso um som agudo (beep) de 100ms de duração aconteça 250ms após o aparecimento da condição alvo, os participantes deverão inibir o pressionamento de qualquer botão (condição No-Go). Os participantes serão orientados a concentrarem-se na cruz no ambiente à sua frente e pressionarem o botão de resposta "o mais rápido e preciso possível" para todos os estímulos Go. Esta tarefa consistia em 100 estímulos que exigiam execução da resposta em 75% das tentativas, e a inibição de uma resposta nos 25% restantes.

Registro de EEG

Será realizado eletroencefalograma quantitativo de 64 canais com mapeamento cerebral (EEGQ) para verificação de mudança de amplitude de frequências de ondas cerebrais que são observadas cerca de 300 milissegundos (P300) após determinado evento (estímulo) que o paciente recebe. Esse componente aparece no EEG durante um processo de tomada de decisão, estando relacionado à integração de informações com contexto e memória, como será realizado no experimento[87]. Mais especificamente, acredita-se que o P300 reflita processos envolvidos na avaliação ou categorização de estímulos[87]. Ele surge como uma deflexão positiva na voltagem com uma latência (atraso entre o estímulo e a resposta) de aproximadamente 250 a 500 ms após o evento [88]. A magnitude, sua topografia e reprodutibilidade permitem que esse sinal seja frequentemente usado como métrica no estudo de funções cognitivas[87][89]. O EEG será utilizado durante a tarefa Go/No-go (figura 1)

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados de performance cognitiva serão expressos em média e sua distribuição será submetida a avaliação de normalidade por histograma e teste de Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-

Smirnov. Caso os resultados sejam normalmente distribuídos, a análise será feita com o teste ANOVA para medidas repetidas nos experimentos 1 e 2 e teste T não pareado no experimento 3. Em caso de distribuição não normal, serão utilizados os equivalentes não paramétricos, Kruskal Wallis para ANOVA e Mann-Whitney para o teste T.

Para análises exploratórias que não forem contempladas durante a estratégia de definição do tamanho amostral, será empregada a Correção de Bonferroni para definição do valor de significância. Assim como no estudo de referência ([19]) será realizada medidas de tamanho de efeito para as estatísticas teste dos desfechos primários (Eta2 para ANOVA e d de Cohen para o teste T).

Os dados serão analisados no software MATLAB. Serão empregados protocolos para manter a aderência dos participantes, como ligações individuais nos dias da intervenção e incentivo financeiro para deslocamento e alimentação. Em caso de “missing data” inerentes ao protocolo, será tolerado uma perda de até 5%, sendo recalculado o tamanho amostral para manutenção do poder preconizado.

Cronograma do experimento:

Apresentado nos Anexos (Figuras 1, 2 e 3).

Procedimentos do estudo	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
Coleta de dados demográficos	x	X									
Termo de consentimento (TCLE)		X									
Avaliação dos critérios de elegibilidade	x	x									
Avaliação neuropsicológica e psiquiátrica		x									
Randomização		x									
Habituação para intervenções		x	x								

Teste de impulsividade			x								
Teste de memória de trabalho			x								
Eletroencefalograma			x				x				
Tarefa de memória de trabalho				x	x	x	x				
Neuromodulação				x	x	x	x				
Avaliação médica			x			x					
Avaliação dos eventos adversos	x							x	x	x	x
Neurorreabilitação											x
Orientações gerais para o participante sobre a conclusão do estudo											x

Equipamentos

tACS-HD:

Será utilizado equipamento de estimulação transcraniana com programação para corrente alternada com uso de eletrodos e esponjas de alta definição (*Soterix Medical High Definition Transcranial Electrical Stimulation - HD-tES*). O equipamento completo necessário para o experimento será o *Soterix Medical NxM-C3A HD-tDCS Multichannel Device* (incluindo: cabos de conexão, 5 eletrodos HD, 5 suportes HD, *HDcap* (58) - touca, 4 HD-GEL, 4 baterias iônicas de lítio e carregador de bateria) (*Soterix Medical, New York, NY, USA*).

A utilização de *HD-tES* permite que a corrente elétrica de fraca intensidade seja aplicada de maneira mais focal ao ponto alvo selecionado para a estimulação. O equipamento será programado através de *software* para a aplicação com a montagem 4x1 dos eletrodos. O mesmo já foi validado em vários ensaios clínicos [90] [90–92] [92]).

A corrente elétrica alternada será aplicada de forma não invasiva através de eletrodos de 12mm de diâmetro inseridos em suportes de plástico preenchidos com gel condutor. Os suportes serão presos em touca (*BrainCap. Soterix Medical*).

A escolha do alvo foi baseada nos estudos de [19] e [93] que reconhecem o lobo parietal inferior (LPI) esquerdo, correspondente à área 40 de Brodmann, ou giro supramarginal esquerdo e, córtex pré frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo, como áreas que participam do funcionamento da memória de trabalho.

As correntes alternadas bipolares sinusoidais de baixa frequência (4 Hz), ondas teta, e de alta frequência (60 Hz), ondas gama, serão aplicadas nas áreas alvo (LPI e CPFDL) como também foi realizado em Grover et al (2022) [19] .

Durante a estimulação será aplicado protocolo de recordação livre de palavras com uso de modelagem 3D em realidade virtual (RV).

Headset de RV: Será utilizado *headset* de RV PICO 4 Enterprise[94], já adquirido pelo SENAI CIMATEC classificado como avançado (Tethered), ou seja, com processador, GPU, sensores, bateria, memória, painéis, câmeras *eye tracking* e *face tracking* (com atualização entre 60 e 90 Hz) e fones de ouvido embutidos. O *headset* também possui 105 graus de campo de visão, parâmetro capazes de detectar movimentos da cabeça e do corpo e aumentar o campo de visão, respectivamente, tornando a experiência mais imersiva, com peso de 591g.

Para melhorar a experiência de imersão e evitar tonturas e enjoos durante o experimento, é importante que o dispositivo tenha uma ótima qualidade de imagem, uma boa taxa de resolução e atualização. Esta taxa será de 4320 x 2160 por olho para trazer mais conforto ao usuário. Será utilizada tela OLED para melhorar a experiência imersiva e suavidade das imagens e vídeos. Será utilizada atualização de 60Hz. Tal parâmetro define quantas vezes a imagem será redesenhada na tela. Quanto maior essa taxa, melhor a experiência imersiva e menor a probabilidade de náusea.

A RV foi escolhida pelo fato de, através dessa tecnologia, ser possível maximizar o controle sobre o ambiente de experimentação, minimizando as possibilidades de vieses relativos a experiências ambientais diferentes durante a aplicação dos protocolos da pesquisa.

Para o desenvolvimento de representação virtual realista para o atual projeto, será escolhida uma sala real como modelo, e para isso fotografias e dados de medições da sala real serão coletados para criar uma representação precisa utilizando-se o software *unreal engine* (www.unrealengine.com/en-US/) de modelagem 3D. Detalhes e texturas serão acrescentados à sala para torná-la visualmente realista por meio de técnicas avançadas de modelagem digital para recriar com precisão a sala em realidade virtual. Será adicionada a possibilidade de interatividade à sala, permitindo que os participantes possam se mover livremente e interagir com objetos presentes no ambiente, como abrir portas e gavetas. Assim será necessária a utilização de algoritmos de física simulada para garantir que os objetos se comportem como na realidade.

Equipamento de EEG: Será utilizado equipamento de EEGQ já adquirido pelo SENAI CIMATEC. O equipamento é o *Compumedics Neuroscan* com 64 canais, com captura de até 10kHz. Toucas *QuickCap* de Neoprene Flexnet, amplificador *SynAmps 2/RT* 64 Ch e 32 Ch. Além da coleta dos exames de EEGQ, será realizada a análise dos dados com uso do software MATLAB (<https://www.mathworks.com/products/matlab.html>) .

REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Todos os eventos adversos que porventura ocorram no decorrer do estudo, de causalidade e não causalidade, deverão ser avaliados conforme sua classificação de gravidade e intensidade, e acompanhados até sua resolução ou estabilização. Será aplicado questionário de eventos adversos já publicado na literatura voltada para eventos conhecidos com o uso de estimulação cerebral. Eventos desconhecidos até o momento, também serão relatados. Os eventos serão classificados como leve, moderado e severo [95].

Aqueles eventos adversos classificados como graves deverão ser reportados ao sistema CEP/CONEP no prazo de 24 horas pelo investigador principal do estudo. Outros eventos

adversos, considerados não graves durante sua avaliação, poderão ser reportados nos relatórios parciais ou final do estudo.

Na intenção de identificar eventos adversos esperados e não esperados, sejam de curto, médio e longo prazo, os participantes serão acompanhados pelo período de 1 ano após finalizado o projeto (follow up de acompanhamento de eventos adversos, caso ocorram).

Os participantes podem apresentar enjoo e tontura pelo uso do equipamento de realidade virtual, sentir dor de cabeça, náusea, sonolência, dor no pescoço, coceira, formigamento e leve sensação de queimação no local da *tACS-HD* durante o uso do equipamento. A dor de cabeça, náusea, sonolência, dor no pescoço podem ocorrer após a intervenção com *tACS-HD*, mas os eventos são temporários e descritos como leves a moderados [95].

IMPACTOS E RESULTADOS PREVISTOS

Espera-se que o uso de frequência específica (60Hz ou 4hz) gere melhora da memória de trabalho e do controle inibitório de adolescentes com TDAH, e , dessa forma, se possa concluir que a corrente elétrica na faixa de baixa ou alta frequências é capaz de modular funções executivas em área específica do cérebro (CPDFL ou LPI).

