

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

IGOR LONDERO

***NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY NEUROFEEDBACK (NIRS
NEUROFEEDBACK) EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (TDAH)***

Porto Alegre, outubro de 2015.

IGOR LONDERO

***NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY NEUROFEEDBACK (NIRS
NEUROFEEDBACK) EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE***

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria.

Orientador: Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde

Porto Alegre, outubro de 2015.

FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA
IGOR LONDERO

***NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY NEUROFEEDBACK (NIRS
NEUROFEEDBACK) EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE***

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria.

Porto Alegre, 27 de outubro de 2015.

A comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação “*Near-Infrared Spectroscopy neurofeedback (NIRS neurofeedback)* em crianças com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade”, elaborada por Igor Londero como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em psiquiatria.

Prof. Dr. Giovanni Abrahão Salum Júnior (UFRGS)

Prof. Dr. Pedro Schestatsky (UFRGS)

Prof. Dra. Ana Carolina Wolf Baldino Peuker

Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde (Orientador)

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho só foi possível pela participação e colaboração de diversas pessoas. Assim, gostaria de agradecer:

- Primeiramente às crianças que participaram e seus pais, pela confiança depositada e sua disponibilidade;
- Aos colegas Guilherme Moritz, Flávia Wagner, Carlos Maia e Neivo Jr. pela parceria no projeto. Colegas estes que acreditaram no projeto e sempre se mostraram disponíveis. Sem suas colaborações, tanto técnicas como pessoais dificilmente teríamos um trabalho que gerasse tamanha satisfação.
- À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, uma universidade pública e de qualidade que me deu a oportunidade de realizar este trabalho, em especial o PPG psiquiatria e seus integrantes;
- Ao meu orientador Luis Augusto Rohde, pela pessoa e profissional que és. Pela sua humildade e verdadeiro compromisso com o desenvolvimento humano e profissional. Pela sua paciência e por ter acreditado nas minhas capacidades. Orgulha-me muito ter sido seu orientando, e espero ter correspondido as suas expectativas;
- Aos meus pais Eliseu e Inalva que me ensinaram que a cordialidade e o cuidado com os outros só nos traz benefícios mútuos; sem seus cuidados e valores passados, não seria capaz de exercer meu ofício;
- À minha esposa Michele e minha filha Sofia, a quem tanto privei da minha presença para a finalização deste trabalho e que sempre se mostraram apoiadoras incondicionais, até nos momentos de maior tensão. É por vocês e para vocês que este trabalho aconteceu.

RESUMO

As intervenções com neurofeedback têm tido grande difusão na área como uma alternativa possível para tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH). Este estudo tem o objetivo de avaliar a viabilidade da utilização de um sistema de neurofeedback de baixo custo chamado *Near Infrared Spectroscopy/Hemoencephalography Neurofeedback* (NIR/HEG-NF) para tratar crianças com TDAH. **Método:** trata-se de um estudo clínico piloto aberto, que incluiu 5 crianças (3 meninos e 2 meninas - idade $10,4 \pm 0,89$ anos) com TDAH-C (tipo combinado). Os indivíduos completaram um programa de 24 sessões de NIR/HEG-NF, duas ou três vezes por semana. Os seguintes desfechos foram avaliados pré e pós-tratamento: 1) sintomas de desatenção e hiperatividade; 2) desempenho neuropsicológico; 3) imagens de SPECT cerebral; 4) qualidade de vida; e 5) efeitos adversos. **Resultados:** houve maior resistência do que o esperado para a participação dos indivíduos devido a vários fatores, tais como logísticos para a participação nas sessões e requerimento de não uso de medicação durante o protocolo. Detectamos uma diferença significativa na comparação pré e pós-intervenção nos escores atribuídos pelos pais na dimensão de hiperatividade e impulsividade do Swanson, Nolan and Pelham Questionnaire (SNAP-IV) ($p = .042$; tamanho de efeito $[ES] = .38$) e uma tendência de melhora nos escores atribuídos pelos pais e professores na dimensão desatenção ($p = .066$; $ES = .47$ / $p = .068$; $ES = .60$) naquelas crianças que finalizaram o tratamento. Detectamos uma tendência de aumento perfusional em diferentes partes do córtex cerebral em três indivíduos. As comparações pré e pós-intervenção nas outras medidas não indicaram diferenças estatisticamente significativas. Não foram relatados efeitos adversos significativos. **Discussão:** Os achados iniciais sugerem que o NIR/HEG-NF como tratamento para sintomas de TDAH pode ser promissor e deve ser melhor investigado. O protocolo lança luz sobre novas abordagens para avaliar a eficácia da intervenção. Pode-se, por exemplo, implementar o programa de intervenção no ambiente escolar e com uso concomitante de medicamentos para superar as resistências na alocação de pacientes e para uma avaliação com maior validade externa.

Palavras-chave: Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, neurofeedback, Near infrared spectroscopy (NIRS), hemoencephalography (HEG), factibilidade.

ABSTRACT

Background and objectives: Neurofeedback interventions have been quick and extensively introduced for clinicians to treat Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). This study aims to assess the feasibility of using a low cost neurofeedback system called Near Infrared Spectroscopy/ Hemoencephalography Neurofeedback (NIR/HEG-NF) for treating children with ADHD. **Method:** This open pilot clinical study included 5 children (3 boys and 2 girls - age 10.4 ± 0.89 years) with ADHD-C (combined type). The subjects completed a program of 24 sessions of NIR/HEG-NF, two or three times a week. The following outcomes were assessed pre and post-treatment: 1) clinical symptoms of inattention and hyperactivity; 2) neuropsychological performance; 3) brain SPECT images; 4) quality of life and; 5) adverse effects. **Results:** Higher resistance than expected was experienced for patient allocation due to logistic reasons to attend the sessions in the hospital and the requirement of not using medication during the protocol. We detected a significant decrease in hyperactivity/impulsivity comparing pre and post-intervention scores in the parent's Swanson, Nolan and Pelham Questionnaire - SNAP-IV ($p = .042$; *Effect Size [ES]* $r = .38$) and a trend of improvement in scores attributed by parents and teachers in inattention ($p = .066$; $r = .47$ / $p = .068$; $r = .68$). We detected a trend for increased perfusion in different parts of the entire cortex in 3 subjects. Comparisons between pre and post-intervention scores in other measures did not suggest meaningful differences. No significant adverse effects were reported. **Discussion:** Our initial findings suggest that NIR/HEG-NF technique might be promising and should be further investigated. The protocol shed light on new approaches to assess the effectiveness of the intervention such as the need to both implement the intervention program in a school environment and to pursue the investigation of the treatment effects with concomitant use of medications to surpass resistances to enroll patients and to have an assessment with more external validity.

Keywords: ADHD, neurofeedback, Near infrared spectroscopy (NIRS), hemoencephalography (HEG), feasibility

LISTA DE ABREVIATURAS

AAPB - Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback

EEG – Electroencephalography

EMG – Electromyography

FBB-ADHS - Fremdbeurteilungsbogen für Aufmerksamkeitsdefizit /
Hyperaktivitätsstörung

fMRI – Functional Magnetic Resonance

HEG – Hemoencephalography

K-SADS-PL – Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-
age Children

NF – Neurofeedback

NIR – Near Infrared

OxiHb – Oxihemoglobina

qEEG – Quantitative Electroencephalography

QI – Quociente de inteligência

rSO₂ – Saturação de oxigênio cerebral

SCP – Slow Cortical Potentials

Sd – Estímulo discriminativo

SMR – Sensory Motor Rhythm

SNAP-IV – Escala de sintomas para pais e professores

SPECT – Single-photon emission computed tomography

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Comparação entre tecnologias de <i>NIR neurofeedback</i>	18
Quadro 2: Descrição das sessões de <i>NIR/HEG neurofeedback</i>	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Evolução de publicações sobre <i>NF</i> no tratamento do TDAH ..	12
Figura 2: Modelo de equipamento para NIR/HEG Neurofeedback	18
Figura 3: Fluxograma para seleção da amostra	24
Figura 4: Protocolo para aquisição do exame <i>SPECT</i>	27

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1. <i>Revisão histórica do neurofeedback</i>	13
2.2. <i>Evidências científicas: neurofeedback no tratamento do TDAH ..</i>	15
2.3. <i>NIR neurofeedback no tratamento do TDAH</i>	16
3. OBJETIVOS	22
4. METODOLOGIA	23
4.1. <i>Delineamento</i>	23
4.2. <i>Definição da amostra</i>	23
4.2.1. <i>Critérios de inclusão</i>	23
4.2.2. <i>Critérios de exclusão</i>	24
4.3. <i>Procedimentos para coleta de dados e instrumentos de avaliação..</i>	25
4.3.1. <i>Sintomas de TDAH e Transtorno opositor desafiante.....</i>	26
4.3.2. <i>Parâmetros neurofuncionais</i>	26
4.3.3. <i>Parâmetros neuropsicológicos</i>	27
4.3.4. <i>Qualidade de vida</i>	28
4.3.5. <i>Efeitos colaterais e segurança</i>	28
4.3.6. <i>Protocolo de NIR/HEG neurofeedback</i>	29
5. ASPECTOS ÉTICOS	31
6. BIBLIOGRAFIA	32
7. ARTIGO	37
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
8. ANEXO: Termo de Consentimento	68

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é caracterizado por um padrão persistente de desatenção e / ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento ou no desenvolvimento. Sua prevalência é estimada em torno de 5% das crianças e adolescentes e 2.5% dos adultos em todo mundo ⁽¹⁾ ⁽²⁾ ⁽³⁾. O tratamento farmacológico é reconhecidamente o mais eficaz, especialmente o uso de medicamentos estimulantes que tem apresentado taxas de respostas entre 65% e 75% em crianças e adultos ⁽⁴⁾. Entretanto na última década, tem se dado atenção especial a tratamentos não farmacológicos, principalmente direcionados àqueles pacientes que não respondem adequadamente aos medicamentos, que tem pouca tolerância a eventos adversos ou que optam por não usar medicação.

Atualmente, o uso do *neurofeedback* para o tratamento do TDAH vem se apresentando bastante promissor. Segundo o relatório da *American Academy of Pediatrics* ⁽⁵⁾ de 2014, o uso do *neurofeedback* como técnica de tratamento do TDAH apresenta *Level 2 – good support*¹, indicando que a técnica possui evidências que embasam sua aplicação nesta população. Da mesma forma, a *Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback (AAPB)* ⁽⁶⁾ classifica o *neurofeedback* para TDAH como *Level 4 – Efficacious*², com estudos suficientes para sua comprovação. Entretanto, baseados em sua meta-análise, Arns e colegas ⁽⁷⁾ sugerem desde 2009 que o nível atribuído pela *AAPB* ao *neurofeedback* para o TDAH seja corrigido para *Level 5*, indicando que a técnica é tanto eficaz quanto específica para esta população.

Apesar de ser uma técnica relativamente antiga, somente nos últimos 10 anos o *neurofeedback* vem tendo maior difusão entre os pesquisadores, haja visto o crescente número de publicações de sua aplicação no TDAH (Figura 1). Isto se deve a diversos fatores, tais como: 1) Evolução tecnológica: mudança dos equipamentos do modelo analógico para digital; 2) Evolução da

¹ O *Evidence-based child and adolescent psychosocial interventions (2014)* é uma publicação destinada a clínicos de forma a indicar as principais abordagens psicossociais aceitas para tratamento de diversos quadros psiquiátricos da infância. Os níveis variam de *Level 1 – Best support* a *Level 5 – No support*.

² Neste caso, os níveis de eficácia variam de *Level 1 – not empirically supported* a *Level 5 – efficacious and specific*.

informática: aumento da capacidade de armazenamento de grandes quantidades de dados e melhora das *interfaces* gráficas; 3) Ampliação da disponibilidade: equipamentos de maior confiabilidade e de baixo custo. Isto permitiu que a exploração do campo se desse fora de grandes centros tecnológicos, pois com equipamentos mais acessíveis e portáteis, muitos clínicos se dispuseram a explorar as possibilidades, assim como muitos pesquisadores tiveram acesso facilitado à tecnologia.

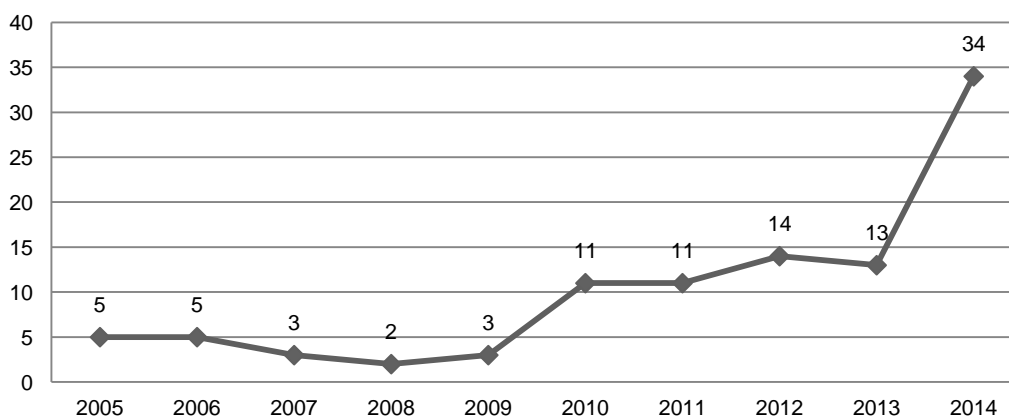


Figura 1: Evolução de publicações sobre neurofeedback no tratamento do TDAH - Pubmed de 2005 a 2014

Atualmente, o uso do *neurofeedback* como técnica alternativa não medicamentosa para o tratamento do TDAH vem se difundindo cada vez mais nos cenários clínicos e acadêmicos, com achados relevantes sobre sua eficácia neste transtorno. As técnicas mais estudadas até o momento são o *SCP neurofeedback* e *EEG neurofeedback*, cujos equipamentos e sistemas estão disponíveis no mercado com valores entre US\$ 10.000 a US\$ 20.000, enquanto equipamentos para *NIRS neurofeedback* podem ser encontrados no mercado com valores em torno de US\$ 2.000. Pelo baixo custo dos equipamentos e acessibilidade à tecnologia, optou-se por avaliar a factibilidade do uso do *neurofeedback* tipo *NIRs* denominado Hemoencefalografia proposto por Toomim e Carmen ⁽⁸⁾ para o desenvolvimento de um programa de treinamento psicofisiológico para pacientes com diagnóstico de TDAH que não estejam em uso de medicação por opção parental em um protocolo piloto. Ao final do programa, espera-se verificar melhoras nos sintomas clínicos, nas

habilidades cognitivas e alterações neurofisiológicas dos participantes, bem como, determinar a segurança e efeitos colaterais desconhecidos da técnica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. *Revisão histórica do neurofeedback*

Também conhecido como *biofeedback*³ neurológico, o *neurofeedback* surgiu da junção da neurologia, fisiologia e da psicologia experimental. Baseia-se no registro e análise de atividades cerebrais, sendo que os parâmetros analisados são selecionados e apresentados em tempo real para quem está treinando na forma de auto-informação (*feedback*). Tais parâmetros representam determinados processos fisiológicos, que normalmente são ignorados e escapam ao nosso controle. O *neurofeedback* é para o cérebro uma espécie de espelho: ao utilizar-se o sinal de autoinformação, aprende-se a controlar melhor esses parâmetros^{(9) (10)}. Atualmente existem modalidades distintas de *neurofeedback*, sendo elas:

- *Neurofeedback* eletroencefalográfico (*EEG neurofeedback*): objetiva a autorregulação das frequências e a amplitudes das ondas cerebrais presentes no córtex cerebral. É a modalidade mais difundida de *neurofeedback*⁽¹¹⁾.
- *Neurofeedback* de potenciais corticais lentos (*SCP Slow Cortical Potentials neurofeedback*): objetiva a inibição dos potenciais de baixa frequência e/ou reforço dos potenciais de alta ativação para estimular a atividade neural no córtex pré-frontal. Tem como base a alteração de voltagem no EEG que é causado por um evento (i.e. potencial evocado por evento) e dura de frações de segundos a vários segundos^{(12) (13)}.

