



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento

EFICÁCIA DA NEUROMODULAÇÃO E INTERVENÇÃO COGNITIVA
SOBRE DESEMPENHO FUNCIONAL E COGNITIVO GLOBAL EM PACIENTES
COM DOENÇA DE ALZHEIMER EM FASE LEVE

Aluno: Jamerson de Carvalho Andrade
Orientador: Dr. Bernardino Fernández Calvo
Coorientadora: Dra. Suellen M. Andrade

João Pessoa
2018

Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Programa de Pós-Graduação em Neurociências Cognitiva e Comportamento

**EFICÁCIA DA NEUROMODULAÇÃO E INTERVENÇÃO COGNITIVA
SOBRE DESEMPENHO FUNCIONAL E COGNITIVO GLOBAL EM PACIENTES
COM DOENÇA DE ALZHEIMER EM FASE LEVE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, nível mestrado, sob a orientação do Prof. Dr. Bernardino Fernández-Calvo como requisito para obtenção do título de Mestre.

João Pessoa

2018

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A553e Andrade, Jamerson de Carvalho.

Eficácia da neuromodulação e intervenção cognitiva sobre desempenho funcional e cognitivo global em pacientes com doença de Alzheimer em fase leve / Jamerson de Carvalho Andrade. - João Pessoa, 2018. 116 f. : il.

Orientação: Bernardino Fernández-Calvo.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Neurociência cognitiva. 2. Doença de Alzheimer (DA). 3. Intervenção Cognitiva. 4. Estimulação Transcraniana - Corrente Contínua. 5. Neuromodulação na DA. I. Fernández-Calvo, Bernardino. II. Título.

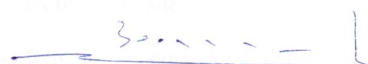
UFPB/BC

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO – PPGNEC

**EFICÁCIA DA NEUROMODULAÇÃO E INTERVENÇÃO COGNITIVA
SOBRE O DESEMPENHO COGNITIVO GLOBAL E FUNCIONAL EM
PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER EM FASE LEVE**

Jamerson de Carvalho Andrade


COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Bernardino F. Calvo (Presidente/Orientador)

Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da UFPB

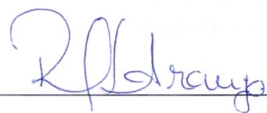
Orientadora



Prof.ª Dr.ª Suellen M. Andrade (Coorientadora)

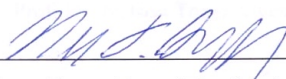
Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da UFPB

Orientadora



Prof. Dr. Ricardo Henrique de Sousa Araújo (Membro externo)

Faculdade de medicina Nova Esperança (FAMENE-PB)



Prof. Dr. Nelson Torro Alves (Membro interno e coordenador)

Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da UFPB

João Pessoa/Fevereiro, 2017

*Ó profundidade das riquezas, tanto da sabedoria, como da ciência de Deus! Quão insondáveis
são os seus juízos, e quão inescrutáveis os seus caminhos!*

Romanos 11:33

*Dedico esta dissertação aos meus pais, Isidório e Anita,
aos meus avós, João e Edite (in memoriam)
e à minha esposa Jannine.*

Agradecimentos

A breve história desse projeto consiste em desafio profissional, superação pessoal e ajuda de gente querida. Desde a sua concepção, a vontade era que esse projeto fosse ao mesmo tempo uma iniciação e também o encerramento de uma fase. Isso aconteceu devido somente ao apoio de muitos.

Acima de tudo rendo a Deus Graças, que foi capaz de me conduzir em sabedoria e conhecimento nessa jornada. Que estas palavras sejam aceitas como louvor de um coração transbordante de gratidão. *Soli Deo Gloria.*

Agradeço inicialmente aos meus pais, que com profundo afínco insistiram em me passar valores morais, éticos e a mensagem que os estudos são um bem transformador e insuperável. Sua dedicação espero ter recompensado em mais essa vitória.

À minha esposa Jannine, que com amor e paciência me mostrou como deve ser o apoio e suporte nos momentos de abdicação pessoal e do convívio familiar. Foram inúmeras as provas de fidelidade nestes dias de mergulho neste projeto. Obrigado.

Ao meu orientador Bernadino, que acima de tudo se tornou um amigo. Fomos aluno e professor sem em nenhum momento me decepcionar, magoar ou exigir de mim além do que podia. Sei que o solicitei nas horas mais inoportunas, também sei que dispensou seu precioso tempo em me ensinar, isso é impagável. Seu amor pela pesquisa é inspirador, espero continuar aprendendo nos projetos vindouros.

Agradeço a Suellen pela oportunidade de participar e contribuir nesse parágrafo de sua brilhante trajetória. Foram inúmeros e-mails, conselhos, aprendizado e muitas risadas. Desejo continuar contanto com sua parceria, orientação e amizade.

Aos amigos Joe, Felipe, Camila e Égina um agradecimento especial pela gentileza em tantos momentos. Ensinaram-me em humildade incomparável, me deram suporte e me suportaram. A todos os amigos de turma, que de forma particular me tocaram nessa caminhada.

A todos os pacientes e seus familiares Ambulatório da Mémória, SENE e NeuroAD. A estes que em meio ao mar revolto chamado Doença de Alzheimer reservaram tempo, disposição e confiança. Registro minha disposição em contribuir sempre para o alívio do seu sofrimento: serei incansável e combativo enquanto me houver força e lucidez.

Sumário

RESUMO	xiv
1. Introdução.....	1
2. Referencial Teórico.....	3
2.1. Doença de Alzheimer.....	3
2.1.1. Definição e Epidemiologia.....	3
2.1.2. Fisiopatologia e fatores de risco	4
2.1.3. Quadro clínico	7
2.1.4. Diagnóstico.....	9
2.1.5. Novos conceitos.....	11
2.1.6. Tratamento	16
2.1.7. Tratamento farmacológico	16
2.1.8. Tratamento não farmacológico.....	19
2.2. Neuromodulação na DA.....	24
2.2.1. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.....	25
2.2.2. Parâmetros técnicos	25
2.2.3. Mecanismo de ação.....	28
2.2.4. ETCC na DA	29
3. Justificativa.....	32
4. Objetivos	34
4.1. Geral.....	34
4.2. Específicos.....	34
4.3. Hipóteses	34
5. Métodos.....	35
5.1. Caracterização do estudo.....	35
5.2. Participantes	36
5.3. Critérios de elegibilidade	37
5.4. Randomização e blindagem.....	40
5.5. Atrito e aderência.....	40
5.6. Intervenção	41
5.6.1. Parâmetros da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua	41

5.7.	Intervenção cognitiva.....	44
5.8.	Desfechos clínicos	45
5.9.	DAD.....	46
5.10.	Aspectos éticos.....	47
5.11.	Análise estatística.....	48
6.	Resultados	49
6.1.	Caracterização da amostra.....	49
6.2.	Equiparações entre as variáveis.....	50
6.3.	Resultados da intervenção.....	51
6.4.	Resultados entre os grupos a partir de variáveis clínicas.....	53
7.	Discussão.....	55
8.	Conclusão	61
9.	Referências bibliográficas	63
10.	ANEXO A.....	83
11.	ANEXO B.....	85
12.	ANEXO C.....	86
13.	ANEXO D.....	96
14.	APÊNDICE A.....	98
15.	APÊNDICE B.....	99

Índice de figuras

<i>Figura 1:</i> Posicionamento dos eletrodos no escalpo e representação do simulador de corrente contínua.....	28
<i>Figura 2:</i> Representação do sistema de posicionamento dos eletrodos do sistema 10/20 da classificação internacional de Eletroencefalograma (EEG).....	29
<i>Figura 3:</i> Diagrama de fluxo dos pacientes inseridos na pesquisa	41
<i>Figura 4:</i> Áreas de aplicação da corrente elétrica de baixa voltagem a partir da distribuição dos eletrodos no sistema 10/20 do eletroencefalograma.....	44
<i>Figura 5:</i> Medidas pré e pós tratamento para ADAS-COG.....	55
<i>Figura 6:</i> Medidas pré e pós tratamento para DAD.....	56
<i>Figura 7:</i> Número de medicamentos por grupo.....	57
<i>Figura 8:</i> Número de comorbidades por grupo.....	57

Índice de tabelas

<i>Tabela 1:</i> Diferentes estágios e classificação dos subtipos da D.A a partir dos critérios estabelecidos pela NIA-AA.....	12
<i>Tabela 2:</i> Critérios diagnósticos para Transtorno Cognitivo Maior devido a Doença de Doença de Alzheimer segundo DSM-5.....	15
<i>Tabela 3:</i> Correlação entre a área de aplicação dos eletrodos, local de aplicação e dia do protocolo.....	45
<i>Tabela 4:</i> Descrição das variáveis sócio-demográficas , medidas cognitivas e funcionais pré tratamento.....	53

Lista de siglas e abreviaturas

DA.....	Doença de Alzheimer
DSM-5	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais 5ª edição
APA	American Psychiatric Association
IChE	Inibidores da acetilcolinesterase
NMDA.....	N-Metil-D-Aspartato
ETCC.....	Estimulação transcraniana por corrente contínua
IC.....	Intervenção Cognitiva
WHO.....	<i>World Health Organization</i>
PS.....	Placas Senis
ENF.....	Emaranhados Neurofibrilares
A β 42.....	Proteína beta-amilóide
P-tau181-P.....	Proteína Tau fosforilada
DAF.....	Doença de Alzheimer familiar
PSEN-1.....	Gene da pressenilina 1
PSEN-2.....	Gene da pressenilina 2
APO-E.....	Apolipoproteína E
ABVD.....	Atividades básicas de vida diária
NIMCDS.....	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i>
ADRDA.....	<i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
LCR.....	Líquido cefalorraquidiano
TC.....	Tomografia computadorizada
RNM.....	Ressonância nuclear magnética
SPECT.....	<i>Single photon emission computed tomography</i>
PET.....	<i>Positron Emission Tomography</i>
FDG.....	Fluordesoxiglicose
NIA-AA.....	<i>National Institute on Aging e The Alzheimer's Association</i>
TNM.....	Transtorno neurocognitivo maior
CDR.....	Clinical Dementia Rating
MEEM.....	Mini-exame do estado mental

SCPD.....	Sintomas do comportamento e psicológicos associados às demências
AchE.....	Enzima colina acetiltransferase
ACh.....	Acetilcolina
IgG1.....	Anticorpo monoclonal tipo imonoglobulina G
5HT6.....	5-hidroxitriptamina
ADAS-Cog.....	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale</i>
TC.....	Treino Cognitivo
RC.....	Reabilitação Cognitiva
IC.....	Intervenção Cognitiva
NICE.....	<i>The National Institute of Health and Care Excellence</i>
ECP.....	Estimulação cerebral profunda
ENV.....	Estimulação do nervo vago
EMT.....	Estimulação magnética transcraniana
EEG.....	Eletroencefalograma
LTP.....	Potenciação a longo prazo
DLP.....	depressão a longo prazo
AVE.....	Acidente vascular encefálico
DP.....	Doença de Parkinson
GABA.....	Ácido gama-aminobutírico
DAD.....	<i>Disability Assessment For Dementia</i>
ABRAZ.....	Associação Brasileira de Alzheimer
SENE.....	Serviço de Neuropsicologia do envelhecimento
CONSORT.....	Consolidated Standards of Reporting Trials
AIVD.....	Atividades instrumentais de vida diária
SPSS.....	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

Andrade, J.C. (2018). *Eficácia da neuromodulação e intervenção cognitiva sobre o desempenho funcional e cognitivo global em pacientes com Doença de Alzheimer em fase leve*. Dissertação de mestrado não publicada, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil.

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, sua prevalência vem aumentando de modo significativo nas últimas décadas. É caracterizada por um declínio cognitivo, que leva a uma queda em relação a um nível anterior de funcionamento e com interferência no funcionamento diário. A DA permanece sem cura, até o momento as duas classes de medicamentos são aprovadas para o uso (os inibidores da acetilcolinesterase e o antagonista do receptor N-Metil-D-Aspartato) têm demonstrado efeito modesto sobre as medidas de cognição e atividades da vida diária. Nesse contexto de limitada eficácia do tratamento, tem crescido o emprego de estratégias não farmacológicas. Destacam-se a Intervenção Cognitiva (IC) e os métodos de neuromodulação através estimulação cerebral não invasiva, dentre elas a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Poucos estudos foram realizados com o objetivo de verificar a eficácia dessas técnicas associadas ao tratamento atual. Sendo assim, o presente estudo teve o objetivo avaliar efeitos terapêuticos da ETCC e IC adjuvantes a farmacoterapia em pacientes, sobre medidas cognitivas e funcionais na DA. Participaram do estudo 22 pacientes com diagnóstico de DA em estágio inicial. O estudo se trata de um ensaio clínico, placebo-controlado, duplo-cego e randomizado. Os pacientes foram tratados por oito semanas e foram submetidos a duas avaliações: linha de base (T0) e na semana 8 (T1). Com este objetivo, os sujeitos foram alocados em quatro grupos que receberam diferentes intervenções: (a) ETCC ativa e estimulação cognitiva ativa; (b) ETCC *sham* e estimulação cognitiva ativa; (c) ETCC ativa e estimulação cognitiva placebo; e (d) ETCC *sham* e estimulação cognitiva placebo. As avaliações serão feitas antes de iniciar e logo após a aplicação da ETCC. A intervenção consistiu em 3 sessões semanais durante 2 meses, totalizando 24 sessões. Os instrumentos utilizados foram o *Alzheimer's Disease Assessment Scale* - subescala cognitiva (ADAS – COG), como desfecho primário e o *Disability Assessment for Dementia* (DAD) como secundário em suas versões em português. A intensidade da corrente para a ETCC foi de 2mA aplicadas em 6 regiões corticais enquanto que os parâmetros para a IC se relacionavam com as funções desempenhadas pelas 6 regiões eleitas para receber a ETCC. Os resultados indicaram que não houve diferenças significativas entre os grupos para medidas do ADAS – Cog e DAD [$\chi^2_{(1)} = .182, p = .670$]. No entanto considerando as médias registradas das avaliações pré e pós tratamento houve uma tendência de melhora quando analisadas as medidas sobre avaliação cognitiva global no grupo submetido à ETCC e IC ativas, sugerindo que esta combinação de terapias não farmacológicas, além de segura, pode representar uma alternativa promissora ao tratamento adjuvante na DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Intervenção Cognitiva; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

Andrade, J.C. (2018). *Efficacy of neuromodulation and cognitive intervention in functional and overall cognitive performance in patients with mild Alzheimer's disease*. Unpublished master's dissertation. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brazil.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia, and its prevalence has increased significantly in recent decades. It is characterized by a cognitive decline, which leads to a drop from an earlier level of functioning and to interference with daily functioning. AD remains without a cure; so far, the two drug classes approved for use (acetylcholinesterase inhibitors and N-methyl-D-Aspartate receptor antagonist) have shown modest effect on cognition measurements and activities of daily living. In this context of limited treatment efficacy, the use of non-pharmacological strategies has increased, among which we can highlight Cognitive Intervention (CI) and neuromodulation methods through non-invasive cerebral stimulation, such as Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). Few studies have been performed with the objective of verifying the efficacy of these techniques associated to the current treatment. Thus, the present study had the objective of evaluating the therapeutic effects of tDCS and CI adjuvant to pharmacotherapy in patients on cognitive and functional measurements in AD. Twenty-two (22) patients diagnosed with early-stage AD were enrolled in the study. The study is a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Patients were treated for eight weeks and underwent two evaluations: baseline (T0) and at week 8 (T1). According to this objective, subjects were allocated into four groups receiving different interventions: (a) active tDCS and active cognitive stimulation; (b) sham tDCS and active cognitive stimulation; (c) active tDCS and placebo/sham cognitive stimulation; and (d) sham tDCS and placebo/sham cognitive stimulation. The evaluations were performed prior to initiation and immediately after the application of tDCS. The intervention consists of 3 sessions per week for 2 months, totaling 24 sessions. The instruments used were the portuguese versions of the *Alzheimer's Disease Assessment Scale* - cognitive subscale (ADAS - COG), as primary outcome and the *Disability Assessment for Dementia* (DAD) as the secondary outcome. The current intensity for the tDCS was 2mA applied to 6 cortical regions, while the parameters for the CI were related to the functions performed by the 6 regions chosen to receive tDCS. The results indicated that there were no significant differences between groups for the ADAS - Cog and DAD measurements [$\chi^2_{(1)} = .182, p = .670$]. However, considering the averages recorded from pre and post treatment evaluations, an improvement trend was observed by analyzing the overall cognitive assessment measurements in the group submitted to active tDCS and CI, suggesting that this combination of non-pharmacological therapies, in addition to being safe, may represent a promising alternative to adjuvant treatment in AD.

Key words: Alzheimer's disease; Cognitive Intervention; Transcranial Direct Current Stimulation.

1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de síndrome demencial, sendo responsável por cerca de 50-70% dos casos (Winblad et al., 2016). De acordo com dados recentes, estima-se que atualmente 47 milhões de pessoas vivem com demência em todo o mundo, com aumento previsto para 75 milhões em 2030 (Prince et al., 2016).

A demência, segundo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª ed.; DSM-5; *American Psychiatric Association* -APA, 2013), é caracterizada por um declínio na cognição envolvendo dois ou mais domínios cognitivos, que leva a uma queda em relação a um nível anterior de funcionamento e com interferência no funcionamento diário. É um problema de saúde pública mundial. Sua prevalência vem aumentando de modo significativo nas últimas décadas, associada ao processo de envelhecimento populacional (Krysinska et al., 2017).

O impacto social e econômico causado pelas demências é relevante. Estimativas do custo relacionados ao tratamento será de em um trilhão de dólares em 2018, devendo dobrar em 2030 (Prince et al., 2016). As duas classes de medicamentos aprovadas para o uso, os inibidores da acetilcolinesterase (IChE) e um antagonista do receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), têm demonstrado efeito modesto sobre as medidas de cognição e atividades da vida diária, além de não se tratarem de uma opção curativa à doença (Birks, 2006).

Tem crescido o emprego de estratégias não farmacológicas, haja vista a limitada eficácia do tratamento farmacológico para DA. São consideradas úteis devido ao seu baixo custo e por apresentarem poucos efeitos colaterais. Destaca-se a intervenção cognitiva e os métodos de neuromodulação através de estimulação cerebral não invasiva, dentre elas a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) (Boggio et al., 2012).

ETCC consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa voltagem, através de eletrodos fixados no escalpo correspondente à área do córtex cerebral subjacente. Acredita-se que a estimulação elétrica atue através da facilitação da excitabilidade cortical e indução da neuroplasticidade. Vários estudos tem demonstrado que esta técnica é capaz de melhorar algumas funções cognitivas, a exemplo de memória e linguagem, em pacientes com DA em estágio inicial (Bystad et al., 2016).

Os programas que envolvem Intervenção Cognitiva (IC) em pacientes com DA têm como objetivo de melhorar função cognitiva global e funcionamento social, e tem benefícios demonstrados em pacientes nas fases leves a moderadas com DA (Burchert, Bokde e Hampel, 2010). Para isso, utiliza-se uma abordagem que une várias estratégias terapêuticas com resultados conhecidos na manutenção do funcionamento cognitivo e na autonomia (Fukushima et al., 2016). Técnicas de treinamento (repetição), estimulação e reabilitação cognitiva são elementos-chave na IC. Esse enfoque não farmacológico tem sido utilizado como importante adjuvante ao tratamento medicamentoso nas fases iniciais da DA, especialmente sobre os sintomas comportamentais e qualidade de vida (Fernández-Calvo, 2014; Knapp et al., 2006). Esses elementos terapêuticos combinados aos IChEs mostraram estabilização ou melhora dos déficits cognitivos e funcionais de pacientes com DA em fase inicial (Bottino et al., 2002).

Haja vista a relevância epidemiológica da DA e as limitações atuais no tratamento oferecido aos pacientes, é de fundamental importância pesquisas na área que busquem proposições que se somem a terapêutica atual. Os resultados de intervenções complementares às estabelecidas, como a ETCC, especialmente quando combinado ao tratamento farmacológico e intervenção cognitiva permanecem escassos. Os efeitos de terapias combinadas, que incluam ETCC, IC e

tratamento com IChE, sobre a funcionalidade assim como o desempenho cognitivo global necessitam de referencial teórico e a luz um tema importante e crescente na saúde pública mundial.

Essa pesquisa teve por objetivo determinar a segurança e eficácia ETCC associado a IC como uma terapia adjuvante no tratamento de pacientes com DA. Para isso serão utilizados os resultados obtidos através de avaliações sobre a função cognitiva global e o desempenho funcional, realizadas antes e após a intervenção terapêutica proposta.

2. Referencial Teórico

2.1. Doença de Alzheimer

2.1.1. Definição e Epidemiologia

A DA é uma enfermidade atualmente classificada como pertencente aos Transtornos Neurocognitivos (DSM-5), sendo anteriormente classificada como uma das diversas formas de síndromes demenciais. Para ambas as definições o quadro é composto por disfunções cognitivas, funcionais e comportamentais variáveis, resultantes de mudanças neuropatológicas e bioquímicas nos cérebros de pacientes acometidos, de caráter degenerativo que habitualmente culmina na perda da autonomia (Schott & Warren, 2012).

Desde a descrição inicial feita por Alois Alzheimer (1907), e posterior denominação por Kraepelin (1910) como doença de Alzheimer, ficou evidente o seu caráter neurodegenerativo e heterogêneo nos seus aspectos etiológico, clínico e neuropatológico (Mitchell, 2015). Na DA, esse processo se evidencia a partir da deterioração das funções cognitivas, e da ocorrência de uma variedade de alterações psicológicas e do comportamento (Machado, 2016). É responsável por cerca de 70% dos casos de demência em indivíduos idosos, sendo cada vez mais prevalente com o avançar da idade.

Nas Américas entre 1997 e 2050, a população idosa vai aumentar de 63 para 137 milhões, o reflexo desta mudança epidemiológica será sentido nos países latino-americanos como uma crescente prevalência de doenças crônico-degenerativas, dentre elas a Doença de Alzheimer (DA) [*World Health Organization* (WHO), 2014]. Cerca de 65% das pessoas com demência vivem em países em desenvolvimento (Price, Prince, & Guerchet, 2013).

No Brasil, apesar das grandes lacunas estatísticas, em 2010, a prevalência estimada foi de aproximadamente 1 milhão de indivíduos acometidos por demência. Mantendo-se constantes as taxas de prevalência ao longo dessa década, espera-se encontrar 1,6 milhão de pacientes com demência em 2020. Dessa forma, em uma década é esperado um aumento de 53%, elevando para 7,9% a taxa de prevalência das demências entre idosos alcançando estatísticas parecidas com outros países ocidentais como os Estados Unidos, onde a prevalência é estimada em 10% (*Alzheimer Association*, 2017; Burlá, Camarano, Kanso, Fernandes & Nunes, 2013).

2.1.2. Fisiopatologia e fatores de risco

Do ponto de vista neuropatológico, cérebros de pacientes com DA demonstram perda neuronal e encolhimento de grandes neurônios corticais com perda sináptica (Matthews, 2010). O processo patogênico se inicia nas áreas límbicas do lobo temporal, mais precisamente no hipocampo e córtex entorrinal. Há perda neuronal nas estruturas límbicas e córtex associativos, com relativa preservação das áreas corticais primárias. Em paralelo a esta perda, ocorre intensa degeneração sináptica nas regiões hipocampais. Macroscopicamente, esta perda celular resulta na atrofia cortical generalizada do tecido cerebral observada através alargamento sulcal, atrofia giros e dilatação ventricular compensatória observada em todo o cérebro fases tardias da doença (Wood & Cummings, 2004).

As alterações neuropatológicas principais da DA derivam fisiopatologicamente do surgimento de duas alterações principais: placas senis ou neuríticas (PS) e emaranhados neurofibrilares (ENF). As PS têm como principal constituinte a proteína beta-amiloide ($A\beta_{42}$), característica da DA, e resultante da quebra da proteína precursora amiloide (APP). Na DA, a produção da proteína beta-amiloide está inadequada e/ou sua eliminação é ineficaz, levando à sua precipitação, agregação e deposição progressiva em forma de placas. Os ENF são inclusões intraneurais derivadas da estrutura de sustentação celular, e tem como constituinte principal a proteína tau em sua forma hiperfosforilada (p-tau181-P). Na DA, por motivos ainda desconhecidos, ocorre um processo de fosforilação anormal que, por consequência, leva à instabilidade das tubulinas, ocasionando edema e distrofia dos microtúbulos e, por fim, a morte neuronal (Machado, 2016).

Acredita-se que o acúmulo dessas proteínas incite as respostas inflamatórias e oxidativas, características da doença, levando progressivamente à perda da função neuronal e a lesão do complexo hipocampal e do córtex cerebral (Petrella, Coleman, & Doraiswamy, 2003).

Além das alterações referidas, também podem ser encontrada a angiopatia amiloide, que consiste na deposição amilóide nas pequenas e médias artérias corticais e meníngeas com maior predisposição a hemorragias. Do ponto de vista bioquímico, a depleção do neurotransmissor acetilcolina em associação/devido a perda de neurónios do núcleo basal de Meynert é a mais notável alteração evidenciada. Em pacientes com DA pode-se evidenciar também a deficiência de outros neurotransmissores como norepinefrina, dopamina e serotonina, podendo estas alterações se correlacionarem com o cabedal de sintomas neuropsiquiátricos experimentados na doença (Reinikainen, Soininen, & Riekkinen, 1990).

