



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS E LETRAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E  
COMPORTAMENTO - PPGNeC

**VARIÁVEIS INTERVENIENTES À RESPOSTA COGNITIVA DE PACIENTES  
COM DOENÇA DE ALZHEIMER SUBMETIDOS À NEUROMODULAÇÃO  
ASSOCIADA A INTERVENÇÃO COGNITIVA**

**Égina Karoline Gonçalves da Fonsêca**

JOÃO PESSOA

2020

Égina Karoline Gonçalves da Fonsêca

VARIÁVEIS INTERVENIENTES DA RESPOSTA COGNITIVA DE PACIENTES COM  
DOENÇA DE ALZHEIMER SUBMETIDOS À NEUROMODULAÇÃO ASSOCIADA A  
INTERVENÇÃO COGNITIVA

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

Orientador: Bernardino Fernández Calvo

Coorientadora: Suellen Marinho Andrade

Membro interno: Nelson Torro Alves

Membro interno: Leandro da Silva Sauer

Membro externo: Eliane Araújo de Oliveira

JOÃO PESSOA

2020

Catálogo na Publicação  
Seção de Catalogação

F676v Fonsêca, Egina Karoline Gonçalves da.

VARIÁVEIS INTERVENIENTES À RESPOSTA COGNITIVA DE  
PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER SUBMETIDOS À  
NEUROMODULAÇÃO ASSOCIADA A INTERVENÇÃO COGNITIVA /  
Egina Karoline Gonçalves da Fonsêca. - João Pessoa,  
2020.

75 f. : il.

Orientação: Bernardino Fernández Calvo.

Coorientação: Suellen Mary Marinho Andrade dos Santos.  
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHL.

1. Doença de Alzheimer. 2. ETCC. 3. Intervenção  
Cognitiva. 4. Variáveis Intervenientes. I. Calvo,  
Bernardino Fernández. II. dos Santos, Suellen Mary  
Marinho Andrade. III. Título.

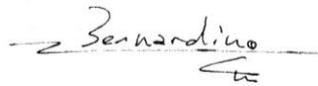
UFPB/BC

**VARIÁVEIS INTERVENIENTES DA RESPOSTA COGNITIVA DE  
PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER SUBMETIDOS À  
NEUROMODULAÇÃO ASSOCIADA A INTERVENÇÃO COGNITIVA**

Égina Karoline Gonçalves da Fonsêca

**FOLHA DE APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO**

**Banca Examinadora**



---

Prof. Dr. Bernardino Fernández-Calvo (017.254.694-05)  
*Orientador(a)*  
Universidade Federal Da Paraíba



---

Prof. Dr. Nelson Torro Alves (250.608.208-58)  
*Membro Interno*  
Universidade Federal Da Paraíba



---

Prof. (a) Dr. Leandro da Silva Sauer (000.862.430-55,)  
*Membro Interno*  
Universidade Federal Da Paraíba



---

Profa. Dra. Eliane Araújo de Oliveira (274.609.244-25)  
*Membro Externo*  
Universidade Federal Da Paraíba

## AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço a pessoa mais importante dessa jornada. A pessoa que chorou, se desesperou, pensou varias vezes que não iria dar certo, mas que não desistiu e mesmo nos empurrões dos empurrões chegou até o fim. Eu mesma.

Agradeço, também, à terapia, ao café e às cervejas que me ajudaram a anestésiar, desconstruir e superar (não necessariamente nesta ordem, ou talvez sim) tudo o que foi necessário para concluir este processo.

Agradeço a minha mãe que me ensinou o valor da educação.

Ao Prof. Dr. Nelson Torro Alves, por ter sido o primeiro a me suportar e me ensinar, me dando o privilégio e a oportunidade de continuar fazendo ciência. Obrigada por ter me acolhido no LACOP e por ter sido o primeiro a ter paciência com minhas ansiedades e ataques de: “- *Esse laboratório esta uma bagunça! Vou arrumar!*” Eu sei, dei trabalho.

Ao Prof. Dr. Flávio Freitas Barbosa, por ser o melhor psicólogo, não psicólogo, que eu conheço. Definitivamente aprendi muito mais, do que o você achou que poderia me ensinar. Tenho muito orgulho de dizer que fui sua aluna.

Ao Prof. Dr. Leandro Sauer, por SER *humano* e ter acolhido as minhas limitações, sem deixar de acreditar em mim. Você só não é melhor, porque é gremista. Mas vou agradecer pela cerveja e por nos proporcionar sempre o melhor churrasco gaúcho que a sociedade respeita.

Á Profa. Dra. Suellen Andrade, por ter me dado a oportunidade de participar da sua pesquisa. Tudo o que sei sobre métodos de pesquisa e delineamentos experimentais eu aprendi com você. Minha eterna gratidão.

Á Profa. Dra. Eliane Araújo de Oliveira por ter me dado a honra e a gentileza de participar da banca examinadora. Agradeço imensamente suas contribuições.

Então, não posso deixar de agradecer as pessoas mais importantes que me acompanharam nesses dois anos que vivi. Crislany Melo, Silvia Sanaly, Vanessa Nunes, Beatriz Araújo, Geórgia Luana Leitão Malagueta e Vandeise Carvalho. Obrigada por me ensinarem sororidade. Por terem se tornado minha maior rede de apoio e por simplesmente existirem na minha vida. **ESSA DISSERTAÇÃO É SOBRE NÓS!**

Obrigada a Thiago Regis por ser meu anjo da guarda, meu confidente, melhor amigo, o único homem hétero, não casado, porém comprometido, que presta na face desta terra. Amigo a gente começou juntos e vamos terminar juntos. Eu te amo.

Gratidão a Ana Paula, Amanda Miranda e César Carneiro por terem se tornado os melhores presentes que a turma do mestrado me deu. Em especial César Carneiro. Amigo você é lindo. Lindo! Que áurea! Que espírito! Que energia boa! Sabe aquela pessoa que te passa sinceridade no olhar?! É você! Eu acredito em pessoas tóxicas, do mesmo jeito que acredito em pessoas desinfetantes. Você é meu desinfetante mais cheiroso.

Obrigada aos *Bigos em busca do Lattes*, nas pessoas de Rafaela Martins, Felipe Ricardo, Thiago Regis, Silvia Sanaly e os melhores agregados do mundo: Alberto e Rianne. Obrigada pelas dúvidas de estatísticas, formatação, MÉTODOS (se eu escrever metodologia em mais algum lugar, Rafaela vai me matar), pelos jogos, pizzas, animes e cervejas. Eu sou imensamente grata de saber que seguimos juntos e que sempre estaremos apoiando uns aos outros nessa coisa de ser adulto. **ESSA DISSERTAÇÃO TAMBÉM É SOBRE NÓS!**

Um obrigado gigante a pessoa que salvou a minha vida nestes últimos meses: Joenilton Saturnino Cazé. Amigo, obrigada por tudo. Mesmo, às vezes, você faltando com controle inibitório, te considero um ser humano incrível, com coração de manteiga da terra. Obrigada pelo suporte, pelo café, pela Cacildes, pelo ombro, por ouvir Linkin Park comigo e por topiar todos os papéis aleatórios que curam as minhas *bad*s.

Obrigada a primeira dama, também conhecida por, “*minha amiga de balcão da clínica*”, mas vocês podem chamar de Maianna Fernandez. A maior intercessora desta relação passiva agressiva, de muito amor, que existe entre eu e meu orientador. Meu amor, tu não és gente. És anjo. Obrigada pela paciência de sempre intermediar, quando necessária, a nossa relação.

Por fim, porém, definitivamente, não menos importante, obrigada ao Prof. Dr. Bernardino Fernandez-Calvo, meu orientador, meu professor e em vários momentos um pai que eu não tive. Tudo, absolutamente tudo que eu sei devo a você. Obrigada pela Neuropsicologia, pelo SENE, pelas aulas e pela honra gigantesca de compartilhar comigo sua experiência. Há 7 anos que eu sou eternamente grata por ter me dado a chance e acreditado no meu potencial desde o início. Peço desculpas por todas as minhas falhas, principalmente nessa reta final. Nada justifica, mas foram muitas informações ao mesmo tempo e eu diria que a mais impactante delas, foi não poder terminar esse estágio da vida com você presente, fisicamente, ao meu lado. De toda forma, serei imensamente grata por toda a confiança depositada desde o início. Tudo e qualquer coisa que sou hoje devo ao você.

*Mal feito, feito!*

*Este trabalho foi dedicado a Severino José da Silva in  
memorian, meu avô, paciente zero e por onde toda essa jornada  
começou. A todos os idosos e familiares que passaram pelo Serviço de  
Neuropsicologia do Envelhecimento (SENE), principalmente os que  
tiveram a oportunidade de participar da pesquisa. E a todos os  
graduandos, pós-graduandos e colaboradores que passaram pelo  
SENE. Essa dissertação foi para e por vocês.*

*A exposição frequente confere resistência ao patógeno.*

## RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a patologia neurodegenerativa de maior incidência. Seu diagnóstico é eminentemente clínico e ocorre após a constatação de déficits em dois ou mais processos cognitivos, promovendo uma repercussão funcional ao indivíduo. A DA não tem cura e o tratamento farmacológico tem, apenas, o intuito de retardar os sintomas associados a progressão do caso. Por isso, a necessidade de estudos que avaliem a eficácia de alternativas não farmacológicas para o seu tratamento. Nesse contexto, destacam-se a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e a Intervenção Cognitiva (IC), que têm demonstrado bons resultados quando aplicada de forma conjunta. Entretanto ainda são poucos os resultados replicados que garantam a eficácia clínica desse tratamento e muitos estudos apresentam heterogeneidade nas respostas. Assim, o objetivo deste trabalho foi, avaliar a influência de variáveis intervenientes à resposta cognitiva em pacientes com DA, em fase inicial, submetidos a ETCC associada a IC. Trata-se, portanto, de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, que avaliou 24 sujeitos com diagnóstico e perfil neuropsicológico compatível com provável DA. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em 4 grupos que receberam diferentes intervenções: 1- ETCC ativa + IC ativa; 2- ETCC *sham* + IC ativa; 3- ETCC ativa + IC placebo; 4- ETCC *sham* + IC placebo. Os indivíduos foram avaliados, passaram por 2 meses de neuroestimulação, com 3 sessões por semana, sendo ao final reavaliados, afim de verificar os possíveis ganhos cognitivos. Em função do tamanho amostral, não foi possível visualizar com dados estatisticamente significativos, o efeito clínico das terapêuticas. Os resultados não apontaram nenhuma diferença entre grupos, de modo que não foi constatada melhora. Entretanto, dentre as variáveis apontadas como possíveis preditoras da resposta clínica, a presença de hipodensidade da substância branca, apresentou uma forte correlação negativa com as médias de mudanças nos escores dos pacientes. Sugerindo que, quanto maior o nível de substância branca, menor é a possibilidade de melhora dos pacientes submetidos ao ensaio clínico. Conclui-se que, é importante a realização de mais estudos que avaliem alterações estruturais e funcionais no cérebro patológico da DA e o quanto estas podem resultar em respostas qualitativamente diferentes à estimulação cerebral, a fim de elucidar quais os reais mecanismos da ETCC, principalmente quando utilizada de forma conjunta.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer, Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, Intervenção Cognitiva, Variáveis Intervenientes

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the neurodegenerative pathology with the highest incidence. Its diagnosis is eminently clinical and occurs after the discovery of deficits in two or more cognitive processes, promoting a functional impact on the individual. AD has no cure and pharmacological treatment is only intended to delay the symptoms associated with the progression of the case. Therefore, the need for studies to assess the effectiveness of non-pharmacological alternatives for its treatment. In this context, Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) and Cognitive Intervention (CI) stand out, which have shown good results when applied together. However, there are still few replicated results that guarantee the clinical efficacy of this treatment and many studies have heterogeneous responses. Thus, the objective of this work was to evaluate the influence of intervening variables on the cognitive response in patients with AD, in the initial phase, undergoing TDCS associated with CI. Patients were randomly allocated to 4 groups that received different interventions: 1- active TDCS + active CI; 2- sham TDCS + active CI; 3- active TDCS + sham CI; 4- sham TDCS + sham CI. The individuals were evaluated, underwent 2 months of neurostimulation, with 3 sessions per week, and at the end, they were reassessed to verify the possible cognitive gains. Due to the sample size, it was not possible to visualize, with statistically significant data, the clinical effect of the therapies. The results showed no difference between groups, so there was no improvement. However, among the variables pointed out as possible predictors of the clinical response, the presence of white substance hypodensity, presented a strong negative correlation with the mean changes in the patients' scores. Suggesting that the higher the level of white matter, the less chance of improvement of patients undergoing the clinical trial. It is concluded that it is important to carry out more studies that evaluate structural and functional changes in the pathological brain of AD and how much they can result in qualitatively different responses to brain stimulation, to elucidate the real mechanisms of TDCS, especially when used together.

*Keywords:* Alzheimer's Disease, Transcranial Direct-Current Stimulation, Cognitive Intervention, Intervening Variables

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Desenho experimental do estudo.....	28
<b>Figura 2.</b> Fluxograma de participantes do estudo.....	30
<b>Figura 3.</b> Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e direito, de acordo com o sistema 10x20 EEG.....	34
<b>Figura 4.</b> Área de Broca e Wernick de acordo com o sistema 10x20 EEG.....	35
<b>Figura 5.</b> Córtex de associação somatosensorial direito e esquerdo, de acordo com o sistema 10x20 EEG.....	35
<b>Figura 6.</b> Gráfico mostrando MCS do Adas-cog, por grupo terapêutico.....	42
<b>Figura 7.</b> Pontuações do Adas-Cog antes e após o tratamento por grupo terapêutico.....	43
<b>Figura 8.</b> Gráfico demonstrando MCS do Adas-cog em função da presença de doença cerebrovascular.....	44

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Grupos de intervenção aos quais os pacientes foram alocados.....	32
<b>Tabela 2.</b> Síntese do cronograma de áreas a serem estimuladas por semana.....	36
<b>Tabela 3.</b> Equiparação entre as variáveis descritivas por grupo.....	41
<b>Tabela 4.</b> Respondentes versus não respondentes estratificados por grupos .....	43

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	15
<b>2.1 Doença de Alzheimer</b> .....	15
2.1.1 <i>Definição</i> .....	15
2.1.2 <i>Fisiopatologia</i> .....	16
2.1.3 <i>Aspectos clínicos e diagnósticos</i> .....	16
<b>2.2 Tratamento</b> .....	18
2.2.1 <i>Tratamento Farmacológico</i> .....	18
2.2.2 <i>Tratamento Não Farmacológico</i> .....	19
2.2.2.1 <i>Intervenção Cognitiva</i> .....	20
2.2.2.2 <i>Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua</i> .....	20
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	23
<b>4. OBJETIVO</b> .....	25
<b>4.1. Objetivo geral</b> .....	25
<b>4.2. Objetivos específicos</b> .....	26
<b>5. HIPÓTESE</b> .....	26
<b>6. MÉTODO</b> .....	27
<b>6.1. Aspectos éticos</b> .....	27
<b>6.2. Desenho do estudo</b> .....	27
<b>6.3. Participantes</b> .....	28
6.3.1 <i>Amostra do estudo</i> .....	28
6.3.2 <i>Recrutamento</i> .....	30
6.3.3 <i>Critérios de elegibilidade</i> .....	31
6.3.4 <i>Randomização e Cegamento</i> .....	32
6.3.5 <i>Atrito e Aderência</i> .....	33
<b>6.4 Procedimentos e materiais</b> .....	33
6.4.1 <i>Parâmetros de estimulação (TDCS)</i> .....	34
6.4.2 <i>Intervenção cognitiva</i> .....	36

6.4.3. <i>Instrumentos</i> .....	37
<b>6.5. Segurança e feedback</b> .....	39
<b>6.6. Local do estudo</b> .....	39
<b>6.7. Análise estatística</b> .....	40
<b>7. RESULTADOS</b> .....	41
<b>7.1 Caracterização da amostra</b> .....	41
<b>7.2 Equiparações entre as variáveis</b> .....	41
<b>7.3 Resultado da intervenção sobre os MCS</b> .....	41
<b>7.4. Influência das variáveis preditoras</b> .....	43
<b>8. DISCUSSÃO</b> .....	44
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	47
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	49
<b>APÊNDICES</b> .....	62
<b>ANEXOS</b> .....	4

## 1. INTRODUÇÃO

Envelhecimento é o processo natural que transforma adultos jovens, habitualmente saudáveis, em idosos, nos quais a deterioração da capacidade fisiológica determina menor funcionalidade (Sen et al., 2016). A depender do acúmulo de dano intracelular e o aumento da vulnerabilidade da homeostase proteica e mitocondrial, esse processo pode vir a tornar-se um fenômeno patológico (Kaushik & Cuervo, 2015; Sen et al., 2016).

Os transtornos neurocognitivos (TNCs), portanto, são desordens neurocognitivas que levam o indivíduo a apresentar declínio em um ou mais dos domínios cognitivos (atenção complexa; funções executivas; aprendizagem e memória, linguagem, cognição social e habilidades perceptomotoras), que pode constituir-se ou não, em um processo neurodegenerativo (Ganguli et al, 2011).

O DSM-V (APA, 2014) considera como TNC, o *Delirium*, o Transtorno Neurocognitivo Maior (TNM), o Transtorno Neurocognitivo Leve (TNL) e seus subtipos etiológicos. Dentre os vários tipos de TNMs a Doença de Alzheimer (DA) é atualmente considerada uma das maiores ameaças (Hampel et al., 2011).