A aplicação desses padrões oscilatórios específicos de corrente elétrica em regiões do cérebro que apresentam a mesma faixa de frequência de ondas cerebrais e já são conhecidas por contribuírem para o funcionamento das funções executivas, pode fornecer um equilíbrio de atividades elétricas nessas regiões e criar uma nova alternativa de tratamento do TDAH baseada no balanceamento da atividade elétrica específica em cada região, criando uma possibilidade de tratar cada sintoma de focalizada e direcionada, evitando a ocorrência de tantos efeitos adversos provocados por medicamentos que, apesar dos efeitos benéficos, possuem influência em diversos outros sistemas do corpo humano e geram outros efeitos tanto fisiológicos, quanto comportamentais.

Esse achado aliado ao uso das tecnologias imersivas pode revolucionar a forma de pensar no tratamento do TDAH e trazer possibilidades alternativas de tratamentos com menor

custo e mais atrativas para os adolescentes com TDAH, diminuindo as altas taxas de descontinuidade do tratamento pela população com esse transtorno.

METAS E INDICADORES

Identificar se a neuromodulação e a realidade virtual afetam positivamente o tratamento de crianças e adolescentes com TDAH.

A confirmação do efeito da intervenção, será realizado através de melhora da memória de trabalho e de controle inibitório.

Os indicadores da modificação dessas duas habilidades cognitivas são medidas neurofisiológicas, consideradas objetivas, com o uso do EEG e aquisição do P300 e testes neuropsicológicos que serão aplicados em diferentes momentos do experimento, como já descritos de forma detalhada no corpo do projeto.

PLANO DE DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA

A divulgação dos produtos do projeto será realizada inicialmente por meio de publicações em revistas científicas, buscando abarcar aquelas com mais alto grau de impacto (fator de impacto). Serão realizadas apresentações em eventos científicos nacionais e internacionais não apenas como forma de divulgação, mas de discussão dos resultados com outros experts das áreas de neurociências e tecnologia.

É muito importante que os resultados também sejam apresentados para a população em geral, priorizando, inicialmente, o estado da Bahia por meio de eventos regionais anuais de ciências que já ocorrem no estado e eventos nacionais também. Busca-se, dessa forma, ampliar o interesse da população sobre as ciências.

PRODUTOS ESPERADOS COMO RESULTADO DO PROJETO DE PESQUISA, COM PREVISÃO DE CRONOGRAMA DE ENTREGA ANUAL

Espera-se que o projeto seja iniciado em janeiro de 2024, após aprovação do mesmo no CEP.

A partir do momento da aprovação, será realizado treinamento específico para o uso dos equipamentos e para a coleta de dados através dos formulários da pesquisa. Espera-se que até dezembro de 2024 já tenha sido realizado 50% do recrutamento de sujeitos para participarem do projeto.

No ano seguinte, dar-se-á continuidade ao recrutamento e serão realizadas todas as fases dos experimentos e análise de dados.

Acredita-se que será possível a publicação de algum produto do projeto no final do ano de 2025. Em 2026 devem ocorrer novas publicações.

Anseia-se que o estudo comprove o uso de novas tecnologias, como a neuromodulação de alta definição e a realidade virtual, como alternativas mais promissoras para o tratamento de TDAH, principalmente em casos que se confirma baixa adesão ao tratamento.

DISPONIBILIDADE EFETIVA DE INFRAESTRUTURA E DE APOIO TÉCNICO PARA O DESENVOLVIMENTO DO PROJETO

O SENAI CIMATEC possui infraestrutura suficiente para a realização do recrutamento e execução do experimento propriamente dito. O espaço é composto de duas salas para recepção e realização do experimento. Possui ainda computadores e cabine semi anecóica que será utilizada para diminuir as interferências auditivas ambientais.

Possui apoio de 3 estudantes de graduação, 2 estudantes voluntárias do bacharelado de medicina na Faculdade Baiana de Medicina e 1 estudante de engenharia do Centro Universitário CIMATEC, além de apoio técnico de profissionais renomados nas áreas de interesse do projeto (saúde e tecnologia) citados nesse projeto no campo equipe de pesquisa.

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido ao comitê de ética em pesquisa em humanos do SENAI-CIMATEC (9287 - Campus Integrado de Manufatura e Tecnologia - CIMATEC / Senai) com o propósito de resguardar os interesses, a integridade e a dignidade dos participantes da pesquisa. Para isso, o projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil, ferramenta obrigatória (base

nacional e unificada de registros de pesquisas) para submissão de projetos de pesquisa em humanos ao comitê de ética.

Na entrevista inicial, após análise de critérios de inclusão e exclusão, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será lido juntamente com o potencial sujeito de da pesquisa ou com seus responsáveis, no caso de ser menor de idade. Durante o recrutamento, serão documentados também os motivos pelos quais o voluntário não entrou no grupo a ser avaliado.

A faixa etária escolhida (adolescentes) é justificada pelo fato de que, nesse grupo, todos os sinais e sintomas do TDAH já terão aparecido, já que, segundo o DSM-V, o surgimento das características do transtorno são gradativas e apresentam-se preferencialmente até o indivíduo completar 12 anos de idade[2]. Adultos (maiores de 18 anos) não foram incluídos pois o desenvolvimento do córtex pré-frontal, principal região relacionada com os sinais e sintomas do TDAH, apresenta desenvolvimento geralmente até os 25 anos de idade em neurotípicos [64] e podem atrasar mais de 2 anos em pessoas com TDAH, levando, por vezes, a melhora dos sintomas que pode interferir na detecção das alterações mote do presente estudo [66].

A escolha da amostra leva em consideração também os possíveis desconfortos, riscos e benefícios da intervenção. Os resultados positivos são superiores aos negativos como relatados em quaisquer outros estudos com neuromodulação não invasiva envolvendo humanos. Os efeitos adversos, quando presentes, são mínimos e suportáveis. A literatura relata vermelhidão na pele, coceira, e sensação de queimação, como efeitos mais comuns logo após a neuromodulação com corrente contínua, cessando logo após a intervenção. Algumas pessoas relatam dor de cabeça, insônia, dor no pescoço, dor no couro cabeludo, dor de cabeça, sonolência, dificuldade de concentração e náusea. Todos os efeitos são transitórios, e estes últimos, menos frequentes que os primeiros. Relatos de melhora da qualidade do sono e sensação de bem-estar também são observados em algumas pessoas no dia seguinte à primeira sessão de estimulação. Todos os efeitos serão descritos em questionário específico publicado por [95]

Os participantes também podem relatar desconforto, náusea e tontura com uso do *headset* de Realidade Virtual - óculos 3D. Apesar de prevalente (chegando até a 60%) a intensidade desses sintomas é baixa e relacionada a movimento [96]. Todo o protocolo do estudo é feito após habituação com o paciente sentado ou parado em pé, sem movimentações bruscas da cabeça, além de usar equipamentos de última geração com tecnologias que minimizam esses sintomas [96]. Esta informação também estará presente no TCLE. Possíveis ocorrências serão tratadas com uso de medicação para tais sintomas, prescrita por médico da equipe de pesquisa. A intervenção só será continuada se o sujeito assim desejar, após o tratamento deles.

Os participantes sempre serão informados sobre os possíveis desconfortos, riscos e benefícios antes da intervenção. O risco na intervenção com neuromodulação é desprezível, mas não é inexistente (não diga que não há riscos). Serão utilizadas, de qualquer modo, medidas para proteção ou minimização dos desconfortos e riscos previsíveis. O pesquisador estará atento aos procedimentos e ao sujeito durante todo o período de coleta de dados e, estes profissionais estarão sempre aptos a utilizar medidas básicas de assistência à saúde caso necessárias.

Todos os dados coletados são confidenciais e anônimos, e isso será informado ao sujeito.

PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Este projeto atende à Lei Geral de Proteção de Dados, LGPD, No. 13. 709 quanto a preservação de dados sensíveis e não sensíveis de participantes do estudo, sendo coletados e compartilhados com membros da equipe e seus colaboradores somente os dados estritamente necessários ao estudo.

GERENCIAMENTO DOS DADOS

Coleta de dados

Os dados serão coletados por sub investigadores do projeto através de preenchimento de questionários e protocolos criados e salvos em formato digital, por meio da Plataforma

RedCap, onde serão desenvolvidos a criação do banco, armazenamento e gestão dos dados. O *RedCap* é uma plataforma da *Vanderbilt University* e tem sido considerada de excelente segurança em relação à proteção dos dados, pois permite acesso controlado às informações. A coleta será realizada apenas pelos pesquisadores previamente autorizados com base no cegamento do estudo. O *data enter* será realizado por profissional previamente treinado na plataforma.

Armazenamento dos dados

Os dados serão armazenados por um período de 5 anos conforme legislação brasileira vigente.

Validação e controle de qualidade dos dados

Será realizado sempre um *double check* das informações imputadas, e comparadas aos seus documentos-fonte. Como monitoramento para minimização de riscos, retreinamentos regulares da equipe serão programados e em caso de desvios identificados, serão reavaliadas as informações e o membro da equipe retreinado novamente ou substituído.

Guarda e Arquivamento de dados de participantes e outros documentos físicos e eletrônicos do estudo

Os documentos-fonte e outros dados serão guardados por um período de 5 anos, e em caso o participante desista da sua participação no estudo e opte pela destruição das informações coletadas, esta ação deverá ser atendida. A guarda será realizada em ambiente preparado para este fim, com acesso controlado em armários específicos e identificados.