Dentre os fatores de riscos, a idade é o fator de risco mais importante, sendo a prevalência de DA dobrada a cada cinco anos após os 60 anos de idade, alcançando cerca de 40% após os 90

anos. A história familiar é o outro importante fator sendo que traz à luz o caráter genético de transmissão da doença. Vários genes desempenham um papel importante na patogênese da DA. Há cerca de 230 mutações associadas a doença, no entanto três são mais estudadas e apresentam um substrato bioquímico em comum: acúmulo de proteína beta-amilóide. O primeiro é o gene APP no cromossomo 21. Mutações nesse gene resultam de um excesso de produção de proteína beta-amilóide cerebral e são encontrados em famílias com doença de Alzheimer familiar (DAF) de idade precoce. A investigação de grandes famílias com DAF em várias gerações levou a descoberta de dois genes adicionais da DA, as pré-senilinas (PSEN-1 e PSEN-2). Pacientes com mutações nos genes da pré-senilina apresentam níveis elevados de A β 42, e mutações em PS-1 produzem aumento de A β 42 em meios de cultura celular (Dubois & Cadoz-Uspenskaya, 2016).

Um outro fator de risco é alelo variante ϵ 4 do gene para a apolipoproteína E (APOE). Esta proteína, apolipoproteína E, participa no transporte do colesterol, e o gene apresenta três alelos: ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4. O alelo Apo ϵ 4 confere aumento do risco de DA na população geral, incluindo formas esporádicas e familiares de início tardio. Os mecanismos precisos pelos quais a APO ϵ 4 confere risco de DA ou acelera seu início permanecem desconhecidos, mas ϵ 4 leva a uma eliminação menos eficiente do amiloide e à produção de fragmentos tóxicos a partir da clivagem da molécula (Seeley & Miller, 2016).

Vários elementos ambientais (Ex: uso de benzodiazepínicos, trauma craniano, tabagismo e exposição a inseticidas), sistêmicos e comportamentais foram investigados e relacionados ao risco de desenvolvimento da DA (Keene, Montine & Kuller, 2016). Atualmente a combinação de fatores genéticos (poligênico) e ambientais se propõe a explicar o caráter multifatorial envolvido na gênese da doença (Seeley & Miller, 2016).

De outra maneira, um adequado estado nutricional, *status* socioeconômico mais elevado e mais anos de educação formal são considerados como fatores de proteção para o desenvolvimento de DA. Este último se correlaciona à hipótese de “reserva cognitiva”, leia-se a habilidade de recorrer a estratégias cognitivas alternativas, assim como o uso de redes neurais paralelas com o objetivo de compensar deficits resultantes dos fenômenos neuropatológicos subjacentes. Dessa forma, indivíduos com maior escolaridade apresentam um menor risco de desenvolvimento, assim como atraso na apresentação dos sintomas da doença independentemente das alterações neuropatológicas existentes (Neumann et al., 2009).

A hipótese de que suplementação vitamínicas (Vitaminas C, E, B6, B12 e ácido fólico) se correlaciona a um menor risco para a DA parecem inconsistentes. Porém uma dieta rica em gordura insaturada, peixe, vegetais e frutas assim como exercícios físicos tem sido associado a um menor risco de desenvolvimento de DA. Do contrário, além de obesidade e elevada resistência a insulina, outros fatores de risco cardiovascular (Ex: tabagismo) estão associados ao aumento no risco de seu desenvolvimento (Yaffe & Hazzouri, 2017).

2.1.3. Quadro clínico

A observância do declínio cognitivo, funcional e alterações psicológicas e comportamentais consistem na essência do diagnóstico da DA. Dificuldades na memória consistem na principal alteração dentre as manifestações precoces, e de maneira emblemática atestam o declínio cognitivo. Além disso, alterações comportamentais frequentemente estão presentes, sendo os sintomas depressivos e ansiosos prevalentes na fase inicial (Apostolova, 2016).

O comprometimento da memória é uma característica essencial na DA e frequentemente é a manifestação mais precoce da doença. O padrão do acometimento se apresenta de forma distinta entre os pacientes, porém de maneira geral a memória declarativa é acometida desde as fases

iniciais, enquanto a memória procedural se mantém relativamente preservada até as fases mais avançadas. Um subtipo específico de memória declarativa, a memória episódica – que se relaciona a eventos e contextos – é acometida de maneira precoce, enquanto aquela relacionada a conceitos e vocabulário (memória semântica) frequentemente é acometida mais tardiamente (Markowitsch & Staniloiu, 2012).

Distúrbios de linguagem como alterações na fluência, redução do vocabulário e anomia, podem estar presentes na abertura do quadro clínico. Com a evolução podem surgir agramatismos, redução na velocidade do discurso e dificuldades de compreensão. O comprometimento nas habilidades visuoespaciais é comum e se manifesta como dificuldades em se localizar e reconhecer o ambiente nas fases iniciais, e podem progredir para agnosia e prosopagnosia nas fases mais avançadas. Aspectos das funções executivas e práxis são geralmente preservadas na apresentação do quadro, estando suas alterações evidenciadas com a progressão para a fase moderada da doença (Grabowski, DeKosky & Eichler, 2015).

À medida que a doença progride, há comprometimento progressivo das funções cognitivas, culminando com a perda da autonomia, evidenciada pela incapacidade de realizar atividades básicas de vida diária (ABVD), que levam o paciente à dependência total do cuidador e/ou familiares caracterizando o quadro clínico da fase avançada (Schott & Warren, 2012).

O termo “sintomas psicológicos e comportamentais associados às demências” (SPCD) é usado para descrever um conjunto de sintomas que podem estar presentes em indivíduos que convivem com alguma das síndromes demenciais (por exemplo, depressão, apatia, agitação, comportamento hiperativo, distúrbios do sono, ansiedade, delírios e alucinações). A identificação dos SPCD é relevante, uma vez que ocorrem na maioria das pessoas com demência durante o curso natural da doença (35-75% dos pacientes) (Caramelli & Bottino, 2007).

Além dos aspectos citados, as manifestações clínicas DA estão para além da esfera cognitiva e comportamental. Alterações nutricionais, disfagia, incontinência, úlceras por pressão, quedas, agravamento de comorbidades pré-existentes, fragilidade, sarcopenia e tantos outros que torna o quadro clínico complexo e grave especialmente nas fases avançadas (Machado, 2016).

2.1.4. Diagnóstico

Tem-se dito que o diagnóstico definitivo para a DA é histopatológico, sendo esta conclusão apenas quando realizado através da biópsia *post-mortem* de cérebros de pacientes com as características que compõe o espectro clínico dessa enfermidade. Porém na prática diária, frequentemente se lança mão dos critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e pela *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) (McKhann, Drachman, Katzman, Price, & Stadlan, 1984) para o diagnóstico de DA através de duas etapas: primeiro se confirma a síndrome demencial a partir de dados obtidos da história clínica e exclusão de outros processos que possam simular um quadro demencial. Em segundo se classifica a própria DA a partir dos níveis de confiança diagnóstica em: DA definida (em cadáveres com quadro clínico prévio de DA com confirmação histopatológica), DA provável (quadro clínico de DA sem outras doenças que possam causar demência) e DA possível (quadro clínico atípico de DA ou presença de outras doenças orgânicas aparentemente não relacionadas à demência).

Para a caracterização clínica da DA, é necessário uma combinação de história clínica detalhada, caracterização do declínio e dos domínios cognitivos acometidos, comprovada interferência nas atividades básicas de vida de diária e exclusão de outras condições que podem ser confundidas com quadro demencial (Apostolova, 2016).

A exemplo do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), inúmeros testes podem ser utilizados para quantificar os déficits assim como caracterizar o estágio do declínio cognitivo. Contudo, com o objetivo de obter uma avaliação neuropsicológica mais detalhada, testes padronizados para a atenção, memória, linguagem, função executiva e habilidades visoespaciais podem ser requeridos para quantificar os déficits e diferenciar DA de outras causas de declínio cognitivo (Matthews, 2010; Morris, 1993).

Apesar dos inúmeros avanços em neuroradiologia, genética e medicina molecular, o diagnóstico da DA permanece essencialmente clínico. A caracterização sequencial e temporal da combinação de déficits nos domínios cognitivos, associados a alterações comportamentais e seu impacto no funcionamento para as atividades diária e autonomia constituem a pedra angular para um diagnóstico correto (Amorim & Freitas, 2012).

A exclusão de delirium, além de condições que pelo seu caráter podem ser semelhantes as demências e assim genericamente chamadas de “pseudodemências ” (leia-se depressão, hipotireoidismo, neoplasias do sistema nervoso central, deficiências vitamínicas dentre outros) deve ser feita através de testagens sanguíneas, exames de imagem do sistema nervoso central e em casos selecionados o estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) (Caramelli et al., 2011).

Sendo assim, de maneira complementar à avaliação clínica, exames de séricos e neuroimagem, podem ser utilizados. Exames laboratoriais (hemograma completo, concentrações séricas de creatinina, hormônio estimulante da tireóide, albumina, enzimas hepáticas, vitamina B12, ácido fólico, cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, com apresentações clínicas atípicas ou com sintomas sugestivos, sorologia para vírus da imunodeficiência adquirida) devem ser empregados para a investigação de causas secundárias potenciais de síndrome demencial. A critério clínico, outros exames laboratoriais podem ser

solicitados. No atual estágio do desenvolvimento da pesquisa, não há nenhum biomarcador plasmático recomendado como rotina para auxiliar no diagnóstico de DA ou acompanhar sua progressão (Caramelli et al., 2011).

Exame de neuroimagem estrutural, Tomografia Computadorizada (TC) ou preferencialmente Ressonância Nuclear Magnética (RNM), são indicados na investigação diagnóstica de síndrome demencial, para exclusão de causas secundárias. A identificação de atrofia mesial temporal em exames de RNM, por análise visual, volumetria manual ou automatizada, contribui para o diagnóstico da DA na prática clínica, embora seu valor seja maior na comparação de grupos, em protocolos de pesquisa. Os exames relacionados ao metabolismo cerebral (*SPECT* e *PET*), quando disponíveis, aumentam a confiabilidade diagnóstica em casos com DA clinicamente definida, bem como auxiliam no diagnóstico diferencial de outras formas de demência. A pesquisa do gene da APO-E, PES 1 e 2 não são recomendados de rotina (Caramelli et al, 2011).

2.1.5. Novos conceitos

As dosagens do peptídeo beta-amiloide e das proteínas Tau e Tau-fosforilada no LCR além dos marcadores de deposição amiloide (*PET-FDG* amiloide) tem sido empregadas em protocolos de pesquisa ou em ensaios clínicos terapêuticos. Esses estudos trouxeram novas informações à classificação e ao entendimento da DA, especialmente nas suas fases pré-clínicas, estendendo o conceito de “doença” para além daquelas onde os sintomas que caracterizam a “síndrome demencial” ainda não são evidentes. Entende-se a DA como um *continuum* a partir das fases mais precoces até a sintomática, sendo compilados nos novos critérios definidos pela NIA-AA, como descritos na *tabela 1* (McKhann et al., 2011).

Apesar de aumentar a possibilidade de diagnóstico mais preciso e em fases iniciais, podendo assim instituir medidas terapêuticas de maneira precoce, o acesso aos marcadores citados acima e exames de imagem permanece restrito a centros de pesquisa e não refletem a prática clínica da maior parte dos serviços de atendimento em saúde (Price, Prince & Guerchet, 2013).

Tabela 1 – *Diferentes estágios e classificação dos subtipos da D.A a partir dos critérios estabelecidos pela NIA-AA (McKhann et al., 2011).*

Classificação	Subtipos/Critérios clínicos
1. Doença de Alzheimer pré-clínica:	1. Amiloidose cerebral assintomática (ACA) 2. ACA + evidência de comprometimento neuronal (ECN) 3. ACA + ECN + Leve declínio cognitivo
2. Comprometimento cognitivo leve (CCL) devido a Doença de Alzheimer	1. CCL devido a DA com alta probabilidade (Biomarcadores de deposição amiloide <u>e</u> comprometimento neuronal positivos) 2. CCL devido a DA com intermediária probabilidade (Biomarcadores de deposição amiloide <u>ou</u> comprometimento neuronal positivos). 3. CCL possivelmente devido a DA (Biomarcadores de deposição amiloide <u>ou</u> comprometimento neuronal não testados ou com resultados conflitantes) 4. CCL improvavelmente devido a DA (Biomarcadores de deposição amiloide positivo <u>ou</u> comprometimento neuronal negativo)
3. Demência causada pela Doença de Alzheimer	1. Demência devido DA provável elevado nível de confiança Demência devido a DA com declínio clínico documentado Demência devido a DA com de causa autossômica dominante documentada 2. Demência devido DA possível: Demência devido a DA com curso atípico Demência devido a DA com evidência de etiologia mista 3. Demência devido DA provável com evidência processo neuropatológico por DA: Alta probabilidade (Biomarcadores de deposição amiloide <u>e</u> comprometimento neuronal positivos) Intermediária probabilidade (Biomarcadores de deposição amiloide <u>ou</u> comprometimento neuronal positivos). 4. Demência devido DA possível com evidência processo neuropatológico por DA: Alta probabilidade (Biomarcadores de deposição amiloide <u>e</u> comprometimento neuronal positivos)

Intermediária probabilidade (Biomarcadores de deposição amiloide ou comprometimento neuronal positivos).

5. Demência devido a DA fisiopatologicamente provado (fenótipo clínico de DA provável com marcadores neuropatológicos indicativos de DA)

Em 2011, a Academia Brasileira de Neurologia elaborou as primeiras recomendações para o diagnóstico de DA no Brasil. Na ocasião foram recomendados os critérios da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais [DSM-4] (American Psychiatric Association, 1994) para diagnóstico de síndrome demencial e os critérios do *National Institute on Aging* e *The Alzheimer's Association* [NIAA-AA] (McKhann et al, 2011) para o diagnóstico de DA, por serem amplamente utilizados e apresentarem maior sensibilidade e especificidade (Caramelli, Teixeira, Buchpiguel & Lee, 2011).

Atualmente, o DSM-5 (APA, 2013) reconhece a DA como pertencente a uma entidade clínica denominada de Transtorno Neurocognitivo Maior (TNM), como visto abaixo na *tabela 2*. Este se caracteriza por um comprometimento cognitivo, referente a um declínio a partir de um nível anterior de funcionamento, suficientemente grave para interferir nas atividades de vida diária e excluídos *delirium* e outras condições neurológicas e psiquiátricas como causa. Porém o termo “demência” é mantido no DSM-5 para continuidade, podendo ser usado em contextos em que médicos e pacientes estejam habituados a essa nomenclatura (Apostolova, 2016).

Para caracterizar o TNM devido a DA, é preciso delimitar também o nível de certeza diagnóstica, isto é feito a partir de: (1) evidência de comprovada mutação genética, (2) comprometimento da aprendizagem e pelo menos mais um domínio cognitivo e (3) instalação gradual e progressiva. A presença de pelo menos um dos itens caracteriza como provável DA, caso contrário denomina-se como possível DA (American Psychiatric Association, 2013).

Os critérios para DA da NIA-AA são considerados uma evolução conceitual dos critérios da NIMCDS-ADRDA e apresentam acurácia semelhante ao conjunto de critérios do acurácia DSM-5, com ampla utilidade na prática clínica (Apostolova, 2016; Dubois & Uspenkaya-Cadoz, 2016).

Tabela 2 - Critérios diagnósticos para Transtorno Cognitivo Maior devido a Doença de Doença de Alzheimer segundo DSM-5.

Classificação	Critérios clínicos
1. Transtorno Neurocognitivo Maior:	<p>A. Evidências de declínio cognitivo importante a partir de nível anterior de desempenho em um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizagem/ memória, linguagem, perceptomotor ou cognição social), com base em:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preocupação do indivíduo, de um informante com conhecimento ou do clínico de que há declínio significativo na função cognitiva; e 2. Prejuízo substancial no desempenho cognitivo, de preferência documentado por teste neuropsicológico padronizado ou, em sua falta, por outra investigação clínica quantificada. <p>B. Os déficits cognitivos interferem na independência em atividades da vida diária (i.e., no mínimo, necessita de assistência em atividades instrumentais complexas da vida diária, tais como pagamento de contas ou controle medicamentoso).</p> <p>C. Os déficits cognitivos não ocorrem exclusivamente no contexto de delírium.</p> <p>D. Os déficits cognitivos não são mais bem explicados por outro transtorno mental (p. ex., transtorno depressivo maior, esquizofrenia).</p>
2. Transtorno Neurocognitivo Maior devido à Doença de Alzheimer	<p>A. São atendidos os critérios para transtorno neurocognitivo maior.</p> <p>B. Há surgimento insidioso e progressão gradual de prejuízo em um ou mais domínios cognitivos (pelo menos dois domínios devem estar prejudicados).</p> <p>C. Os critérios são atendidos para doença de Alzheimer <u>provável ou possível</u>, do seguinte modo:</p> <p>Para transtorno neurocognitivo maior:</p>

Provável doença de Alzheimer é diagnosticada se qualquer um dos seguintes está presente; caso contrário, deve ser diagnosticada possível doença de Alzheimer.

1. Evidência de uma mutação genética causadora de doença de Alzheimer a partir de história familiar ou teste genético.

2. Todos os três a seguir estão presentes:

a. Evidências claras de declínio na memória e na aprendizagem e em pelo menos outro domínio cognitivo (com base em história detalhada ou testes neuropsicológicos em série).

b. Declínio constantemente progressivo e gradual na cognição, sem platôs prolongados.

c. Ausência de evidências de etiologia mista (i.e., ausência de outra doença neurodegenerativa ou cerebrovascular ou de outra doença ou condição neurológica, mental ou sistêmica provavelmente contribuindo para o declínio cognitivo)

2. 1. 5. Estadiamento

É de fundamental importância no acompanhamento de pacientes com DA determinar em qual estágio clínico o paciente se encontra, para tal, é necessário fazer uma correta classificação. Isso norteará o tratamento farmacológico e não farmacológico oferecido, a extensão do suporte terapêutico a cada fase, como também a introdução de temas fundamentais como terminalidade.

Para isso, o *Clinical Dementia Rating* [CDR] (Morris, 1993) é amplamente utilizado para estimar a gravidade da síndrome demencial. Se trata de um instrumento de avaliação clínica, composto de 6 categorias (memória, orientação, julgamento, cuidados pessoais, atividades no lar e passatempo). Cada categoria pode receber uma pontuação de 0 a 3 (0, 0.5, 1, 2 e 3). Para se chegar ao score final, o score primário (memória) é comparado aos demais scores (secundários). A pontuação obtida ao final é classificada como 0 (sem demência), 0,5 (demência questionável) 1 (demência leve), 2 (demência moderada) e 3 (demência grave). As regras sobre aplicação e definição do da pontuação estão descritas no *anexo A* (Amorim & Freitas, 2012).

A designação das fases das síndromes demências em leve, moderada e grave também pode ser a partir da pontuação obtida a partir do MEEM em sua versão de 30 pontos, guarda boa correlação evolutiva e tem sido utilizada clinicamente assim como em pesquisas (Folstein et al., 1975). Dessa forma, escores entre obtidos entre 0 -10 caracterizam a forma avançada, entre 11- 20 moderada e 21-30 a forma leve, quando preenchidos critérios que se enquadrem no diagnóstico de demência. Devido a baixa sensibilidade para as alterações cognitivas ocorridas especialmente nas fases avançadas, nesse estudo foi utilizado o CDR para o estadiamento clínico (Spering et al., 2012).

2.1.6. Tratamento

O tratamento disponível para DA não é curativo, e visa mitigar as alterações cognitivas, neuropsiquiátricas e funcionais, dar suporte aos cuidadores, fornecer informações sobre a doença e instruir sobre a evolução esperada. Além disso, as intervenções realizadas nos pacientes têm como objetivo mantê-los independentes por maior tempo possível e SCPD. Costuma-se dividir o tratamento em medidas farmacológicas e não farmacológicas (Schneider, 2013).

2.1.7. Tratamento farmacológico

No eixo central do tratamento farmacológico da DA estão duas classes de medicamentos: os inibidores da acetilcolinesterase (IChE) e um antagonista do receptor tipo NMDA do glutamato.

Os IChE foram a primeira classe terapêutica a ser licenciada para o uso na DA. A indicação do uso desses agentes baseia-se na “hipótese” colinérgica surgida a partir de vários estudos, publicados desde o final da década de 1970, que correlacionam o sistema colinérgico com os processos de atenção, de alerta e de memória (Schneider, 2013). Por meio de estudos subsequentes, muitos dos sintomas peculiares à DA foram associados aos achados neuroquímicos de depleção das quantidades de acetilcolina cerebrais por perda dos neurônios colinérgicos do *nucleus basalis*

de Meynert e de outros núcleos que se projetam para o hipocampo e região temporal mesial. A redução da atividade da enzima colina acetiltransferase (AChE) cortical e hipocampal e consequente redução na capacidade de síntese de acetilcolina (ACh) também são achados relacionando. São representadas pela donepezila, rivastigmina e galantamina (Machado, 2016).

A resposta clínica esperada para um IChE é uma melhora inicial, que será perdida com a progressão da DA, mas há evidência de que estas drogas podem estabilizar parcialmente esta progressão sintomas, mas não do processo degenerativo de base, de modo que a evolução seja mais lenta. Os efeitos, em geral, são modestos mas significativos e foram demonstrados para a cognição, comportamento e funcionalidade (Matthews, 2010).

Existem poucos estudos especificamente planejados para comparar os inibidores entre si, os resultados são conflitantes ou não mostram diferença entre as três drogas (Hansen et al. 2008). Do mesmo modo, não está clara a superioridade de um dos inibidores sobre os outros em relação a efeitos colaterais. Após comparar diferentes estudos, com todas as limitações que este método de análise apresenta, parece indicar uma tolerabilidade ligeiramente maior para a donepezila em relação aos efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia). O uso deste grupo farmacológico está indicado na DA nas fases leve a moderada, isoladamente ou em associação com a memantina nas fase moderada e avançada (Lockhart, Mitchell & Kelly, 2009).

A memantina é um antagonista não competitivo de moderada afinidade de receptores tipo NMDA do glutamato, e assim promove uma redução da toxicidade neuronal patológica induzida por esse neurotransmissor e mediada pelo cálcio. Estudos recentes mostram efeitos benéficos sobre cognição, comportamento atividades básicas vida e funcionamento global. O uso é eficaz na DA moderada a severa em associação aos IChE (Liana, 2016).

Novas terapias são urgentemente necessárias para tratar pacientes com doença estabelecida, prevenir novos casos, retardar a evolução e melhorar os SPCD. Atualmente há cerca de 105 agentes farmacológicos em desenvolvimento sendo apenas 28 destes em fase III. Os estudos em curso envolvem pacientes nas fases pré-clínica, prodrômica (oligossintomática) e com demência estabelecida. Os agentes são agrupados de acordo com o mecanismo de ação farmacológica e divididos didaticamente em dois grupos: drogas modificadores de doença e agentes de ação sobre os sintomas neuropsiquiátricos (sintomáticos) (Cummings et al. 2017).

O grupo de drogas com efeitos teóricos sobre a modificação da doença atuam na inibição da produção de proteína beta-amilóide ou através a melhoria do *clearence* desta proteína (ação anti-A β). Um segundo grupo no bloqueio do acúmulo de emaranhados neurofibrilares através da inibição das enzimas tau kinase e minociclina, estas essenciais na cadeia de deposição e acúmulos intracelular neurofibrilar (ação anti-Tau) (Cummings et al. 2017).

Com base na hipótese patogênica amilóide (ação anti-A β), uma série de ensaios clínicos envolvendo imunoterapias foram utilizadas, incluindo a infusão com o anticorpo monoclonal IgG1 Solanezumab (Roher, 2016) e Aducanumab (Sevigny et al., 2016). Estudos em fase III revelam segurança e boa tolerabilidade deste grupo de drogas assim como diminuição significativa da deposição cortical de β -amiloide através de exames de neuroimagem com marcadores dessa proteína. Porém persistem dúvidas quanto à relevância clínica uma vez que permanecem discrepantes os resultados relativos ao desempenho cognitivo e clínico dos pacientes tratados (Siemers et al, 2016). Ação anti-Tau do composto conhecido como azul de metileno (*Methylthioninium chloride*) tem sido estudada e demonstrou redução do declínio cognitivo em pacientes submetidos ao tratamento experimental e se encontra atualmente em fase III (Rafii & Aisen, 2009).

Grupo de drogas sintomáticas teriam ação sobre cognição, comportamento e funcionalidade. Dentre as drogas em estudo, agonistas muscarínicos do receptor M1 e os inibidores do receptor 5HT₆ da serotonina teriam efeitos potenciais sobre aprendizado, memória e atenuação dos SPCD porém ainda carecem de eficácia comprovada (em fase I e II respectivamente) (Rountree & Doody, 2016).

São também propostos tratamentos com fator de crescimento neuronal, agentes sensibilizadores à insulina, antioxidantes, anti-inflamatórios, terapias de reposição estrogênica, bloqueadores de apoptose dentre outros. Por falta de evidências clínicas e/ou ausência de superioridade quando comparado ao placebo, essas terapias ainda não contam nas recomendações para o tratamento farmacológico para a DA (Machado, 2016).

Antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos além de estratégias neurocomportamentais podem ser utilizadas no tratamento do SPCD (Apostolova & Cummings, 2008).

2.1.8. Tratamento não farmacológico

Evidências crescentes sugerem que uma variedade de medidas não-farmacológicas pode trazer benefícios nos sintomas experimentados em pacientes com DA. Essas estratégias devem ser recomendado como terapia complementar ao tratamento medicamentoso, estando indicado nas fases iniciais e moderadas de pacientes com demência (Gitlin et al., 2010).