Sua prevalência foi estimada em 24 milhões em 2001 e esta taxa esta prevista para dobrar a cada 20 anos, afetando mais de 80 milhões de pessoas até 2040, na Europa, América do Norte e região do Pacífico Ocidental (Reitz et al., 2011). Na América Latina, Índia, China, Norte da África e Oriente Médio Crescente, é previsto um aumento acentuado de mais de 300% (Hampel et al., 2011). Já no Brasil, a prevalência varia entre 5,1 e 19% em sujeitos acima dos 60 anos de idade (Brucki & Porto, 2017), de modo que, em torno de 54% dos diagnósticos relacionados a síndrome demencial tem perfil clínico compatível com DA (Mendonça et al., 2017).

Por ser uma patologia neurodegenerativa sem cura, os tratamentos farmacológicos vigentes na atualidade possuem o intuito, apenas, de amenizar os sintomas em detrimento das implicações funcionais do indivíduo, no geral e sob o cotidiano do cuidador (Bondi, Edmunds & Salmon, 2017). Neste cenário, a procura por alternativas não farmacológicas para o tratamento desta patologia tem chamado a atenção da comunidade acadêmica (Mendonça, Alves, & Fernández-Calvo, 2017), principalmente por seu potencial a longo prazo (Oltra-Cucarella et al., 2018)

Assim, destacam-se a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), recentemente utilizada como uma técnica, não invasiva e de baixo custo, que possui de forma difusa a tendência de estimular regiões corticais a fim de promover ganhos clínicos – cognitivos, psiquiátricos e funcionais – (Hsu et al., 2015) e a Intervenção Cognitiva (IC),

caracterizada como atividades, que podem ser de lápis e papel, orientadas para estimulação de aspectos cognitivos específicos como memória, atenção e funções executivas (Clare & Woods, 2004).

Até o momento poucos estudos avaliaram o uso combinado de ETCC com alguma técnica de intervenção cognitiva, além disso, a maioria dos estudos utiliza um protocolo breve de ETCC (apenas 10 sessões). Outro aspecto relevante é a falta de mensuração das variáveis que podem promover um viés as respostas cognitivas dos sujeitos submetidos ao tratamento neuromodulatório. O presente trabalho, portanto, teve o intuito de investigar, além dos efeitos combinados da ETCC com IC, em um protocolo extenso de aplicação, buscou verificar a influência de possíveis variáveis intervenientes ao desfecho clínico (cognitivo) do tratamento (Andrade et al., 2018).

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Doença de Alzheimer**

#### *2.1.1 Definição*

Nomeada pela primeira vez em 1910 por Emil Kraepelin, a DA foi inicialmente descrita por Alois Alzheimer, 4 anos antes, ao relatar o caso de uma paciente de 51 anos, com declínio da cognição cursando um período de aproximadamente 5 anos (Ferri et al., 2005). A paciente apresentava dentre outros sintomas, alucinações, delírios e comprometimento das funções sociais (Mendonça, Alves, & Fernández-Calvo, 2017).

A DA apresenta início insidioso, curso lento e progressivo (Snowden, 2013). Seu diagnóstico é eminentemente clínico, realizado através da constatação da perda gradual e progressiva das funções cognitivas avaliadas no paciente e presentes no discurso do cuidador/ informante (Dubois et al., 2016). Apesar do predomínio de déficit amnésico, tanto verbal quanto visual, no decorrer da evolução da doença outros domínios são igualmente afetados, como é o caso das funções executivas, atenção, linguagem e percepção (Snowden, 2013).

Estes déficits precisam ser suficientemente intensos a ponto de promover a perda da autonomia do indivíduo no que se refere ao desempenho individual das atividades da vida diária (Buschert et al., 2010). No início o comprometimento ocorre perceptivelmente apenas na cognição (dados extremamente importantes para o diagnóstico diferencial), mas ao desenvolver da doença, o indivíduo passa a apresentar sinais de parkinsonismo, lentificação e rigidez dos membros (Snowden, 2013).

### 2.1.2 Fisiopatologia

Em casos raros, a DA pode ser causado por defeito genético, mas em geral, costuma ter causa desconhecida (Greenberg, Aminoff, & Simon, 2014). Em termos fisiopatológicos, as principais teorias que justificam o surgimento da DA, levam em consideração a formação de depósitos extracelulares de placas beta-amilóide (A $\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares (ENF) que são lesões intracelulares, em sua maioria compostos por proteína tau hiperfosforilada (Snowden, 2013; Zlomuzica et al., 2015)

Em baixas concentrações, a beta-amilóide é benéfica ao organismo, trabalhando na modulação da neurotransmissão glutamatérgica, porém, quando em excesso, apresenta características neurotóxicas (Cavalcanti & Engelhardt, 2012). Neste caso, a formação de placas senis estimula a aparição de respostas inflamatórias e oxidativas, levando à lesão do complexo hipocampal e do córtex cerebral com consequente perda neuronal e sináptica (Bright et al., 2015).

A hipótese de hiperfosforilação da proteína Tau, sugere que sua função normal de estabilizar os microtúbulos neuronais está desregulada, ao ponto que o acúmulo de emaranhados neurofibrilares substituem a ação habitual dos microtúbulos, restringindo a atividade sináptica e causando perda neuronal (Tepper, 2014; Heneka et al., 2015).

De todo modo, é possível identificar atrofia cerebral difusa, com predomínio de perda de massa nas regiões temporais, frontais e parietais, além disso, a análise microscópica revela perda neuronal e degeneração sináptica de forma geral (Okamoto, 2016). Essa degeneração sináptica possui implicações principalmente na transmissão excitatória do glutamato e acetilcolina no hipocampo e córtex entorrinal, o que explicaria as alterações de memória (Greenberg et al., 2014).

### 2.1.3 Aspectos clínicos e diagnósticos

Os critérios diagnósticos segundo o NINCDS-ADRDA (National Institute for Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association) permitem a classificação dos pacientes segundo níveis de confiança diagnóstica em: DA definida (quadro clínico de DA com confirmação histopatológica), DA provável (quadro clínico de DA sem outras doenças que possam causar a síndrome demencial) e DA possível (quadro clínico atípico de DA ou presença de outras doenças orgânicas aparentemente não relacionadas à síndrome demencial) (Mckhann et al., 1984).

Em maio de 2011 o *National Institute on Aging* (NIA) em associação com a Alzheimer’s Association, reformularam esses conceitos e incluíram outros aspectos

importantes para entendimento da DA, incluindo o reconhecimento de que no início da doença, não necessariamente apresenta aspectos relacionados ao perfil neuropsicológico de uma síndrome demencial, além de contemplarem aspectos que valorizam a relação de biomarcadores na fase prodrômica da doença (Mckhann et al., 2011; Sayeg, 2015).

Isso facilitou a busca pelo diagnóstico diferencial em fases pré-clínicas da doença (Sperling et al., 2011), pois quanto mais cedo o diagnóstico de provável DA for realizado, melhor será o prognóstico do paciente, já que a intervenção cognitiva pode ser aplicada nos estágios iniciais da doença (Fernández-Calvo et al., 2015 ; Kawashima et al., 2015).

O processo patológico da Doença de Alzheimer consta de três fases: leve, moderada e severa (Alzheimer's Association., 2018). Na fase leve da doença, o paciente apresenta uma pequena perda da funcionalidade e disfunções executivas; a memória episódica e a aprendizagem são os componentes que mais demonstram comprometimento (Snowden, 2013). Esta fase a depender da clínica apresentada, pode confundir-se com o nível mais prodrômico da doença, ficando no limiar de um Transtorno Neurocognitivo Maior e um CCL (Sperling et al., 2011).

Na fase moderada da DA, iniciam-se os problemas de linguagem, o paciente apresenta comprometimento da orientação temporoespacial e o declínio da memória se torna mais evidente (Manfrin & Schmidt, 2006). Nesse ponto, apesar de ainda manter a capacidade de autocuidado, o paciente demonstra maior perda da funcionalidade para as atividades instrumentais do cotidiano (Mayeux, 2010). Por fim na fase severa da doença, a memória é reduzida a fragmentos de informações, ocorre a perda da orientação temporoespacial, o número de palavras pronunciadas se reduz e a capacidade de controle esfinteriano é perdida (Manfrin & Schmidt, 2006). O paciente passa a apresentar dificuldade para andar e sentar, se tornando totalmente dependente (Takada & Nitrini, 2012).

Apesar dos parâmetros que caracterizam os estágios de curso da doença, serem bem apontados pela literatura, a progressão e a clínica do paciente podem variar em função de alguns aspectos inerentes ao desenvolvimento individual de cada sujeito, como por exemplo, o nível de reserva cognitiva (Stern, 2009).

A Reserva Cognitiva (RC) sugere que o cérebro utiliza-se de processamentos pré-existentes e mecanismos compensatórios capazes de lidar com o dano cerebral (Ramis et al., 2011). Neste sentido, pacientes com alta RC apresentam um retardo no surgimento dos sintomas (Stern, 2009; 2012). Quando a clínica começa a surgir, o nível de deterioração cerebral encontra-se tão progresso, ao ponto de, o paciente cursar em um período de tempo

menor os estágios característicos da doença (Serra et al., 2015). Este fator exerce influência, também, no próprio diagnóstico da doença, pois uma vez que, a alta RC mascara a repercussão clínica do sujeito, um paciente em fase inicial, pode não demonstrar quantitativamente seus déficits (Speer & Soldan, 2015).

Várias são as variáveis que mais se relacionam com a formação da RC ao longo da vida do indivíduo, entre elas estão: escolaridade, atividades intelectuais desempenhadas, nível de complexidade do trabalho desenvolvido, atividades físicas, atividades sociais e quaisquer aspectos que possam induzir o indivíduo a hábitos de vida saudáveis (Ramis et al., 2011).

## **2.2 Tratamento**

### *2.2.1 Tratamento Farmacológico*

Ainda não existe cura para a Doença de Alzheimer. Porém, muitas pesquisas realizadas nas últimas décadas atuaram no desenvolvimento de fármacos destinados ao tratamento desta patologia. Até o momento existe uma variedade de estudos em andamento que buscam investigar novas estratégias terapêuticas em diferentes alvos moleculares (Souza et al., 2014).

Assim, a Donepezil, Galantamina e Rivastigmina se mostraram como opções terapêuticas promissoras que tem como principal mecanismo, inibir a ação da enzima acetilcolinesterase, que por sua vez, tem como função degradar a acetilcolina (ACh) na fenda sináptica (Hogan et al., 2008; Waite, 2015). A inibição desta ação, torna possível reverter o quadro de redução da ACh, presente na DA (Hansen et al., 2018; Waite, 2015).

Outra abordagem farmacológica parte do pressuposto de que estimulação glutamatérgica pode culminar em prejuízo neuronal, por comprometer os mecanismos de controle de cálcio na célula nervosa (Huisa et al., 2019). O glutamato estimula alguns receptores pós-sinápticos como é o caso do receptor N-metil-D-aspartato/NMDA (Huang & Mucke, 2012). Este receptor está particularmente implicado em processos mnemônicos e sua excitotoxicidade culmina em uma apoptose celular relacionada à patogenia da Doença de Alzheimer (Huisa et al., 2019).

Matsunaga et al. (2015) realizaram uma meta análise envolvendo Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados (RCTs), com o objetivo de verificar a eficácia da monoterapia da Memantina, medicação de via glutamatérgica, no tratamento da DA. As análises demonstraram que a memantina melhorou a cognição, o comportamento, as atividades da vida diária e a função, sendo bem tolerada pelos pacientes. Entretanto, o

tamanho do efeito em termos de resultados de eficácia foi pequeno, os 9 estudos que entraram para análise foram financiados por empresas farmacêuticas e nenhum dos estudos utilizou medida de caracterização do estágio da doença, tornando as evidências de benefício clínico, limitadas.

Os mesmos autores realizaram uma meta análise envolvendo RCTs que analisavam a eficácia da terapêutica combinada entre a memantina e medicação anticolinesterásica. Para estas análises, os efeitos da terapia combinada foram positivos, porém foram mais significativos no subgrupo de DA moderada a grave em termos de todos os escores de resultados de eficácia (Matsunaga, Kishi & Iwata, 2015).

Em geral, a resposta dos medicamentos reduz a progressão da DA entre 30% a 40% dos casos, a depender de qual abordagem farmacológica e o início do tratamento (Huisa et al., 2019). Entretanto, apesar de minimizar os sintomas da doença, não são capazes de promover a cura e sua utilização implica em alguns efeitos colaterais, pertinentes ao bem estar destes pacientes, como é o caso de: náuseas, vômitos, diarreia, bradicardia e tontura (Ventura et al., 2010; Waite, 2015).

### *2.2.2 Tratamento Não Farmacológico*

A literatura descreve grande variedade de métodos de intervenção para melhorar ou manter o desempenho cognitivo na DA, dentre as quais se destacam: intervenção cognitiva, técnica para melhorar a estruturação do ambiente, orientação nutricional, programas de exercícios físicos, além de suporte psicológico aos familiares e cuidadores, envolvendo um trabalho multidisciplinar (Ávila, 2003).

Estas terapias não farmacológicas promovem plasticidade neural e têm sido empregadas para retardar os déficits cognitivos e diminuir os prejuízos funcionais, embora seja importante ressaltar que não excluem o medicamento, mas buscam atuar de forma adjunta (Andrade et al., 2018).

Nesta perspectiva, intervenções multidisciplinares permitem prevenir (Olanrewaju et al., 2015) ou retardar a progressão causada pela doença neurodegenerativa (Olazarán et al., 2010). A memória, funções executivas e atenção, por exemplo, podem ser relativamente melhorados quando trabalhados da forma correta (García-Alberca, 2015). Entretanto, especificidade de intervenção, melhor seleção de candidatos para diferentes tipos de protocolos e se os benefícios podem ser transferidos para domínios cognitivos não treinados ainda são temas controversos (Alves et al., 2013; Fernández-Calvo et al., 2015).

### 2.2.2.1 *Intervenção Cognitiva*

A intervenção cognitiva, portanto, é referida na literatura como uma ferramenta de tratamento não farmacológico e é definida como a prática de um conjunto de tarefas-padrão, envolvendo funções cognitivas, com tarefas ou atividades orientadas em diferentes níveis de dificuldade, orientadas para finalidade melhorar o funcionamento de pacientes e assim, sua qualidade de vida (García-Alberca, 2015).

Essas atividades vão desde procedimentos com lápis e papel até adaptações à imersão em realidade virtual, podendo ser realizada de forma individual ou em grupos de pacientes (Fernández-Calvo et al., 2011).

Embora os termos "treinamento cognitivo", "estimulação cognitiva" e "reabilitação cognitiva" tenham sido usados quase como sinônimos no passado, Clare e Woods (2004) estabeleceram as seguintes definições: (a). “estimulação cognitiva” (geralmente em grupo) baseia-se na ideia de contemplar a cognição de modo global e não, em construtos isolados; (b) “treino cognitivo” que consiste na prática de um conjunto de tarefas-padrão envolvendo domínios cognitivos determinados e por fim, (c) “reabilitação cognitiva” que consiste em uma abordagem individualizada, realizada dentro de um determinado contexto ao longo do tempo que pode variar de acordo com o indivíduo e a natureza do comprometimento, desenvolvendo formas de compensar a deficiência (Aguirre et al, 2012).

Aguirre et al. (2012) realizou uma meta análise com objetivo de avaliar a eficácia da intervenção cognitiva no tratamento de pacientes com DA. Após as análises constatou-se que há evidências consistentes de que a intervenção cognitiva beneficia a função cognitiva e os aspectos do bem-estar. Entretanto, houve uma grande heterogeneidade entre os estudos sobre o modelo e o tempo das sessões. Além disso, não foram mensurados os aspectos inerentes ao efeito placebo, gerados pela participação.

### 2.2.2.2 *Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua*

Ainda dentro da natureza dos tratamentos não farmacológicos, diferentes formas de técnicas não invasivas de estimulação cerebral têm sido aplicadas em pacientes com DA para melhorar deficiências cognitivas relacionadas ao envelhecimento fisiológicas e patológicas (Andrade et al., 2016; André et al., 2016; Boggio et al., 2012; Bystad et al. 2016; Gonçalves et al., 2017).

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (do inglês, TDCS) é uma ferramenta não invasiva que possui o intuito de induzir neuroplasticidade e modular a

função cortical, através de correntes fracas e contínuas. Podendo gerar, na maioria das vezes, um aumento na excitabilidade através do eletrodo anódico como também a diminuição da excitabilidade gerada pelo eletrodo catódico (Nitsche et al, 2007).

Estas correntes liberadas pelos eletrodos penetram o crânio atingindo o córtex e modificando os potenciais neuronais transmembrana, influenciando, desta forma, os níveis de excitabilidade e modulando a taxa de disparo das células neuronais isoladas, não agindo, contudo diretamente sobre os neurônios (Fregni & Pascual-Leone, 2007). Em outras palavras, o intuito da TDCS é deflagrar os potenciais de ação, minimizando os efeitos adversos que poderiam ser vistos em uma técnica bem mais invasiva como a eletroconvulsoterapia (Fregni, Boggio & Brunoni, 2011).

Os principais mecanismos de ação propostos para a TDCS ainda não foram totalmente esclarecidos (Nitsche & Paulus, 2000). Entretanto, novas evidências sustentam que, durante a estimulação mudanças nos níveis de repouso da membrana modulam a curva de entrada-saída induzido atividade sináptica, que a longo prazo atuaria na atividade gabaérgica, no sistema glutamatérgico, na potenciação de longo prazo (LTP) e nos mecanismos de depressão de longo prazo (LTD) relacionados à plasticidade (Yu et al., 2014).

Ferrucci et al. (2008), avaliaram o efeito cognitivo da TDCS sobre as áreas temporoparietais em pacientes com DA. Após a neuromodulação anódica, a precisão da tarefa de memória de reconhecimento de palavras aumentou, enquanto a catódica diminuiu e o grupo placebo permaneceu inalterado.

Boggio et al. (2012), avaliaram as alterações de memória após cinco sessões consecutivas de TDCS anódica aplicada sobre o córtex temporal em pacientes com DA. Após receberem a neuromodulação, o desempenho dos pacientes, em um teste de memória de reconhecimento visual melhorou significativamente. Embora, a TDCS não influenciou medidas de desempenho cognitivo diferencialmente gerais ou uma medida de atenção visual.