ORÇAMENTO

4x1 HD-tDCS

Equipamento e kit com cabos conectores, prendedores de eletrodos HD, eletrodos HD e gel HD).

1. Interface 4x1tES (corrente contínua, corrente alternada, corrente direta oscilatória, corrente randômica - *random noise*, e corrente direta pulsada) - <https://soterixmedical.com/research/hd-tdcs/4x1>
\$5,350
2. Equipamento 1x1 tES (DC, AC, oscillatory DC, random noise, and pulsed DC) <https://soterixmedical.com/research/1x1/tes>
\$5,950
3. Software HD-tES - *current flow modeling software* - <https://soterixmedical.com/research/software/hd-explore>
\$2,900.

Equipamento	Valor
Interface 4x1tES	\$5,350
Equipamento 1x1 tES	\$5,950
Software HD-tES	\$2,900
Total	\$14,200
Total em real (R\$5,18) em 25/01/23	R\$ 73.556,00

Equipamento	Valor
Headset RV	R\$ 3.900
Licença Software de modelagem 3D	R\$ 5.000
Total	R\$ 8.900

Equipamentos	Valores
Neuromodulação	R\$ 73.556,00
VR	R\$ 8.900,00
Computador	R\$ 4.000,00
Insumos	R\$ 5.000,00
Passagens aéreas	R\$ 10.000,00
Inscrições em eventos científicos e hospedagem	R\$ 5.000,00
Taxas máxima com importação (60% valor de produto)	R\$ 44.133,60
Pagamentos de consultorias especializadas	R\$ 50.000,00
Pagamento de terceiros	R\$ 30.000,00
Taxas para publicação em revistas científicas	R\$ 8.000,00
Valor total	R\$ 238.589,6

	2024						2024				
	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	set	Out	Nov	Dez
Aprovação CEP	X										
Contratação		X									
Aquisição de equipamentos	X										
Treinamento da equipe EEG	X	X									
Treinamento da equipe neuromodulação			X	X	X	X					
Treinamento para recrutamento							X	X			
Recrutamento									X	X	X

	2025						2025					
	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	set	Out	Nov	Dez
Recrutamento	X	X	X									
Execução da coleta (incluindo piloto)				X	X	X	X	X	X			
Análise de dados										X	X	X

	2026					
	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun
Publicações (revisão de literatura, projeto, resultados preliminares, resultados finais.	X	X	X	X	X	X

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Antshel KM, Barkley R. Psychosocial interventions in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008;17:421–37, x.
- [2] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5-TR*. American Psychiatric Association Publishing; 2022.
- [3] Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;128:789–818.
- [4] Kofler MJ, Irwin LN, Soto EF, Groves NB, Harmon SL, Sarver DE. Executive Functioning Heterogeneity in Pediatric ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2019;47:273–86. <https://doi.org/10.1007/s10802-018-0438-2>.
- [5] Kasper LJ, Alderson RM, Hudec KL. Moderators of working memory deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2012;32:605–17.
- [6] Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry* 2017;17:302.
- [7] Adler LD, Nierenberg AA. Review of Medication Adherence in Children and Adults with ADHD. *Postgraduate Medicine* 2010;122:184–91. <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.01.2112>.
- [8] Sierawska A, Prehn-Kristensen A, Moliadze V, Krauel K, Nowak R, Freitag CM, et al. Unmet Needs in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Can Transcranial Direct Current Stimulation Fill the Gap? Promises and Ethical Challenges. *Front Psychiatry* 2019;10:334.
- [9] Westwood SJ, Bozhilova N, Criaud M, Lam S-L, Lukito S, Wallace-Hanlon S, et al. The effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with cognitive training on EEG spectral power in adolescent boys with ADHD: A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *IBRO Neurosci Rep* 2022;12:55–64.
- [10] Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018;5:727–38.
- [11] Allenby C, Falcone M, Bernardo L, Wileyto EP, Rostain A, Ramsay JR, et al. Transcranial direct current brain stimulation decreases impulsivity in ADHD. *Brain Stimul* 2018;11:974–81.
- [12] Bandeira ID, Guimarães RSQ, Jagersbacher JG, Barretto TL, de Jesus-Silva JR, Santos SN, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Pilot Study. *J Child Neurol* 2016;31:918–24.
- [13] Hsu T-Y, Tseng L-Y, Yu J-X, Kuo W-J, Hung DL, Tzeng OJL, et al. Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex. *Neuroimage* 2011;56:2249–57.
- [14] Dubreuil-Vall L, Gomez-Bernal F, Villegas AC, Cirillo P, Surman C, Ruffini G, et al. Transcranial Direct Current Stimulation to the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Improves Cognitive Control in Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Behavioral and Neurophysiological Study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 2021;6:439–48.

<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.11.006>.

- [15] Nejati V, Salehinejad MA, Nitsche MA, Najian A, Javadi A-H. Transcranial Direct Current Stimulation Improves Executive Dysfunctions in ADHD: Implications for Inhibitory Control, Interference Control, Working Memory, and Cognitive Flexibility. *J Atten Disord* 2020;24:1928–43.
- [16] Soff C, Sotnikova A, Christiansen H, Becker K, Siniatchkin M. Transcranial direct current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm* 2017;124:133–44.
- [17] Cosmo C, Ferreira C, Miranda JGV, do Rosário RS, Baptista AF, Montoya P, et al. Spreading Effect of tDCS in Individuals with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder as Shown by Functional Cortical Networks: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Front Psychiatry* 2015;6:111.
- [18] Munz MT, Prehn-Kristensen A, Thielking F, Mölle M, Göder R, Baving L. Slow oscillating transcranial direct current stimulation during non-rapid eye movement sleep improves behavioral inhibition in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front Cell Neurosci* 2015;9:307.
- [19] Grover S, Wen W, Viswanathan V, Gill CT, Reinhart RMG. Long-lasting, dissociable improvements in working memory and long-term memory in older adults with repetitive neuromodulation. *Nat Neurosci* 2022;25:1237–46.
- [20] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
- [21] Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Fourth Edition: A Handbook for Diagnosis and Treatment. Guilford Publications; 2018.
- [22] Döpfner M, The BELLA study group, Hautmann C, Görtz-Dorten A, Klasen F, Ravens-Sieberer U. Long-term course of ADHD symptoms from childhood to early adulthood in a community sample. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2015;24:665–73. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0634-8>.
- [23] Sandoval DAC. Filogenia y desarrollo de funciones ejecutivas/ Phylogeny and executive functions development. *PSICOGENTE* 2017;20. <https://doi.org/10.17081/psico.20.38.2557>.
- [24] Soto EF, Irwin LN, Chan ESM, Spiegel JA, Kofler MJ. Executive functions and writing skills in children with and without ADHD. *Neuropsychology* 2021;35:792–808.
- [25] Kofler MJ, Rapport MD, Sarver DE, Raiker JS, Orban SA, Friedman LM, et al. Reaction time variability in ADHD: a meta-analytic review of 319 studies. *Clin Psychol Rev* 2013;33:795–811.
- [26] Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2004;8:170–7.
- [27] Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, Shumskaya E, Mennes M, Zwiers MP, et al. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry* 2019;176:531–42.
- [28] Pastura G, Kubo TTA, Gasparetto EL, Figueiredo O, Mattos P, Prüfer Araújo A. Pilot study of brain morphometry in a sample of Brazilian children with attention deficit hyperactivity disorder: influence of clinical presentation. *Clin Neuroradiol* 2017;27:503–9.
- [29] Shaw P, Ishii-Takahashi A, Park MT, Devenyi GA, Zibman C, Kasperek S, et al. A multicohort, longitudinal study of cerebellar development in attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:1114–23.
- [30] Rosch KS, Crocetti D, Hirabayashi K, Denckla MB, Mostofsky SH, Mahone EM. Reduced subcortical volumes among preschool-age girls and boys with ADHD. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2018;271:67–74.