Diferentes abordagens têm sido experimentadas, sendo que modalidade a ser empregada dependerá do tipo de sintoma a ser abordado, da fase em que se encontra o paciente em sua doença assim como a disponibilidade assistencial para o indivíduo. Habitualmente a escolha é fruto da opinião resultante da interação entre os diversos profissionais envolvidos na rede de cuidados (Takeda et al., 2012). Intervenções em potencial que incluem desde aquelas centradas nos aspectos

cognitivos, social, físico-nutricional e de neuromodulação. Assim como intervenções centradas em aspectos emocionais, como por exemplo, a orientação para realidade, terapia da reminiscência ou musicoterapia, terapia ocupacional, dentre outras técnicas (Yaffe & Hoang, 2013).

A nutrição inadequada é um problema comum em pacientes com DA. Intervenções como suplementação oral podem melhorar o peso e assim como a massa magra, porém a limitação dos dados não mostra que os benefícios se estendem para aspectos cognitivos e funcionais. O uso de agentes antioxidantes como a Vitamina E e Selegina falharam em mostrar quaisquer melhoras sobre avaliação cognitiva global [Mini-Exame do Estado mental - MEEM; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975]; e *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale* - ADAS – Cog) (Rosen, Mohs & Davis, 1984] e sobre atividades básicas de vida, comportamento ou humor (Press & Alexander, 2017). Bebidas formuladas (Souvenaid®) com combinação de ômega-3, colina, uridina, sendo essas substâncias teoricamente responsáveis pelos constituintes essenciais a manutenção da integridade neural apesar de mostrarem melhoras domínios específicos como a memória de recordação verbal, falharam quando avaliados quanto as funcionalidade, comportamento e escalas de avaliação cognitiva global (Scheltens et al., 2012).

Programas que envolvem exercícios físicos podem melhorar ou reduzir a velocidade de perda funcional em pacientes com DA, porém não há evidências de melhorias no funcionamento cognitivo (Forbes, Forbes, Blake, Thiessen, & Forbes, 2015). Isso foi mostrado através de estudo realizado com pacientes submetidos a um protocolo diário de atividade física mostraram menor declínio nas atividades básicas de vida porém com taxas similares de quedas, fraturas e óbito (Rolland et al., 2007).

Com bons resultados e custo-benefício, a terapia ocupacional se baseia em sessões de terapia individualizadas centradas no treinamento de pacientes e cuidadores no uso de auxílios,

comportamento de enfrentamento e outras estratégias para compensar esses déficits funcionais para o paciente com demência. Um ensaio clínico conduzido durante dez sessões, no período de 5 semanas, realizado em pacientes da comunidade mostrou melhora significativa sobre habilidades motoras e funcionalidade com manutenção dos ganhos obtidos após a intervenção (Graff et al., 2008).

A terapia de reminiscência e a terapia de orientação para realidade são exemplos de abordagem baseadas no aspecto emocional. Estudos têm mostrado resultados discrepantes e novas pesquisas precisam ser realizadas para atestar essas modalidades de abordagem terapêutica (Takeda et al., 2012).

Estudos revelam que a abordagem multimodal envolvendo mais de uma medida não-farmacológicas, combinando atividades físicas e cognitivas, trazem benefícios, pelo menos temporários, na estabilidade cognitiva e funcional assim como na melhora dos SPCD em pacientes nas fases leves da DA (Ayalon, Gum, Feliciano, & Areán, 2006; Graessel et al., 2011).

2.1.8.1. Intervenção Cognitiva em pacientes com Doença de Alzheimer

O termo referido como “cognitivo” e associado a alguma intervenção terapêutica, é definido como a prática de um conjunto de tarefas-padrão, envolvendo funções mentais diversas, com tarefas orientadas em diferentes níveis de dificuldade e direcionadas para melhorar o funcionamento de pacientes (Valiengo & Brunoni, 2014). Esse termo engloba um grupo heterogêneo de intervenções, que vão desde atividades com lápis e papel até adaptações no formato de videojogos, podendo ser a execução individual ou em grupos de pacientes (Fernández-Calvo, Rodríguez-Pérez, Contador, Rubio-Santorum, & Ramos, 2011). Trata-se de um grupo de atividades que descrito na literatura com termos por vezes intercambiáveis, e na realidade se

referem a três modalidades distintas: Treinamento Cognitivo (TC), Reabilitação Cognitiva (RC) e Estimulação ou Intervenção Cognitiva (IC) (Clare, Woods, Moniz, Orrell & Spector, 2013).

O TC se refere ao ensino de estratégias e habilidades para otimizar funções cognitivas específicas (Por exemplo: atenção, memória e solução de problemas) uma gama de níveis de dificuldade pode estar disponível dentro do conjunto padrão de tarefas para se adequar ao nível de habilidade do indivíduo. Pode ser oferecido em sessões individuais ou grupais, com lápis e papel ou exercícios informatizados. A RC se refere a técnicas que visam preparar os pacientes e/ou seus familiares a manejarem os déficits cognitivos existentes. A ênfase é em melhorar o desempenho na vida cotidiana em vez de em testes cognitivos. E por último, a IC tem por objetivo melhorar a função cognitiva global e o funcionamento social através das atividades aprendidas pelo paciente (Clare & Woods, 2008). Haja vista a eficácia comprovada dessa técnica sobre a cognição e atividades de vida diária, isoladamente (Knapp et al, 2006) ou em associação ao tratamento com anticolinesterásicos (Chapman, Weiner, Rackle, Hynan & Zient, 2004), será esta abordada no presente estudo.

Os estudos sobre a eficácia das diversas formas de abordagem cognitiva mostram-se limitados especialmente pela falta de técnicas padronizadas. Uma revisão sistemática de 2012 concluiu que os estudos até agora fornecem evidências de que os programas de estimulação cognitiva beneficiam a cognição, mas que os estudos eram de qualidade variável e novas pesquisas são indicadas. Isso proporciona esperança de que essa ferramenta seja viável e de benefício potencial em pacientes com demência (Woods, Aguirre, Spector, & Orrell, 2012).

Em duas recentes meta-análises, que incluíram 11 e 13 estudos envolvendo TC e RC respectivamente, não foram encontradas evidências quanto à eficácia dessas duas abordagens na melhoria do funcionamento cognitivo, humor ou atividades da vida diária em pessoas com DA

leve a moderada. No entanto, a heterogeneidade nos protocolos de aplicação clínica torna necessário mais ensaios envolvendo essas duas estratégias de abordagem para estabelecer sua eficácia para pessoas com demência em estágio inicial (Bahar-Fuchs, Clare, & Woods, 2013; Huntley, Gould, Liu, Smith, & Howard, 2015).

A IC parece ser uma abordagem terapêutica emergente no tratamento de pacientes com DA (Schecker, Pirnay-Dummer, Schmidtke, Hentrich-Hesse & Borchardt, 2013). Dados sugerem ativação regular de redes cerebrais como fruto da estimulação cognitiva que culminam na manutenção do *status* cognitivo (Sitzer, Twamley & Jeste, 2006). A estimulação cognitiva global presente nesta modalidade tem mostrado ser mais efetiva na melhora do funcionamento cognitivo em relação aquelas que envolvem o treinamento de funções específicas (Buschert et al., 2010).

Desde 2007, *The National Institute of Health and Care Excellence* (NICE), recomenda a IC para tratamento e suporte de pacientes com demência. Revisões de literatura revelaram evidências de que a IC seja eficaz em pacientes com DA leve a moderada (Spector et al, 2003). Este tipo de intervenção tem resultados comprovados na redução do declínio cognitivo global e atenuação nas alterações comportamentais, melhorando assim a percepção da qualidade de vida do paciente e de seus familiares (Fernández-Calvo et al., 2014).

Em um estudo conduzido por Farina et al. (2006) os pesquisadores mostraram que a IC melhorou significativamente a capacidade funcional em pacientes com DA, bem como aliviaram o estresse dos cuidadores. Uma meta-análise publicada pela Cochrane sobre a IC em pacientes com DA, envolvendo 15 ensaios clínicos controlados, num total de 718 pacientes, evidenciou benefícios consistentes sobre a função cognitiva global avaliados pelo MEEM e ADAS – Cog. Isso ficou evidente no seguimento de um a três meses após o término do tratamento. Em análises secundárias com tamanhos de amostra menores, os benefícios também foram observados na

qualidade de vida, bem-estar e nas avaliações de comunicação e interação social (Woods et al., 2012).

Huntley et al., (2015) após analisarem 33 estudos envolvendo IC em pacientes com demência, concluíram que apesar de esta abordagem apresentar ganhos expressivos sobre a cognição, os mesmos não apresentavam significância clínica, provavelmente os achados se deveram as dificuldades relativas ao cegamento e aleatorização entre os grupos.

Evidências científicas mostram que a IC associada a anticolinesterásicos retardam o declínio cognitivo medido através de escalas psicométricas (MEEM e ADAS – Cog) (Vale et al, 2011). No entanto, abordagens que combinem intervenções farmacológicas e não farmacológicas parecem mais eficientes no suporte a pacientes clinicamente enfermos (Burchet et al., 2010).

Apesar da IC apresentar efeitos comprovados na cognição e comportamento, o limitado número de pacientes estudados, associado a falta de padronização de algumas técnicas pode dificultar a mensuração dos benefícios a longo prazo e a replicação de estudos na área (Talassi et al., 2007). Dessa forma, estudos sobre uma abordagem cognitiva estruturada associada a outras terapias não farmacológicas, baseadas na neuromodulação, como a ETCC, podem conferir uma alternativa complementar a tratamento disponível na DA.

2.2. Neuromodulação na DA

A neuromodulação consiste em uma série de técnicas capazes de alterar o funcionamento cerebral. Algumas dessas técnicas são invasivas, como a estimulação cerebral profunda (ECP) e a estimulação do nervo vago (ENV), enquanto outras são não invasivas, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e a estimulação magnética transcraniana (EMT). Em comum, essas técnicas não farmacológicas se baseiam no uso de correntes e pulsos elétricos para induzir efeitos neuromodulatórios (Valiengo & Brunoni, 2014).

O uso de ECP através da estimulação direta do fórnix tem se mostrado seguro no tratamento experimental em pacientes com DA. Seus efeitos modulatórios tem sido evidenciados através do aumento no metabolismo cerebral em áreas como o hipocampo e córtex entorrinal, relacionadas às redes neurais envolvidas nas síndromes demenciais. Entretanto, estudos mostraram-se discrepantes quanto melhora cognitiva global nos pacientes submetidos ao tratamento citado, sendo necessário investigação adicional sobre indicações, abordagem cirúrgica e seus efeitos a longo prazo (Lozano et. al, 2016).

Em recente metanálise a aplicação da ETCC e EMT em pacientes com DA demonstrou-se que o uso das duas técnicas é seguro nessa enfermidade, com alguns estudos apresentando efeitos de curto prazo em melhora de algumas funções cognitivas (Freitas, Mondragón-Llorca, & Pascual-Leone, 2011). Apesar de promissores, novos estudos com estas técnicas são necessários para verificar os benefícios sobre funções cognitivas, funcionalidade e qualidade de vida em pacientes com DA. A abordagem não invasiva, especificamente a ETCC, será objetivo de estudo nesta pesquisa, com vistas a esclarecer aspectos de seu funcionamento, segurança e aplicabilidade clínica.

2.2.1. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

2.2.2. Parâmetros técnicos

A ETCC é uma ferramenta de estimulação cerebral não invasiva na qual dois ou mais eletrodos são colocados no couro cabeludo sobre a área cortical a ser estimulada (Bystad, Rasmussen, Grønli, & Aslaksen, 2016). O equipamento necessário é bastante simples e portátil, e tem quatro componentes principais: dois eletrodos (ânodo e cátodo), um amperímetro (medidor de intensidade de corrente elétrica), um potenciômetro (controlador da tensão entre os eletrodos) e um jogo de baterias.

Os aparelhos utilizados em pesquisa apresentam a opção de produzir corrente ativa ou simulada (permitindo o uso de placebo). No caso, da aplicação simulada, os protocolos geralmente envolvem uma estimulação que perdura por apenas 20-30 segundos e o aparelho é desligado, deixando de emitir corrente. Em alguns casos, há equipamentos cujo amperímetro permanece ligado, emitindo sinalizações no visor. Desse modo, o paciente vivencia sensações semelhantes ao grupo experimental, porém não é estimulado (Fregni, Boggio & Brunoni, 2011).

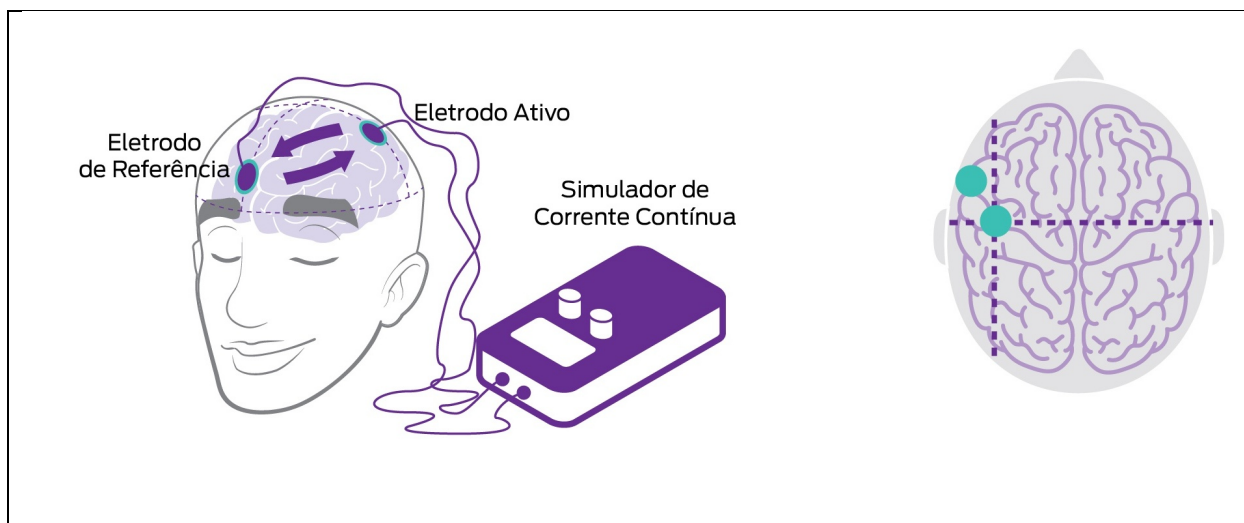


Figura 1 – Posicionamento dos eletrodos no escalpo e representação do simulador de corrente contínua.

Em termos do posicionamento do eletrodo, a decisão dependerá da área que se deseja modular e do efeito desejado (excitatório ou inibitório). Caso se deseje estimular determinada área cortical, o eletrodo de posicionamento cefálico deverá ser anódico, e com o catódico extracefálico, também chamado de eletrodo-referência, e vice-versa (Brunoni et al., 2012). Dessa forma, o dipolo elétrico entre os eletrodos produziria uma corrente polaridade-dependente que percorrerá um circuito fechado formado pelo par de eletrodos (Parazzini, Fiocchi, Rossi, Paglialonga, & Ravazzani, 2011).

A maioria dos estudos, segue o sistema 10/20 da classificação internacional de Eletroencefalograma (EEG), reproduzida no *anexo B* (Carvalho et al., 2015). As montagens poderão ser com eletrodos de posicionamento cefálico e extracefálico. Na primeira, apenas um dos eletrodos permanece na cabeça do paciente (posição cefálica), enquanto o outro é colocado em outra parte do corpo, posição extracefálica (por exemplo, na região do deltoide) (Brunoni, Ferrucci, Fregni, Boggio, & Priori, 2012).

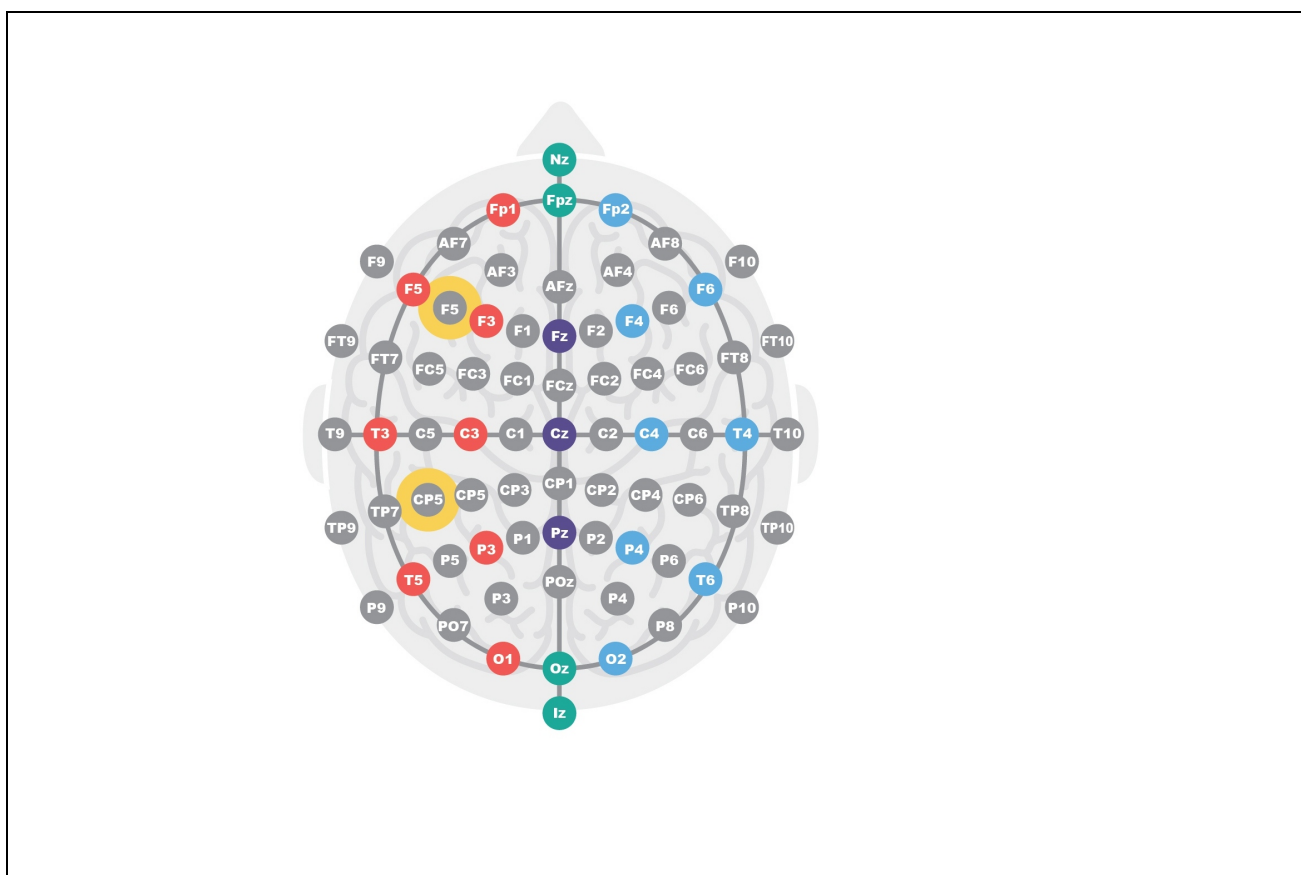


Figura 2 – Representação do sistema de posicionamento dos eletrodos do sistema 10/20 da classificação internacional de Eletroencefalograma (EEG).

2.2.3. Mecanismo de ação

A corrente característica da ETCC é de baixa intensidade (0,5-2 mA), com fluxo direto e contínuo. Este padrão de eletricidade é capaz de modular a atividade cortical, sem contudo, agir diretamente sobre os neurônios (Fregni et al., 2011). Seu principal objetivo é atuar sobre a excitabilidade cortical, porém há evidências de seus efeitos sobre a plasticidade sináptica relacionada a receptores NMDA e também sobre a neurogênese (Pikhovych et al., 2016).

As bases fisiológicas para atuação da ETCC consistem na modulação do potencial de repouso da membrana axonal, porém incapaz de induzir a despolarização, apenas modulando a excitabilidade cortical (Nitsche & Paulus, 2000). Essas alterações parecem ser dependentes da polaridade aplicada, com a excitabilidade cortical aumentada pela corrente anódica e a catódica com efeitos opostos. Geralmente, o ânodo está associado à estimulação da região, enquanto o cátodo faz o contrário, encontra-se vinculado à inibição da área associada (Bystad et al., 2017; Nitsche et al., 2003).

A neuroplasticidade é a capacidade reorganização dinâmica estrutural e funcional do sistema nervoso central devido a demandas ambientais e internas. É reconhecida como uma base fisiológica fundamental para a adaptação da cognição e do comportamento e, portanto, de extrema importância para a função cerebral normal (Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014). Estudos também mostram que a ETCC atua através de mecanismos multifacetados sobre a plasticidade do tecido nervoso sendo capaz de induzir modificações sinápticas duradouras (Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014).

Há evidências de que os efeitos sobre a neuroplasticidade após a aplicação da corrente de baixa voltagem tanto anódica quanto catódica, se dão através de mudanças nos receptores NMDA – mediadas por mudanças no padrão de ativação deste receptor, o que seria um indicativo do papel

destes receptores na manutenção dos efeitos ao longo do tempo, visto que é conhecido o papel destes receptores na plasticidade cortical, a exemplo da potenciação a longo prazo (LTP) e depressão a longo prazo (DLP) (Nitsche & Paulus, 2000).

Estudos realizados em camundongos sugerem que a ETCC também exerceria efeitos sobre a imunomodulação e neurogênese, e, portanto, apoiam a ideia de que sua atuação *in vivo* também envolveria mecanismos de regeneração capazes de promover a recuperação da função/estrutural do sistema nervoso central (Pikhovych et al., 2016).

2.2.4. ETCC na DA

Nas últimas décadas, técnicas de estimulação cerebral não invasiva tem se tornado uma abordagem terapêutica importante na melhora das funções cognitivas em pacientes com acidente vascular encefálico (AVE), Doença de Parkinson (DP) e Transtornos Cognitivos (Rossini et al., 2013). Dentre as diversas formas de estimulação, as mais estudadas são Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e a ETCC (Peterchev et al., 2012), esta última será objeto de revisão e pesquisa desse trabalho.

A estimulação não invasiva por corrente de baixa voltagem, fundamento da ETCC, através de alterações na excitabilidade cortical (Nitsche & Paulus, 2011; Priori, 1998) é capaz de produzir uma ampla gama de efeitos sobre as medidas de desempenho cognitivo e comportamental (Jacobson et al., 2012). Estudos prévios sugerem que múltiplas sessões de ETCC são capazes de influenciar positivamente a cognição e funcionalidade de pacientes com DA, e esses efeitos se mantêm a longo prazo (Boggio et al., 2011; Cotelli, Manenti, Zanetti, & Miniussi, 2014).

Em grande parte, os déficits cognitivos e alterações no comportamento na DA parecem estar associados a alterações na plasticidade sináptica (Oberman & Pascual-Leone, 2013). Alterações estruturais e bioquímicas (disfunção colinérgica, GABA-érgica e prejuízos do sistema

glutamatérgico) acabariam por prejudicar circuitos cerebrais, neurogênese e processos cognitivos (Schliebs & Arendt, 2011). As ações benéficas sobre a neuroplasticidade pela ETCC tem sido objeto de estudo, estas seriam o fundamento teórico que justificaria seus achados no contexto em que as alterações neurodegenerativas da DA (Kuo e Nitsche, 2012).

Nos últimos anos, vários estudos têm sido realizados no intuito de verificar os efeitos da ETCC na cognição e comportamento em pacientes com DA. A heterogeneidade metodológica referente à aplicação assim como nos domínios cognitivos avaliados conferiu grande variabilidade nos resultados (Cappon, Jahanshahi & Bisiacchi, 2016).

Ferrucci et al. (2008) realizou um estudo, duplo-cego, placebo-controlado, envolvendo dez pacientes com síndrome demencial divididos em três grupos e testados sob corrente catódica, anódica e placebo. Os grupos foram submetidos a uma sessão de ETCC aplicada sobre área temporo-parietal esquerda, e avaliado em uma tarefa sobre reconhecimento de palavras. Os pacientes estimulados com polaridade anódica demonstraram melhor desempenho nos testes, enquanto os submetidos a ETCC catódica obtiveram pior *performance* e estimulação placebo não obteve efeito clínico mensurável.

Com o objetivo de investigar o efeito da corrente anódica sobre a região do córtex pré-frontal e dorsolateral esquerdo, 10 pacientes com DA foram submetidos a três sessões de ETCC. Os resultados mostraram melhora significativa nas atividades relacionadas a memória de reconhecimento visual imediatamente após a estimulação quando comparados ao placebo. Porém o estudo não mostrou diferenças significativas nas tarefas relacionadas aos efeitos exercidos sobre a atenção (Boggio et al., 2009).

Além do desempenho em domínios cognitivos específicos, Andrade et al. (2016) avaliaram os efeitos da ETCC sobre o córtex dorsolateral esquerdo como terapêutica adjuvante ao tratamento

tradicional (medicação anticolinérgica e treino cognitivo) sobre a função cognitiva global e funcionalidade. Em um relato de caso, um paciente com 73 anos de idade, diagnosticado com DA em fase inicial, foi submetido a 10 sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). O desempenho foi avaliado através da Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale (ADAS – Cog) (Rosen et al., 1984), como desfecho primário. O desfecho secundário foi o *Disability Assessment For Dementia* (DAD) (Gélias, Gauthier & McIntyre, 1988). Os dados obtidos demonstraram que a ETCC associou-se a efeito estabilizador sobre a função cognitiva global do paciente e levou ao aumento do desempenho sobre a funcionalidade.

Estudos têm sido idealizados para avaliação do efeito da ETCC sobre os SPCD. Suemoto et al. (2014) estudaram sua eficácia sobre a apatia, através da aplicação de seis sessões de corrente anódica versus placebo em quarenta pacientes com DA em estágio moderado. Os pacientes foram avaliados em seu estado de base, e após uma e duas semanas de estimulação. Os autores evidenciaram que a ETCC anódica não obteve efeitos na apatia e na função cognitiva global deste grupo de pacientes.