Em outro estudo, Khedr et al. (2014), investigaram a eficácia a longo prazo da TDCS na reabilitação neurológica DA. Foram observadas interações significativas para grupo de tratamento *versus* tempo para os testes utilizados como desfecho primário cognitivo. Comparações *post hoc* mostraram que a TDCS anódica e catódica (cTDCS) melhoraram o desfecho cognitivo em contraste com a TDCS simulada.

Bystad et al. (2016), avaliaram a eficácia da TDCS na função da memória verbal em pacientes com doença de Alzheimer. Os resultados apontaram que, em comparação com

a estimulação com placebo, a estimulação de TDCS ativa neste ensaio clínico não melhorou significativamente a função da memória verbal na doença de Alzheimer. Entretanto este estudo apresenta divergências metodológicas, quando comparado a ensaios anteriores.

Em uma revisão crítica, Liu et al. (2017), descreveram grande variabilidade nos resultados dos ensaios. Este fato pode estar relacionado a heterogeneidade significativa nos parâmetros de estimulação (o local de estimulação, tempo de sessão, tamanho do eletrodo, fatores genético - neurotróficos - e diferenças relacionadas ao estado fisiológico do cérebro de cada paciente), de modo que esta terapêutica deve ser melhor investigada.

Estudos recentes evidenciam a possibilidade de maior eficácia da TDCS, quando combinada a intervenção cognitiva (Andrade et al., 2016; Cotelli et al., 2014; Penolazzi et al., 2015). Em uma meta análise Hsu et al. (2015) avaliaram os efeitos da estimulação cerebral não invasiva na função cognitiva em idosos e pacientes com doença de Alzheimer. As análises de subgrupo indicaram maiores efeitos para estudos que utilizavam a neuromodulação concomitante a intervenção cognitiva (*on line*), em outras palavras, a utilização da terapêutica combinada parece ter um resultado mais eficaz.

Martin et al. (2014) submeteram vinte participantes saudáveis em um estudo randomizado, a um protocolo de 30 minutos de TDCS anódica para o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo imediatamente antes ('offline' TDCS) e durante a execução ('online' TDCS) de uma tarefa dupla *n*-back, em um design cruzado intra-individual. Os resultados mostraram que a TDCS 'online' foi associada com melhor aquisição de habilidades durante a sessão na tarefa de treino cognitivo, com uma diferença significativa encontrada entre as condições no dia seguinte. Estes resultados sugerem que a TDCS 'online' é superior à TDCS 'offline' para melhorar a aquisição de habilidades ao combinar TDCS anódica com intervenção cognitiva.

Cotelli et al. (2014), investigaram os efeitos da TDCS anódica (aTDCS) combinada com o treinamento de memória em associações de nomes faciais em uma amostra de pacientes com DA. Tanto o TDCS anódico somado ao treinamento individualizado de memória; o placebo de TDCS e os grupos de treinamento com memória individualizada, melhoraram significativamente o desempenho em duas semanas, em comparação com o grupo de TDCS anódica sozinho.

Penolazzi et al. (2015), submeteram um paciente masculino de 60 anos com DA leve a dois ciclos de tratamentos, separados por dois meses. Análises estatísticas revelaram que a condição de TDCS + Treino Cognitivo induziu uma estabilidade do funcionamento cognitivo global do paciente com duração de aproximadamente 3 meses. Este resultado

preliminar, embora necessite de confirmação adicional, sugere a potencialidade da TDCS como uma ferramenta adjuvante para a reabilitação cognitiva na DA.

Em um estudo mais recente Andrade et al. (2016), submeteram um paciente masculino de 73 anos com DA leve a neuromodulação. A TDCS foi aplicada sobre o córtex dorsolateral esquerdo como terapêutica adjuvante ao tratamento tradicional da medicação anticolinérgica e do treino cognitivo. Os dados obtidos demonstraram que a terapêutica combinada, teve um efeito estabilizador sobre a função cognitiva geral do paciente e levou ao aumento do desempenho em todos os testes de desfechos secundários.

Diante do exposto constata-se que, até o presente momento, poucos estudos avaliaram a eficácia combinada da TDCS associada a IC e nenhum estudo buscou avaliar quais as variáveis intervenientes as respostas clínicas possíveis ao tratamento e o nível de influência dessas variáveis.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Durante o envelhecimento é comum a ocorrência de alterações morfológicas no cérebro como atrofia e expansão das cavidades dos giros e ventrículos, resultando em um maior volume de líquido cefalorraquidiano, compatível com uma dilatação compensatória (Lockhart & DeCarli, 2014). Todavia, a Doença de Alzheimer (DA), proporciona uma atrofia cerebral significativa dessas regiões, promovendo diminuição da plasticidade sináptica e o comprometimento dos mecanismos de LTP (Freitas, Mondragón-Llorca & Pascual-Leone, 2011).

Ainda não existe um tratamento curativo para a DA, os fármacos utilizados tem o objetivo de proporcionar profilaxia e o retardo sintomático do processo de adoecimento (Briggs, Kennelly & O'Neill, 2016). Por conseguinte, sua eficácia torna-se limitada, proporcionando um alto custo, resultados modestos e efeitos colaterais eminentes (Inouye & Oliveira, 2003).

Dessa forma, investigar os benefícios de terapêuticas não farmacológicas que possam ser utilizadas de forma conjunta ao fármaco, com a finalidade de reduzir o declínio cognitivo global e atenuar as alterações comportamentais (Andrade et al., 2016), tem sido o objetivo de muitos pesquisadores, na busca pelo tratamento mais adequado a DA.

Vários estudos apontam sobre a eficácia da TDCS na DA, principalmente se combinada a intervenção cognitiva, a qual já se mostrou eficaz quando o objetivo é reduzir o declínio cognitivo global e atenuar as alterações comportamentais (Andrade et al., 2016; Cotelli et al., 2014; Penolazzi et al., 2015). Entretanto, existe uma grande variabilidade nas

respostas ao tratamento, que podem ser justificadas pela heterogeneidade relacionada a fatores fisiológicos e biológicos individuais, no momento da estimulação (Liu et al., 2017).

Liu et al. (2017) em uma revisão sistemática sobre a aplicabilidade da TDCS na DA, enfatizou que o nível basal de comprometimento cognitivo pode influenciar na melhora do desempenho após a estimulação, uma vez que os estudos demonstraram discrepâncias nas medidas de *baseline* dos grupos. Estas diferenças podem estar associadas tanto as divergências anatomofisiológicas relacionadas ao próprio sujeito, quanto a presença de comorbidades, como é o caso das lesões cerebrovasculares.

Apesar da DA ter sido definida, em sua maioria, pela perda de substância cinzenta (Zlomuzica, 2015), estudos recentes têm apontado a consonância desta patologia com aumento da inflamação da substância branca (Jeong et al. 2017; Raj et al. 2017). Na DA, a degeneração da substância branca pode variar de desmielinização a atrofia grosseira, produzindo padrões específicos que induzem formas clinicamente distintas da doença (Levit, Hachinski & Whitehead, 2020; Migliaccio et al. 2012;).

Ainda não esta clara na literatura, se a atrofia da substância branca, na DA, é devida a alterações degenerativas locais, por fatores de risco vasculares ou secundárias a lesão neuronal remota, relacionada ao próprio processo neurodegenerativo (Agosta et al. 2011). Entretanto não se pode descartar que essa coexistência produz um dano em acréscimo ao que já é esperado dentro do processo patológico da DA (Levit, Hachinski & Whitehead, 2020).

Outro ponto importante a ser ressaltado é de que o subcomponente CA1 do hipocampo é particularmente suscetível à isquemia (Luchsinger, 2004). Isso aumenta a possibilidade de que os fatores de risco cardiovasculares agravem o quadro clínico, danificando áreas do hipocampo não afetadas propriamente pela DA (REF). Em outras palavras produzindo um contexto anatomofisiológico diferente da DA pura.

Mesmo em outras abordagens terapêuticas algumas variáveis, inerentes a amostra, podem interferir na resposta clínica do ensaio. Oltra-Cucarella et al. (2018), analisaram numa revisão sistemática da literatura a eficácia de intervenções focadas na cognição (IFC) para o tratamento da DA, levando em consideração variáveis que podem influenciar a resposta obtida, tais como a escolaridade, o tempo de diagnóstico e a motivação dos sujeitos estarem realizando o tratamento. Os autores mostram que essas covariáveis geram uma heterogeneidade dos achados, pois pacientes com alta escolaridade, demonstravam maior nível de plasticidade para responder as avaliações cognitivas preditoras do ensaio.

Sendo assim, a reserva cognitiva (RC) pode apresenta-se também, como um fator interveniente ao tratamento. Uma vez que a RC aumenta a eficiência neural, por promover um menor recrutamento de neurônios para realização de uma tarefa (Stern, 2012), pacientes com alta RC, que estejam sustentando altos níveis de atrofia, podem não responder ao tratamento da mesma forma que pacientes com baixa RC.

Outro aspecto, ainda relacionando com a possibilidade de diferença entre os níveis basais, é de que a DA em seu curso habitual conta com 3 estágios de progressão, onde o nível de comprometimento cognitivo e funcional aumenta à medida que o paciente muda de fase. O perfil neuropsicológico, portanto, de pacientes no início da fase 1 difere do perfil de pacientes que estejam no final do primeiro estágio da doença (Dubois et al., 2016). Uma forma de controlar esse dado é contabilizar o tempo diagnóstico de cada paciente, a fim de mensurar o em que momento do estágio da DA o paciente se encontra.

Por fim, como já mencionado, a principal linha de tratamento farmacológica utilizada para o tratamento dessa patologia diz respeito aos anticolinesterásicos (Grossberg, 2003), entretanto a utilização de medicação glutamatérgica, também tem sido apontada como alternativa medicamentosa (Huang & Mucke, 2012). Tendo em vista que a memantina é um antagonista de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA e que este receptor é responsável pela indução dos mecanismos de LTP, relacionados ao processo de aprendizagem (Matsunaga, Kishi & Iwata, 2015; Yu et al., 2015), existe a possibilidade dos efeitos neuromoduladores, quando aplicados a pacientes em uso de memantina, não estarem relacionados a TDCS propriamente dita, mas a interferência do fármaco, uma vez que este atua através dos mesmos mecanismos.

Portanto, este trabalho teve como foco analisar a influência dessas variáveis nos índices de melhora clínica dos pacientes submetidos a terapêutica combinada entre TDCS e intervenção cognitiva.

## **4. OBJETIVO**

### **4.1. Objetivo geral**

Avaliar a influência de variáveis intervenientes à resposta cognitiva em pacientes com Doença de Alzheimer, em fase 1, submetidos a TDCS associada a IC.

## 4.2. Objetivos específicos

- Calcular a média dos escores de mudança (MCS, do inglês Mean change scores) entre os grupos da TDCS e IC;
- Comparar os efeitos da TDCS ativa e simulada e da IC ativa e placebo, comparando os resultados cognitivos obtidos através dos MCS;
- Verificar a influência do nível de reserva cognitiva na MCS da resposta cognitiva;
- Analisar a influência do tempo de diagnóstico sobre os MCS da resposta cognitiva;
- Avaliar a influência do uso de memantina sobre os MCS da resposta cognitiva;
- Verificar a influência da presença de lesões cerebrovasculares, utilizando a escala de Fazekas, sobre os MCS da resposta cognitiva.

## 5. HIPÓTESE

I. A TDCS (Boggio et al., 2012; Khedr et al., 2014; Bystad et al., 2016) em associação com intervenção cognitiva (Andrade et al., 2016) possibilita atividade neuromodulatória em pacientes com DA (Cotelli et al., 2014; Penolazzi et al., 2015). Portanto, espera-se que:

*“Os pacientes do grupo que forem tratados TDCS ativa + IC ativa apresentem um melhor desempenho, obtidos através do Alzheimer Disease Assessment Scale-Subescala (ADAS-Cog), do que aqueles submetidos a terapêutica isolada”.*

II. A alta reserva cognitiva em pacientes com doenças neurodegenerativas induz tolerância a patologia, quando esta inicia a sintomatologia clínica, o comprometimento fisiológico já demonstra um avanço não equivalente (Stern, 2009; 2012). Os efeitos da TDCS dependem do estado fisiológico atual do cérebro e dos alvos neuronais de interesse (Liu et al., 2017). Portanto espera-se que:

*“Os pacientes com alta RC apresentem um menor MCS no ADAS-Cog, em relação aos pacientes com baixa RC.”*

III. O tempo de diagnóstico especifica o tempo do curso da doença, nesse caso, pacientes no final da fase 1 apresentam mais comprometimento que pacientes no início da fase 1 (Oltra-Cucarella et al., 2018; Snowden, 2013). Portanto, espera-se que:

*“Paciente com maiores intervalos de tempo diagnóstico apresentem um pior desempenho nas avaliações basais e, portanto, um menor MCS no ADAS-Cog em relação aos pacientes com menor tempo diagnóstico.”*

IV. A memantina é um antagonista do receptor NMDA (Matsunaga, Kishi & Iwata 2015), mesma via de atuação da TDCS. Portanto espera-se que:

*“Exista uma influência dessa covariável nas MCS no ADAS-Cog, de modo que, a média de mudanças nos escores não possa ser predita pela TDCS, nos participantes que fazem uso da substância.”*

V. A presença de lesões cerebrovasculares proporciona um diferente prognóstico da doença, em outras palavras, promove uma progressão fisiológica e consequentemente ambulatorial, atípica em relação a DA pura (Levit, Hachinski & Whitehead, 2020; Kalaria et al., 2008; Wardlaw et al., 2013). Além disso, o nível basal de comprometimento cognitivo do sujeito no início do ensaio clínico, pode influenciar o nível de melhora alcançado após a estimulação (Liu et al., 2017). Portanto espera-se que:

*“Pacientes com lesões cerebrovasculares, avaliados até o grau 2 pela Escala de Fazekas, apresentem menor MCS no ADAS-Cog, em relação aos pacientes que não apresentam lesões cerebrovasculares.”*

## **6. MÉTODO**

### **6.1. Aspectos éticos**

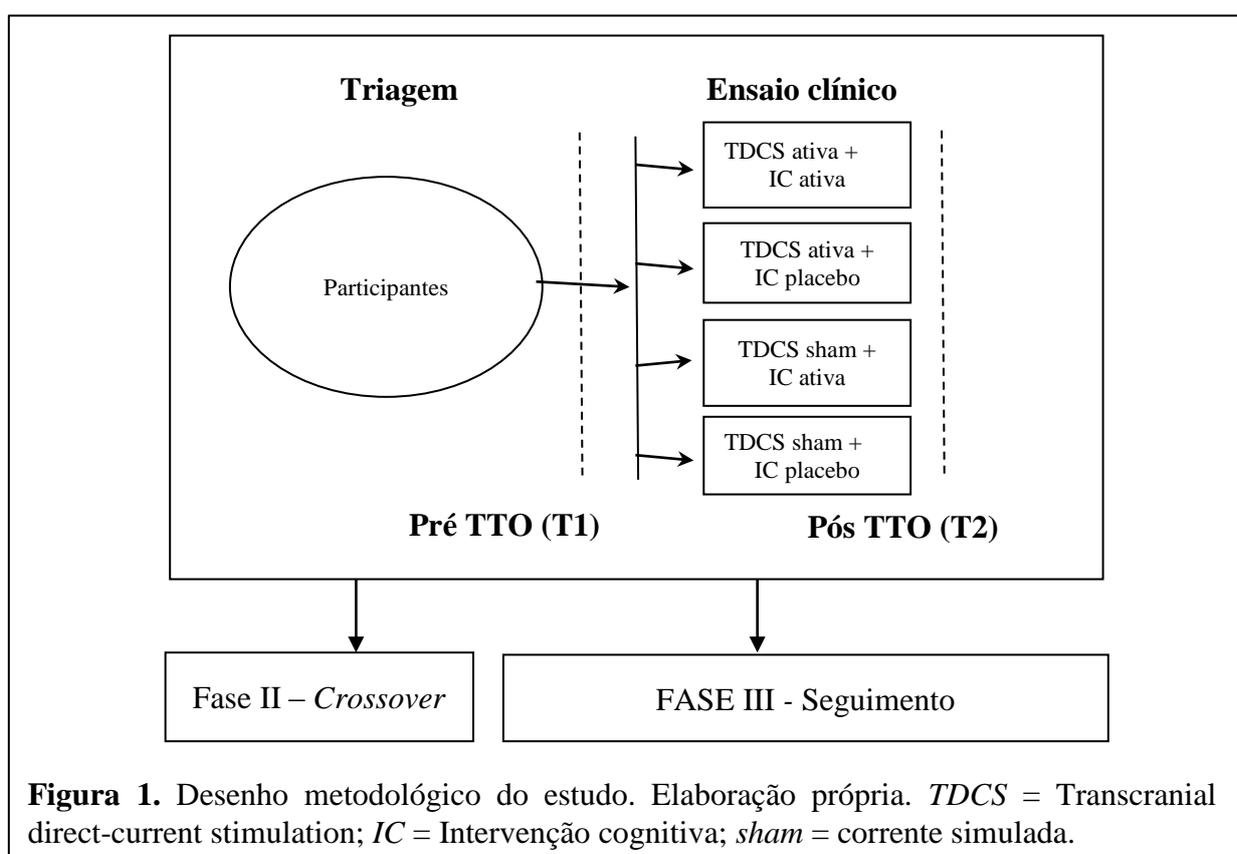
O projeto foi submetido ao Comitê de Ética local, sendo aprovada a realização pelo que consta no protocolo (44388015.7.0000.5188). Além disso, foi registrado como consta em ClinicalTrials.gov, NCT02772185, desde o dia 5 de maio de 2016.