- [31] Roman-Urrestarazu A, Lindholm P, Moilanen I, Kiviniemi V, Miettunen J, Jääskeläinen E, et al. Brain structural deficits and working memory fMRI dysfunction in young adults who were diagnosed with ADHD in adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016;25:529–38.
- [32] Emond V, Joyal C, Poissant H. [Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)]. *Encephale* 2009;35:107–14.
- [33] Mattos LAR]. *Princípios e Práticas em TDAH: Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade*. Artmed Editora; 2000.
- [34] Cortese S. Pharmacologic Treatment of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med* 2020;383:1050–6.
- [35] Pliszka SR. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuropsychol Rev* 2007;17:61–72.
- [36] Lee JC, Kenney-Jung DL, Blacker CJ, Camsari DD, Lewis CP. Transcranial Direct Current Stimulation in Child and Adolescent Psychiatric Disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2019;28:61–78. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2018.07.009>.
- [37] Breitling C, Zaehle T, Dannhauer M, Tegelbeckers J, Flechtner H-H, Krauel K. Comparison between conventional and HD-tDCS of the right inferior frontal gyrus in children and adolescents with ADHD. *Clin Neurophysiol* 2020;131:1146–54.
- [38] Amouzadeh F, Sheikh M. Impact of transcranial alternating current stimulation on working memory and selective attention in athletes with attention deficit hyperactivity disorder: randomized controlled trial. *Neuroreport* 2022;33:756–62.
- [39] Wong HC, Zaman R. Neurostimulation in Treating ADHD. *Psychiatr Danub* 2019;31:265–75.
- [40] Simpson KN, Welch MJ, Kozel FA, Demitrack MA, Nahas Z. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: a health economics analysis. *Adv Ther* 2009;26:346–68.
- [41] Benali A, Tsutsui K-I, Sekino M, Pfeiffer F. Editorial: Brain stimulation: From basic research to clinical use. *Front Hum Neurosci* 2022;16:1092165.
- [42] Kannen K, Aslan B, Boetzel C, Herrmann CS, Lux S, Rosen H, et al. P300 Modulation Transcranial Alternating Current Stimulation in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Crossover Study. *Front Psychiatry* 2022;13:928145.
- [43] Cachoeira CT, Leffa DT, Mittelstadt SD, Mendes LST, Brunoni AR, Pinto JV, et al. Positive effects of transcranial direct current stimulation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - A pilot randomized controlled study. *Psychiatry Res* 2017;247:28–32.
- [44] Giuffre A, Zewdie E, Wrightson JG, Cole L, Carlson HL, Kuo H-C, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation and High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Enhanced Motor Learning on Robotic Transcranial Magnetic Stimulation Motor Maps in Children. *Front Hum Neurosci* 2021;15:747840.
- [45] Rufener KS, Krauel K, Meyer M, Heinze H-J, Zaehle T. Transcranial electrical stimulation improves phoneme processing in developmental dyslexia. *Brain Stimul* 2019;12:930–7.
- [46] Splittgerber M, Suwelack JH, Kadish NE, Moliadze V. The Effects of 1 mA tACS and tRNS on Children/Adolescents and Adults: Investigating Age and Sensitivity to Sham Stimulation. *Neural Plast* 2020;2020:8896423.
- [47] Breitling-Ziegler C, Zaehle T, Wellnhofer C, Dannhauer M, Tegelbeckers J, Baumann V, et al. Effects of a five-day HD-tDCS application to the right IFG depend on current intensity: A study in children and adolescents with ADHD. *Prog Brain Res* 2021;264:117–50.

- [48] Haider A, Fazel-Rezai R. Application of P300 Event-Related Potential in Brain-Computer Interface. *Event-Related Potentials and Evoked Potentials* 2017. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69309>.
- [49] John ER, Roy John E, Ruchkin DS, Vidal JJ. MEASUREMENT OF EVENT-RELATED POTENTIALS. *Event-Related Brain Potentials in Man* 1978:93–138. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-155150-6.50010-9>.
- [50] Zani A, Proverbio A. *The Cognitive Electrophysiology of Mind and Brain*. Elsevier; 2002.
- [51] Amaral C, Mouga S, Simões M, Pereira HC, Bernardino I, Quental H, et al. A Feasibility Clinical Trial to Improve Social Attention in Autistic Spectrum Disorder (ASD) Using a Brain Computer Interface. *Front Neurosci* 2018;12:477.
- [52] Clark VP, Fannon S, Lai S, Benson R, Bauer L. Responses to Rare Visual Target and Distractor Stimuli Using Event-Related fMRI. *Journal of Neurophysiology* 2000;83:3133–9. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.83.5.3133>.
- [53] Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Liégeois C, Chauvel P, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:191–220.
- [54] Larson C, Crespo K, Kaushanskaya M, Ellis Weismer S. Are items actively removed from working memory during free time in children with developmental language disorder? *Int J Lang Commun Disord* 2022;57:1006–22.
- [55] Tankus A, Fried I, Shoham S. Cognitive-motor brain-machine interfaces. *J Physiol Paris* 2014;108:38–44.
- [56] Bordeleau M, Stamenkovic A, Tardif P-A, Thomas J. The Use of Virtual Reality in Back Pain Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain* 2022;23:175–95. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.08.001>.
- [57] Ennis-Cole DL. *Technology for Learners with Autism Spectrum Disorders*. Springer; 2014.
- [58] Tan B-L, Shi J, Yang S, Loh H, Ng D, Choo C, et al. The use of virtual reality and augmented reality in psychosocial rehabilitation for adults with neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Front Psychiatry* 2022;13:1055204.
- [59] Yang D, Alsadoon A, Prasad PWC, Singh AK, Elchouemi A. An Emotion Recognition Model Based on Facial Recognition in Virtual Learning Environment. *Procedia Computer Science* 2018;125:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2017.12.003>.
- [60] Georgescu AL, Kuzmanovic B, Roth D, Bente G, Vogeley K. The use of virtual characters to assess and train non-verbal communication in high-functioning autism. *Front Hum Neurosci* 2014;8:807.
- [61] Mueller CM, Nussbeck S. Visual Information Processing in Children With Autism: The Role of Perceptual and Conceptual Features. *PsycEXTRA Dataset* 2006. <https://doi.org/10.1037/e532952007-001>.
- [62] Watson E, Lin D, Witkowski D. The building blocks of the metaverse are all around us. *IEEE Transmitter* 2022. <https://transmitter.ieee.org/the-building-blocks-of-the-metaverse-are-all-around-us/> (accessed February 27, 2023).
- [63] Bellini -. Heather. Goldman Sachs. Goldman Sachs n.d. <https://www.goldmansachs.com/insights/pages/virtual-and-augmented-reality.html> (accessed February 27, 2023).
- [64] Sharma S, Arain, Mathur, Rais, Nel, Sandhu, et al. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013:449. <https://doi.org/10.2147/ndt.s39776>.
- [65] Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:19649–54.
- [66] Ramos AA, Hamdan AC, Machado L. A meta-analysis on verbal working memory in

- children and adolescents with ADHD. *Clin Neuropsychol* 2020;34:873–98.
- [67] Guimarães RSQ, Bandeira ID, Barretto BL, Barretto TL, Wanke T, Alves COC, et al. The effects of transcranial direct current stimulation on attention and inhibitory control of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Study protocol for a randomized, sham-controlled, triple-blind, cross-over trial. *Medicine* 2021;100:e24283.
- [68] Li S, Bai W, Liu T, Yi H, Tian X. Increases of theta–low gamma coupling in rat medial prefrontal cortex during working memory task. *Brain Research Bulletin* 2012;89:115–23. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2012.07.012>.
- [69] Farrokhi A, Tafakori S, Daliri MR. Dynamic theta-modulated high frequency oscillations in rat medial prefrontal cortex during spatial working memory task. *Physiology & Behavior* 2022;254:113912. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113912>.
- [70] Wolinski N, Cooper NR, Sauseng P, Romei V. The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity. *PLoS Biol* 2018;16:e2005348.
- [71] Alekseichuk I, Turi Z, Amador de Lara G, Antal A, Paulus W. Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex. *Curr Biol* 2016;26:1513–21.
- [72] Horst NK, Laubach M. The role of rat dorsomedial prefrontal cortex in spatial working memory. *Neuroscience* 2009;164:444–56. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.004>.
- [73] Beal AL, Lynne Beal A. Test Review: Wechsler, D. (2003, 2004). Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IVCDN). Toronto, ON: The Psychological Corporation. *Canadian Journal of School Psychology* 2004;19:221–34. <https://doi.org/10.1177/082957350401900112>.
- [74] Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Univ Vermont/Department Psychiatry; 1991.
- [75] Bordin IA. Validação da versão brasileira do “Child Behavior Checklist” (CBCL) (Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência): dados preliminares. Paperpile n.d. <https://paperpile.com/app/p/d8dce992-d418-0247-933c-3809298d74cc> (accessed February 27, 2023).
- [76] Website n.d. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Braz J Psychiatry [Internet]*. 2012Dec;34(4):389–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.03.005>.
- [77] Website n.d. Quintão S, Delgado AR, Prieto G. Validity study of the Beck Anxiety Inventory (Portuguese version) by the Rasch Rating Scale model. *Psicol Reflex Crit [Internet]*. 2013;26(2):305–10. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0102-79722013000200010>.
- [78] Murdock BB. The serial position effect of free recall. *Journal of Experimental Psychology* 1962;64:482–8. <https://doi.org/10.1037/h0045106>.
- [79] Delgado PL, Hiscox LV, Daugherty AM, Sanjana F, McIlvain G, Pohlig RT, et al. Structure-Function Dissociations of Human Hippocampal Subfield Stiffness and Memory Performance. *J Neurosci* 2022;42:7957–68.
- [80] Berry LH, Jesky-Smith R. Validation of a pictorial recall test in three visual formats. *Percept Mot Skills* 1991;73:689–90.
- [81] Garcia-Rudolph A, Opisso E, Tormos JM, Madai VI, Frey D, Becerra H, et al. Toward Personalized Web-Based Cognitive Rehabilitation for Patients With Ischemic Stroke: Elo Rating Approach. *JMIR Med Inform* 2021;9:e28090.
- [82] Han LT, Cohen MS, He LK, Green LM, Knowlton BJ, Castel AD, et al. Establishing a causal role for left ventrolateral prefrontal cortex in value-directed memory encoding