Duas meta-análises recentes analisaram os resultados de eletroestimulação não invasiva, (ETCC e EMT) em pacientes com DA. Evidenciou-se que as técnicas foram capazes de gerar efeitos sobre diferentes domínios cognitivos, com resultados medidos pelo MEEM e ADAS-Cog, em pacientes com DA (Hsu, Ku, Zanto, & Gazzaley, 2015). Além de melhora cognitiva, Elder & Taylor (2014) encontraram efeitos positivos sobre sintomas neuropsiquiátricos. Porém a análise estatística envolveu formas com mecanismos distintos de estimulação (magnética), não sendo possível estabelecer o efeito sobre os diferentes desfechos quando apenas a corrente elétrica de baixa voltagem é utilizada.

Em geral, o número de estudos que exploram os efeitos de ETCC sobre a demência é limitado, especialmente no que diz respeito aos efeitos sobre a funcionalidade e melhora cognitiva global. Os dados disponíveis atualmente obtidos evidenciaram que não há resultados consistentes com o emprego desta técnica, onde trabalhos mais importantes demonstram resultados por vezes conflitantes (Bystad et al., 2016; Kherdr et al., 2014). Mais estudos sobre este tema podem vir a consolidar seu uso no portfólio terapêutico, tornando a ETCC uma opção adjuvante à terapia medicamentosa e IC assim como sua segurança e indicações na fase inicial da DA (Andrade et al., 2016).

3. Justificativa

A DA permence sem cura, e até o momento o tratamento farmacológico com IChE é a principal linha terapêutica. Com altos custos, resultados modestos e efeitos colaterias frequentes, a busca por tratamentos alternativos ou mesmo complementares tem sido objeto de estudo da comunidade científica (Winblad et al., 2016).

Métodos alternativos ao tratamento farmacológico como a ETCC e a IC, especialmente quando associadas, têm mostrado resultados promissores através das medidas de redução de comprometimento cognitivo global (Boggio et al., 2012), diminuição do comprometimento funcional (Andrade et al., 2016) e melhora nos transtornos de comportamento (Fernández-Calvo et al., 2014).

Buschert e colaboradores (2010), em sua revisão sobre IC na DA, sugerem que diante da ineficiência das medicações atuais de modificarem a doença, as técnicas não farmacológicas podem oferecer meios adicionais de tratar a DA. Estudos recentes ratificaram o benefício da estimulação cognitiva sobre medidas cognitivas globais e qualidade de vida em pacientes com demência em fase moderada e avançada (Woods, Aguirre, Spector, & Orrell, 2012). Os efeitos

sobre pacientes em fase inicial assim como sobre o humor, avaliação de domínios cognitivos específicos e especialmente sobre funcionalidade permanecem contraditórios (Cruz, Sá, Lindolpho, & Caldas, 2015).

Apesar de limitados, estudos prévios sobre ETCC como tratamento complementar em pacientes com DA tem mostrado resultados positivos sobre domínios cognitivos específicos (memória e linguagem) (Bystad et al., 2016), porém a extensão desses ganhos sobre a funcionalidade como também os efeitos resultantes da díade ETCC/IC sobre testes de funcionamento global e seu impacto sobre a funcionalidade permanecem escassos (Flöel, 2014).

Um desses trabalhos, realizado por Cotelli e colaboradores (2014), testou uso da ETCC e IC associada ao tratamento com IChE em pacientes com DA. O estudo evidenciou melhores resultados em tarefas de memória de associação para o grupo estimulado com a ETCC anódica associada intervenção cognitiva (treino de memória) quando comparados a ETCC placebo. Os resultados obtidos na função cognitiva global e o reflexo na funcionalidade não foram testados (Bystad et al., 2016).

São necessários mais estudos com o objetivo de oferecer respostas para lacunas referentes a recomendações sobre o tempo de estimulação adequado, áreas de aplicação e sequência do estímulo. Urge também a resposta dos resultados da convergência das terapias propostas diante da complexidade das manifestações clínicas e do sofrimento em indivíduos com DA (Valiengo & Brunoni, 2014). Dúvidas persistem, haja vista a multiplicidade de protocolos, quanto a intensidade da corrente, duração do tratamento, número de sessões e manutenção dos seus efeitos após a interrupção do estímulo (Bentwich et al., 2011).

Devido ao impacto social, econômico e na qualidade de vida associado a descobertas no tratamento da DA, avanços no tratamento trariam benefícios incontestáveis no panorama atual,

pobre em perspectivas relacionadas a cura. Dessa forma, um estudo do tipo ensaio clínico, randomizado e duplo-cego é necessário para avaliar os efeitos da ETCC associado à IC e tratamento farmacológico no desempenho cognitivo e nas atividades de vida diária. O objetivo desse estudo é fornecer um referencial teórico e responder a questões relevantes na prática clínica dirigidas a pacientes em estágio inicial da DA.

4. Objetivos

4.1. Geral

Avaliar os efeitos adjuvantes da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua e a intervenção cognitiva, por meio da estimulação cognitiva, sobre a mudança cognitiva e funcional em pacientes com DA em estágio inicial.

4.2. Específicos

1. Identificar as mudanças cognitivas e funcionais após as terapias em pacientes diagnosticados com DA.
2. Caracterizar aspectos relacionados à segurança, efeitos adversos, viabilidade e eficácia da ETCC no tratamento da DA.

4.3. Hipóteses

I. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) associado a Estimulação Cognitiva é capaz de modular a atividade neural em pacientes com DA (Stagg & Nitsche, 2011; Penolazzi et al 2014). Portanto, espera-se que:

I (a) *“Os participantes com doença de Alzheimer (DA) do grupo que forem tratados com corrente ativa e estimulação cognitiva apresentarão um melhor desempenho cognitivo, avaliado pelo Alzheimer's Disease Assessment Scale -*

Cognitive Subscale (ADAS - Cog) do que aqueles submetidos à sessões com corrente e estimulação cognitiva simulada”.

I (b) *“Os participantes com DA do grupo que forem tratados com corrente ativa e estimulação cognitiva apresentarão um melhor desempenho funcional, avaliado pela Disability Assessment For Dementia (DAD) do que aqueles submetidos a sessões com corrente e estimulação simulada”.*

II. A ETCC ativa tem se mostrado uma terapêutica adjuvante segura, eficaz, facilmente manipulável e com poucos efeitos colaterais no momento e após o período de aplicação (Andrade et al.; 2016), dessa forma acredita-se que:

“A aplicação da ETCC ativa resultará em mínimos efeitos adversos e nenhum efeito cognitivo lesivo para os participantes com DA, tanto no momento imediato após a terapia, como nas seções que se seguirão até o final do protocolo

5. Métodos

5.1. Caracterização do estudo

Participarão do estudo 22 pacientes com diagnóstico da DA em estágio inicial. O estudo se trata de um ensaio clínico como uma parte de um estudo amplo (onde se pretende avaliar 100 pacientes em DA em estágio inicial) de caráter placebo-controlado, duplo-cego e aleatorizado. Este consta de três partes I – intervenção inicial, II – *Crossover* e III – *Follow-up*.

A presente pesquisa se refere a um estudo piloto da fase I do ensaio clínico. Os pacientes serão tratados por 8 semanas e serão submetidos a duas avaliações: linha de base (T0) e na semana 8 (T1). A fase II, inserida por princípios éticos, será realizada com os participantes que receberam ETCC simulada (designada neste trabalho como *sham*), caso não tenham apresentado melhora clínica, serão convidados a receber o protocolo proposto para o grupo estudo; e a fase III que

corresponde a uma etapa de seguimento, onde os pacientes que apresentarem uma melhora clínica são convidados a manter a neuroestimulação por 12 meses, com 05 sessões efetuadas bimestralmente.

Os participantes foram alocados aleatoriamente em quatro grupos e receberam diferentes intervenções: (a) ETCC ativa e estimulação cognitiva ativa; (b) ETCC *sham* e estimulação cognitiva ativa; (c) ETCC ativa e estimulação cognitiva placebo; e (d) ETCC *Sham* e estimulação cognitiva placebo. O desenho escolhido foi do tipo fatorial sendo as variáveis independentes compostas pelos 4 grupos referidos e os dois tempos (pré e pós tratamento).

Os examinadores foram cegos ao tipo de tratamento que o paciente receberá (estimulação ativa ou placebo) e às outras avaliações realizadas. Os mesmos avaliadores realizaram o acompanhamento dos participantes nas seguintes ocasiões: antes de iniciar o tratamento (semana 0, T0), logo após a aplicação da ETCC (semana 8, T1).

O colaborador responsável pela execução dos procedimentos de neuroestimulação foi cego quanto ao resultado das avaliações e reavaliações. O responsável pelas randomizações informou apenas ao aplicador da corrente de estimulação do estudo se este se deu a estimulação verdadeira ou placebo. Desta maneira, o estudo é um “triplo-cego”, com emprego de alocação oculta, para controle do viés de seleção, e cegamento dos envolvidos (pesquisador responsável, participantes, avaliadores de desfecho e responsável pela análise estatística), para controle do viés de desempenho.

5.2. Participantes

Os participantes foram recrutados do serviço de Geriatria/Neurologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley, Associação Brasileira de Alzheimer da Paraíba (ABRAZ-PB); Ambulatório da Memória do Hospital Universitário Lauro Wanderley e de clínicas privadas, além

do Serviço de Neuropsicologia do envelhecimento (SENE), alocado na Clínica Escola da Universidade Federal da Paraíba, todos na cidade de João Pessoa - PB.

Para efeitos de cálculo amostral, foram utilizados estudos anteriores que avaliaram grupos emparelhados de ETCC no tratamento de pacientes com DA (Boggio et al., 2012; Ferrucci et al., 2008). A expectativa de alterações na pontuação no ADAS - Cog serviu como base para o cálculo de poder na definição do número de participantes por grupo de intervenção.

A melhora significativa esperada será 3,76 pontos na média, com um desvio-padrão de 1,32 pontos, de acordo com Rabey et al. (2013). Portanto, um cálculo considerando o nível de $p < 0,05$ e 90% de potência como significativo sugere que pelo menos 10 pacientes seriam necessários em cada grupo para detectar se a diferença encontrada corresponde ao efeito do tratamento ativo ou simulado. Considerando a aplicação de ETCC em múltiplas áreas, tempo de estimulação e possibilidade de perda de amostra ao longo do estudo (abandono, incapacidade para continuar o tratamento, morte), em todo o estudo, em que o objeto dessa dissertação é apenas uma parte, serão incluídos 25 pacientes por grupo, totalizando 100 participantes.

5.3. Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão adotados no estudo serão; (a) faixa etária entre 50-90 anos; (b) diagnóstico de demência, de acordo com os critérios do DSM-5 (5ª ed.; DSM-5; *American Psychiatric Association - APA*, 2013), e de DA, segundo os critérios do NIAA-AA (McKhann et al., 2011); (c) pacientes classificados na fase 1 do *Clinical Dementia Rating* (CDR) (Morris, 1993); e com um escore maior ou igual a 18 no Mini Exame do Estado Mental (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975); (d) Pacientes em uso de inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina nos últimos três meses que antecederam o rastreio para inclusão na pesquisa; e (e) não terem recebido intervenção cognitiva regular nos últimos 3 meses do início do início do ensaio clínico.

Serão excluídos participantes (a) com condições médicas instáveis, doenças neurológicas focais (Ex.: epiléticos, AVE e neoplasias), uso nocivo para saúde e/ou dependência de álcool, doenças psiquiátricas prévias, metabólicas e/ou cardíacas graves (b) uso regular de hipnóticos e benzodiazepínicos até duas semanas antes do início do estudo, ou (c) bem como aqueles pacientes portadores de qualquer condição (sensorial, motora ou de comunicação) que possam interferir de maneira significativa na avaliação cognitiva ou na aplicação do protocolo de intervenção cognitiva foram excluídos da amostra conforme referendado por estudos semelhantes (Bentwich et al., 2011; Rabey et al., 2013).

Além disso, pacientes com contraindicações a realização de RNM como claustrofobia, portadores de implantes eletrônicos (implante coclear, marcapasso) ou presença de clips metálicos (Ex.: tratamento de aneurisma intracraniano) também foram excluídos. Finalmente, seguindo contraindicações relacionadas a neuroestimulação, além das que se inserem nos critérios anteriores, somam-se o uso de álcool (como referido anteriormente) e eczema agudo nas áreas de contato com eletrodos (Nitsche et al. 2003; Brunoni et al., 2012).

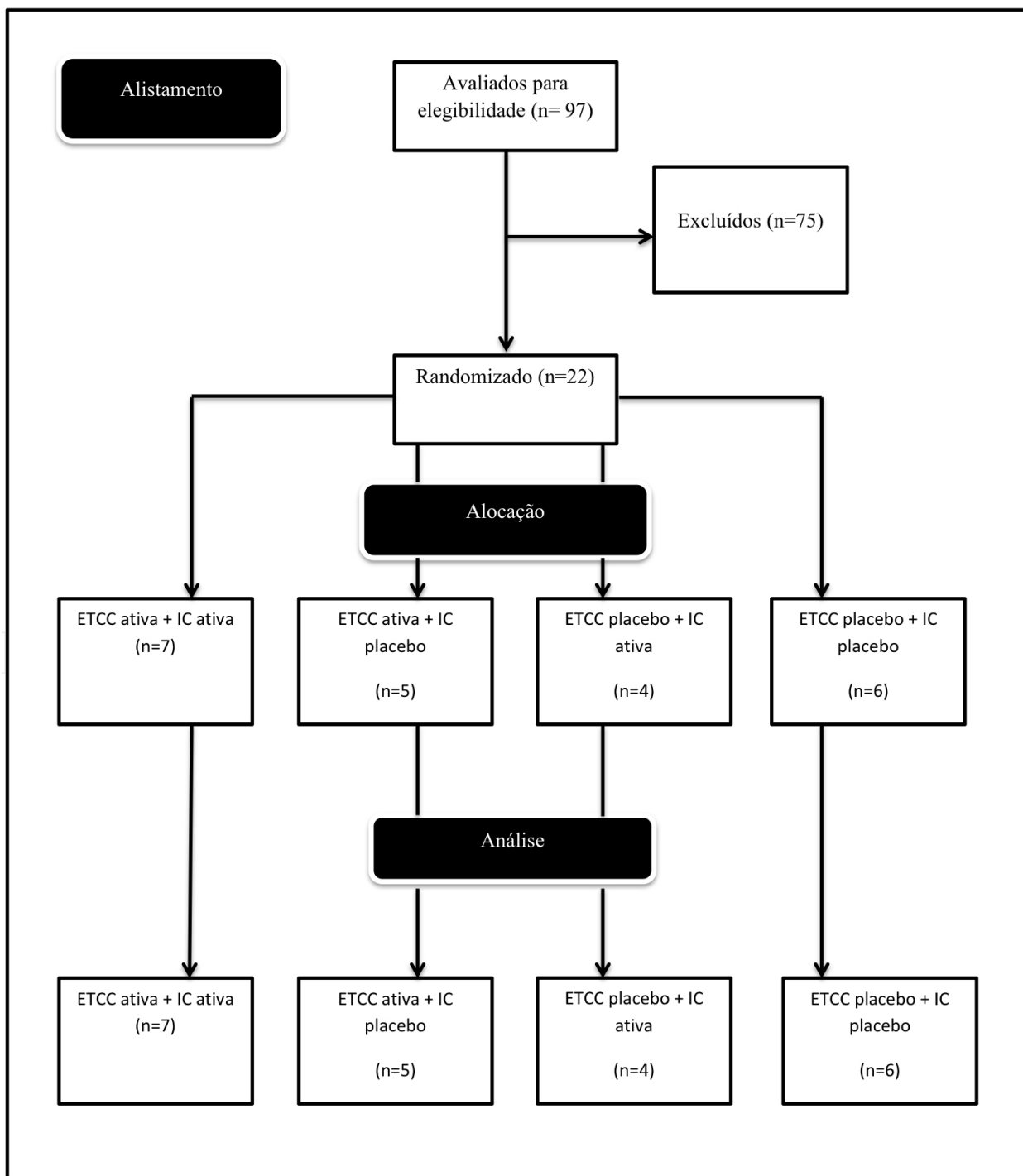


Figura 3: Diagrama de fluxo dos pacientes inseridos na pesquisa. ETCC = eletroestimulação craniana por corrente contínua; IC = intervenção cognitiva.

5.4. Randomização e blindagem

Os participantes inseridos no estudo por meio dos critérios de elegibilidade serão alocados randomicamente, com permuta em blocos na taxa de 1:1:1:1. Será utilizado um gerador de números aleatórios através de um programa de randomização online (www.random.org). Será empregada alocação oculta com envelopes sequenciais numerados, opacos e selados, de forma que o responsável pela alocação não terá contato com os pacientes, nem com o trabalho dos demais.

Todos os examinadores eram cegos quanto ao tipo de tratamento que o paciente recebeu (estimulação ativa ou placebo) e às outras avaliações que foram realizadas. A eficiência do mecanismo de mascaramento será avaliada no momento da última entrevista com os cuidadores, quando os mesmos serão questionados quanto às suas opiniões se o sistema produtor de corrente elétrica estava ligado ou desligado.

Dessa forma, serão cumpridas todas as diretrizes estabelecidas pelo CONSORT 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials), conforme aponta Moher et al. (2010), com controle de variáveis seguindo procedimentos sistematizados e referendados: geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento dos participantes e profissionais, cegamento dos avaliadores de desfecho e viés de atrito (análise das perdas através do método *last observation carried forward*) (Higgins & Green, 2011).

5.5. Atrito e aderência

Foi considerado atrito nas seguintes condições: a) duas faltas consecutivas ou até três faltas alternadas durante as sessões de tratamento durante o período de um mês; b) incapacidade de completar o pós-teste e seguimento; e c) desenvolvimento de alguma condição incapacitante para participação no estudo. Em relação a estratégias de aderência, até duas faltas não consecutivas serão compensadas na semana seguinte. Além disso, foi empregada oferta de horários flexíveis

para recebimento da terapia, bem como contato direto, por meio de contato telefônico com os participantes, confirmando as datas de avaliações e reforçando a adesão ao tratamento.

5.6. Intervenção

5.6.1. Parâmetros da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

Os participantes passaram por uma fase de avaliação neuropsicológica antes do início do tratamento (T0) e ao término deste (T1). Estes foram avaliados em 2 dias e seus cuidadores também, tanto em T0 quanto em T1. Tanto os participantes que receberam a corrente ativa, quanto a placebo, terão a aplicação da ETCC em seis regiões corticais afetadas pela DA. Estas regiões são primariamente envolvidas nas manifestações clínicas da doença (Bentwich et al., 2011; Rabey et al., 2013).

Para a localização dos locais de aplicação no escalpo foram utilizados o padrão de distribuição 10/20 do Eletroencefalograma (EEG) (*Figura 4*) e incluem: a porção esquerda e direita do córtex pré-frontal dorsolateral (F3 e F4, respectivamente), relacionado a memória de longo prazo, capacidade de julgamento e funções executivas; área de Broca (F5) e Wernicke (CP5), localizadas nas porções frontal esquerda e posterior esquerda do lobo temporal, responsáveis pela linguagem; e córtex direito e esquerdo de associação somatossensorial (P3 e P4), no lobo parietal, relacionados à orientação topográfica e espacial além da praxia. A ETCC ativa e *sham* foram aplicadas nas áreas acima, concomitante a intervenção cognitiva direcionada a estas seis regiões (Bikson et al., 2016; Furubayashi et al., 2008).

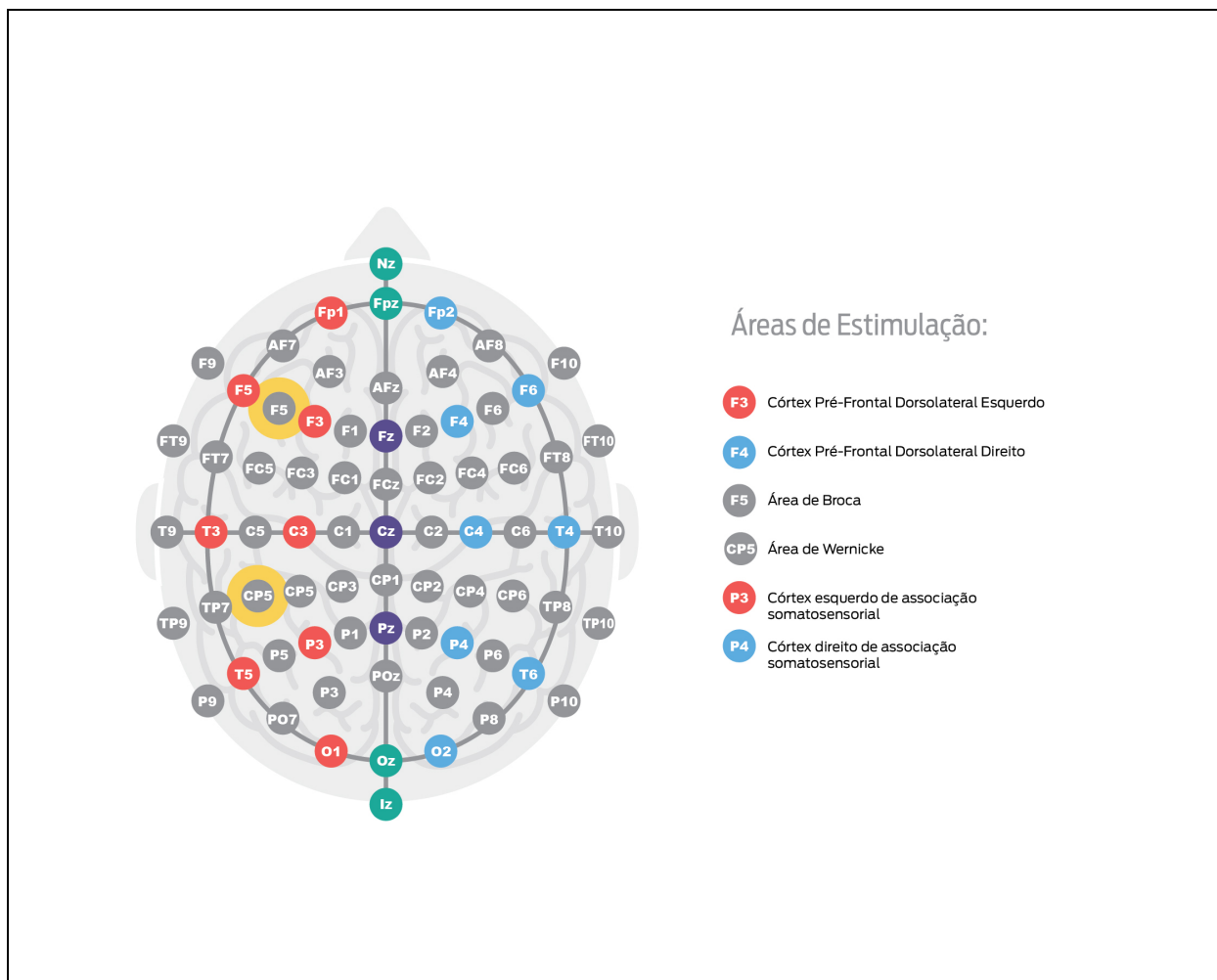


Figura 4 – Áreas de aplicação da corrente elétrica de baixa voltagem a partir da distribuição dos eletrodos no sistema 10/20 do eletroencefalograma.

O protocolo de aplicação da ETCC anódica utilizado foi de 30 minutos de estimulação diária, durante 24 dias seguidos, 3 x por semana (exceto final de semana) com uma corrente de intensidade de 2 mA. O aparelho *TCT-Research neuroestimulator*, desenvolvido pela *TransCranial Technologies* (Hong Kong, China). Enquanto a intervenção cognitiva, tarefas específicas foram desenvolvidas e aplicadas por Terapeutas Ocupacionais de modo correspondente às áreas estimuladas. Todas as tarefas foram aplicadas aos grupos 1 e 2 de modo simultâneo à neuroestimulação, ou seja, *online*.

Para fins de prevenir efeitos colaterais relativos a exposição excessiva a corrente elétrica, o protocolo foi subdividido em A e B para promoção do estímulo a áreas com um mesmo número de sessões. O protocolo A envolveu o estímulo da área de Broca, Wernicke e córtex pré-frontal dorsolateral direito e foi aplicado em três dias de sessões (dias 1, 3 e 5), cada uma durante 10 minutos, enquanto o protocolo B envolveu o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e a porção direita e esquerda do córtex parietal estimulados nos dias seguintes (dias 2 e 4), também por 10 minutos cada uma. Na semana seguinte, foi realizada a alternância sugerida, até totalizar 24 estimulações para cada uma das 6 áreas eleita.

Cada área foi estimulada por cerca de 10 minutos, totalizando 30 minutos de por dia de aplicação. O eletrodo de referência foi localizado na área orbital contralateral (*Tabela 3*). A estimulação placebo constituiu-se idêntica, porem a corrente ativa foi interrompida 30 segundos após o início do estímulo.

Tabela 3: Correlação entre a área de aplicação, local de aplicação e dia do protocolo.

Dias de estimulação	Área estimulada
1ª semana	
Segunda-feira ^a	F5; CP5; F4
Quarta-feira ^b	P3; P4; F3
Sexta-feira ^a	F5; CP5; F4
2ª semana	
Segunda-feira ^b	P3; P4; F3
Quarta-feira ^a	F5; CP5; F4
Sexta-feira ^b	P3; P4; F3
Notas: ^a Conjunto A de áreas estimuladas ^b Conjunto B áreas estimuladas	

5.7. Intervenção cognitiva

As atividades relativas ao protocolo estimulação cognitiva utilizaram parâmetros encontrados em estudos que utilizaram intervenção semelhante em ETCC combinada a intervenções cognitivas em pacientes com DA (Rabey et al., 2013). Foram desenvolvidas e aplicadas por Terapeutas Ocupacionais e foram divididas em Estimulação Cognitiva Ativa e Placebo. Todas as tarefas serão realizadas de modo simultâneo à neuroestimulação, ou seja, durante a aplicação da corrente ativa ou placebo.