### **6.2. Desenho do estudo**

O presente estudo correspondeu a um recorte de um ensaio clínico placebo-controlado, duplo-cego e randomizado envolvendo pacientes com o diagnóstico de DA em estágio inicial, submetidos a sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua aplicada paralelamente a intervenção cognitiva.

Os resultados analisados neste trabalho foram obtidos a partir da fase I de um estudo que possui um desenho com outras duas fases (ver figura 1): a fase I correspondeu ao ensaio clínico, onde os pacientes serão tratados por 8 semanas e duas avaliações foram realizadas: linha de base (Pré-TTO) e após as 8 semanas (Pós-TTO), a fim de constatar a melhora cognitiva proposta.

A fase II inserida por princípios éticos correspondeu a fase de cruzamento dos grupos, onde os participantes que receberam TDCS simulada foram convidados a receber o protocolo proposto para o grupo de estudo, ou seja, a TDCS ativa conforme os parâmetros do ensaio clínico; e a fase III que correspondeu a uma etapa de seguimento, um estudo longitudinal, onde os pacientes que apresentaram uma melhora clínica foram convidados a realizar um tratamento de manutenção da corrente, com 10 sessões consecutivas de neuromodulação, realizadas em dias úteis e efetuadas bimestralmente.



**Figura 1.** Desenho metodológico do estudo. Elaboração própria. TDCS = Transcranial direct-current stimulation; IC = Intervenção cognitiva; sham = corrente simulada.

### 6.3. Participantes

#### 6.3.1 Amostra do estudo

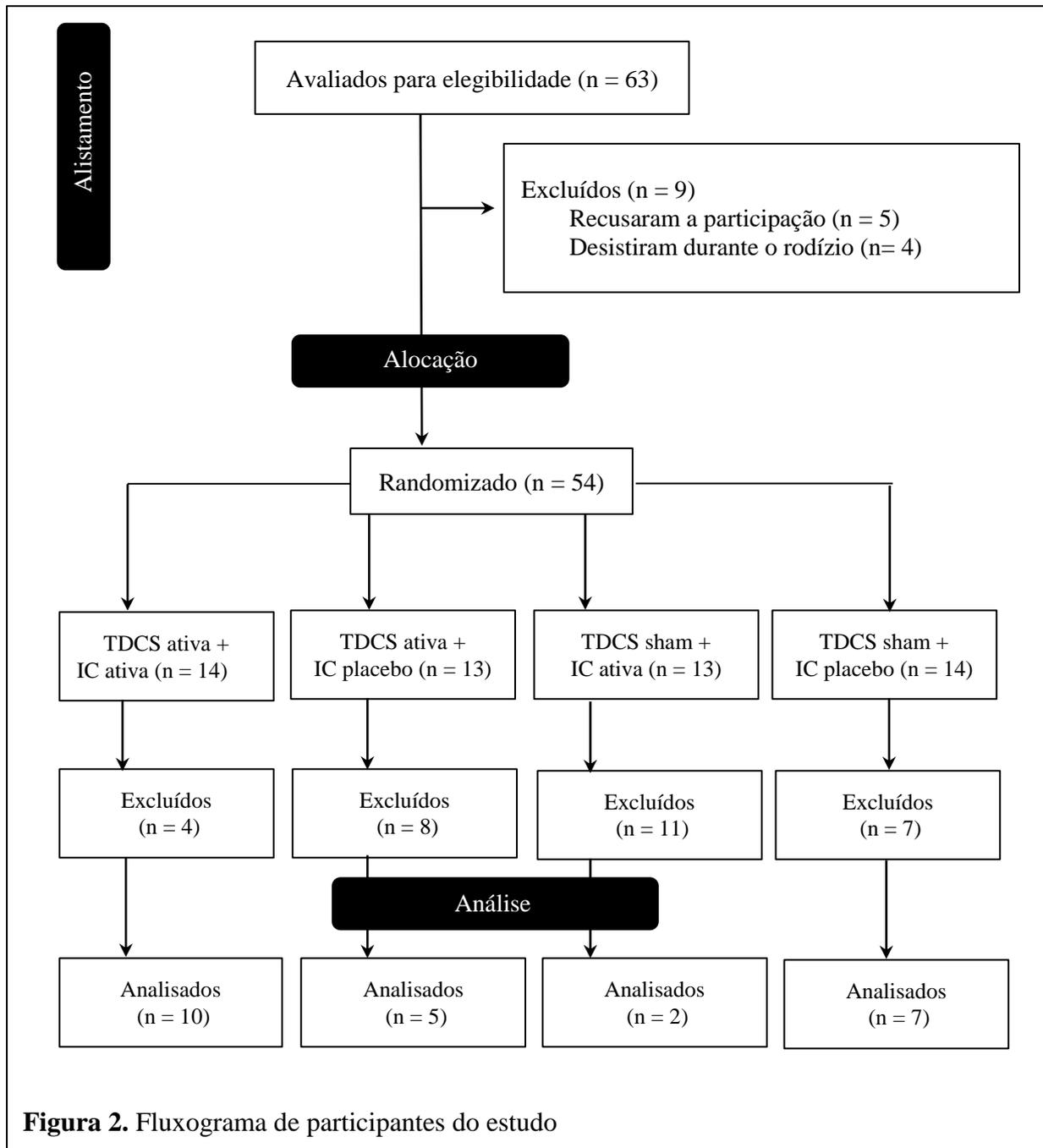
O tamanho da amostra foi estimado de acordo com estudos anteriores que utilizaram grupos emparelhados de TDCS no tratamento da DA (Boggio et al., 2012; Ferrucci et al., 2008;). Os cálculos realizados para determinar o número de participantes em cada grupo foram feitos em relação à expectativa de mudança no ADAS-Cog, que se refere a um instrumento de avaliação cognitiva, comumente utilizado em ensaios clínicos randomizados

e controlados, para mensurar aspectos cognitivos nesses pacientes (Atri et al., 2018; Baliatti et al., 2017; Wang et al, 2018; Xiao et al., 2017; ).

A melhora significativa esperada, conforme aponta Rabey et al. (2013), é um alcance de 3,76 pontos na média ( $\bar{x}$ ), com desvio padrão (DP) de 1,32 pontos. Assim, um cálculo considerando como significante o nível de  $p < 0,05$  e 90% de poder, sugere a necessidade de pelo menos 10 pacientes em cada grupo para detectar se a diferença encontrada corresponde ao efeito do tratamento ativo ou simulado.

Portanto, foram recrutados, inicialmente 122 indivíduos com diagnóstico de provável Doença de Alzheimer, entretanto, uma vez filtrados os critérios de elegibilidade e levando em consideração as desistências, foram randomizados entre os grupos apenas 54 sujeitos.

Embora os indivíduos aleatorizados tenham sido elegíveis inicialmente ao estudo, até o prazo de iniciar o rodízio e termina-lo, alguns diagnósticos sofreram mudanças. Em virtude da não constatação de progressão, incidência de oscilações cognitivas e das mudanças avaliadas pela escala de Fazekas (pacientes em um curso de 3 e/ou 4 meses, evoluíram de Fazekas 2 para 3), alguns sujeitos não foram analisados (ver Figura 2).



### 6.3.2 Recrutamento

Os pacientes foram previamente recrutados da Associação Brasileira de Alzheimer da Paraíba (ABRAZ-PB); do Serviço de Neuropsicologia do Envelhecimento da Universidade Federal da Paraíba (SENE); do Ambulatório da Memória do Hospital Universitário Lauro Wanderley bem como do setor de Neurologia/Geriatria deste mesmo hospital.

A participação de todos ocorreu de forma voluntária através da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), devidamente elaborado de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que trata das diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos.

### 6.3.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos os pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de Transtorno Neurocognitivo Maior (TNM) de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Diagnostic and Statistical Manual–V* (DSM-V; American Psychiatric Association, 2014) e de provável DA pelos critérios do *National Institute of Neurology and Communication Disorder and Stroke-The Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Criteria* (NINCDS-ADRDA) (Mckhann et al., 2011).

Para isso, foi requerido que os responsáveis pelos pacientes apresentassem um documento médico atestando a patologia e exames de imagens para avaliação da Escala de Fazekas. Os pacientes que não apresentaram esses documentos foram encaminhados ao setor de Neurologia/Geriatria do Hospital Universitário Lauro Wanderley a fim de suas obtenções.

Além disso, os pacientes precisavam ser alfabetizados; ter idade entre 50 à 90 anos; fazer uso de inibidores da acetilcolinesterase (AChEI) e/ ou memantina durante pelo menos 3 meses antes do rastreamento; pontuarem entre 18 a 26 no Mini Exame do Estado Mental (MEEM; Folstein et al., 1975); não ter recebido intervenção cognitiva regular nos 3 meses anteriores ao início deste ensaio clínico; e todos os pacientes precisaram pontuar 1 no *Clinical Dementia Rating* (CDR; Morris, 1993), a fim de garantir que o indivíduo estivesse na fase inicial da doença, conforme referenciado em outros estudos (Bystad et al., 2016).

Foram excluídos os participantes com condições médicas instáveis, doenças metabólicas e/ou cardíacas sérias; alcoolismo e/ou uso de outras drogas; distúrbios neurológicos focais (por exemplo, epilepsia, acidente vascular cerebral, lesão cerebral ou tumor) e distúrbios psiquiátricos associados; que estivessem fazendo uso de hipnóticos e benzodiazepínicos até 2 semanas antes do início do estudo; ou com qualquer condição (por exemplo, déficits na comunicação, déficits sensoriais ou motores) que pudesse interferir significativamente na avaliação neuropsicológica ou receber um protocolo de intervenção cognitiva do estudo; ou que apresentassem lesões cerebrovasculares que atingissem a escala de Fazekas 3, comprovando a etiologia mista da doença (Engelhardt et al., 2011).

Não participaram da pesquisa, também, os pacientes com implantes eletrônicos (marca-passo transitório ou definitivo, implante coclear) ou cliques de aneurisma intracraniano, seguindo as diretrizes de segurança, referente às contraindicações da neuromodulação (Nitsche et al., 2003; Brunoni et al., 2011).

#### 6.3.4 Randomização e Cegamento

Os participantes foram alocados com permuta em blocos na taxa de 1:1:1:1 através de um gerador de números aleatórios por um programa de randomização online, (www.random.org) em 4 grupos distintos (tabela 1). Essa sequência foi realizada remotamente por um pesquisador cego não envolvido em outros procedimentos de pesquisa. Foi empregada alocação oculta com envelopes sequenciais numerados, opacos e selados, de forma que o responsável pela alocação não teve contato com os pacientes, nem com o trabalho dos demais.

**Tabela 1**

*Grupos de intervenção aos quais os pacientes foram alocados*

<b>Grupo</b>	<b>Condição</b>
Grupo 1	TDCS Ativa + Intervenção Cognitiva Ativa
Grupo 2	TDCS <i>sham</i> + Intervenção Cognitiva Ativa
Grupo 3	TDCS Ativa + Intervenção Cognitiva Placebo
Grupo 4	TDCS <i>sham</i> + Intervenção Cognitiva Placebo

*Nota.* TDCS = Transcranial direct-current stimulation; *Sham* = Corrente não ativa.

Os participantes foram identificados por códigos e também foram cegados; isto é, eles não souberam em qual braço do estudo foram alocados. A avaliação e o tratamento foram realizados por pesquisadores independentes e o cegamento ocorreu de tal forma que nem o avaliador, nem o aplicador da terapêutica sabiam em qual grupo os participantes estavam.

Dessa forma, foram cumpridas todas as diretrizes estabelecidas pelo CONSORT 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials), conforme aponta Schulz, Altman & Moher, (2010), seguindo as exigências do controle de variáveis a partir de 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).

### 6.3.5 Atrito e Aderência

Foram considerados atrito as seguintes condições: a) duas faltas consecutivas ou até três faltas alternadas durante as sessões de tratamento; b) incapacidade de completar a avaliação o pós-tto e c) desenvolvimento de condição incapacitante para participação no estudo.

No que diz respeito às estratégias de aderência, até duas faltas não consecutivas poderiam ser compensadas na semana seguinte. Além disso, foi empregada uma oferta de horários flexíveis para o recebimento das terapêuticas, assim como a comunicação direta, por meio do contato telefônico com os respectivos cuidadores dos participantes, confirmando as datas de avaliações e as sessões do tratamento, reforçando a importância da adesão.

## 6.4 Procedimentos e materiais

A pesquisa foi organizada em rodízios, que consistiram em períodos onde os pacientes foram recrutados, avaliados em uma linha de base (Pré TTO) e alocados aleatoriamente em 4 grupos. Uma vez atingida a quantidade mínima para início do rodízio, o grupo passou dois meses em tratamento, sendo reavaliados ao final do ensaio (Pós TTO) com um intervalo de até 10 dias após a última sessão.

Cada rodízio seguiu a mesma sequência, de modo que, novos integrantes só estavam aptos a iniciarem o tratamento ao final dos dois meses. Foram admitidos um mínimo de 4 e um máximo de 10 participantes por rodízio. Para este estudo, participaram os integrantes dos rodízios 1 até o 10. Os examinadores foram os mesmos tanto na avaliação de linha de base (Pré TTO) quanto na avaliação após o ensaio clínico (Pós TTO), a fim de garantir a homogeneização da avaliação e o gerenciamento do desenho do estudo.

A rotina das avaliações e intervenções foi organizada com agendamentos prévios a fim de controlar atritos e aderências e garantir a permanência dos pacientes no estudo, uma vez que este era o interesse do paciente e do cuidador/familiar.

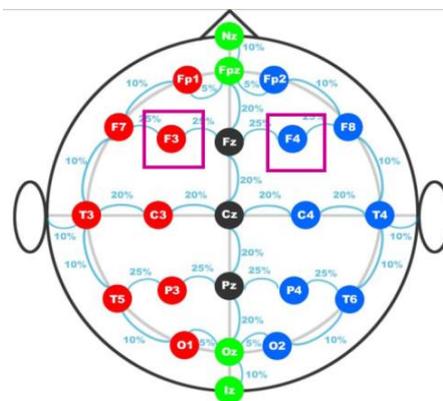
Todos os pesquisadores envolvidos no estudo, tanto os avaliadores como os aplicadores do tratamento, passaram por um treinamento a fim de padronizar as ações e minimizar o viés manual do pesquisador.

#### 6.4.1. Parâmetros de estimulação (TDCS)

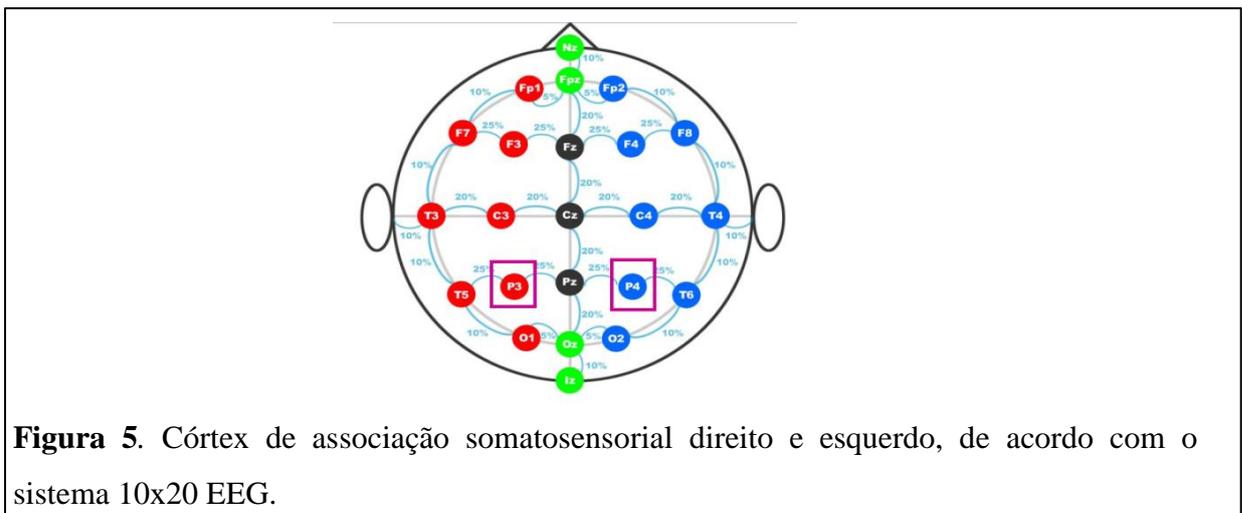
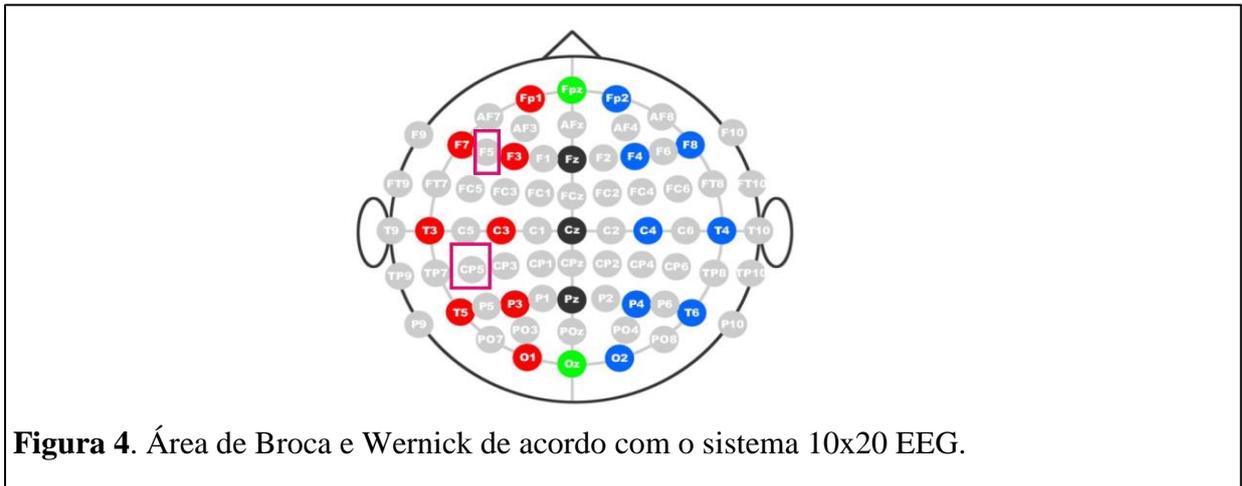
Para estimulação transcraniana por corrente contínua (em inglês, TDCS), foi utilizado um neuroestimulador TCT-Research, desenvolvido pela Trans Cranial Technologies, contendo o Kit portátil com o neuroestimulador, esponjas, prendedores de borracha, dois eletrodos (ânodo e cátodo), um amperímetro (medidores de intensidade de corrente elétrica), um potenciômetro (controlador de tensão entre os eletrodos) e um jogo de baterias. A intensidade da corrente foi de 2mA, com a densidade da corrente equivalente a  $0,05 \text{ A/m}^2$ . Foram empregados eletrodos envoltos por esponjas de 5 x 7 cm, umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%).