- with high-definition transcranial direct current stimulation. *Neuropsychologia* 2023;181:108489.
- [83] Roome HE, Towse JN, Jarrold C. How do selective attentional processes contribute to maintenance and recall in children's working memory capacity? *Front Hum Neurosci* 2014;8:1011.
 - [84] Innocenti I, Cappa SF, Feurra M, Giovannelli F, Santarnecchi E, Bianco G, et al. TMS interference with primacy and recency mechanisms reveals bimodal episodic encoding in the human brain. *J Cogn Neurosci* 2013;25:109–16.
 - [85] Long NM, Danoff MS, Kahana MJ. Recall dynamics reveal the retrieval of emotional context. *Psychon Bull Rev* 2015;22:1328–33.
 - [86] Soltaninejad Z, Nejati V, Ekhtiari H. Effect of Anodal and Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation on DLPFC on Modulation of Inhibitory Control in ADHD. *J Atten Disord* 2019;23:325–32.
 - [87] Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965;150:1187–8.
 - [88] Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:2128–48. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>.
 - [89] Siltan RL, Heller W, Towers DN, Engels AS, Spielberg JM, Edgar JC, et al. The time course of activity in dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex during top-down attentional control. *Neuroimage* 2010;50:1292–302.
 - [90] Stefano LH, Favoretto DB, Nascimento DC, Santos LRA, Bikson M, Leite JP, et al. Dataset of middle cerebral artery blood flow stability in response to high-definition transcranial electrical stimulation. *Data Brief* 2022;45:108603.
 - [91] Sehatpour P, Dondé C, Adair D, Kreither J, Lopez-Calderon J, Avissar M, et al. Comparison of cortical network effects of high-definition and conventional tDCS during visuomotor processing. *Brain Stimul* 2021;14:33–5.
 - [92] Edwards D, Cortes M, Datta A, Minhas P, Wassermann EM, Bikson M. Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. *Neuroimage* 2013;74:266–75.
 - [93] O'Connor AR, Han S, Dobbins IG. The inferior parietal lobule and recognition memory: expectancy violation or successful retrieval? *J Neurosci* 2010;30:2924–34.
 - [94] PICO 4 All-In-One VR Headset n.d. <https://www.picoxr.com/global/products/pico4> (accessed February 5, 2023).
 - [95] Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2011;14:1133–45. <https://doi.org/10.1017/s1461145710001690>.
 - [96] Keshavarz B, Golding JF. Motion sickness: current concepts and management. *Curr Opin Neurol* 2022;35:107–12.

ANEXO 1

DESIGN DO EXPERIMENTO

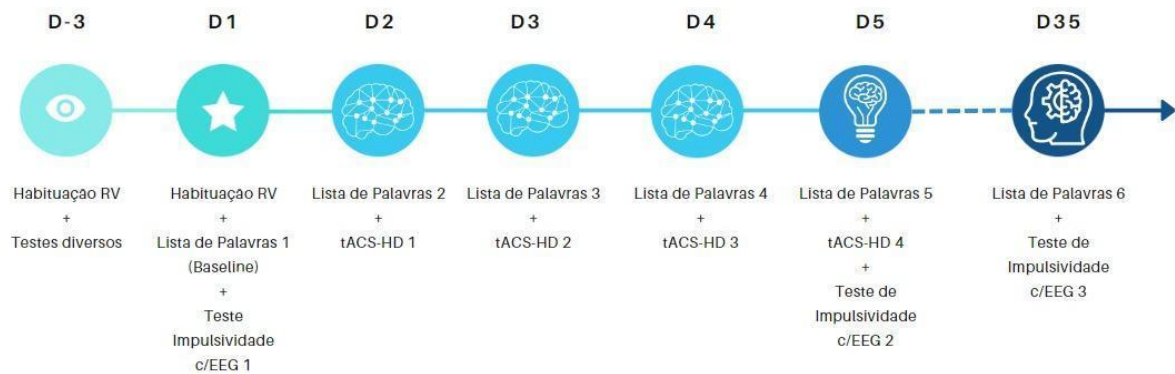


Figura 1. Cronograma do experimento.

DESIGN DO EXPERIMENTO



Figura 2. Procedimentos detalhados nos dias D3 a D5 e D35.

DESIGN DO EXPERIMENTO



Figura 3. Passos do teste de impulsividade.

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidá-lo(a) como voluntário (a) a participar do estudo “Impacto da Estimulação Elétrica Transcraniana de Alta Definição por Corrente Alternada sobre as Funções Executivas em Indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade” que tem como objetivo avaliar o impacto da neuromodulação e da realidade virtual sobre a memória e a impulsividade de adolescentes com o transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), entre a faixa etária de 12 a 18 anos de idade, residentes em Salvador e região metropolitana, Bahia. A pesquisa está sob responsabilidade do pesquisador Daniel Gomes de Almeida Filho do SENAI- CIMATEC (Área de Engenharia de Equipamentos Biomédicos - AEEB). Os pesquisadores acreditam que ela seja importante porque pode-se descobrir formas de tratamento com menos efeitos adversos e com menor custo que os tratamentos já existentes com medicação. Além de trazer inovação, através do uso de tecnologias imersivas (realidade virtual) que são atrativas para a faixa etária do estudo, almejando maior adesão ao tratamento.

A sua participação no referido estudo será da seguinte forma: passará por uma avaliação diagnóstica para confirmação do TDAH e análise dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Essa avaliação será realizada pelo psiquiatra da equipe de pesquisa e, em seguida, pelo neuropsicólogo. Essa primeira etapa terá duração de cerca de 2 horas. Caso se encaixe nos critérios da pesquisa e decida participar, o presente termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) já pode ser assinado. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe da pesquisa para esclarecê-lo(a). O objetivo deste TCLE é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do estudo.

Caso aceite participar do presente estudo, você será selecionado de forma aleatória (por meio de sorteio) para fazer parte de um dos grupos da pesquisa. Cada grupo receberá diferentes estímulos elétricos de baixa intensidade. Um grupo receberá a estimulação com frequência de 4 Hz de corrente elétrica na região frontal da cabeça, e de 60 Hz na região de trás da cabeça, ou ainda, 4 Hz na região de trás da cabeça ou 60 Hz na região frontal da cabeça. Você pode ser selecionado também para participar do grupo que receberá uma estimulação simulada (sentirá um estímulo inócuo, sem valor real). Esse procedimento é feito para entender se o paciente pode melhorar, mesmo sem receber de fato o tratamento, mas acreditando que está recebendo.

Você não saberá qual tipo de estimulação está recebendo, nem mesmo parte da equipe de pesquisa que irá te acompanhar saberá. Apenas o(a) pesquisador(a) que aplicar a estimulação terá conhecimento dela.

No final do estudo, os grupos serão comparados entre si. Se desejar, você terá acesso aos seus resultados no final do estudo.

Após a assinatura do termo, agendaremos a data de início da interação que, ao todo, terá duração de 36 dias, todavia haverá apenas 10 encontros presenciais. Nessa etapa, o sujeito da pesquisa irá comparecer ao CIMATEC em 6 dias diferentes. No primeiro dia, será feita uma habituação do uso dos óculos de realidade virtual (RV), que tornará a atividade da pesquisa imersiva e lúdica. Geralmente, esse procedimento leva cerca de 30 minutos para que se acostume com o equipamento (sendo 20 minutos de jogos e vídeos diversos e 10 minutos de interação com um avatar). A equipe irá verificar se sente

algun desconforto como enjoo e tontura. Caso isso aconteça, e esses sintomas não desapareçam durante os 30 minutos de monitoramento, será questionado se deseja fazer uso de algum medicamento para enjoo ou tontura após o uso do equipamento.

Após 2 dias da realização do primeiro monitoramento, você será convidado a retornar ao centro de pesquisa para que faça mais 30 minutos de monitoramento com o RV e para que seja iniciado o procedimento para a medição de ondas cerebrais com o uso de eletroencefalograma (EEG) e aplicação de testes de memória e de impulsividade. Para isso, será utilizada uma touca de EEG e eletrodos conectados a ela. A colocação da touca dura cerca de 20 minutos. É um procedimento indolor. A aplicação dos testes terá duração média de 20 minutos. O primeiro dia desses procedimentos pode levar um pouco mais de tempo, já que serão necessárias explicações detalhadas de como deve-se responder as tarefas de memória e impulsividade.

O EEG auxiliará os pesquisadores a avaliarem as mudanças de ondas cerebrais pelo uso da neuromodulação.

1º dia – Habituação com RV (30 minutos).

2º dia - Habituação com RV (30 minutos) e coleta de dados (20 minutos para colocação da touca + 20 minutos para a realização dos testes que acontecerá em conjunto com o funcionamento do EEG). Procedimento para a medição de ondas cerebrais com o uso de eletroencefalograma (EEG) e aplicação de testes de memória e de impulsividade (cerca de 40 minutos).

Já nos 4 dias subsequentes, que devem acontecer sem intervalo entre eles, os procedimentos serão os seguintes: será aplicada a neuromodulação com corrente elétrica alternada e aplicação da tarefa de memória de trabalho ao mesmo tempo, que terá duração de cerca de 20 minutos.

Logo após o último dia de neuromodulação, a coleta com o EEG e o teste de impulsividade serão reaplicados.

Você retornará apenas no 30º dia após a última sessão de estimulação para refazer os testes de memória e impulsividade, enquanto realiza outro exame de EEG.

A neuromodulação com corrente elétrica é um procedimento realizado com baixa intensidade e, difundido em pesquisas científicas e já utilizado de forma clínica para tratamento de transtornos neuropsiquiátricos. 5 pequenos eletrodos circulares serão posicionados na sua cabeça em uma posição previamente escolhida (isso depende do grupo de estudo que você será selecionado no sorteio). Serão 20 minutos de estimulação. A estimulação será iniciada de forma gradativa (aumento gradativo da intensidade no tempo de 30 segundos) até atingir a valor alvo. A frequência e intensidade da corrente serão mantidas durante 20 minutos. Após completos os 20 minutos, a intensidade será gradativamente diminuída por tempo de 30 segundos, até chegar a zero. Durante esse período, você estará fazendo uso dos óculos de RV e, através desse, realizando tarefas de memória.