³ Segundo o DeCS (Descritores em ciências da saúde) o correspondente para *biofeedback* e *neurofeedback* na língua portuguesa é biorretroalimentação e neurorretroalimentação, consequentemente. Optou-se manter a nomenclatura original em inglês por ser mais reconhecida na área.

- *Neurofeedback* de ressonância magnética funcional (*fMRI neurofeedback*): objetiva a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, tanto em regiões corticais como subcorticais ⁽¹⁴⁾.
- *Neurofeedback Near-Infrared Spectroscopy (NIRS neurofeedback)*: objetiva a autorregulação da perfusão sanguínea das áreas corticais, especialmente regiões frontais e pré-frontais ^{(8) (15)}.

O processo de aprendizagem em que se baseiam todas as modalidades de treinamento com *neurofeedback* é chamado de *condicionamento operante*, princípio esse descrito por Skinner em 1953 ⁽¹⁶⁾, no qual o organismo é capaz de apreender estratégias para controlar e modificar suas respostas incondicionadas, desde que o mesmo discrimine os estímulos eliciadores que desencadeiam tais respostas (*condicionamento respondente*) e as consequências sejam reforçadas adequadamente, tanto positivamente quanto negativamente (*condicionamento operante*). A aprendizagem ocorre pelo princípio da modelagem e generalização da resposta, pois o próprio organismo, ao experimentar consequências reforçadoras de determinados comportamentos operantes (*feedback* = estímulo discriminativo), tende a utilizar essas estratégias apreendidas quando discrimina que estas são mais funcionais e gratificantes. Segundo Finley ⁽¹⁷⁾, com condicionamento apropriado e treinos repetidos de *neurofeedback*, é possível controlar processos cerebrais de forma consciente e intencional, e conseqüentemente, melhorar os processos biológicos básicos tornando-os mais funcionais.

O estudo experimental pioneiro conduzido por Wyrwicka e Serman em 1968 ⁽¹⁸⁾ com gatos, demonstrou que era possível condicionar a autorregulação de ondas cerebrais específicas na região definida como córtex sensório-motor, que compreende a parte medial do córtex cerebral. Neste estudo, o condicionamento baseava-se na apresentação de gratificação (alimento) contingente à pressão em uma barra, com a condição de que as ondas cerebrais deveriam estar na faixa de 12-20 Hz, equivalente a ondas de frequência Beta. Observou-se, no entanto, que além de os gatos serem condicionados a produzir ondas Beta, ou seja, produzirem a autorregulação para serem gratificados, àqueles que produziam ondas na faixa de 12-14 Hz durante o condicionamento apresentaram diminuição da agitação motora e

melhora na socialização, tanto com humanos como entre outros gatos. Esta frequência de onda, entre 12-14 Hz, é reconhecida como *Sensorimotor Rhythm* – *SMR*^{(9) (10) (18) (19)}.

Essa aparente diminuição da agitação motora produzida pela geração de ondas SMR no córtex sensório-motor de gatos, inspirou Lubar e Shouse⁽¹¹⁾ a aplicar um protocolo de treinamento com *biofeedback* neurológico para a produção de ondas SMR em crianças com Transtorno TDAH. Os resultados encontrados foram positivos, principalmente na diminuição dos comportamentos de hiperatividade e impulsividade, demonstrando também melhora na capacidade de iniciar e manter o foco em tarefas^{(11) (20)}. Com os bons resultados obtidos na população com TDAH, desde então diversas pesquisas têm sido conduzidas, tanto para esta população clínica como para melhora do desempenho em indivíduos não clínicos^{(7) (19)}.

2.2. Evidências científicas do neurofeedback no tratamento do TDAH

A primeira aplicação terapêutica reconhecida de *neurofeedback* foi da modalidade EEG em 1971, feita pelo pesquisador Barry Sterman⁽⁹⁾, que conduziu treinos de aumento da predominância de ondas SMR para redução da frequência de ataques epiléticos em humanos. Desde as primeiras pesquisas utilizando *neurofeedback* no tratamento do TDAH na década de 1970, muitos estudos tem investigado seus efeitos nos diferentes sintomas associados ao transtorno, tais como desatenção, impulsividade e hiperatividade. Na mesma modalidade em 1976, Joel Lubar⁽¹¹⁾ estudou a aplicabilidade do *neurofeedback* em crianças com TDAH, sendo estudo considerado o pioneiro desta técnica nesta população. Desde então, a aplicação do *neurofeedback* no TDAH vem sendo mais extensivamente estudada nos últimos dez anos, apresentando resultados ainda controversos.

A primeira meta-análise investigando a eficácia e especificidade do *neurofeedback* no tratamento de crianças com TDAH foi conduzida por Arns e colegas em 2009⁽⁷⁾. Neste estudo, os autores concluíram que para os sintomas de desatenção e impulsividade a técnica apresenta tamanho de efeito grande e moderado para hiperatividade. Já em 2012, Moriyama e colegas⁽²¹⁾ em um

estudo de revisão com os mesmos objetivos, concluíram que a técnica ainda carece de estudos melhores controlados, haja visto que os estudos analisados apresentaram resultados positivos com tamanhos de efeito médio para grande, mas as evidências para eficácia são menos robustas quando são considerados apenas estudos controlados e randomizados, em especial, àqueles que eram controlados por *sham/placebo*.

Na mesma direção, em 2013, Sonuga-Barke e colegas⁽²²⁾ em uma meta-análise que buscou investigar a eficácia de ensaios randomizados controlados de tratamentos não farmacológicos para o TDAH, dentre eles o *neurofeedback*, destacaram a falta de evidências da técnica, baseados principalmente na ausência de ensaios duplo-cegos com *sham/placebo*, chegando-se a conclusão de que o tratamento do TDAH com *neurofeedback* não possuía suporte empírico suficiente para recomendação como tratamento do TDAH. Tal afirmação foi contestada em seguida por Arns e Strehl⁽²³⁾, que criticaram os critérios de seleção dos estudos, que excluiu ensaios significativos, e corrigiram os cálculos estatísticos de acordo com o descrito na meta-análise, caso estes estudos fossem incluídos.

Apesar de algumas controvérsias sobre a eficácia do *neurofeedback* no tratamento do TDAH ainda não estarem bem esclarecidas, a existência de diversos resultados positivos suscita interesse de estudos futuros. Uma possibilidade para explicar os resultados conflitantes na literatura pode dever-se ao fato de que os estudos disponíveis estão subdivididos em diversas sub-técnicas (*EEG*, *SCP*, *NIR*, etc) o que dificulta a homogeneização de resultados, sua generalização e melhor compreensão de sua especificidade. Importante salientar que até o presente momento, todas meta-análises levaram em consideração apenas estudos com *SCP* e *EEG neurofeedback*, pois apenas recentemente a tecnologia *NIR neurofeedback* tem sido explorada nesta população.

2.3. *NIR neurofeedback* no tratamento do TDAH

O processo de treinamento com *NIR neurofeedback* baseia-se no exercício de incremento intencional da oxigenação e perfusão sanguínea em

determinada região do córtex cerebral ⁽⁸⁾ ⁽¹⁵⁾. Tem como tecnologia primária o uso de espectroscopia por infravermelho próximo (*NIR*), uma técnica não invasiva também utilizada para realização de neuroimagem cerebral funcional (*fNIR*). A tecnologia *fNIR* é considerada muito promissora, pelo baixo custo dos equipamentos e riscos à saúde, quando comparada às técnicas de neuroimagem funcionais tradicionais ⁽²⁴⁾.

A tecnologia *NIR* empregada no treinamento com *neurofeedback* é de luz infravermelha, com comprimentos de onda 650-1000 nm, o que permite sua penetração em camadas superficiais do corpo humano, entre elas a pele, o osso e o cérebro. A luz infravermelha é espalhada dentro do tecido e absorvida pelos cromóforos presentes na hemoglobina e melanina. A luz que retorna é medida por sensor sensível que mede a diferença entre a luz enviada e retornada, apresentando os níveis de concentração de saturação de oxigênio cerebral regional (rSO₂) a partir da hemoglobina oxigenada (OxiHb - oxihemoglobina), que absorve mais luz infravermelha e permite que a luz vermelha a atravesse, enquanto ocorre o inverso na hemoglobina desoxigenada (DOxiHb - desoxihemoglobina) ⁽²⁵⁾ ⁽²⁶⁾. Neste processo, o aumento da concentração de OxiHb é relacionada a períodos de ativação cortical, como observado em tarefas cognitivas ⁽²⁷⁾.

Atualmente os estudos com *NIR neurofeedback* têm apontado duas direções. A primeira direção propõe o uso de equipamentos de baixo custo e tecnologia simplificada, desenvolvidos especialmente para o emprego em técnicas de *neurofeedback* como é o caso do modelo proposto por Hershel Toomim denominado *Hemoencefalographic neurofeedback (NIR/HEG neurofeedback)* ⁽⁸⁾ ⁽²⁸⁾ ⁽²⁶⁾. Em outra direção, em especial nos últimos dois anos, têm surgido outras tecnologias mais robustas, com equipamentos provenientes de aplicações médicas e aperfeiçoadas para fins de *neurofeedback*, como apresentado por Marx e colegas em 2015, denominado de *NIR neurofeedback* ⁽¹⁵⁾. No Quadro 1, podemos comparar os dois modelos.

	NIR neurofeedback baseado em HEG (8) (26) (28)	NIR neurofeedback baseado em tecnologias médicas (15)
Valor (em US\$)	Em torno de US\$ 2,000	Em torno de US\$ 20,000
Número de canais	1 canal	8 canais
Tipo de <i>feedback</i>	Contínuo, relativo oscilação de rSO2 em área específica	Intermitente com razão fixa, de acordo com medidas de OxiHb
Característica do NIR	Sensível a oscilações, pois abrange uma área pequena do córtex	Menos sensível a oscilações, pois abrange uma área maior do córtex
Alcance do NIR	Penetração em torno de 1,5 cm no cérebro	Penetração em torno de 3,0 cm no cérebro
Características do hardware e dispositivos	Portátil, podendo ser conectado a qualquer computador pessoal comum	Em formato de estação fixa, com necessidade de computador exclusivo para esta finalidade
Tipos de sensores e preparação para colocação	Sensor em forma de “ <i>headband</i> ” sem necessidade de preparação da pele	Sensores ligados em espécie de “ <i>headpiece</i> ” com necessidade de preparo da pele

Quadro 1: Comparação entre tecnologias de NIR neurofeedback

Os equipamentos desenvolvidos por Toomim no final de 1990 para NIR/HEG neurofeedback são até certo ponto simples (Figura 2). Diferentemente do EEG que exige treino para a preparação da pele e consequente colocação de eletrodos, o manejo e operação dos equipamentos NIR/HEG não exigem preparação da pele ou de qualquer produto adicional, bastando ser colocado corretamente na região a ser treinada ^{(8) (28)}.



Figura 2: Modelo de equipamento para NIR/HEG Neurofeedback

Fonte: divulgação da empresa – <http://www.pocketneurobics.com>

As áreas passíveis de serem treinadas com *NIR/HEG neurofeedback* são os sítios pré-frontais e frontais pelo fato de que nessas regiões geralmente não há presença de folículos capilares densos, pois uma das principais limitações do uso da tecnologia *NIR* (bem como da *fNIR*) é a dificuldade de captar sinais de retorno do infravermelho que sejam confiáveis quando há presença de matéria escura (folículos e raízes capilares) entre o emissor de luz e matéria orgânica a ser analisada (neste caso a oxigenação sanguínea). A medida que é captada e interpretada na emissão e retorno do *NIRS* se dá através da calota craniana, atingindo os vasos capilares presentes no córtex frontal e pré-frontal. A luz que retorna é amplificada e sinaliza em tempo real (*feedback*) se há incremento ou redução da perfusão sanguínea naquela área ^{(8) (28)}.

As regiões frontais e pré-frontais têm importante papel no processamento das funções executivas, incluindo atenção concentrada, atenção sustentada e memória de trabalho ^{(29) (30)}. O incremento voluntário da perfusão sanguínea proporcionada pelo treinamento com *NIRS/HEG neurofeedback* nas áreas pré-frontais e frontais tem como objetivo “forçar” o sistema de irrigação cerebral a ampliar a quantidade de vasos capilares nesta região, de forma a aperfeiçoar o funcionamento metabólico, e por consequência, melhorar suas funções do ponto de vista cognitivo ^{(8) (28) (31)}. Pesquisas atuais têm demonstrado que o incremento voluntário de perfusão sanguínea nas regiões pré-frontais e frontais está associado à melhora cognitiva de adultos e crianças, tanto com populações clínicas como não clínicas, e pode ser obtida também de outras formas além do *NIRS*, como a prática de treinos cognitivos específicos ^{(26) (30) (28) (31)}.

Em 2012, Dias e colegas ⁽³²⁾ desenvolveram um estudo clínico avaliando o efeito do treinamento com a técnica *NIR/HEG neurofeedback* no desempenho cognitivo (tarefa de memória de trabalho) comparando oito sujeitos submetidos ao treinamento por 3 sessões de 40 minutos com oito sujeitos controles. Ambos os grupos eram clinicamente saudáveis. Sete dos oito sujeitos treinados apresentaram melhora no desempenho cognitivo, enquanto apenas três sujeitos do grupo controle apresentaram esse resultado. Na mesma publicação, os autores apresentam um estudo de caso de sujeito

único treinado por 10 sessões, avaliado antes do treinamento e 01 ano após o treino com um mini mapa eletroencefalográfico (mini-qEEG 10 canais). Os resultados indicam aumento na atividade de alfa e redução na relação entre ondas lentas do tipo teta e ondas rápidas do tipo beta nas regiões pré-frontais. Tais resultados vêm ao encontro de outros estudos, que indicam que a diminuição da relação teta/beta tem correlação à melhora no desempenho cognitivo⁽³³⁾.

Estudos usando a técnica com *NIR neurofeedback* em populações com TDAH são bastante escassos. Apenas recentemente, Marx e colegas⁽¹⁵⁾ conduziram um estudo piloto em 27 crianças com TDAH, buscando comparar os efeitos da técnica *NIR neurofeedback* ao *SCP neurofeedback* e *EMG biofeedback* (eletromiografia). Neste estudo, foram recrutadas 9 crianças, com idade entre 7 e 11 anos, diagnóstico de TDAH tipo combinado. Os sujeitos não tinham outra comorbidade que não o transtorno desafiador opositivo, tinham QI ≥ 80 , e podiam fazer uso ou não de medicação (metilfenidato). A partir desta amostra, foram selecionados resultados de crianças com critérios de inclusão/exclusão idênticos que haviam participado de pesquisas com *SCP neurofeedback* e *EMG biofeedback* advindas de um estudo multicêntrico com *neurofeedback* do qual o grupo de pesquisa fez parte. A partir da amostra inicial, os participantes foram pareados por gênero, tratamento medicamentoso e idade, resultando assim em três grupos homogêneos. A amostra de cada grupo foi composta por 9 crianças (3 do sexo feminino), média de idade de $8,9 \pm 1,26$ anos, sendo 7 crianças com uso de medicação (metilfenidato) concomitante ao tratamento com neurofeedback.