O protocolo para o ensaio clínico da presente pesquisa foi baseado em um estudo de Rabey et al., (2013), no qual foi realizado um procedimento de neuromodulação em 6 áreas corticais afetadas na Doença de Alzheimer.

Todos os participantes do estudo receberam a corrente ativa, em seis regiões corticais afetadas pela DA. Estas regiões foram determinadas de acordo com o sistema de classificação internacional do EEG 10x20, o padrão mais utilizado em estudos com TDCS (Fregni, Boggio & Brunoni, 2011). Estes locais representam centros primários corticais envolvidos na manifestação dos sintomas clínicos da doença, incluindo a porção esquerda e direita do córtex pré-frontal dorsolateral (F3 e F4, respectivamente), relacionado a memória de longo prazo, memória de trabalho, capacidade de julgamento e funções executivas, como pode ser visto na figura 3; a área de Broca (F5) e Wernicke (CP5), localizadas nas porções frontal esquerda e posterior esquerda do lobo temporal, responsáveis pela linguagem (figura 4) e o córtex direito e esquerdo de associação somatosensorial (P3 e P4), no lobo parietal, relacionados à orientação topográfica, espacial e praxia (figura 5).



**Figura 3.** Córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo e direito, de acordo com o sistema 10x20 EEG.



A TDCS anódica foi aplicada nas áreas acima em destaque e o eletrodo de referência foi posto na região supra-orbital contralateral. O protocolo utilizado foi de 30 minutos de estimulação, durante 24 dias, 3 vezes por semana, totalizando um período de aproximadamente dois meses. Para estimulação placebo, o protocolo foi idêntico, porém o aparelho deixou de emitir corrente após 30 segundos do início da seção. De modo que, os efeitos da estimulação ativa (leve sensação de formigamento e coceira) foram simulados, porém, diante do curto período de estimulação, não foram induzidos efeitos clínicos.

O tratamento da área de Broca, Wernicke e córtex pré-frontal dorsolateral direito, ocorreu no mesmo dia, seguindo o protocolo denominado A. Cada área foi estimulada durante 10 minutos. Já o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e a porção direita e esquerda do córtex associação somatosensorial, foram estimulados juntos em outro dia, também por 10 minutos cada uma, conforme o que foi denominado como protocolo B. Os padrões de segurança recomendados foram seguidos à risca e a estimulação placebo foi realizada seguindo o mesmo método de aplicação. Na semana seguinte, foi dado

continuidade a alternância sugerida, totalizando 24 sessões de 12 estimulações para cada uma das 6 áreas eleitas, como pode ser visto na tabela 2.

**Tabela 2**

*Síntese do cronograma de áreas a serem estimuladas por semana*

<b>Dias de estimulação</b>	<b>Áreas estimuladas</b>
<b>1ª Semana</b>	
Segunda-feira	F5; CP5; F4 (Protodolo A)
Quarta-feira	P4; P5; F3 (Protocolo B)
Quinta-feira	F5; CP5; F4 (Protocolo A)
<b>2ª Semana</b>	
Segunda-feira	P4; P5; F3 (Protocolo B)
Quarta-feira	F5; CP5; F4 (Protocolo A)
Quinta-feira	P4; P5; F3 (Protocolo B)

*Nota.* F5 = Área de Broca; CP5 = Área de Wernicke; F4= Córtex pré-frontal dorsolateral direito; P3 = Córtex de associação somatosensorial direito; P4 = Córtex de associação somatosensorial esquerdo; F3 = Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo.

#### 6.4.2. *Intervenção cognitiva*

As atividades em correspondência às áreas estimuladas foram planejadas em função de paradigmas validados: (a) tarefas de sintaxe e gramática para a área de Broca e compreensão do significado e categorização lexicais da área de Wernicke; (b) tarefas de memória de trabalho verbal e espacial do córtex pré-frontal dorsolateral; e (c) atenção espacial e tarefas perceptivo-motoras (formas e letras) para o córtex de associação somatosensorial (Dobbs & Rule, 1989; Gabrieli et al., 1996; Bellgowan et al., 2009 ; Hamidi et al., 2009; Nyberg et al., 2009; Belleville et al., 2011; Hampstead et al., 2011).

Para o presente ensaio clínico, as tarefas seguiram os mesmos paradigmas aplicados em estudos que combinaram neuromodulação e intervenção cognitiva para pessoas com DA (Bentwitch et al., 2011). No entanto, algumas dessas tarefas foram adaptadas para serem usadas nas atividades de lápis e papel. O protocolo de atividades por área estimulada acompanhou os parâmetros a seguir:

- *Atividades cognitivas associadas à área de Broca:* Tarefas de repetição de palavras, pseudopalavras e frases; tarefas de nomeação e descrição de narrativa por

confronto. Este conjunto de atividades teve o intuito de ativar a produção da linguagem verbal através do estímulo ao processamento da linguagem sintática e gramatical.

- *Atividades cognitivas associadas à área de Wernicke*: Tarefas de compreensão de sentenças; tarefas de associação de substantivos e adjetivos e tarefas de mudança de classe gramatical. Este conjunto de atividades, por sua vez teve o objetivo de promover a ativação da compreensão da linguagem por meio do sistema léxico/semântico.

- *Atividades cognitivas associadas ao córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo ou direito*: Tarefas de memória de localização de objeto; tarefas de memória de reconhecimento visual; seleção de conhecimento semântico; codificação e recuperação do significado das palavras e tarefas de estímulo auditivo com recordação imediata mais distratores. Essas atividades estiveram focadas em promover a manipulação do conhecimento verbal e espacial, processos associativos e seleção de informações.

- *Atividades cognitivas associadas ao córtex de associação somatossensorial*: Tarefas de discriminação visual com estímulos emparelhados e com aplicação de relevância; figuras sobrepostas e tarefas de rastreamento visual. Esses exercícios tiveram o intuito de estimular componentes cognitivos relacionados à percepção, atenção, memória episódica visual (por exemplo, recuperação de tarefas), memória visual de trabalho, habilidades motoras e raciocínio espacial.

Todas as tarefas foram aplicadas aos grupos de TDCS ativa e *sham* concomitante à neuroestimulação, ou seja, *on-line*. Além disso, as tarefas foram programadas para durarem o mesmo tempo da TDCS (10 minutos por área). A tarefa realizada foi correspondente a área que foi estimulada, uma por cada vez. Já o protocolo desenvolvido para intervenção cognitiva placebo, consistiu na exibição de filmes que também teve um tempo de duração idêntico ao tempo de aplicação da TDCS.

#### 6.4.3. Instrumentos

*Questionário sócio-demográfico*: Foi utilizado com o objetivo de coletar informações sobre idade, sexo, escolaridade dos participantes, as medicações que faziam uso e a quanto tempo o paciente tinha o diagnóstico (Apêndice B).

*Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR)*: Foi utilizada uma entrevista semiestruturada que avalia o nível de comprometimento de 5 aspectos relacionados a sintomatologia do paciente em processo neurodegenerativo (memória, orientação, julgamento e solução de problemas, assuntos na comunidade, lar e passatempo e cuidados pessoais). A graduação desta escala ocorre da seguinte forma: Considera-se um sujeito

saudável quando CDR = 0; demência questionável quando CDR = 0,5; demência leve quando CDR = 1; demência moderada quando CDR = 2 e demência severa quando CDR = 3. Para este estudo foram considerados a pesquisa apenas sujeitos com CDR igual a 1 (Hughes et al., 1982; Maia et al., 2006).

*Escala de Fazekas:* Foi utilizada uma escala de avaliação das mudanças na substância branca a partir de exames de neuroimagem. Esta escala avalia as extensões das lesões cerebrovasculares com base na seguinte classificação: 0 equivale a “Nenhum ou um único sinal de substancia branca”, 1 equivale a “Múltiplos pontos”, 2 equivale a “Iniciando lesões confluentes” e 3 equivale a “Extensas lesões confluentes” (Fazekas et al., 1987; Wahlund et al., 2001).

*Mini Exame do Estado Mental (MEEM):* Foi utilizado como teste de rastreio a fim de homogeneizar a amostra. O MEEM é composto por 18 itens que avaliam orientação temporal e espacial, memória de curto prazo, atenção, evocação, cálculo, praxia, e habilidades de linguagem visuoespaciais. A pontuação máxima é de 30 pontos. Neste estudo foram contemplados pacientes com DA que pontuassem entre 18 e 26 pontos neste exame, conforme a versão brasileira de Brucki et al. (2003), adotada para esta pesquisa.

*Alzheimer Disease Assessment Scale- Subescala (Adas-Cog):* Foi empregado, para este ensaio, o Alzheimer Disease Assessment Scale, sub-escala cognitiva - ADAS-cog (Rosen et. al, 1984). O escore total deste instrumento é 70 pontos e foi validada para população brasileira por Schultz, Siviero e Bertolucci (2001). Os principais domínios cognitivos avaliados são a memória, linguagem, praxia e compreensão e sua pontuação apresenta-se inversamente proporcional. Ou seja, no que se refere a pontuação, quanto maior o *score* total, mais comprometimento na performance cognitiva. Os autores desta escala obtiveram valores de fidelidade inter-avaliadores de 0,95 a 0,99 e de teste-reteste de 0,59 a 0,92, sendo considerada confiável para aplicação em pacientes com provável Doença de Alzheimer.

*Escala de Reserva Cognitiva (QRC):* Foi aplicada uma escala que mensura o nível de reserva cognitiva, utilizando uma versão adaptada da escala de Ramis et al. (2011). A escala possui 9 itens relacionados a atividade intelectual e 4 itens relacionados a atividade social, de modo que, o escore total desta escala soma 45 pontos. As respostas para cada item podem receber uma pontuação diferente, com base na frequência e nível de envolvimento intelectual e social. Esta escala foi realizada com o cuidador/familiar responsável que acompanhava o paciente na pesquisa (Apêndice C).

Os casos em que durante a avaliação neuropsicológica houve referência verbal ou expressão corporal que sugerisse cansaço, a avaliação foi interrompida e remarcada para ser complementada em um intervalo de tempo hábil.

### **6.5. Segurança e feedback**

Após a conclusão da fase I (ensaio clínico), de cada rodízio, houveram reuniões com todos os cuidadores a fim de apresentar um feedback do que foi feito com o paciente e a possibilidade de melhora clínica com base nos scores obtidos entre as avaliações. Nesse momento o cuidador/familiar foi informado também de qual o tipo de tratamento que o paciente recebeu, oferecendo aos que receberam a corrente *sham* a oportunidade de retorno a pesquisa para a fase II (*crossover*) e aos que obtiveram melhora, a oportunidade de participação no estudo de seguimento (fase III).

Os pacientes que não apresentaram melhora clínica com base nas avaliações foram encaminhados a outros serviços como o Programa de Intervenção Cognitiva (InterCog) que funcionou na Clínica Escola de Psicologia da UFPB e o Programa de Estimulação Cognitiva do setor de Terapia Ocupacional que funciona no Hospital Universitário Lauro Wanderley.

A todos os familiares e cuidadores dos pacientes envolvidos no estudo foram oferecidas orientações de como otimizar as habilidades que possam estar prejudicadas no paciente em função do processo patológico. Além de oferecer orientação sobre maneiras de promover o bem-estar do paciente e minimizar os desconfortos decorrentes da DA (manejo das alterações comportamentais; no cotidiano funcional; instruir atividades relacionadas à memória; treinar a lembrança de fatos passados e recentes, dentre outras atividades). Estes cuidados foram tomados, também, com o intuito de minimizar episódios que viessem a deturpar o estado clínico do paciente e culminar em uma variável interveniente ao estudo (ex.: quedas, quadros infecciosos e o próprio estresse relacionado a possível sobrecarga do cuidador).

### **6.6. Local do estudo**

As avaliações neuropsicológicas foram realizadas nas dependências da Clínica Escola de Psicologia, no Laboratório de Ciência Cognitiva e Percepção (LACOP) e no Laboratório de Neurociência Social do Programa de Pós-Graduação em Neurociência e Comportamento (PPGNeC). Ambos situados no Campus I, Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

A intervenção foi realizada no Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências (LABEN), vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFIS), também situado no Campus I da UFPB.

### 6.7. Análise estatística

Os dados foram analisados através dos *Softwares IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 25 de acordo com as recomendações de Field, (2009) e Marôco, (2014). Neste estudo foram consideradas como variáveis dependentes a média de mudança nos escores (MCS) da escala de mensuração cognitiva (ADAS-Cog). Os MCSs no ADAS-cog foram calculados com base na diferença entre os valores pós-tratamento (T2) e pré-tratamento (T1) do Adas-Cog. Considerando que os escores mais altos do ADAS-Cog revelam mais comprometimento cognitivo, os escores positivos após a subtração implicam em melhora cognitiva (escore T1 > escore T2), enquanto os escores negativos implicam declínio cognitivo (escore T2 > escore T1).

Já como variáveis independentes, inicialmente foram consideradas os quatro grupos relacionados à terapêutica e às variáveis de possível predição da intensidade da relação: o nível de reserva cognitiva, o tempo diagnóstico, o uso de memantina e o nível de comprometimento cerebrovascular.

Para estatística descritiva foram avaliadas medidas de tendência central, desvio padrão e frequência das variáveis de interesse. Para verificar se os dados quantitativos se distribuíram normalmente utilizou-se o teste *Shapiro-Wilk* e assumindo um  $p > .05$ , as análises inferenciais foram feitas a partir de testes paramétricos.

Dessa forma, uma ANOVA de uma via independente e o Qui-quadrado ( $\chi^2$ ), foram realizados para verificar a homogeneidade dos grupos, adotando  $p > .05$ . Para observar a eficácia da TDCS e IC, foi realizada uma Análise de Covariância (ANCOVA), utilizando as MCS do ADAS-Cog, como variável dependente e a média *baseline* do ADAS-Cog como covariável.

Com o objetivo inicial de observar um relacionamento e uma possível influência, entre as variáveis preditoras e a MCS, foi realizado uma análise do coeficiente de correlação de *Pearson*. Em seguida foi realizada uma Regressão Linear múltipla, uma vez que a variável de saída é contínua, com o intuito de formular modelos sobre o quanto essas variáveis predizem o desempenho cognitivo dos sujeitos.

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Caracterização da amostra

Para este estudo, foram analisados 24 sujeitos com diagnóstico e perfil neuropsicológico compatível com provável Doença de Alzheimer. Destes, 17 eram mulheres e 7 eram homens, com idade média de  $75,96 \pm 7,457$  e escolaridade média (em anos) de  $11,21 \pm 4,222$ .

Em relação as variáveis apontadas como preditoras na amostra, dos 24 indivíduos envolvidos no estudo, 47,7% relataram fazer uso de memantina; 66,7% da amostra analisada pontuou 0 na escala de Fazekas sobre as imagens de ressonância apresentadas e 33,3% pontuou entre 1 e 2.

### 7.2 Equiparações entre as variáveis

As análises revelaram que os grupos estavam equiparados na linha de base do tratamento para nível de Reserva Cognitiva [ $F_{(3,20)} = .144, p = .932$ ], para Tempo Diagnóstico [ $F_{(3,20)} = .223, p = .879$ ], para Gênero [ $\chi^2_{(2)} = 3,167, p = .151$ ] e para todas as outras variáveis descritivas da amostra (ver tabela 3).