Veja o esquema explicativo no cronograma abaixo e o tempo médio total de duração das sessões a cada dia, nos quais são realizados os experimentos.

DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
RV 30 min	RV 30 min	RV + TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO + NEUROMODULAÇÃO 20 min	RV + TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO + NEUROMODULAÇÃO 20 min	RV + TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO + NEUROMODULAÇÃO 20 min	RV + TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO + NEUROMODULAÇÃO 20 min	VISITA FINAL (RESULTADOS EXAMES E ORIENTAÇÃO FINAIS)
	EXPLICAÇÕES SOBRE A INTERVENÇÃO 20 min TESTE DE MEMÓRIA E IMPULSIVIDADE 20 min					
	EEG + TESTE DE MEMÓRIA E IMPULSIVIDADE 40 min				EEG + TESTE IMPULSIVIDADE 40 min	
30 min	110 min	20 min	20 min	20 min	60 min	30 min

É importante enfatizar que as sessões em que acontecem a neuromodulação são consecutivas, ou seja, não pode acontecer com mais de 24 horas após a última sessão realizada. Caso isso aconteça, haverá o desligamento do estudo.

Da pesquisa a se realizar, é possível gerar benefícios, tais como melhora da impulsividade e da memória de trabalho. Essas habilidades podem refletir na aprendizagem e na vida social das pessoas com TDAH. A melhora dessas habilidades pode promover também melhor inserção social e condições de aprendizagem mais eficientes. Para além, os resultados do estudo podem contribuir para o aumento do conhecimento sobre o tema e, caso aplicável, poderá beneficiar outras pessoas com TDAH no futuro.

É possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos como ocorrer formigamento, leve sensação de queimação ou dor local apenas durante a aplicação, com o uso da neuromodulação, que são corrigidos com a adequada colocação de soro fisiológico nos eletrodos. Esses efeitos são leves. Outrossim, dor de cabeça, insônia ou sonolência no mesmo dia das sessões podem ocorrer em alguns pacientes. São efeitos transitórios e não são frequentes. Além disso, podem ocorrer enjoos e tontura com o uso de RV, que, caso aconteçam, serão controlados ou minimizados com o uso de tempo para habituação e/ou uso de medicação específica prescrita pelo(a) médico(a) da equipe, caso deseje. Esses efeitos não são frequentes.

A sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, te identificar, será mantido em sigilo. Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade destes dados, bem como a não exposição deles. Os resultados da pesquisa serão divulgados para fins acadêmico-científico e publicados posteriormente, mantendo o anonimato dos participantes. Todos os documentos e dados físicos oriundos da pesquisa ficarão guardados em segurança por cinco anos e em seguida descartados de forma ecologicamente correta.

O acompanhamento e a assistência são assegurados durante toda pesquisa e após encerramento do estudo na intenção de identificar eventos adversos esperados e não esperados, sejam de curto, médio e longo prazo, os participantes serão acompanhados pelo período de 1 ano após finalizado o projeto (follow up de acompanhamento de eventos adversos, caso ocorram), bem como lhe é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que você queira saber antes, durante e depois da sua participação. Você pode se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, sem qualquer prejuízo à assistência a que tem direito.

A participação no estudo não terá nenhum custo para você e não será disponibilizada nenhuma compensação financeira. No entanto, caso você tenha qualquer despesa decorrente diretamente da participação na pesquisa como transporte e alimentação, bem como a seu acompanhante, haverá ressarcimento dos valores gastos no seguinte modo: mediante comprovação dos gastos com essas despesas, o pagamento será realizado através de reembolso, pagas pelo orçamento da pesquisa. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Você deve ler e entender todas as informações presentes neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Se necessitar esclarecimento posteriormente, você pode entrar em contato com o pesquisador responsável pelo e-mail daniel.almeidaf@fieb.org.br ou através do endereço Avenida Orlando Gomes, 1845, Piatã, Salvador – BA, no período das 8h às 18h, e telefone (71) 98136-7937. E da pesquisadora Camila Vila Nova de Freitas Guimarães, através do e-mail camivnova@gmail.com e telefone (71) 99935-9606. Você receberá uma via deste termo rubricado em todas as suas páginas, assinadas e datada e que outra via (também rubricada, assinada e datada) será arquivada pelo pesquisador responsável do estudo.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Campus Integrado de Manufatura e Tecnologia (CIMATEC), que fica no endereço Av. Orlando Gomes, 1845 – Piatã, Salvador, telefone (71) 3879-5529, e-mail cepcimatec@fieb.org.br. O CEP CIMATEC está localizado no 3º (terceiro) prédio do SENAI CIMATEC, 1º andar, em sala própria, na área interna da Biblioteca. O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Você pode entrar em contato com o CEP CIMATEC quando quiser para saber sobre a pesquisa da qual você faz parte.

Caso concorde em participar e tendo já obtido todo esclarecimento quanto ao teor deste estudo e compreendido o objetivo dele, pedimos que assine este documento, que foi elaborado em duas vias, pois uma via ficará com o pesquisador responsável e a outra com você.

Salvador, ____ de ____ de ____.

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – PARA PAIS OU RESPONSÁVEL LEGAL

Gostaríamos de convidar seu(sua) filho(a) como voluntário(a) a participar do estudo “Impacto da Estimulação Elétrica Transcraniana de Alta Definição por Corrente Alternada sobre as Funções Executivas em Indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade”, que tem como objetivo avaliar o impacto da neuromodulação e da realidade virtual sobre a memória e a impulsividade de adolescentes com o transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), entre a faixa etária de 12 a 18 anos de idade, residentes em Salvador e região metropolitana, Bahia. A pesquisa está sob responsabilidade do pesquisador Daniel Gomes de Almeida Filho do SENAI- CIMATEC (Área de Engenharia de Equipamentos Biomédicos - AEEB). Os pesquisadores acreditam que ela seja importante porque pode-se descobrir formas de tratamento com menos efeitos adversos e com menor custo que os tratamentos já existentes com medicação. Além de trazer inovação, através do uso de tecnologias imersivas (realidade virtual) que são atrativas para a faixa etária do estudo, almejando maior adesão ao tratamento.

A participação no estudo será da seguinte forma: seu(sua) representado(a) passará por uma avaliação diagnóstica para confirmação do TDAH e análise dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Essa avaliação será realizada pelo psiquiatra da equipe de pesquisa e, em seguida, pelo neuropsicólogo. Essa primeira etapa terá duração de cerca de 2 horas. Caso se encaixe nos critérios da pesquisa e decida participar, o presente termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)- para pais ou responsável legal já pode ser assinado. Por favor, leia este documento com bastante atenção.

Caso aceite que seu(sua) representado(a) participe do presente estudo, ele(a) será selecionado de forma aleatória (por meio de sorteio) para fazer parte de um dos grupos da pesquisa. Cada grupo receberá diferentes estímulos elétricos de baixa intensidade. Um grupo receberá a estimulação com frequência de 4 Hz de corrente elétrica na região frontal da cabeça, e de 60 Hz na região de trás da cabeça, ou ainda, 4 Hz na região de trás da cabeça ou 60 Hz na região frontal da cabeça. Ele(a) poderá ser selecionado(a) também para participar do grupo que receberá uma estimulação simulada (sentirá um estímulo inócuo, sem valor real). Esse procedimento é feito para entender se o paciente pode melhorar, mesmo sem receber de fato o tratamento, mas acreditando que está recebendo.

Seu(sua) filho(a) não saberá qual tipo de estimulação está recebendo, nem mesmo parte da equipe de pesquisa que irá acompanhá-lo saberá. Apenas o(a) pesquisador(a) que aplicar a estimulação terá conhecimento dela.

No final do estudo, os grupos serão comparados entre si. Se desejar, você terá acesso aos resultados do seu filho no final do estudo.

Após a assinatura do termo, agendaremos a data de início da interação que, ao todo, terá duração de 36 dias, todavia haverá apenas 10 encontros presenciais. Nessa etapa, o sujeito da

pesquisa irá comparecer ao CIMATEC em 6 dias diferentes. No primeiro dia, será feita uma habituação do uso dos óculos de realidade virtual (RV), que tornará a atividade da pesquisa imersiva e lúdica. Geralmente, esse procedimento leva cerca de 30 minutos para que se acostume com o equipamento (sendo 20 minutos de jogos e vídeos diversos e 10 minutos de interação com um avatar). A equipe irá verificar se o(a) participante sente algum desconforto como enjoo e tontura. Caso isso aconteça, e esses sintomas não desapareçam durante os 30 minutos de monitoramento, será questionado se deseja fazer uso de algum medicamento para enjoo ou tontura após o uso do equipamento.

Após 2 dias da realização do primeiro monitoramento, seu/sua representado/a será convidado(a) a retornar ao centro de pesquisa para que faça mais 30 minutos de monitoramento com o RV e para que seja iniciado o procedimento para a medição de ondas cerebrais com o uso de eletroencefalograma (EEG) e aplicação de testes de memória e de impulsividade. Para isso, será utilizada uma touca de EEG e eletrodos conectados a ela. A colocação da touca dura cerca de 20 minutos. É um procedimento indolor. A aplicação dos testes terá duração média de 20 minutos. O primeiro dia desses procedimentos pode levar um pouco mais de tempo, já que serão necessárias explicações detalhadas de como deve-se responder as tarefas de memória e impulsividade.