A forma ativa foi composta por constaram de 72 atividades apresentadas em caderno de atividades, contendo a descrição, material que foi utilizado e distribuídos por áreas estimuladas. Estas foram direcionadas para as funções cognitivas correspondentes a área de aplicação da corrente, sendo assim envolveu:

- Atividades em sintaxe e gramática – para área de Broca.
- Compreensão léxica e categorização semântica – para área de Wernick.
- Tarefas de memória de trabalho verbal e espacial – córtex pré-frontal dorsateral.
- Atenção e percepção de formas – córtex somatossensorial.

O protocolo consistiu de tarefas que trabalhassem as áreas referidas e envolviam o estímulo a praxia, percepção, memória, função executiva, atenção e linguagem. Esta última é feita através de leitura, compreensão textual como também execução de ordens, sinônimo/antônimo e narração de histórias. A área de memória foi estimulada através de soletração, repetição de sequências numéricas e frases, criação de frases a partir de imagens, etc.

A área de função executiva foi estimulada por sequências de ações, como por exemplo sequências de atividades básicas de vida diária (ABVD) e atividades instrumentais de vida diária (AIVD), diferenças e semelhanças, categorização, entre outras.

Para domínio cognitivo práxis, se fez através de cópias de desenho, labirintos, atividades que envolvem coordenação motora. Área de atenção por intermédio de atividades para procurar e assinalar o que se pede, descobrir diferenças, colorir. Área de percepção com atividades com sombras, identificar as diferenças, para identificar o que está faltando na figura e completar, entre outras.

Os grupos que receberam a estimulação cognitiva placebo, constará da apresentação de vídeos sobre temas variados (com duração de 10 minutos), seguidos de uma conversa sobre questões relativas ao conteúdo visto pelo paciente. Nas 24 sessões dessa intervenção, não houve repetição e os vídeos apresentados em sequência lista e cada sessão da estimulação cognitiva placebo teve a mesma duração da sessão com estimulação cognitiva ativa.

5.8. Desfechos clínicos

As medidas de desfecho primário e secundário foram realizadas em duas sessões de 60 minutos realizadas antes (T0) e após (T1) a fase de intervenção. Como desfechos primário e secundário foram realizados por instrumentos amplamente utilizadas para avaliação de pacientes com demência, assim como instrumento para monitorização de resposta ao tratamento em pacientes com DA (Schultz, Siviero & Bertolucci, 2001; Feldman, Gauthier & Hecker, 2003).

Como desfecho primário, aplicado diretamente com o paciente, foi avaliada a mudança cognitiva através do subescala cognitiva da Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS - Cog) (Rosen et al., 1984) enquanto aspectos da funcionalidade nas atividades de vida diária, aplicado ao cuidador, foi utilizado a Escala de Avaliação de Incapacidade para Demência - DAD (Gélinas, Gauthier, & McIntyre, 1988), com o objetivo de avaliar o desfecho secundário.

- **ADAS - Cog**

O instrumento Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS), em sua versão completa, engloba itens divididos em duas partes relacionados a funções cognitivas e não-cognitivas (Rosen et al., 1984). Possui versão validada para população brasileira (Schultz, Siviero & Bertolucci, 2001), e apesar de não ter sido originalmente designada para fins de diagnóstico, os resultados obtidos podem distinguir clinicamente pacientes com e sem síndrome demencial. Também demonstra correlação com o grau de severidade, uma vez que a cada 2.5 pontos um ponto de piora é observado no MEEM em pacientes com escores entre 11 e 23 (Zec et al, 1992).

O presente estudo utilizará a sub-escala ADAS-Cog, que se refere a avaliação apenas dos domínios cognitivos. Esta é designada para avaliação de severidade do comprometimento nos maiores domínios caracteristicamente acometidos em pacientes com DA, por isso foi eleita para atender o objetivo geral da presente pesquisa. As funções cognitivas avaliadas pelo teste são: memória, linguagem, praxia, orientação e compreensão de comandos. Enquanto que a parte não cognitiva avalia alterações no humor e comportamento (Rosen et al., 1984). (*Anexo C*)

O discurso espontâneo, a capacidade de recordação das instruções do teste e compreensão da linguagem oral serão avaliados através de entrevista semiestruturada. A pontuação máxima obtida é de 70 pontos, pontuações maiores estão relacionadas a severidade da disfunção ocorrida em pacientes com DA. O teste é composto por itens com significância de teste-reteste de 0,59 a 0,92 e fidelidade inter-avaliadores de 0,947 a 0,99 (Rosen et al., 1984), sendo estes valores considerados confiáveis para aplicação neste grupo de pacientes. A pontuação varia de 0 a 70, com altos escores refletindo maior comprometimento cognitivo.

5.9. DAD

Com intuito de medir o desempenho nas atividades da vida diária (AVD) na população idosa e com DA, será utilizada a Escala de Avaliação de Incapacidade para Demência (DAD -

Disability Assessment for Dementia), que foi desenvolvida por Gauthier e Gélinas em 1998 e validado transculturalmente em 2007 no Brasil por Carthery-Goulart e colaboradores. A versão brasileira (*Anexo D*) que se mostrou um instrumento de fácil aplicação e boa confiabilidade para avaliação funcional de pacientes com demência. Dessa forma, pode contribuir para o acompanhamento evolutivo desses pacientes em nosso meio, inclusive tem sido utilizada para evidenciar o efeito positivo de intervenções terapêuticas sobre o desempenho funcional dos pacientes (Bahia et al., 2009).

Através da aplicação junto ao cuidador, a DAD inclui a avaliação de ABVD (17 itens), AIVD (23 itens). Cada item é avaliado através da iniciação, planejamento e organização. As ABVD incluem a capacidade de se vestir, realizar higiene pessoal, controle esfinteriano e alimentação. As AIVD incluem a capacidade de preparar pequenas refeições, realizar trabalhos domésticos, cuidados com finanças e correspondências, sair, tomar remédios e ficar em casa de forma segura.

Com o objetivo de evitar visões em certas atividades (Ex.: preparar refeições), existe a possibilidade de “questões não aplicáveis” sendo estas omitidas da pontuação final, e este pode ser expresso em porcentagem. Este instrumento demonstrou alto grau de concordância interna (0,96), inter-examinadores (0,95) e teste-reteste (0,96) (Gélinas, Gauthier & McIntyre, 1998). A pontuação máxima obtida é 100, com baixos valores significando maior comprometimento.

5.10. Aspectos éticos

Os participantes da pesquisa e seus familiares foram informados sobre o protocolo de estudo e esclarecidos sobre o objetivo do estudo. Todos os pacientes envolvidos no estudo assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes de serem submetidos à

pesquisa (*Apendice A*). O TCLE foi elaborado de acordo com a Resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O projeto original foi submetido e aprovado na Plataforma Brasil, sendo também autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (44388015.7.000.5188) da Universidade Federal da Paraíba – UFPB. Como o projeto se trata de ensaio clínico, o protocolo está registrado na plataforma Clinicaltrials.org com o identificador NCT02772185.

5.11. Análise estatística

Os dados foram analisados através dos softwares IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 25 e os procedimentos estatísticos foram selecionados de acordo com o tipo de variável e as hipóteses propostas. Para verificar se os dados quantitativos se distribuíram normalmente nas variáveis quantitativas utilizou-se o teste de *Shapiro-Wilk*, uma vez que a amostra era inferior a 50 sujeitos. Assumiu-se distribuição normal das variáveis quando o *p-valor* do teste foi menor que 0,05 (Field, 2013).

Foi realizada uma estatística descritiva dos dados, buscando evidenciar a média e o desvio padrão das variáveis quantitativas do estudo: idade, anos de escolaridade, tempo de diagnóstico, pontuações DAD e ADAS-Cog. Já as variáveis nominais (sexo, morbidades associadas e tipo e quantidade de medicações em uso) foram analisadas através da frequência de respostas.

Buscando investigar se os grupos estavam equiparado na linha de base para DAD (funcionalidade) e Adas-Cog (funcionamento cognitivo) uma ANOVA *One-Way* foi conduzida.

Em decorrência do não cumprimento dos critérios predeterminados pela literatura (Marôco, 2014) optou-se pela utilização da estatística não paramétrica de *Friedman* para avaliar e identificar possíveis diferenças significativas entre as medidas pré e pós tratamento na pontuação da DAD e Adas-Cog para os grupos utilizados no estudo. Também se optou por uma análise de cada grupo separadamente para as pontuações pré e pós tratamento. Para tal, empregou-se múltiplas

comparações por meio do teste não paramétrico de medidas repetidas *Wilcoxon*. Todas as estimativas e inferências dos testes estatísticos foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

O desenho das análises estatísticas e o tamanho da amostra está fundamentado em estudos prévios da literatura referentes a ensaios clínicos randomizados e placebo-controlados utilizando ETCC em pacientes com DA (Boggio et al., 2009; Brunoni et al., 2012;). O cálculo de que determinou o número de participantes em cada grupo foi feito em relação à mudança esperada no ADAS-Cog, uma vez este instrumento é comumente usado em estudos envolvendo avaliação cognitiva nesses pacientes (Vellas et al., 2007; Baliatti et al., 2017; Xiao et al., 2017).

6. Resultados

6.1. Caracterização da amostra

Para este estudo participaram 22 pacientes, 14 (63,6%) eram mulheres e 8 (36,4%) eram homens com média de idade em anos foi de 77,59 anos (DP=6,71) e de escolaridade de 12,27 anos (DP=4,94).

Os pacientes foram diagnosticados para a DA em média 3,31 anos (DP=2,35) antes da inserção na pesquisa. Sobre as morbidades associadas, apenas 3(8,11%) dos pacientes não tinham nenhuma outra uma comorbidade além da DA, outros 3(8,11%) possuíam apenas uma patologia associada e 83,78% apresentavam dois ou mais diagnósticos clínicos diferentes da síndrome demencial. Das patologias coexistentes, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais prevalente (44,63%) seguida por dislipidemia (13,16%) e diabetes/hipotireoidismo (7,89%).

Todos os pacientes toleraram bem a estimulação elétrica com exceção de 5 sujeitos arrolados no grupo de ETCC ativa, que relataram parestesia, eritema e cefaleia na fase ativa da

aplicação. Os sinais/sintomas desapareceram algumas horas após interrupção e nenhum efeito adverso grave foi relatado, o que indica que a ETCC foi segura e bem tolerada.

Os IChE foi o grupo de medicamentos mais prevalente (19,35%), seguido pelos antidepressivos (12,9%), anti-hipertensivos (12,9%) e estatinas (10,75%). O uso de memantina (antagonista NMDA) e antipiscóticos foi encontrado em 9,68% e 8,6% respectivamente.

6.2. Equiparações entre as variáveis

Uma Anova de um fator evidenciou não haver diferença entre os grupos antes da intervenção nas variáveis: Idade [$F_{(3,18)} = .146$; $p = .931$], ADAS - Cog, [$F_{(3,18)} = 1.057$; $p = .717$] e DAD [$F_{(3,18)} = .455$; $p = .717$] escolaridade [$F_{(3,18)} = .989$; $p = .420$].

Tabela 4: Descrição das variáveis sócio-demográficas, medidas cognitivas e funcionais pré tratamento.

Variável	ETCC a +IC a	ETCC a +IC p	ETCC p +IC a	ETCC p +IC p
Idade	77(DP=10,69)	78,60(DP=3,50)	79(DP=3,83)	76,50(DP=5,46)
Escolaridade	13,86(DP=5,36)	14(DP=5,05)	10,75(DP=4,78)	10(DP=4,42)
Tempo de diagnóstico	3,57(DP=2,99)	2,20(DP=0,84)	4,50(DP=3,10)	3,16(DP=1,94)
ADAS-Cog	16,57(DP=5,47)	20,60(DP=7,66)	13,75(DP=2,63)	17(DP=5,96)
DAD total	67,43(DP=30,7)	51,20(DP=25,6)	62,50(DP=23,8)	54,83(DP=22,9)

6.3. Resultados da intervenção

Tendo em vista registrar eventuais diferenças significativas na cognição (Adas-Cog) entre os grupos para as medidas pré e pós tratamento foi utilizado o teste não paramétrico de *Friedman*. Não foram registradas diferenças significativas entre os grupos decorrente do tratamento empregado [$\chi^2_{(1)} = .182, p = .670$].

Apesar desses achados, observando o gráfico com a média dos grupos antes e depois do tratamento (*Figura 5*) pode-se notar uma diminuição nas pontuações do ADAS – Cog, o que expressa ganhos cognitivos, porém sem significância estatística. Objetivando investigar tal padrão optou-se por empregar múltiplas comparações por meio do teste não paramétrico de medidas repetidas *Wilcoxon*. Para a comparação no grupo ETCC ativa + IC ativa pode-se notar que a medida da Adas-Cog pré-tratamento é maior do que a pós. O teste *Wilcoxon* evidenciou não existir diferença significativa entre as medidas ($Z = -.862, p = .063$).

Nas comparações para o grupo ETCC ativa + IC placebo foi registrado que a pontuação na Adas-Cog pré foi menor que pós, sendo que essa diferença não se mostrou significativa por meio do teste *Wilcoxon* ($Z = -.813, p = .063$). Já no grupo ETCC *sham* + IC ativa a pontuação pré mostrou-se menor que a pós tratamento. Essa diferença também mostrou não ser significativa ($Z = .000, p = .125$). Por fim, a comparação envolvendo o grupo ETCC *sham* + IC placebo mostrou que a pontuação pré-tratamento na Adas-Cog foi maior, sendo essa diferença entre pré e pós estatisticamente significativa de acordo com o teste *Wilcoxon* ($Z = -1.687, p = .031$).

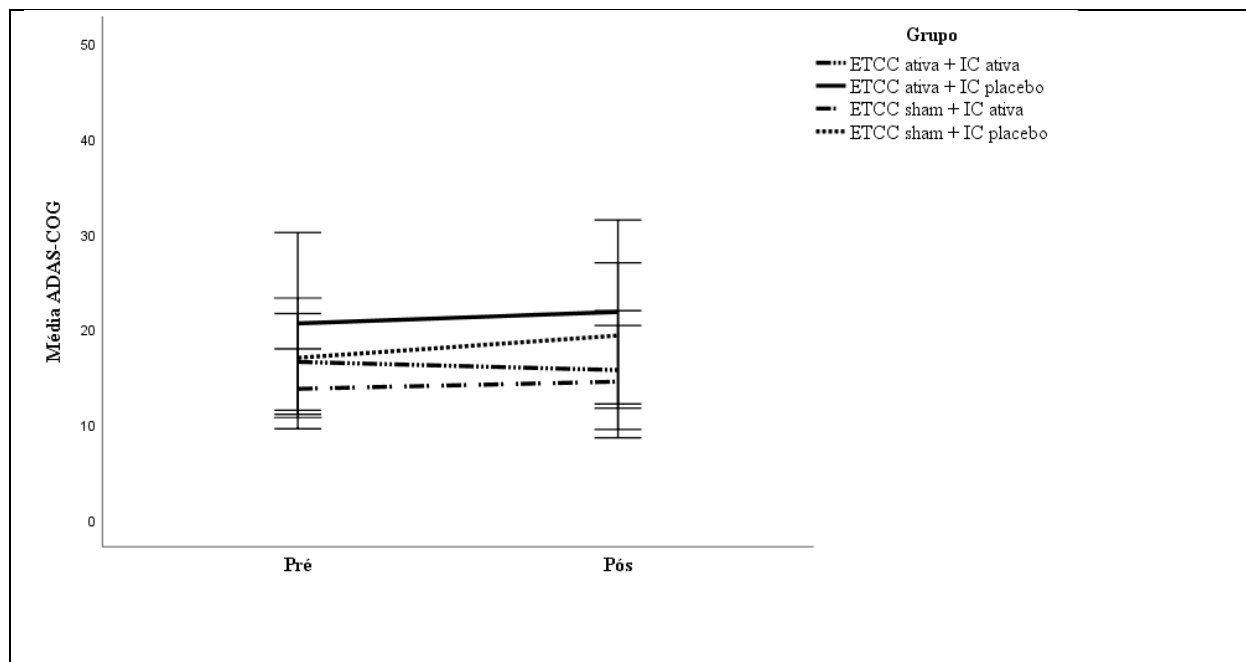


Figura 5: Medidas pré e pós tratamento para ADAS-COG

Um teste não paramétrico de *Friedman* também foi empregado com a finalidade de identificar diferenças significativas na funcionalidade (DAD) dos grupos para com as medidas pré e pós tratamento. Não foram registradas diferenças significativas entre os grupos decorrente do tratamento empregado [$\chi^2_{(1)} = .275, p = .390$]. Assim como no caso da ADAS - Cog, também pode ser observado que no gráfico com a média dos grupos antes e depois do tratamento (Figura 2) se manifestou em ganhos nas pontuações a partir das medidas de funcionalidade expresso pela DAD. Novamente foram empregadas múltiplas comparações por meio do teste não paramétrico de medidas repetidas *Wilcoxon* para investigar esse padrão.

Para o parâmetro funcionalidade as comparações pré e pós tratamento no grupo ETCC ativa + IC ativa evidenciaram uma redução significativa nas pontuações da DAD ($Z = -1.367, p < .05$). Nas comparações para o grupo ETCC ativa + IC placebo foi registrado que a pontuação na DAD pré foi maior que pós, sendo que essa diferença não se mostrou significativa por meio do teste *Wilcoxon* ($Z = -.135, p = .094$). Já no grupo ETCC *sham* + IC ativa a pontuação pré mostrou-se menor que a pós tratamento. Essa diferença também mostrou ser não significativa ($Z = .000, p =$

.125). Por fim, a comparação envolvendo o grupo ETCC *sham* + IC placebo mostrou que a pontuação pré tratamento na DAD foi maior, sendo essa diferença entre pré e pós estatisticamente significativa de acordo com o teste *Wilcoxon* ($Z = -.736, p = .031$).

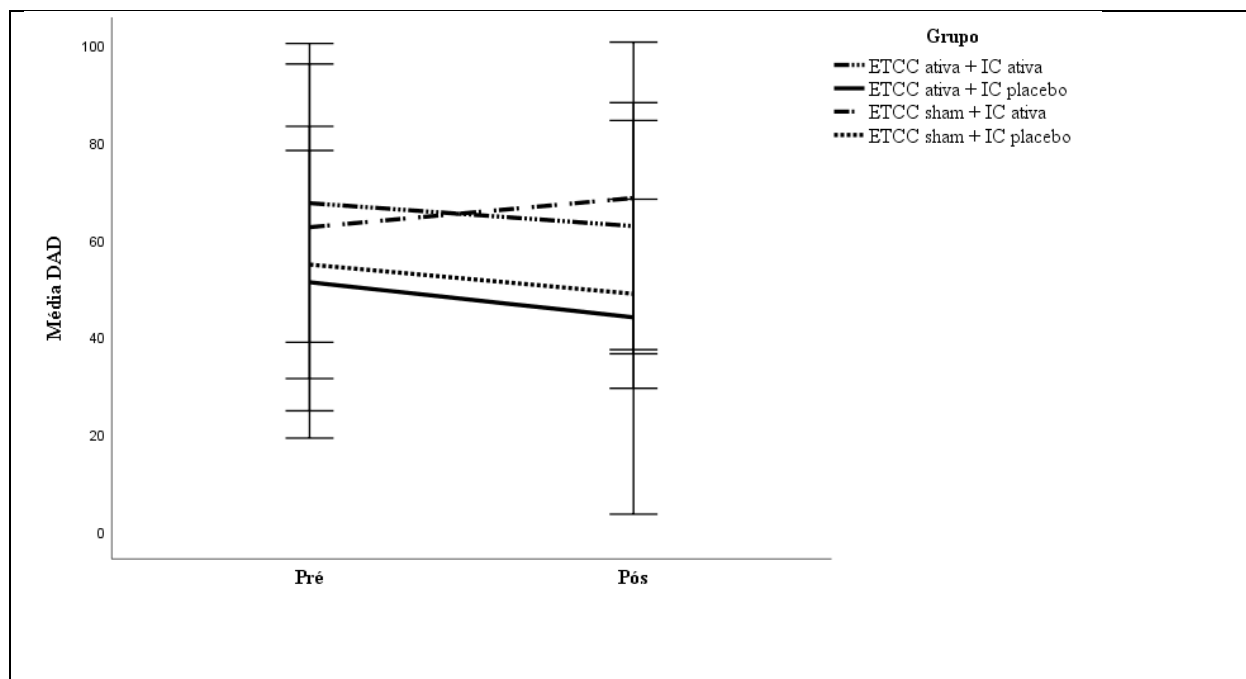


Figura 6: Medidas pré e pós tratamento para DAD

6.4. Resultados entre os grupos a partir de variáveis clínicas

Buscando identificar possíveis variáveis clínicas que tenham vindo a influenciar os resultados do estudo foi realizado uma tabela de frequência por grupo para as variáveis: medicamentos (Figura 7) e comorbidades (Figura 8).

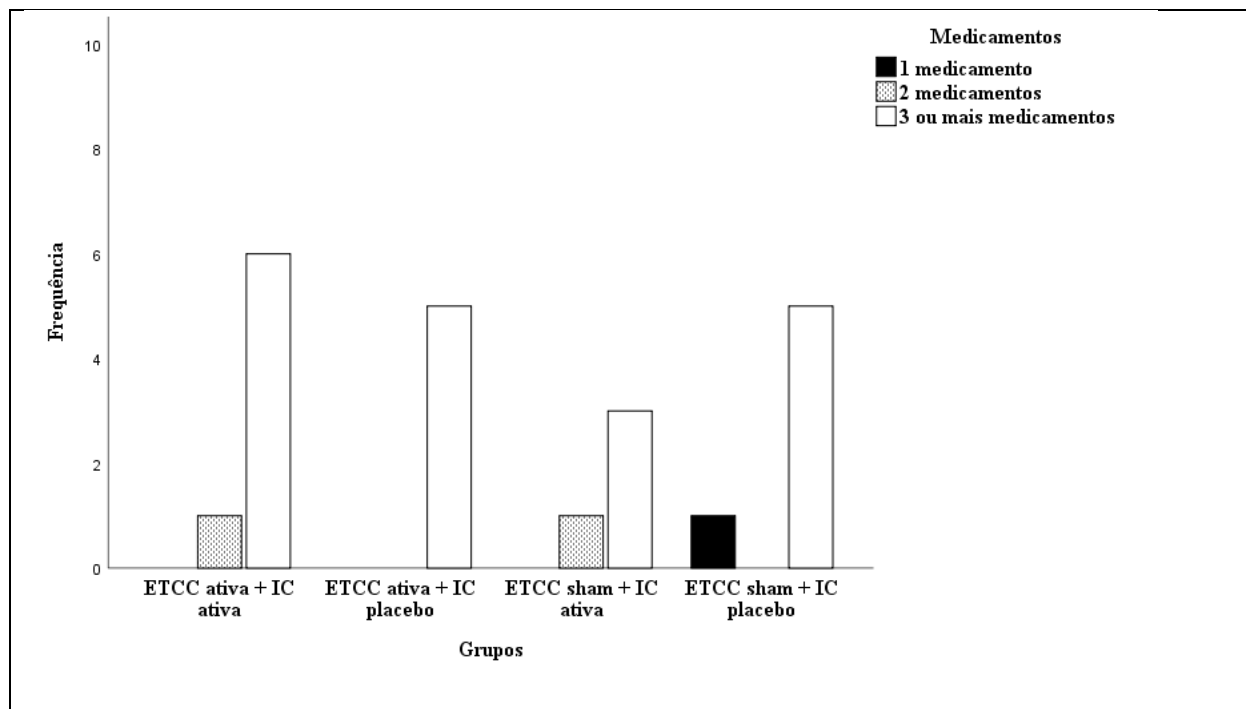


Figura 7: Número de medicamentos por grupo

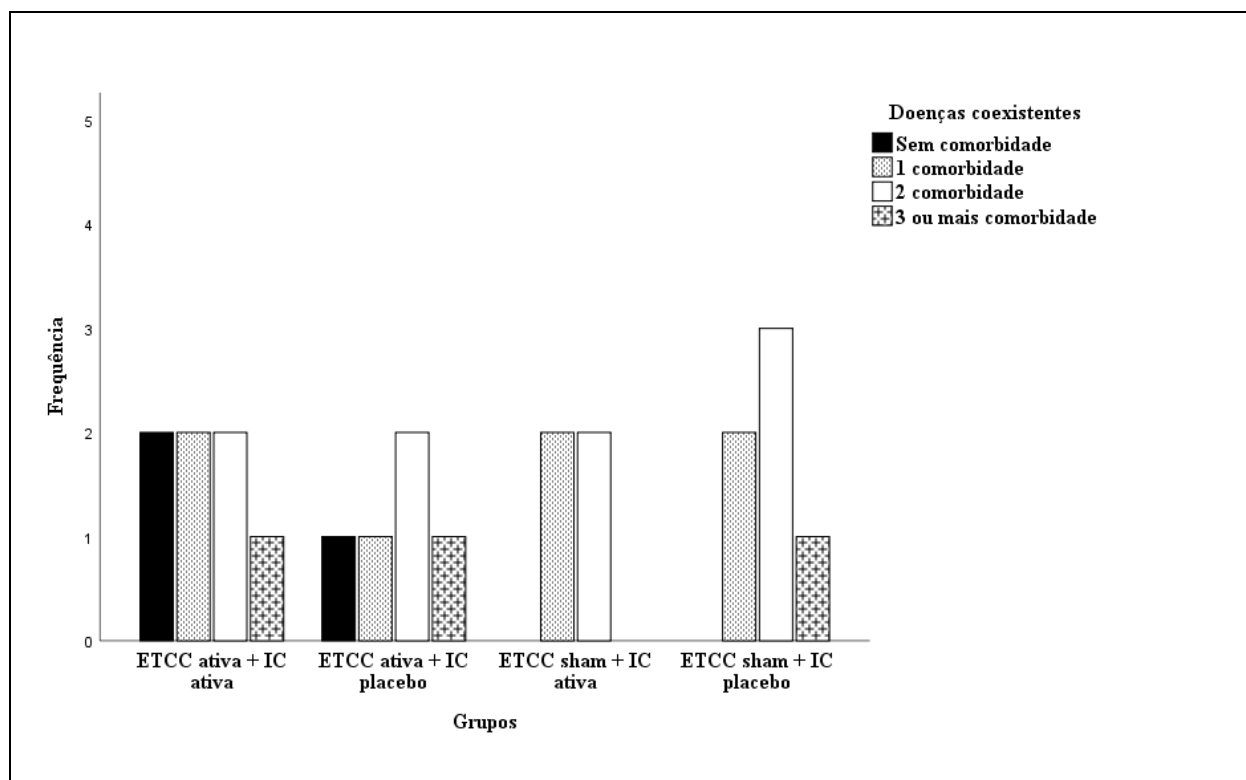


Figura 8: *Número de comorbidades por grupo*

7. Discussão

O objetivo principal deste estudo foi analisar os efeitos terapêuticos adjuvantes da ETCC associada a IC sobre as medidas relacionadas a função cognitiva global e funcionalidade em pacientes com DA em fase inicial. O objetivo secundário foi averiguar aspectos relacionados à segurança da ETCC no tratamento da DA.