**Tabela 3**

*Equiparação entre as variáveis descritivas por grupo*

Variável	TDCS+ IC+	TDCS- IC+	TDCS+ IC-	TDCS- IC-	F	p
Idade	74,3 (9,673) 58 - 88	82 (2,828) 80 - 84	77,8 (4,382) 72 - 82	75,29 (6,211) 66 - 82	0,694	0,566
Escolaridade	11,3 (4,191) 6 - 16	13,5 (3,536) 11 - 16	9,8 (3,899) 6 - 16	11,43 (5,127) 6 - 16	0,357	0,785
MEEM	21,3 (1,767) 18 - 24	23,5 (3,536) 21 - 26	22,6 (2,074) 21 - 26	22,14 (3,024) 18 - 25	0,671	0,58
Adas-Cog	20,6 (5,232) 15 - 28	14 (8,485) 8 - 20	16 (4,637) 10 - 23	19,14 (6,122) 10 - 28	1,251	0,318

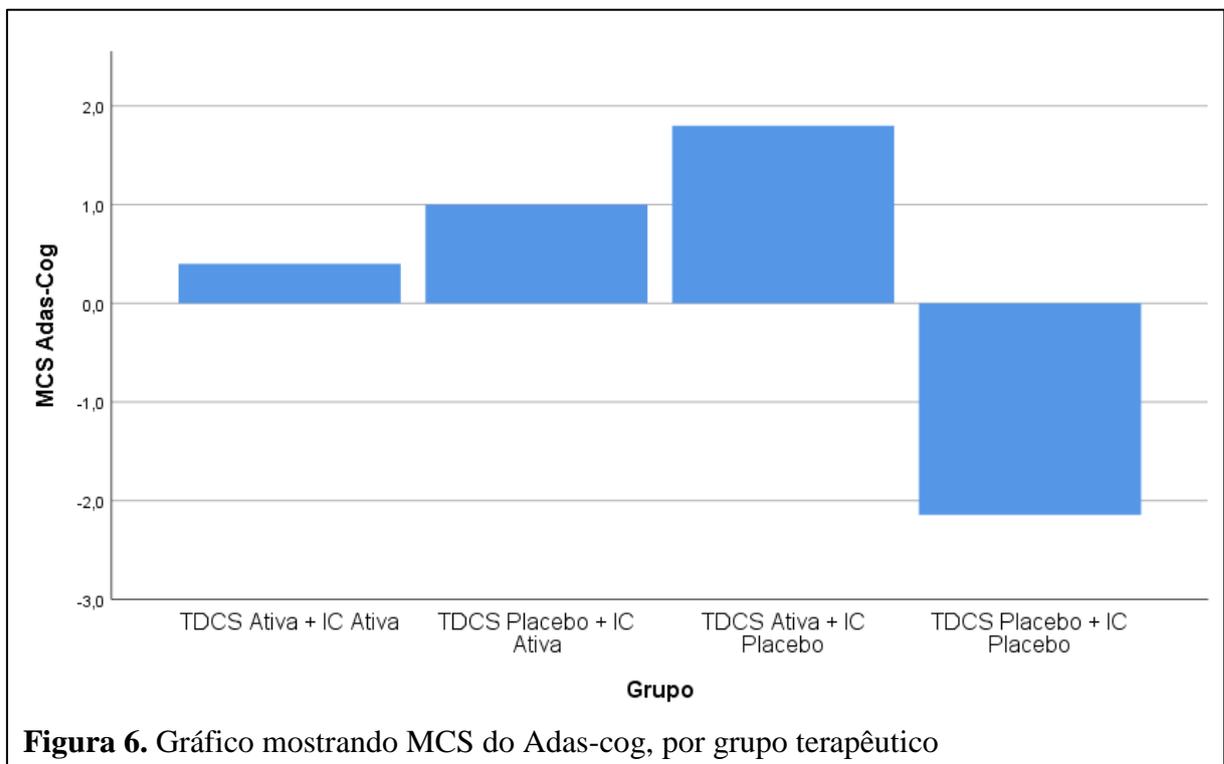
*Nota.* \* =  $p < .05$ ; TDCS = Transcranial direct-current stimulation; IC = Intervenção Cognitiva

### 7.3 Resultado da intervenção sobre os MCS

A covariável da medida cognitiva inicial (Adas-Cog *baseline*), não demonstrou significância estatística relacionada a nenhum dos grupos, [ $F_{(4,19)} = .190, p = .66, d = .014$ ]. Isto pode ser observado pelos contrastes, entre TDCS *sham* e IC placebo *versus* TDCS

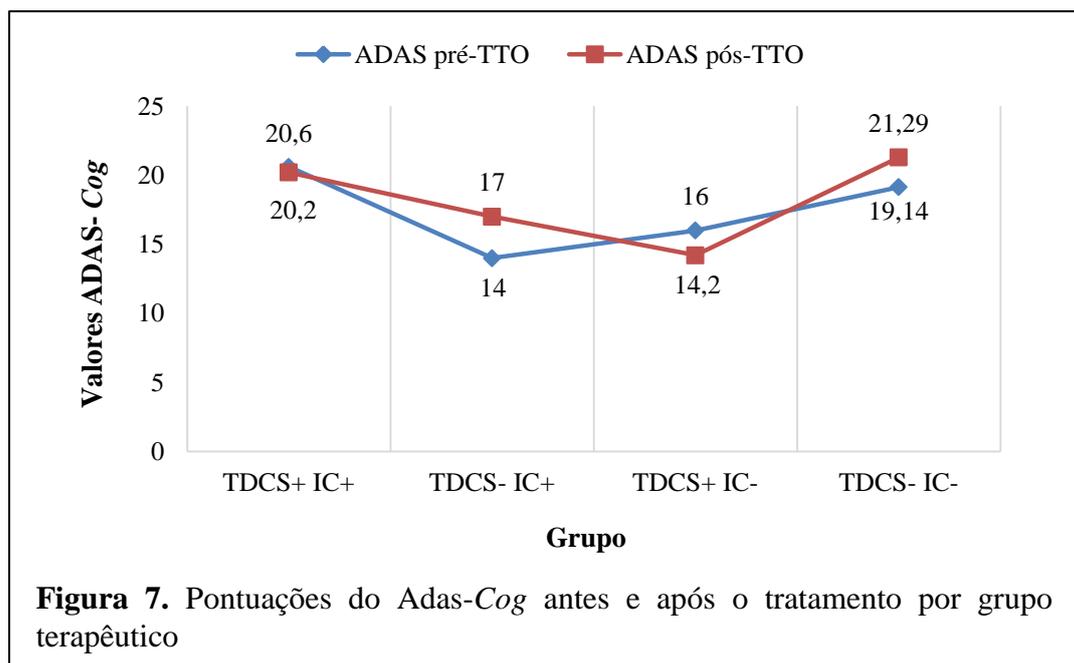
ativa e IC ativa, [ $t_{(22)} = 1.176, p = .254, d = .999$ ]; entre TDCS sham e IC placebo *versus* TDCS sham e IC ativa, [ $t_{(22)} = .603, p = .554, d = .127$ ] e entre TDCS *sham* e IC placebo *versus* TDCS ativa e IC placebo, [ $t_{(22)} = 1.264, p = .222, d = .999$ ].

O ANCOVA mostrou que não houve diferenças estatisticamente significativas entres os grupo em relação aos MCS ( $F_{(3, 24)} = 0.96, p = .429, \eta^2 = .132$ ). Apesar deste resultado, quando analisamos o valor bruto dos MCS, os grupos com algum tipo de terapia não farmacológica insolada (TDCS ou IC) o combinadas (TDCS + IC) mostraram uma melhora cognitiva depois da conclusão do ensaio clinico, enquanto o grupo placebo teve um declino cognitivo no mesmo intervalo de tempo, como mostra a figura 6.



*Nota.* MCS = média de mudança nos escores, com os escores positivos após a subtração implicam em melhora cognitiva (escore T1 > escore T2), enquanto os escores negativos implicam declínio cognitivo (escore T2 > escore T1).

Na figura 7 podemos observar melhor as tendências nas respostas cognitivas - médias de pré e pós-tratamento. Levando em consideração que a medida cognitiva é inversamente proporcional ao desempenho, onde a TDCS foi ativa, ou não houve mudança ou houve uma mudança positiva, porém não significativa.



Este resultado não significativo pode ser justificado pela presença de respondentes (MCS adas-cog  $\geq 3,76$  pontos) e não respondentes, em todos os grupos, como mostra a tabela 4. Embora o grupo placebo apresente um maior número de não respondentes, essa diferença não foi significativa quando comparado com os demais grupos.

**Tabela 4**

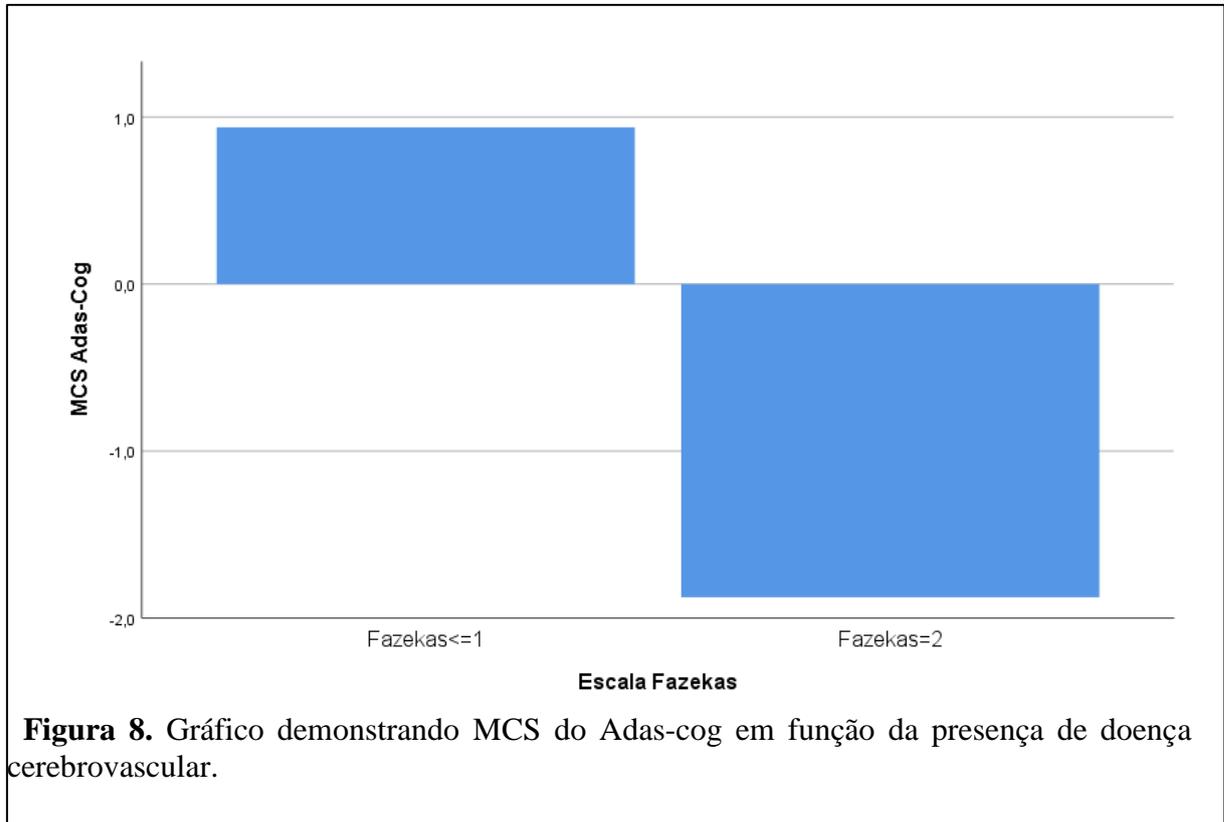
*Respondentes versus não respondentes estratificados por grupos*

Variável	TDCS+ IC+	TDCS- IC+	TDCS+ IC-	TDCS- IC-	X <sup>2</sup>	p
Respondentes	3	1	3	1	3.043	.385
Não respondentes	7	1	2	6		

#### 7.4. Influência das variáveis preditoras

Antes de realizar o modelo de regressão linear múltipla, foi realizada uma análise de correlação prévia para conhecer as possíveis variáveis intervenientes relacionadas com os MCS do ADAS-cog. Esse análise mostrou que só a variável relacionada a Escala de Fazekas foi estatisticamente significativa relacionada com a mudança cognitiva após conclusão do ensaio clínica, apresentando uma correlação negativa moderada,  $r = -0,451$ ,  $p = .023$ ; de forma que 20% da variância dos MCS pode ser explicada pela presença de pequeno vaso, com independência do tratamento recebido. A relação entre a presença de

doença cerebrovascular nos pacientes com DA e a mudança no Adas-cog pôs tratamento se pode observar na figura 8. Contudo, a diferencia entre ambos grupos com relação a mudança cognitiva avaliada pela variável MCS não foi estatisticamente significativa ( $t(22) = 1.57, p = .1304, d =$  )



**Figura 8.** Gráfico demonstrando MCS do Adas-cog em função da presença de doença cerebrovascular.

*Nota.* MCS = média de mudança nos escores, com os escores positivos após a subtração implicam em melhora cognitiva (escore T1 > escore T2), enquanto os escores negativos implicam declínio cognitivo (escore T2 > escore T1).

## 8. DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou analisar a influência de variáveis intervenientes à resposta cognitiva em pacientes com Doença de Alzheimer, em fase inicial, submetidos a TDCS associada a IC.

Inicialmente foram analisadas as características sociodemográficas da amostra, buscando evidenciar se os grupos foram homogêneos em relação as variáveis descritivas e as possivelmente, preditivas da resposta clinica nos sujeitos submetidos a terapêutica. Apesar de estatisticamente os grupos se apresentarem equiparados para todas as medidas, é importante pontuar que eles não estavam homogêneos em termos de 'n' amostral. Enquanto um grupo (TDCS ativa e IC ativa) tinha 10 sujeitos analisados, outro (TDCS Sham e IC ativa) apresentou apenas 2 sujeitos analisados. Isso ocorreu porque entre a primeira

avaliação pré-tratamento e a avaliação pós-tratamento ao final do rodizio, alguns sujeitos tiveram seu diagnóstico e perfil neuropsicológico, alterados.

Os sujeitos inicialmente pontuavam na escala de Fazekas 0, 1 até 2, entretanto ao final do rodizio (2 meses), os cuidadores informavam que o paciente havia apresentado um quadro cognitivo atípico e o médico responsável havia modificado a medicação e solicitado novos exames. Estes por sua vez, eram apresentados no momento da reavaliação e demonstravam progressão nas lesões cerebrovasculares, indo de 2 a 3 e evidenciando infartos lacunares e/ ou pequenas isquemias. Uma vez que essa pontuação é critério diagnóstico para Demência Vasculare (Chiti et al., 2018), comprovando a etiologia mista da patologia, estes sujeitos foram retirados da análise.

No que se refere a eficácia do tratamento, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas que demonstrassem a superioridade de alguma das combinações de técnicas terapêuticas, em detrimento das demais. Estes resultados rejeitam nossa hipótese I, dissentindo achados de pesquisas anteriores (Martin et al. 2014; Cotelli et al., 2014; Penolazzi et al., 2015; Andrade et al., 2016). Uma possível justificativa está relacionada a heterogeneidade dos desenhos experimentais e divergências protocolares. Duas dessas referências citadas, por exemplo, tratam-se de estudos de caso, fato que minimiza a possibilidade de generalização dos resultados.

O estudo de Martin et al. (2014), teve um design cruzado intra-individual e um protocolo de estimulação distinto. Em seu experimento, foram realizadas duas sessões de neuromodulação, com duração de 30 minutos cada, apenas sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) esquerdo.

Cotelli et al., (2014), por sua vez, submeteu 36 sujeitos a 10 sessões de TDCS anódica de 25 minutos cada, em um intervalo de 2 semanas. Do mesmo modo, a estimulação ocorreu apenas sobre o DLPFC esquerdo. Além disso, a intervenção cognitiva avaliada nesse estudo consistiu em um treino computadorizado, utilizando um paradigma específico de memória associativa para nomes e rostos.

Apesar da não significância, analisando as médias, podemos observar tendências nos grupos aos quais a TDCS foi apresentada de forma ativa. Nestes dois grupos os sujeitos ou mantiveram o desempenho cognitivo (grupo de TDCS ativa associada a IC ativa), ou diminuíram suas pontuações (Grupo de TDCS ativa associada a IC placebo). Embora essa variação não tenha atingido o ponto de corte necessário para que seja assumida uma melhora clínica, essa resposta positiva a TDCS, corrobora estudos anteriores.

Principalmente se levarmos em consideração a probabilidade de ocorrência do Erro do Tipo II, tendo em vista o tamanho amostral por grupo.

Im et al., (2019) por exemplo, observaram ganhos cognitivos em 18 pacientes com DA inicial, submetidos diariamente, por 6 meses, a 30 minutos de TDCS anódica sobre DLPFC esquerdo. De maneira semelhante Khedr et al., (2019), também obtiveram melhorias cognitivas, quando avaliaram 46 indivíduos com provável DA leve e moderada, submetidos a 10 sessões de TDCS anódica na região temporoparietal esquerda e direita. Entretanto, é importante ressaltar que, ambos os estudos avaliaram apenas a eficácia da TDCS e não da terapêutica combinada a IC, como é o caso da presente pesquisa. Além disso, apresentam, também, um protocolo de aplicação e parâmetros de estimulação distintos.

Em relação as variáveis apontadas como preditoras da resposta clínica, apenas a presença de leucaraioses (lesões de substância branca) medidas através da Escala Fazekas, demonstrou influência sobre o MCS. Variável esta, analisada em função do desempenho cognitivo, dos sujeitos presentes no ensaio clínico, independente do grupo aos quais estes pacientes pertenceram, confirmando, assim, nossa hipótese V.

As análises demonstraram que, quanto maior a classificação da Escala de Fazekas, menor foi a diferença observada na média de mudança dos scores. Isso é consistente com descobertas recentes que mostram que os efeitos da estimulação cerebral não invasiva na atividade neural e no desempenho das tarefas, são altamente interativos com a capacidade neurofisiológica individual (Feurra et al., 2013; Kirov et al., 2009).

Nemy et al., (2020) em um estudo recente investigaram a influência de projeções da substância branca no núcleo basal de Meynert, sobre o desempenho em atenção e memória em 262 indivíduos cognitivamente normais. E mesmo em pessoas saudáveis, os resultados demonstraram que alta carga de hipodensidade da substância branca, como marcador da doença de pequenos vasos, está associada a maior idade e baixo desempenho para estes aspectos cognitivos.

Se levarmos em consideração que a alta co-ocorrência de doenças cerebrovasculares na DA (Toledo et al. 2013; Smith 2017; Levit, Hachinski & Whitehead, 2020), identificaram uma interseção importante entre a patologia cerebrovascular e glial (Zlokovic 2011), podemos supor que a histofisiologia da doença neurodegenerativa, diante da presença de uma alta carga de hipodensidade da substância branca, é diferente.