Como desfecho primário neste estudo, foi avaliada a intensidade dos sintomas pré e pós-intervenção, acessados a partir de uma escala aplicada em pais e professores chamada *FBB-ADHS (Fremdbeurteilungs-bogen für Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung)*, reconhecida como equivalente à escala SNAP-IV. Outras medidas de desfecho também usadas foram atenção e impulsividade, avaliadas a partir dos subtestes flexibilidade e *Go/NoGo* do *TAP - Test Battery for Attentional Performance* (um teste computadorizado) e qualidade de vida, avaliada a partir do *KID-KINDL - Kindl-Questionnaire for health-related quality of life*. O tratamento com *NIR neurofeedback* foi realizado

com equipamento de 52 canais, porém para as sessões de *neurofeedback* foram levados em consideração apenas 8 canais (4 canais para cada hemisfério) para medir alterações no córtex pré-frontal dorsolateral. O *lay-out* gráfico da tela onde era realizada a sessão era idêntico em todas as condições de tratamento (*NIR*, *SCP* e *EMG*).

Os desfechos pré e pós-tratamento foram avaliados 4 semanas antes e após o tratamento, com 6 meses de *follow-up*. Como resultado principal, a classificação de sintomas atribuídos pelos pais no grupo *NIR* foram significativamente reduzidos na 4 semana e aos 6 meses após o treinamento com tamanho de efeito moderado ($r = -0.587$), enquanto que a atribuição de professores foi significativamente reduzida apenas para 4 semanas. Na comparação entre grupos, não foram encontradas diferenças significativas na redução dos sintomas.

No estudo de Marx e colegas⁽¹⁵⁾ observa-se que não houve um controle em relação ao tratamento medicamentoso, haja visto a presença de 7 sujeitos sendo tratados com metilfenidato em cada grupo, o que pode ter afetado os resultados do estudo. Entretanto, por se tratar de um estudo piloto que também visava avaliar a factibilidade da intervenção e por se tratar do primeiro estudo nesta população, seus resultados parecem promissores e abrem caminho para um novo campo de investigação.

3. OBJETIVOS

3.1. *Objetivo Geral*

Avaliar os efeitos do treinamento com *NIRS/HEG neurofeedback* em crianças diagnosticadas com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH).

3.2. *Objetivos Específicos*

- 1) Determinar a factibilidade de emprego da técnica;
- 2) Avaliar a redução da intensidade dos sintomas do TDAH com uso da intervenção;
- 3) Avaliar a melhora das funções cognitivas associadas ao TDAH com a intervenção;
- 4) Avaliar os efeitos da intervenção na perfusão sanguínea cerebral nas regiões treinadas e em todo córtex cerebral;
- 5) Avaliar a melhora da qualidade de vida com a intervenção;
- 6) Avaliar a segurança da intervenção e seus potenciais efeitos colaterais.

4. METODOLOGIA

4.1. *Delineamento*

Trata-se de um ensaio clínico piloto aberto, na qual a factibilidade de emprego da técnica será avaliada e serão comparados desfechos pré e pós-tratamento com *NIRS/HEG neurofeedback* num grupo pequeno de pacientes.

4.2. *Definição da amostra*

A amostra da presente pesquisa foi composta por 5 crianças (3 meninos e 2 meninas), idade média 10,4 anos ($DP \pm 0,89$) e QI 85,5 ($DP \pm 7,40$), todos com diagnóstico de TDAH-C (subtipo combinado) e presença de Transtorno desafiador opositor comórbido. Por opção parental, nenhuma das crianças estava em tratamento medicamentoso. O diagnóstico de TDAH e avaliação das comorbidades foram realizados de acordo com a rotina do Programa de Déficit de Atenção/Hiperatividade (PRODAH), Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O diagnóstico do TDAH foi realizado em entrevista com psiquiatra, com aplicação de entrevista estruturada K-SADS-PL⁽³⁴⁾ (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-age Children, Present and Lifetime Version), derivando diagnósticos psiquiátricos conforme o DSM-IV. A amostra foi selecionada de acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

4.2.1. *Critérios de inclusão*

- Sexo masculino ou feminino, com idade entre 7 e 12 anos completos e que preenchessem critérios diagnósticos de TDAH pelo DSM-IV;
- Não estar em uso de psicofármaco para TDAH há pelo menos três meses;
- Opção parental para o não tratamento medicamentoso do TDAH.

4.2.2. Critérios de exclusão

- Presença de transtorno mental comórbido clinicamente significativo e que exija tratamento, com exceção de Transtorno Opositor Desafiante;
- QI < 80.

Para a composição da amostra, foram utilizadas quatro estratégias de captação de sujeitos: 1) encaminhamento do ambulatório do Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que resultou em nenhuma indicação; 2) encaminhamento de profissionais da rede pessoal do pesquisador que resultou em nenhuma indicação; 3) divulgação em meios de comunicação que resultou na procura de 94 pessoas; e 4) indicação de sujeitos elegíveis (critérios de inclusão/exclusão) advindos de pesquisa de intervenção de um treino de habilidades de leitura realizado pela pesquisadora Yasmini Laís Sperafico realizado no Colégio Rio Branco de Porto Alegre em 2014.

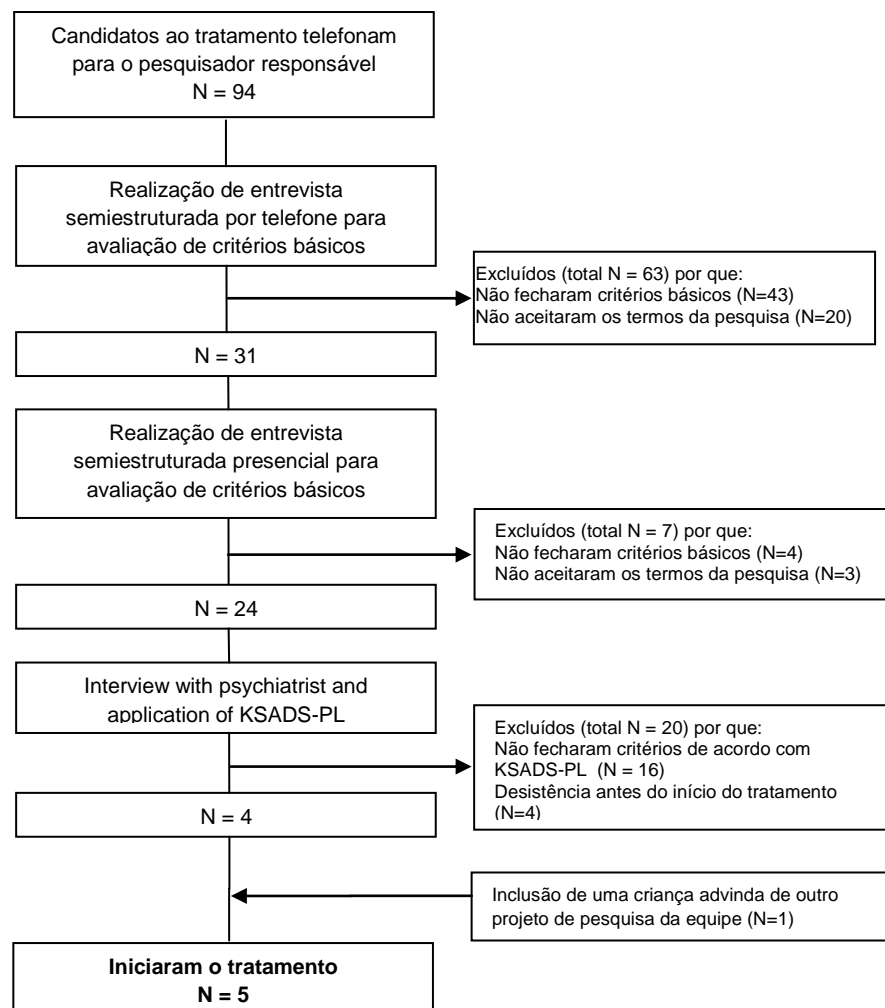


Figura 3: Fluxograma para seleção da amostra

A estratégia de divulgação em meios de comunicação para composição da amostra seguiu os procedimentos padronizados descritos na Figura 4, com exceção da indicação dos sujeitos elegíveis advindos de outra pesquisa da equipe, pois os sujeitos já haviam sido avaliados seguindo os critérios desta pesquisa:

- Pré-triagem por telefone: realização de uma entrevista semiestruturada com o psicólogo pesquisador e os pais por telefone, com itens da SNAP-IV⁽³⁵⁾ (escala de autorresposta para avaliação de sintomas de TDAH) para avaliação de suspeita de TDAH e questionamentos sobre curso do tratamento;
- Pré-triagem presencial: realização de uma entrevista semiestruturada com o psicólogo pesquisador e os pais, aplicação da SNAP e pré-avaliação de possíveis comorbidades;
- Avaliação com psiquiatra: aplicação de entrevista estruturada K-SADS-PL⁽³⁴⁾ (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Present and Lifetime Version).

Os pacientes e os familiares foram informados do que consistia o estudo, seus riscos, características de funcionamento, e somente foram admitidos após o aceite do termo de consentimento pós-informação (Anexo).

4.3. Procedimentos de coletas de dados e Instrumentos de Avaliação

As medidas para avaliar os efeitos do *NIR/HEG neurofeedback* foram avaliadas pré e pós-intervenção por avaliadores independentes. Foram usadas como indicadores de interesse para esta pesquisa 1) a intensidade dos sintomas de TDAH; 2) parâmetros neurofuncionais; 3) parâmetros neuropsicológicos; 4) qualidade de vida e; 5) efeitos colaterais e segurança da intervenção.

4.3.1. Sintomas de TDAH e Transtorno Opositor Desafiante

A intensidade dos sintomas de desatenção, hiperatividade-impulsividade e oposição foram mensuradas na avaliação basal pré e pós-tratamento de acordo com a pontuação atribuída por pais e professores através da escala de autorresposta SNAP-IV⁽³⁵⁾. Composta por 18 itens que descrevem sintomas de desatenção e hiperatividade e 8 itens que descrevem sintomas de oposição, a escala é pontuada em de 0 a 3 (0 = não apresenta e 3 = demais) . A SNAP-IV é amplamente utilizada em pesquisas clínicas, com evidências de validade e confiabilidade para a população brasileira⁽³⁶⁾.

4.3.2. Parâmetros neurofuncionais

Os parâmetros neurofuncionais foram investigados com avaliação basal pré e pós-tratamento a partir de *SPECT* (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) durante atividade cognitiva com a tarefa *Go-no-go task*⁽³⁷⁾ que visa a ativação de circuitos inibitórios e de memória de trabalho, buscando identificar mudanças na perfusão sanguínea cerebral nas áreas frontais, pré-frontais e em todo córtex. Para a coleta do exame *SPECT*, foi adaptado o protocolo baseado no estudo de Langleben e colegas⁽³⁸⁾ descrito na Figura 4. Por tratar-se de exame que avalia função e metabolismo cerebral, há necessidade prévia de repouso em maca na sala apropriada e punção prévia de acesso venoso. Após o repouso de 15 minutos, foi injetado o radiofármaco através do acesso venoso pré-existente concomitantemente ao início da tarefa *Go-no-go*. Uma vez injetado o radiofármaco, seu tempo de concentração nas regiões ativadas pode variar de 3 a 5 minutos⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾, tempo este que foi simultâneo à execução da tarefa *Go-no-go*. Foi arbitrado junto à equipe responsável pelo *SPECT* o tempo de 30 minutos entre a finalização da tarefa cognitiva e aquisição da imagem no aparelho tomográfico com posicionamento do aparelho junto ao crânio.

O *SPECT-CT* foi realizado em equipamento de última geração (Symbia T2 - Siemens), com duas cabeças de detecção, colimador de alta resolução e uma tomografia computadorizada helicoidal *multislice* com dispositivo otimizado para rotação rápida. A tomografia computadorizada foi obtida imediatamente

após exame SPECT, e as aquisições foram cuidadosamente examinadas para detecção da presença/ausência de artefatos de movimentos, após a reconstrução e correção de imagens para atenuação baseada em mapeamento CT-CA. A dose de Tc-99m-ECD utilizada foi adaptada pelo peso ± 740 MBq (20 mCi). Os parâmetros de aquisição do SPECT foram rotação circular 360-graus, 64 projeções, matriz de 128 x 128 e 30 segundos/projeção.

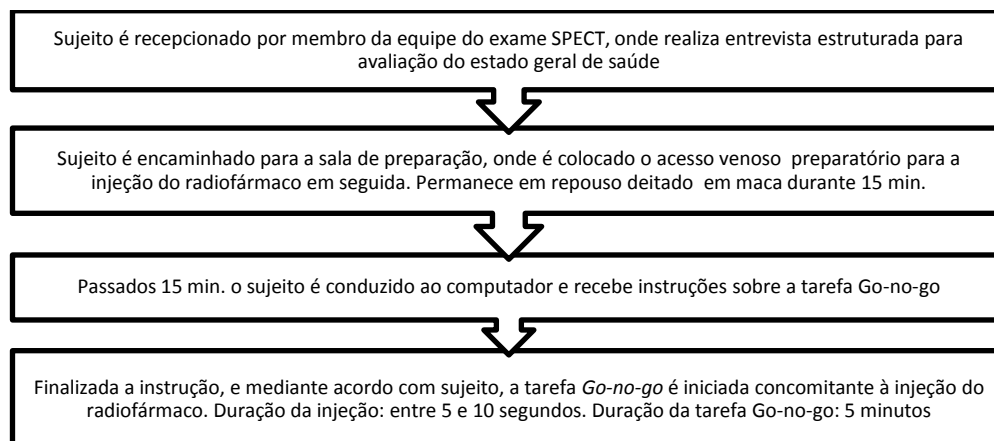


Figura 4: Protocolo para aquisição do exame SPECT

4.3.3. Parâmetros neuropsicológicos

Os parâmetros neuropsicológicos foram investigados por psicólogo treinado, membro da equipe do PRODAH e inserido na rotina do serviço, com avaliação basal pré e pós-tratamento das funções cognitivas, contendo: 1) *Two-choice Reaction Time Task*: é uma tarefa computadorizada na qual o examinando deve pressionar o botão do mouse correspondente à direção da seta que aparece na tela (apontando para a direita ou esquerda) o mais rápido que conseguir. O desvio-padrão do tempo de reação foi utilizado como medida de Variabilidade intra-individual no tempo de reação; 2) *Stop Signal Task*: o examinando deve pressionar o botão correspondente do mouse toda vez que os estímulos (letras "X" e "O") aparecerem na tela, exceto quando vierem acompanhadas de um sinal sonoro. O tempo de reação ao sinal de parada (sinal sonoro) é a medida utilizada para avaliar Controle Inibitório; 3) Subteste Dígitos das Escalas Wechsler: o examinador lê em voz alta sequencias crescentes de números e o examinando deve repeti-las em um primeiro momento na mesma ordem - Ordem Direta - e, em um segundo momento, na

Ordem Inversa. A soma dos acertos da Ordem Direta e Inversa é convertida em escores ponderados de acordo com a idade, sendo um indicativo de atenção (Ordem Direta) e memória de trabalho auditiva (Ordem Inversa); 4) *Spatial Span*: é uma tarefa computadorizada na qual o examinando deve memorizar e indicar a ordem em que as figuras aparecem. Em um segundo momento, a ordem inversa a que as figuras apareceram deve ser indicada. O escore utilizado é o número de acertos na segunda parte da tarefa, que avalia memória de trabalho visual. O QI foi estimado a partir dos subtestes Cubos e Vocabulário do WISC III ou IV, de acordo com o período em que o participante foi avaliado.