As terapias adjuvantes ao tratamento farmacológico foram testadas de modo combinado e, segundo o desenho fatorial proposto neste estudo, comparadas a um grupo controle com corrente e intervenção cognitivas simuladas.

Inicialmente foram analisadas as características sociodemográficas e perfil clínico dos sujeitos em busca de evidências se os mesmos se apresentavam homogêneos e equiparados em

relação a linha de base (T0). Os resultados demonstraram que os indivíduos alocados nos diferentes grupos se encontravam equiparados ao início da intervenção terapêutica.

Entretanto, quando foram analisadas as pontuações obtidas após a intervenção não foram encontrados resultados estatisticamente significativos que mostrassem diferenças atribuídas a uma das combinações terapêuticas em detrimento dos demais grupos, o que descarta a hipótese experimental. Estes dados corroboram os achados de Cotelli e colaboradores (2014) que na tentativa de verificar a eficácia da ETCC e treino cognitivo sobre medidas cognitivas globais e funcionalidade em pacientes com DA em fase inicial não encontraram efeitos relacionados ao tratamento após a intervenção proposta. Apesar de diferir em seu protocolo utilizado (usando treino cognitivo e não intervenção cognitiva, incluir na sua amostra também pacientes em fase moderada e menor tempo de exposição a ETCC), o desenho fatorial proposto era semelhante em tamanho amostral, distribuição e constituição dos grupos e especialmente na comparação dos resultados entre ETCC ativas e *sham* combinadas a uma abordagem cognitiva. Os ganhos obtidos em medidas de domínios específicos foram incapazes de se expressarem em melhora na *performance* cognitiva (MEEM) e funcional (ABVD e AIVD).

No presente estudo não foi demonstrado que as intervenções propostas resultaram em dados estatisticamente diferentes aos níveis pré tratamento nem de forma favorável em relação à intervenção placebo. Estes resultados contrastam com estudos prévios onde a estimulação cerebral não invasiva associada a intervenção cognitiva como tratamento adjuvante ao uso de IChE resultaram em mudanças sobre medidas cognitivas e funcionais em pacientes com DA (Andrade et al., 2016; Bentwich et al., 2011; Penolazzi et al., 2015; Rabey et al., 2013).

Este resultado pode ser explicado por diferenças de protocolo de intervenção cognitiva e nas medidas psicométricas utilizadas. Andrade e colaboradores (2016) relataram as medidas

obtidas num estudo de caso, com características clínicas semelhantes à amostra deste estudo porém com limitações a sua reprodutibilidade, especialmente quando comparados a ensaios clínicos de *n* amostral e diferenças analíticas deste arrolamento.

Ao avaliar a resposta de intervenções farmacológicas sobre funcionalidade e escores no ADAS-Cog, Bentwich e colaboradores (2011) encontraram diferenças significativas ao analisarem dados da estimulação magnética transcraniana (EMT) e treino cognitivo (TC) em pacientes com DA. Apesar de se tratarem de métodos de estimulação cerebral não-invasiva e com instrumentos semelhantes para mensuração de resultados, as diferenças fundamentais entre a estimulação magnética *versus* elétrica, assim como nos protocolos de intervenção cognitiva empregados, tornaram difícil as comparações dos resultados. O mesmo pode ser dito em recente ensaio clínico onde a EMT e TC resultaram em melhora cognitiva expressas por menores pontuações no ADAS-Cog relatados por Rabey e colaboradores (2013).

De maneira inovadora o presente estudo combinou ETCC a IC em pacientes com DA em um ensaio clínico, duplo cego e randomizado onde os grupos foram pareados para comparar intervenções ativas X placebo, baseando-se em estudos com protocolos reconhecidamente efetivos nas intervenções isoladas (ETCC ou IC) (Boggio et al., 2011; Cotelli, Manenti, Zanetti, & Miniussi, 2012; Farina et al., 2006; Huntley, Gould, Liu, Smith, & Howard, 2015). Dessa forma estudou-se a possibilidade de oferecer respostas sobre a eficácia da associação das técnicas ao tratamento farmacológico e fornecer uma alternativa barata, segura e promissora no tratamento da DA.

Apesar de haver dados que descartem mudanças estatisticamente significativas após a intervenção, quando foram analisados os resultados através da estatística descritiva sobre as

médias das pontuações obtidas entre os diferentes grupos pôde se observar diferenças nas medidas pré e pós tratamento no ADAS – Cog e DAD.

Ao analisar as pontuações obtidas no ADAS - Cog, onde a melhora cognitiva é expressa por menores pontuações em relação a um nível prévio, apenas grupo que combinava ETCC ativa e IC ativa apresentava melhoras cognitivas quando comparados a linha de base. Esses dados podem representar uma tendência dos resultados, e reforçam dados de pesquisas anteriores como a de Penolazzi e colaboradores (2015) onde a combinação de ETCC ativa e estimulação cognitiva demonstraram melhora sobre declínio cognitivo em paciente com DA em fase inicial. Apesar das semelhanças no protocolo de estimulação elétrica não invasiva, neste estudo de caso, a combinação dos diferentes tratamentos foi realizada por cegamento simples no mesmo sujeito, em ciclos separados por um período de 2 meses entre as aplicações. Além disso, a estimulação cognitiva realizada em dois momentos em cada ciclo (antes e após a ETCC) consistia essencialmente de treinamento cognitivo com atividades envolvendo domínios específicos (memória e linguagem).

Quando avaliados os resultados da intervenção sobre as pontuações no DAD, todos os grupos, à exceção daquele aquele que combinava ETCC placebo a IC ativa, apresentavam pontuações menores, expressando assim piora funcional após a intervenção proposta. A maioria dos trabalhos já realizados não mostra que generalização dos ganhos cognitivos obtidos pela estimulação cerebral não invasiva se traduza também em melhoras funcionais (Bentwich et al., 2011; Cotelli et al., 2014). Uma explicação possível se deve ao fato de que, para obter as respostas nessas duas dimensões simultaneamente, seja necessária a intervenção conjunta, com objetivos confluentes, a partir de perdas conhecidas consequentes a história natural da DA, e individualizadas considerando a fase clínica e características de cada paciente.

Embora os dados não tenham diferenças com significância estatística para as medidas propostas antes e após a intervenção experimental, os resultados observados nas comparações entre grupos, tiveram melhores médias sobre o Adas – Cog para o grupo onde ambas as intervenções eram ativas e declínio funcional expresso nas pontuações do DAD nos grupos de intervenção exclusivamente simuladas. É importante ressaltar que, este estudo é um recorte de um ensaio clínico em andamento, portanto as tendências demonstradas através das médias, podem ainda apresentarem significância em análise futuras sob um n amostral maior.

A ETCC foi bem tolerada pelos pacientes e nenhum efeito colateral significativo foi relatado. Estudos anteriores já haviam demonstrado dados sobre a segurança e tolerabilidade, ratificados na presente pesquisa (Bystad et al., 2016; Khedr et al., 2014; Suemoto et al., 2014).

Algumas limitações podem ser apontadas como variáveis intervenientes ao estudo que possam ter interferido nos resultados esperados, podemos destacar: I – o reduzido tamanho amostral; II – as características clínicas dos pacientes arrolados. Quanto ao primeiro, relativo ao número de sujeitos arrolados que não atendeu ao planejamento amostral inicial (considerando a possibilidade de perdas amostrais ao longo do estudo, eram esperados 15 pacientes por grupo, ao final do estudo), e este foi idealizado com base em estudos anteriores que utilizaram grupos emparelhados de ETCC no tratamento da DA (Ferrucci et al., 2008; Boggio et al., 2012). O alto número de pacientes excluídos se deu majoritariamente ao não preenchimento dos critérios de elegibilidade e em menor parte as dificuldades de completar o seguimento por motivos diversos: desde transporte e condições clínicas agudas, entre outros condicionantes. É sabido que amostras pequenas comprometem análise e detecção de diferenças entre os diferentes subgrupos a partir do modelo analítico escolhido, e apesar de medidas tomadas com vistas a mitigar esses efeitos (Por ex.: o emparelhamento).

As características clínico-epidemiológicas da amostra também podem ter influenciado os resultados obtidos. Com expectativa de vida média de 7,6 anos, a DA tem na sua evolução natural o avanço dos processos neurodegenerativos com diminuição da resposta as intervenções terapêuticas especialmente por diminuição da reserva cognitiva (Helzner et al., 2008). A amostra estudada apresentava média de 3,31 anos desde o diagnóstico, podendo este período se apresentar como fator de confusão uma vez que os sujeitos poderiam se encontrar no limite entre as fases inicial e moderada. Estudos mais importantes da literatura sugerem que o tempo desde o diagnóstico até o encerramento da fase inicial é em média 3 anos, com consequente início da fase intermediária (Machado, 2016). Dessa forma, uma amostra com tempo de diagnóstico próximo do encerramento da fase estudada pode justificar a ausência de diferenças estatisticamente significativas nos desfechos testados.

A alta prevalência de comorbidades e suas consequências, bem como a polifarmácia aumentam a probabilidade dos vieses de confusão (Rodrigues & Oliveira, 2016). Isto se deve a influência de fatores como descontrole de processos metabólicos associados às doenças de base, interações medicamentosas e efeitos colaterais dos fármacos utilizados, sendo dessa forma incapaz de descartar a influência desses fatores sobre o processo cognitivo e funcional (Yates, Sweat, Yau, Turchiano, & Convit, 2012).

A polifarmácia, além do número elevado de medicações, é classificada pelo uso inadequado de fármacos (Heuberger, 2012). Neste item, chama a atenção para a alta prevalência do uso de memantina de maneira isolada nos pacientes da amostra, uma vez que os principais *guidelines* sugerem para tratamento adequado o uso desse fármaco a partir das fases moderadas e sempre em associação aos IChEs (Schneider, 2013). Dessa forma, o tratamento farmacológico inadequado para a fase pode ter sido um fator de confusão em relação ao *status* bioquímico

recomendado de base para a proposição de terapias adjuvantes. Além disso, o uso *per si* da memantina contrasta com ensaios clínicos placebo controlados e randomizados em pacientes com DA em estágio inicial que admitiam apenas o uso de anticolinesterásicos (Bystad et al., 2016).

O elevado número de pacientes elegíveis em contraste com a expressiva perda após avaliação neuropsicológica de rastreio pode justificar incompatibilidade no diagnóstico referido por médicos assistentes/familiares e resultante da avaliação de rastreio. Tais resultados lançam luz sobre a insuficiência do conhecimento para o diagnóstico e estadiamento por médicos e demais profissionais envolvidos na cadeia de cuidados ao paciente com demência. Dessa forma, critérios mais rigorosos de admissão, treinamento e divulgação foram revistos na tentativa de mitigar esse problema.

Apesar das limitações relatadas, este estudo serviu como análise preliminar para o trabalho em suas 3 fases. Dificuldades encontradas trazem ao grupo de pesquisa informações sobre os desafios de realização baseados na realidade local na qual os protocolos, expectativas e projeções estão inseridos podendo, a termo, sugerir melhorias e implementar novas ações para o delineamento científico mais adequado.

8. Conclusão

O objetivo do presente estudo foi analisar efeitos terapêuticos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), associada a intervenção cognitiva (IC), em pacientes com DA em fase inicial, comparados a um grupo controle com corrente e intervenção simulada. Para este fim foram alocados randomicamente 22 pacientes com diagnóstico de DA, em 4 grupos aleatorizado: ETCC ativa + IC ativa; ETCC *sham* + IC ativa; ETCC ativa + IC placebo e ETCC *sham* + IC ativa. Considerando as limitações do presente estudo, as análises e discussões dos resultados obtidos permitem realizar as seguintes conclusões:

I. A neuromodulação através da ETCC combinada a IC não exerceu melhora significativa sobre as medidas de funcionamento cognitivo global em pacientes com DA em fase inicial, embora as análises das médias demonstrem tendência a este resultado.

II. A neuromodulação através da ETCC combinada a IC não exerceu mudanças sobre as pontuações que avaliaram o resultado das intervenções sobre a funcionalidade, em pacientes com DA em fase inicial, para este estudo especificamente.

III. A ETCC demonstrou ser uma técnica segura e com mínimos efeitos adversos.

IV. À comunidade acadêmica é recomendada a realização de ensaios clínicos sob a finalidade de aprimorar e padronizar os protocolos de estimulação, sejam eles através da ETCC, da intervenção cognitiva ou da terapêutica combinada. Mais estudos e resultados trariam avanços sobre a discussão das possibilidades do uso desses mecanismos de tratamento para a DA, diante da urgência que demanda esse tipo patologia, tanto para o paciente, quanto para os familiares.

9. Referências bibliográficas

- Aguirre, E., Woods, R. T., Spector, A., & Orrell, M. (2012). Cognitive stimulation for dementia: A systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 253–262. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.07.001>
- American Psychiatric Association (2013). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5)* Porto Alegre: Artmed.
- Amorim, G.G. & Freitas, A.F. (2012). Demências. Em Filgueira, N. A. (Org.) *Medicina Interna de Ambulatório* (Cap. 64, pp. 678 – 698). Rio de Janeiro: Medbook.
- Andrade, S.M., de Mendonça, C.T.P.L., Pereira, T.C.L., Fernandez-Calvo, B., Araújo R.C.N., & Alves, N.T. (2016). Adjuvant transcranial direct current stimulation for treating Alzheimer's disease - A case study. *Dementia & Neuropsychologia* 10(2),156-159.
- Apostolova, L.G. (2016). Alzheimer Disease. *Continuum Lifelong Learning Neurology* (2016; 22(2):419–434.
- Apostolova, L.G., & Cummings, J.L. (2008). Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*; 25,115-126.
- Association, A. (2017). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 13(4), 325–373.
- Ayalon, L., Gum, A. M., Feliciano, L., & Areán, P. A. (2006). Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Archives of internal medicine*, 166(20), 2182–2188.

- Bahar-Fuchs, A., Clare, L., & Woods, B. (2013). Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003260.pub2>
- Bahia, V.S., Carthery-Goulart, M.T., Novelli, M.M., Kato-Narita, E. M., Areza-Fegyveres, R., Caramelli, P., & Nitrini R. (2010). Functional Disability in Alzheimer Disease: A Validation Study of the Brazilian Version of the Disability Assessment for Dementia (DAD-Br). *Alzheimer Disease Association Disorders*, 24, 3.
- Balietti, M., Giuli, C., Fattoretti, P., Fabbietti, P., Papa, R., Postacchini, D., & Conti, F. (2017). Effect of a Comprehensive Intervention on Plasma BDNF in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers Disisease* 57, 37-43. doi: 10.3233/JAD-161168
- Bentwich, J., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Shorer, R., Peretz, R., Khaigrekht, M., & Rabey, J. M. (2011). Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *Journal of Neural Transmission* (Vienna, Austria: 1996), 118(3), 463–471. doi:10.1007/s00702-010-0578-1
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., & Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*, 9(5), 641–661. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
- Birks, J.S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593
- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C. S., Martins, O. E. M. S., de Macedo, E. C., & Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual

- recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80, 444–447. doi: 10.1136/jnnp.2007.141853
- Boggio, P. S., Valasek, C. A., Campanhã, C., Giglio, A. C. A., Baptista, N. I., Lapenta, O. M., & Fregni, F. (2011). Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. *Neuropsychological Rehabilitation*, 21(5), 703–716. doi:10.1080/09602011.2011.617943.
- Boggio, P.S., Ferrucci R., Mameli F., Martins D., Martins, O., & Vergari M. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*.5:223–230.
- Bottino, C. M. C., Carvalho, I. A. M., Alvarez, A. M. M. A., Avila, R., Zukauskas, P. R., Bustamante, S. E. Z., & Camargo, C. H. P. (2002). Cognitive rehabilitation in Alzheimer's disease patients: multidisciplinary team report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 60(1), 70–79. doi:10.1590/S0004-282X2002000100013
- Brunoni, A.R., Ferrucci, R., Fregni F., Boggio, P.S., & Priori, A. (2012). Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A summary of preclinical, clinical and translational findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 39,9 – 16.
- Burla, C., Camarano, A.A., Kanso, S., Fernandes, D. & Nunes R. (2013). Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. *Ciências da Saúde Coletiva*. 18(10):2949-56.
- Buschert, V., Bokde, A. L., & Hampel, H. (2010). Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(9), 508-517.

- Bystad, M., Grønli, O., Rasmussen, I. D., Gundersen, N., Nordvang, L., Wang-Iversen, H., & Aslaksen, P. M. (2016). Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer's research & therapy*, 8(1), 13.
- Cappon, D., Jahanshahi, M. & Bisiacchi P. (2016). Value and Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the Cognitive Rehabilitation: A Critical Review Since 2000. *Frontiers in Neuroscience* (10) 157. doi: 10.3389/fnins.2016
- Caramelli, P., & Bottino, C.M.C. (2007). Tratando os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD). *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 56(2): 83-87.
- Caramelli, P., Teixeira, A.L., Buchpiguel, C. A., & Lee, H.W., (2011). Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: exames complementares. Em *Dementia & Neuropsychologia/ Brazilian Academy of Neurology / Associação Neurologia Cognitiva e do Comportamento*. -- v. 5, Suppl. 1 (2011). -- São Paulo: Cognitive Neurology and Ageing Department of the Brazilian Academy of Neurology and of the Brazilian Association of Geriatric Neuropsychiatry, 2007-v.: il.
- Carvalho, S., Boggio, P. S., Gonçalves, Ó. F., Vigário, A. R., Faria, M., Silva, S., ... & Leite, J. (2015). Transcranial direct current stimulation based metaplasticity protocols in working memory. *Brain stimulation*, 8(2), 289-294.
- Carthery-Goulart, M. T., Areza-Fegyveres, R., Schultz, R. R., Okamoto, I., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., & Nitrini, R. (2007). Cross-cultural adaptation of the Disability Assessment for Dementia (DAD). *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 65(3B), 916–919.

- Chapman, S.B., Weiner, M.F., Rackley, A., Hynan, L.S., & Zient, J.(2004). Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *Journal of Speech Language and Hear Res* 2004;47:1149-1163.
- Clare, L. & Woods, R. T. (2008). Psychological interventions with people with dementia. *Handbook of the Clinical Psychology of Ageing*. (2a Ed., p 523-46). England: John Wiley & Sons Ltd.
- Cotelli, M., Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Rosini, S., Ferrari, C., ... Miniussi, C. (2014). Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00038>
- Cotelli, M., Manenti, R., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2012). Non-Pharmacological Intervention for Memory Decline. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00046>
- Clare, L., Woods, R. T., Moniz, E. D., Orrell, M., & Spector, A. (2013). Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD003260. doi:10.1002/14651858
- Cruz, T. J. P. da, Sá, S. P. C., Lindolpho, M. da C., & Caldas, C. P. (2015). Estimulação cognitiva para idoso com Doença de Alzheimer realizada pelo cuidador. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 68(3), 510–516. <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2015680319i>
- Cummings, J., Lee, G., Mortsdorf, T., Ritter, A., & Zhong, K. (2017). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 3(3), 367–384. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.05.002>
- Dubois, B. & Cadoz-Uspensakaya, O. (2016). Changing concepts and new definitions for

- Alzheimer's disease. Em M. Husain & J.M. Scott. (Org.) *Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia*. (p. 353–360). Oxford, United Kingdom.
- Elder, G. J., & Taylor, J.-P. (2014). Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimer's research & therapy*, 6(5), 74.
- Farina, E., Mantovani, F., Fioravanti, R., Pignatti, R., Chiavari, L., Imbornone, E., & Nemni, R. (2006). Evaluating two groups programmes of cognitive training in mild-to-moderate AD: Is there any difference between a “global” stimulation and a “cognitive-specific” one? *Aging & Mental Health*, 10(3), 211-218.
- Fernández-Calvo, B., Contador, I., Ramos, F., Olazarán, J., Aniel, C., Mograb, C., & Morris, R.G. (2014). Effect of unawareness on rehabilitation outcome in a randomised controlled trial of multicomponent intervention for patients with mild Alzheimer's disease. *Neuropsychological Rehabilitation: International Journal*, doi: 10.1080/09602011.2014.948461
- Fernández-Calvo, B., Rodríguez-Pérez, R., Contador, I., Rubio-Santorum, A., & Ramos, F. (2011). Eficacia del entrenamiento cognitivo basado em nuevas tecnologías en pacientes con demencia tipo Alzheimer. *Psicothema* 2011. Vol. 23, nº 1, pp. 44-50.
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S. & Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, 71(7), 493–498. doi:10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3
- Field, A. (2009). *Descobrimo a estatística usando o SPSS* (2a edição). Porto Alegre: Artmed.
- Flöel, A. (2014). tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases.

- NeuroImage*, 85, 934–947. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.098>
- Folstein, M., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). “Mini-Mental State” a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3); 189-198.
- Forbes, D., Forbes, S. C., Blake, C. M., Thiessen, E. J., & Forbes, S. (2015). Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006489.pub4>
- Fregni, F., Boggio, & P., Brunoni, A. (2011). Neuromodulação Terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. São Paulo: Sarvier.
- Freitas, C., Mondragón-Llorca, H. & Pascual-Leone, A. (2011). Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: Systematic review and perspectives for the future. *Experimental Gerontology* 46 (2011) 611–627.
- Fukushima, R. L. M., Carmo, E. G. D., Pedroso, R. D. V., Micali, P. N., Donadelli, P. S., Fuzaro Junior, G., & Costa, J. L. R. (2016). Effects of cognitive stimulation on neuropsychiatric symptoms in elderly with Alzheimer's disease: A systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, 10(3), 178-184.
- Furubayashi, T., Terao, Y., Arai, N., Okabe, S., Mochizuki, H., Hanajima, R., & Ugawa, Y. (2008). Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area. *Experimental Brain Research*, 185(2), 279–286. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1149-z>

- Gélinas, I., Gauthier, L., McIntyre, M., & Gauthier, S. (1998). Development of a Functional Measure for Persons With Alzheimer's Disease: The Disability Assessment for Dementia. *The American Journal of Occupational Therapy*, 53-5.
- Gitlin, L. N., Hodgson, N., Jutkowitz, E., & Pizzi, L. (2010). The Cost-Effectiveness of a Nonpharmacologic Intervention for Individuals With Dementia and Family Caregivers: The Tailored Activity Program. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(6), 510–519. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181c37d13>
- Grabowski, T.,J., DeKosky, S.T., & Eichler, A., F. (2015). Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. *UpToDate*. Estraído www.uptodate.com, acessado em 02 de fevereiro de 2017.
- Graff, M. J. L., Adang, E. M. M., Vernooij-Dassen, M. J. M., Dekker, J., Jonsson, L., Thijssen, M., & Rikkert, M. G. M. O. (2008). Community occupational therapy for older patients with dementia and their care givers: cost effectiveness study. *BMJ*, 336(7636), 134–138. <https://doi.org/10.1136/bmj.39408.481898.BE>
- Graessel, E., Stemmer, R., Eichenseer, B., Pickel, S., Donath, C., Kornhuber, J., & Luttenberger, K. (2011). Non-pharmacological, multicomponent group therapy in patients with degenerative dementia: a 12-month randomized, controlled trial. *BMC medicine*, 9(1), 129.
- Hansen, R.A., Gartlehner, G., Webb, A.P., Morgan, L.C., Moore, C.G., & Jonas, D.E. (2008). Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Interventions in Aging*;3: 211-225.
- Helzner, E. P., Scarmeas, N., Cosentino, S., Tang, M. X., Schupf, N., & Stern, Y. (2008). Survival in Alzheimer disease A multiethnic, population-based study of incident cases. *Neurology*,

71(19), 1489–1495.