O EEG auxiliará os pesquisadores a avaliarem as mudanças de ondas cerebrais pelo uso da neuromodulação.

1º dia – Habituação com RV (30 minutos).

2º dia - Habituação com RV (30 minutos) e coleta de dados (20 minutos para colocação da touca + 20 minutos para a realização dos testes que acontecerá em conjunto com o funcionamento do EEG). Procedimento para a medição de ondas cerebrais com o uso de eletroencefalograma (EEG) e aplicação de testes de memória e de impulsividade (cerca de 40 minutos).

Já nos 4 dias subsequentes, que devem acontecer sem intervalo entre eles, os procedimentos serão os seguintes: será aplicada a neuromodulação com corrente elétrica alternada e aplicação da tarefa de memória de trabalho ao mesmo tempo, que terá duração de cerca de 20 minutos.

Logo após o último dia de neuromodulação, a coleta com o EEG e o teste de impulsividade serão reaplicados.

Você seu (sua) filho (a) retornará apenas no 30º dia após a última sessão de estimulação para refazer os testes de memória e impulsividade, enquanto realiza outro exame de EEG.

A neuromodulação com corrente elétrica é um procedimento realizado com baixa

intensidade e, difundido em pesquisas científicas e já utilizado de forma clínica para tratamento de transtornos neuropsiquiátricos. 5 pequenos eletrodos circulares serão posicionados na sua cabeça em uma posição previamente escolhida (isso depende do grupo de estudo que ~~você~~ seu (sua) filho (a) será selecionado no sorteio). Serão 20 minutos de estimulação. A estimulação será iniciada de forma gradativa (aumento gradativo da intensidade no tempo de 30 segundos) até atingir a valor alvo. A frequência e intensidade da corrente serão mantidas durante 20 minutos. Após completos os 20 minutos, a intensidade será gradativamente diminuída por tempo de 30 segundos, até chegar a zero. Durante esse período, ~~você~~ seu (sua) filho (a) estará fazendo uso dos óculos de RV e, através desse, realizando tarefas de memória.

Veja o esquema explicativo no cronograma abaixo e o tempo médio total de duração das sessões a cada dia, nos quais são realizados os experimentos.

DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
RV 30 min	RV 30 min	RV + TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO +NEUROMODULAÇÃO 20 min	RV + TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO +NEUROMODULAÇÃO 20 min	RV + TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO +NEUROMODULAÇÃO 20 min	RV + TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO +NEUROMODULAÇÃO 20 min	VISITA FINAL (RESULTADOS EXAMES E ORIENTAÇÃO FINAIS)
	EXPLICAÇÕES SOBRE A INTERVENÇÃO 20 min TESTE DE MEMÓRIA E IMPULSIVIDADE 20 min					
	EEG + TESTE DE MEMÓRIA E IMPULSIVIDADE 40 min				EEG + TESTE IMPULSIVIDADE 40 min	
30 min	110 min	20 min	20 min	20 min	60 min	30 min

É importante enfatizar que as sessões em que acontecem a neuromodulação são consecutivas, ou seja, não pode acontecer com mais de 24 horas após a última sessão realizada. Caso isso aconteça, haverá o desligamento do estudo.

Da pesquisa a se realizar com seu/sua representado/a, posso esperar alguns benefícios, tais como melhora da impulsividade e da memória de trabalho. Essas habilidades podem refletir

na aprendizagem e na vida social das pessoas com TDAH. A melhora dessas habilidades pode promover também melhor inserção social e condições de aprendizagem mais eficientes. Para além, os resultados do estudo podem contribuir para o aumento do conhecimento sobre o tema e, caso aplicável, poderá beneficiar outras pessoas com TDAH no futuro. É possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos como ocorrer formigamento, leve sensação de queimação ou dor local apenas durante a aplicação, com o uso da neuromodulação, que são corrigidos com a adequada colocação de soro fisiológico nos eletrodos. Esses efeitos são leves. Outrossim, dor de cabeça, insônia ou sonolência no mesmo dia das sessões podem ocorrer em alguns pacientes. São efeitos transitórios e não são frequentes. Além disso, podem ocorrer enjoos e tontura com o uso de RV, que, caso aconteçam, serão controlados ou minimizados com o uso de tempo para habituação e/ou uso de medicação específica prescrita pelo(a) médico(a) da equipe, caso deseje. Esses efeitos não são frequentes. Dos quais, medidas serão tomadas para sua redução, tais como O acompanhamento e a assistência são assegurados durante toda pesquisa e após encerramento do estudo na intenção de identificar eventos adversos esperados e não esperados, sejam de curto, médio e longo prazo, os participantes serão acompanhados pelo período de 1 ano após finalizado o projeto (follow up de acompanhamento de eventos adversos, caso ocorram).

Seu/sua representado/a está ciente de que a privacidade dele/dela será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, identificá-lo/a, será mantido em sigilo. Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade destes dados, bem como a não exposição dos mesmos. Todos os documentos e dados físicos oriundos da pesquisa ficarão guardados em segurança por cinco anos e em seguida descartados de forma ecologicamente correta.

É assegurada a seu(sua) representado(a) assistência durante toda pesquisa, bem como é-lhes garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que ele(a) queira saber antes, durante e depois da participação nesta pesquisa. Você pode recusar a participação do seu(sua) representado(a) no estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, sem qualquer prejuízo à assistência a que tem direito.

A participação no estudo não terá nenhum custo para mim e para meu representado e não será disponibilizada nenhuma compensação financeira. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente diretamente da participação na pesquisa, como transporte e alimentação, bem como a seu acompanhante, haverá ressarcimento dos valores gastos no seguinte modo: mediante comprovação dos gastos com essas despesas, o pagamento será realizado através de reembolso, pagas pelo orçamento da pesquisa. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da participação no estudo, ele(a) será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Você receberá uma via deste termo rubricado em todas as suas páginas, assinadas e datada e outra via (também rubricada, assinada e datada) será arquivada pelo pesquisador responsável do estudo. Se necessitar esclarecimento posteriormente, você pode entrar em contato com o pesquisador responsável pelo e-mail daniel.almeidaf@fieb.org.br ou através do endereço Avenida Orlando Gomes, 1845, Piatã, Salvador – BA, no período das 8h

às 18h, e telefone (71) 98136-7937. E da pesquisadora Camila Vila Nova de Freitas Guimarães, através do e-mail camivnova@gmail.com e telefone (71) 99935-9606.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Campus Integrado de Manufatura e Tecnologia (CIMATEC), que fica no endereço Av. Orlando Gomes, 1845 – Piatã, Salvador, telefone (71) 3879-5529, e-mail cepcimatec@fieb.org.br. O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Você pode entrar em contato com o CEP CIMATEC quando quiser para saber sobre a pesquisa da qual ~~você~~ seu (sua) filho (a) faz parte.

Tendo já obtido todo esclarecimento quanto ao teor deste estudo e compreendido o objetivo do mesmo, pedimos que assine este documento manifestando o livre consentimento do seu(sua) representado(a) em participar desta pesquisa.

Dados do participante da pesquisa		Dados do responsável legal do participante da pesquisa	
Nome		Nome	
Idade		Idade	

Salvador, ____ de _____ de ____.

Assinatura dos Pais ou Responsável Legal do Participante da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador

TERMO DE ANUÊNCIA ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidá-lo(a) como voluntário (a) a participar do estudo “Impacto da Estimulação Elétrica Transcraniana de Alta Definição por Corrente Alternada sobre as Funções Executivas em Indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade” que tem como objetivo avaliar o impacto da neuromodulação e da realidade virtual sobre sua memória e sobre a impulsividade que você e outros adolescentes sentem por causa do transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Participarão da pesquisa crianças e adolescentes entre a faixa etária de 12 a 18 anos de idade, residentes em Salvador e região metropolitana, Bahia. A pesquisa está sob responsabilidade do pesquisador Daniel Gomes de Almeida Filho do SENAI- CIMATEC (Área de Engenharia de Equipamentos Biomédicos - AEEB). Os pesquisadores acreditam que ela seja importante porque pode-se descobrir formas de tratamento que sejam mais baratas que medicamentos e que não causem efeitos indesejados que os medicamentos podem trazer, como boca seca, e enjoo, por exemplo. Pode trazer inovação, porque também utilizaremos na pesquisa óculos e jogos de realidade virtual. Isso pode melhorar a aceitação das pessoas ao tratamento do TDAH. Muitas vezes, as pessoas deixam de tomar o remédio e desistem do tratamento. Com um tratamento mais interativo, pessoas que gostam de jogos e novas tecnologias podem aderir melhor ao tratamento.

A sua participação no estudo será da seguinte forma: você passará por uma avaliação para a confirmação do TDAH e análise se você preenche os critérios da pesquisa. Essa avaliação será realizada pelo psiquiatra da equipe de pesquisa e, em seguida, pelo neuropsicólogo. Essa primeira etapa terá duração de cerca de 2 horas. Caso se encaixe nos critérios da pesquisa e decida participar, o presente termo de ~~anuência~~ assentimento livre e esclarecido (TALE) já pode ser assinado. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que você não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe da pesquisa para esclarecê-lo(a). O objetivo deste TALE é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do estudo.