4.3.4. *Qualidade de vida*

A qualidade de vida foi medida a partir da avaliação basal pré e pós-tratamento com escala *AUQEI - Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé* ⁽⁴⁰⁾, uma escala autorrespondida por crianças com 26 questões para indivíduos entre 4 e 12 anos de idade e validada para a população brasileira ⁽⁴¹⁾.

4.3.5. *Efeitos colaterais e segurança*

Os efeitos colaterais e a segurança da intervenção foram investigados tendo como base a *SERS - Barkley's Side Effect Rating Scale* ⁽⁴²⁾ que é composta por 17 itens que descrevem eventos adversos frequentemente observados com o uso de estimulantes. Os efeitos colaterais são pontuados em uma escala de 9 pontos, de ausente (pontuação = 0) para mais grave (pontuação = 9). De forma a adaptá-la a presente pesquisa, foi adicionado o item "náuseas", já que o mesmo não consta da escala e este efeito foi percebido no estudo de Dias e colegas ⁽³²⁾ em sujeitos que fizeram sessão de treino com longa duração. A escala foi preenchida pelos pais antes do tratamento e na 5^a, 10^a, 15^a, 20^a e 24^a sessão, conseqüentemente após o treino e enviada aos pais para que retornassem na sessão subsequente. A qualquer momento o experimento poderia ser interrompido a pedido da criança ou de seus pais, ou caso houvesse a presença de qualquer sintoma a partir da observação do pesquisador aplicador da técnica. Até o presente momento, os

estudos que buscaram avaliar efeitos colaterais após do treino com *neurofeedback* foram baseados nas técnicas *EEG* e *SCP*, sendo que não houve a presença de efeitos indesejáveis ou problemas de sono relacionados ⁽⁷⁾ ⁽⁴³⁾. Entretanto, na técnica *NIRS/HEG neurofeedback* não há consenso em relação a possíveis efeitos adversos, já que a literatura é escassa e ainda não foi empregado em um número considerável de sujeitos.

4.3.6. Protocolo de NIR/HEG neurofeedback

O tratamento, composto por treinamento com técnica de *NIRS/HEG neurofeedback*, seguiu o protocolo recentemente publicado por Dias e colegas (32). O protocolo de treinamento foi focado no aumento da perfusão frontal e pré-frontal. Nesse sentido, o sensor foi posicionado em 4 regiões específicas, de acordo com o Sistema internacional de posicionamento de eletrodos 10/20 ⁽⁴⁴⁾: F7, Fp1, Fp2 e F8. Cada região foi treinada inicialmente por 4 minutos, com olhos abertos, aumentando-se gradativamente o tempo de treino ao longo das sessões até 10 minutos. O aumento gradativo visa facilitar a habituação do metabolismo cerebral ao aumento voluntário da saturação periférica ⁽³²⁾.

Com base em estudos com *neurofeedback SCP e EEG* ⁽⁷⁾ ⁽¹²⁾ ⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾ foi elaborado o protocolo de tratamento com o objetivo de realizar um total de 24 sessões, realizadas 2 ou 3 vezes por semana com no mínimo 1 dia de intervalo entre sessões. Para efeitos de elegibilidade, foram considerados completos àqueles sujeitos que completaram 75% do protocolo. A sequência das sessões, o tempo total e a sistemática de habituação estão descritos na Quadro 3.

Sessão	Tempo de treino em cada sítio	Tempo total de treino	Tempo total da sessão
1ª a 5ª	4 minutos	16 minutos	Entre 25 e 30 minutos
6ª a 10ª	5 minutos	20 minutos	Entre 30 e 40 minutos
11ª a 13ª	6 minutos	24 minutos	Entre 30 e 40 minutos
14ª a 17ª	7 minutos	28 minutos	Entre 38 e 45 minutos
18ª a 20ª	8 minutos	32 minutos	Entre 40 e 50 minutos
21ª a 24ª	10 minutos	40 minutos	Entre 50 e 60 minutos

Quadro 2: Descrição das sessões de NIR/HEG neurofeedback

O equipamento de usado para as sessões de *NIR/HEG neurofeedback* foi o sensor *NIRS* e seu amplificador desenvolvido pela empresa *Pocket Neurobics* da Austrália (<http://www.pocket-neurobics.com>), equipamentos desenvolvidos com a única finalidade de captar e amplificar em tempo real, sinais relacionados ao incremento ou decréscimo da perfusão sanguínea na região trabalhada de acordo com os parâmetros desenvolvidos por Toomim⁽⁸⁾ e aferidos em um estudo de equivalência com outros equipamentos NIR disponíveis no mercado norte-americano⁽²⁶⁾. De forma totalmente digital, o equipamento possui interface direta com o computador, necessitando do software *Bioexplorer* instalado, que é o mais utilizado no campo da psicofisiologia aplicada. Sua plataforma permite trabalhar com praticamente todos amplificadores e todas as modalidades de biofeedback (*EEG*, *ECG*, *EMG*, *NIRS*, etc.). Para a utilização do software *Bioexplorer*, são necessários os chamados *Designs*, que são basicamente a linguagem de programação para cada modalidade e tipo de treinamento. Os designs utilizados nesta pesquisa foram desenvolvidos por Itallis Co. (www.itallis.com).

De forma a aumentar as chances de adesão ao tratamento, foram oferecidas recompensas aos participantes ao final de cada sessão. As recompensas geralmente eram revistas, álbuns de figurinhas e *cards* de personagens infantis que eram selecionados de acordo com suas preferências.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi desenvolvida com base em parâmetros éticos, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que exige a anuência por escrito dos representantes legais dos participantes, mediante explicação completa e pormenorizada da natureza da pesquisa e dos possíveis incômodos ou benefícios que podem ocorrer em decorrência da mesma. De tal modo, todos os participantes foram esclarecidos dos objetivos da pesquisa e caráter voluntário com a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética com Seres Humanos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA/UFRGS) conforme parecer consubstanciado número 527.120 de 05/02/2014.

Cuidados éticos adicionais em relação ao SPECT-CT foram tomados, pois os participantes seriam expostos a duas sessões de exame em um intervalo médio de 90 dias. As diretrizes usadas nesta pesquisa estão de acordo com as orientações descritas por Brix e colegas ⁽⁴⁵⁾, na qual a dose radioativa usada (TC-99m) foi ajustada ao peso, altura e idade dos sujeitos, sendo que o radiofármaco a que foram expostos é considerada segura e preferencial por ter meia-vida curta de 6h, suficiente para a aquisição do exame.

6. BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry*. 2007; 164(6): p. 942-948.
3. Banaschewski T, Faraone SV, Asherson P, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature reviews disease primers*. 2015 August: p. 1-23.
4. Coghill DR, Seth S, Pedroso S, Usala T, Currie J, Cagliano A. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biological Psychiatry*. 2014 October: p. 603-615.
5. American Academy of Pediatrics. aap.org. [Online].; 2014 [cited 2014 june 10. Available from: [HYPERLINK "https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Mental-Health/Pages/Primary-Care-Tools.aspx"](https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Mental-Health/Pages/Primary-Care-Tools.aspx)
6. AAPB - Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback. AAPB.org. [Online].; 2015 [cited 2015 June 15. Available from: [HYPERLINK "http://www.aapb.org/i4a/pages/index.cfm?pageID=3440"](http://www.aapb.org/i4a/pages/index.cfm?pageID=3440)
7. Arns M, Ridder S, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects in inattention, impulsivity and hyperactivity: a Meta analysis. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2009 July: p. 180-189.
8. Toomim H, Carmen J. Hemoencephalography (HEG). *Biofeedback*. 1999: p. 10-14.
9. Demos JN. *Getting started with neurofeedback* New York: WW Norton; 2005.
10. Swingle P. *Biofeedback for the Brain: How Neurotherapy Effectively Treats Depression, ADHD, Autism, and More*. London: Rutgers University Press; 2008.

11. Lubar JF, Shouse MN. EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback Self-Regulation*. 1976: p. 293-306.
12. Strehl U, Leins U, Goth G, Klinger C, Hinterberger T, Birbaumer N. Self-regulation of Slow Cortical Potentials: A New Treatment for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 2006: p. 1530e-1540e.
13. Strehl U. Slow Cortical Potentials Neurofeedback. *Journal of Neurotherapy*. 2009: p. 117–126.
14. Weiskopf N. Real-time fMRI and its application to neurofeedback. *Neuroimage*. 2012: p. 682-692.
15. Marx AM, Ehlis AC, Furdea A, Holtmann M, Banaschewski T, Brandeis D, et al. Near-infrared spectroscopy (NIRS) neurofeedback as a treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)-a pilot study. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2015: p. 1-13.
16. Skinner BF. *Ciência e comportamento humano*. 10th ed. São Paulo: Martins Fontes; 1953/2000.
17. Finley WW. Operant conditioning of the EEG in two patients with epilepsy: methodological and clinical considerations. *Pavlov Journal of Biological Science*. 1977: p. 93-111.
18. Wyrwicka W, Serman MB. Instrumental conditioning of sensorimotor cortex eeg spindles in the waking cat. *Physiology and Behavior*. 1968: p. 703-707.
19. Gruzelier J, Egner T, Vernon D. Validating the efficacy of neurofeedback for optimising performance. *Progress in Brain Research*. 2006: p. 421-431.
20. Lubar JF, Swartwood MO, Swartwood JN, O'Donnell PH. Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as measured by changes in T.O.V.A., scores, behavioral ratings, and WISC-R performance. *Biofeedback & Self-Regulation*. 1995: p. 83-99.
21. Moriyama T, Polanczyk G, Caye A, Banaschewski T, Brandeis D, Rohde LA. Evidence-based information on the clinical use of neurofeedback for ADHD. *Neurotherapeutics*. 2012: p. 588-598.

22. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The American Journal of Psychiatry*. 2013 March: p. 275-289.
23. Arns M, Strehl U. Evidence for Efficacy of Neurofeedback in ADHD? *The American Journal of Neurofeedback*. 2013 July: p. 799a-800.
24. Joannette Y, Ansaldo AI, Parente MAP, Fonseca RP, Kristensen CH, Scherer LC. Neuroimaging investigation of executive functions: evidence from fNIRS. *PSICO*. 2008: p. 267-274.
25. Tetzlaff AAS. Hi technologies. [Online].; 2010 [cited 2015 July 15]. Available from: [HYPERLINK "http://hitechnologies.com.br/artigos/conhecimentosbasicos/"](http://hitechnologies.com.br/artigos/conhecimentosbasicos/) .
26. Gersten A, Perle J, Raz A, Fried R. Probing brain oxygenation with near infrared spectroscopy. *NeuroQuantology*. 2009: p. 258-266.
27. Strangman G, Culver JP, Thompson JH, Boas DA. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage*. 2002: p. 719-731.
28. Toomim H, Mize W, Kwong P, Toomim M, Marsh R, Kozlowski G, et al. Intentional Increase of Cerebral Blood Oxygenation Using Hemoencephalography (HEG). *Journal of Neurotherapy*. 2005: p. 05-21.
29. Cannon R, Congedo M, Lubar JF, Hutchens T. Differentiating a network of executive attention: Loreta neurofeedback in anterior cingulate and dorsolateral prefrontal cortices. *International Journal of Neuroscience*. 2009: p. 404-441.
30. Mozolic J, Hayasaka S, Laurienti PJ. A cognitive training intervention increases resting cerebral blood flow in healthy older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2010: p. 1-10.
31. Sherrill R. Effects of Hemoencephalographic (HEG) Training at Three Prefrontal Locations Upon EEG Ratios at Cz. *Journal of Neurotherapy: Investigations in Neuromodulation, Neurofeedback and Applied Neuroscience*. 2005: p. 63-76.
32. Dias AM, Van Deusen A, Oda E, Bonfim MR. Clinical efficacy of a new automated hemoencephalographic neurofeedback protocol. *Spanish*

journal of psychology. 2012: p. 930-941.

33. Leins U U, Goth G, Hinterberger T, Klinger C, Rumpf N, Strehl U. Neurofeedback for Children with ADHD: A Comparison of SCP and Theta/Beta Protocols. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2007: p. 73-88.
34. Brasil HH, Bordin IA. Convergent validity of K-SADS-PL by comparison with CBCL in a Portuguese speaking outpatient population. *BMC psychiatry*. 2010: p. 1-11.
35. Mattos P, Serra-Pinheiro MA, Rohde LA, Pinto D. Brazilian version of the MTA-SNAP-IV for evaluation of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional-defiant disorder. *Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2006: p. 290-297.
36. Coutinho G, Mattos P, Schmitz M, Didia F, Manuela B. Concordância entre relato de pais e professores para sintomas de TDAH: resultados de uma amostra clínica brasileira. *Revista de psiquiatria clínica*. 2009: p. 97-100.
37. Ercan ES, Suren S, Bacanlı A, Yazici KU, Calli C, Ozyurt O, et al. Decreasing ADHD phenotypic heterogeneity: searching for neurobiological underpinnings of the restrictive inattentive phenotype. *European child and adolescent psychiatry*. 2015: p. Epub ahead of print.
38. Langleben DD, Austin G, Krikorian G, Ridlehuber HW, Goris ML, Strauss HW. Interhemispheric asymmetry of regional cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Nuclear Medicine Communications*. 2001: p. 1333-1340.
39. Silva NJ, Szobot CM, Shih MC, Hoexter MQ, Anselmi CE, Pechanski F, et al. Searching for a neurobiological basis for self-medication theory in ADHD comorbid with substance use disorders: an in vivo study of dopamine transporters using (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT. *Clinical nuclear medicine*. 2014: p. 129-134.
40. Souza JG, Pamponet MA, Souza TC, Pereira AR, Souza AG, Martins AM. Tools used for evaluation of Brazilian children's quality of life. *Revista paulista de pediatria*. 2014: p. 272-278.
41. Assumpção Jr FB, Kuczynski E, Sprovieri MH, Aranha EMG. Quality of life evaluation scale (AUQEI): validity and reliability of a quality of life scale for children from 4 to 12 years-old. *Arquivos de Neuro-*

psiquiatria. 2000: p. 119-127.

42. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*. 1990: p. 84-192.
43. Lansbergen MM, Dongen-Boomsma M, Buitelaar JK, Slaats-Willemse D. ADHD and EEG-neurofeedback: a double-blind randomized placebo-controlled feasibility study. *Journal of Neural Transmission*. 2011: p. 275-284.
44. Jasper HH. Ten-twenty electrode system of the international federation Electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*. 1958: p. 371-373.
45. Brix G, Nekolla EA, Borowski M, Noßke D. Radiation risk and protection of patients in clinical SPECT/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014: p. S125-S136.

7. Artigo submetido à revista “*Applied Psychophysiology and Biofeedback Journal*”

**NIRS/HEG NEUROFEEDBACK IN CHILDREN WITH
ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD):
FEASIBILITY AND CASE STUDIES**

*Igor Londero¹, Guilherme Moritz², Flávia Wagner², Carlos Renato Maia³, Neivo da
Silva Junior⁴, Luís Augusto Rohde⁵*

¹ Psychologist and researcher at the PRODAH - Program of Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor of Psychology at Centro Universitário Ritter dos Reis (Uniritter). Porto Alegre – Brazil

² Psychologist and researcher at the PRODAH - Program of Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).