- Heuberger, R. (2012). Polypharmacy and Food–Drug Interactions Among Older Persons: A Review. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*, 31(4), 325–403. <https://doi.org/10.1080/21551197.2012.729902>
- Higgins, J.P.T., Green, S. (2011). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [atualizado em março, 2011]. *The Cochrane Collaboration*. Acessado em 20 de abril de 2013, de: <http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>.
- Hsu, W.-Y., Ku, Y., Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2015). Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 36(8), 2348–2359. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016>
- Huntley, J. D., Gould, R. L., Liu, K., Smith, M., & Howard, R. J. (2015). Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression. *BMJ open*, 5(4), e005247.
- Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental Brain Research*, 216(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2891-9>
- Kanapp, M., Thorgrisen, L.Patel, A.Spector, A. Hallan, A., Woods, B., & Orrel, M. (2006). Cognitive stimulation therapy for people with dementia: cost-effectiveness analysis. *British Journal of Psychiatry*, 188: 574-580.
- Keene, C.D., Montine, J.T. & Kuller, L.H. (2016). Epidemiology, pathology and pathogenesis of Alzheimer disease. *UpToDate*. Estraído de www.uptodate.com, acessado em 02 de fevereiro de 2017.’

- Khedr, E. M., Gamal, N. F. E., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., ... Karim, A. A. (2014). A Double-Blind Randomized Clinical Trial on the Efficacy of Cortical Direct Current Stimulation for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00275>
- Krysinskaa, K., Sachdev, P., Breitnerd, J., Kivipeltoe, M., Kukullf, W., & Brodatya, H. (2017). Dementia registries around the globe and their applications: A systematic review. *Alzheimer's & Dementia*, (2017), 1-17.
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*, 85, 948-960.
- Liana, G. A. (2016). Alzheimer Disease. *Continuum Lifelong Learning Neurology* 22(2), 419–434.
- Lockhart, I.A., Mitchell, S.A., & Kelly, S. (2009). Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the "real-world" evidence. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*; 28:389-403.
- Lozano, M. A., Fosdickb, L., Chakravartyc, M.M., Leoutsakosd, J., Munrod, C., & Gwenn Smithd (2016). A Phase II Study of Fornix Deep Brain Stimulation in Mild Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. doi: 10.3233/JAD-160017
- Machado, L., C., B. (2016). Em Freitas, E.V., (Org.) Doença de Alzheimer. *Tratado de Geriatria e Gerontologia* (4a Ed., p.240 - 268). Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan.
- Markowitsch, H. J., & Staniloiu, A. (2012). Amnesic disorders. *The Lancet*, 380(9851), 1429–1440.
- Marôco, J. (2014). *Análise Estatística com o SPSS Statistics (6ª Edição)*. Pêro Pinheiro, Portugal: Gráfica Manuel Barbosa & Filhos.

- Matthews, B.R. (2010). Alzheimer Disease Update. *Continuum Lifelong Learning Neurology* 2010; 16(2):15–30. doi: 10.1212/01.CON.0000368210.41093.4e
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–944.
- Mitchell, S. L. (2015). Advanced Dementia. *The New England Journal of Medicine*, 372; 26.
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., & Altman, D.G. CONSORT. (2012). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery* (London, England), 10(1), 28–55. doi:10.1016/j.ijssu.2011.10.001.
- Morris, J.C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*; 43:2412-2414.
- Neumann, M., Rademakers, R., Roeber, S., Baker, M., Kretschmar, H. A., & Mackenzie, I. R. A. (2009). A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain*, 132(11), 2922–2931. <https://doi.org/10.1093/brain/awp214>.
- Nitsche, M.A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Terga, F. (2003). Facilitation of Implicit Motor Learning by Weak Transcranial Direct Current

- Stimulation of the Primary Motor Cortex in the Human. *Journal of Cognitive Neuroscience* 15:4, pp. 619 – 62.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527 Pt 3, 633–639.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation—update 2011. *Restorative neurology and neuroscience*, 29(6), 463–492.
- Oberman, L., & Pascual-Leone, A. (2013). Changes in Plasticity Across the Lifespan. In *Progress in Brain Research* (Vol. 207, p. 91–120). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00016-3>
- Parazzini, M., Fiocchi, S., Rossi, E., Paglialonga, A., & Ravazzani, P. (2011). Transcranial Direct Current Stimulation: Estimation of the Electric Field and of the Current Density in an Anatomical Human Head Model. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(6), 1773–1780. <https://doi.org/10.1109/TBME.2011.2116019>
- Penolazzi, B., Bergamaschi, S., Pastore, M., Villani, D., Sartori, G., & Mondini, S. (2014). Transcranial direct current stimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: A case study. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2015;25(6):799-817. doi: 10.1080/09602011.2014.977301
- Peterchev, A. V., Wagner, T. A., Miranda, P. C., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lisanby, S. H., ... & Bikson, M. (2012). Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: definition, selection, and reporting practices. *Brain Stimulation*, 5(4), 435-453.. doi:10.1016/j.brs.2011.10.001.

- Petrella, J. R., Coleman, R. E., & Doraiswamy, P. M. (2003). Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology*, 226(2), 315–336. doi:10.1148/radiol.2262011600
- Press, D., & Michael, A. (2017). Treatment of behavioral symptoms related to dementia. *UpToDate*. Extraído de www.uptodate.com, acessado em 02 de fevereiro de 2017.
- Pikhovych, A., Walter, H. L., Mahabir, E., Fink, G. R., Graf, R., Schroeter, M., & Rueger, M. A. (2016). Transcranial direct current stimulation in the male mouse to promote recovery after stroke. *Laboratory Animals*, 50(3), 212–216. <https://doi.org/10.1177/0023677215610708>
- Press, D., & Alexander, M. 2017. Treatment of Alzheimer disease. *UpToDate*. Extraído de www.uptodate.com, acessado em 02 de fevereiro de 2017.
- Price, M., Prince, M., & Guerchet, M. (2013). World Alzheimer Report 2013. *Alzheimer's Disease International*; Londres, Inglaterra Disponível em <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/WorldAlzheimerReport2013.pdf>. Acessado em 12 de janeiro de 2018.
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Gemma-Clair, A., Wu, Y-T., & Prina M. (2015). World Alzheimer Report. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost & trends. *Alzheimer's Disease International*; Londres, Inglaterra. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>. Acessado em 15 de novembro de 2016.
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9(10), 2257-2260.
- Rabey, J. M., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Gonen, O., Marton, R. G., & Khaigrekh, M. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is

- a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study. *Journal of Neural Transmission* (Vienna, Austria: 1996), 120(5), 813–819. doi:10.1007/s00702-012-0902-z
- Rafii, M. S., & Aisen, P. S. (2009). Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics. *BMC Medicine*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-7>
- Reinikainen, K. J., Soininen, H., & Riekkinen, P. J. (1990). Neurotransmitter changes in Alzheimer's disease: implications to diagnostics and therapy. *Journal of neuroscience research*, 27(4), 576–586.
- Rodrigues, M. C. S., & Oliveira, C. de. (2016). Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 24(0). <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1316.2800>
- Roher, A.E., Maarouf, C.L., Kokjohn, T.A., Belden, C., Serrano, G., Sabbagh, M.S. & Beach, T.G. (2016). Chemical and neuropathological analyses of an Alzheimer's disease patient treated with solanezumab. *American Journal Neurodegenerative Disease* 2016;5 (4):158-170.
- Rolland, Y., Pillard, F., Klapouszczak, A., Reynish, E., Thomas, D., Andrieu, S., & Vellas, B. (2007). Exercise Program for Nursing Home Residents with Alzheimer's Disease: A 1-Year Randomized, Controlled Trial: EXERCISE PROGRAM AND ALZHEIMER'S DISEASE. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(2), 158–165. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01035.x>
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356–1364.

- Rountree, S., & Doody, R.S. (2016). Presentation and management of Alzheimer Disease. Em Husain, M. & Schott, J. M (Org.) *Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia* (2^o ed, p. 361–378). United Kingdom: Oxford University Press
- Schecker, M., Pirnay-Dummer, P., Schmidtke, K., Hentrich-Hesse, T., & Borchardt, D. (2013). Cognitive interventions in mild Alzheimer's disease: a therapy-evaluation study on the interaction of medication and cognitive treatment. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 3(1), 301-311..doi: 10.1159/000354190.
- Scheltens, P., Twisk, J. W., Blesa, R., Scarpini, E., von Arnim, C. A., Bongers, A., & Waal, H. (2012). Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 31(1), 225–236.
- Schliebs, R., & Arendt, T. (2011). The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Research*, 221(2), 555–563. Doi:10.1016/j.bbr.2010.11.058
- Schneider, L.S. (2013). Alzheimer Disease Pharmacologic Treatment and Treatment Research (2013). *Continuum Lifelong Learning Neurology* 19(2), 339–357.
- Schott, J.M. & Warren, J.D. (2012). Alzheimer's disease: mimics and chameleons. *Practical Neurology*; 12:358–366. doi: 10.1136/practneurol-2012-000315
- Schultz, R.R., Siviero M.O., & Bertolucci, P.H.F. (2001). The cognitive subscale of the “Alzheimer's Disease Assessment Scale” in a Brazilian sample. *Brazilian Journal of Medicine and Biology*, Res 34(10).
- Seeley, W. & Miller, B.L. (2016). Doença de Alzheimer e outras demências. Em *Medicina interna de Harrison*. Kasper, L.(Org.); tradução: Ademar Valadares Fonseca; (19. ed. p. 901– 936) Porto Alegre : AMGH, 2017.

- Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, P.T., Paul H. Weinreb, P.H., Williams, & Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 537.doi:10.1038/nature19323
- Siemers, E.R., Sundella, L.K., Carlson, C., Casea, M. Sethuramana, G., Liu-Seiferta, H., Dowsetta, S.A., Pontecorvob, M.J. A. Deana, R.A. & Demattosa R.(2016).Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients.*Alzheimer's & Dementia* 12:110-120.
- Sitzer, D. I., Twamley, E. W., & Jeste, D. (2006). Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(2), 75-90.
- Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B. O. B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., & Orrell, M. (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 183(3), 248-254.
- Spring, C. C., Hobson, V., Lucas, J. A., Menon, C. V., Hall, J. R., & O'Bryant, S. E. (2012). Diagnostic accuracy of the MMSE in detecting probable and possible Alzheimer's disease in ethnically diverse highly educated individuals: an analysis of the NACC database. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 67(8), 890–896.
- Stagg, C.J. & Michael A. N. (2001). Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist* 17(1) 37–53.
- Suemoto, K. C., Apolinario, D., Nakamura-Palacios, E.,M., Lopes , L., Renata Elaine Paraizo Leite, & Fregni, F.(2014).Effects of a Non-focal Plasticity Protocol on Apathy in

- Moderate Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-blind, Sham-controlled Trial. *Brain Stimulation*, 7, 308-313.
- Takeda, M., Tanaka, T., Okochi, M., & Kazui, H. (2012). Non-pharmacological intervention for dementia patients: Editorial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 66(1), 1–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02304.x>
- Vellas, B., Andrieu, S., Sampaio, C., & Wilcock, G. (2007). Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *The Lancet Neurology* 6, 56–62. doi:10.1016/S1474-4422(06)70677-9
- Valiengo, L., & Brunoni, A. (2014). Neuromodulação não invasiva na reabilitação cognitiva do idoso: perspectivas atuais e futuras. Caixeta, L., & Teixeira, A.L. Em *Neuropsicologia geriátrica: neuropsiquiatria cognitiva em idosos* (Cap. 30, p: 345 - 361). Porto Alegre: Artmed.
- World Health Organization (WHO), (2014). The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>. Acessado em 24 de dezembro de 2016.
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H. & Feldman, H. (2016). Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology*, 15(5), 455–532.
- Wood, A. J., & Cummings, J. L. (2004). Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 351(1), 56.
- Woods, B., Aguirre, E., Spector, A. E., & Orrell, M. (2012). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005562.pub2>

- Xiao, S., Wang, T., Ma, X., Qin, Y., Li, X., Zhao, Z., ... He, J. (2017). Efficacy and safety of a novel acetylcholinesterase inhibitor octohydroaminoacridine in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Phase II multicenter randomised controlled trial. *Age and Ageing*, 46(5), 767–773. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx045>
- Yates, K. F., Sweat, V., Yau, P. L., Turchiano, M. M., & Convit, A. (2012). Impact of Metabolic Syndrome on Cognition and Brain: A Selected Review of the Literature. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2060–2067.
- Yaffe, K., & Hoang, T. (2013). Nonpharmacologic treatment and prevention strategies for dementia. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 19(2, Dementia), 372–381.
- Yaffe, K., & Hazzouri, A. Z. (2017). Epidemiology and risk factors for dementia. In B. C. Miller & B. F. Boeve (Org.). *The behavioral neurology of dementia*. (p. 44–56). New York: Cambridge University Press.
- Zec, R. F., Landreth, E. S., Vicari, S. K., Feldman, E., Belman, J., Andrise, A., & Becker, R. (1992). Alzheimer disease assessment scale: useful for both early detection and staging of dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 6(2), 89-102.

10. ANEXO A

ESTAGIAMENTO CLÍNICO DA DEMÊNCIA (CDR)

INSTRUÇÕES:

- Utilize todas as informações da anamnese, exame físico e ECC e faça o melhor julgamento.
- Pontue cada categoria independentemente.
- Considere os declínios devidos apenas às perdas cognitivas, e não a deficiências físicas, depressão, etc.
- Se houver dúvida em uma categoria isoladamente (ex., 1 ou 2 pontos para Orientação), opte pela pontuação maior.

Pontuação Categoria	0	0,5	1	2	3
MEMÓRIA	Sem perda de memória, ou esquecimento leve e inconstante	Esquecimento leve e consistente; recordação incompleta de eventos	Perda moderada. Mais intensa para eventos recentes com interferência nas atividades cotidianas.	Perda acentuada; retém somente material intensamente aprendido; material novo é perdido rapidamente	Perda acentuada; permanecem somente fragmentos
ORIENTAÇÃO	Plenamente orientado	Plenamente orientado; leve dificuldade nas relações temporais	Dificuldade moderada nas relações temporais; está orientado especialmente durante o exame, mas pode não estar em outras ocasiões.	Acentuada dificuldade nas relações temporais; geralmente desorientado no tempo e no espaço	Orientado apenas para pessoas
JULGAMENTO E RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve bem problemas cotidianos; cuida bem de finanças; julgamento relativamente preservado	Leve dificuldade na resolução de problemas, similaridades e diferenças	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social geralmente preservado.	Dificuldade acentuada em lidar com problemas, similaridades e diferenças julgamento social geralmente prejudicado.	Incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas.
ATIVIDADES COMUNITÁRIAS	Funcionamento independente no trabalho, compras, e grupos sociais	Leve dificuldade nestas atividades.	Não é independente nestas atividades, mas pode ainda estar engajado em algumas. Parece normal ao exame superficial.	Sem funções independentes fora do lar, mas aparenta estar bem, como se fosse capaz de tê-las	Sem funções independentes fora do lar e aparenta não estar mesmo em condições de tê-las
LAR E PASSATEMPO	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados	Prejuízo leve, porém definido, nas funções do lar; abandono das tarefas mais difíceis e dos passatempos e interesses mais complicados	Preservadas apenas tarefas domésticas simples; interesses muito restritos e sem continuidades	Nenhuma função significativa em casa
CUIDADOS PESSOAIS	Plenamente capaz de cuidar de si mesmo	Plenamente capaz de cuidar de si mesmo	Necessita de ser estimulado	Necessita de ajuda para vestir-se, higiene e manutenção da aparência pessoal	Necessita de muita ajuda nos cuidados pessoais; incontinência esfinteriana freqüente.

Pontuação ACD:

- Memória (M) é a categoria primária e todas as outras são secundárias (S).
- O CDR global é derivado das pontuações em cada uma das categorias, como adiante.

Se ao menos três S = M, então ACD = M
Se três ou mais S são > ou < que M, então ACD é igual à maioria destas S
Se três S > M e duas S < M, ou o contrário, então ACD = M
Se M = 0,5 e três ou mais S ≥ 1, então ACD = 1
Se M = 0,5, o ACD não pode ser 0; nesse caso, só pode ser 0,5 ou 1
Se M = 0, ACD = 0, a menos que duas ou mais S ≥ 0,5 e, nesse caso, ACD = 0,5
Se M ≥ 1, ACD não pode ser 0; nesse caso, ACD = 0,5 se a maioria das S = 0
Embora sejam aplicáveis na maioria dos casos, essas regras não cobrem todas as possíveis combinações de score. Há situações de exceção: Ex.: 1. Com empates nas S um dos lados de M, escolha para o CDR as pontuações empatadas mais próximas de M (exemplo: M e uma S = 3; duas S = 2, duas S = 1, então ACD = 2); 2. Quando apenas uma ou duas S = M, ACD = M, contanto que não mais que duas S estejam em algum dos lados de M; 3. Quando M ≥ 1, ACD não pode ser 0. ACD = 0,5 quando maioria das S = 0.

Pontuação "ACD" = _____

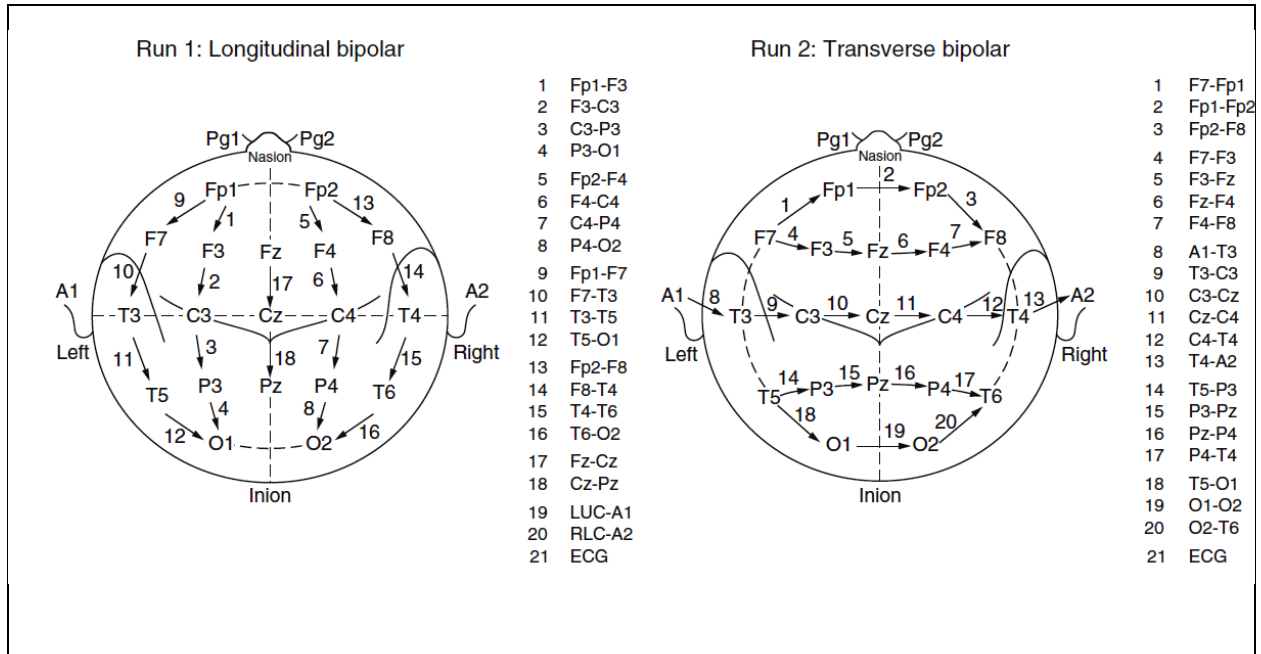
Interpretação:

- 0 = Sem Demência
- 0,5 = Demência Questionável
- 1 = Demência Leve
- 2 = Demência Moderada
- 3 = Demência Avançada

Pontuação "soma das caixas" (M + O + JRP + AC + LP + CP) = _____

11. ANEXO B

Dois formatos comuns de montagem dos eletrodos do EEG longitudinal e transverso.



12. ANEXO C

ESCALA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER **ALZHEIMER DISEASE ASSESSMENT SCALE – ADAS**

*Mohs, RC, Rosen, WG, Davis, KL (1983): The Alzheimer's Disease Assessment Scale:
An instrument for assessing treatment efficacy: Psychopharmacology Bulletin, 19:448-450*

*Rosen, WG, Mohs, RC, Davis, KL (1984): A new rating scale for Alzheimer's Disease
American Journal of Psychiatry, 141: 1356-1364*

Nome: _____

Idade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Sexo: _____

Profissão: _____

Escolaridade: _____

Dados sobre a história clínica: _____

Data de Observação: ____/____/____

Observador: _____

ADAS COGNITIVA

1. Tarefa de evocação de palavras

Nesta prova são efectuadas três tentativas para aprender uma lista de 10 palavras de alta frequência (e altamente visualizáveis). As dez palavras impressas em cartões, são apresentadas, uma a uma, pelo observador durante dois segundos cada. Na primeira tentativa o observador fornece a seguinte instrução: "Vou mostrar-lhe cartões com palavras, um de cada vez. Leia cada palavra em voz alta e tente memorizá-la, porque mais tarde vou pedir-lhe para recordar todas as palavras que lhe mostrei". Depois da apresentação de todas as palavras, o observador pede ao sujeito para tentar recordar o maior número possível de palavras. Fazem-se mais duas aplicações de leitura e evocação.

NOTA: Para sujeitos analfabetos as palavras são lidas em voz alta pelo observador em vez de apresentadas em cartões.

PONTUAÇÃO: Atribui-se 1 ponto a cada resposta errada. Soma-se e divide-se por três, arredondando para o n.º inteiro mais próximo.

1.ª Tentativa			2.ª Tentativa			3.ª Tentativa		
	Recordada	N/Recordada		Recordada	N/Recordada		Recordada	N/Recordada
Casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Criança	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Saia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Barco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Carro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Médico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Escola	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Escola	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Carro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Criança	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Saia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Barco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Médico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Criança	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Barco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Escola	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Médico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total =			Total =			Total =		
Pontuação = _____ (pontuação máxima de 10)								

2. Nomeação de objectos e dedos

Nesta prova pede-se ao sujeito para dizer o nome de doze objectos reais, de alta, média e baixa frequência, apresentados aleatoriamente. A instrução deve ser: **“Como se chama isto? ou Qual é o nome deste objecto?”** Se o sujeito não responde, então o observador deve dar ajuda semântica para o objecto; se o sujeito continua sem responder ou comete erros, o observador deve passar para o objecto seguinte.

Em seguida, pede-se ao sujeito para dizer os nomes dos dedos da mão dominante pela seguinte ordem: polegar, mínimo, indicador, médio e anelar.

Objectos	Pistas dadas quando há dificuldade	Correcto	Incorrecto
Alfinete	Para prender, era usado nas fraldas dos bebés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caneta	Para escrever	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bola	Para jogar e pode ser um brinquedo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prego	Para fixar (pendurar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cigarro	Para fumar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Copo	Por onde bebemos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tesoura	Para cortar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colher	Para comer a sopa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Selo	Para colar nas cartas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Óculos	Para ver melhor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relógio	Para ver as horas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anel	Para usar nos dedos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dedos: Deve nomear os dedos da mão dominante			
	Resposta	Correcto	Incorrecto
Polegar		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indicador		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Médio		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anelar		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mínimo		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total = _____			
Pontuação (itens – nomes de objectos e dedos): 0 = 2 itens incorrectamente nomeados 1 = 3 - 5 itens incorrectamente nomeados 2 = 6 – 8 itens incorrectamente nomeados 3 = 9 – 11 itens incorrectamente nomeados 4 = 12 – 14 itens incorrectamente nomeados 5 = 15 – 17 itens incorrectamente nomeados			
Pontuação = _____ (pontuação máxima de 5)			

3. Compreensão de ordens

Nesta prova avalia-se a compreensão da linguagem oral em função da capacidade do sujeito para executar 5 ordens. Cada ordem só pode ser repetida uma vez. Se o sujeito não responde ou comete erros à primeira instrução, o observador deve dar a ordem mais uma vez, e passa à próxima ordem. Devem ser aplicadas todas as ordens. As ordens só são consideradas correctas se executadas na totalidade.

Ordens	Correcto	Incorrecto
1. "Feche a mão".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. "Aponte para o tecto e depois para o chão".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coloca-se em linha um lápis, um relógio e um cartão		
3. "Ponha o <u>lápiz em cima do cartão</u> e depois volte a colocá-lo no <u>lugar onde estava</u> ".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. "Ponha o <u>relógio do outro lado do lápis</u> e depois <u>vire o cartão</u> ".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. "Bata <u>duas vezes em cada um dos seus ombros com dois dedos</u> e <u>com os olhos fechados</u> ".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>NOTA: Os elementos sublinhados representam etapas únicas, mas cada ordem é cotada como um todo.</p> <p>Pontuação (itens – nomes de objectos e dedos):</p> <p>0 = 0 Erros, 5 ordens correctas 1 = 1 Ordem incorrecta, 4 ordens correctas 2 = 2 Ordens incorrectas, 3 ordens correctas 3 = 3 Ordens incorrectas, 2 ordens correctas 4 = 4 Ordens incorrectas, 1 ordem correcta 5 = 5 Ordens incorrectas</p> <p style="text-align: right;">Pontuação = _____ (pontuação máxima de 5)</p>		

4. Capacidade Construtiva

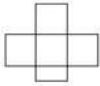



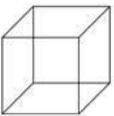

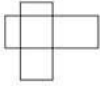

Esta prova avalia a capacidade de copiar quatro figuras geométricas que vão desde uma figura simples (um círculo) até uma mais complexa (um cubo). As formas devem ser apresentadas individualmente, em folhas de papel planas e brancas (na metade superior de uma folha A4).