Caso aceite participar do presente estudo, você será selecionado de forma aleatória (por meio de sorteio) para fazer parte de um dos grupos da pesquisa. Cada grupo receberá diferentes estímulos elétricos de baixa intensidade. Um grupo receberá a estimulação com frequência de 4 Hz de corrente elétrica na região frontal da cabeça, e de 60 Hz na região de trás da cabeça, ou ainda, 4 Hz na região de trás da cabeça ou 60 Hz na região frontal da cabeça. Você pode ser selecionado também para participar do grupo que receberá uma estimulação simulada (sentirá um estímulo inócuo, sem valor real). Esse procedimento é feito para entender se você pode melhorar, mesmo sem receber de fato o tratamento, mas acreditando que está recebendo.

Você não saberá qual tipo de estimulação está recebendo, nem mesmo parte da equipe de pesquisa que irá te acompanhar saberá. Apenas o(a) pesquisador(a) que aplicar a estimulação

terá conhecimento dela.

No final do estudo, os grupos serão comparados entre si. Se desejar, você terá acesso aos seus resultados no final do estudo.

Após a assinatura do termo, agendaremos a data de início da interação que, ao todo, terá duração de 36 dias, mas haverá apenas 10 encontros presenciais. Nessa etapa, você irá comparecer ao CIMATEC em 6 dias diferentes. No primeiro dia, será feita uma habituação do uso dos óculos de realidade virtual (RV), que tornará a atividade da pesquisa imersiva e lúdica. Geralmente, esse procedimento leva cerca de 30 minutos para que se acostume com o equipamento (sendo 20 minutos de jogos e vídeos diversos e 10 minutos de interação com um avatar). A equipe irá verificar se sente algum desconforto como enjoo e tontura. Caso isso aconteça, e esses sintomas não desapareçam durante os 30 minutos de monitoramento, será questionado se deseja fazer uso de algum medicamento para enjoo ou tontura após o uso do equipamento.

Após 2 dias da realização do primeiro monitoramento, você será convidado a retornar ao centro de pesquisa para que faça mais 30 minutos de monitoramento com o RV e para que seja iniciado o procedimento para a medição de ondas cerebrais com o uso de eletroencefalograma (EEG) e aplicação de testes de memória e de impulsividade. Para isso, será utilizada uma touca de EEG e eletrodos conectados a ela. A colocação da touca dura cerca de 20 minutos. É um procedimento indolor. A aplicação dos testes terá duração média de 20 minutos. O primeiro dia desses procedimentos pode levar um pouco mais de tempo, já que serão necessárias explicações detalhadas de como deve-se responder as tarefas de memória e impulsividade.

O EEG auxiliará os pesquisadores a avaliarem as mudanças de ondas cerebrais pelo uso da neuromodulação.

1º dia – Habituação com RV (30 minutos).

2º dia - Habituação com RV (30 minutos) e coleta de dados (20 minutos para colocação da touca + 20 minutos para a realização dos testes que acontecerá em conjunto com o funcionamento do EEG). Procedimento para a medição de ondas cerebrais com o uso de eletroencefalograma (EEG) e aplicação de testes de memória e de impulsividade (cerca de 40 minutos).

Já nos 4 dias subsequentes, que devem acontecer sem intervalo entre eles, os procedimentos serão os seguintes: será aplicada a neuromodulação com corrente elétrica alternada e aplicação da tarefa de memória de trabalho ao mesmo tempo, que terá duração de cerca de 20 minutos.

Logo após o último dia de neuromodulação, a coleta com o EEG e o teste de impulsividade serão reaplicados.

Você retornará apenas no 30º dia após a última sessão de estimulação para refazer os testes de memória e impulsividade, enquanto realiza outro exame de EEG.

A neuromodulação com corrente elétrica é um procedimento realizado com baixa intensidade e, difundido em pesquisas científicas e já utilizado nas clínicas de saúde no país para o tratamento de transtornos neuropsiquiátricos. 5 pequenos eletrodos circulares serão posicionados na sua cabeça em uma posição previamente escolhida (isso depende do grupo de estudo que você será selecionado no sorteio). Serão 20 minutos de estimulação. A estimulação será iniciada de forma lenta (aumento gradativo da intensidade no tempo de 30 segundos) até atingir o valor alvo. A frequência e intensidade da corrente serão mantidas durante 20 minutos. Após completos os 20 minutos, a intensidade será lentamente diminuída por tempo de 30 segundos, até chegar a zero. Durante esse período, você estará fazendo uso dos óculos de RV e, através desse, realizando tarefas de memória.

Veja o esquema explicativo no cronograma abaixo e o tempo médio total de duração das sessões a cada dia, nos quais são realizados os experimentos.

DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
RV 30 min	RV 30 min	RV + TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO +NEUROMODULAÇÃO 20 min	RV + TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO +NEUROMODULAÇÃO 20 min	RV + TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO +NEUROMODULAÇÃO 20 min	RV + TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO +NEUROMODULAÇÃO 20 min	VISITA FINAL (RESULTADOS EXAMES E ORIENTAÇÃO FINAIS)
	EXPLICAÇÕES SOBRE A INTERVENÇÃO 20 min TESTE DE MEMÓRIA E IMPULSIVIDADE 20 min					
	EEG + TESTE DE MEMÓRIA E IMPULSIVIDADE 40 min				EEG + TESTE IMPULSIVIDADE 40 min	
30 min	110 min	20 min	20 min	20 min	60 min	30 min

É importante deixar claro que as sessões em que acontecem a neuromodulação são seguidas, ou seja, não pode acontecer com mais de 24 horas após a última sessão realizada. Caso isso aconteça, haverá o desligamento do estudo.

É possível gerar benefícios com os resultados da pesquisa, tais como melhora da impulsividade e da memória. Essas habilidades podem refletir na aprendizagem e na vida social das pessoas com TDAH. A melhora dessas habilidades pode também melhorar a inclusão social e condições de aprendizagem. Os resultados do estudo podem contribuir para o aumento do conhecimento sobre o tema e, caso aplicável, poderá beneficiar outras pessoas com TDAH no futuro.

É possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos como ocorrer formigamento, leve sensação de queimação ou dor no local dos eletrodos apenas durante a aplicação, com o uso da neuromodulação, que são corrigidos com a adequada colocação de soro fisiológico nos eletrodos. Esses efeitos são leves. Dor de cabeça, insônia ou sonolência podem ocorrer em alguns pacientes no mesmo dia das sessões. São efeitos passageiros e não são frequentes. Além disso, podem ocorrer enjoos e tontura com o uso de RV, que, caso aconteçam, serão controlados ou diminuídos com o uso de tempo para habituação e/ou uso de medicação específica recomendada pelo(a) médico(a) da equipe, caso deseje. Esses efeitos não são frequentes.

A sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, te identificar, será mantido em sigilo. Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade destes dados, e não irão de forma alguma expor seus dados. Os resultados da pesquisa serão divulgados para fins acadêmico-científico e publicados posteriormente, jamais revelando o nome dos participantes. Todos os documentos e dados físicos oriundos da pesquisa ficarão guardados em segurança por cinco anos e em seguida descartados de forma ecologicamente correta.

Você será acompanhado durante toda a pesquisa e após encerramento do estudo também, pois precisamos saber se outros eventos indesejados esperados ou não esperados podem ocorrer. Você, então, será acompanhado pelo período de 1 ano após finalizado o projeto, caso você sinta algum desconforto por um período curto, médio ou longo depois do fim da pesquisa. Iremos garantir o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que você queira saber antes, durante e depois da sua participação. Você pode se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, sem qualquer prejuízo à assistência a que tem direito.

A participação no estudo não terá nenhum custo financeiro para você e não será disponibilizado a você nenhum pagamento pela participação. No entanto, caso você tenha qualquer despesa decorrente diretamente da participação na pesquisa como transporte e alimentação, bem como a seu acompanhante, haverá ressarcimento dos valores gastos no seguinte modo: deve comprovar os gastos com essas despesas para o pagamento ser realizado através de reembolso, pago pelo orçamento da pesquisa. De igual maneira, caso ocorra algum

problema por causa da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Você deve ler e entender todas as informações presentes neste Termo de Anuência Livre e Esclarecido. Se necessitar esclarecimento posteriormente, você pode entrar em contato com o pesquisador responsável pelo e-mail daniel.almeidaf@fieb.org.br ou através do endereço Avenida Orlando Gomes, 1845, Piatã, Salvador – BA, no período das 8h às 18h, e telefone (71) 98136-7937. E da pesquisadora Camila Vila Nova de Freitas Guimarães, através do e-mail camivnova@gmail.com e telefone (71) 99935-9606. Você receberá uma via deste termo rubricado em todas as suas páginas, assinadas e datada e que outra via (também rubricada, assinada e datada) será arquivada pelo pesquisador responsável do estudo.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Campus Integrado de Manufatura e Tecnologia (CIMATEC), que fica no endereço Av. Orlando Gomes, 1845 – Piatã, Salvador, telefone (71) 3879-5529, e-mail cepcimatec@fieb.org.br. O CEP CIMATEC está localizado no 3º (terceiro) prédio do SENAI CIMATEC, 1º andar, em sala própria, na área interna da Biblioteca. O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Você pode entrar em contato com o CEP CIMATEC quando quiser para saber sobre a pesquisa da qual você faz parte.

Caso concorde em participar e não possuindo mais nenhuma dúvida nesse momento quanto ao conteúdo, objetivos e procedimentos do projeto, pedimos que assine este documento, que foi elaborado em duas vias, pois uma via ficará com o pesquisador responsável e a outra com você.

Salvador, ____ de ____ de ____.

Assinatura do (a) menor ou Assinatura a rogo (quando for o caso)

Assinatura do Pesquisador