³ Psychiatrist and researcher at the PRODAH - Program of Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre - Brazil

⁴ Radiologist of Laboratório de Medicina Nuclear do Complexo Hospitalar Santa Casa (LAMENU) Porto Alegre, Brazil; Post-doctoral student at the Program of Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre – Brazil. PDJ - CNPq 158919/2014-9

⁵ Professor of Child and Adolescent Psychiatry at the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre – Brazil and Director of the PRODAH - Program of Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Word count:

Address correspondence: Luis Augusto Rohde; Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Rua Ramiro Barcelos, 2350 – room 2201. Porto Alegre, Brazil – CEP 90035-003. E-mail: lrohde@gmail.com. Phone +55 51 3359.8094

ABSTRACT

Background and objectives: Neurofeedback interventions have been quick and extensively introduced for clinicians to treat Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). This study aims to assess the feasibility of using a low cost neurofeedback system called Near Infrared Spectroscopy/ Hemoencephalography Neurofeedback (NIR/HEG-NF) for treating children with ADHD. **Method:** This open pilot clinical study included 5 children (3 boys and 2 girls - age 10.4 ± 0.89 years) with ADHD-C (combined type). The subjects completed a program of 24 sessions of NIR/HEG-NF, two or three times a week. The following outcomes were assessed pre and post-treatment: 1) clinical symptoms of inattention and hyperactivity; 2) neuropsychological performance; 3) brain SPECT images; 4) quality of life and; 5) adverse effects. **Results:** Higher resistance than expected was experienced for patient allocation due to logistic reasons to attend the sessions in the hospital and the requirement of not using medication during the protocol. We detected a significant decrease in hyperactivity/impulsivity comparing pre and post-intervention scores in the parent's Swanson, Nolan and Pelham Questionnaire - SNAP-IV ($p = .042$; *Effect Size [ES]* $r = .38$) and a trend of improvement in scores attributed by parents and teachers in inattention ($p = .066$; $r = .47$ and $p = .068$; $r = .60$) in the patients who completed the treatment. We detected a trend for increased perfusion in different parts of the entire cortex in 3 subjects. Comparisons between pre and post-intervention scores in other measures did not suggest meaningful differences. No significant adverse effects were reported. **Discussion:** Our initial findings suggest that NIR/HEG-NF technique might be promising and should be further investigated. The protocol shed light on new approaches to assess the effectiveness of the intervention such as the need to both implement the intervention program in a school environment and to pursue the investigation of the treatment effects with concomitant use of medications to surpass resistances to enroll patients and to have an assessment with more external validity.

Keywords: ADHD, neurofeedback, Near infrared spectroscopy (NIRS), hemoencephalography (HEG), feasibility

Introduction

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is characterized by a persistent pattern of inattention and/or hyperactivity-impulsivity that interferes with the individual's functioning (APA - American Psychiatric Association, 2013). Its prevalence is estimated at around 5% of children and adolescents, and 2.5% of adults worldwide (APA, 2013; Polanczyk, et al. 2007). The disorder causes significant impairments in different areas of both the patients' life, their family and society in general (Banaschewski, et al., 2015).

The pharmacological treatment is known to be the most effective intervention for the disorder, especially the use of stimulants with response rates between 65% and 75% in children and adults (Coghill, et al., 2014). In the last decade, there is a growing interest in non-pharmacological treatments, mainly for those patients who do not respond adequately to medications, present significant adverse events or have a personal preference for not using medication (Van Brunt, et al., 2011). Among these treatments, Neurofeedback (NF) is an interesting non-invasive option.

Previous evidence investigating the effectiveness of ADHD is mixed. Arns and colleagues conducted the first meta-analysis investigating the effectiveness of NF in the treatment of children with ADHD in 2009 (Arns, et al., 2009). In this study, the authors concluded that the technique presents large effect sizes for the symptoms of inattention and impulsivity and medium effect size for hyperactivity. In the other hand, Moriyama and colleagues (Moriyama, et al., 2012) in a systematic review with the same goals, concluded that there is a lack of evidence for efficacy of the technique based on well-designed studies. In other words, the evidence for effectiveness is less robust when only controlled and randomized studies are considered, in particular, those that were controlled by sham/placebo. In the same direction, Sonuga-Barke and colleagues (Sonuga-Barke, et al., 2013) investigated the effectiveness of randomized controlled trials of non pharmacological treatments for ADHD in a meta-analysis published in 2013. The authors highlighted the lack of evidence to support NF, based mainly in the absence of double-blind trials with sham /placebo. This study generated some controversy in the field with investigators discussing alternative statistical approaches for the findings (Arns & Strehl, 2013).

Despite some controversies about the effectiveness of the NF in the treatment of ADHD, several guidelines indicate NF as an effective treatment for ADHD (Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback, 2015). It is important to bear in mind that there are different types of NF (e.g. EEG - Electroencephalography, SCP - Slow Cortical Potentials) what make difficult to integrate findings. All previous meta-analyses took into account only studies with SCP and EEG - NF, because only recently the NIR - NF (Near Infrared Spectroscopy Neurofeedback) has been assessed in this population.

The process of training with NIR - NF is based on exercise of intentional increase oxygenation and blood perfusion in specific regions of the cerebral cortex (Toomim & Carmen, 1999; Marx, et al., 2015). Blood perfusion is assessed through near infrared spectroscopy (NIR), a noninvasive method also used to perform functional brain neuroimaging (fNIR). The fNIR technology is considered to be very promising, due to the low cost of the equipment and low risks to health, when compared to traditional functional neuroimaging techniques (Joanette, et al., 2008). Unlike the EEG that requires training for the preparation of the skin and subsequent placement of the electrodes, the management and operation of NIR/HEG - NF equipment do not require preparation of skin or any additional product. The band simply needs to be placed correctly in the regions to be trained (Toomim & Carmen, 1999; Toomim, et al., 2005).

The NIR technology employed in the training with this NF is an infrared light, with wavelengths of 650-1000 nm, which allows its penetration in superficial layers of the human body, including the skin, the bones and the brain. The infrared light is scattered within the tissue and absorbed by chromophores present in hemoglobin and melanin. The light that returns is measured by a sensitive sensor which measures the difference between the light sent and returned, showing the levels of concentration of regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) from the oxygenated hemoglobin (OxiHb - oxyhemoglobin), which absorbs more infrared light and allows the red light to pass through, while the opposite is true for deoxygenated hemoglobin (DOxiHb - deoxyhemoglobin) (Tetzlaff, 2010; Gersten, et al., 2009). In this process, the increase of the concentration of OxiHb is supposedly related to periods of cortical activation, as observed in cognitive tasks (Strangman, Culver, Thompson & Boas, 2002).

There are different types of NIR - NF equipments. The first that appeared in the market uses a low cost and simplified technology (with only 1 channel, lower reliability of signal and continuous feedback). One example is the model proposed by Hershel Toomim called Hemoencefalographic - NF (NIR/HEG - NF) (Toomim & Carmen, 1999; Toomim, et al., 2005; Gersten, et al., 2009). In the last two years, other technologies have been developed that are more robust and expensive (with up to 8 channels, greater reliability of signal and intermittent feedback), as presented by Marx and colleagues in 2015, called NIR - NF (Marx, et al., 2015).

The system created by Toomim for NIR /HEG - NF at the end of 1990 was developed for training of frontal and pre-frontal regions which have an important role in the processing of executive functions, including sustained attention and working memory (Cannon, et al., 2009; Mozolic, Hayasaka, & Laurienti, 2010). The increase of voluntary blood perfusion provided by training with NIR/HEG - NF in pre-frontal and frontal areas aims to "force" the brain to expand the amount of capillaries in this region, improving metabolic functioning, and as a result, improving their cognitive functions (Toomim & Carmen, 1999; Toomim, et al., 2005; Sherrill, 2005). Current researches have shown that the increase of voluntary blood perfusion in pre-frontal and frontal regions is associated with cognitive improvement of adults and children both in clinical and non-clinical populations. These effects were also observed with other ways besides the NIRS, as with the practice of specific cognitive training (Toomim, et al., 2005; Sherrill, 2005; Gersten, et al., 2009; Mozolic, Hayasaka, & Laurienti, 2010).

Studies using NIR - NF in subjects with ADHD are very scarce. Only recently, Marx and colleagues (Marx, et al., 2015) conducted a pilot study in 27 children with ADHD, trying to compare the effects of two NF techniques (SCP - NF and EMG biofeedback – EMG-BF). In this study, the post-treatment outcomes were evaluated at 4 weeks after the treatment and at 6 months of follow-up. No assessment of potential brain mechanisms associated with symptomatic improvement was conducted in this study. The symptoms rated by parents in the NIR group were significantly reduced at week 4 and at 6 months after the training with moderate effect sizes, whereas symptoms assessed by teachers were significantly reduced only at 4 weeks. No significant between-group differences were found in symptoms reduction. Because this was the first study in this population, their results appear promising and paved the way for new studies.

The main objective of this investigation was to evaluate the feasibility of using a low cost system of NF called NIR/HEG in a pilot protocol, as proposed by Toomim and Carmen (1999) for the development of a program of psychophysiological training for patients with a diagnosis of ADHD that are not in use of medication. We also aimed to generate some data on potential improvements in clinical symptoms, cognitive abilities and neurophysiologic changes, as well as, determining the safety and adverse events of the technique.

Materials and Methods

This is an open pilot clinical trial where the feasibility of using NIRS/HEG neurofeedback was evaluated, as well as preliminary effects of the intervention in clinical symptoms, cognitive abilities and brain perfusion in a small group of patients.

Subjects

The sample was composed of five children with mean age equal $10,4 \pm 0,89$ years old (two female and three male), mean IQ score equal $85,5 \pm 7,40$. The inclusion criteria were: male or female children aged between 7 and 12 years who met diagnostic criteria for ADHD-C according to the DSM-IV. Subjects should not be in use of psychotropic drugs for ADHD in the last three months. The exclusion criteria were: presence of another mental disorder that was clinically significant and requires specific treatment with the exception of Oppositional Defiant Disorder (ODD) and Intelligence Quotient < 80 .

The subjects were recruited from the outpatient clinics of our hospital, contacts with other professionals and advertisements in the media (radio and newspapers). This study was conducted in accordance with the convention of Helsinki and approved by our University Hospital IRB and parents provided written consent and children verbal assent. This protocol was registered in Clinical Trials (NCT02333422).

Diagnostic Assessment

The diagnosis of ADHD and assessment of comorbidities were carried out in accordance with the standard protocol of our ADHD Outpatient Program at the Hospital

de Clínicas de Porto Alegre - Brazil. The diagnosis of ADHD was performed in clinical interviews with the parents and the child where a child psychiatrist applies a semi-structured interview (K-SADS-PL - Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-age Children, Present and Lifetime Version) (Brasil & Bordin, 2010), generating psychiatric diagnoses according to the DSM-IV.

Measures

The effects of NIR/HEG – NF were assessed pre and post-intervention by trained evaluators. The following aspects were assessed: 1) the severity of ADHD symptoms; 2) brain perfusion; 3) neuropsychological performance; 4) quality of life; and 5) adverse events and safety of the intervention.

The severity of the inattention and hyperactivity-impulsivity symptoms and oppositionality were measured by parental and teacher reports using the SNAP-IV. This scale is widely used in ADHD clinical research throughout the world and has its validity and reliability for the Brazilian population previously assessed (Mattos, et al., 2006).

The brain perfusion pre and post-treatment was investigated with SPECT-CT (single-photon emission computed tomography) during a challenge neuropsychological task (Go/No-Go task) aimed at the activation of inhibitory circuits and working memory, seeking to identify changes in blood perfusion in brain frontal and pre-frontal areas (Langleben, et al., 2001). The SPECT-CT was performed in a modern equipment (Symbia T2 - Siemens), with two heads of detection with high-resolution collimator and a multislice spiral CT device, optimized for rapid rotation. Low-dose CT scan was obtained immediately after SPECT examination, and both acquisitions were carefully examined for presence/absence of movement artifacts between them. After the image correction for scatter they were reconstructed and corrected for attenuation by the CT-based AC map. The dose of ^{99m}Tc -ECD used was adjusted by weight ± 740 MBq (20 mCi). The parameters of SPECT acquisition were 360-degree circular rotation, 64 projections, matrix of 128 x 128 and 30 seconds/projection.

Neuropsychological performance was investigated by trained psychologists through the application of a set of tasks assessing different cognitive functions including: 1) Two-choice Reaction Time task: this is a task in which the subject must press the mouse button corresponding to the direction of the arrow that appears on the

screen (pointing to the right or left) in the fastest and more accurate possible way. The standard deviation of the reaction time was used as a measurement of intra-individual variability. 2) Stop Signal Task: the subject must press the corresponding button of mouse every time the stimuli ("X" and "O") appear on the screen, except when accompanied by an audible signal. The reaction time to stop signal is the measure used to assess inhibitory control. 3) Digits subtest of Wechsler Scales: the psychologist reads aloud growing sequences of numbers and the subject must repeat them firstly in the same order - Direct Order - and in a second moment in the reverse order. The sum of correct responses of the direct and inverse order is converted into scores weighted according to age, being an indicative of attention (Direct Order) and auditory working memory (Reverse Order); 4) Spatial Span: is a computer task in which the subject must remember and indicate the order in which the figures appear. In a second moment, the inverse order that figures appeared should be indicated. We used the number of correct responses in the second part of task, which evaluates visual working memory. Estimated IQ was determined through Block design and Vocabulary subtests from WISC III or IV, depending on the period that the child was assessed.

The quality of life was measured with AUQEI scale (Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé) (Souza, et al., 2014), a self-response scale with 26 questions for children between 4 and 12 years of age. The AUQEI was translated and validated to Portuguese (Assumpção-JR, Kuczynski, Sprovieri, & Aranha, 2000).

The adverse events and safety were investigated based on scores at the Barkley's Side Effect Rating Scale (SERS) (Barkley, McMurray, Edelbrock, & Robbins, 1990), composed of 17 items that describe adverse events frequently seen with to the use of stimulants. Side effects were ranked on a 9-point scale from absent (score = 0) to most severe (score = 9). Scores above 7 were considered to be severe. For this research, we added the item "nausea", because this symptom was described in some individuals during some training sessions in previous research with NIR/HEG-NF (Dias, Van Deusen, Oda, & Bonfim, 2012).

Intervention

The treatment with NIRS/HEG -NF was based on the protocol published by Dias et al. (2012) with focus in increasing perfusion of frontal and pre-frontal regions. The

NIR sensor was positioned at each trial in 4 sites in accordance with the international system of electrode placement 10/20 (Jasper, 1958): F7, Fp1, Fp2 and F8. Each site was trained initially by 4 minutes with eyes open, increasing gradually the training time along the sessions up to 10 minutes. The gradual increase aimed to facilitate habituation of cerebral metabolism (Dias, Van Deusen, Oda, & Bonfim, 2012).

Based on previous studies with SCP-NF and EEG-NF (Arns, et al., 2009; Toomim, et al., 2005; Cannon, et al., 2009; Strehl, et al., 2006), the treatment protocol was designed with the aim of achieving a total of 24 sessions, conducted 2 or 3 times per week with at least 1 day interval between sessions. We considered completers those subjects who completed 75% of the protocol. The sequence of the sessions, total time and the approach for habituation are described in Table 1. In order to increase the chances of adherence to treatment, we offered rewards to participants at the end of each session. The rewards were magazines, albums and cards selected according to children's preferences.