O observador deve dar ao sujeito um lápis antes de lhe entregar a 1.ª forma. As instruções fornecidas são: **“Nesta folha está uma figura. Tente desenhar uma figura parecida, em qualquer parte da folha”**. São permitidas duas tentativas. Se o sujeito não consegue reproduzir a figura em duas tentativas passa para a figura seguinte. O desenho é cotado como correcto se o sujeito reproduzir todas as características geométricas do original. As diferenças no tamanho não são cotadas como erro, assim como pequenas falhas entre as linhas, desde que a forma esteja bem reproduzida (* ver exemplos a seguir).

NOTA: O uso de borracha não é permitido.

Critérios de pontuação para cada forma

1. **Círculo** – Curva fechada.
2. **Dois rectângulos sobrepostos** – Cada rectângulo deve ter quatro lados e a sobreposição deve ser igual à forma apresentada.
3. **Losango** – A figura deve ter quatro lados oblíquos e todos os lados devem ser aproximadamente iguais em comprimento.
4. **Cubo** – A forma deve estar em perspectiva, com a face anterior correctamente orientada, as linhas internas correctamente desenhadas entre os cantos.

Correcto	Incorrecto	Correcto	Incorrecto	Correcto	Incorrecto
2		3		4	
					
					
Registo		Correcto	Incorrecto	Pontuação:	
<input type="checkbox"/> Círculo		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0 = 4 desenhos correctos	
<input type="checkbox"/> Dois rectângulos sobrepostos		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 = 1 desenho incorrecto	
<input type="checkbox"/> Losango		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 = 2 desenhos incorrectos	
<input type="checkbox"/> Cubo		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 = 3 desenhos incorrectos	
				4 = 4 desenhos incorrectos	
				5 = Nenhuma forma, partes da forma, ou palavras em vez de desenho	
				Pontuação = _____	
				(pontuação máxima de 5)	

5. Praxia Ideativa

Esta prova avalia a capacidade de o sujeito executar uma sequência de acções complexas e familiares. Em cima da mesa e em frente do sujeito, coloca-se simultaneamente, uma folha de papel A 4 e um envelope grande. A instrução deve ser: **“Quero que faça de conta que está a enviar uma carta a si próprio. Tome este papel e dobre-o de maneira que caiba dentro do envelope, depois feche-o e escreva o seu nome, a sua morada e indique onde colocaria o selo”**. Se o sujeito se esquecer de uma parte do exercício ou se tiver dificuldades, o observador deve repetir a instrução.

NOTA: Só é considerada alteração neste item, quando este reflecte apenas dificuldade na execução duma tarefa conhecida e não alterações da memória.

Componentes	Correcto	Incorrecto
1. Dobrar a carta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Pôr a carta dentro do envelope	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Fechar o envelope	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Endereçar o envelope	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Indicar o local do selo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pontuação: 0 = Todas as etapas executadas 1 = 1 etapa não executada 2 = 2 etapas não executadas 3 = 3 etapas não executadas 4 = 4 etapas não executadas 5 = Todas as etapas não executadas		
Pontuação = _____ (pontuação máxima de 5)		

6. Orientação

As componentes da orientação são: nome, ano, mês, dia, dia da semana, estação do ano, local e hora (8 itens). Para o local deve ser indicado o nome do local onde o sujeito se encontra no presente momento. Antes de testar a orientação o observador deve ter em atenção as pistas periféricas no ambiente do teste (Ex.: relógio, calendário).

NOTA: Aceitam-se como respostas correctas a indicação do primeiro e último nome, + / - 1 h para as horas, nome incompleto para o local, indicação da próxima estação no período de uma semana antes do seu início, e duas semanas depois do seu fim.

Item	Correcto	Incorrecto
1. Nome completo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mês	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Dia da semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Estação do ano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Local	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pontuação = _____ (pontuação máxima de 8)		

7. Reconhecimento de palavras

As palavras a negrito são as palavras da lista inicial. Os círculos representam as respostas incorrectas e os quadrados as respostas correctas.

	1.ª Tentativa				2.ª Tentativa				3.ª Tentativa		
	Sim	Não	Rec		Sim	Não	Rec		Sim	Não	Rec
Beijo	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Festa	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Dança	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Papa	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Abrço	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Festa	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Livro	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Talho	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Passeio	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Festa	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Praia	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Praia	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Mão	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Carta	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Carta	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Feira	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Braço	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Jardim	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praia	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Rua	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Braço	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Carta	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Pé	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Perna	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Braço	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Teatro	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Museu	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Queijo	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Museu	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Loja	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chuva	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sol	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Bife	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Museu	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Teatro	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Água	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sol	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Manteiga	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Sol	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Manteiga	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Milho	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Manteiga	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Semente	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Chapéu	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Padre	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gravata	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Café	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Milho	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Parque	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Avião	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Chapéu	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Milho	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Rio	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Rio	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Chapéu	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Vinho	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vestido	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parque	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pérola	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Polícia	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rio	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Lenço	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pérola	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Pérola	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Cão	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Gato	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cão	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	Vaca	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cão	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Cavalo	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tinta	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Corca	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Total de respostas incorrectas = _____

Total Rec = _____

NOTA: Rec = Recordação da instrução.

Para a pontuação somam-se as respostas incorrectas de cada tentativa, divide-se esse n.º por três e arredonda-se para o n.º inteiro mais próximo.

Pontuação = _____
(pontuação máxima de 10)

8. Recordar as instruções do teste

Este item avalia a capacidade do sujeito para recordar as instruções da prova de reconhecimento de palavras (subteste 7). Em cada exercício de reconhecimento, pergunta-se ao sujeito, na apresentação das duas primeiras palavras: “**Já viu esta palavra antes?**” ou “**É uma palavra nova?**”. Para a terceira palavra pergunta-se: “**E agora esta?**” Se responder adequadamente, isto é, sim ou não, a recordação das instruções está correcta. Se o sujeito não responder, isto significa que as instruções foram esquecidas. Repetem-se as instruções. O procedimento usado para a terceira palavra é repetido para as palavras 4 – 24. Anota-se as falhas de memória para a instrução e depois de sete falhas no máximo, interrompe-se a contagem.

Pontuação:

- 0 = Sem necessidade de recordar instrução
- 1 = Defeito muito ligeiro (recordado 1 vez)
- 2 = Defeito ligeiro (recordado 2 vezes)
- 3 = Defeito moderado (recordado 3 a 4 vezes)
- 4 = Defeito moderadamente severo (recordado 5 ou 6 vezes)
- 5 = Defeito severo (recordado 7 vezes)

Pontuação = _____
(pontuação máxima de 5)

9. Linguagem oral

Este item é uma avaliação global da qualidade do discurso, isto é, clareza, dificuldade em fazer-se entender (expressão). O observador deve considerar todo o discurso produzido pelo sujeito na sessão quando avalia este item. Não são avaliadas neste item o débito do discurso nem a dificuldade em encontrar palavras que irão ser avaliadas no subteste 10. As pontuações mais elevadas (4 – 5) estão reservadas para sujeitos cuja capacidade de expressão esteja de tal modo alterada que impeça o sujeito de comunicar.

Pontuação:

- 0 = Nenhuma alteração
- 1 = Alteração muito ligeira (1 situação de dificuldade de expressão)
- 2 = Alteração ligeira (o sujeito tem dificuldade de expressão entre 25% a 50% do tempo da sessão)
- 3 = Alteração moderada (o sujeito tem dificuldade de expressão em um pouco mais de 50% do tempo da sessão)
- 4 = Alteração moderadamente grave (o sujeito tem dificuldade em claramente mais de 50% do tempo)
- 5 = Alteração grave (Produção de uma ou duas palavras, discurso fluente mas de conteúdo vazio; mutismo)

Pontuação = _____
(pontuação máxima de 5)

ESCALA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER – ADAS COGNITIVA

Nome: _____ Idade: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Profissão: _____

Escolaridade: _____ Data de Obs: ____/____/____ Observador: _____

<p>1. Tarefa de evocação de palavras 1ª Tentativa _____ 2ª Tentativa _____ 3ª Tentativa _____ Pontuação _____</p>	<p>7. Reconhecimento de palavras - Indicar o nº de res postas incorrectas para cada tentativa 1ª Tentativa ____ 2ª Tentativa ____ 3ª Tentativa ____ Pontuação _____</p>																		
<p>2. Nomeação de objectos e dedos Assinalar cada objecto e dedo incorrectamente nomeado</p> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Alfinete</td> <td><input type="checkbox"/> Óculos</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Caneta</td> <td><input type="checkbox"/> Relógio</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Bola</td> <td><input type="checkbox"/> Anel</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Pregos</td> <td><input type="checkbox"/> Polegar</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Cigarro</td> <td><input type="checkbox"/> Indicador</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Copo</td> <td><input type="checkbox"/> Médio</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Tesoura</td> <td><input type="checkbox"/> Anelar</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Colher</td> <td><input type="checkbox"/> Mindinho</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Selo</td> <td></td> </tr> </table> <p>Pontuação _____</p>	<input type="checkbox"/> Alfinete	<input type="checkbox"/> Óculos	<input type="checkbox"/> Caneta	<input type="checkbox"/> Relógio	<input type="checkbox"/> Bola	<input type="checkbox"/> Anel	<input type="checkbox"/> Pregos	<input type="checkbox"/> Polegar	<input type="checkbox"/> Cigarro	<input type="checkbox"/> Indicador	<input type="checkbox"/> Copo	<input type="checkbox"/> Médio	<input type="checkbox"/> Tesoura	<input type="checkbox"/> Anelar	<input type="checkbox"/> Colher	<input type="checkbox"/> Mindinho	<input type="checkbox"/> Selo		<p>8. Recordar as instruções do teste Indicar o nº de repetições da instrução para cada tentativa 1ª Tentativa ____ 2ª Tentativa ____ 3ª Tentativa ____ Pontuação: 0 = Sem necessidade de recordar instrução 1 = Defeito muito ligeiro (recordado 1 vez) 2 = Defeito ligeiro (recordado 2 vezes) 3 = Defeito moderado (recordado 3 a 4 vezes) 4 = Defeito moderadamente severo (recordado 5-6 vezes) 5 = Defeito severo (recordado 7 vezes) Pontuação _____</p>
<input type="checkbox"/> Alfinete	<input type="checkbox"/> Óculos																		
<input type="checkbox"/> Caneta	<input type="checkbox"/> Relógio																		
<input type="checkbox"/> Bola	<input type="checkbox"/> Anel																		
<input type="checkbox"/> Pregos	<input type="checkbox"/> Polegar																		
<input type="checkbox"/> Cigarro	<input type="checkbox"/> Indicador																		
<input type="checkbox"/> Copo	<input type="checkbox"/> Médio																		
<input type="checkbox"/> Tesoura	<input type="checkbox"/> Anelar																		
<input type="checkbox"/> Colher	<input type="checkbox"/> Mindinho																		
<input type="checkbox"/> Selo																			
<p>3. Compreensão de ordens Assinalar cada ordem executada correctamente</p> <p><input type="checkbox"/> Feche a mão <input type="checkbox"/> Aponte para o <u>tecto</u> e depois para o chão <input type="checkbox"/> Ponha o <u>lápiz em cima do cartão</u> e depois volte a colocá-lo no <u>lugar onde estava</u> <input type="checkbox"/> Ponha o relógio do <u>outro lado do lápis</u> e depois <u>vire o cartão</u> <input type="checkbox"/> Bata <u>duas vezes em cada um dos seus ombros com dois dedos e com os olhos fechados</u></p> <p>Pontuação _____</p>	<p>9. Capacidade de linguagem oral Pontuação: 0 = Nenhuma alteração 1 = Alteração muito ligeira 2 = Alteração ligeira 3 = Alteração moderada 4 = Alteração moderadamente grave 5 = Alteração grave Pontuação _____</p>																		
<p>4. Capacidade construtiva Assinalar cada desenho incorrecto</p> <p><input type="checkbox"/> Círculo <input type="checkbox"/> Dois rectângulos <input type="checkbox"/> Losango <input type="checkbox"/> Cubo</p> <p>Pontuação _____</p>	<p>10. Dificuldade em encontrar palavras no discurso espontâneo Pontuação: 0 = Nenhuma dificuldade 1 = Muito ligeira 2 = Ligeira 3 = Moderada 4 = Moderadamente grave 5 = Grave Pontuação _____</p>																		
<p>5. Praxia ideativa Assinalar cada etapa não executada ou executada incorrectamente</p> <p><input type="checkbox"/> Dobrar a carta <input type="checkbox"/> Pôr a carta dentro do envelope <input type="checkbox"/> Fechar o envelope <input type="checkbox"/> Endereçar o envelope <input type="checkbox"/> Indicar o local do selo</p> <p>Pontuação _____</p>	<p>11. Compreensão da linguagem oral Pontuação: 0 = Nenhuma dificuldade 1 = Muito ligeira 2 = Ligeira 3 = Moderada 4 = Moderadamente grave 5 = Grave Pontuação _____</p>																		
<p>6. Orientação Indicar as componentes incorrectas</p> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Nome completo</td> <td><input type="checkbox"/> Ano</td> <td><input type="checkbox"/> Mês</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Dia</td> <td><input type="checkbox"/> Dia da semana</td> <td><input type="checkbox"/> Local</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Estação do ano</td> <td><input type="checkbox"/> Hora</td> <td></td> </tr> </table> <p>Pontuação _____</p>	<input type="checkbox"/> Nome completo	<input type="checkbox"/> Ano	<input type="checkbox"/> Mês	<input type="checkbox"/> Dia	<input type="checkbox"/> Dia da semana	<input type="checkbox"/> Local	<input type="checkbox"/> Estação do ano	<input type="checkbox"/> Hora		<p>Nota Total – COGNITIVA</p>									
<input type="checkbox"/> Nome completo	<input type="checkbox"/> Ano	<input type="checkbox"/> Mês																	
<input type="checkbox"/> Dia	<input type="checkbox"/> Dia da semana	<input type="checkbox"/> Local																	
<input type="checkbox"/> Estação do ano	<input type="checkbox"/> Hora																		

13. ANEXO D

AVALIAÇÃO DA INCAPACIDADE FUNCIONAL NA DEMÊNCIA DISABILITY ASSESSMENT FOR DEMENTIA SCALE (DAD)

Gelinas J, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. 1999. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's Disease: The Disability Assessment for Dementia. American Journal of Occupational Therapy-53: 471-481

Nome:			N.º de processo:
Data:	MMS:	GDS:	IFD:
Pessoa entrevistada:		Parentesco ou equival:	
Indicar qualquer alteração do sistema motor ou sensorial:			
Examinador:			Duração:

Ao longo das duas últimas semanas, o(a) doente não precisou que o(a) ajudassem, ou lembrassem, nas seguintes actividades/tarefas:

COTAÇÃO: SIM = 1 NÃO = 0 N/A = Não aplicável

Iniciativa	Planeamento e organização	Eficácia de execução
------------	---------------------------	----------------------

HIGIENE

Lavar-se, ou tomar banho/duche			
Lavar os dentes, ou tratar da sua prótese dentária			
Tratar do seu cabelo (lavar e pentear)			
Preparou a água, as toalhas, o sabonete para se lavar, ou tomar banho/duche			
Lavou e limpou bem o corpo todo em segurança			
Lavou os dentes, ou tratou da sua prótese dentária adequadamente			
Tratou do seu cabelo (lavou-o e pentear-o)			

VESTIR

Vestir-se			
Escolheu as roupas apropriadas (consoante a ocasião, o tempo, o estado de limpeza e a combinação das cores)			
Vestiu-se pela ordem correcta (roupa interior, vestido/calças, sapatos)			
Vestir-se na totalidade			
Despir-se na totalidade			

CONTROLO DE ESFINCTERES

Utilizar a casa-de-banho no momento certo			
Utilizou a casa-de-banho sem "acidentes"			

ALIMENTAÇÃO

Achar que tinha necessidade de comer			
Escolheu adequadamente os utensílios e condimentos ao alimentar-se			
Tomou as suas refeições a um ritmo normal e de forma adequada			

PREPARAÇÃO DA REFEIÇÃO

Decidir que tinha necessidade de confeccionar uma refeição ligeira para si próprio			
Planeou adequadamente uma refeição ligeira (ingredientes, utensílios de cozinha)			
Preparou ou confeccionou uma refeição ligeira nas normas de segurança			

UTILIZAÇÃO DO TELEFONE

Resolver telefonar a alguém numa altura adequada			
Encontrou e marcou correctamente um número de telefone			
Manteve e terminou de forma adequada uma conversação telefónica			
Anotou e transmitiu de forma adequada uma mensagem telefónica			

Ao longo das duas últimas semanas, nome) _____, não precisou que o(a) ajudassem, ou lembrassem, nas seguintes actividades/tarefas:

COTAÇÃO: SIM = 1 NÃO = 0 N/A = Não aplicável

Iniciativa	Planeamento e organização	Eficácia de execução
------------	---------------------------	----------------------

SAÍR À RUA

Resolveu sair para o exterior (passado, visita, compras), numa altura apropriada			
Preparar uma saída de forma adequada, prevendo o transporte, as chaves, o destino, as condições do tempo, o dinheiro necessário e a lista de compras			
Sair e dirigir-se a um local conhecido, sem se perder			
Utilizar de forma segura o transporte adequado (automóvel, autocarro, táxi)			
Regressar com as compras certas			

FINANÇAS E CORRESPONDÊNCIA

Revelar interesse pelos seus assuntos pessoais, tais como as finanças ou a correspondência			
Organizar as suas finanças para fazer os pagamentos (cheques, caderneta bancária, ecibos)			
Organizar a sua correspondência adequadamente, como por ex.: o papel de carta, os endereços, os selos			
Lidar de forma adequada com o seu dinheiro (fazer trocos)			

MEDICAÇÃO

Tomar os medicamentos na altura correcta			
Tomar os medicamentos tal como prescrito (na dose indicada)			

LAZER E TRABALHO DOMÉSTICO

Mostrar interesse por actividade(s) de lazer			
Mostrar interesse pelos trabalhos domésticos que costumava realizar antes			
Planear e organizar de forma adequada as tarefas domésticas que costumava realizar antes			
Completar de forma adequada as tarefas domésticas que costumava realizar antes			
Ficar só em casa, sem perigo, quando necessário			

Comentários:

SUB-TOTAL/# Itens aplicáveis	/	/	/
TOTAL DA IFD/# Itens aplicáveis	/	/	/
TOTAL DA IFD em percentagem			

14. APÊNDICE A



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Departamento de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento (PPGNeC)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

APRESENTAÇÃO: Este texto pode eventualmente apresentar palavras ou frases não conhecidas por você. Caso isso aconteça, por favor, diga-nos para que possamos esclarecer melhor suas dúvidas. Esta pesquisa trata-se da análise dos benefícios da estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da Doença de Alzheimer e está sendo desenvolvida por Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade, pesquisadora de Pós-Doutorado vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, da Universidade Federal da Paraíba.

TÍTULO DA PESQUISA: Neuroestimulação aplicada ao tratamento da Doença de Alzheimer: ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.

OBJETIVOS: Essa pesquisa se propõe a verificar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com Doença de Alzheimer, tendo como parâmetros o desempenho cognitivo dos participantes.

PROCEDIMENTOS: Inicialmente, serão levantadas informações demográficas (idade, sexo, escolaridade, entre outras) e clínicas (comprometimentos físicos e psicológicos, uso de medicação, entre outras). Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa com um novo aparelho que existe para a estimulação do cérebro humano. Esse aparelho (estimulação transcraniana com corrente contínua) tem sido usado há vários anos em estudos de estimulação cerebral. Os resultados desses estudos mostram que esse aparelho pode melhorar as queixas cognitivas (como memória e atenção) e funcionais (dificuldade para andar e pegar objetos, por exemplo) de algumas pessoas. Todos os pacientes que concordarem em participar do estudo vão ser estimulados com o aparelho mencionado acima por 30 minutos, três vezes por semana, durante 8 semanas. Alguns aparelhos vão estar ligados e outros não, mas você não vai saber disso, apenas o profissional que aplicar as esponjas na sua cabeça. Assim, vamos saber se o aparelho realmente funciona para redução dos problemas cognitivos decorrentes da Doença de Alzheimer. Se você concordar em fazer parte do estudo, nós iremos aplicar vários testes para saber como você está antes, depois e um mês após o final do tratamento. São testes para ver como você sente que a sua vida está, quais as dificuldades com a realização de atividades no dia-a-dia com, como está sua atenção, memória e suas emoções. Caso você receba estimulação simulada e não tenha obtido resposta, o pesquisador irá lhe convidar para, no decorrer de 02 meses de início da pesquisa, ser submetido à estimulação ativa, seguindo o mesmo protocolo explicado acima (diariamente, durante 8 semanas, por 30 minutos), a fim de lhe assegurar a garantia de tratamento com corrente real, respeitando as normas éticas.

POSSIBILIDADE DE SEGUIMENTO: Se você tiver apresentado melhora clínica com corrente real, será convidado a permanecer na pesquisa, recebendo estimulação ativa por 12 meses. A corrente será aplicada durante 05 dias seguidos, por 30 minutos, a cada 02 meses. Também serão aplicados os mesmos testes cognitivos explicados acima após as 05 sessões periódicas de estimulação até o término do período (01 ano). Desta forma, objetivamos realizar um acompanhamento de sua evolução por um período mais longo de tempo. Caso você tenha conseguido melhorar clinicamente, sem ter recebido estimulação ativa, você será dispensado para tratamento em outros serviços de reabilitação, pois este é um indicativo de que, para você, não foi necessária a aplicação de corrente real para que o benefício cognitivo fosse gerado, não existindo justificativa de lhe submeter a sessões com esta corrente por um ano.

RISCOS E BENEFÍCIOS: Este aparelho gera uma corrente de intensidade muito baixa (2 mA), quase não se percebe, e essa corrente é dirigida para o seu cérebro através de duas esponjas úmidas que facilitam a passagem da corrente elétrica. Portanto, esse aparelho funciona como se fosse uma grande pilha. A corrente que passará sobre essas esponjas e pela sua cabeça será extremamente baixa. Para você ter uma ideia: essa corrente é centena de vezes mais baixa do que a corrente que passa nas tomadas em sua casa ou ainda a intensidade dessa corrente é mesma que aquela gerada

por 4 pilhas pequenas. Portanto, você será submetido a uma corrente semelhante a 4 pilhas pequenas por 30 minutos. Dessa forma, a pesquisa traz riscos mínimos, pois você poderá sentir um leve formigamento no local em que as esponjas encostam no seu couro cabeludo. Este procedimento já é utilizado há algum tempo em vários países. As queixas mais frequentes dos pacientes que já utilizaram este tratamento são formigamento no local de aplicação da estimulação e leve sonolência durante a aplicação. As pesquisas mostram que não existe risco de qualquer dano cerebral. Além disso, participar das avaliações e reavaliações pode trazer um desconforto transitório por ter que responder a muitas perguntas. Mesmo assim, você poderá desistir em qualquer momento de participar da pesquisa sem nenhuma penalidade. Com este estudo, buscamos ajudar as pessoas que sofrem da Doença de Alzheimer. A pesquisa tratará um grande benefício para o aprimoramento dos procedimentos de avaliação e intervenção, principalmente no que diz respeito aos possíveis benefícios no quadro cognitivo com o uso dessa ferramenta de neuroestimulação. Após o estudo, a equipe que lhe atendeu irão fornecer orientações de como maximizar suas habilidades motoras, funcionais e cognitivas que possam estar prejudicadas. O seu acompanhante/parente ou cuidador também será orientado sobre como poderá proceder para promover seu bem-estar e minimizar os desconfortos decorrentes da Doença de Alzheimer (como lhe ajudar no dia-a-dia, fazer atividades relacionadas à memória, como lembrar de fatos passados e recentes, dentre outras). Toda assistência oferecida aqui será gratuita e livre de ônus/custos para você.

RESSARCIMENTO: Não será feito nenhum pagamento para participar da pesquisa. A participação será de livre e espontânea vontade e caso haja algum custo financeiro adicional referente a participação na pesquisa será feito o devido ressarcimento.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados da pesquisa serão divulgados sem a identificação dos participantes e os protocolos serão arquivados por cinco anos no PPGNeC da UFPB, de acordo com as exigências da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que trata sobre a bioética.

Para tanto, solicitamos, além de sua participação voluntária durante a pesquisa, sua autorização para apresentar e publicar os resultados deste estudo em eventos e revistas científicas. Por ocasião da publicação dos resultados, bem como no processo de avaliação e intervenção, seu nome será mantido em sigilo.

Em caso de dúvidas, favor entrar em contato com: Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade – Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Departamento de Psicologia, Centro de Ciências Humanas e Letras, UFPB - Campus I, Cidade Universitária, João Pessoa, Paraíba, Brasil. *Telefone:* (83) 9937-1471. *E-mail:* suellenmsandrade@hotmail.com

Ou

Comitê de Ética em Pesquisa do CCS/UFPB – Cidade Universitária / Campus I
Bloco Arnaldo Tavares, sala 812 – Fone: (83) 3216-7791.

Eu, _____, declaro estar ciente e informado(a) sobre os procedimentos de realização da pesquisa, conforme explicitados acima, e aceito participar voluntariamente da mesma.

Assinatura do Participante da Pesquisa
ou Responsável Legal

OBSERVAÇÃO: (em caso de analfabeto - acrescentar)

15. APÊNDICE B

Checklist para conferência de sintomas ou efeitos colaterais relacionados a aplicação.

Sessão número	Data	Sintomas ou Efeitos colaterais	Relacionados a aplicação?	Observações
1- F3 + CP5				
2- F4 + P3				
3- F3 + P4				
4- F4 + F5				
5- F3 + CP5				
6- F4 + F3				
7- P4 + F3				
8- F4 + CP5				
9 - F3 + F5				
10 - F4 + P3				
11- F3 + P4				
12 - F4 + F5				
13 - F3 + F5				
14 - F4 + P3				
15 - F3 + P4				
16 – F4 + CP5				