Estudos demonstram que a perda de oligodendrócitos devido ao aumento das concentrações da  $\beta$ -amilóide, pode contribuir para a desmielinização da substância branca e consequente degeneração (Sachdev et al. 2013; Levit, Hachinski & Whitehead, 2020). A

desregulação glial como uma característica comum da DA, sugere potenciais mecanismos inflamatórios pelos quais a substância branca pode ser danificada diretamente (Sachdev et al. 2013; Raj et al. 2017), independentemente das placas senis da substância cinzenta e dos emaranhados neurofibrilares, característicos da DA (Serrano-Pozo et al. 2011).

Ainda são poucos os estudos que possam confirmar se estas lesões se configurariam como um dano primário associado ao próprio processo degenerativo, ou secundário diante da presença de fatores de risco cardiovasculares (Agosta et al. 2011). Entretanto, independente da ordem de surgimento da lesão, essas características patológicas individuais produzem resultados heterogêneos na aplicabilidade da TDCS (Liu et al., 2017). Pois, se levarmos em consideração que o aumento das concentrações dos oligômeros de  $\beta$ -amilóide estão relacionados à interrupção da plasticidade sináptica e à inibição da LTP (Shankar et al., 2008; Lauren et al., 2009), a cascata inflamatória que se segue após a desregulação glial, interfere diretamente nos mecanismos de neuroplasticidade que deveriam ser potencializados pela corrente.

Em relação as outras variáveis elencadas como preditoras (o tempo de diagnóstico, o uso de memantina e o nível de reserva cognitiva), apesar dos resultados não terem apontado algum tipo de influência sobre as respostas cognitivas, não podemos descartar que estas são aspectos que contribuem, também para a heterogeneidade individual dos estados cerebrais prévios a neuromodulação.

## **9. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Doença de Alzheimer é atualmente considerada uma das maiores ameaças ao fenômeno do envelhecimento humano. Diz respeito a uma doença neurodegenerativa de início insidioso, curso lento e progressivo com significativa perda funcional. A principal linha de tratamento, atualmente, é farmacológica. Entretanto muitos estudos vêm demonstrando a eficácia da estimulação cognitiva no tratamento coadjuvante da doença neurodegenerativa. Dentre elas, se destacam a TDCS e a Intervenção Cognitiva.

Em revisão da literatura foram encontradas poucas evidências que avaliassem a eficácia destas duas alternativas de forma conjunta. Além disso, diante da grande variabilidade de resultados entre os estudos que utilizaram a TDCS isolada, esta pesquisa buscou analisar a influência das variáveis intervenientes a resposta clínica de sujeitos submetidos a estimulação cognitiva.

Apesar de quatro das cinco hipóteses deste estudo terem sido rejeitadas, os resultados aqui apresentados são importantes, para incitar a discussão sobre a grande variabilidade de

ensaios clínicos utilizando a TDCS. A maioria dos estudos que avaliam a eficácia da TDCS isolada ou associada a algum tipo de IC, treino cognitivo ou reabilitação, utilizam um design aleatório, grupos de controle e cegamento. Estas características são importantes para conferir qualidade metodológica e no futuro uma aplicabilidade clínica a terapêutica. Entretanto, os estudos divergem quanto as áreas estimuladas, número de sessões, o tempo de duração e até mesmo qual medida cognitiva a ser avaliada.

Ademais, o momento de avaliação também é uma discrepância entre os estudos que utilizam a TDCS, produzindo resultados variados e inviabilizando uma conclusão definitiva sobre a sustentabilidade dos efeitos da estimulação (Aguirre et al., 2013; Hsu et al., 2015; Liu et al., 2017). Resultados negativos são importantes para que sejam identificadas quais características metodológicas relacionadas a terapêutica não funcionam e porquê.

Como limitações importantes a serem relatadas, temos primeiramente o tamanho amostral. A presente pesquisa teve uma perda considerável de sujeitos entre o início do rodízio e a fase de análise de dados, e uma vez que o estudo se trata de um ensaio clínico com uma amostra patológica, a reposição destes pacientes em tempo abio tornou-se inviável.

Outra provável limitação esta relacionada ao referencial teórico. Existe a possibilidade de um viés de publicação em estudos que utilizam a TDCS na DA. Hsu et al., (2015) em sua metaanálise, apesar de terem realizado um procedimento padrão para ajustar o tamanho médio dos efeitos, encontraram resultados que foram vistos como tendenciosos. Além disso, a cultura da não publicação de estudos com resultados negativos dificulta a homogeneidade dos protocolos de estimulação.

Espera-se que em estudos futuros as lacunas metodológicas aqui apresentadas sejam superadas ou minimizadas o máximo possível. É importante avaliar alterações estruturais e funcionais no cérebro patológico da DA e o quanto estas podem resultar em respostas qualitativamente diferentes à estimulação cerebral. Além disso, desenhos experimentais com análises de subgrupos, que incluam gradientes da gravidade clínica da doença, são importantes para identificar as populações-alvo que mais se beneficiam dessa terapêutica.

Por fim, é imprescindível investigar de forma mais clara quais são os mecanismos neurais subjacentes dos efeitos positivos induzidos pela TDCS, principalmente quando esta é realizada “online” associada a outro tipo de estimulação cognitiva.

## REFERÊNCIAS

- Agosta, F., Pievani, M., Sala, S., Geroldi, C., Galluzzi, S., Frisoni, G. B., & Filippi, M. (2011). White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy. *Radiology*, 258(3), 853-863. doi: 10.1148/radiol.10101284
- Aguirre, E., Woods, R. T., Spector, A., & Orrell, M. (2013). Cognitive stimulation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing research reviews*, 12(1), 253-262. doi: 10.1016/j.arr.2012.07.001
- Alves, J., Magalhães, R., Thomas, R. E., Gonçalves, O. F., Petrosyan, A., and Sampaio, A. (2013). Is there evidence for cognitive intervention in Alzheimer disease? A systematic review of efficacy, feasibility, and cost-effectiveness. *Alzheimer DisAssocDisord* 27, 195–203. doi:10.1097/WAD.0b013e31827bda55.
- Alzheimer's Association. (2018). 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 14(3), 367-429.
- Andrade, S. M., de Oliveira, E. A., Alves, N. T., dos Santos, A. C. G., de Mendonça, C. T. P. L., Sampaio, D. D. A., ... & Carvalho, J. (2018). Neurostimulation combined with cognitive intervention in alzheimer's disease (NeuroAD): study protocol of double-blind, randomized, factorial clinical trial. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 334.
- Andrade, S. M., Mendonça, C. T. P. L. de, Pereira, T. C. L., Fernandez-Calvo, B., Araújo, R. C. N., and Alves, N. T. (2016). Adjuvant transcranial direct current stimulation for treating Alzheimer's disease: A case study. *Dementia & Neuropsychologia* 10, 156–159. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1002013.
- André, S., Heinrich, S., Kayser, F., Menzler, K., Kesselring, J., Khader, P. H., et al. (2016). At-home tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex improves visual short-term memory in mild vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 369, 185–190. doi:10.1016/j.jns.2016.07.065.
- Associação Americana de Psiquiatria. (2014). *DSM-5: Manual e diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Artmed. Editora.
- Atri, A., Frölich, L., Ballard, C., Tariot, P. N., Molinuevo, J. L., Boneva, N., ... & Cummings, J. L. (2018). Effect of idalopirdine as adjunct to cholinesterase inhibitors on change in cognition in patients with Alzheimer disease: three randomized clinical trials. *Jama*, 319(2), 130-142. doi: 10.1001/jama.2017.20373

- 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. *J Alzheimers Dis* 57, 37-43. doi: 10.3233/JAD-161168.
- Belleville, S., Clément, F., Mellah, S., Gilbert, B., Fontaine, F., &Gauthier, S. (2011). Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain* 134, 1623–1634. doi: 10.1093/brain/awr037
- Bellgowan, P. S. F., Buffalo, E. A., Bodurka, J., and Martin, A. (2009). Lateralized spatial and object memory encoding in entorhinal and perirhinal cortices. *Learn. Mem.* 16, 433–438. doi: 10.1101/lm.1357309
- Bentwitch, J., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Shorer, R., Peretz, R., Khaigrekht, M., et al. (2011). Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J. Neural. Transm.* 118, 463–471. doi: 10.1007/s00702-010-0578-1
- Birks, J. S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (1).
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., ... Priori, A. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 5(3), 223–230. doi:10.1016/j.brs.2011.06.006
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's disease: past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9-10), 818-831. doi: 10.1017/S135561771700100X
- Briggs, R., Kennelly, S. P., & O'Neill, D. (2016). Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical medicine*, 16(3), 247. doi: 10.7861/clinmedicine.16-3-247
- Bright, J., Hussain, S., Dang, V., Wright, S., Cooper, B., Byun, T., ... & Griswold-Prenner, I. (2015). Human secreted tau increases amyloid-beta production. *Neurobiology of aging*, 36(2), 693-709. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.007
- Brucki, S. M. D., & Porto, C. S. (2017). Doença de Alzheimer. In E. C. Miotto (Ed.), *Neuropsicologia Clínica* (2a, pp. 252–258). Rio de Janeiro: Roca.
- Brucki, S. M., Nittrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H., Ivan, H., & Okamoto, I. H. (2003). Sugestões para o Uso do MiniExame do Estado Mental no Brasil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 61(3), 777–781. doi: 10.1590/s0004-282x2003000500014

- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... & Ferrucci, R. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain stimulation*, 5(3), 175-195. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanao, T. A., de Oliveira, J. F., Vieira, G. P., et al. (2011). Sertraline vs. Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Trial--SELECT TDCS: design, rationale and objectives. *ContempClin Trials* 32, 90–98. doi:10.1016/j.cct.2010.09.007.
- Buschert, V., Bokde, A. L. W., & Hampel, H. (2010). Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 6(9), 508–517. doi:10.1038/nrneurol.2010.113
- 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 Alzheimer's: randomized-controlled trial. *Alzheimer's research & therapy*, 8(1), 1. doi: 10.1186/s13195-016-0180-3
- Cavalcanti, J. L. S., & Engelhardt, E. (2012). Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. *Rev Bras Neurol*, 48 (4): 21-29.
- Chiti, A., Cecchi, P., Pesaresi, I., Orlandi, G., Giannini, N., Gialdini, G., Terni, E., Tognoni, G., Volpi, L., Pagni, C., Ghicopulos, I., Siciliano, G., Dotti, M. T., Federico, A., Poggesi, A., Salvadori, E., Pantoni, L., Inzitari, D., Cosottini, M. & Bonuccelli, U (2018). Functional magnetic resonance imaging with encoding task in patients with mild cognitive impairment and different severity of leukoaraiosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 282, 126-131. doi: 10.1016/j.psychresns.2018.06.012
- Chiti, A., Cecchi, P., Pesaresi, I., Orlandi, G., Giannini, N., Gialdini, G., ... & Ghicopulos, I. (2018). Functional magnetic resonance imaging with encoding task in patients with mild cognitive impairment and different severity of leukoaraiosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 282, 126-131. doi:10.1016/j.psychresns.2018.06.012
- Clare, L., Woods, R. T. (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological rehabilitation*, 14(4), 385-401. Doi: 10.1080/09602010443000074
- 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, 38. doi: 10.3389/fnagi.2014.00038

- Dobbs, A. R., and Rule, B. G. (1989). Adult age differences in working memory. *Psychol. Aging* 4, 500–503. doi: 10.1037/0882-7974.4.4.500
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., ... & Broich, K. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, 12(3), 292-323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002
- Engelhardt, E., Tocque, C., André, C., Moreira, D. M., Okamoto, I. H., & de Sá Cavalcanti, J. L. (2011). Demência vascular. Critérios diagnosticos e exames complementares. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(1), 49-77.
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American journal of roentgenology*, 149(2), 351-356.
- Fernández-Calvo, B., Contador, I., Ramos, F., Olazarán, J., Mograbi, D. C., & Morris, R. G. (2015). Effect of unawareness on rehabilitation outcome in a randomised controlled trial of multicomponent intervention for patients with mild Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil* 25, 448–477. 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 en nuevas tecnologías en pacientes con demencia tipo Alzheimer. *Psicothema* 2011. Vol. 23, nº 1, pp. 44-50.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., ... Scazufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, 366(9503), 2112–2117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
- 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
- Feurra, M., Pasqualetti, P., Bianco, G., Santarnecchi, E., Rossi, A., & Rossi, S. (2013). P 154. State dependent effects of transcranial alternating current stimulation of the motor system: What you think matters. *Clinical Neurophysiology*, 124(10), e137-e138. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1414-13.2013
- Field, A. (2009). *Descobriendo a estatística usando o SPSS*. Porto Alegre: Artmed. Folstein,
- Folstein, M. F., 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.

- 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.
- Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2007). Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology - perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3(7), 383-393. Doi: 10.1038/ncpneuro0530
- 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(8), 611-627. doi: 10.1016/j.exger.2011.04.001
- Gabrieli, J. D. E., Desmond, J. E., Demb, J. B., Wagner, A. D., Stone, M. V., Vaidya, C. J., et al. (1996). Functional magnetic resonance imaging of semantic memory processes in the frontal lobes. *Psychol. Sci.* 7, 278–283. doi: 10.1111/j.1467-9280.1996.tb00374.x
- Ganguli, M., Blacker, D., Blazer, DG, Grant, I., Jeste, DV, Paulsen, JS, ... e Sachdev, PS (2011). Classificação de distúrbios neurocognitivos no DSM-5: um trabalho em andamento. doi: 10.1016/j.exger.2011.04.001
- García-Alberca, J. M. (2015). Cognitive intervention therapy as treatment for behaviour disorders in Alzheimer disease: evidence on efficacy and neurobiological correlations. *Neurologia* 30, 8–15. doi:10.1016/j.nrl.2012.10.002
- Greenberg, D. A., Aminoff, M. J., & Simon, R. P. (2014). *Neurologia clínica (8a)*. Porto Alegre: AMGH Editora.
- Grossberg, G. T. (2003). Cholinesterase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease: Getting On and Staying On. *Current therapeutic research*, 64(4), 216-235. doi: 10.1016/S0011-393X(03)00059-6
- Hamidi, M., Tononi, G., and Postle, B. R. (2009). Evaluating the role of prefrontal and parietal cortices in memory-guided response with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 47, 295–302. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.026
- Hampel, H., Wilcock, G., Andrieu, S., Aisen, P., Blennow, K., Broich, K., ... & Lovestone, S. (2011). Biomarkers for Alzheimer's disease therapeutic trials. *Progress in neurobiology*, 95(4), 579-593. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.11.005
- Hampstead, B. M., Stringer, A. Y., Stilla, R. F., Deshpande, G., Hu, X., Moore, A. B., et al. (2011). Activation and effective connectivity changes following explicit-memory

- training for face-name pairs in patients with mild cognitive impairment: a pilot study. *Neurorehabil. Neural Repair* 25, 210–222. doi: 10.1177/1545968310382424
- 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. *Clinical interventions in aging*, 3(2), 211.
- Heneka, MT, Carson, MJ, El Khoury, J., Landreth, GE, Brosseron, F., Feinstein, DL, ... & Herrup, K. (2015). Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *The Lancet Neurology*, 14 (4), 388-405.
- Higgins, J.P.T., & Green, S. (2011). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. *The Cochrane Collaboration*. Recuperado em 20 de abril de 2013, de: <http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>.
- Hogan, D. B., Bailey, P., Black, S., Carswell, A., Chertkow, H., Clarke, B., ... Thorpe, L. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *Canadian Medical Association Journal*, 179(10), 1019–1026. doi:10.1503/cmaj.081103
- 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. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016
- Huang Y. & Mucke L. (2012) Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cell*, 148: 1204-1222. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.040
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British journal of psychiatry*, 140(6), 566-572. doi: 10.1192/bjp.140.6.566
- Huisa, B. N., Thomas, R. G., Jin, S., Oltersdorf, T., Taylor, C., & Feldman, H. H. (2019). Memantine and Acetylcholinesterase Inhibitor Use in Alzheimer's Disease Clinical Trials: Potential for Confounding by Indication. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint), 1-7. doi: 10.3233/JAD-180684
- Im, J. J., Jeong, H., Bikson, M., Woods, A. J., Unal, G., Oh, J. K., ... & Chung, Y. A. (2019). Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Brain stimulation*, 12(5), 1222-1228. doi: 10.1016/j.brs.2019.06.003

- Inouye, K., & Oliveira, G.H., (2004). Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para doença de Alzheimer. *Infarma*, v.15, nº 11-12.
- Jeong, Y. J., Yoon, H. J., & Kang, D. Y. (2017). Assessment of change in glucose metabolism in white matter of amyloid-positive patients with Alzheimer disease using F-18 FDG PET. *Medicine*, 96(48). doi: 10.1097/MD.00000000000009042
- Kalaria, R. N., Maestre, G. E., Arizaga, R., Friedland, R. P., Galasko, D., Hall, K., ... & Prince, M. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *The Lancet Neurology*, 7(9), 812-826. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70169-8
- Kaushik, S. & Cuervo, AM (2015). Proteostasis e envelhecimento. *Nature Medicine* , 21(12), 1406-1415.
- Kawashima, R., Hiller, D. L., Sereda, S. L., Antonczak, M., Serger, K., Gannon, D., et al. (2015). SAIDO learning as a cognitive intervention for dementia care: a preliminary study. *J Am Med Dir Assoc* 16, 56–62. doi:10.1016/j.jamda.2014.10.021.
- 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 Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 275. Doi: 10.3389/fnagi.2014.00275
- Khedr, E. M., Salama, R. H., Abdel Hameed, M., Abo Elfetoh, N., & Seif, P. (2019). Therapeutic role of transcranial direct current stimulation in Alzheimer disease patients: double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurorehabilitation and neural repair*, 33(5), 384-394. doi: 10.1177/1545968319840285
- Kirov, R., Weiss, C., Siebner, H. R., Born, J., & Marshall, L. (2009). Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(36), 15460-15465. doi: 10.1073/pnas.0904438106
- Laurén, J., Gimbel, D. A., Nygaard, H. B., Gilbert, J. W., & Strittmatter, S. M. (2009). Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid- $\beta$  oligomers. *Nature*, 457(7233), 1128-1132. doi: 10.1038/nature07761
- Levit, A., Hachinski, V., & Whitehead, S. N. (2020). Neurovascular unit dysregulation, white matter disease, and executive dysfunction: the shared triad of vascular cognitive impairment and Alzheimer disease. *GeroScience*, 1-21. doi: 10.1007/s11357-020-00164-6

- Li, L. M., Uehara, K., & Hanakawa, T. (2015). The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 181. doi: 10.3389/fncel.2015.00181
- Liu, C. S., Rau, A., Gallagher, D., Rajji, T. K., Lanctot, K. L., & Herrmann, N. (2017). Using transcranial direct current stimulation to treat symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurodegenerative disease management*, 7(5), 317-329. doi: 10.2217/nmt-2017-0021
- Lockhart, SN & Decarli, C. (2014). Structural imaging measures of brain aging. *Neuropsychol. Rev.* 24(3), 271–289. doi: 10.1007/s11065-014-9268-3
- Luchsinger, J. A., & Mayeux, R. (2004). Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Current atherosclerosis reports*, 6(4), 261-266.
- M. F., 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. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Maia, A. L. G., Godinho, C., Ferreira, E. D., Almeida, V., Schuh, A., Kaye, J., & Chaves, M. L. F. (2006). Aplicação da versão brasileira da escala de avaliação clínica da demência (Clinical Dementia Rating-CDR) em amostras de pacientes com demência. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 64(2B), 485-489.
- Manfrin, A., & Schmidt, S. (2006). Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Marôco, J. (2014). *Análise Estatística com o SPSS Statistics*. (6a ed.). Pêro Pinheiro: Report Number.
- Martin, D. M., Liu, R., Alonzo, A., Green, M., & Loo, C. K. (2014). Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Experimental brain research*, 232(10), 3345-3351. doi: 10.1093/arclin/acx092
- Matsunaga, S., Kishi, T. & Iwata, N. (2015). Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(5). doi: 10.1093/ijnp/pyu115
- Mayeux, R. (2010). Early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 362(23), 2194-2201. doi: 10.1056/NEJMcp0910236
- 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. doi: 10.1212/wnl.34.7.939
- Mendonça, C. T. P. L. de, Alves, N. T., & Fernández-Calvo, B. (2017). Doença de Alzheimer: do diagnóstico ao tratamento tradicional. In S. M. Andrade (Ed.), *Fisioterapia e Neurociências: práticas baseadas em evidências* (1a, pp. 20–32). Pará de Minas: VirtualBooks Editora.
- Migliaccio, R., Agosta, F., Possin, K. L., Rabinovici, G. D., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2012). White matter atrophy in Alzheimer's disease variants. *Alzheimer's & Dementia*, 8, S78-S87. doi: 10.1016/j.jalz.2012.04.010
- Morris, J. C. (1991). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and. Young, 41, 1588-1592. doi: 10.1212/wnl.43.11.2412-a
- Nemy, M., Cedres, N., Grothe, M. J., Muehlboeck, J. S., Lindberg, O., Nedelska, Z., ... & Teipel, S. (2020). Cholinergic white matter pathways make a stronger contribution to attention and memory in normal aging than cerebrovascular health and nucleus basalis of Meynert. *NeuroImage*, 116607. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116607
- 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. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karakoese, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., & Paulus, W. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 97(4), 3109-3117. doi: 10.1152/jn.01312.2006
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *ClinNeurophysiol*, 114 (11), 2220-2. doi: 10.1016/s1388-2457(03)00235-9
- Nyberg, L., Dahlin, E., Stigsdotter Neely, A., and Bäckman, L. (2009). Neural correlates of variable working memory load across adult age and skill: dissociative patterns

- within the fronto-parietal network. *Scand. J. Psychol.* 50, 41–46. doi: 10.1111/j.1467-9450.2008.00678.x
- Okamoto, I. H. (2016). Doença de Alzheimer. In P. H. F. Bertolucci, H. B. Ferraz, O. G. P. Barsottini, & J. L. Pedroso (Eds.), *Neurologia: Diagnóstico e Tratamento* (2a ed, pp. 85–108). Barueri: Manole.
- Olanrewaju, O., Clare, L., Barnes, L., & Brayne, C. (2015). A multimodal approach to dementia prevention: A report from the Cambridge Institute of Public Health. *AlzheimersDement (NY)* 1, 151–156. doi:10.1016/j.trci.2015.08.003.
- Olazarán, J., Reisberg, B., Clare, L., Cruz, I., Peña-Casanova, J., Del Ser, T., et al. (2010). Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30, 161–178. doi:10.1159/000316119.
- Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Clare, L., Morris, S. B., Espert, R., Tirapu, J., & Sánchez-SanSegundo, M. (2018). Differential effects of cognition-focused interventions for people with Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology*, 32(6), 664. doi: 10.1037/neu0000449
- Penolazzi, B., Bergamaschi, S., Pastore, M., Villani, D., Sartori, G., Mondini, S. (2015). Transcranial direct current stimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: A case study. *NeuropsycholRehabil* 25, 799–817. doi:10.1080/09602011.2014.977301.
- Rabey, J. M., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Gonen, O., Marton, R. G., & Khaigreht, 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
- Raj, D., Yin, Z., Breur, M., Doorduyn, J., Holtman, I. R., Olah, M., ... & Van Dam, D. (2017). Increased White matter inflammation in aging-and Alzheimer's disease. *Brain Front Mol Neurosci* 10: 206. doi: 10.3389/fnmol.2017.00206
- Ramis, L., Valls Pedret, C., Bartrés Faz, D., Caprile, C., Solé Padullés, C., Castellví, M., ... & Molinuevo, J. L. (2011). Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Revista Neurologia*, 195-201.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137. doi: 10.1038/nrneurol.2011.2

- 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. doi: 10.1176/ajp.141.11.1356
- Sachdev PS, Zhuang L, Braidy N, Wen W (2013) Is Alzheimer's a disease of the white matter? *Curr Opin Psychiatry* 26:244– 251.
- Sayeg, N. (2015). Doença de Alzheimer prodromática. MCI, biomarcadores, prevenção e novas drogas. *Rev Bras Med*, 72(5), 217-226.
- 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. *Braz J Med Biol Res* 34(10). doi: 10.1590/s0100-879x2001001000009
- Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC medicine*, 8(1), 18. doi: 10.1016/j.ijsu.2011.10.001
- Sen, P., Shah, P. P., Nativio, R., & Berger, S. L. (2016). Epigenetic mechanisms of longevity and aging. *Cell*, 166(4), 822-839. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.050
- Serra, L., Musicco, M., Cercignani, M., Torso, M., Spanò, B., Mastropasqua, C., ... & Caltagirone, C. (2015). Cognitive reserve and the risk for Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Neurobiology of aging*, 36(2), 592-600. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.010
- Serrano-Pozo A, Mielke ML, Gómez-Isla T et al (2011b) Reactive glia not only associates with plaques but also parallels tangles in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 179:1373–1384.
- Shankar, G. M., Li, S., Mehta, T. H., Garcia-Munoz, A., Shepardson, N. E., Smith, I., ... & Regan, C. M. (2008). Amyloid- $\beta$  protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nature medicine*, 14(8), 837-842. doi: 10.1038/nm1782
- Smith EE (2017) Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin Sci* 131:1059–1068. <https://doi.org/10.1042/CS20160607>
- Snowden, J. (2013). The neuropsychological presentation of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. In J. M. Gurd, U. Kischka, & J. C. Marshall (Eds.), *The Handbook of Clinical Neuropsychology* (2a, pp. 561–584). New York: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199234110.003.028>

- Souza, L. C. D., Sarazin, M., Teixeira Júnior, A. L., Caramelli, P., Santos, A. E. D., & Dubois, B. (2014). Biological markers of Alzheimer's disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 72(3), 227-231.
- Speer, M. E., & Soldan, A. (2015). Cognitive reserve modulates ERPs associated with verbal working memory in healthy younger and older adults. *Neurobiology of aging*, 36(3), 1424-1434. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.025
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... & Park, D. C. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. Doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6
- Takada L. T., Nitrini R. (2012). D A h - E : C (Org.) *Doença de Alzheimer* (p. 252-258). Porto Alegre, RS: Artmed Editora Ltda.
- Tepper, K. (2014). Oligomer formation of tau hiperfosforilated in cells. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*, 25-33. doi: 10.1074/jbc.M114.611368
- Toledo JB, Arnold SE, Raible K et al (2013) Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain* 136:2697–2706. doi.org/10.1093 /brain/awt188
- Ventura, A. L., Abreu, P. A., Freitas, R. C., Sathler, P. C., Loureiro, N., & Castro, H. C. (2010). Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo *Arch. clin. psychiatry*, 37(2), 66-72.
- Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjogren, M., ... & Pasquier, F. (2001). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, 32(6), 1318-1322. doi: 10.1161/01.str.32.6.1318
- Waite, L. M. (2015). Treatment for Alzheimer's disease: has anything changed?. *Australian prescriber*, 38(2), 60.

- Wang, G. H., Wang, L. H., Wang, C., & Qin, L. H. (2018). Spore powder of *Ganoderma lucidum* for the treatment of Alzheimer disease: A pilot study. *Medicine*, 97(19). 10.1097/MD.00000000000010636
- Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., ... & Black, S. E. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, 12(8), 822-838. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- Xiao, S., Wang, T., Ma, X., Qin, Y., Li, X., Zhao, Z., et al. (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 Ageing* 46, 767–773. doi:10.1093/ageing/afx045.
- Yu, S. H., Park, S. D., & Sim, K. C. (2014). The Effect of tDCS on Cognition and Neurologic Recovery of Rats with Alzheimer's Disease. *Journal of Physical Therapy Science*, 26(2), 247–249. doi:10.1589/jpts.26.247
- Zlokovic BV (2011) Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 12:723–738. doi: 10.1038/nrn3114
- Zlomuzica, A., Dere, D., Binder, S., Silva M.A.S.,Huston, J. P.,& Dere, E. (2015). Neuronal histamine and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 1-11. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.05.007

**APÊNDICES**

## APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



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 avaliar os efeitos terapêuticos da estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada, comparados a grupo controle com corrente simulada. Tem como objetivos específicos os seguintes pontos: 1) identificar as alterações cognitivas, por meio da aplicação de bateria neuropsicológica, comparadas antes e após a terapia; 2) estudar as alterações funcionais concernentes às atividades de vida diária alcançadas com o tratamento; 3) mensurar as modificações fisiológicas ocorridas com a neuroestimulação, por meio do potencial evocado P300; 4) avaliar os níveis salivares do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) na linha de base e no final do protocolo de estimulação; 5) analisar e comparar os efeitos da TDCS ativa e simulada, quanto à evolução do prognóstico cognitivo e comportamental dos participantes, durante o seguimento; 6) caracterizar aspectos relacionados à segurança, efeitos adversos, viabilidade e eficácia da TDCS no tratamento da DA. 7) verificar o papel preditivo de fatores sócio-demográficos (idade, sexo e escolaridade) e clínicos (comorbidades, uso de medicamentos, grau de severidade da doença) no desempenho cognitivo dos envolvidos.

**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, de segunda a sexta-feira, 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 20 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 20 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](mailto: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)

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Testemunha



Polegar Direito

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador Responsável

Obs.: O sujeito da pesquisa ou seu representante e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do TCLE apondo suas assinaturas na última página do referido Termo.

**APÊNDICE B: Questionário Sociodemográfico**

Nome: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

Saúde, histórico de comorbidades:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tempo do diagnóstico: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Medicação, uso e dosagem:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Data de avaliação: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Rodízio: \_\_\_\_\_ Grupo: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE C: Questionário de Reserva Cognitiva**

<b>QUESTIONÁRIO DE RESERVA COGNITIVA (Modificada de Ramis et al. (2011))*</b>	
<b>1. Escolaridade</b>	
Não estudou	0
Ler e escrever (autodidata)	1
Até o 5º ano -Incompleto do Fundamental (<6 anos)	2
Ensino Fundamental Completo (≥ 6 anos)	3
Ensino Médio Completo - segundo grau (≥ 9 anos)	4
Ensino Superior (graduação / pós-graduação)	5
<b>2. Escolaridade dos pais (marcar o de maior escolaridade):</b>	
Não escolarizado	0
Fundamental incompleto ou completo	1
Secundários - segundo grau - ou superior	2
<b>3. Cursos de Formação</b>	
Nenhum	0
Um ou dois	1
Dois a cinco	2
Mais de cinco	3
<b>4. Ocupação laboral</b>	
<i>Não qualificado:</i> Operário não-especializado, trabalho no campo, jardineiro, servente, motorista, operador de call center, baby-sitter, empregada doméstica, inclui dona de casa, etc.	0
<i>Qualificado manual:</i> Artesão ou operário especializado, funcionário simples, cozinheiro, alfaiate, empregado de balcão, enfermeiro, militar ou forças policiais (de grau baixo), cabeleireiro, representante, etc.	1
<i>Qualificado não manual:</i> secretariado, comerciante, trabalhador intelectual, religioso, agente comercial, agente imobiliário, educador de infância, músico, militar ou forças policiais (de maior grau) etc.	2

<p><b>Profissional:</b> Gestor de pequena empresa, funcionário intelectual, profissional liberal qualificado, professor, empreendedor, médico, advogado, psicólogo, engenheiro, delegados, procurador, etc.</p>	3
<p><b>Profissional de alta responsabilidade:</b> Gestor de uma grande empresa, emprego de elevada responsabilidade, político, docente universitário, juiz, promotores, desembargador, cirurgião, pesquisador, etc.</p>	4
<p><b>5. Formação musical</b></p>	
<p>Não toca nenhum instrumento ou ouve música, frequentemente</p>	0
<p>Toca pouco (aficionado) ou ouve música, frequentemente</p>	1
<p>Educação musical formal</p>	2
<p><b>6. Línguas (mantém uma conversa)</b></p>	
<p>Somente língua materna</p>	0
<p>Duas línguas</p>	2
<p>Mais de duas línguas</p>	3
<p><b>7. Atividade de leitura</b></p>	
<p>Nunca</p>	0
<p>Ocasionalmente (inclui diário /um livro por ano ou ler um periódico)</p>	1
<p>Entre dois e cinco livros por ano ou ler diariamente um periódico</p>	2
<p>5 a 10 livros por ano</p>	3
<p>Mais de 10 livros por ano</p>	4
<p><b>8. Jogos intelectuais (xadrez, quebra-cabeça, palavras cruzadas)</b></p>	
<p>Nunca, alguma vez</p>	0
<p>Ocasionais (entre 1 e 5 por mês)</p>	1
<p>Frequente (mais de 5 por mês)</p>	2
<p>Muito frequente (mais de 10 por mês)</p>	3
<p>Diariamente</p>	4

<p><b>9. Outras atividades intelectuais</b> (ir a exposições, biblioteca ou outros eventos culturais; utilizar computador; escrever cartas ou documentos; gestão financeira; assistir aula/ palestra; fazer trabalhos manuais; fazer reparações domésticas):</p> <p>Nunca, alguma vez</p> <p>Ocasionais (entre 1 e 5 por mês)</p> <p>Frequente (mais de 5 por mês)</p> <p>Muito frequente (mais de 10 por mês)</p> <p>Diariamente</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>
<p><b>Total atividade intelectual</b></p>	<p><b>/31</b></p>
<p><b>1. Atividade social (grupos de convivência, clubes ...)</b></p> <p>Nunca</p> <p>Ocasional (entre 1 e 5 por mês)</p> <p>Frequente (mais de 5 por mês)</p> <p>Muito frequente (mais de 10 por mês)</p> <p>Diariamente</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>
<p><b>2 Jogos de tabuleiro (cartas, dominó, etc.)</b></p>	
<p>Nunca</p> <p>Ocasional (entre 1 e 5 por mês)</p> <p>Frequente (entre 6 e 10 meses)</p> <p>Muito frequente (mais de 10 por mês)</p> <p>Diariamente</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>
<p><b>3. Viagem (fora do estado)</b></p>	
<p>Nunca</p> <p>Ocasional (alguma vez)</p> <p>Frequente (uma vez por ano)</p> <p>Muito frequente (mais de 1 vez por ano)</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>

<b>4. Outras atividades Sociais</b> (Ir a restaurantes, shopping ou eventos musicais; frequentar a igreja/ outras atividades religiosas; fazer algum trabalho comunitário -voluntário ou não-; ir ao cinema; visitar casa de parentes e amigos):	
Nunca	0
Ocasional (entre 1 e 5 por mês)	1
Frequente (entre 6 e 10 meses)	2
Diariamente	3
<b>Total atividade social</b>	<b>/14</b>
<b>TOTAL RESERVA COGNITIVA</b>	<b>/45</b>

**ANEXOS**

## Anexo 1: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
PARAÍBA - CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** NEUROESTIMULAÇÃO APLICADA AO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: ENSAIO CLÍNICO, DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO

**Pesquisador:** Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 44388015.7.0000.5188

**Instituição Proponente:** Universidade Federal da Paraíba

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.157.734

**Data da Relatoria:** 23/07/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa egresso do Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, da pesquisadora Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os efeitos terapêuticos da estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada, comparados a grupo controle com corrente simulada.

Objetivos Secundários:

Identificar as alterações cognitivas, por meio da aplicação de bateria neuropsicológica, comparadas antes e após a terapia;

Estudar as alterações funcionais concernentes às atividades de vida diária alcançadas com o tratamento;

Mensurar as modificações fisiológicas ocorridas com a neuroestimulação, por meio do potencial

**Endereço:** UNIVERSITARIO S/N

**Bairro:** CASTELO BRANCO

**CEP:** 58.051-900

**UF:** PB

**Município:** JOAO PESSOA

**Telefone:** (83)3216-7791

**Fax:** (83)3216-7791

**E-mail:** eticaccs@ccs.ufpb.br