The equipment used for the sessions of NIR/HEG - NF was developed by Pocket Neurobics (<http://www.pocket-neurobics.com>). The equipment aims to capture and amplify real time signals related to the increase or decrease of the blood perfusion in the region worked in accordance with the parameters developed by Toomim & Carmen, (1999) and measured in a study of equivalence with other NIR equipments available in the North-American market (Gersten, Perle, Raz, & Fried, 2009). As interface for the equipment, we used Bioexplorer software (<http://cyberevolution.com>) and Designs provided by Itallis Communication (<http://www.itallis.com>). The sessions of treatment and assessment procedures were implemented by either a licensed clinical psychologist.

Procedures

The SNAP-IV was applied to the parents and teachers up to 4 weeks before and immediately after the intervention. The items of the scale were explained to them, and parents and teachers fulfilled the scale.

The SPECT images acquisition was performed around 30 minutes after the end of the cognitive task and radiopharmaceutical injection, positioning the device with the skull. Was used a special support for head, with bandage to avoid head movement that would impair the quality of brain imaging. The protocol for SPECT was based on study

of Langleben et al. (2001) and followed these steps: 1) A staff member of the SPECT receives patients and makes a structured interview about health status; 2) Subject is forwarded to preparation room to get venous access preparatory to radiopharmaceutical injection He/she remains at rest, lying on a stretcher during 15 min.; 3) After 15 minutes, the subject goes to the computer and receives instructions about Go/NoGo task; 4) The Go/NoGo task is started concomitant with radiopharmaceutical injection. Time injection duration: between 3 and 5 seconds. Time task duration Go/NoGo: 5 minutes.

The neuropsychological performance was conducted in a single session of approximately 90 minutes up to 4 weeks before and after the treatment. Tests were administered in pre-determined fixed orders by trained psychologists.

The SERS was sent to parents after the treatment in the following sessions: 5th, 10th, 15th, 20th and 24th sessions. They were asked to return in the subsequent session.

Data analyses

For comparison of clinical outcomes (SNAP-IV), quality of life (AUQEI) and neuropsychological findings between pre and post-treatment, we used Wilcoxon t test for paired samples. Considering the small sample size, the level of significance was kept at 0.05, but we considered as a trend values between 0.05 and 0.10. We also determined the effect size (ES) with Pearson's correlation coefficient (r) (Cohen, 1988). Analyses were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0.

For comparison pre and post intervention in each case of brain perfusion, we used two complementary methods: 1) Regional Cerebral Blood Flow (rCBF) SPECT analysis and 2) Image analysis using NeuroGam. 1) The rCBF SPECT subtracted analysis was carried out using statistical parametric mapping (SPM) software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), version SPM 8, implemented in MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). The two SPECT scans (pre and post treatment) from each subject were co registered using an automatic registration algorithm based on mutual information and the pre image was subtracted from the post treatment after normalization for global brain counts. The difference image was smoothed using a 3D-Gaussian smoothing kernel (full width at half

maximum = 12 mm) and transformed into a z-score using the mean and the standard deviation of the differences in all brain voxels. Furthermore, the mean image of the post treatment and pre coregistered images was used for coregistration with the CT images. The same transformation was then applied to the z-map. 2) The image analysis with NeuroGam software (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) is a comprehensive neurology processing protocol providing cerebral SPECT or PET data analysis. It offers an age- and sex-matched database of healthy brains and allows statistical voxel-based comparisons. This software applies an affine anatomical co registration by blocks of data defined in the Talairach space. For the analysis of an individual study, the computer programmer calculates a voxel by voxel z-score. The z-score maps are displayed either in the standard cuts or by overlay on a 3-D anatomical topographic representation by means of a specific color scale. Abnormal areas are defined as those with decreased uptake (below 2 standard deviations of the normal mean uptake).

Results

Group comparison

The data was collected between July 2014 and July 2015. Regarding feasibility, we experienced several difficulties for the enrollment of participants, since many parents chose to maintain or start drug treatment instead of starting treatment with NIR-NF (see Figure 1). We observed that the use of invasive techniques to investigate the outcomes, the frequency of the sessions and the fact that the subjects cannot be in pharmacological treatment contributed to low acceptance in enrolling by parents. During the NIR-NF sessions, one subject withdrew and did not complete the protocol due to logistic difficulties to come to the sessions (total sessions completed = 11).

Regarding clinical data, we detected a significant difference between pre and post-intervention in parental SNAP-IV hyperactivity/impulsivity scores in all cases (pre-treatment: $M = 17.20$; $SD = 5.93$; post-treatment: $M = 12.20$; $SD = 6.14$; $p = .042$; $r = .38$). We also detected a trend for significance comparing pre and post-intervention scores in the parent's SNAP-IV inattention dimension (pre-treatment: $M = 21.80$; $SD = 3.63$; post-treatment: $M = 17.20$; $SD = 4.76$; $p = .066$; $r = .54$), similar to the results

presented by parents and teachers in this dimension when analyzed only patients who completed the treatment. (see Table 2).

Concerning the quality of life data (Table 2), we did not observe significant differences comparing the AUQEI total scores between pre and post- intervention (pre-intervention: $M = 72.80$; $SD = 4.15$; post-treatment: $M = 75.80$; $SD = 6.61$; $p = .109$; $r = 0.94$).

For neuropsychological performance the subject who withdrew treatment did not perform the evaluations post-treatment. Thus, we analyzed data from the completers, and no significant differences were detected between pre and post treatment (see Table 3).

For cerebral perfusion (Figure 2) the subject who withdrew treatment did not perform the evaluations post-treatment and we analyzed data from the completers. Regarding SPECT data, we detected a trend for increase perfusion in different parts of all cortex in 3 subjects, while in 1 subject shows a reduction of perfusion in areas that were already hypoperfused.

Regarding of adverse effects assessment (Table 3), we analyzed data from the completers. We reported symptoms for those that presented an increase of at least 2 points comparing to baseline in any of the assessments. Using this approach, we detected an increase comparing to pre-treatment in the following symptoms: prone to cry, stomachaches and irritable.

Case-by-case

In case 1 (Figure 3 - female, 10 years, $IQ = 82.5$) that completed 24 sessions, we observed a reduction in both inattentive and hyperactive/impulsive scores of the SNAP-IV both from the point of view of parents and teachers, followed by an increase in the quality of life score (AUQEI). In neuropsychological outcomes, the patient showed little difference in reaction time and inhibitory control, with a reduction in scores for auditory and visual working memory. In cerebral perfusion (SPECT), we observed that there was a diffuse hypoperfusion in the frontal lobes before treatment, and there was an improvement in the extent and severity of this hypoperfusion after the treatment.

In case 2 (Figure 4 - Male, 9 years, IQ = 85) who completed 22 sessions, it was observed a reduction in both inattention and hyperactivity/impulsivity scores at the SNAP-IV reported by parents, and in inattention reported by teachers. However, an increase in hyperactivity reported by the teachers, followed by an increase in the quality of life score (AUQEI) were observed. In neuropsychological outcomes, improvement was detected in the reaction time variability and in inhibitory control, without major change in auditory and visual working memory. In the cerebral perfusion (SPECT), we observed hyperperfusion in the frontal lobes before treatment and there was an even greater increase of perfusion after treatment, in particular in the left frontal lobe.

In case 3 (Figure 5 - Male, 11 years, IQ = 85) that completed 24 sessions, it was observed a reduction in the SNAP-IV scores in all dimensions (inattention and hyperactivity/impulsivity) both from the point of view of the parents and the teachers, followed by an increase in the quality of life score (AUQEI). Regarding neuropsychological outcomes, there was a worsening of performance in reaction time variability and small improvement in inhibitory control, without difference in the auditory and visual working memory. In the examination of cerebral perfusion (SPECT), we observed hypoperfusion in the frontal and temporal lobes before treatment and there was an increase in the perfusion in these regions after the treatment, reducing its extension and severity.

In case 4 (Figure 6 - female, 11 years, IQ = 77,5) who completed 22 sessions, it was observed a reduction in SNAP-IV scores in all dimensions (inattention and hyperactivity/impulsivity) both from the point of view of parents and teachers, without differences in the quality of life score (AUQEI). In neuropsychological outcomes, we detected a worsening of performance in reaction time variability and in inhibitory control, without difference in the auditory working memory and improvement in visual working memory. In the examination of cerebral perfusion (SPECT), it was observed a discreet hypoperfusion in the frontal and temporal lobes before treatment and there was a discrete reduction of perfusion in these regions after the treatment.

Discussion

The objective of present study was to implement and test the feasibility of a pilot intervention program with NIR/HEG-NF in children with ADHD-C for whom parents

opted to try a non-pharmacological intervention first. In contrast to our expectations, we faced a lot of difficulties for enrolling patients, because the use of SPECT (an invasive technique), the frequency of the sessions and the fact that the subjects cannot be in pharmacological treatment contributed to low concordance in participation by parents. Due to the small sample size, it was not possible to establish a statistical significance in pre and post treatment outcomes, even in those outcomes with a medium to large effect size, in special in inattention dimension reported by parents and teachers in completer cases. In general, our results were mixed. While a trend toward improvement was detected for parental reports of inattention and hyperactivity and expected modification in brain blood perfusion in three of the four patients assesses, no effect was found for neuropsychological constructs assessed. The intervention seemed safe with few potential adverse events.

We believe that the low rate of patients' allocation was due to the following reasons: a) frequency of sessions (2 or 3 times per week) that creates logistical barriers for families; b) the requirement of non concomitant pharmacological treatment; c) the need of a SPECT pre and post-intervention, which includes the injection of a radiopharmaceutical agent that is an invasive technique. However, the participants who took part in the survey showed good adherence in the HEG/NIR-NF sessions, with a low rate of absences and high motivation during the protocol, with the exception of one participant who stopped the treatment in the 11th session due to logistic difficulties to come to treatment. This high adherence to treatment with NIR/HEG-NF is in agreement with several previous studies that demonstrated a good level of satisfaction during the sessions, independent of modality (eg. EEG, SCP and NIR) (Strehl, et al., 2006; Strehl, 2009; Marx, et al., 2015). These findings suggest the importance to consider in new protocols to implement the intervention in the school environment and as an add-on treatment for medication.

Regarding the clinical results, we observed a reduction in the symptoms of hyperactivity in parental SNAP-IV accompanied with a tendency for reduction of inattention symptoms. Except the symptoms of hyperactivity, this finding did not reach statistical significance due to the small sample size. However, the detected effect size was medium to large. Indeed, our finding is comparable to effect-sizes of EEG-NF reported by both Arns et al. (2009) in his meta-analyses and the review by Moriyama et al. (2012) that suggested larger effect size in symptoms of inattention. Comparably to

study of Marx et al. (2015) with the use of NIR-NF, the number of ADHD symptoms also decreased, but the authors did not differentiate in which symptoms dimensions the technique proved to be more efficient (inattention or hyperactivity) and if there was difference between dimensions. It is important to bear in mind that teachers' scores did not change substantially with treatment raising the question if an expectation bias might have determined the parents' perception since this was an open study. In the outcome Quality of life, our findings were equivalent to the study of Marx et al. (2015) that also investigated this outcome and did not find significant differences in post treatment, either at 4 weeks after the intervention and at the six months follow up in subjects treated with NIR-NF.

Concerning the neuropsychological performance, despite the fact that the majority of studies with NF indicate significant pre and post treatment differences independently of the modality (Arns, et al., 2009; Moriyama, et al., 2012), our findings did not reach statistical significance. This was not a surprise due to our small sample size. Thus, future studies should enroll more subjects.

We observed changes in cerebral perfusion in the expected direction in the majority of assessed subjects (3/4), demonstrating an oxygenation increase in different parts of the cortex after treatment. Interestingly, this increase in perfusion was not specific for the frontal lobe, reinforcing evidences of a highly interconnected attentional system not localized only in frontal areas (Ercan et al., 2015). It is important to consider that our imaging data was analyzed differently than our neuropsychological data (statistical comparison between pre and post-intervention). For the SPECT findings, we first made a comparison of each subject data with a database of normal subjects. Later, we compared pre and post intervention data due to the small sample size. We were not able to find previous studies that assessed NIR/HEG NF using imaging data. Thus, we could not compare our findings with previous data from the literature.

The present study has several limitations. The most visible was the small sample size even for a feasibility study. However, the difficulties in allocating subjects helped us to rethink our inclusion/exclusion criteria and some logistic arrangements for future studies. Another important limitation was the absence of a control group with sham NIF/HEG. An alternative to this limitation could be subjects' allocation to other modalities of NF, as done by Marx et al. (2015). As our study was a small open clinical

trial, blinding of evaluators was also not implemented. An alternative for future studies might be the use of external evaluators who would not be involved in the project.

Finally, we think that the NIR/HEG-NF technique might be promising and should be further investigated. Our findings in this protocol shed light on new approaches to assess the effectiveness of the intervention. We strongly believe that the program implementation should be in a school environment. In addition, less invasive neuroimaging tests might be incorporated to assess brain efficacy instead of the SPECT. Finally, it seems more reasonable to pursue the investigation of the treatment effects with concomitant use of psychotropic drugs.

References

- AAPB - Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback . (2015). Retrieved June 15, 2015, from AAPB.org: <http://www.aapb.org/i4a/pages/index.cfm?pageID=3440>
- American Academy of Pediatrics. (2014). Retrieved june from 2014, aap.org: <https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Mental-Health/Pages/Primary-Care-Tools.aspx>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th edition ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Arns, M., & Strehl, U. (2013). Evidence for Efficacy of Neurofeedback in ADHD? *The American journal of neurofeedback*, 170(7), pp. 799a-800.
- Arns, M., Ridder, S., Strehl, U., Breteler, M., & Coenen, A. (2009). Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects in inattention, impulsivity and hyperactivity: a Meta analysis. *Clinical EEG and Neuroscience*, 40(3), pp. 180-189.
- Assumpção Jr, F. B., Kuczynski, E., Sprovieri, M. H., & Aranha, E. M. (2000). Quality of life evaluation scale (AUQEI): validity and reliability of a quality of life scale for children from 4 to 12 years-old. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 58(1), pp. 119-127.
- Assumpção-JR, B., Kuczynski, E., Sprovieri, M. H., & Aranha, E. M. (2000). Escala de avaliação de qualidade de vida: (AUQEI - Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Image) validade e confiabilidade de uma escala para qualidade de vida em crianças de 4 a 12 anos. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 58(1), pp. 119-127.
- Banaschewski, T., Faraone, S. V., Asherson, P., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., . . . Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature reviews disease primers*, 1, pp. 1-23.
- Barkley, R. A., McMurray, M. B., Edelbrock, C. S., & Robbins, K. (1990). Side effects of methylphenidate in children with attention hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*, 86, pp. 84-192.
- Brasil, H. H., & Bordin, I. A. (2010). Convergent validity of K-SADS-PL by comparison with CBCL in a Portuguese speaking outpatient population. *BMC psychiatry*, 10(83), pp. 1-11.
- Cannon, R., Congedo, M., Lubar, J. F., & Hutchens, T. (2009). Differentiating a network of executive attention: Loreta neurofeedback in anterior cingulate and dorsolateral prefrontal cortices. *International Journal of Neuroscience*, 119(3), pp. 404-441.
- Coghill, D. R., Seth, S., Pedroso, S., Usala, T., Currie, J., & Cagliano, A. (2014). Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-

- deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 76(8), pp. 603-615.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2nd*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Coutinho, G., Mattos, P., Schmitz, M., Didia, F., & Manuela, B. (2009). Concordância entre relato de pais e professores para sintomas de TDAH: resultados de uma amostra clínica brasileira. *Revista de psiquiatria clínica*, 36(3), pp. 97-100.
- Demos, J. N. (2005). *Getting started with neurofeedback*. New York: WW Norton.
- Dias, A. M., Van Deusen, A., Oda, E., & Bonfim, M. R. (2012). Clinical efficacy of a new automated hemoencephalographic neurofeedback protocol. *Spanish journal of psychology*, 15(3), pp. 930-941.
- Ercan, E. S., Suren, S., Bacanlı, A., Yazici, K. U., Calli, C., Ozyurt, O., . . . Rohde, L. A. (2015). Decreasing ADHD phenotypic heterogeneity: searching for neurobiological underpinnings of the restrictive inattentive phenotype. *European child and adolescent psychiatry*, p. Epub ahead of print.
- Finley, W. W. (1977). Operant conditioning of the EEG in two patients with epilepsy: methodological and clinical considerations. *Pavlov Journal of Biological Science*, 12, pp. 93-111.
- Gersten, A., Perle, J., Raz, A., & Fried, R. (2009). Probing brain oxygenation with near infrared spectroscopy. *NeuroQuantology*, 7(2), pp. 258-266.
- Gersten, A., Perle, J., Raz, A., & Fried, R. (2009). Probing brain oxygenation with near infrared spectroscopy. *NeuroQuantology*, 7(2), pp. 258-266.
- Gruzelier, J., Egner, T., & Vernon, D. (2006). Validating the efficacy of neurofeedback for optimising performance. *Progress in Brain Research*, 159, pp. 421-431.
- Jasper, H. H. (1958). Ten-twenty electrode system of the international federation Electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 10, pp. 371-373.
- Joanette, Y., Ansaldo, A. I., Parente, M. A., Fonseca, R. P., Kristensen, C. H., & Scherer, L. C. (2008). Neuroimaging investigation of executive functions: evidence from fNIRS. *PSICO*, 39(3), pp. 267-274.
- Langleben, D. D., Austin, G., Krikorian, G., Ridlehuber, H. W., Goris, M. L., & Strauss, H. W. (2001). Interhemispheric asymmetry of regional cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Nuclear Medicine Communications*, pp. 1333-1340.
- Lansbergen, M. M., Dongen-Boomsma, M., Buitelaar, J. K., & Slaats-Willems, D. (2011). ADHD and EEG-neurofeedback: a double-blind randomized placebo-controlled feasibility study. *Journal of Neural Transmission*, 118(2), pp. 275-284.

- Leins U, U., Goth, G., Hinterberger, T., Klinger, C., Rumpf, N., & Strehl, U. (2007). Neurofeedback for Children with ADHD: A Comparison of SCP and Theta/Beta Protocols. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 32, pp. 73-88.
- Lubar, J. F., & Shouse, M. N. (1976). EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback Self-Regulation*, 1(3), pp. 293-306.
- Lubar, J. F., Swartwood, M. O., Swartwood, J. N., & O'Donnell, P. H. (1995). Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as measured by changes in T.O.V.A., scores, behavioral ratings, and WISC-R performance. *performance. Biofeedback & Self-Regulation*, 20(1), pp. 83-99.
- Marx, A. M., Ehlis, A. C., Furdea, A., Holtmann, M., Banaschewski, T., Brandeis, D., . . . Strehl, U. (2015). Near-infrared spectroscopy (NIRS) neurofeedback as a treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)-a pilot study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8.
- Mattos, P., Serra-Pinheiro, M. A., Rohde, L. A., & Pinto, D. (2006). Brazilian version of the MTA-SNAP-IV for evaluation of symptoms of attention-deficit/ hyperactivity disorder and oppositional-defiant disorder. *Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 28(3), pp. 290-297.
- Moriyama, T., Polanczyk, G., Caye, A., Banaschewski, T., Brandeis, D., & Rohde, L. A. (2012). Evidence-based information on the clinical use of neurofeedback for ADHD. *Neurotherapeutics*, 9, pp. 588-598.
- Mozolic, J., Hayasaka, S., & Laurienti, P. J. (2010). A cognitive training intervention increases resting cerebral blood flow in healthy older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, pp. 1-10.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942-948.
- Polanczyk, G., De Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942-948.
- Sherrill, R. (2005). Effects of Hemoencephalographic (HEG) Training at Three Prefrontal Locations Upon EEG Ratios at Cz. *Journal of Neurotherapy: Investigations in Neuromodulation, Neurofeedback and Applied Neuroscience*, 8(3), pp. 63-76.
- Silva, N. J., Szobot, C. M., Shih, M. C., Hoexter, M. Q., Anselmi, C. E., Pechanski, F., . . . Rohde, L. A. (2014). Searching for a neurobiological basis for self-medication theory in ADHD comorbid with substance use disorders: an in vivo study of dopamine

- transporters using (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT. *Clinical nuclear medicine*, 39(2), pp. 129-134.
- Skinner, B. F. (1953/2000). *Ciência e comportamento humano* (10 ed.). São Paulo: Martins Fontes.
- Sonuga-Barke, E. J., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., . . . Sergeant, J. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The american journal of psychiatry*, 170(3), pp. 275-289.
- Souza, J. G., Pamponet, M. A., Souza, T. C., Pereira, A. R., Souza, A. G., & Martins, A. M. (2014). Tools used for evaluation of Brazilian children's quality of life. *Revista paulista de pediatria*, 32(2), pp. 272-278.
- Strangman, G., Culver, J. P., Thompson, J. H., & Boas, D. A. (2002). A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage*, 17(2), pp. 719-731.
- Strehl, U. (2009). Slow Cortical Potentials Neurofeedback. *Journal of Neurotherapy*, 13, pp. 117-126.
- Strehl, U., Leins, U., Goth, G., Klinger, C., Hinterberger, T., & Birbaumer, N. (2006). Self-regulation of Slow Cortical Potentials: A New Treatment for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 118, pp. 1530e-1540e.
- Swingle, P. (2008). *Biofeedback for the Brain: How Neurotherapy Effectively Treats Depression, ADHD, Autism, and More*. London: Rutgers University Press.
- Tetzlaff, A. A. (2010). Retrieved 2015 йил 15-July from Hi technologies: <http://hitechnologies.com.br/artigos/conhecimentosbasicos/>
- Toomim, H., & Carmen, J. (1999). Hemoencephalography (HEG). *Biofeedback*, 27(4), pp. 10-14.
- Toomim, H., & Carmen, J. (1999). Hemoencephalography HEG. *Biofeedback*, 27(4), pp. 10-14.
- Toomim, H., Mize, W., Kwong, P., Toomim, M., Marsh, R., Kozlowski, G., . . . Rémond, M. A. (2005). Intentional Increase of Cerebral Blood Oxygenation Using Hemoencephalography (HEG). *Journal of Neurotherapy*, 8(3), pp. 05-21.
- Van Brunt, K., Matza, L. S., Classi, P. M., & Johnston, J. A. (2011). Preferences related to attention-deficit/hyperactivity disorder and its treatment. *Patient preference and adherence*, 17(5), pp. 33-43.
- Weiskopf, N. (2012). Real-time fMRI and its application to neurofeedback. *Neuroimage*, 62(2), pp. 682-692.

Wyrwicka, W., & Serman, M. B. (1968). Instrumental conditioning of sensorimotor cortex eeg spindles in the waking cat. *Physiology and Behavior*, 3, pp. 703-707.

Tables

Table 1: Sequence of NIR/HEG-NF sessions, time in each site and total time.

Session	Training time in each site	Total time of training
1 th to 5 th	4 Minutes	16 Minutes
6 th to 10 th	5 Minutes	20 Minutes
11 th to 13 th	6 Minutes	24 Minutes
14 th to 17 th	7 Minutes	28 Minutes
18 th to 20 th	8 Minutes	32 Minutes
21 th to 24 th	10 Minutes	40 Minutes

Table 2: Results pre and post-treatment of clinical data, quality of life and neuropsychological performance.

	Completers (N = 4)				Completers + No completers (N = 5)			
	Pre-treatment (M ± SD)	Post-treatment (M ± SD)	ES (<i>r</i>)	<i>p</i>	Pre-treatment (M ± SD)	Post-treatment (M ± SD)	ES (<i>r</i>)	<i>p</i>
Clinical data - SNAP-IV								
Parents inattentive symptoms	21.25 ± 3.95	15.50 ± 3.32	.47	.066	21.80 ± 3.63	17.20 ± 4.76	.54	.066
Parents hyperactivity symptoms	16.25 ± 6.40	10.25 ± 5.0	.18	.066	17.20 ± 5.93	12.20 ± 6.14	.38	.042
Teachers inattentive symptoms	19.75 ± 3.86	15.25 ± 0.96	.60	.068	20.00 ± 3.39	16.60 ± 3.13	.00	.104
Teachers hyperactivity symptoms	11.75 ± 11.32	11.00 ± 8.04	.74	.715	13.40 ± 10.48	12.80 ± 8.04	.77	.715
Quality of life - AUQEI								
Total score	73.75 ± 4.65	77.00 ± 6.98	.94	.109	72.80 ± 4.15	75.80 ± 6.61	.94	.109
Neuropsychological performance								
Reaction time (RT) - Variability	249.15 ± 122.15	229.28 ± 137.50	.35	1.00	-	-	-	-
Inhibitory control (IC) Average	334.23 ± 78.07	321.37 ± 24.54	.98	.715	-	-	-	-
Auditory working memory (AWM)	4.50 ± 1.73	4.00 ± 2.58	.74	.655	-	-	-	-
Visual working memory (VWM)	3.25 ± 1.89	3.75 ± 2.06	.62	.655	-	-	-	-

Figures

Figure 1: Flow of participants' selection.

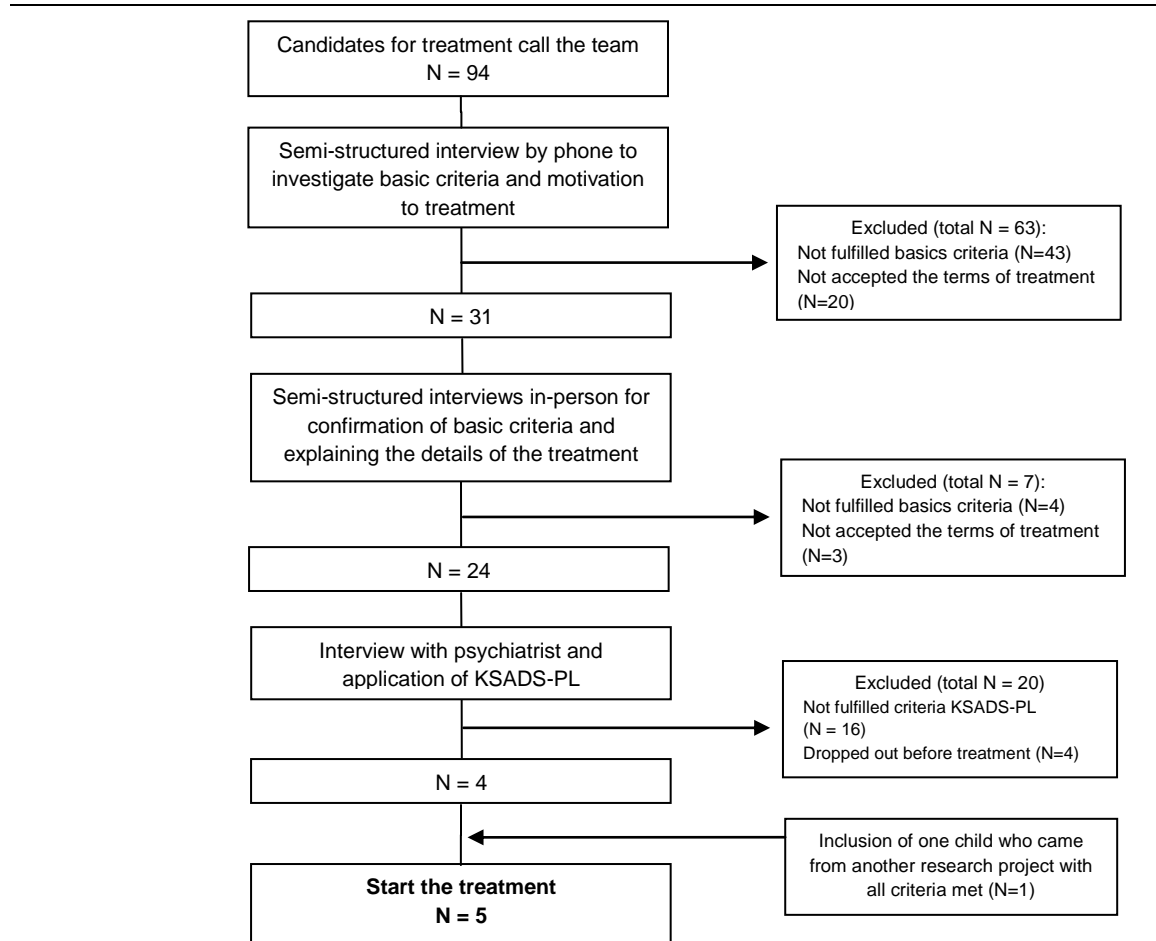


Figure 2: Brain SPECT and data analyses in completers subjects (N=4).

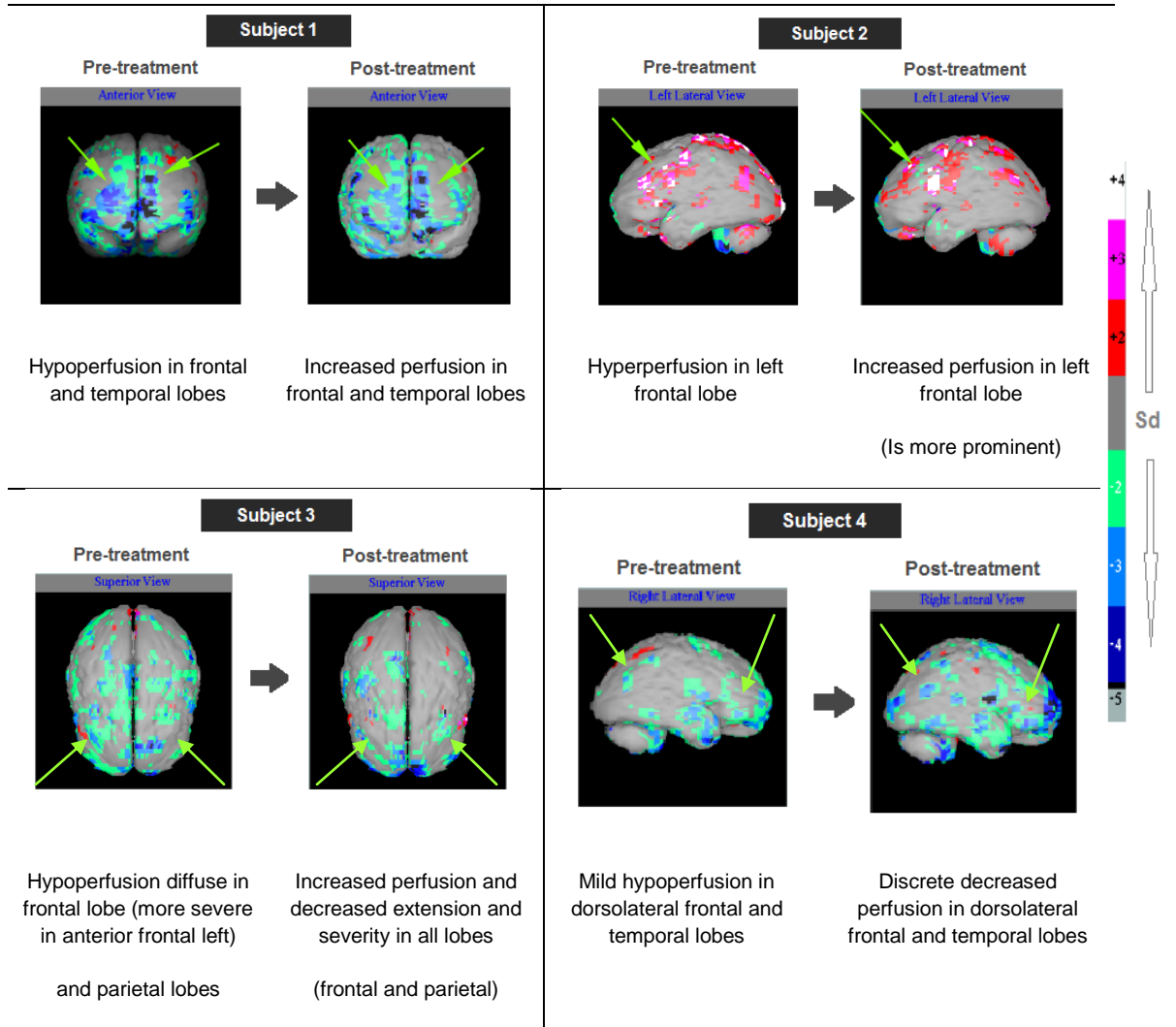


Fig. 3 - Case 1 (Female, 10 years, IQ = 82,5 – 24 sessions).

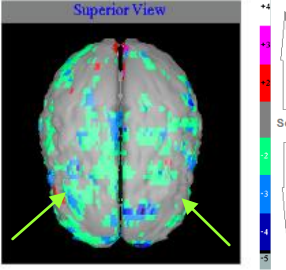
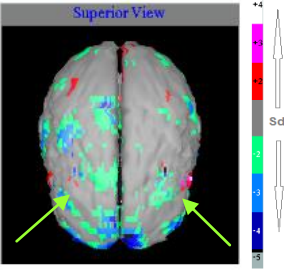
	Pre-treatment	Post-treatment
Clinical data - SNAP-IV		
Parents inattentive symptoms	23	20
Parents hyperactivity symptoms	20	17
Teachers inattentive symptoms	20	16
Teachers hyperactivity symptoms	28	20
Quality of life - AUQEI		
Total score	78	83
Neuropsychological performance		
Reaction time (RT) - Variability	222.41	213.35
Inhibitory control (IC) Average	306.98	308.96
Auditory working memory (AWM)	4	1
Visual working memory (VWM)	3	2
Brain SPECT and data analyses		
	Hypoperfusion diffuse in frontal lobe (more severe in anterior frontal left) and parietal lobes	Increased perfusion and decreased extension and severity in all lobes (frontal and parietal)

Fig. 4 - Case 2 (Male, 9 years, IQ = 85 – 22 sessions).

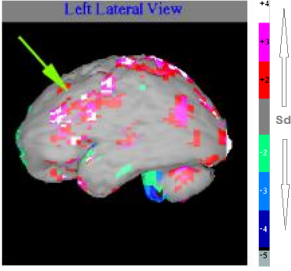
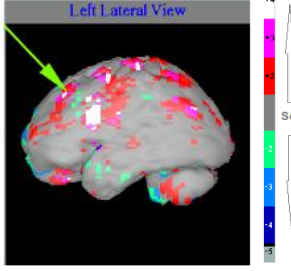
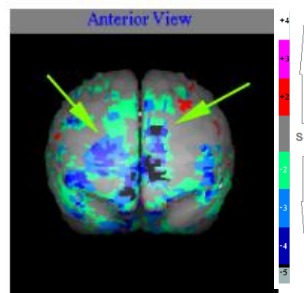
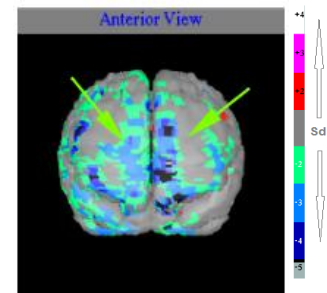
	Pre-treatment	Post-treatment
Clinical data - SNAP-IV		
Parents inattentive symptoms	18	12
Parents hyperactivity symptoms	13	11
Teachers inattentive symptoms	25	14
Teachers hyperactivity symptoms	04	14
Quality of life - AUQEI		
Total score	75	78
Neuropsychological performance		
Reaction time (RT) - Variability	416.24	98.85
Inhibitory control (IC) Average	436.10	350.73
Auditory working memory (AWM)	4	5
Visual working memory (VWM)	2	2
Brain SPECT and data analyses		
	Hyperperfusion in left frontal lobe	Increased perfusion in left frontal lobe (Is more prominent)

Fig. 5 - Case 3 (Male, 11 years, IQ = 85 – 24 sessions).

	Pre-treatment	Post-treatment
Clinical data - SNAP-IV		
Parents inattentive symptoms	26	15
Parents hyperactivity symptoms	23	6
Teachers inattentive symptoms	16	15
Teachers hyperactivity symptoms	4	1
Quality of life - AUQEI		
Total score	73	80
Neuropsychological performance		
Reaction time (RT) - Variability	121.96	182.63
Inhibitory control (IC) Average	343.71	330.90
Auditory working memory (AWM)	7	7
Visual working memory (VWM)	6	6

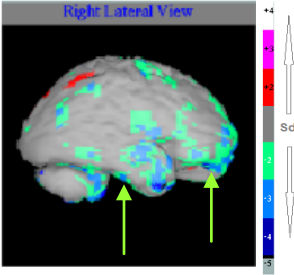
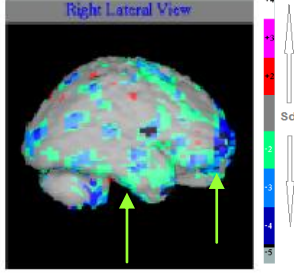
Brain SPECT and data analyses

Hypoperfusion in frontal
and temporal lobes



Increased perfusion in frontal
and temporal lobes

Fig. 6 - Case 4 (Female, 11 years, IQ = 77,5 – 22 sessions).

	Pre-treatment	Post-treatment
Clinical data - SNAP-IV		
Parents inattentive symptoms	18	15
Parents hyperactivity symptoms	9	7
Teachers inattentive symptoms	18	16
Teachers hyperactivity symptoms	11	9
Quality of life - AUQEI		
Total score	67	67
Neuropsychological performance		
Reaction time (RT) - Variability	236.00	422.31
Inhibitory control (IC) Average	250.12	294.92
Auditory working memory (AWM)	3	3
Visual working memory (VWM)	2	5
Brain SPECT and data analyses		
	Mild hyperperfusion in dorsolateral frontal and temporal lobes	Discrete decreased perfusion in dorsolateral frontal, pre frontal and temporal lobes

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente difusão nos últimos anos de técnicas não farmacológicas para o tratamento do TDAH têm produzido desafios no campo da psiquiatria. De um lado, temos a consistência de resultados estabelecidos no tratamento medicamentoso, com ensaios clínicos bem controlados em amostras relativamente grandes. De outro, temos práticas terapêuticas em uso clínico que apresentam outras formas de abordar e tratar o transtorno, como é o caso do treinamento cognitivo e do neurofeedback que se baseiam no princípio da autorregulação do sistema nervoso mediante demandas específicas. Ambas carecem de maior consistência empírica, pois apresentam em sua maioria ensaios pouco controlados e em pequenos tamanhos amostrais.

Os resultados na literatura acerca do neurofeedback, ainda que extensos, parecem todos sofrer dos mesmos problemas: o grande número de modalidades com diferentes princípios. Tal fato dificulta uma homogeneização de resultados, e a dificuldade em produzir ensaios clínicos controlados com placebo, pois se trata de uma abordagem psicossocial-biológica onde variáveis inespecíficas tendem a interferir significativamente nos resultados.

Procuramos com este trabalho, reduzir o número de variáveis intervenientes com critérios rígidos de inclusão e exclusão, como a presença de TDAH-C para homogeneizar a amostra e a ausência de tratamento farmacológico. Tal medida, em parte, nos permitiu um controle maior sobre a população, porém mostrou-se não tão efetiva no que tange a inclusão de um número maior de participantes. Com isto, acreditamos que a ampliação dos critérios, como a inclusão de sujeitos predominantemente desatentos e a possibilidade de testarmos o tratamento concomitante ao uso de medicamentos (estudo *add-on*) sejam boas alternativas, além da inclusão de grupos controle para comparação.

Referente aos desfechos pré e pós-intervenção, observamos uma redução significativa na expressão dos sintomas de hiperatividade e uma tendência de redução dos sintomas de desatenção relatados pelos pais, tanto das crianças que completaram o tratamento como as que não completaram. Acreditamos que tais achados devem ser vistos com cautela, pois a expectativa dos pais e a relação estabelecida entre terapeuta e sujeito podem ter determinado esta percepção, haja

visto que os achados a cerca dos sintomas de hiperatividade relatados pelos professores foram divergentes aos relatados pelos pais.

Os achados referentes ao desempenho neuropsicológico e neurofisiológico demonstraram, em certa parte, uma contradição. Acreditamos que essa incongruência nos resultados se deveu principalmente pelo pequeno tamanho amostral e pela forma como os diferentes desfechos foram analisados, pois os dados do desempenho neuropsicológico foram analisados a partir de comparação estatística entre participantes pré e pós-intervenção, enquanto que os achados do SPECT foram analisados a partir da comparação com um banco de sujeitos normais e após comparado com si mesmo pré e pós-intervenção.

No geral, os resultados apontaram para uma tendência de melhora dos sintomas e modificação da perfusão sanguínea cerebral, o que justifica o investimento em estudos com maior tamanho amostral, buscando alternativas aos fatores que possivelmente levaram à baixa aceitação na participação, como o uso de exames neurofisiológicos menos invasivos, o uso concomitante de medicamentos (estudos *add-on*) e a realização do treinamento em ambiente escolar.

ANEXO

Programa de Pós Graduação em Psiquiatria

ProDAH - Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

As informações abaixo estão sendo fornecidas para a participação voluntária de seu filho nesse projeto, que tem por objetivo avaliar os efeitos do treinamento psicofisiológico com a técnica *HEG neurofeedback*.

1. Qual o objetivo desta pesquisa?

Neste estudo verificaremos a eficácia de uma técnica chamada NEUROFEEDBACK que visa aumento da irrigação sanguínea na região frontal e pré-frontal do cérebro (atrás da testa). Veremos se a técnica é eficaz no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

2. Como é o tratamento com Neurofeedback?

O tratamento consiste de 24 sessões com duração de em média uma hora cada. As sessões ocorrem duas vezes por semana, e a duração de todo tratamento é de três meses. Em cada sessão seu filho irá colocar um equipamento na cabeça (espécie de faixa) que mede o fluxo sanguíneo cerebral em tempo real. Este equipamento é conectado ao computador onde vídeos e jogos irão rodar de acordo com o fluxo sanguíneo cerebral. Nenhum tipo de radiação ou eletricidade irá penetrar no cérebro de seu filho apenas um tipo de luz será emitida que é totalmente inofensiva à saúde (nome da luz: espectroscopia por infravermelho próximo).

3. Como serão avaliados os resultados do tratamento com Neurofeedback?

Para avaliar se o tratamento é ou não eficaz serão feitas duas avaliações (uma antes e outra depois do tratamento). Essas avaliações incluem o preenchimento de questionários testagem neuropsicológica e a realização de exame de imagem cerebral (SPECT). Todas as avaliações serão feitas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com exceção do exame de imagem (SPECT) que será realizado no Complexo Hospitalar Santa Casa (Hospital Santa Rita no laboratório de medicina nuclear). Estes exames não terão custos financeiros para você.

4. O que é o exame SPECT? Como é realizado?

O SPECT é um exame que mostra como está irrigação sanguínea cerebral. Para isso é necessária a administração na veia de uma dose pequena de substância radioativa que é

eliminada completamente do corpo em 24 horas. A radiação é emitida e captada por detectores em uma máquina que gira ao redor da cabeça. O exame consiste de duas etapas. e uma equipe médica vai acompanhar os participantes deste estudo durante todo exame. e estimamos que todo procedimento leve 1 hora. Na primeira etapa. o participante receberá uma injeção numa veia do braço para administração do radiotraçador. Na segunda etapa (40 minutos após a injeção) deitará na máquina onde fará o exame (a câmara de SPECT). Durante 25 minutos o indivíduo deve permanecer imóvel para que as imagens sejam adquiridas com perfeição. Caso necessário ou haja algum desconforto a criança poderá ser retirada do aparelho a qualquer momento.

5. Quais os riscos em participar?

Até o momento não há relatos de efeitos colaterais e danos à saúde causados pelo tratamento com neurofeedback. Há relatos de alguns pacientes que sentiram enjoos e tontura durante a sessão mas que passaram imediatamente quando a sessão foi interrompida. No caso do SPECT assim como qualquer exame há riscos imprevistos mas ainda não foram descritos efeitos danosos causados por este exame. A dose de radiação corresponde à exposição que uma pessoa recebe ao fazer um exame de Raio-X simples de pulmão por exemplo. Na presença de qualquer efeito colateral ou sensação que incomode. o atendimento será dado pela equipe médica envolvida no estudo.

6. Quais os direitos do participante?

Informações a respeito da avaliação e evolução individual de seu filho durante e após o tratamento estarão disponíveis para o seu conhecimento. Os procedimentos não envolvem riscos à integridade física e/ou psicológica de seu filho porém alguns procedimentos podem gerar desconfortos como por exemplo preencher questionários responder testes psicológicos ficar sentado muito tempo e receber injeção no braço para o exame SPECT. Você terá a liberdade de retirar este consentimento e deixar de participar do projeto a qualquer momento sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição que por ventura seu filho esteja fazendo.

A participação no estudo é voluntária de forma que, a decisão de não participar não afetará o tratamento normal ao qual se tem direito. Os participantes desta pesquisa têm a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento sem precisar fornecer um motivo. Se a qualquer momento o participante se sentir pior ou não se sentir bem decorrente de algum exame ou reação você deverá contatar a qualquer momento os profissionais envolvidos nesta pesquisa.

Não haverá compensação financeira relacionada à participação de seu filho nesse estudo assim como não haverá custos com exames e o tratamento para esta pesquisa. Em caso de

dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos você terá direito a tratamento médico na instituição. Se durante a realização dos exames para esta pesquisa for identificada alguma doença que não seja vinculada a este estudo lhe comunicaremos e iremos orientá-lo para buscar tratamento adequado e daremos encaminhamentos dentro das nossas possibilidades.

Você terá acesso aos profissionais responsáveis para o esclarecimento de eventuais dúvidas em qualquer etapa deste estudo. O investigador responsável é o médico LUÍS AUGUSTO ROHDE que pode ser encontrado no Ambulatório de Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (zona 7) ou pelo telefone 3359-8094. Você também poderá entrar em contato com o pesquisador IGOR LONDERO pelo telefone 9334-0254.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sala 2227F. fone 3359-7640. E-mail cephcpa@hcpa.ufrgs.br.

Duas vias de igual teor deste documento serão datadas e assinadas pelo pesquisador, criança participante e responsável legal ficando uma via para os sujeitos da pesquisa e outra para o pesquisador.

Data: ___/___/___

Nome da criança

Assinatura da criança

Nome do responsável

Assinatura do responsável

Telefones para contato do responsável _____

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador